

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-512935

(P2025-512935A)

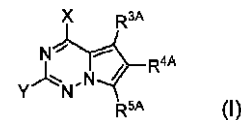
(43)公表日 令和7年4月22日(2025.4.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)		C 0 7 D 487/04		1 4 0 4 C 0 8 6	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)		C 0 7 D 487/04		C S P	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 K 31/53			
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 0 5	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全621頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-559025(P2024-559025)	(71)出願人	518219206		
(86)(22)出願日	令和5年4月7日(2023.4.7)		シャイ・セラピューティクス・エルエル		
(85)翻訳文提出日	令和6年11月28日(2024.11.28)		シー		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/065530		SHY THERAPEUTICS LLC		
(87)国際公開番号	WO2023/196975		アメリカ合衆国、ニューヨーク 1 0 5		
(87)国際公開日	令和5年10月12日(2023.10.12)		2 8、ハリソン、ベイツ・ロード 3 4		
(31)優先権主張番号	63/329,141	(74)代理人	100097456		
(32)優先日	令和4年4月8日(2022.4.8)		弁理士 石川 徹		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ヤロン アール. ハダリ		
(31)優先権主張番号	63/384,905		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5		
(32)優先日	令和4年11月23日(2022.11.23)		2 8 ハリソン ベイツ ロード 3 4		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	マイケル シュメルツラー		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		アメリカ合衆国 フロリダ州 3 3 7 1 2		
	最終頁に続く		セント. ピーターズバーグ ピネラス		
			ポイント ドル. エス. 2 2 7 0		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 がん、炎症性疾患、RAS病、及び線維性疾患の処置のためのRASスーパーファミリータンパク質と相互作用する化合物

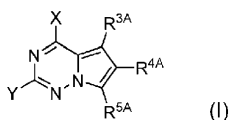
(57)【要約】

本明細書では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態、及びそれを含む薬学的組成物が提供される。



また、本明細書では、式Iの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を対象に投与することによって細胞標的の活性を調節する方法が提供される。さらに本明細書では、の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を対象に投与することによってがん、線維性疾患、及び炎症性疾患を処置する方法が提供される。

【化1】



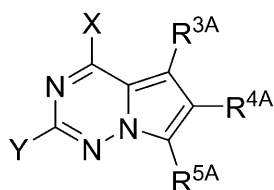
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



式 I

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または OR^{2A} であり；

Y は、イミダゾリル、ピリジニル、または 8 ～ 10 員縮合ヘテロアリールであり；

前記イミダゾリルは、1 個の R^{6A} 置換基で任意に置換されており、1 ～ 2 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

前記ピリジニルまたは前記 8 ～ 10 員縮合ヘテロアリールは、1 ～ 4 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルは、1 ～ 4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、 $-S(O)_2R^{15A}$ 、 $-P(O)R^{16A}R^{17A}$ 、または 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される前記 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは、5 ～ 6 員ヘテロアリールに縮合されており；

30

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、アリール、または 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、前記アリール及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 4 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、または CN であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置

50

換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン化置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{11A} は、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、または5～10員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

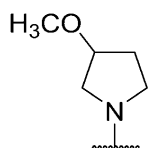
R^{14A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{15A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合したリン原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

XがOHまたは

【化2】



であり、YがN-メチルイミダゾリルであり、 R^{5A} がHである場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)。

【請求項2】

Y は、1 個の R^{6A} 置換基で任意に置換され、かつ 1 ～ 2 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されたイミダゾリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

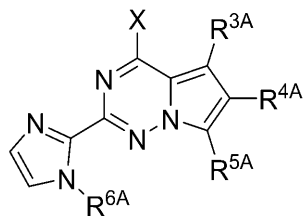
Y は、イミダゾリル環の窒素で 1 個の R^{6A} 置換基で置換され、かつイミダゾリル環の炭素で 1 ～ 2 個の R^{7A} 置換基で任意に置換された C 連結イミダゾリルである、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物は、式 I a の化合物：

【化 3】

10



式 I a

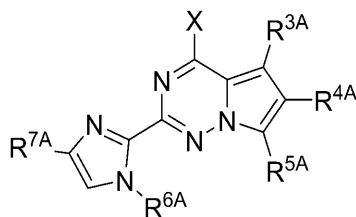
またはその薬学的に許容可能な形態である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物

20

【請求項 5】

前記化合物は、式 I b の化合物：

【化 4】



式 I b

30

またはその薬学的に許容可能な形態である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物

【請求項 6】

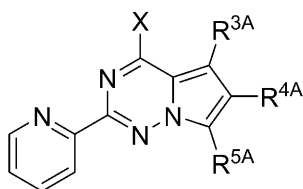
Y は、1 ～ 4 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されたピリジニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

前記化合物は、式 I c の化合物：

【化 5】

40



式 I c

50

またはその薬学的に許容可能な形態である、請求項 1 または請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Y は、1～4 個の R^{7A} 置換基で任意に置換された 8～10 員縮合ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

X は、 $-OR^{2A}$ である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

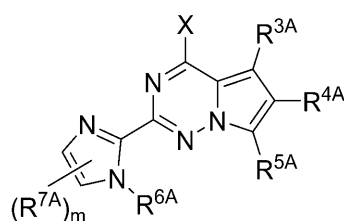
X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

式 I I の化合物：

10

【化 6】



式 I I

20

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-S(O)_2R^{15A}$ 、 $-P(O)R^{16A}R^{17A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される前記 3～6 員ヘテロシクロアルキルは、5～6 員ヘテロアリールに縮合されており；

30

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、5～10 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテ

50

ロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン化置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

10

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{15A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

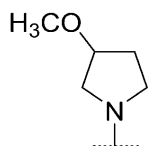
R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合したリン原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

m は、0、1または2であり；

X が OH または

30

【化7】



であり、 Y が N -メチルイミダゾリルであり、 R^{5A} が H である場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない）。

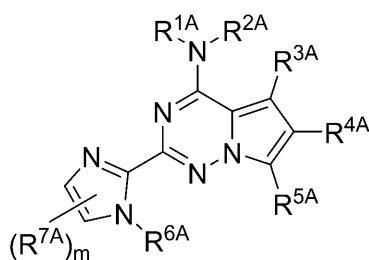
40

【請求項12】

式IIaの化合物：

50

【化 8】



式 I I a

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-S(O)_2 R^{15A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、5、6 または 9 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5、6、または 9 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5、6、または 9 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5、6、または 9 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

30

R^{6A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルは、ピオチンアミドで任意に置換されており；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6 員ヘテロアリール、ピオチンアミド、またはピオチン化置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{11A}R^{12A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ヘテロアルキルは、ピオチンアミドで任意に置換されており；

40

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシから

50

なる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{15A} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-4} ヘテロアルキルであり；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合したリン原子を含む 5 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

m は、0 または 1 である）。

【請求項 13】

R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、 $-NH_2$ 、

10

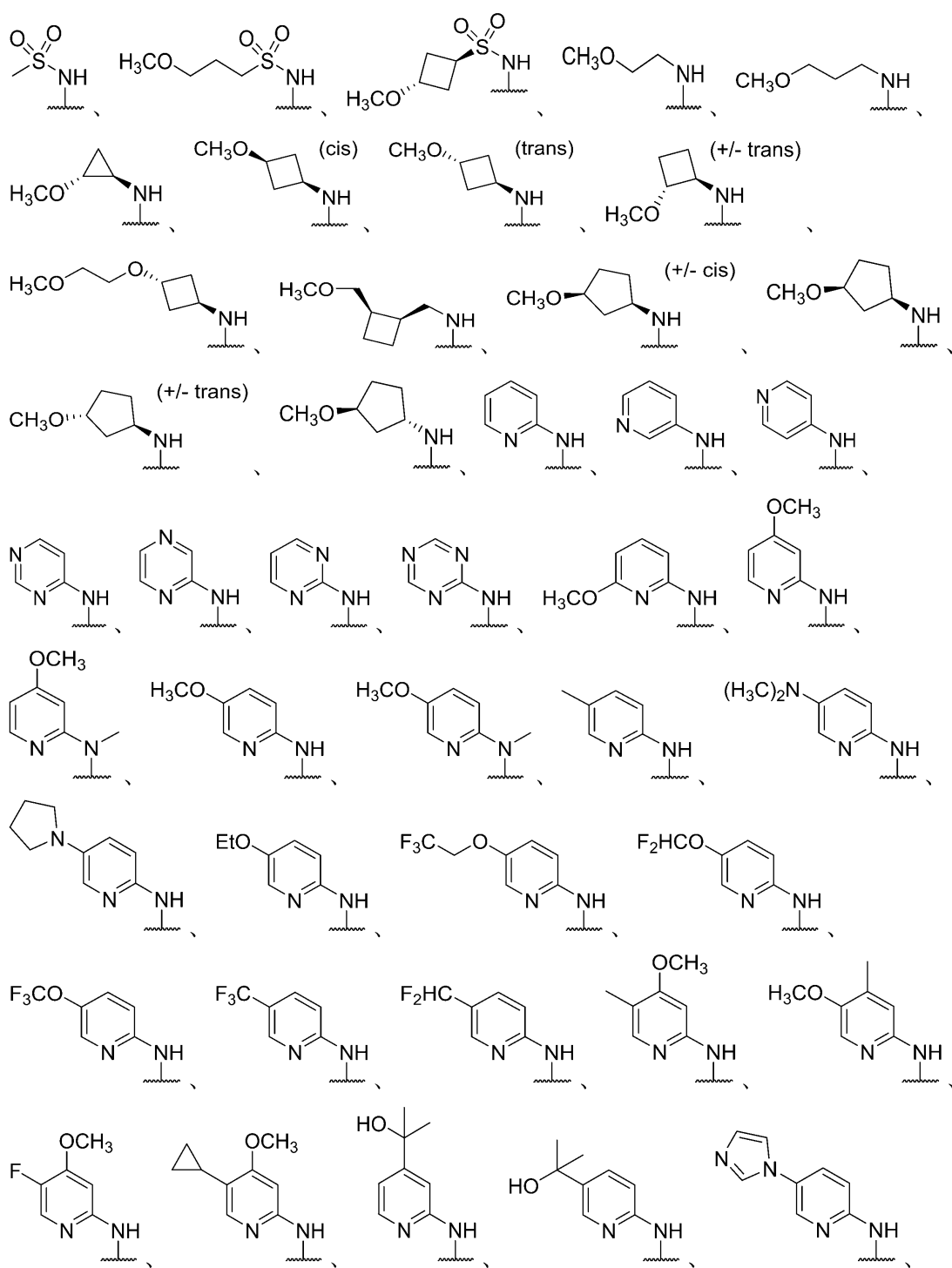
20

30

40

50

【化 9】



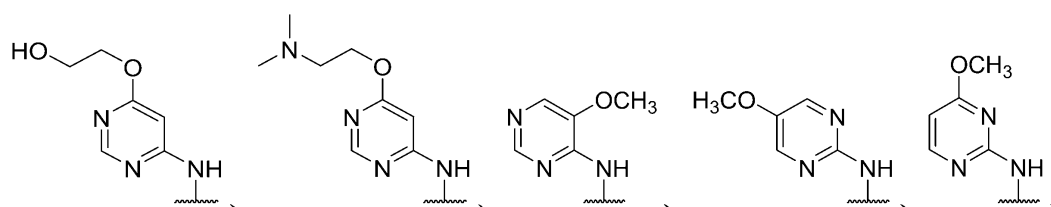
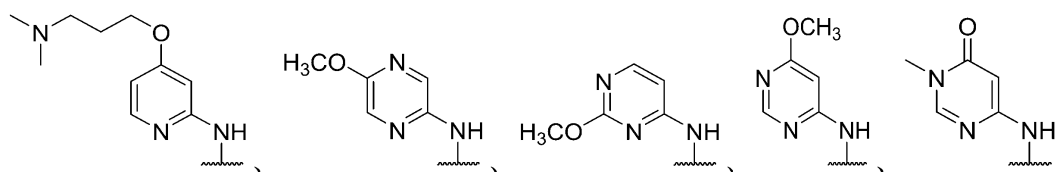
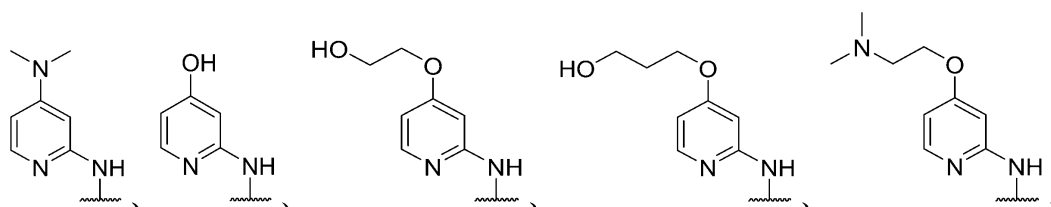
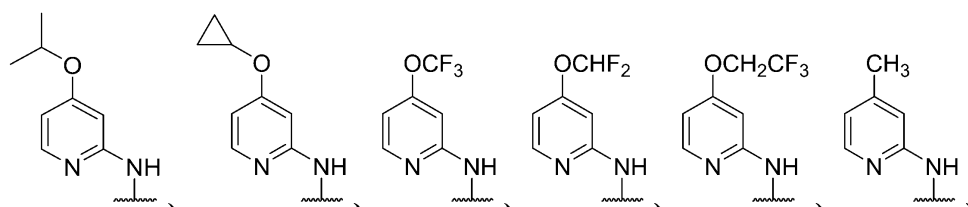
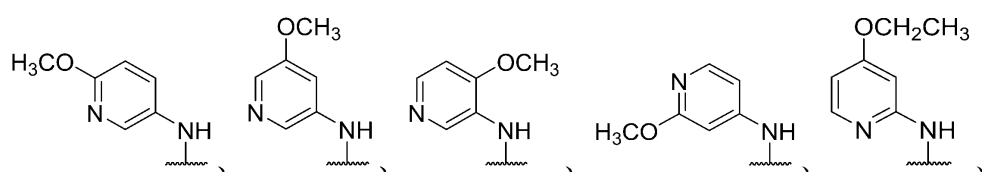
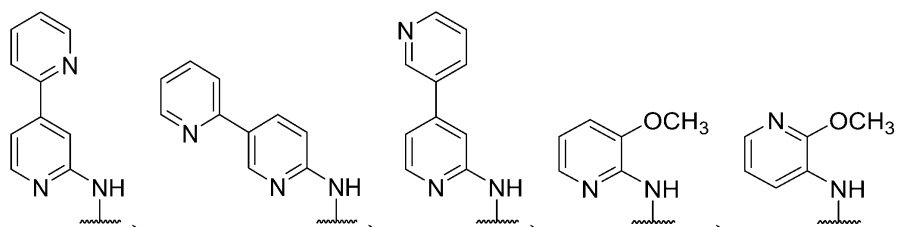
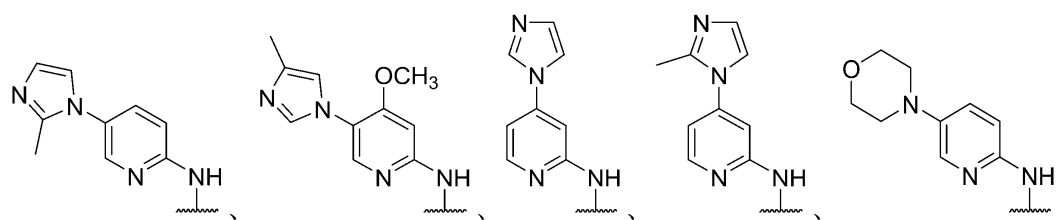
10

20

30

40

50



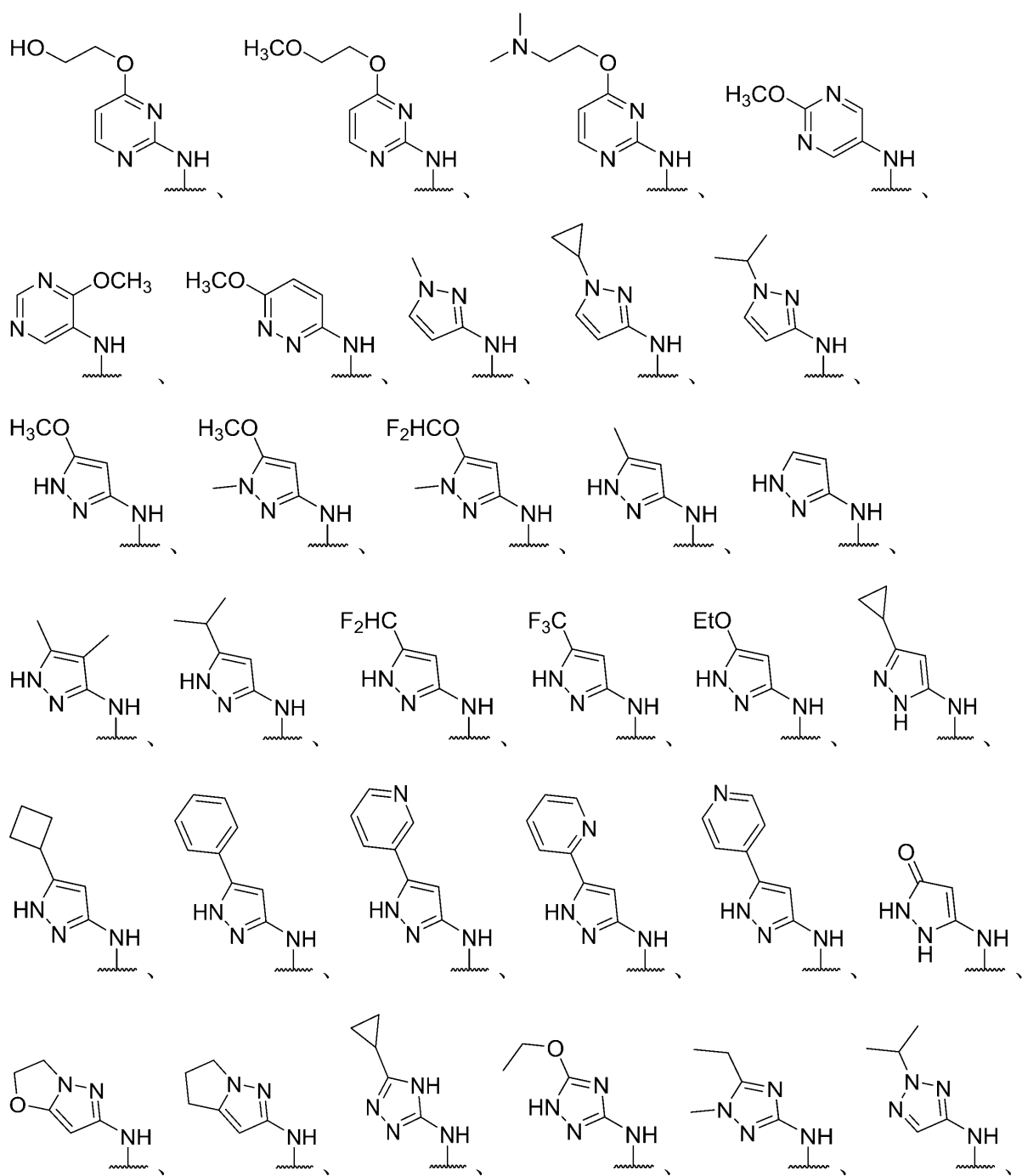
10

20

30

40

50



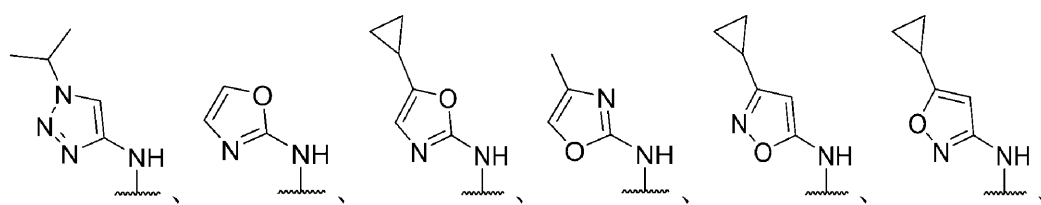
10

20

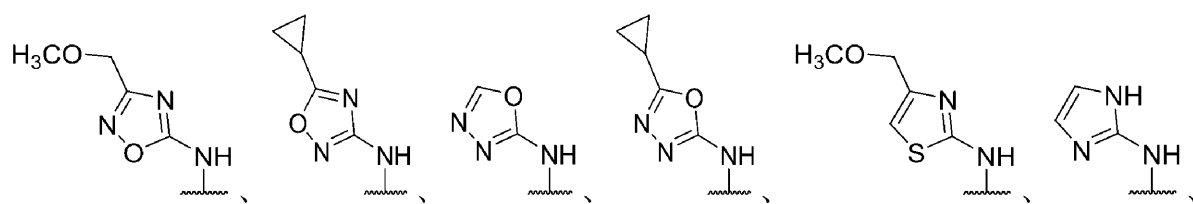
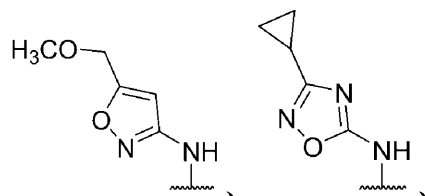
30

40

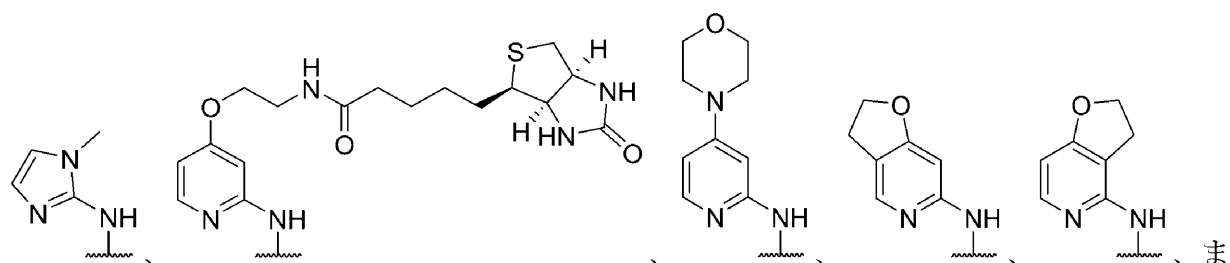
50



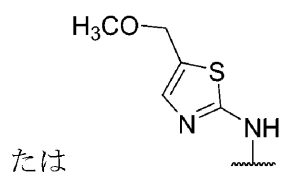
10



20



30



たは

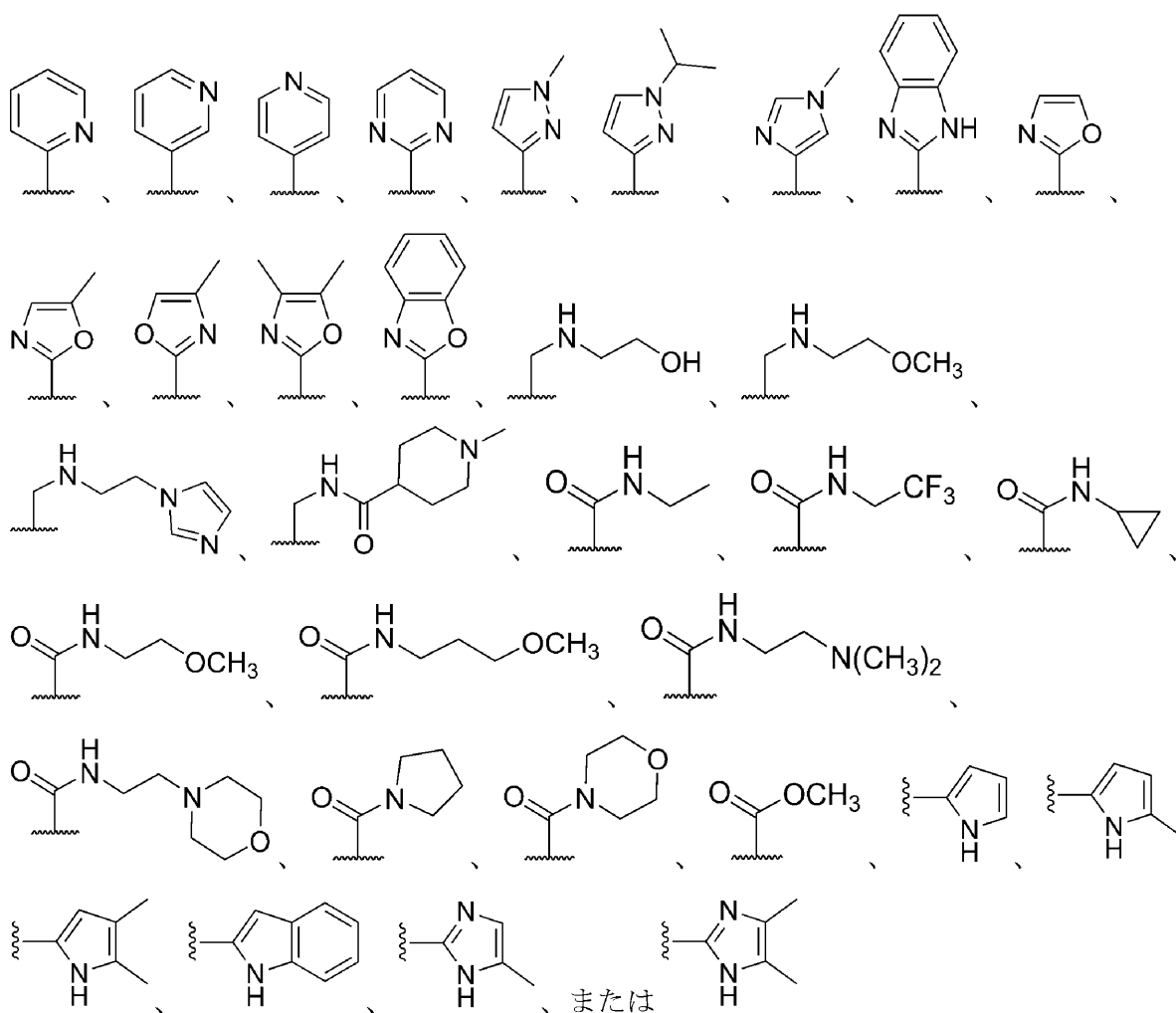
の構造を有し；

R^{3A}は、-CH₃、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

40

50

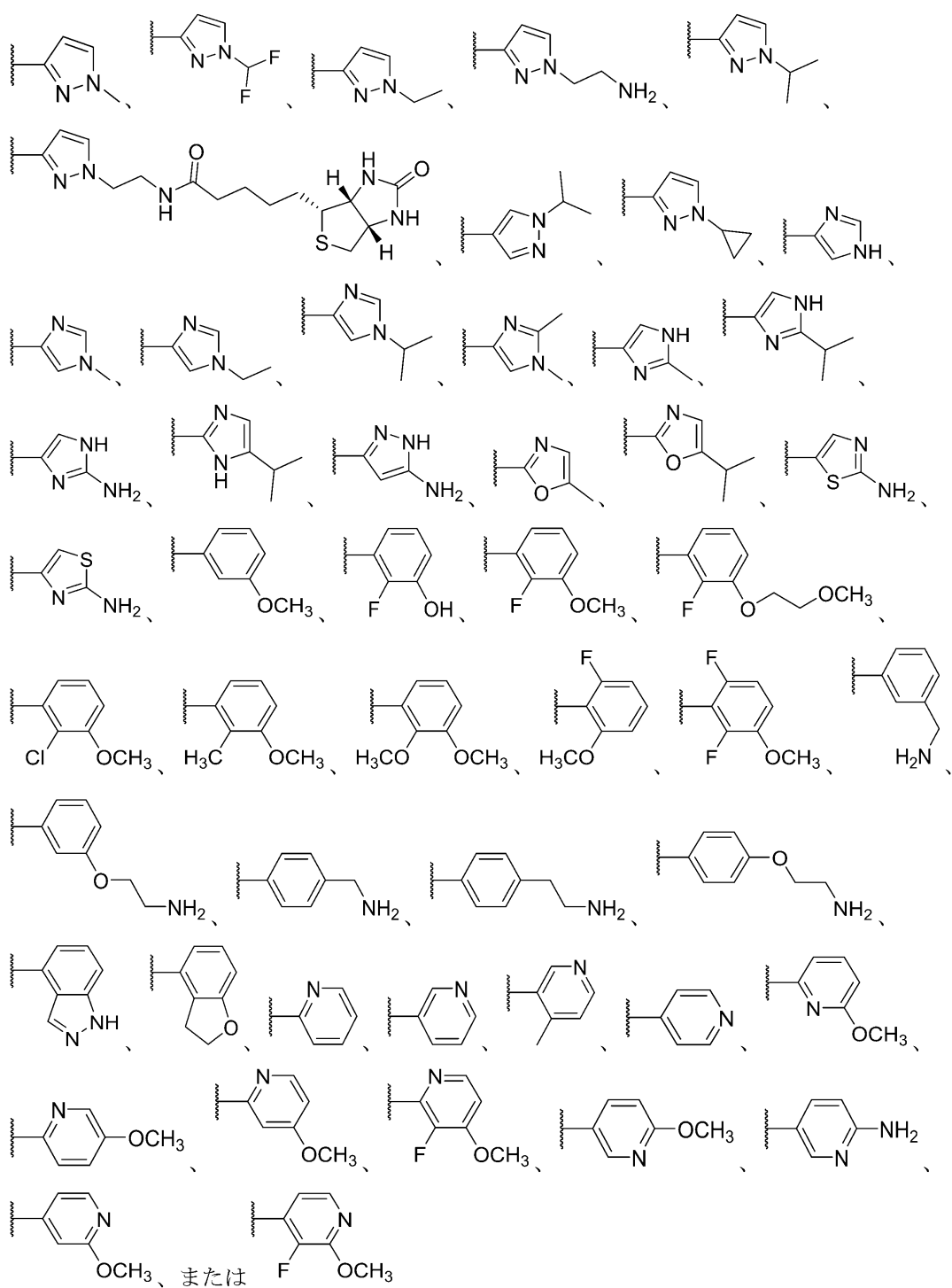
【化 1 0】



であり；

R^{4A} は、水素、非置換フェニル、

【化 1 1】



10

20

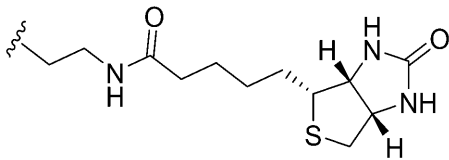
30

40

であり；

R^{5A}は、水素であり；R^{6A}は、メチル、-CH₂CH₂NH₂、または

【化 1 2】



であり；

R^{7A} は、メチルであり；

10

m は、0 または 1 である、

請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、 $-NH_2$ 、

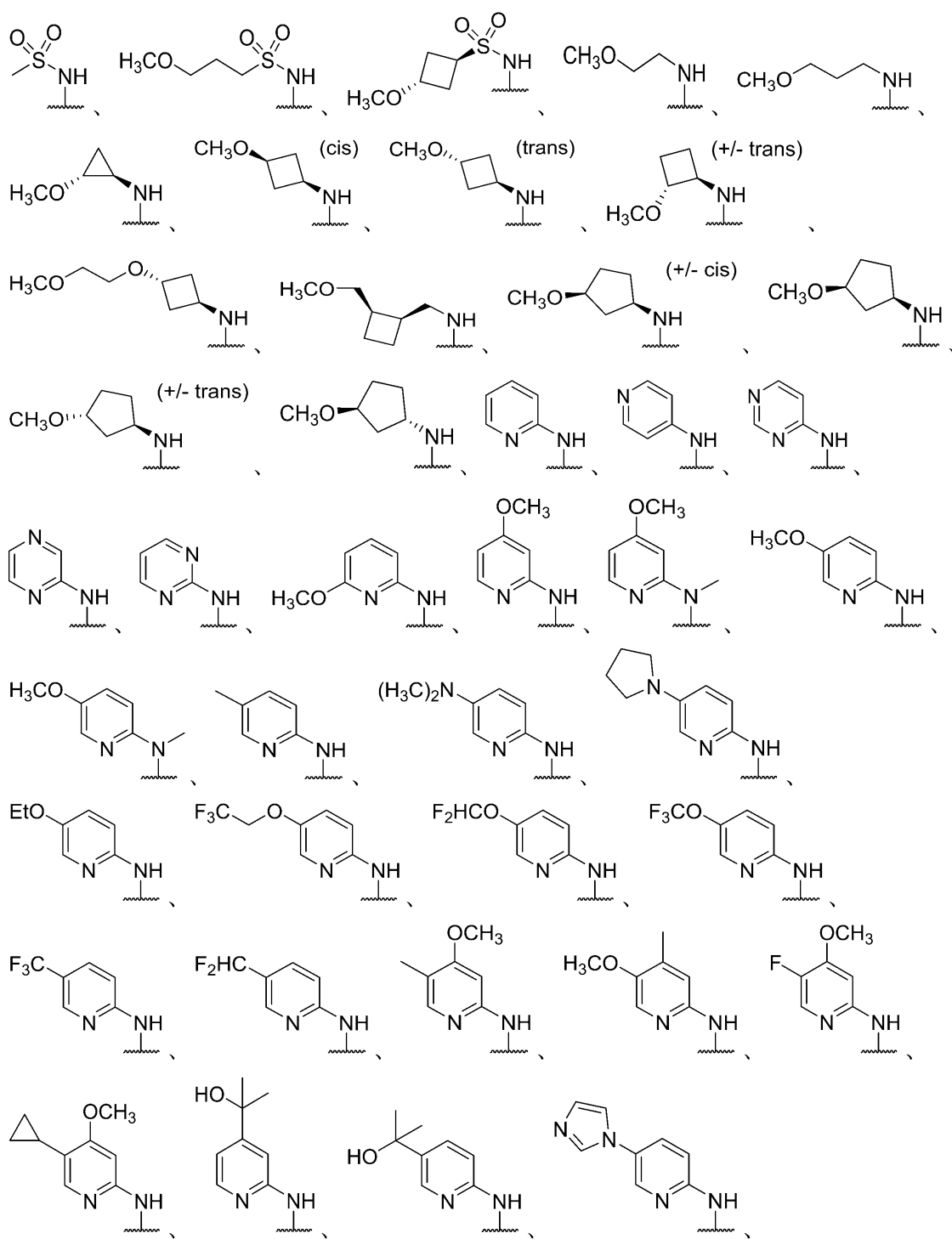
20

30

40

50

【化 1 3】



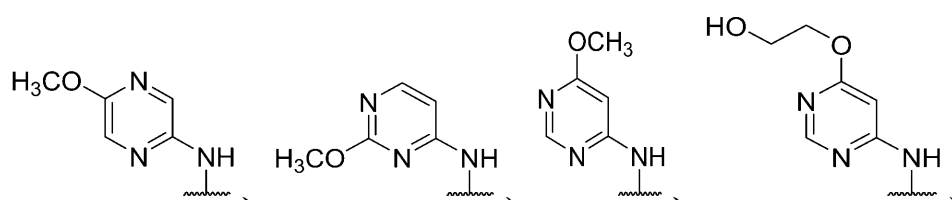
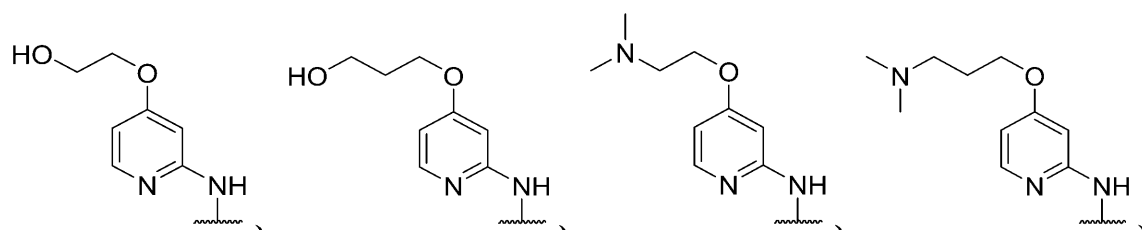
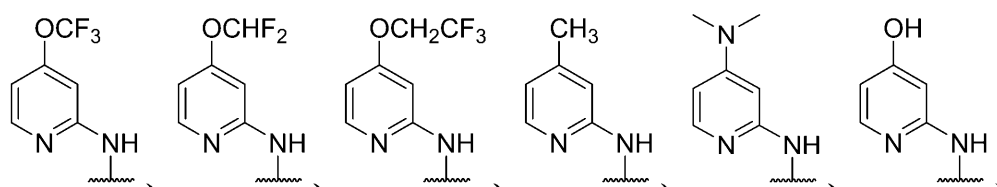
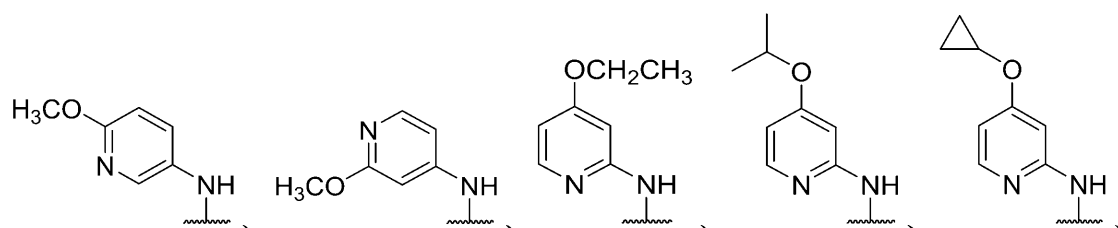
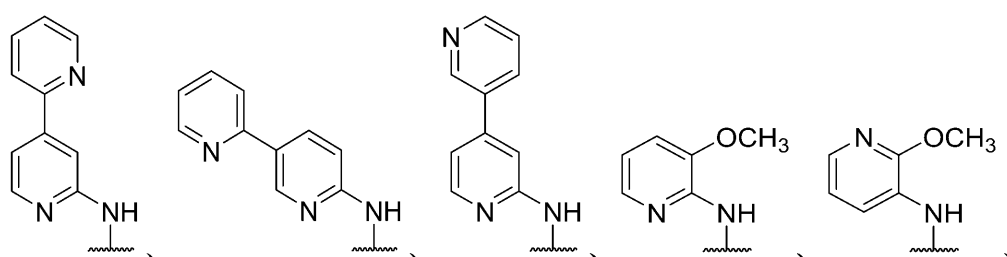
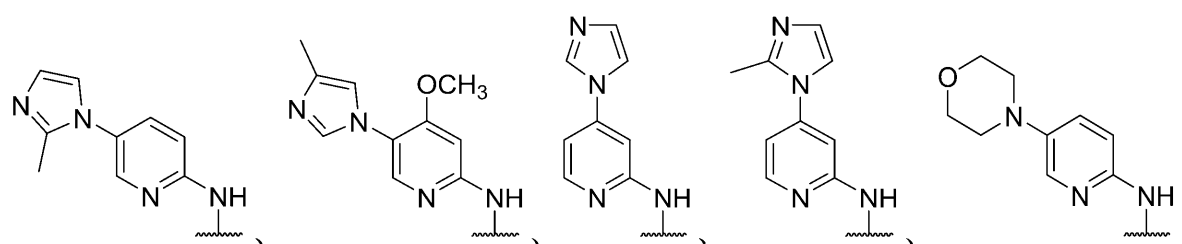
10

20

30

40

50



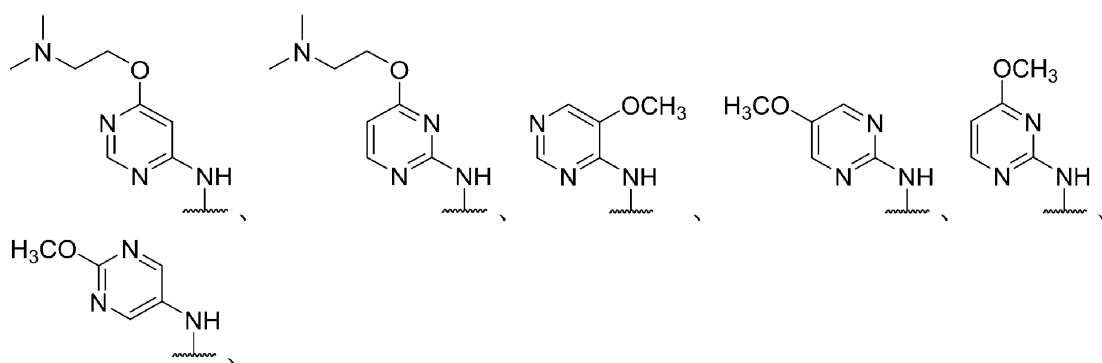
10

20

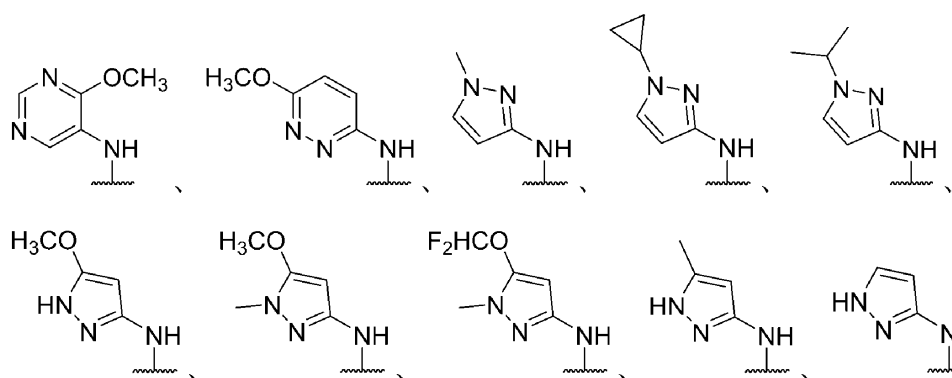
30

40

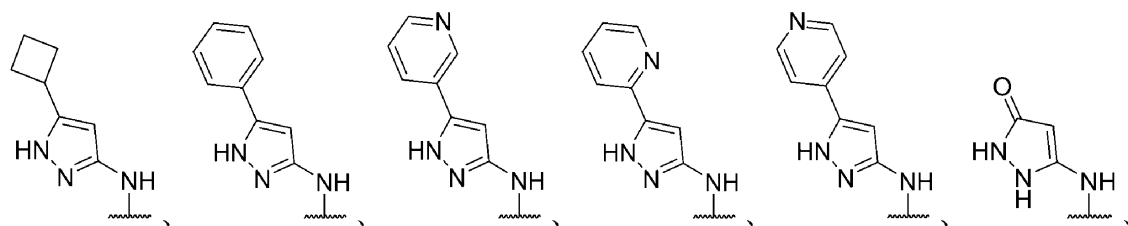
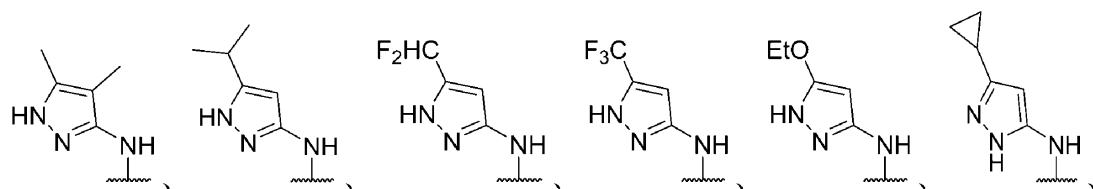
50



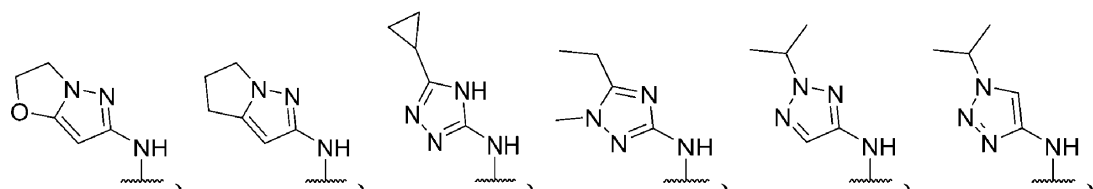
10



20



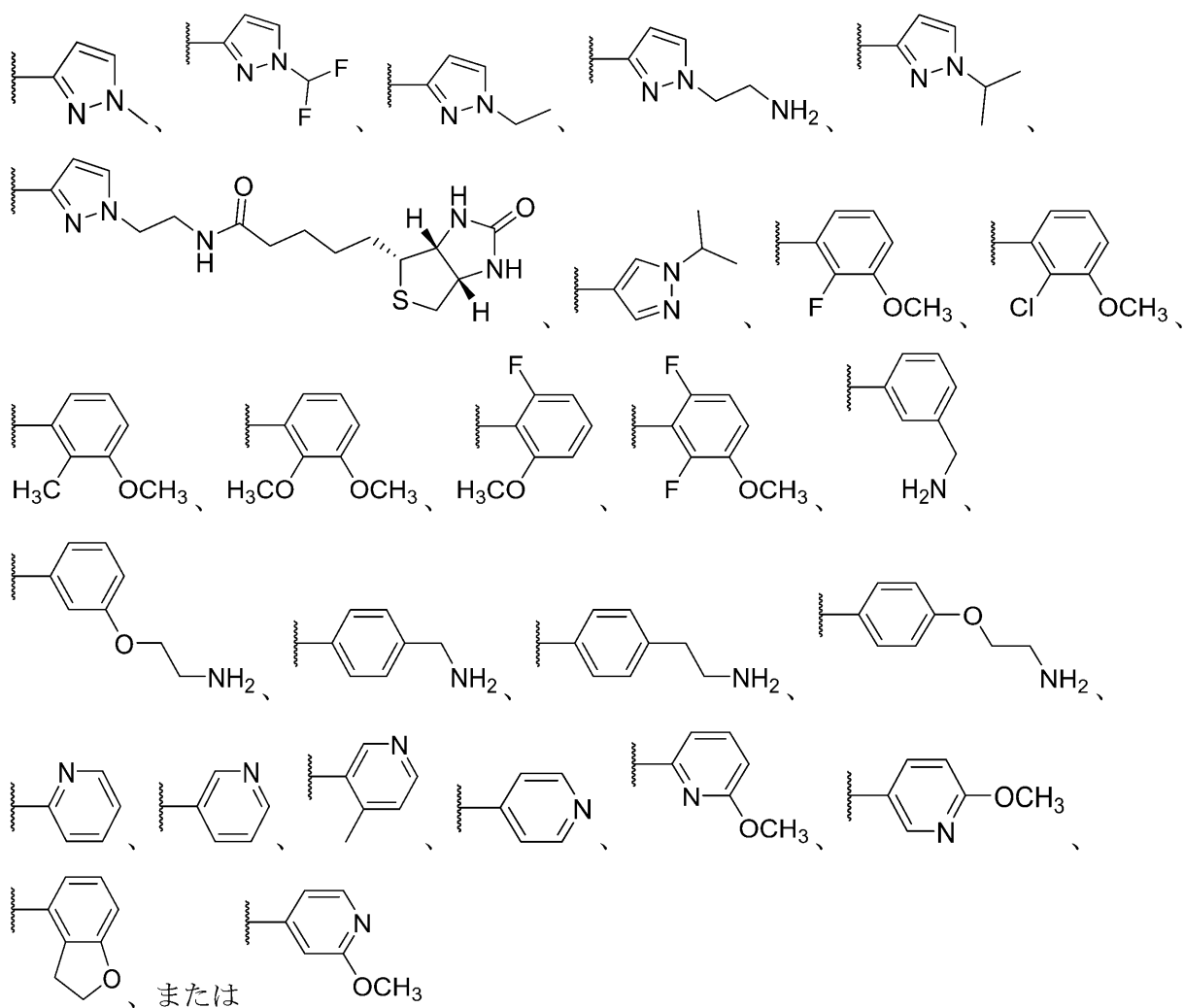
30



40

50

【化 1 5】

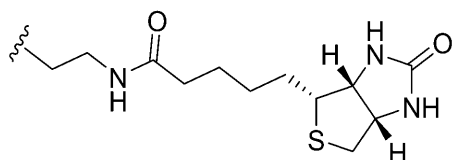


であり、

R⁵A は、水素であり；

R^{6A} は、メチル、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、または

【化 1 6】



であり；

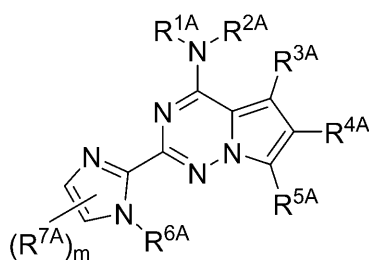
m は、 0 である、

請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 15】

式 I I b の化合物：

【化 17】



式 II b

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される前記 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは、6 員ヘテロアリールに縮合されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、前記 C_{1-3} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、フェニルまたは 5 員ヘテロアリールであり、前記アリール及び 5 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

30

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

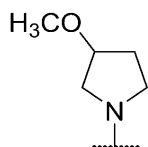
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

m は、0 または 1 であり；

R^{1A} 及び R^{2A} が組み合わさって

【化 18】



を形成し、 $6A$ がメチルであり、 m が 0 であり、 R^{5A} が H である場合、 R^{3A} 及び R^{4A}

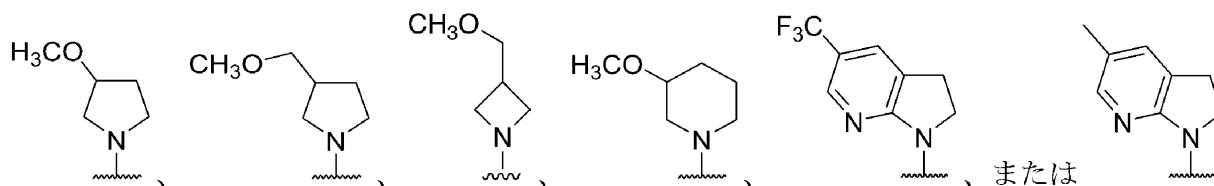
50

のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)。

【請求項 16】

$R^1 A$ 及び $R^2 A$ は、組み合わせあって、

【化 1 9】

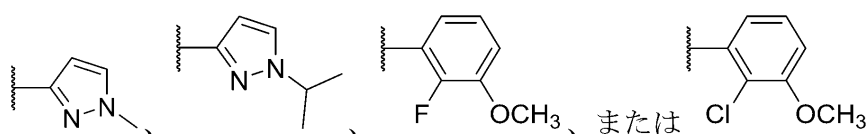


を形成し；

R^{3A}は、-CH₃、非置換フェニル、(4-メトキシ)-フェニル、またはイソプロピルであり；

$R^4 A$ は、

【化 2 0】



であり；

R⁵A は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

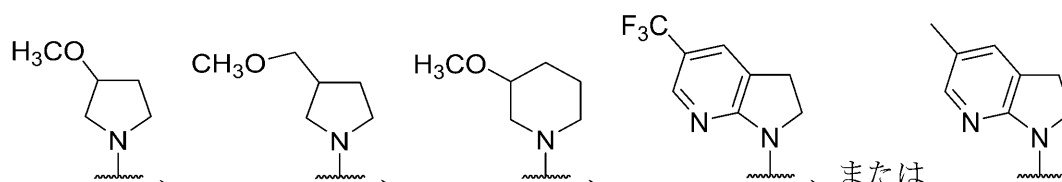
m は、 0 である、

請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

$R^1 A$ 及び $R^2 A$ は、組み合わせさせて、

【化 2 1】

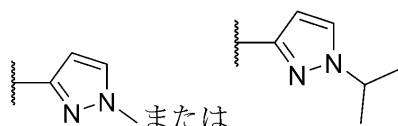


を形成し；

R^{3A} は、 $-CH_3$ または非置換フェニルであり；

R⁴A は、

【化 2 2】



であり；

R⁵A は、水素であり；

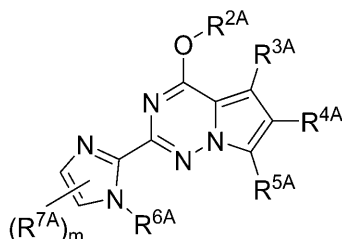
R^{6A} は、メチルであり；

mは、0である、
請求項15に記載の化合物。

【請求項18】

式I I cの化合物：

【化23】



式I I c

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または6員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} ヘテロアルキル及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、前記 C_{1-3} アルキルまたはフェニルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{4A} は、水素、フェニル、または5または6員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5または6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

30

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

40

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

mは、0または1であり；

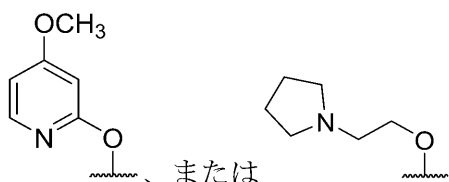
R^{2A} がHであり、 R^{6A} がメチルであり、mが0であり、 R^{5A} がHである場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない）。

【請求項19】

R^{2A} は、それらが結合した酸素と一緒に、 $-OH$ 、

50

【化 2 4】



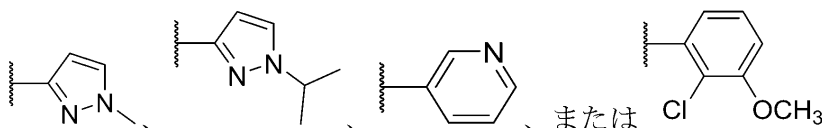
の構造を有し；

R^{3A} は、 $-CH_3$ または非置換フェニルであり；

R^{4A} は、水素、非置換フェニル、

10

【化 2 5】



であり；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

m は、0 である、

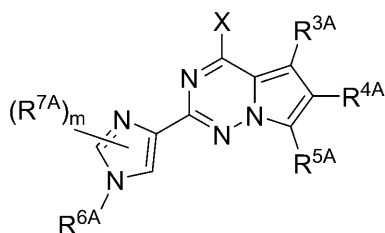
請求項 18 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

式 I I I の化合物：

【化 2 6】



30

式 I I I

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

50

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

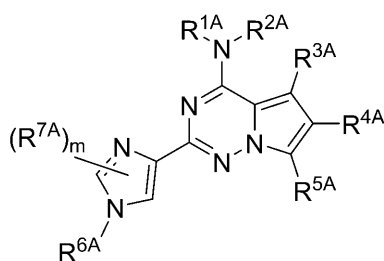
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1 または 2 である）。

【請求項 21】

式 III a の化合物：

【化 27】



式 III a

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び

5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

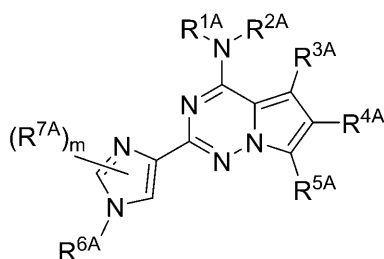
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1または2である）。

【請求項22】

式IIIIbの化合物：

【化28】



式II II b

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、前記フェニル及

び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

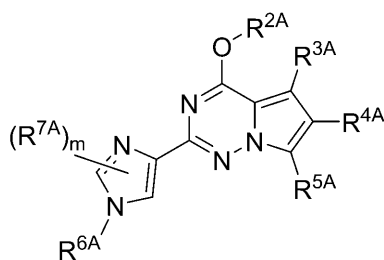
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1または2である）。

【請求項23】

式IIIIcの化合物：

【化29】



式II II c

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に

置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

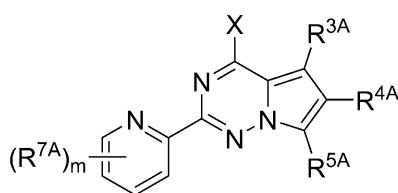
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1 または 2 である）。

【請求項 24】

式 I V の化合物：

【化 30】



式 I V

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリアルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリアルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換

されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、またはCNであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

10

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

20

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

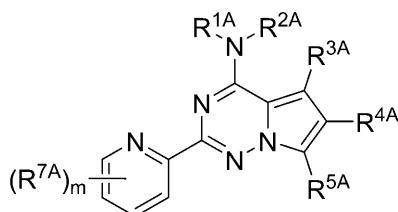
30

m は、0、1、2、3または4である）。

【請求項25】

式I V aの化合物：

【化31】



式I V a

40

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または6員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテ

50

ロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり、前記 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、5員ヘテロアリールであり、前記5員ヘテロアリールは、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

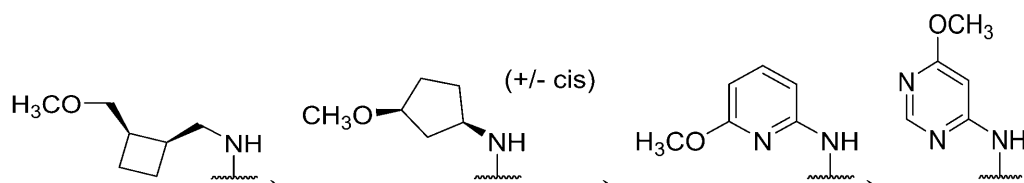
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3または4である）。

【請求項26】

R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、

【化32】

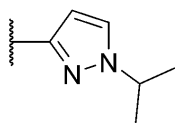


の構造を有し；

R^{3A} は、 $-CH_3$ または非置換フェニルであり；

R^{4A} は、

【化33】



であり；

R^{5A} は、水素であり；

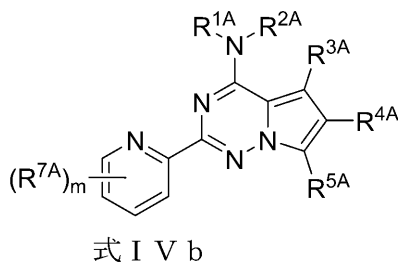
R^{7A} は、メチルであり；

m は、0である、請求項25に記載の化合物。

【請求項 27】

式 I V b の化合物：

【化 34】



10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり、前記 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、5 員ヘテロアリールであり、前記 5 員ヘテロアリールは、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

30

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

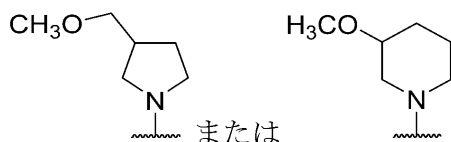
40

m は、0、1、2、3 または 4 である）。

【請求項 28】

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせあって、

【化 35】



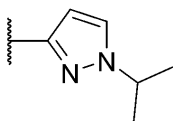
50

を形成し；

R^{3A} は、 $-CH_3$ またはフェニルであり；

R^{4A} は、

【化 3 6】



10

であり；

R^{5A} は、水素であり；

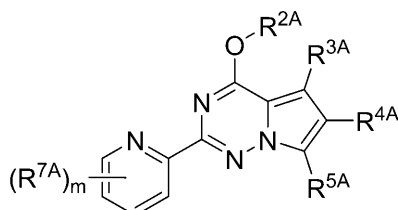
R^{7A} は、メチルであり；

m は、0 である、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

式 I V c の化合物：

【化 3 7】



式 I V c

20

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

30

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群

50

からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3または4である）。

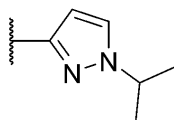
【請求項30】

R^{2A} は、水素であり；

R^{3A} は、 $-CH_3$ であり；

R^{4A} は、

【化38】



であり；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

m は、0である、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

R^{4A} 及び R^{5A} のうちの1つ以下は、水素である、請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項32】

R^{5A} は、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

R^{5A} は、水素である、請求項1～32のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項34】

R^{6A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリアル、 C_{5-10} ヘテロアリアル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(C(O)R^{11A})$ 、または $-C(O)OR^{14A}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリアル、 C_{5-10} ヘテロアリアル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されている、請求項1～33のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項35】

R^{6A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されている、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

R^6A は、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、前記メチル、エチル、及びイソプロピルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A で任意に置換されており、 R^8A は、 $-OH$ 、 C_1-3 アルコキシ、または C_1-3 ハロアルコキシである、請求項1～35のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項37】

R^6A は、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項1～36のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項38】

R^6A は、メチルである、請求項1～37のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項39】

R^7A は、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_1-6 ヘテロアルキルであり、前記 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されている、請求項1～38のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項40】

R^7A は、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、前記メチル、エチル、及びイソプロピルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A で任意に置換されており、 R^8A は、 $-OH$ 、 C_1-3 アルコキシ、または C_1-3 ハロアルコキシである、請求項1～39のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項41】

R^7A は、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項42】

R^7A は、メチルである、請求項1～41のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項43】

m は、1である、請求項1～42のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項44】

m は、0である、請求項1～42のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項45】

X は、窒素であり、 R^1A 及び R^2A は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^1A 及び R^2A によって形成される前記3～6員ヘテロシクロアルキルは、5～6員ヘテロアリールに縮合されている、請求項1～44のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項46】

R^1A は、水素または C_1-3 アルキルである、請求項1～44のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項47】

R^1A は、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項1～44、または46のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項48】

R^1A は、水素である、請求項1～、または46のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項49】

R^2A は、 C_1-4 アルキル、 C_4-5 シクロアルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、前記 C_1-4 アルキル、 C_4-5 シクロアルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^8A 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項1～44、または46～48のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項50】

R^{2A} は、5～6員ヘテロアリールであり、各々は、独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項1～44、または46～49のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項51】

R^{2A} は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはチアジアゾリルからなる群から選択される5～6員ヘテロアリールであり、それぞれ独立して1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されている、請求項1～44、または46～50のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項52】

前記5～6員ヘテロアリールは、各々が結合した原子（複数可）を含む前記5～6員ヘテロアリールに縮合された5～6員シクロアルキルを形成するように組み合わせられる2個の独立した R^{8A} 置換基で置換されている、請求項51に記載の化合物。

【請求項53】

前記5～6員ヘテロアリールは、各々が結合した原子（複数可）を含む前記5～6員ヘテロアリールに縮合された5～6員ヘテロシクロアルキルを形成するように組み合わせられる2個の独立した R^{8A} 置換基で置換されている、請求項51に記載の化合物。

20

【請求項54】

前記2個の R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾリル環を形成する、請求項53に記載の化合物。

【請求項55】

前記5～6員ヘテロアリールは、ピラゾリルである、請求項54に記載の化合物。

【請求項56】

R^{8A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群から独立して選択される、請求項51に記載の化合物。

30

【請求項57】

R^{8A} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、3～5員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群から独立して選択される、請求項51または請求項56に記載の化合物。

【請求項58】

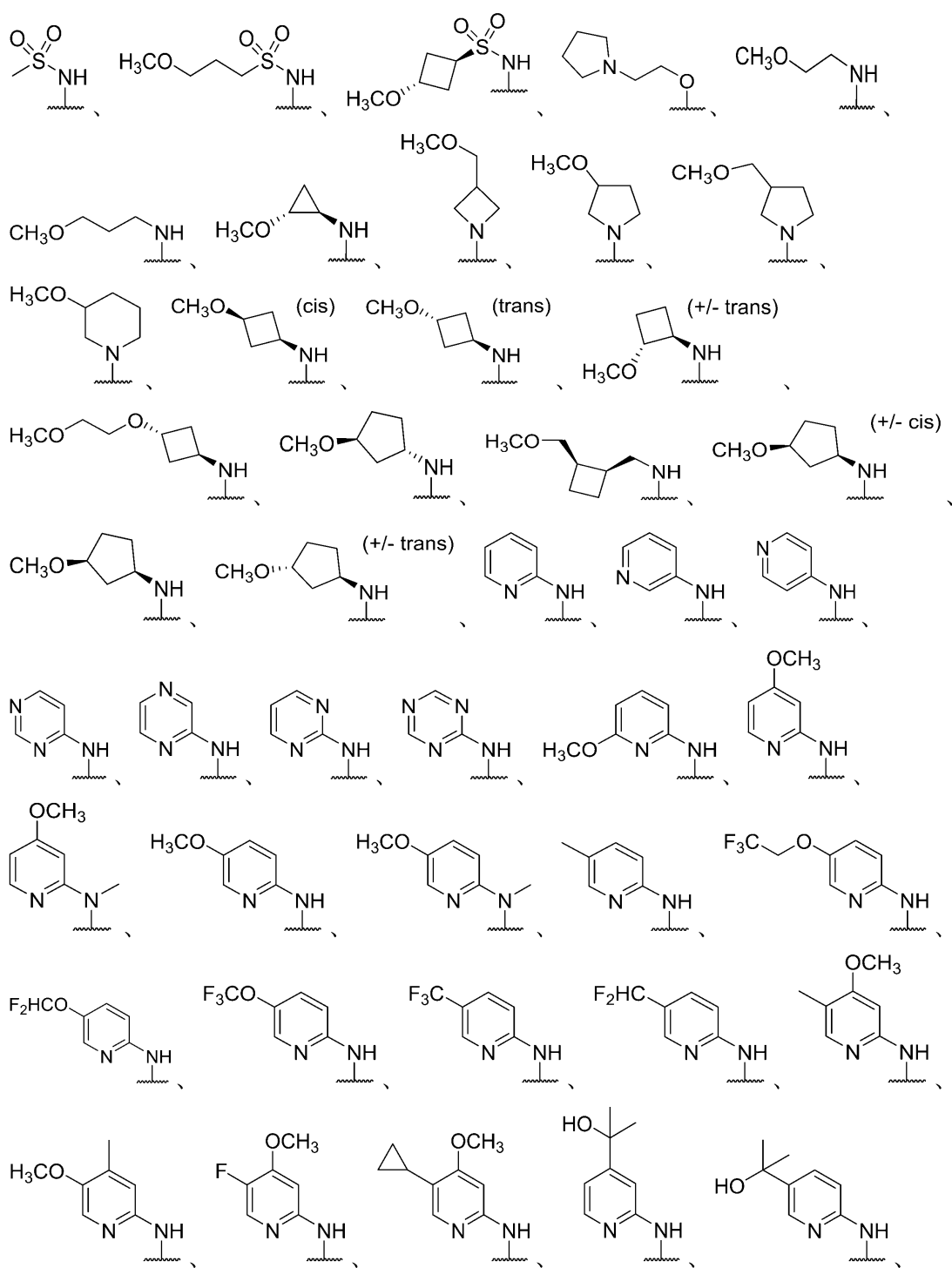
R^{8A} は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、またはシクロブトキシからなる群から独立して選択される、請求項51～57のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項59】

X は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

【化 3 9】



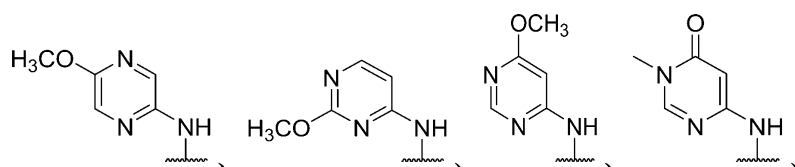
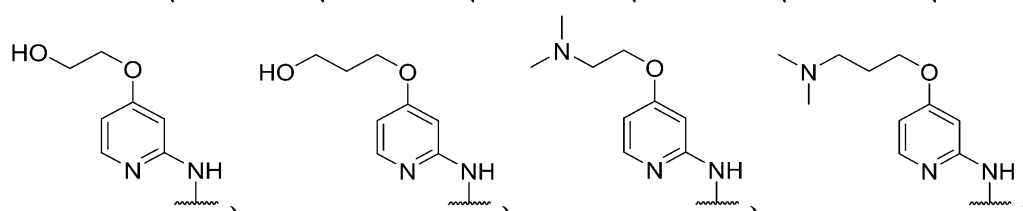
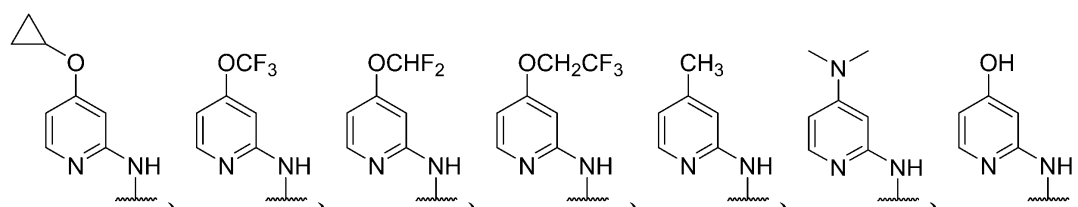
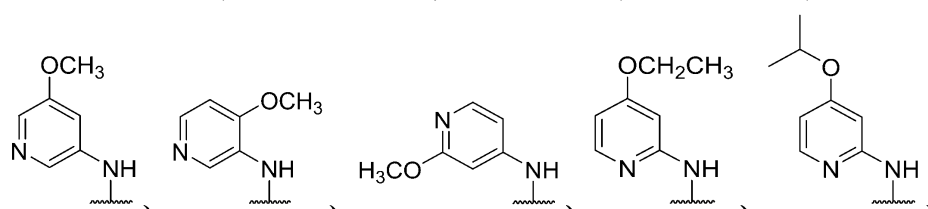
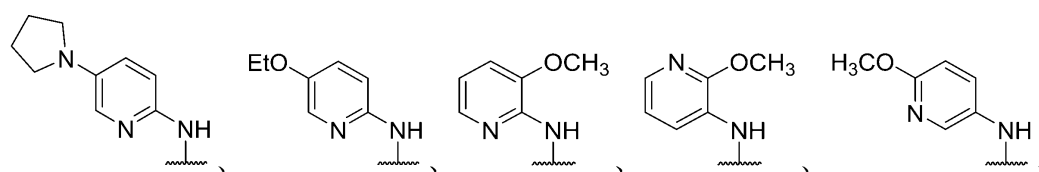
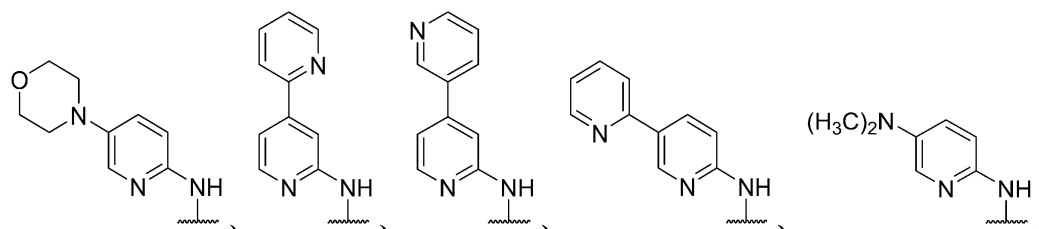
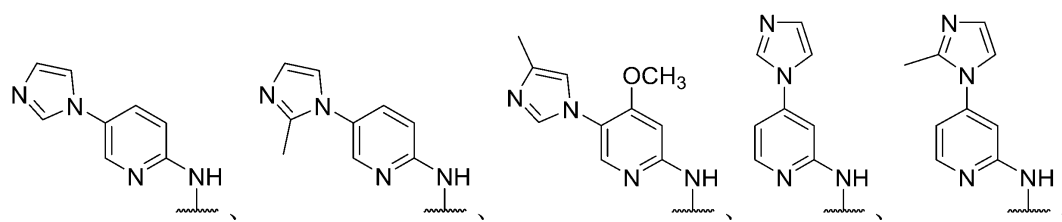
10

20

30

40

50



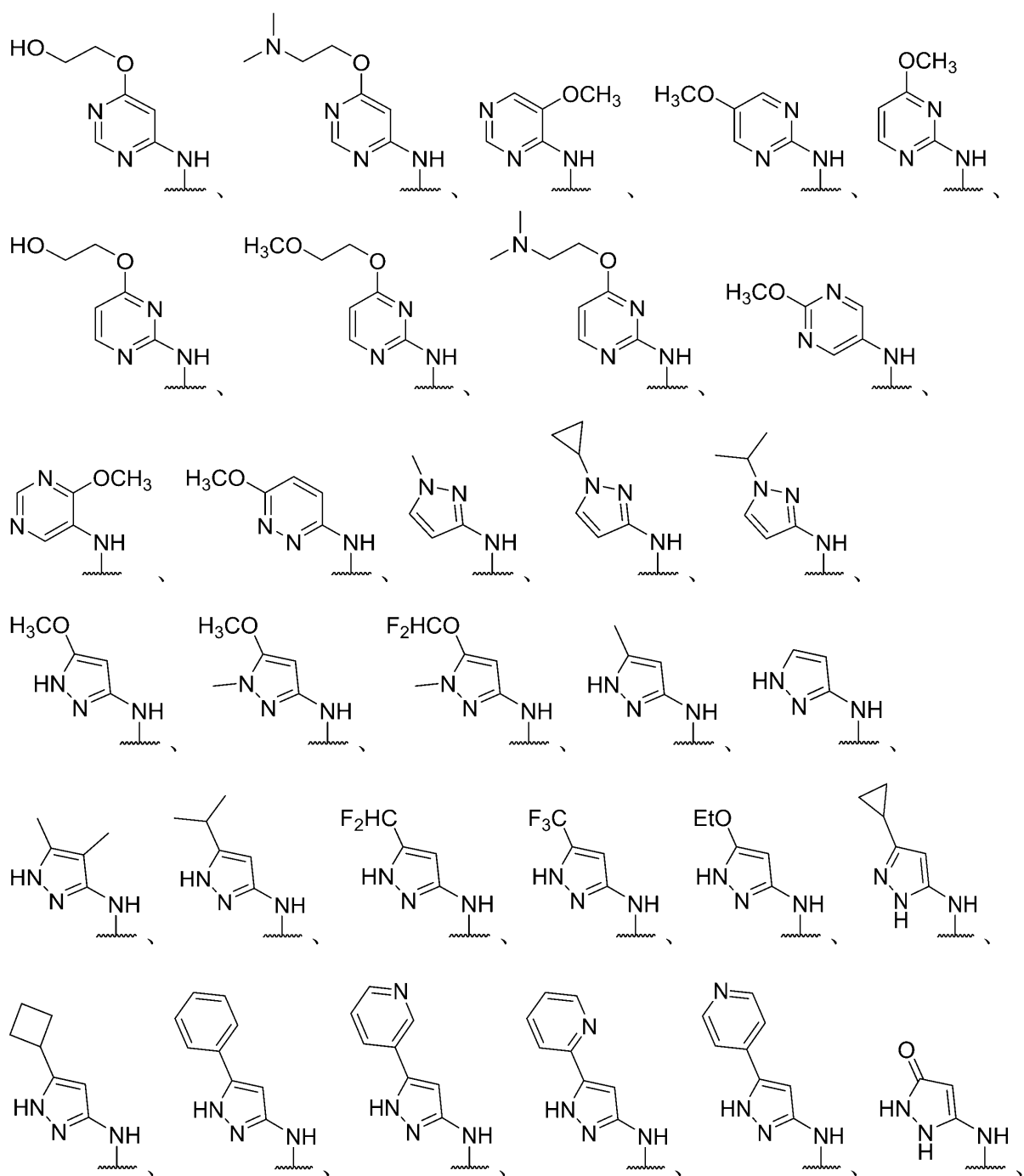
10

20

30

40

50



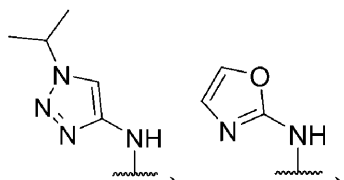
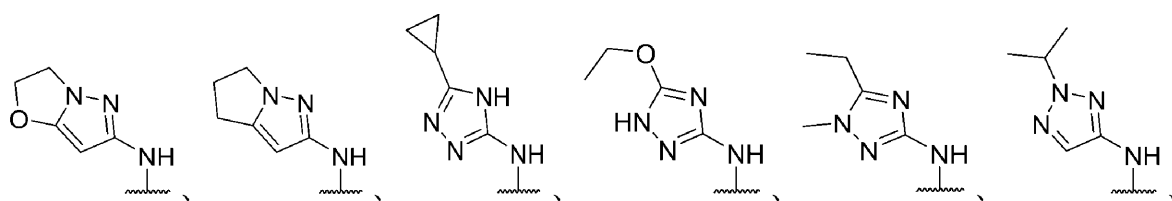
10

20

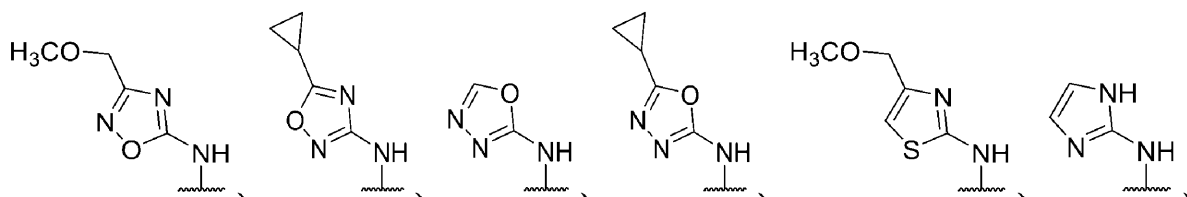
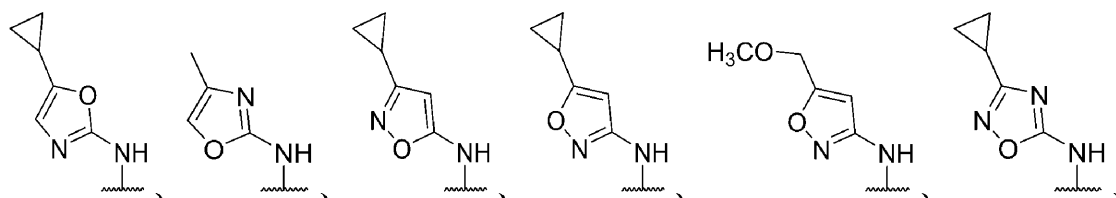
30

40

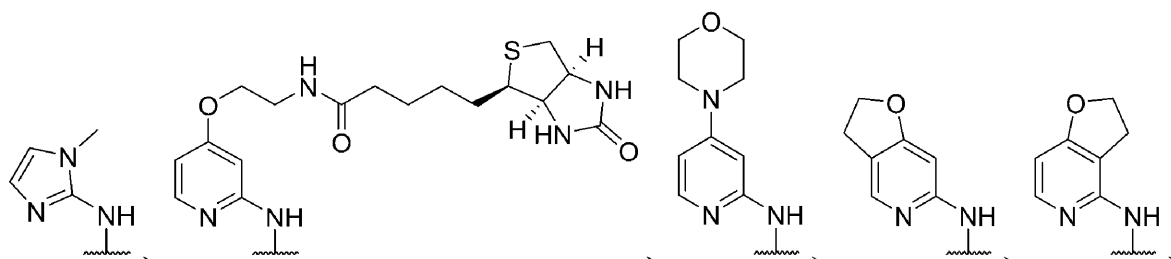
50



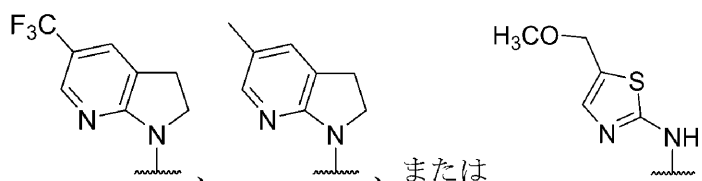
10



20



30



または

である、請求項 1～58 のいずれか 1 項に記載の化合物。

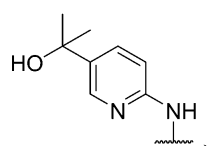
【請求項 60】

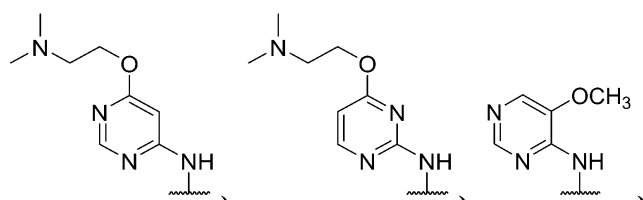
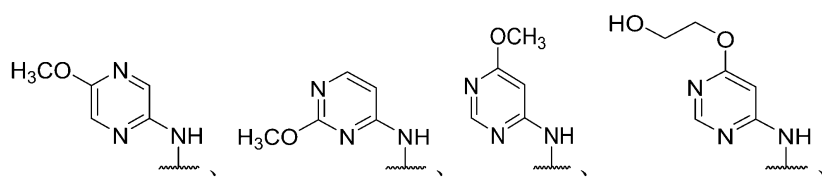
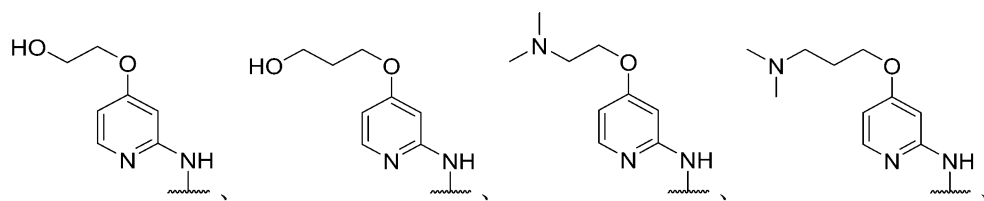
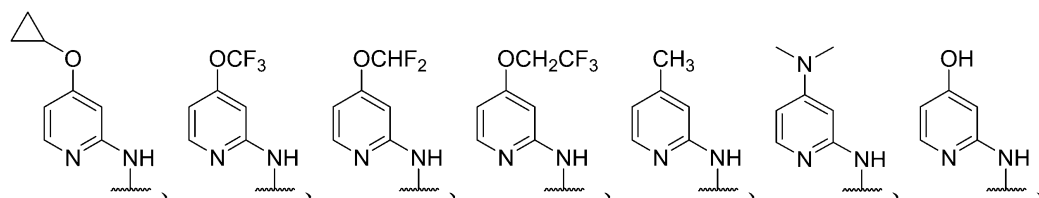
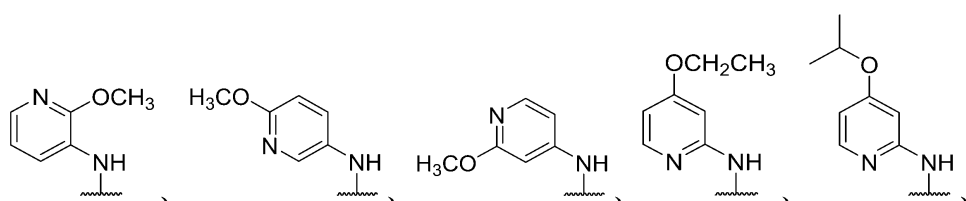
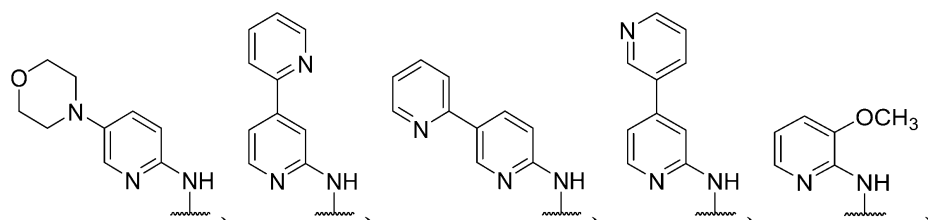
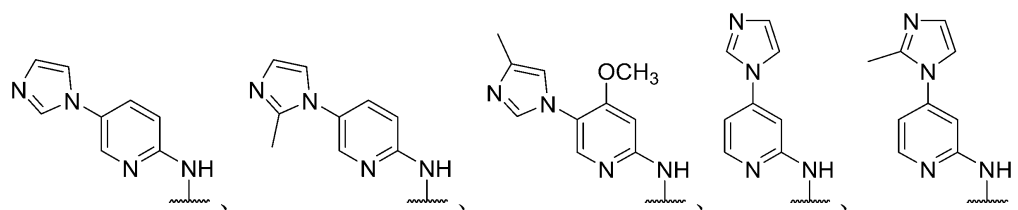
X は、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、

40

50

10





10

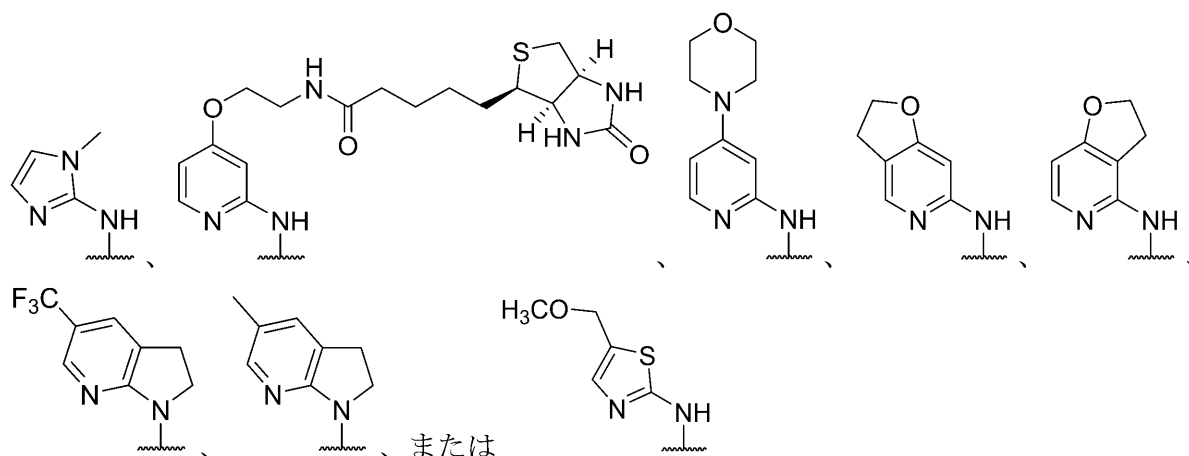
20

30

40

50





10

である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

R^{3A} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、前記 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されている、請求項 1～60 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 62】

R^{9A} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-5} シクロアルコキシからなる群から独立して選択される、請求項 61 に記載の化合物。

【請求項 63】

R^{9A} は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-(CO)R^{11A}$ 、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、イミダゾリル、またはピペリジニルからなる群から独立して選択される、請求項 61 または請求項 62 に記載の化合物。

30

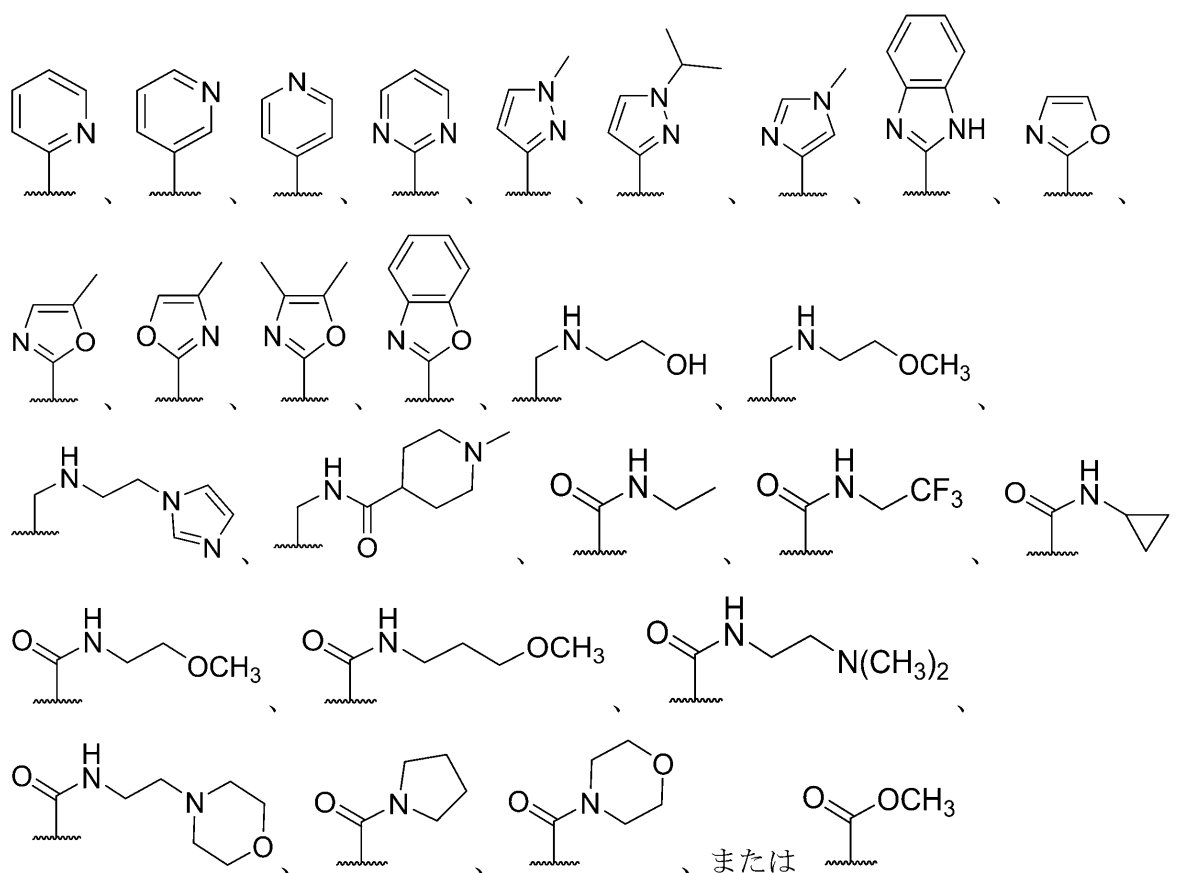
【請求項 64】

R^{3A} は、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、(4-メトキシ)フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

40

50

【化 4 1】



10

20

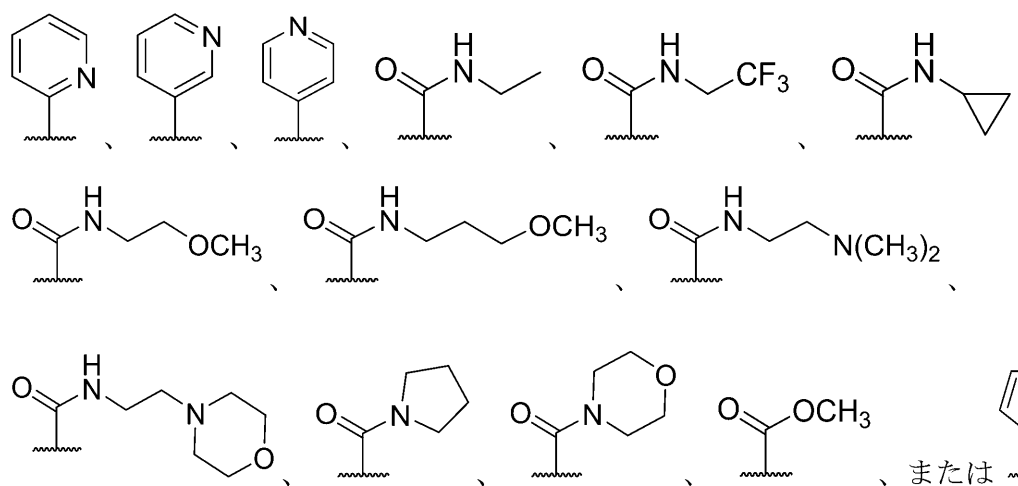
である、請求項 1～63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6 5】

R^3A は、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

【化 4 2】

30



40

である、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

R^4A は、フェニルまたは 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニルまたは 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の $R^{10}A$ 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した $R^{10}A$ 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原

50

子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項 1～65 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 67】

R^{4A} は、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されたフェニルであり、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項 1～66 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 68】

R^{4A} は、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換された 5～6 員ヘテロアリアルであり、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項 1～66 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 69】

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択される、請求項 66～68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 70】

R^{10A} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、3～5 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、または $-NR^{12A}R^{13A}$ からなる群から独立して選択される、請求項 66～69 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 71】

R^{10A} は、ハロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、または $-NR^{12A}R^{13A}$ からなる群から独立して選択される、請求項 66～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 72】

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-4} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 69～71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 73】

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、メトキシ、またはエトキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 69～72 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 74】

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素またはメチルからなる群からそれぞれ独立して選択される、請求項 69～73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 75】

R^{12A} 及び R^{13A} は、それぞれ水素である、請求項 69～74 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 76】

R^{4A} は、水素、非置換フェニル、

50

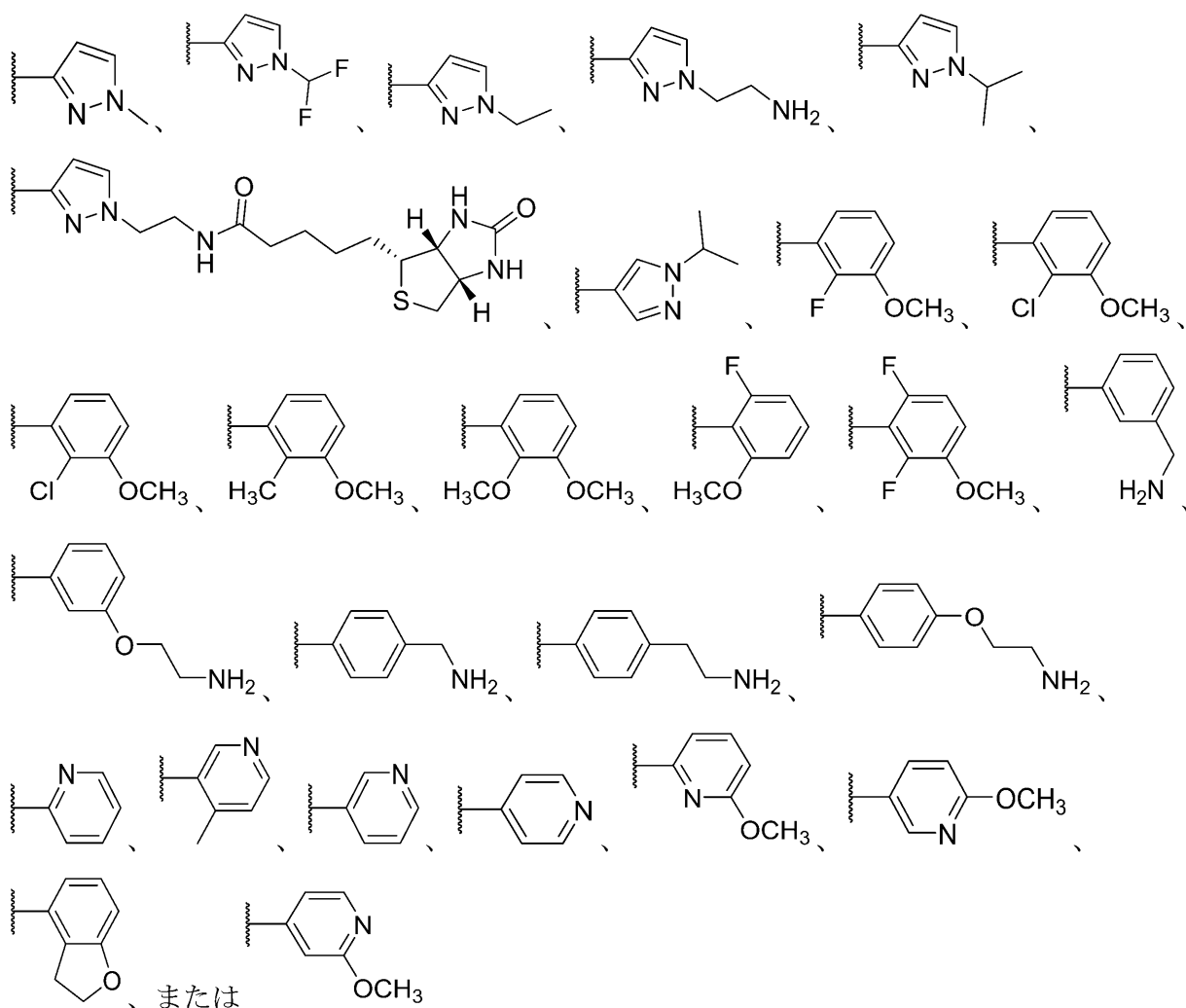
10



【請求項 7 7】

R^{4A} は、水素、非置換フェニル、

【化 4 4】

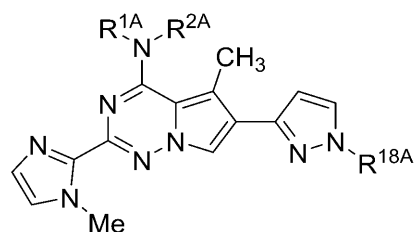


である、請求項 76 に記載の化合物。

【請求項 7 8】

式 I I a (1) の化合物：

【化 4 5】



式 I I a (1)

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

$R^1 A$ は、水素であり；

R^{2A} は、5 または 6 員ヘテロアリールであり、前記 5 または 6 員ヘテロアリールは、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{8A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6 員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群から選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{18A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである）。

【請求項 79】

R^{18A} は、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 80】

R^{18A} は、メチルである、請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 81】

R^{18A} は、エチルである、請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 82】

R^{18A} は、イソプロピルである、請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 83】

R^{18A} は、シクロプロピルである、請求項 79 に記載の化合物。

【請求項 84】

R^{8A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{3-6} シクロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 78～83 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 85】

R^{2A} は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、またはピラゾリルであり、前記ピリジル、ピリミジル、ピラジル、またはピラゾリルは、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項 78～84 のいずれか 1 項に記載の化合物。

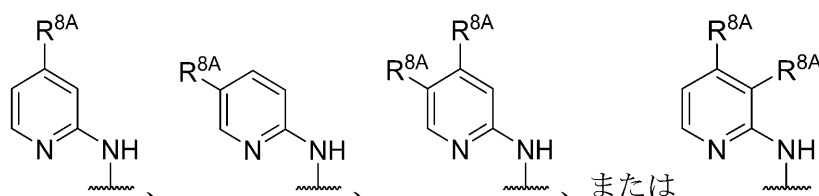
【請求項 86】

R^{2A} は、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピリジルである、請求項 85 に記載の化合物。

【請求項 87】

R^{2A} は、

【化 46】



10

20

30

40

50

である、請求項 8 6 に記載の化合物。

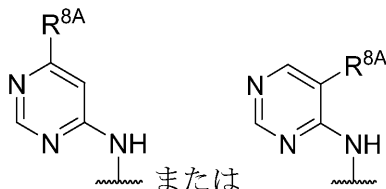
【請求項 8 8】

R^{2A} は、1 ～ 2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピリミジルである、請求項 8 5 に記載の化合物。

【請求項 8 9】

R^{2A} は、

【化 4 7】



10

である、請求項 8 8 に記載の化合物。

【請求項 9 0】

R^{2A} は、1 ～ 2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピラジルである、請求項 8 5 に記載の化合物。

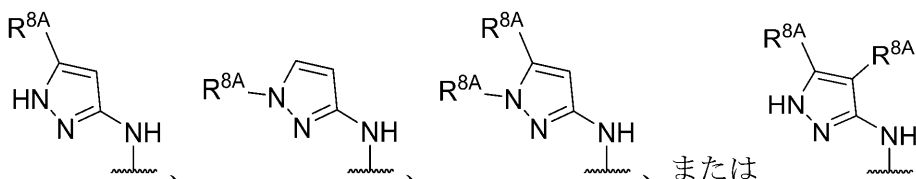
【請求項 9 1】

R^{2A} は、1 ～ 2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピラゾリルである、請求項 8 5 に記載の化合物。

【請求項 9 2】

R^{2A} は、

【化 4 8】



30

である、請求項 9 1 に記載の化合物。

【請求項 9 3】

2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 員シクロアルキルまたは 5 員ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項 8 5 ～ 9 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

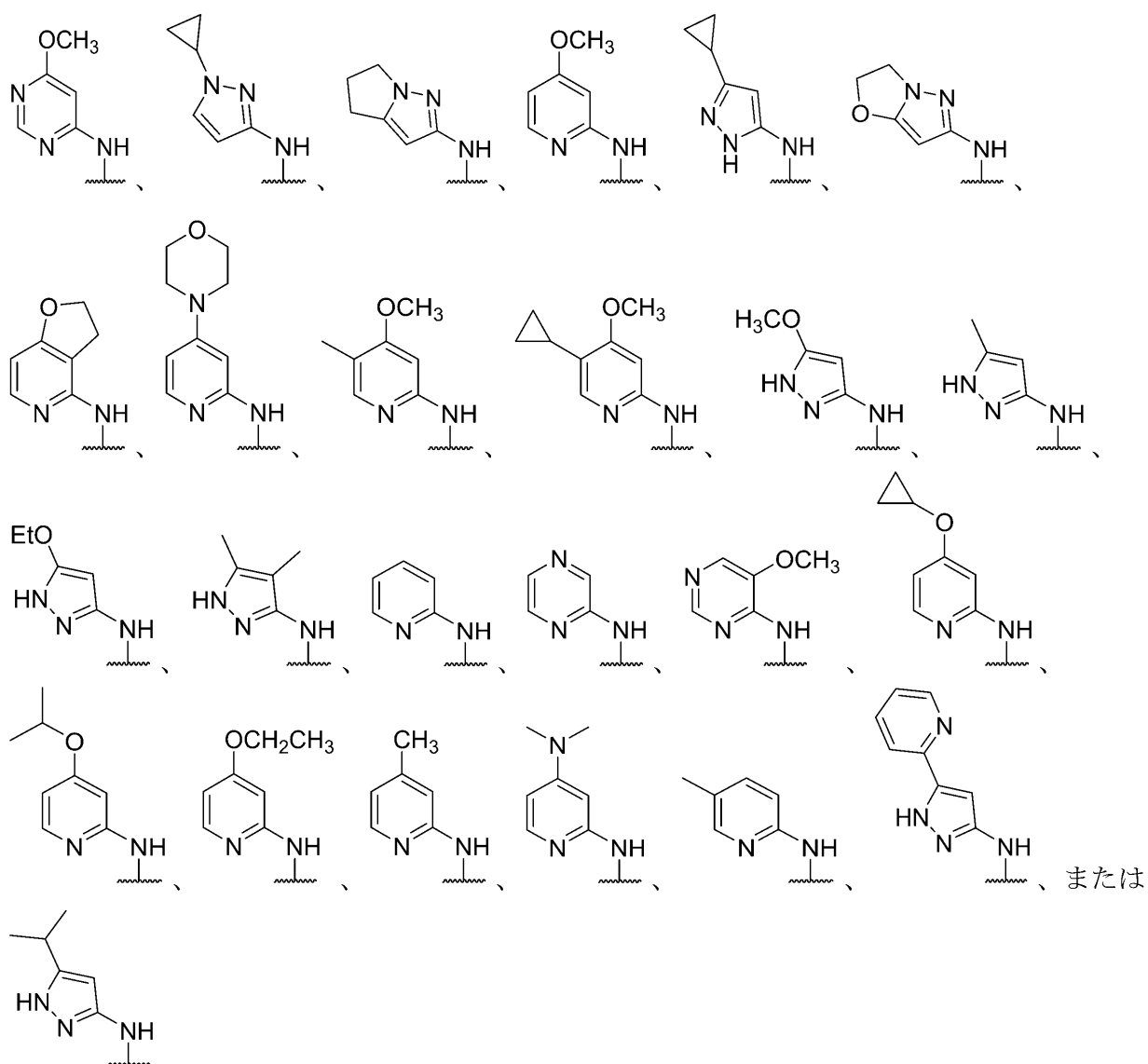
【請求項 9 4】

R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、

40

50

【化 4 9】



の構造を有する、請求項 78～93 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 95】

R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、

10

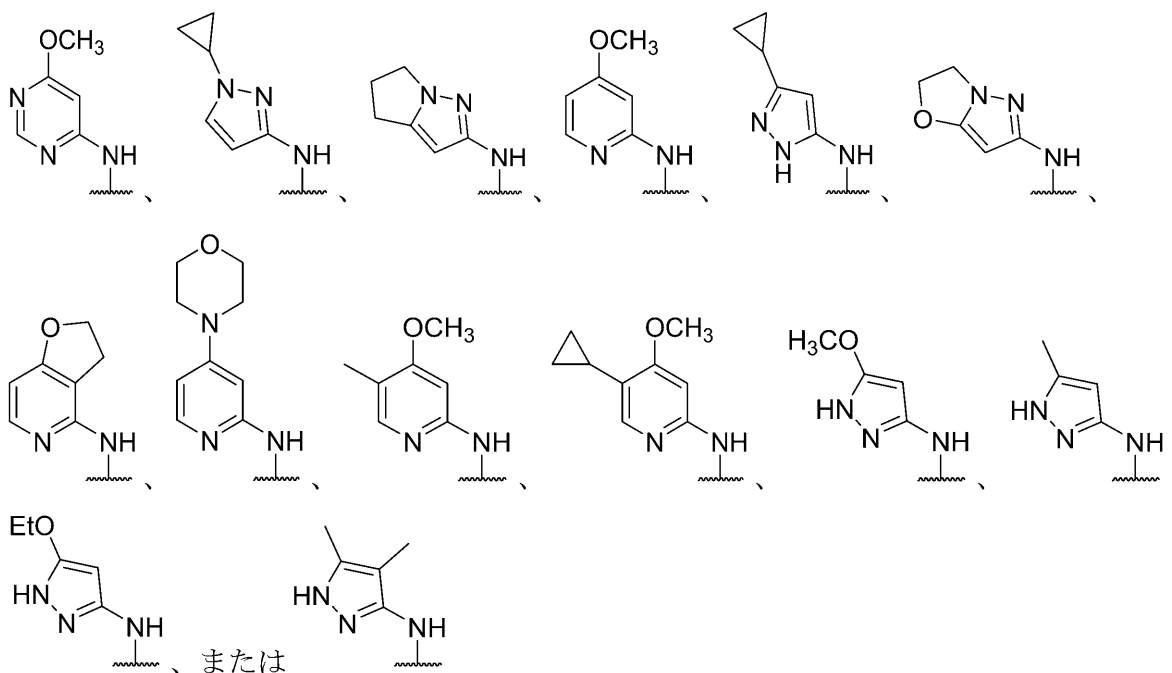
20

30

40

50

【化 5 0】



10

20

の構造を有する、請求項 78～94 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 96】

前記化合物は、化合物 6、57、58、62、63、64、68、84、91、100、102、104、107、124、126、136、137、141、142、143、144、145、157、221、222、226、235、238、252、255、260、265、267、及び 268 からなる群から選択される、請求項 78～95 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 97】

前記化合物は、化合物 6、84、100、102、104、124、221、222、235、238、252、255、260、及び 267 からなる群から選択される、請求項 78～96 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 98】

前記化合物は、1,000 g/mol 以下の MW を有する、請求項 1～97 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 99】

前記化合物は、900 g/mol 以下、800 g/mol 以下、700 g/mol 以下、600 g/mol 以下、または 500 g/mol 以下の MW を有する、請求項 1～98 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 100】

前記化合物は、600 g/mol 以下の MW を有する、請求項 1～99 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 101】

前記化合物は、500 g/mol 以下の MW を有する、請求項 1～100 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 102】

前記化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53

50

、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、
67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、8
0、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93
、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、1
05、106、107、108、109、110、111、112、113、114、1
15、116、117、118、119、120、121、122、123、124、1
25、126、127、128、129、130、131、132、133、134、1
35、136、137、138、139、140、141、142、143、144、1
45、146、147、148、149、150、151、152、153、154、1
55、156、157、158、159、160、161、162、163、164、1
65、166、167、168、169、170、171、172、173、174、1
75、176、177、178、179、180、181、182、183、184、1
85、186、187、188、189、190、191、192、193、194、1
95、196、197、198、199、200、201、202、203、204、2
05、206、207、208、209、210、211、212、213、214、2
15、216、217、218、219、220、221、222、223、224、2
25、226、227、228、229、230、231、232、233、234、2
35、236、237、238、239、240、241、242、243、244、2
45、246、247、248、249、250、251、252、253、254、2
55、256、257、258、259、260、261、262、263、264、2
65、266、267、268、269、270、271、272、273、274、2
75、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求
項1～101のいずれか1項に記載の化合物。

10

20

【請求項103】

前記化合物は、化合物6、17、22、32、34、37、42、43、44、45、
46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、6
1、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78
、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、
97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109
、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122
、123、124、125、126、127、135、136、137、138、139
、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149
、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166
、167、169、170、172、173、174、175、176、177、178
、179、186、187、188、196、200、202、208、211、212
、213、214、215、216、217、220、221、222、223、224
、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235
、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246
、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257
、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268
、269、270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択
される、請求項1～102のいずれか1項に記載の化合物。

30

40

【請求項104】

前記化合物は、化合物6、17、22、37、44、45、46、48、49、50、
51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、6
5、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83
、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100
、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113
、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125
、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143

50

、 144、145、146、147、149、150、151、152、153、154
、 156、157、158、165、166、169、170、173、175、176
、 177、178、179、186、187、188、196、202、208、211
、 212、213、214、215、216、217、221、222、224、226
、 227、228、229、230、231、232、233、234、235、236
、 237、238、239、240、241、243、244、245、246、247
、 248、249、250、252、253、254、255、256、257、259
、 260、261、262、263、264、265、266、267、268、269
、 270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、
請求項1～103のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項105】

前記化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、36、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～104のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項106】

前記化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～105のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項107】

前記化合物は、化合物49、68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、130、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～104のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項108】

前記化合物は、化合物68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～104または107のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項109】

前記化合物は、化合物17、20、23、25、29、30、31、32、33、34、42、203、209、210、219、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～108のいずれか1項に記載の化合物。

50

【請求項 1 1 0】

前記化合物は、化合物 1、2、18、19、21、47、48、49、50、51、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、118、119、122、124、125、126、127、128、129、130、135、136、137、138、143、145、149、151、156、157、158、165、166、169、170、173、174、175、176、178、179、187、190、191、192、193、194、195、196、204、205、207、208、213、217、218、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、237、238、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、263、264、265、266、267、268、275、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～108 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 1 1 1】

前記化合物は、化合物 27、29、30、31、32、33、36、43、44、47、51、52、55、59、85、96、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～110 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 1 2】

前記化合物は、化合物 29、30、31、32、33、36、44、47、59、85、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～111 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1 3】

前記化合物は、化合物 56、63、84、88、89、90、95、100、101、103、104、106、108、109、111、112、113、114、129、166、173、179、183、186、216、241、247、248、250、255、256、257、及び 266、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～110 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 1 1 4】

前記化合物は、化合物 29、30、32、33、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～113 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1 5】

前記化合物は、化合物 29、32、33、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～114 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 1 6】

前記化合物は、化合物 29、32、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～115 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1 7】

前記化合物は、化合物 1、2、3、4、6、7、8、9、11、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1

50

～ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1 8】

前記化合物は、化合物 3、4、6、7、11、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～113 または 117 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 1 9】

前記化合物は、化合物 3、6、7、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～113、117、または 118 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 1 2 0】

前記化合物は、化合物 29、30、32、33、34、46、47、188、196、197、203、205、207、208、209、210、212、213、214、215、217、及び 220、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～119 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 2 1】

前記化合物は、化合物 29、32、33、34、46、207、及び 209、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～120 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2 2】

前記化合物は、化合物 1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、93、及び 218、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～119 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 1 2 3】

前記化合物は、化合物 1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～119 または 122 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2 4】

前記化合物は、化合物 1、2、3、7、8、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項 1～119、122 または 123 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 2 5】

前記化合物は、化合物 6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、45、46、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、1

50

02、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、213、214、217、219、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、270、271、274、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～124のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項126】

前記化合物は、化合物6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、213、217、219、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、270、271、274、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～125のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項127】

前記化合物は、化合物6、13、22、32、34、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、62、63、64、65、68、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、106、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、156、157、158、165、169、170、174、175、196、209、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、255、257、263、264、265、266、267、268、270、271、274、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～126のいずれか1項に記載の化合物。

30

40

【請求項128】

前記化合物は、化合物6、48、49、50、53、54、55、57、58、62、63、64、65、68、73、76、79、82、84、89、91、94、95、97、98、100、102、104、106、107、110、112、113、114、115、117、118、120、122、123、124、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、156、157、158、165、169、170、196、221、222、224、226、227、228、230、231、232、233、234

50

、 235、236、237、238、239、240、243、244、245、248、249、250、252、255、257、263、265、266、267、及び268、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～127のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項129】

前記化合物は、化合物1、4、6、13、19、20、22、23、27、29、30、31、32、33、34、40、42、45、46、67、81、82、85、86、89、93、99、104、105、111、113、143、149、160、161、163、164、166、173、175、176、177、192、193、194、196、199、201、203、204、206、207、208、209、210、217、219、238、247、248、249、250、257、260、263、264、265、268、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～128のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項130】

前記化合物は、化合物4、23、29、30、31、32、33、42、45、46、93、99、149、166、196、203、207、209、210、219、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～129のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項131】

20

前記化合物は、化合物53、55、57、58、84、91、100、102、116、118、124、137、141、142、145、158、221、222、255、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～130のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項132】

前記化合物は、化合物91、102、118、及び255、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～131のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項133】

前記化合物は、化合物6、102、104、124、126、128、129、137、141、142、144、145、156、157、224、226、227、235、238、248、255、265、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～132のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項134】

前記化合物は、化合物6、58、84、100、102、104、124、221、222、235、238、252、255、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項1～133のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項135】

前記化合物の前記薬学的に許容可能な形態は、前記化合物の異性体、同位体バリエーション、薬学的に許容可能な塩、多形、または溶媒和物である、請求項1～134のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項136】

前記化合物の前記薬学的に許容可能な形態は、塩形態を除く、請求項1～134のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項137】

前記化合物の前記異性体は、前記化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマーである、請求項1～136のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項138】

前記化合物は、前記化合物の互変異性体である、請求項1～137のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項139】

50

前記化合物は、ラセミ体またはジアステレオマーの混合物である、請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 0】

前記化合物は、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーである、請求項 1 ～ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 1】

前記化合物は、(R) - エナンチオマーである、請求項 1 4 0 に記載の化合物。

【請求項 1 4 2】

前記化合物は、(R) - エナンチオマーの 1 0 % 超のエナンチオマー過剰を有する、請求項 1 4 0 または請求項 1 4 1 に記載の化合物。

10

【請求項 1 4 3】

前記化合物は、(R) - エナンチオマーの 1 5 % 以上、2 0 % 以上、2 5 % 以上、3 0 % 以上、3 5 % 以上、4 0 % 以上、4 5 % 以上、5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、9 5 % 以上、9 8 % 以上、または 9 9 % 以上のエナンチオマー過剰を有する、請求項 1 4 0 ～ 1 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 4】

前記化合物は、(R) エナンチオマーの約 9 0 %、約 9 1 %、約 9 2 %、約 9 3 %、約 9 4 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % のエナンチオマー過剰を有する、請求項 1 4 0 ～ 1 4 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 1 4 5】

前記化合物は、(S) - エナンチオマーである、請求項 1 4 0 に記載の化合物。

【請求項 1 4 6】

前記化合物は、(S) - エナンチオマーの 1 0 % 超のエナンチオマー過剰を有する、請求項 1 4 0 または請求項 1 4 5 に記載の化合物。

【請求項 1 4 7】

前記化合物は、(S) - エナンチオマーの 1 5 % 以上、2 0 % 以上、2 5 % 以上、3 0 % 以上、3 5 % 以上、4 0 % 以上、4 5 % 以上、5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、9 5 % 以上、9 8 % 以上、または 9 9 % 以上のエナンチオマー過剰を有する、請求項 1 4 0、1 4 5、または 1 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 1 4 8】

前記化合物は、(S) エナンチオマーの約 9 0 %、約 9 1 %、約 9 2 %、約 9 3 %、約 9 4 %、約 9 5 %、約 9 6 %、約 9 7 %、約 9 8 %、または約 9 9 % のエナンチオマー過剰を有する、請求項 1 4 0、または 1 4 5 ～ 1 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4 9】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、R a s スーパーファミリー活性アッセイに従って R a s スーパーファミリー活性の調節剤である、請求項 1 ～ 1 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5 0】

40

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1 つ以上の G T P アーゼの R a s スーパーファミリー活性を R a s スーパーファミリー活性アッセイに従って 2 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上調節する、請求項 1 4 9 に記載の化合物。

【請求項 1 5 1】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って阻害する、請求項 1 ～ 1 5 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5 2】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1

50

／ 2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する、請求項 151 に記載の化合物。

【請求項 153】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1／2 のリン酸化を Erk1／2 リン酸化アッセイに従って活性化する、請求項 1 ～ 150 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 154】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1／2 のリン酸化を Erk1／2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、または 100 % 以上活性化する、請求項 153 に記載の化合物。

10

【請求項 155】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt のリン酸化を Akt リン酸化アッセイに従って阻害する、請求項 1 ～ 154 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 156】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt のリン酸化を Akt リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する、請求項 155 に記載の化合物。

20

【請求項 157】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt のリン酸化を Akt リン酸化アッセイに従って活性化する、請求項 1 ～ 154 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 158】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt のリン酸化を Akt リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、または 100 % 以上活性化する、請求項 157 に記載の化合物。

【請求項 159】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2／3 のリン酸化を Phospho-Smad2／3 阻害アッセイに従って阻害する、請求項 1 ～ 158 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 160】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2／3 のリン酸化を Phospho-Smad2／3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する、請求項 159 に記載の化合物。

【請求項 161】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2／3 のリン酸化を Phospho-Smad2／3 阻害アッセイに従って活性化する、請求項 1 ～ 158 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 162】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2／3 のリン酸化を Phospho-Smad2／3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、または 100 % 以上活性化する、請求項 161 に記載の化合物。

【請求項 163】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK を JNK 活性化アッセイに従って阻害する、請求項 1 ～ 162 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 164】

50

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する、請求項163に記載の化合物。

【請求項165】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って活性化する、請求項1～162のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項166】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する、請求項165に記載の化合物。

10

【請求項167】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って阻害する、請求項1～166のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項168】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する、請求項167に記載の化合物。

20

【請求項169】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って活性化する、請求項1～166のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項170】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する、請求項169に記載の化合物。

30

【請求項171】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Miapaca2の増殖を増殖アッセイに従って阻害する、請求項1～170のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項172】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Miapaca2の増殖を増殖アッセイに従って1 μ M以下、0.9 μ M以下、0.8 μ M以下、0.75 μ M以下、0.7 μ M以下、0.6 μ M以下、0.5 μ M以下、0.4 μ M以下、0.3 μ M以下、0.25 μ M以下、0.2 μ M以下、0.15 μ M以下、または0.1 μ M以下のIC₅₀値で阻害する、請求項171に記載の化合物。

40

【請求項173】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って阻害する、請求項1～172のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項174】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する、請求項173に記載の化合物。

【請求項175】

50

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って阻害する、請求項1～174のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項176】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する、請求項175に記載の化合物。

【請求項177】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて10分以上、20分以上、30分以上、40分以上、または50分以上の半減期を有する、請求項1～176のいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項178】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、動力学的溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH 7.4緩衝液中で10 μM以上、20 μM以上、30 μM以上、40 μM以上、50 μM以上、60 μM以上、70 μM以上、80 μM以上、90 μM以上、100 μM以上、150 μM以上、または200 μM以上の動力学的溶解度を有する、請求項1～177のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項179】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って阻害する、請求項1～178のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項180】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って50 nM以下、40 nM以下、30 nM以下、20 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、0.1 nM以下、または0.01 nM以下のIC₅₀値で阻害する、請求項179に記載の化合物。

【請求項181】

前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1 nM以下、0.1 nM以下、または0.01 nM以下のIC₅₀値で阻害する、請求項180に記載の化合物。

30

【請求項182】

請求項1～181のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な形態、及び薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含む薬学的組成物。

【請求項183】

Rasスーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、前記Rasスーパーファミリータンパク質を有効量の請求項1～181のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項184】

Rasスーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、前記Rasスーパーファミリータンパク質を有効量の請求項182に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

40

【請求項185】

前記Rasスーパーファミリータンパク質は、細胞に存在する、請求項183または請求項184に記載の方法。

【請求項186】

前記方法は、Rasスーパーファミリータンパク質を阻害する、請求項183～185のいずれか1項に記載の方法。

【請求項187】

前記Rasスーパーファミリータンパク質は、Rasタンパク質、またはその変異体で

50

ある、請求項 183～186 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 188】

前記 Ras タンパク質は、DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRASI; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAPIA; RAPIB; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASDI; RASD2; RASLIOA; RASLIOB; RASLI1A; RASLI1B; RASL12; REMI; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; または RRAS2 である、請求項 187 に記載の方法。

【請求項 189】

前記 Ras タンパク質は、HRAS; KRAS; もしくは NRAS、またはその変異体である、請求項 187 または請求項 188 に記載の方法。

【請求項 190】

前記 Ras タンパク質は、KRAS 変異体である、請求項 187～189 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 191】

前記 KRAS 変異体は、KRAS G12D 変異体、KRAS G12C 変異体、または KRAS Q61H 変異体である、請求項 190 に記載の方法。

【請求項 192】

前記 Ras タンパク質は、HRAS またはその変異体である、請求項 187～189 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 193】

前記 Ras タンパク質は、NRAS またはその変異体である、請求項 187～189 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 194】

前記 Ras スーパーファミリータンパク質は、Rac タンパク質、またはその変異体である、請求項 183～186 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 195】

前記 Rac タンパク質は、RAC1; RAC2; RAC3; RHOG、またはその変異体である、請求項 194 に記載の方法。

【請求項 196】

前記 Rac タンパク質は、野生型 RAC1 である、請求項 194 または請求項 195 に記載の方法。

【請求項 197】

前記 Ras スーパーファミリータンパク質は、Rho タンパク質、またはその変異体である、請求項 183～186 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 198】

前記 Rho タンパク質は、RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; CDC42、またはその変異体である、請求項 197 に記載の方法。

【請求項 199】

前記 Rho タンパク質は、野生型 RHOA である、請求項 197 または請求項 198 に記載の方法。

【請求項 200】

前記 Ras スーパーファミリータンパク質は、Cdc42 タンパク質、またはその変異体である、請求項 183～186 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 201】

前記 Ras スーパーファミリータンパク質は、Rheb タンパク質、またはその変異体である、請求項 183～186 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 202】

前記 R a s スーパーファミリータンパク質の前記接触は、細胞において行われる、請求項 183～201 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 203】

前記細胞は、対象におけるものである、請求項 202 に記載の方法。

【請求項 204】

前記細胞は、哺乳動物細胞である、請求項 202 または請求項 203 に記載の方法。

【請求項 205】

前記細胞は、ヒト細胞である、請求項 202～204 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 206】

前記対象は、がん罹患している、請求項 203～205 のいずれか 1 項に記載の方法

10

【請求項 207】

前記調節は、がん罹患している対象において行われる、請求項 183～206 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 208】

前記がんは、固形腫瘍であり、または血液媒介腫瘍（または血液癌）である、請求項 206 または請求項 207 に記載の方法。

【請求項 209】

前記がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である、請求項 206～208 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 210】

前記がんは、膵臓癌である、請求項 209 に記載の方法。

【請求項 211】

前記がんは、結腸癌である、請求項 209 に記載の方法。

【請求項 212】

前記がんは、トリプルネガティブ乳癌である、請求項 209 に記載の方法。

【請求項 213】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項 209 に記載の方法。

【請求項 214】

前記がんは、R a s スーパーファミリータンパク質に依存性のがんである、請求項 206～213 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 215】

前記対象は、ヒトである、請求項 202～214 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 216】

カスパーゼ活性を調節する方法であって、前記カスパーゼを有効量の請求項 1～181 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 217】

カスパーゼ活性を調節する方法であって、前記カスパーゼを有効量の請求項 182 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

40

【請求項 218】

前記方法は、前記カスパーゼを活性化する、請求項 216 または請求項 217 に記載の方法。

【請求項 219】

前記カスパーゼは、カスパーゼ 3、カスパーゼ 6、またはカスパーゼ 9 である、請求項 216～218 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 220】

前記カスパーゼの前記接触は、細胞において行われる、請求項 216～219 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 2 2 1】

前記調節カスパーゼ活性は、前記細胞のアポトーシスを誘導する、請求項 2 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2 2】

前記細胞は、対象におけるものである、請求項 2 2 0 または 2 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 2 3】

前記細胞は、哺乳動物細胞である、請求項 2 2 0 ～ 2 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 4】

前記細胞は、ヒト細胞である、請求項 2 2 0 ～ 2 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 5】

前記対象は、がん罹患している、請求項 2 2 0 ～ 2 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 6】

前記調節は、がん罹患している対象において行われる、請求項 2 1 6 ～ 2 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 7】

前記がんは、固形腫瘍であり、または血液媒介腫瘍（または血液癌）である、請求項 2 2 5 または請求項 2 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 2 8】

前記がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である、請求項 2 2 5 ～ 2 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2 9】

前記がんは、膵臓癌である、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 3 0】

前記がんは、結腸癌である、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 3 1】

前記がんは、トリプルネガティブ乳癌である、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 3 2】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項 2 2 8 に記載の方法。

【請求項 2 3 3】

前記対象は、ヒトである、請求項 2 2 2 ～ 2 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 4】

対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有効量の請求項 1 ～ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、がんを有する前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 3 5】

対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物をがんを有する前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 3 6】

前記がんは、固形腫瘍であり、または血液媒介腫瘍（または血液癌）である、請求項 2 3 4 または請求項 2 3 5 に記載の方法。

【請求項 2 3 7】

前記がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である、請求項 2 3 4 ～ 2 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3 8】

前記がんは、膵臓癌である、請求項 2 3 7 に記載の方法。

【請求項 2 3 9】

10

20

30

40

50

前記がんは、結腸癌である、請求項 2 3 7 に記載の方法。

【請求項 2 4 0】

前記がんは、トリプルネガティブ乳癌である、請求項 2 3 7 に記載の方法。

【請求項 2 4 1】

前記がんは、多発性骨髄腫である、請求項 2 3 7 に記載の方法。

【請求項 2 4 2】

前記がんは、R a s スーパーファミリータンパク質に依存性のがんである、請求項 2 3 4 ~ 2 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4 3】

前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R a s タンパク質、またはその変異体である、請求項 2 4 2 に記載の方法。 10

【請求項 2 4 4】

前記 R a s タンパク質は、D I R A S I ; D I R A S 2 ; D I R A S 3 ; E R A S ; G E M ; H R A S ; K R A S ; M R A S ; N K I R A S I ; N K I R A S 2 ; N R A S ; R A L A ; R A L B ; R A P I A ; R A P I B ; R A P 2 A ; R A P 2 B ; R A P 2 C ; R A S D I ; R A S D 2 ; R A S L I O A ; R A S L I O B ; R A S L I I A ; R A S L I I B ; R A S L 1 2 ; R E M I ; R E M 2 ; R E R G ; R E R G L ; R R A D ; R R A S ; または R R A S 2 である、請求項 2 4 3 に記載の方法。

【請求項 2 4 5】

前記 R a s タンパク質は、H R A S ; K R A S ; もしくは N R A S 、またはその変異体である、請求項 2 4 4 に記載の方法。 20

【請求項 2 4 6】

前記 R a s タンパク質は、K R A S 変異体である、請求項 2 4 5 に記載の方法。

【請求項 2 4 7】

前記 K R A S 変異体は、K R a s G 1 2 D 変異体、K R a s G 1 2 C 変異体、または K R a s Q 6 1 H 変異体である、請求項 2 4 6 に記載の方法。

【請求項 2 4 8】

前記 R a s タンパク質は、H R A S またはその変異体である、請求項 2 4 5 に記載の方法。

【請求項 2 4 9】

前記 R a s タンパク質は、N R A S またはその変異体である、請求項 2 4 5 に記載の方法。 30

【請求項 2 5 0】

前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R a c タンパク質、またはその変異体である、請求項 2 4 2 に記載の方法。

【請求項 2 5 1】

前記 R a c タンパク質は、R A C 1 ; R A C 2 ; R A C 3 ; R H O G 、またはその変異体である、請求項 2 5 0 に記載の方法。

【請求項 2 5 2】

前記 R a c タンパク質は、野生型 R A C 1 である、請求項 2 5 1 に記載の方法。 40

【請求項 2 5 3】

前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R h o タンパク質、またはその変異体である、請求項 2 4 2 に記載の方法。

【請求項 2 5 4】

前記 R h o タンパク質は、R H O A ; R H O B ; R H O B T B 1 ; R H O B T B 2 ; R H O B T B 3 ; R H O C ; R H O D ; R H O F ; R H O H ; R H O J ; R H O Q ; R H O U ; R H O V ; R N D 1 ; R N D 2 ; R N D 3 ; C D C 4 2 、またはその変異体である、請求項 2 5 3 に記載の方法。

【請求項 2 5 5】

前記 R h o タンパク質は、野生型 R H O A である、請求項 2 5 4 に記載の方法。 50

【請求項 2 5 6】

前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、C d c 4 2 タンパク質、またはその変異体である、請求項 2 4 2 に記載の方法。

【請求項 2 5 7】

前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R h e b タンパク質、またはその変異体である、請求項 2 4 2 に記載の方法。

【請求項 2 5 8】

前記投与は、前記対象のがん細胞におけるカスパーゼ活性を活性化する、請求項 2 3 4 ~ 2 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5 9】

前記活性化は、前記がん細胞のアポトーシスを誘導する、請求項 2 5 8 に記載の方法。

【請求項 2 6 0】

前記対象は、ヒトである、請求項 2 3 4 ~ 2 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6 1】

E r k 1 / 2 活性を調節する方法であって、E r k 1 / 2 タンパク質を有効量の請求項 1 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 6 2】

E r k 1 / 2 活性を調節する方法であって、E r k 1 / 2 タンパク質を有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 6 3】

前記方法は、前記 E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を阻害する、請求項 2 6 1 または請求項 2 6 2 に記載の方法。

【請求項 2 6 4】

前記方法は、前記 E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を活性化する、請求項 2 6 1 または請求項 2 6 2 に記載の方法。

【請求項 2 6 5】

A k t 活性を調節する方法であって、A k t タンパク質を有効量の請求項 1 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 6 6】

A k t 活性を調節する方法であって、A k t タンパク質を有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 6 7】

前記方法は、前記 A k t タンパク質のリン酸化を阻害する、請求項 2 6 5 または請求項 2 6 6 に記載の方法。

【請求項 2 6 8】

前記方法は、前記 A k t タンパク質のリン酸化を活性化する、請求項 2 6 5 または請求項 2 6 6 に記載の方法。

【請求項 2 6 9】

S m a d 2 / 3 活性を調節する方法であって、S m a d 2 / 3 タンパク質を有効量の請求項 1 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 7 0】

S m a d 2 / 3 活性を調節する方法であって、S m a d 2 / 3 タンパク質を有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 7 1】

前記方法は、前記 S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を阻害する、請求項 2 6 9 または請求項 2 7 0 に記載の方法。

【請求項 2 7 2】

10

20

30

40

50

前記方法は、前記 S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を活性化する、請求項 2 6 9 または請求項 2 7 0 に記載の方法。

【請求項 2 7 3】

J N K 活性を調節する方法であって、J N K タンパク質を有効量の請求項 1 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 7 4】

J N K 活性を調節する方法であって、J N K タンパク質を有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 7 5】

前記方法は、前記 J N K タンパク質のリン酸化を阻害する、請求項 2 7 3 または請求項 2 7 4 に記載の方法。

【請求項 2 7 6】

前記方法は、前記 J N K タンパク質のリン酸化を活性化する、請求項 2 7 3 または請求項 2 7 4 に記載の方法。

【請求項 2 7 7】

M A P K p 3 8 活性を調節する方法であって、M A P K p 3 8 タンパク質を有効量の請求項 1 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 7 8】

M A P K p 3 8 活性を調節する方法であって、M A P K p 3 8 タンパク質を有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 7 9】

前記方法は、前記 M A P K p 3 8 タンパク質のリン酸化を阻害する、請求項 2 7 7 または請求項 2 7 8 に記載の方法。

【請求項 2 8 0】

前記方法は、前記 M A P K p 3 8 タンパク質のリン酸化を活性化する、請求項 2 7 7 または請求項 2 7 8 に記載の方法。

【請求項 2 8 1】

I L - 6 活性を調節する方法であって、I L - 6 タンパク質を有効量の請求項 1 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 8 2】

I L - 6 活性を調節する方法であって、I L - 6 タンパク質を有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 8 3】

前記方法は、I L - 6 活性を阻害する、請求項 2 8 1 または請求項 2 8 2 に記載の方法。

【請求項 2 8 4】

T N F - アルファ活性を調節する方法であって、T N F - アルファタンパク質を有効量の請求項 1 ~ 1 8 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 8 5】

T N F - アルファ活性を調節する方法であって、T N F - アルファタンパク質を有効量の請求項 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 2 8 6】

前記方法は、T N F - アルファ活性を阻害する、請求項 2 8 4 または請求項 2 8 5 に記載の方法。

【請求項 2 8 7】

対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有效量の請求項 1 ~ 1 8 1 の

10

20

30

40

50

いずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 288】

対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有效量の請求項 182 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 289】

対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有效量の請求項 1 ～ 181 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 290】

対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有效量の請求項 182 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2022 年 11 月 23 日に提出された米国仮出願番号 63 / 384,905、及び 2022 年 4 月 8 日に提出された米国仮出願番号 63 / 329,141 からの優先権の利益を主張する。前述の関連出願の各々は、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態、及びそれを含む薬学的組成物が提供される。また、本明細書では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を対象に投与することによって細胞標的の活性を調節する方法が提供される。さらに本明細書では、式 I の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を対象に投与することによってがん、線維性疾患、及び炎症性疾患を処置する方法が提供される。

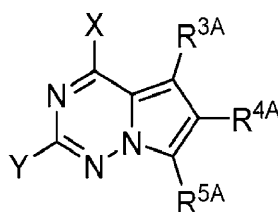
【発明の概要】

【0003】

2.

本明細書では、式 I の化合物：

【化 1】



式 I

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または OR^{2A} であり；

Y は、イミダゾリル、ピリジニル、または 8 ～ 10 員縮合ヘテロアリールであり；

イミダゾリルは、1 個の R^{6A} 置換基で任意に置換されており、1 ～ 2 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

ピリジニルまたは 8 ～ 10 員縮合ヘテロアリールは、1 ～ 4 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは、1 ～ 4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} 員アリール、 $-S(O)_2 R^{15A}$ 、 $-P(O) R^{16A} R^{17A}$ 、または 5～10 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される 3～6 員ヘテロシクロアルキルは、5～6 員ヘテロアリールに縮合されており；

10

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $-(CO) R^{11A}$ 、または $-C(O) NR^{12A} R^{13A}$ であり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、アリール、または 5～10 員ヘテロアリールであり、アリール及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～4 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A} R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O) NR^{12A} R^{13A}$ 、 $-(CO) R^{11A}$ 、 $-C(O) OR^{14A}$ 、または CN であり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A} R^{13A}$ 、 $-(CO) R^{11A}$ 、 $-C(O) OR^{14A}$ 、 $-C(O) NR^{12A} R^{13A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6 員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン化置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

30

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A} R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

40

R^{11A} は、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、または 5～10 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、 C_{1-6} アルキ

50

ル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、 C_3-7 ヘテロシクロアルキル、アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

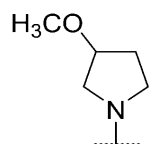
R^{14A} は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、または C_1-6 ヘテロアルキルであり、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{15A} は、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、または C_1-6 ヘテロアルキルであり、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 アルコキシ、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、または C_1-6 ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 アルコキシ、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合したリン原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

XがOHまたは

【化2】

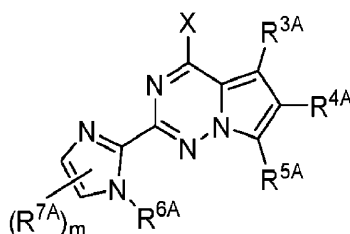


であり、YがN-メチルイミダゾリルであり、 R^{5A} がHである場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない）が提供される。

【0004】

また、本明細書では、式IIの化合物：

【化3】



式II

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

Xは、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_1-6 アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 $-S(O)_2R^{15A}$ 、 $-P(O)R^{16A}R^{17A}$ 、または5～6員ヘテロアリールであり、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；また

は R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは、5 ～ 6 員ヘテロアリールに縮合されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^9A 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、フェニル及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5 ～ 6 員ヘテロアリール、ピオチンアミド、またはピオチン化置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

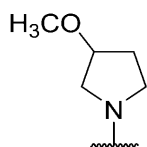
R^{15A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合したリン原子を含む 3 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

m は、0、1 または 2 であり；

X が OH または

【化 4】



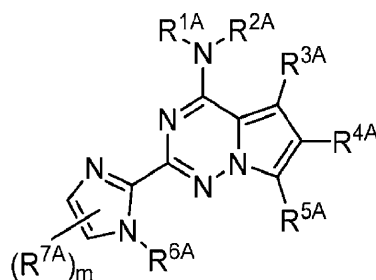
であり、YがN-メチルイミダゾリルであり、R^{5A}がHである場合、R^{3A}及びR^{4A}のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)
が提供される。

10

【0005】

また、本明細書では、式IIaの化合物：

【化 5】



20

式IIa

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A}は、水素であり；

R^{2A}は、水素、C₁–6アルキル、C₃–6シクロアルキル、C₁–6ヘテロアルキル、
–S(O)₂R^{15A}、または5～6員ヘテロアリールであり、C₁–6アルキル、C₃–
6シクロアルキル、C₁–6ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞ
れ独立して、1～3個のR^{8A}置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立したR
8A置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロア
ルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^{3A}は、C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、C₁–6ヘテロアルキル、フェ
ニル、5、6または9員ヘテロアリール、–(CO)R^{11A}、または–C(O)NR<sup>1
2A</sup>R^{13A}であり、C₁–3アルキル、C₃–6シクロアルキル、C₁–6ヘテロアルキ
ル、フェニル、及び5、6、または9員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個
のR^{9A}置換基で任意に置換されており；

R^{4A}は、水素、フェニル、または5、6、または9員ヘテロアリールであり、フェニ
ル及び5、6、または9員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個のR^{10A}置
換基で任意に置換されており、任意に2個の独立したR^{10A}置換基は、組み合わさって
、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシ
クロアルキルを形成し；

40

R^{5A}は、水素であり；

R^{6A}は、C₁–3アルキルまたはC₁–3ヘテロアルキルであり、C₁–3アルキルま
たはC₁–3ヘテロアルキルは、ピオチンアミドで任意に置換されており；

R^{7A}は、メチルであり；

R^{8A}及びR^{9A}は、ハロ、CN、C₁–6アルキル、C₃–6シクロアルキル、C₁–
6ハロアルキル、C₁–6ヒドロキシアルキル、C₁–6ヘテロアルキル、3～6員ヘテ
ロシクロアルキル、–NR^{12A}R^{13A}、–(CO)R^{11A}、オキソ、–OH、C₁–
6アルコキシ、C₃–6シクロアルコキシ、C₁–6ハロアルコキシ、5～6員ヘテロア

50

リール、ビオチンアミド、またはビオチン化置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{11A}R^{12A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ヘテロアルキルは、ビオチンアミドで任意に置換されており；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む5または6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{15A} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-4} ヘテロアルキルであり；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合したリン原子を含む5員ヘテロシクロアルキルを形成し；

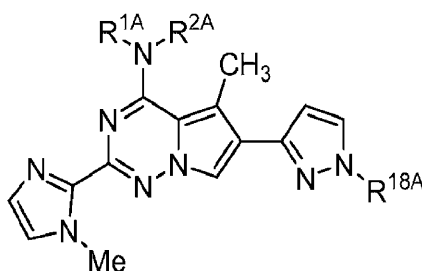
m は、0または1である)

が提供される。

【0006】

また、本明細書では、式IIa(1)の化合物：

【化6】



式IIa(1)

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、5または6員ヘテロアリールであり、5または6員ヘテロアリールは、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^8A 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^8A は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン化置換基からなる群から選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキ

ルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む5または6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

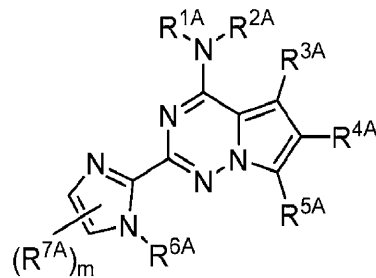
R^{18A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである）が提供される。

【0007】

10

また、本明細書では、式IIbの化合物：

【化7】



20

式IIb

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される4～6員ヘテロシクロアルキルは、6員ヘテロアリールに縮合されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-3} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

30

R^{4A} は、フェニルまたは5員ヘテロアリールであり、アリール及び5員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

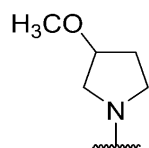
50

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0 または 1 であり；

R^{1A} 及び R^{2A} が組み合わさって

【化 8】



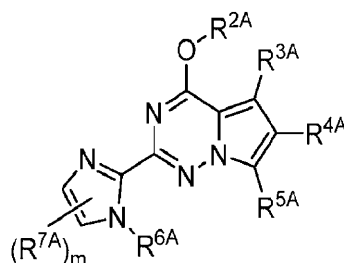
10

を形成し、 6^A がメチルであり、 m が 0 であり、 R^{5A} が H である場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも 1 つは、非置換フェニルではない）が提供される。

【0008】

また、本明細書では、式 I I c の化合物：

【化 9】



式 I I c

20

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} ヘテロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5 または 6 員ヘテロアリールであり、フェニル及び 5 または 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロ

50

アルキル、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-\text{NR}^{12\text{A}}\text{R}^{13\text{A}}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

$\text{R}^{11\text{A}}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の $\text{R}^{8\text{A}}$ 置換基で任意に置換されており；

$\text{R}^{12\text{A}}$ 及び $\text{R}^{13\text{A}}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-\text{OH}$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0または1であり；

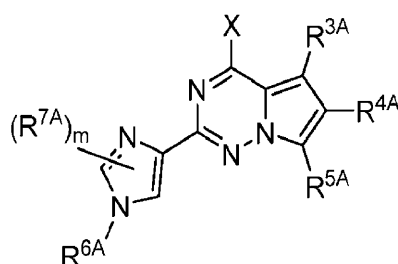
$\text{R}^{2\text{A}}$ が H であり、 $\text{R}^{6\text{A}}$ がメチルであり、 m が0であり、 $\text{R}^{5\text{A}}$ が H である場合、 $\text{R}^{3\text{A}}$ 及び $\text{R}^{4\text{A}}$ のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)

が提供される。

【0009】

また、本明細書では、式IIIの化合物：

【化10】



式III

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $\text{NR}^{1\text{A}}\text{R}^{2\text{A}}$ または $-\text{OR}^{2\text{A}}$ であり；

$\text{R}^{1\text{A}}$ は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

$\text{R}^{2\text{A}}$ は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の $\text{R}^{8\text{A}}$ 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した $\text{R}^{8\text{A}}$ 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；または $\text{R}^{1\text{A}}$ 及び $\text{R}^{2\text{A}}$ は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

$\text{R}^{3\text{A}}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の $\text{R}^{9\text{A}}$ 置換基で任意に置換されており；

$\text{R}^{4\text{A}}$ は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の $\text{R}^{10\text{A}}$ 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した $\text{R}^{10\text{A}}$ 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

$\text{R}^{5\text{A}}$ は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

$\text{R}^{6\text{A}}$ 及び $\text{R}^{7\text{A}}$ は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独

立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

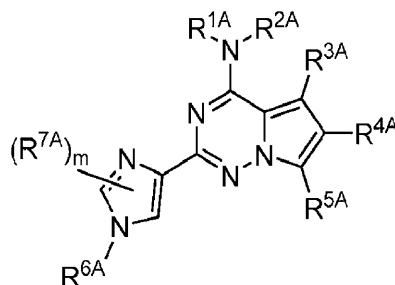
mは、0、1または2である）

が提供される。

【0010】

また、本明細書では、式IIIaの化合物：

【化11】



式IIIa

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリアルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10員ヘテロアリアルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリアルであり、フェニル及び5～10員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形

成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

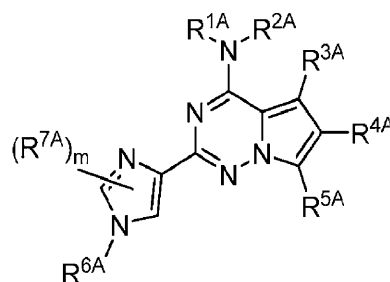
m は、0、1 または 2 である）

が提供される。

【0011】

また、本明細書では、式 III b の化合物：

【化 12】



式 III b

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリアルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリアルであり、フェニル及び 5～10 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形

成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

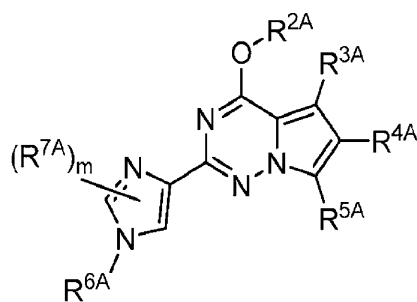
m は、0、1 または 2 である）

が提供される。

【0012】

また、本明細書では、式 III c の化合物：

【化 13】



式 III c

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した

原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

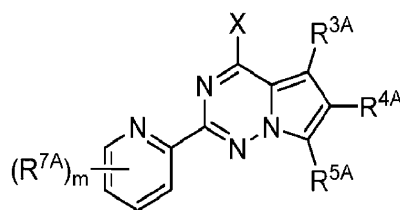
m は、0、1 または 2 である）

が提供される。

【0013】

また、本明細書では、式 I V の化合物：

【化 1 4】



式 I V

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリアルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリアルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～

10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、またはCNであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

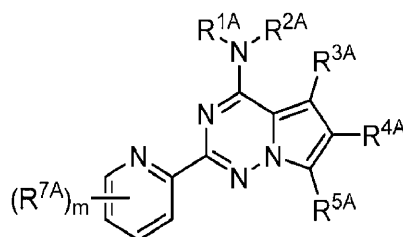
mは、0、1、2、3または4である）

が提供される。

【0014】

また、本明細書では、式IVaの化合物：

【化15】



式IVa

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または6員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-}

6 ヘテロアルキル、及び 6 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、5 員ヘテロアリアルであり、5 員ヘテロアリアルは、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

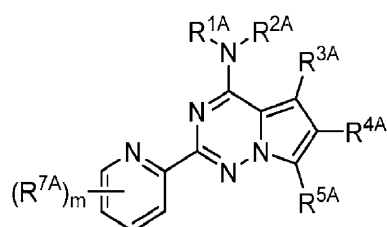
m は、0、1、2、3 または 4 である）

が提供される。

【0015】

また、本明細書では、式 I V b の化合物：

【化 16】



式 I V b

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、5 員ヘテロアリアルであり、5 員ヘテロアリアルは、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせあって

、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

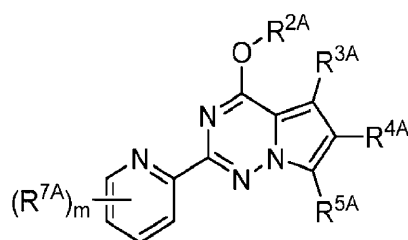
m は、0、1、2、3 または 4 である）

が提供される。

【0016】

また、本明細書では、式 I V c の化合物：

【化 17】



式 I V c

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3 または 4 である）
が提供される。

【0017】

また、本明細書では、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、II

10

20

30

40

50

I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物が提供される。

【0018】

また、本明細書では、式I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、II I、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、R a sスーパーファミリー活性アッセイに従ってR a sスーパーファミリー活性の調節剤である、式I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、II I、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのR a sスーパーファミリー活性をR a sスーパーファミリー活性アッセイに従って20 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのR a sスーパーファミリー活性をR a sスーパーファミリー活性アッセイに従って20 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%調節する。

10

【0019】

また、本明細書では、式I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、II I、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、E r k 1 / 2のリン酸化をE r k 1 / 2リン酸化アッセイに従って阻害する、式I、I a、I b、I c、I I、II a、II a (1)、II b、II c、II I、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2のリン酸化をE r k 1 / 2リン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2のリン酸化をE r k 1 / 2リン酸化アッセイに従って10 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。

20

30

【0020】

また、本明細書では、式I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、II I、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、E r k 1 / 2のリン酸化をE r k 1 / 2リン酸化アッセイに従って活性化する、式I、I a、I b、I c、I I、II a、II a (1)、II b、II c、II I、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2のリン酸化をE r k 1 / 2リン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2のリン酸化をE r k 1 / 2リン酸化アッセイに従って10 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または100%以上活性化する。

40

【0021】

また、本明細書では、式I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、II I、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、またはIV cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、A k tのリン酸化をA k tリン酸化アッセイに従って阻害する、式I、I a、I b、I c、II、II a、

50

IIa (1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。

【0022】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa (1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って活性化する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa (1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または100%以上活性化する。

【0023】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa (1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って阻害する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa (1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。

【0024】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa (1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、Phospho-Smad2/3阻害アッセイに従ってSmad2/3のリン酸化を活性化する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa (1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3

阻害アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または100%以上活性化する。

【0025】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、JNKをJNK活性化アッセイに従って阻害する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。

10

【0026】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、JNKをJNK活性化アッセイに従って活性化する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または100%以上活性化する。

20

30

【0027】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って阻害する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。

40

【0028】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、MAPK p38

50

をMAPK p38活性化アッセイに従って活性化する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または100%以上活性化する。

10

【0029】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って阻害する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1 μ M以下、0.9 μ M以下、0.8 μ M以下、0.75 μ M以下、0.7 μ M以下、0.6 μ M以下、0.5 μ M以下、0.4 μ M以下、0.3 μ M以下、0.25 μ M以下、0.2 μ M以下、0.15 μ M以下、または0.1 μ M以下のIC50値で阻害する。

20

【0030】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って阻害する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。

30

【0031】

また、本明細書では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態であって、化合物は、TNF- α をTNF- α 定量アッセイに従って阻害する、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF- α をTNF- α 定量アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF- α をTNF- α 定量アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。

40

50

【0032】

また、本明細書では、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて10分以上、20分以上、30分以上、40分以上、または50分以上の半減期を有する式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。

【0033】

また、本明細書では、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で10 μ M以上、20 μ M以上、30 μ M以上、40 μ M以上、50 μ M以上、60 μ M以上、70 μ M以上、80 μ M以上、90 μ M以上、100 μ M以上、150 μ M以上、または200 μ M以上の動力学溶解度を有する式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。

10

【0034】

また、本明細書では、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って阻害する式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態が提供される。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って50 nM以下、40 nM以下、30 nM以下、20 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、0.1 nM以下、または0.01 nM以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1 nM以下、0.1 nM以下、または0.01 nM以下のIC50値で阻害する。

20

【0035】

また、本明細書では、Rasスーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、Rasスーパーファミリータンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

30

【0036】

また、本明細書では、Rasスーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、Rasスーパーファミリータンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0037】

また、本明細書では、カスパーゼ活性を調節する方法であって、カスパーゼを有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

40

【0038】

また、本明細書では、カスパーゼ活性を調節する方法であって、カスパーゼを有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0039】

また、本明細書では、Erk1/2活性を調節する方法であって、Erk1/2タンパク質

50

ク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

【0040】

また、本明細書では、Erk1/2 活性を調節する方法であって、Erk1/2 タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0041】

また、本明細書では、Akt 活性を調節する方法であって、Akt タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

【0042】

また、本明細書では、Akt 活性を調節する方法であって、Akt タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0043】

また、本明細書では、Smad2/3 活性を調節する方法であって、Smad2/3 タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

【0044】

また、本明細書では、Smad2/3 活性を調節する方法であって、Smad2/3 タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0045】

また、本明細書では、JNK 活性を調節する方法であって、JNK タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

【0046】

また、本明細書では、JNK 活性を調節する方法であって、JNK タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0047】

また、本明細書では、MAPK p38 活性を調節する方法であって、MAPK p38 タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、II I a、II I b、II I c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

【0048】

また、本明細書では、MAPK p38 活性を調節する方法であって、MAPK p38 タンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0049】

また、本明細書では、IL-6 活性を調節する方法であって、IL-6 タンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

10

【0050】

また、本明細書では、IL-6 活性を調節する方法であって、IL-6 タンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0051】

また、本明細書では、TNF-α 活性を調節する方法であって、TNF-α タンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。

20

【0052】

また、本明細書では、TNF-α 活性を調節する方法であって、TNF-α タンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。

【0053】

また、本明細書では、対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有效量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、がんを有する対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、1

30

40

50

93、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0054】

また、本明細書では、対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的を、がんを有する対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0055】

また、本明細書では、対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、対象に投与することを含む、方法が提供される。

20

【0056】

また、本明細書では、対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0057】

また、本明細書では、対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

【0058】

また、本明細書では、対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0059】

また、本明細書では、治療的有効量の本明細書で提供される化合物（例えば、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物）のうちの1つ以上及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含む本明細書で提供される薬学的組成物が提供される。

40

【発明を実施するための形態】

【0060】

3.

3.1. 定義

本明細書に示される本開示の理解を容易化するために、多数の用語が以下に定義される。

【0061】

50

別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。すべての特許、出願、公開された出願及び他の刊行物は、それらの全体が参照により組み込まれる。本明細書における用語について複数の定義が存在する場合、別途記述されない限り、本セクションにおけるものが優先する。

【0062】

単数形「a」、「an」、及び「the」には、文脈が別途明らかに示さない限り、複数の言及が含まれる。

【0063】

本明細書で使用される場合、「対象」は、患者等のヒトを含む、哺乳動物等の動物である。

10

【0064】

本明細書で使用される場合、生物学的活性は、化合物の *in vivo* 活性または化合物、組成物または他の混合物の *in vivo* 投与で生じる生理学的反応を指す。生物学的活性は、よって、そのような化合物、組成物及び混合物の治療効果及び薬物動態挙動を包含する。生物学的活性は、そのような活性について試験するように設計された *in vitro* システムにおいて観察され得る。

【0065】

本明細書で使用される場合、化合物の薬学的に許容可能な誘導体には、その塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタール、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタール、ヘミケタール、酸、塩基、クラスレート、溶媒和物または水和物が含まれるがこれらに限定されない。そのような誘導体は、そのような誘導体化のための既知の方法を使用して当業者によって容易に調製され得る。生成された化合物は、実質的な毒性作用を伴わずに動物またはヒトに投与され得、いずれかは、薬学的に活性であり、またはプロドラッグである。薬学的に許容可能な塩には、アミン塩、例えば、限定されないが、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミン及び他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルベンズイミダゾール、ジエチルアミン及び他のアルキルアミン、ピペラジン及びトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン；アルカリ金属塩、例えば、限定されないが、リチウム、カリウム及びナトリウム；アルカリ土類金属塩、例えば、限定されないが、バリウム、カルシウム及びマグネシウム；遷移金属塩、例えば、限定されないが、亜鉛；及び無機塩、例えば、限定されないが、リン酸水素ナトリウム及びリン酸二ナトリウムが含まれるがこれらに限定されず；さらに、鉱酸の塩、例えば、限定されないが、塩酸塩及び硫酸塩；及び有機酸の塩、例えば、限定されないが、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、メシル酸塩、及びフマル酸塩を含むがこれらに限定されない。薬学的に許容可能なエステルには、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸及びボロン酸を含むがこれらに限定されない酸性基のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、及びシクロアルキルエステルが含まれるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能なエノールエーテルには、式 $C=C(OR)$ （式中、Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル及びシクロアルキルである）の誘導体が含まれるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能なエノールエステルには、式 $C=C(OC(O)R)$ （式中、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル及びシクロアルキルである）の誘導体が含まれるがこれらに限定されない。薬学的に許容可能な溶媒和物及び水和物は、化合物と、1つ以上の溶媒または水分子、または1～約100、または1～約10、または1～約2、3または4個の溶媒または水分子との複合体である。

20

30

40

【0066】

本明細書で使用される場合、処置は、疾患または障害の症状のうちの1つ以上が改善さ

50

れるまたは他の場合では有益に改変される任意の手法を意味する。処置はまた、本明細書における組成物の任意の薬学的使用、例えば、線維性疾患、例えば、DMDを処置するための使用を包含する。

【0067】

本明細書で使用される場合、特定の化合物または薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の改善は、組成物の投与起因し、または関連し得る、永続的であるか一時的であるか、持続性であるか一過性であるかにかかわらず任意の減弱を指す。

【0068】

本明細書で使用される場合、別途示されない限り、用語「管理する」、「管理すること」及び「管理」は、疾患または障害にすでに罹患している対象における特定された疾患または障害の再発を予防すること、及び／または疾患または障害に罹患している対象が依然として寛解中である時間を長期化することを包含する。その用語は、疾患または障害の閾値、進行及び／または継続期間を調節すること、または対象が疾患または障害に反応する様式を変化させることを包含する。

【0069】

本明細書で使用される場合、用語「線維症」または「線維性疾患」は、互換的に使用され得、結合組織が正常な実質組織に置き換わり、相当な組織リモデリング及び永続的瘢痕組織の形成をもたらす任意の病理学的創傷治癒プロセスを指す。例えば、いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腎臓の線維症、例えば、進行性腎臓疾患であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、心血管系の線維症、例えば、アテローム性動脈硬化症または再狭窄であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肺線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、嚢胞性線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、特発性線維症、例えば、特発性肺線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肺の線維症、例えば、進行性塊状線維症または放射線誘導肺傷害であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、架橋性線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肝臓の線維症、例えば、肝硬変であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腸の線維症、例えば、クローン病であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、筋肉系の線維症、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、脳の線維症、例えば、グリア性瘢痕であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、関節の線維症、例えば、動脈硬化、膝の線維症または肩の線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、皮膚の線維症、例えば、ケロイドであり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、骨髄の線維症、例えば、骨髄線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、心臓の線維症、例えば、心筋線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、軟部組織の線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腱の線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、リンパ節の線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、眼の線維症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、後腹膜であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、強皮症であり得る。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、手術瘢痕であり得る。

【0070】

本明細書で使用される場合、「デュシェンヌ型筋ジストロフィー」（「DMD」）は、筋ジストロフィー及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）のすべての形態を指す。例えば、いくつかの実施形態では、DMDは、ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）、DMDとBMDとの間の中間臨床所見、または臨床的骨格筋、もしくは随意筋疾患がほとんどないまたは全くないDMD関連拡張型心筋症（心臓疾患）であり得る。

【0071】

本明細書で使用される場合、IC₅₀は、そのような反応を測定するアッセイにおいて最大反応の50%の阻害を達成する特定の試験化合物量、濃度または投薬量を指す。

【0072】

本明細書で使用される場合、 K_d は、化合物（またはリガンド）とタンパク質（またはタンパク質の結合ドメイン）との間の測定された平衡解離定数を指す。

【0073】

本明細書で使用される場合、「 $Smad2/3$ 」は、転写因子の受容体制御 $Smad$ （ $R-Smad$ ）ファミリーのメンバーである $Smad2$ 及び $Smad3$ をまとめて意味する。

【0074】

本明細書で使用される場合、「 $MAPK$ 」は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼを意味し、これには、ストレス活性化 $MAPK$ タンパク質、 $MAPK p38$ 、または単に $p38$ が含まれる。

【0075】

本明細書で使用される場合、「 JNK 」は、ストレス活性化 $MAPK$ タンパク質 $c-Jun NH_2$ -末端キナーゼを意味する。

【0076】

本明細書で使用される場合、「 Ras スーパーファミリー」は、5つの主要ファミリー Ras 、 Rho 、 Rab 、 Ran 及び Arf 、またはその変異体からなる低分子量グアノシン三リン酸（ GTP アーゼ）のタンパク質スーパーファミリーを意味する。5つの主要ファミリーのサブファミリーにはまた、例えば、 Rho 主要ファミリーの Rac サブファミリーが含まれる。

【0077】

理論に縛られることなく、タンパク質の Ras スーパーファミリーは、細胞表面受容体といくつかの細胞内シグナル伝達カスケードとの間のシグナル伝達物質として作用する実質的なアミノ酸配列相同性を有する低分子量 GTP アーゼである。これらのタンパク質は、必須細胞機能、例えば、細胞生存、増殖、運動性及び細胞骨格編成の制御に関与する（*Karnoub et al., Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 9: 517-531 (2008)* を参照されたい）。これらのタンパク質は、限定されないが、細胞成長、細胞分化、細胞遊走、脂質小胞トラフィック、線維症、炎症及びアポトーシスを含む多くの生物学的プロセスを制御する際に必須の役割を果たす。

【0078】

研究は、概ねアミノ酸配列相同性に基づいて、 Ras スーパーファミリーの多数のサブファミリーを定義している。これらのサブファミリーは、しばしば、クラスの最も一般的に研究されたメンバーに基づいて略された様式で称される。

【0079】

実質的な配列相同性を有する Ras スーパーファミリーの1つのサブファミリーの GTP 結合ドメインは、 Ras ファミリーまたは Ras と一般的に称される。

【0080】

3つの異なる遺伝子： $H-Ras$ （ハーベイ肉腫ウイルスがん遺伝子）、 $N-Ras$ （神経芽腫がん遺伝子）、ならびにスプライスバリエント $K-Ras4A$ 及び $K-Ras4B$ （キルステン肉腫ウイルスがん遺伝子）（*Karnoub et al., (上掲)* を参照されたい）から発現する Ras タンパク質の4つのアイソフォームが存在する。

【0081】

実質的な配列相同性を有する Ras スーパーファミリーの別のサブファミリーの GTP 結合ドメインは、一般的に Rho ファミリーと称され、これには、 Rho 、 Rac 及び $Cdc42$ と称されるタンパク質及びタンパク質の群が含まれる。

【0082】

理論に縛られることなく、すべての Ras アイソフォームは、 GDP/GTP 結合、 GTP アーゼ活性、及びエフェクター相互作用に寄与する領域のすべてにおいて配列同一性を共有し、機能的冗長性を示唆している。しかしながら、研究は、各 Ras アイソフォームが、正常な生理学的プロセスにおいて及び発病において他の Ras タンパク質とは異なる独自の様式で機能し得ることを明らかに実証している（*Quinlan et al.,*

10

20

30

40

50

, *Future Oncol.*, 5:105-116 (2009))。

【0083】

理論に縛られることなく、いくつかの細胞表面受容体は、Ras、例えば、受容体チロシンキナーゼ (RTK)、成長因子受容体、サイトカイン受容体及びインテグリンを活性化する。

【0084】

理論に縛られることなく、「オン」と「オフ」のコンフォメーション間のRasタンパク質サイクルは、それぞれGTP及びGDPの結合によって与えられる。生理的条件下で、これらの2つの状態間の遷移は、グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF)、例えば、セブンレスの息子 (Sos) によって制御され (Bar-Sagi D, Trends Endocrin. Metab. 5, 165-169 (1994))、これはGTP交換のためにGDPの交換を刺激することによって、及びGDPへのRas媒介GTP加水分解を加速させるGTPアーゼ活性化タンパク質 (GAP) によってRasタンパク質の活性化を促進する。

【0085】

理論に縛られることなく、Rasでのヌクレオチド交換のために機能的なSosの領域は、約500残基に及び、Sos及び他のRas特異的GEF、例えば、Cdc25、Sdc25及びRasグアニンヌクレオチド放出因子 (GRF) において保存されている配列のブロックを含有する (Boguske et al, Nature 366, 643-654 (1993))。

【0086】

理論に縛られることなく、活性化されると、Rasは、細胞成長、分化、増殖、アポトーシス及び遊走に影響を及ぼす「MAPK経路」(Ras-RAF-MEK-MAPK/ERK1/2経路とも称される)のシグナル伝達を開始させる。MAPK経路は、キナーゼ間で一連の相互作用を介して機能する。「オン」(GTP結合)状態のRasによって活性化されると、MAPKキナーゼキナーゼ (MAPK3)、例えば、Raf、MLK、またはTAKは、MAPKキナーゼ、例えば、MEKをリン酸化及び活性化し、これは次いで1つ以上のMAPK、例えば、ERK1/2をリン酸化し、その活性を増加させる。

【0087】

理論に縛られることなく、Ras活性化はまた、細胞生存、増殖、遊走、抗アポトーシス及び細胞周期制御に影響を及ぼす「Akt経路」のシグナル伝達を開始させる。「オン」(GTP結合)状態のRasは、ホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K)を活性化し、ひいてはホスファチジルイノシトール (3, 4, 5) トリスホスフェート (PIP3)の生成を誘導する。これらの脂質は、Akt (プロテインキナーゼBまたはPKBとしても知られている)を含むプレクストリン-相溶性 (PH) ドメインを保有するタンパク質及びその上流活性化因子PDK1のための細胞膜ドッキング部位として機能する。共有基質をリン酸化するAktの3つの非常に関連するアイソフォーム (Akt1、Akt2及びAkt3)が存在するが、アイソフォーム特異的Akt基質も特定されている。膜において、Aktは、PDK1、PDK2及びmTORC2によってリン酸化及び活性化される。Akt経路はまた、PI3Kと直接的に相互作用し、それを活性化する受容体チロシンキナーゼ、インテグリン、B及びT細胞受容体、サイトカイン受容体及びG-タンパク質共役型受容体によって活性化され得る。

【0088】

理論に縛られることなく、Ras活性化はまた、Rac1 GEF及びRal-グアニンヌクレオチド解離刺激因子 (GDS)等のホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K)以外の他の分子経路を介するシグナル伝達に関連する。いくつかの細胞機能、例えば、生存、抗アポトーシス及び細胞周期制御のために重要な細胞内シグナル伝達を制御するPI3K/AKT/mTOR経路の一部であるPI3Kに関して。

【0089】

理論に縛られることなく、Ras及びその下流経路 (ERK1/2及びAktを含む)

は、広範に研究されている。それらは、所定のがん、炎症性障害、Ras 関連自己免疫性白血球増殖性障害、I I 型糖尿病、及び所定のRAS病を含む様々な疾患に因果的に関連している。

【0090】

理論に縛られることなく、MAPK、特にERK1／2の活性化は、炎症性反応の構成要素である。よって、Ras及び／またはRasスーパーファミリーメンバーの阻害を介するERK1／2阻害剤である本明細書で提供される化合物は、炎症性疾患の処置において有用である。

【0091】

理論に縛られることなく、Aktの活性化は、炎症性反応の構成要素である。よって、Ras及び／またはRasスーパーファミリーメンバーの阻害を介するAkt阻害剤である本明細書で提供される化合物は、炎症性疾患の処置において有用である。

10

【0092】

理論に縛られることなく、Ras自体の変異活性化を含む異常なRas活性化、上流シグナル伝達を介する野生型タンパク質の過剰活性化、及びタンパク質の活性を終了させるために必要とされるGAP機能の喪失に対する複数の区別可能な経路が存在する。

【0093】

文献によれば、1年当たり100万件の死亡がK-Rasにおける変異に起因している。(Frank McCormick. "K-Ras protein as a drug target." *Journal of Molecular Medicine* (Berlin) 2016:94:253-258)

20

【0094】

理論に縛られることなく、Rasは、以下を含む炎症性疾患に因果的に関連する：関節リウマチ (Abreu JR, de Launay D, Sanders ME, Grabić AM, Sande van de MG, Tak PP, Reedquist KA: The Ras guanine nucleotide exchange factor RasGRF1 promotes matrix metalloproteinase-3 production in rheumatoid arthritis synovial tissue (*Arthritis Res Ther.* 2009, 11:R121-10. 1186/ar2785) (身体障害の最も一般的な原因である) (Hootman JM, Brault MW, Helmick CG, Theis KA, Armour BS. Prevalence and most common causes of disability among adults—United States 2005, *MMWR*, 2009, 58(16):421-6); atherosclerosis (Fonarow G (2003), *Cleveland Clin. J. Med.* 70:431-434); 炎症性腸疾患 (IBD)、例えば、クローン病 (Ignacio CS, Sandvik AK, Bruland T, Andreu-Ballester JC, *J. Crohns Colitis*, 2017 Mar 16. doi:10); 潰瘍性大腸炎; 脊椎関節症; 特発性肺線維症; 若年性関節炎; 乾癬; 乾癬性関節炎。

30

40

【0095】

理論に縛られることなく、Rasは、推定自己免疫性リンパ増殖性症候群 (ALPS) 患者のサブセットにおいて最初に特定された非悪性臨床的症候群であるRas関連自己免疫性白血球増殖性障害に因果的に関連している。(Katherin Calvo, et al. "JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities" *Blood*, 2015 Apr 30;125(18):2753-2758)

【0096】

50

理論に縛られることなく、Ras シグナル伝達は、RAS 病において因果関係がある。よって、Ras スーパーファミリーの1つ以上のメンバーの機能を阻害する本明細書で提供される化合物は、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、及びコストロ症候群を含むRAS 病の処置において有用である。

【0097】

本明細書で使用される場合、「Ras」または「Rasファミリー」または「Rasサブファミリー」または「Ras群」は、DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRAS1; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAP1A; RAP1B; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; RRAS2、またはその変異体を意味する。

10

【0098】

本明細書で使用される場合、「Rho」または「Rhoファミリー」または「Rhoサブファミリー」または「Rho群」は、RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOG; RHOH; RHOJ; RHOQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; RAC1; RAC2; RAC3; CDC42、またはその変異体を意味する。

【0099】

本明細書で使用される場合、「Rac」または「Racファミリー」または「Racサブファミリー」または「Rac群」は、RAC1; RAC2; RAC3; RHOG、またはその変異体を意味する。

20

【0100】

理論に縛られることなく、Ras スーパーファミリーのRhoサブファミリーには、現在、およそ22種のタンパク質が含まれ、そのほとんどは、科学者がCdc42、Rac、及びRhoと称されるものを含む副次群に一般的に分けている。(Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P (2007). "Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes". Mol Biol Evol 24 (1): 203-16)。

【0101】

理論に縛られることなく、3つの最も一般的に研究されているRhoサブファミリーのメンバーは、Cdc42、Rac1、及びRhoAである。

30

【0102】

理論に縛られることなく、Cdc42群には、Cdc42、TC10、TCL、Chip、及びWrch-1が含まれる。

【0103】

理論に縛られることなく、Rac群には、Rac1、Rac2、Rac3、及びRHOGが含まれる。

【0104】

理論に縛られることなく、RhoA群には、RhoA、Rhob、及びRhocが含まれる。

40

【0105】

理論に縛られることなく、Cdc42、Rac、またはRho群に含まれない他のRhoサブファミリーGTPアーゼには、RhoE/Rnd3、RhoH/TTF、Rif、RhobTB1、RhobTB2、Miro-1、Miro-2、Rhod、Rnd1、及びRnd2が含まれる。

【0106】

理論に縛られることなく、他のRas スーパーファミリータンパク質のように、RhoサブファミリーGTPアーゼは、それぞれGTP及びGDPの結合によって与えられる「オン」と「オフ」のコンフォメーション間を循環する。生理的条件下で、これらの2つの

50

状態間の遷移は、GDPの放出及びGTPの結合を刺激することによってRhoサブファミリータンパク質の活性化を促進するグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）、及びGDPへのRhoサブファミリーメンバー媒介GTP加水分解を加速させるGTPアーゼ活性化タンパク質（GAP）によって制御される。グアニンヌクレオチド解離阻害因子（GDI）タンパク質は、Rhoタンパク質と大きな複合体を形成し、膜内での及びサイトゾル内への拡散の防止を補助し、よって、アンカーとして作用し、Rho活性化の厳格な空間的制御を可能にする。

【0107】

理論に縛られることなく、Rhoサブファミリーメンバーは、細胞骨格編成、細胞極性、遊走、転写及び増殖、及び、より特に、膜及び小胞トラフィッキング、細胞周期、微小管安定性、アクチン膜連結、アクチン重合、ミオシンリン酸化、API依存性遺伝子発現、細胞接着、細胞収縮性、細胞接着、及びMTOC配向を広く含む多数の下流経路に影響を及ぼす細胞内タンパク質である。（Martin Schwartz. “Rho Signalling at a Glance.” *Journal of Cell Science*. 2004: (117: pp. 5457–5458) 及び（Bustelo XR, Sauzeau V, Berenjeno IM (2007). “GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo” *BioEssays*. 29 (4): 356–370）。

【0108】

理論に縛られることなく、Rhoサブファミリー関連キナーゼ（ROCK1及びROCK2）は、特発性肺線維症に関連するものを含む複数の線維化促進プロセスのメディエーターとして関与する。（Knipe RS, Tager EM, and Liao JK. “The Rho kinases: critical mediators of multiple profibrotic processes and rational targets for new therapies for pulmonary fibrosis.” *Pharmacol Rev*. 2015 67 (1): 103–17）。

【0109】

理論に縛られることなく、疾患プロセスにおけるそれらの役割を考慮して、Rhoサブファミリーメンバーは、潜在的治療分子標的として特定されている。

【0110】

理論に縛られることなく、Rhoサブファミリーメンバーは、がんにおける潜在的治療分子として特定されている。

【0111】

理論に縛られることなく、Rhoサブファミリーメンバーは、線維性疾患における潜在的治療分子として特定されている。

【0112】

本明細書で使用される場合、「GTP結合部位」または「GTP結合ドメイン」はいずれとも、GTPを結合させるタンパク質の領域、及び別の化合物が結合し得る前記タンパク質の周囲領域を意味し、そのような結合は、GTPが前記タンパク質に結合する能力をブロックする。

【0113】

本明細書で使用される場合、「GDP結合部位」または「GDP結合ドメイン」はいずれとも、GDPを結合させるタンパク質の領域、及び別の化合物が結合し得る前記タンパク質の周囲領域を意味し、そのような結合は、GDPが前記タンパク質に結合する能力をブロックする。

【0114】

本明細書で使用される場合、「グアノシン結合領域」は、GDPまたはGTPのグアノシン部分との相互作用を媒介する、GDP結合ドメインまたはGTP結合ドメインの一部

10

20

30

40

50

であるタンパク質の領域を意味する。

【0115】

本明細書で使用される場合、「金属領域」は、マグネシウム (Mg 202) 結合部位に近い GDP 結合ドメインまたは GTP 結合ドメインの一部であるタンパク質の領域を意味する。

【0116】

本明細書で使用される場合、「代替的 Tyr 32 コンフォメーション」は、KRas 結晶構造 PDB コード: 4epr と比較した KRas 結晶構造 PDB コード: 3gft における Tyr 32 の領域における GTP または GDP 結合ドメインのコンフォメーションを意味する。

【0117】

理論に縛られることなく、本明細書で使用される場合、「アポトーシス」は、生理機能及び病理において重要な役割を果たすプログラム細胞死のプロセスを指す。それは、胚発生中に及び不要なまたは損傷した細胞を排除するために活性化される。アポトーシスはまた、がんを予防する際に重要な役割を果たす。アポトーシス制御の喪失により、腫瘍細胞は、より長く生存することが可能となり、がん進行中の侵襲性を増加させ、血管形成を刺激し、細胞増殖を制御不能にし、分化を妨害し得る変異を蓄積するための時間を提供する。

【0118】

理論に縛られることなく、アポトーシスに関して、低分子量 GTP アーゼの Ras スーパーファミリーのいくつかのメンバーは、アポトーシス促進及び抗アポトーシス機能を有することが実証されている。GTP アーゼの Rho ファミリーのメンバー、例えば、Rho、Rac 及び cdc42 は、JNK または p38 経路を介してアポトーシスを活性化し得る。一方、GTP アーゼの Ras 及び Rab ファミリーのメンバーは、アポトーシスを防止し、かつ増加した細胞増殖をもたらす PI3K/Akt/mTOR 生存経路を活性化することによって媒介される抗アポトーシス活性を有する。また、GTP アーゼ活性化タンパク質 (GAP) は、アポトーシス関連タンパク質及び経路を制御することによって腫瘍細胞におけるアポトーシスを促進し得ることが実証されている。いくつかの GAP はまた、アポトーシス阻害作用を発揮し、よって、腫瘍進行を促進することが留意されるべきである。

【0119】

理論に縛られることなく、c-Jun N 末端キナーゼ (JNK) 経路は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) シグナル伝達経路の主要なシグナル伝達カスケードのうちの 1 つである。それは、増殖、胚発生及びアポトーシスを含む多数の細胞プロセスの制御において機能する。JNK 経路は、環境ストレス (電離放射線、熱、酸化ストレス、例えば、反応性酸素種 (ROS) 及び DNA 損傷)、炎症性サイトカイン、ならびに成長因子によって活性化される。JNK 活性化はしばしば、Rho、Cdc42 及び Rac 等の GTP アーゼの Rho ファミリーを伴う。

【0120】

理論に縛られることなく、JNK は、c-Jun/AP1 依存性または p53/73 タンパク質依存性メカニズムのトランス活性化を介するアポトーシス促進遺伝子の上方制御によってアポトーシスシグナル伝達を活性化する。ミトコンドリアアポトーシスタンパク質で誘導されるこれらの経路において、活性化 JNK は、区別可能なリン酸化事象を介してミトコンドリアアポトーシス促進タンパク質の活性を直接的に調節する。

【0121】

理論に縛られることなく、MAPK シグナル伝達経路の別のメンバーは、細胞が広範囲の外部シグナルを解釈すること及びいくつかの生物学的効果を媒介する下流経路を活性化することによって反応することを可能とする p38 MAPK (本明細書で MAPK p38 とも称される) である。この経路はまた、マクロファージ及び好中球によるアポトーシスの制御及びサイトカインの放出において機能する。

10

20

30

40

50

【0122】

理論に縛られることなく、アポトーシスは、外因性（死リガンド）及び内因性（ミトコンドリア）経路の両方によって活性化され得る。Bax及びBakのようなタンパク質のBcl-2ファミリーのメンバーは、ミトコンドリアが細胞死に寄与する内因性アポトーシスプロセスを制御し、媒介する。アポトーシス刺激により、これらのタンパク質は、ミトコンドリア外膜で活性化され、オリゴマー化してその透過処理を媒介する。透過処理は、ミトコンドリアからのシトクロムcの放出を可能とし、これはひいては、カスパーゼ活性化及び後続の細胞死をもたらす一連の生化学的反応を誘導する。

【0123】

理論に縛られることなく、哺乳動物細胞におけるもの等のアポトーシスの誘導は、ユビキチンプロテアソーム系（UPS）の阻害を含む、いくつかのメカニズムによって媒介され得る。UPS系は、細胞質、核、及び膜関連タンパク質の除去のための主要なタンパク質分解経路であり、ミスフォールディングされたまたは有害なタンパク質の蓄積を防止することを含む、ホメオスタシスにおける必須の機能を有する。分解の標的とされるタンパク質は、それらをユビキチン、典型的にはリジン48連結テトラユビキチン鎖で共有結合的にタグ付けすることによって選択され、続いて26Sプロテアソーム内でタンパク質分解される。26Sプロテアソームホロ酵素は、ユビキチンシグナルを認識し、標的タンパク質をアンフォールディングすることを担う19S制御粒子（RP）、及びアンフォールディングされたポリペプチドを様々な長さの短いペプチドに加水分解する20Sコア粒子（CP）からなる。したがって、UPSの障害は、がんを含むいくつかの病理学的状態に関連している。腫瘍細胞は、細胞周期チェックポイント制御の喪失によって特性化され得、発がん性シグナル伝達の超活性化及び／または有害な微小環境条件のため、しばしば上昇したストレスレベルに供され得る。そのため、形質転換細胞は、生存及び増殖のためにUPSの正しい機能に大いに依存し得る。プロテアソーム阻害剤等でのUPSの阻害は、細胞死及びアポトーシスを誘導し得る。現在まで、3つのプロテアソーム阻害剤が、多発性骨髄腫のがん患者を処置するためにFDA承認を取得した。3つのプロテアソーム阻害剤、すなわち、Velcade（ボルテゾミブ）、Kyprolis（カルフィルゾミブ）、及びNinlaro（イキサゾミブ）は、20S CP内のタンパク質分解部位を標的するものとして報告されている。

【0124】

理論に縛られることなく、本明細書で使用される場合、「カスパーゼ（複数可）」は、アスパラギン酸残基後のタンパク質を切断するシステインプロテアーゼのファミリーのうちの1つ以上を指す。すべてのカスパーゼは、触媒的に不活性なチモーゲンとして細胞において合成され、活性酵素を生成するために二量体化する大きな及び小さなサブユニットを生成するための切断活性化プロセスを受けなければならない。カスパーゼは、いわゆる上流カスパーゼ2、8、9、及び10及び下流カスパーゼ3、6、及び7を含む階層で存在する。活性カスパーゼ-9は、他の細胞標的を切断し、アポトーシスを開始させる下流実行因子カスパーゼ3、6及び7を活性化するカスパーゼ切断を開始させる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の抗増殖性阻害活性は、アネキシンVアポトーシスアッセイキットによって決定されるように、アポトーシスの誘導によって媒介される。

【0125】

本明細書で提供される化合物は、キラル中心を含有し得ることが理解されるべきである。そのようなキラル中心は、（R）または（S）構成のいずれかのものであり得、またはそれらの混合物であり得る。よって、本明細書で提供される化合物は、エナンチオマー的に純粋であり得、または立体異性またはジアステレオマー混合物であり得る。このように、当業者は、その（R）形態の化合物の投与が、in vivoでエピマー化を受ける化合物について、その（S）形態の化合物の投与と同等であることを認識する。

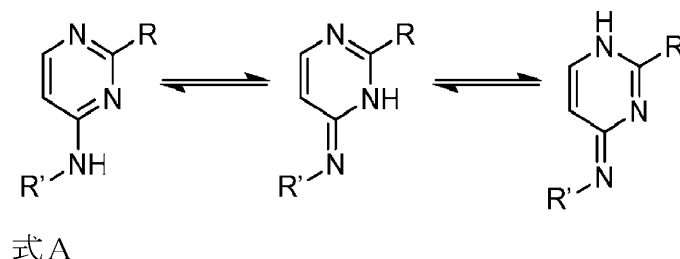
【0126】

本明細書で使用される場合、実質的に純粋は、そのような純度を評価するために当業者

によって使用される薄層クロマトグラフィー（TLC）、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び質量分析（MS）等の標準的な分析方法によって決定される場合、容易に検出可能な不純物を含まないような十分に均質であり、またはさらなる精製が物質の酵素的及び生物学的活性を検出可能に改変しないように十分に純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を生成するための化合物の精製のための方法は、当業者に知られている。しかしながら、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であり得る。そのような例では、さらなる精製は、化合物の特定の活性を増加させる可能性がある。本開示は、すべてのそのような可能性のある異性体、ならびに、それらのラセミ及び光学の純粋形態を含むことを意味する。光学的に活性な（+）及び（-）、（R）-及び（S）-、または（D）-及び（L）-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製され、または従来の技術、例えば、キラル逆相HPLCを使用して分割され得る。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または幾何非対称性の他の中心を含有する場合、別途特定されない限り、化合物には、E及びZ幾何異性体の両方が含まれることが意図される。同様に、すべての互変異性形態も含まれることが意図される。例えば、式Aには、以下の3つの互変異性構造が含まれるがこれらに限定されない。

10

20



【0127】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸及び他の化合物のための略語は、別途示されない限り、それらの一般的な使用法、認識されている略語、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature ((1972) Biochem. 11:942-944を参照されたい)、またはIUPAC Nomenclature of Organic Chemistry (Favre HA and Powell WH, Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013, Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2013: Print ISBN 978-0-85404-182-4, PDF eISBN 978-1-84973-306-9, DOI 10.1039/9781849733069; Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979. Copyright 1979 IUPAC; 及び A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993), 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPACを参照されたい)に従う。

30

40

【0128】

本明細書で使用される場合、アルキル、アルケニル及びアルキニル炭素鎖は、特定されない場合、1~20個の炭素、または1~16個の炭素を含有し、直鎖または分岐状である。2~20個の炭素のアルケニル炭素鎖は、所定の実施形態では、1~8個の二重結合

50

を含有し、2～16個の炭素のアルケニル炭素鎖は、所定の実施形態では、1～5個の二重結合を含有する。2～20個の炭素のアルキニル炭素鎖は、所定の実施形態では、1～8個の三重結合を含有し、2～16個の炭素のアルキニル炭素鎖は、所定の実施形態では、1～5個の三重結合を含有する。本明細書における例示的なアルキル、アルケニル及びアルキニル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、イソヘキシル、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニル、アセチレニル及びヘキシニルが含まれるがこれらに限定されない。本明細書で使用される場合、低級アルキル、低級アルケニル、及び低級アルキニルは、約1または約2個の炭素から最大で約6個の炭素を有する炭素鎖を指す。本明細書で使用される場合、「アル(ケン)(キン)キニル」は、少なくとも1つの二重結合及び少なくとも1つの三重結合を含有するアルキル基を指す。

10

【0129】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキル」は、炭化水素鎖において1つ以上の酸素、S(=O)及びS(=O)₂基を含む硫黄、または-NR-及び-N⁺RR-基を含む置換もしくは非置換窒素原子が挿入された直鎖または分岐状脂肪族炭化水素基であって、窒素置換基(複数可)は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアラルキル、S(=O)₂R'またはCOR'であり、R'は、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアラルキル、-OYまたは-NYY'であり、Y及びY'は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、鎖において1つの実施形態では1～約20個の原子、別の実施形態では1～12個の原子を有するもの指す。

20

【0130】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、3～10個の炭素原子の所定の実施形態において、3～6個の炭素原子の他の実施形態において飽和単環式または多環式環系を指す；シクロアルケニル及びシクロアルキニルは、少なくとも1つの二重結合及び少なくとも1つの三重結合をそれぞれ含む単環式または多環式環系を指す。シクロアルケニル及びシクロアルキニル基は、所定の実施形態では、3～10個の炭素原子を含有し得、シクロアルケニル基は、さらなる実施形態では、4～7個の炭素原子を含有し、シクロアルキニル基は、さらなる実施形態では、8～10個の炭素原子を含有する。シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニル基の環系は、1つの環または2つ以上の環(縮合、架橋またはスピロ接続様式で一緒に組み合わせられ得る)から構成され得る。「シクロアル(ケン)(キン)キニル」は、少なくとも1つの二重結合及び少なくとも1つの三重結合を含有するシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキル環は、不飽和または部分的飽和である。

30

【0131】

本明細書で使用される場合、「炭素環式」は、環を構成する原子のすべてが炭素原子である単環式または多環式環系、例えば、ベンゼンまたはシクロプロパンを指す。いくつかの実施形態では、炭素環式環は、不飽和または部分的飽和である。

【0132】

本明細書で使用される場合、「置換されたアルキル」、「置換されたアルケニル」、「置換されたアルキニル」、「置換されたシクロアルキル」、「置換されたシクロアルケニル」、及び「置換されたシクロアルキニル」は、それぞれ、1つ以上の置換基、所定の実施形態では、1～3または4個の置換基で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びシクロアルキニル基を指し、置換基は、本明細書で定義されるとおりである。

40

【0133】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、6～19個の炭素原子を含有する芳香族単環式または多環式基を指す。アリール基には、フルオレニル、置換されたフルオレニル、フェニル、置換されたフェニル、ナフチル及び置換されたナフチル等の基が含まれるが

50

これらに限定されない。

【0134】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、所定の実施形態では、約5～約15員の単環式または多環式芳香族環系であって、環系における原子の1つ以上、1つの実施形態では1～3個は、ヘテロ原子、すなわち、窒素、酸素または硫黄を含むがこれらに限定されない、炭素以外の元素である、単環式または多環式芳香族環系を指す。ヘテロアリール基は、ベンゼン環に任意に縮合されていてもよい。ヘテロアリール基には、フリル、イミダゾリル、ピリミジニル、テトラゾリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N-メチルピロリル、キノリニル及びイソキノリニルが含まれるがこれらに限定されない。所定の実施形態では、ヘテロアリールは、ヘテロシクロアルキル環に任意に縮合されていてもよい。所定の実施形態では、ヘテロアリールは、部分的飽和ヘテロアリール、例えば、ヘテロシクロアルキル環に縮合されたフェニル環、例えば、テトラヒドロフリル環に縮合されたフェニル環であり得る。

10

【0135】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、1つの実施形態では3～10員の、別の実施形態では4～7員の、さらなる実施形態では5～6員の単環式または多環式非芳香族環系であって、環系における原子の1つ以上、1つの実施形態では1～3個は、ヘテロ原子、すなわち、窒素、酸素または硫黄を含むがこれらに限定されない、炭素以外の元素である、単環式または多環式非芳香族環系を指す。ヘテロ原子（複数可）が窒素である実施形態では、窒素は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロシクロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、グアニジノ、アミジノ、スルホニルで任意に置換されており、または窒素は、アンモニウム基を形成するために四級化され得、置換基は、上記のように選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル環は、飽和である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル環は、不飽和または部分的飽和である。

20

【0136】

本明細書で使用される場合、「置換されたアリール」、「置換されたヘテロアリール」及び「置換されたヘテロシクリル」は、それぞれ、1つ以上の置換基、所定の実施形態では、1～3または4個の置換基で置換されたアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル基を指し、置換基は、本明細書で定義されるとおりである。

30

【0137】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アルキル基であって、アルキルの水素原子の1つは、アリール基によって置き換えられている、アルキル基を指す。

【0138】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアラルキル」は、アルキル基であって、アルキルの水素原子の1つは、ヘテロアリール基によって置き換えられている、アルキル基を指す。

【0139】

本明細書で使用される場合、「ハロ」、「ハロゲン」または「ハライド」は、F、Cl、BrまたはIを指す。

40

【0140】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、アルキル基であって、水素原子の1つ以上は、水素によって置き換えられている、アルキル基を指す。そのような基には、クロロメチル、トリフルオロメチル及び1-クロロ-2-フルオロエチルが含まれるがこれらに限定されない。

【0141】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、RO（式中、Rは、ハロアルキル基である）を指す。

50

【0142】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」は、アルキル基であって、水素原子の1つ以上は、ヒドロキシル基（ -OH ）によって置き換えられている、アルキル基を指す。

【0143】

本明細書で使用される場合、「シクロアルコキシ」は、 -OR 基（式中、 R は、シクロアルキル基である）を指す。

【0144】

本明細書で使用される場合、「カルボキシ」は、二価ラジカル、 -C(O)O- を指す。

10

【0145】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニル」は、 -C(O)NH_2 を指す。

【0146】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミノカルボニル」は、 -C(O)NHR （式中、 R は、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。本明細書で使用される場合、「ジアルキルアミノカルボニル」は、 -C(O)NR'R （式中、 R' 及び R は、独立して、低級アルキルを含むアルキルである）を指し；「カルボキサミド」は、式 -NR'COR （式中、 R' 及び R は、独立して、低級アルキルを含むアルキルである）の基を指す。

【0147】

本明細書で使用される場合、「アリーラルキルアミノカルボニル」は、 -C(O)NRR' （式中、 R 及び R' の一方は、フェニル等の低級アリールを含むアリールであり、 R 及び R' の他方は、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。

20

【0148】

本明細書で使用される場合、「アリールアミノカルボニル」は、 -C(O)NHR （式中、 R は、フェニル等の低級アリールを含むアリールである）を指す。

【0149】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシカルボニル」は、 -COOH を指す。

【0150】

本明細書で使用される場合、「アルコキシカルボニル」は、 -C(O)OR （式中、 R は、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。

30

【0151】

本明細書で使用される場合、「アリールオキシカルボニル」は、 -C(O)OR （式中、 R は、フェニル等の低級アリールを含むアリールである）を指す。

【0152】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」及び「アルキルチオ」は、 RO- 及び RS- （式中、 R は、低級アルキルを含むアルキルである）を指す。

【0153】

本明細書で使用される場合、「アリールオキシ」及び「アリールチオ」は、 RO- 及び RS- （式中、 R は、フェニル等の低級アリールを含むアリールを指す。

【0154】

任意の所与の置換基の数が特定されていない場合（例えば、「ハロアルキル」）、1つ以上の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」には、同じまたは異なるハロゲンの1つ以上が含まれ得る。

40

【0155】

本明細書で使用される場合、「環状構造」は、シクロアルキル、炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール基であり得る。

【0156】

本明細書で使用される場合、任意の保護基、アミノ酸及び他の化合物のための略語は、別途示されない限り、それらの一般的な使用法、認識されている略語、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature

50

((1972) Biochem. 11: 942-944を参照されたい)、または IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry (Favre HA and Powell WH, Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013, Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2013: Print ISBN 978-0-85404-182-4, PDF eISBN 978-1-84973-306-9, DOI 10.1039/9781849733069; Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H, Pergamon Press, Oxford, 1979. Copyright 1979 IUPAC; 及び A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993), 1993, Blackwell Scientific publications, Copyright 1993 IUPACを参照されたい) に従う。

10

【0157】

用語「対象」は、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、またはマウスを含むがこれらに限定されない動物を指す。用語「対象」及び「患者」は、例えば、哺乳動物対象、例えば、ヒト対象、1つの実施形態では、ヒトに対する言及において本明細書で互換的に使用される。

20

【0158】

用語「処置する」、「処置すること」、及び「処置」は、障害、疾患、もしくは病態、または障害、疾患、もしくは病態に関連する症状のうちの1つ以上を軽減することまたは無効化すること；または障害、疾患、もしくは病態自体の原因（複数可）軽減することまたは除去することを意味する。

【0159】

用語「予防する」、「予防すること」、及び「予防」は、障害、疾患、もしくは病態、及び／またはその付随症状の開始を遅延させる及び／または起きないようにする；対象が障害、疾患、もしくは病態を獲得することを妨げる；または障害、疾患、もしくは病態を獲得する対象のリスクを低減する方法を含むことを意味する。

30

【0160】

用語「治療的有効量」は、処置されている障害、疾患、または病態の症状のうちの1つ以上の発症を予防するために、またはある程度軽減するために十分な化合物の量を意味する。用語「治療的有効量」はまた、研究者、獣医師、医師、または臨床医によって求められる、生物学的分子（例えば、タンパク質、酵素、RNA、またはDNA）、細胞、組織、システム、動物、またはヒトの生物学的または医学的反応を誘発させるために十分な化合物の量を指す。治療的有効量の明細書で提供される化合物は、1つの用量（すなわち、単回用量投与）で投与され、または分割され、経時的に投与され得る（すなわち、連続投与または複数の副次的用量の投与）。単回用量投与、連続投与、または複数の副次的用量の投与は、例えば、生物学的分子（例えば、タンパク質、酵素、RNA、またはDNA）、細胞、組織、システム、動物、またはヒトにおける化合物のレベルを維持するために、繰り返され得る。

40

【0161】

用語「薬学的に許容可能な担体」、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「生理的に許容可能な担体」、または「生理的に許容可能な賦形剤」は、薬学的に許容可能な物質、組成物、またはビヒクル、例えば、液体または固体充填剤、希釈剤、溶媒、または封入物質を指す。1つの実施形態では、各成分は、薬学的製剤の他の成分と適合性があり、合理的な利益／リスク比に見合った、過度な毒性、刺激、アレルギー反応、免疫原性、または他の問題または合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織または器官と接触させて使用するために好適であるという意味で「薬学的に許容可能」である。Remington: The S

50

c i e n c e a n d P r a c t i c e o f P h a r m a c y , 2 2 n d e d .
; L o y d e t a l . , E d s . ; T h e P h a r m a c e u t i c a l P r e s s , 2 0 1 2 ; H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s , 7 t h e d . ; R o w e e t a l . , E d s . ; T h e P h a r m a c e u t i c a l P r e s s , 2 0 1 2 ; H a n d b o o k o f P h a r m a c e u t i c a l A d d i t i v e s , 3 r d e d . ; A s h a n d A s h E d s . ; S y n a p s e I n f o r m a t i o n R e s o u r c e s , I n c . , 2 0 0 7 ; P h a r m a c e u t i c a l P r e f o r m u l a t i o n a n d F o r m u l a t i o n , 2 n d e d . ; G i b s o n E d . ; C R C P r e s s L L C , 2 0 0 9 を参照されたい。

10

【0162】

本明細書で使用される場合、本明細書に開示される化合物の「薬学的に許容可能な形態」には、本明細書に開示される化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体、及びアイソトポログ（すなわち、同位体的に標識された誘導体）が含まれるがこれらに限定されない。1つの実施形態では、「薬学的に許容可能な形態」には、本明細書に開示される式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、異性体、及びアイソトポログ（すなわち、同位体的に標識された誘導体）が含まれるがこれらに限定されない。

20

【0163】

用語「約」または「およそ」は、値がどのように測定または決定されるかに部分的に依存する、当業者によって決定される特定の値についての許容可能な誤差を意味する。所定の実施形態では、用語「約」または「およそ」は、1、2、3、または4標準偏差内を意味する。所定の実施形態では、用語「約」または「およそ」は、所与の値または範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、または0.05%以内を意味する。

【0164】

用語「重量パーセント」または「重量%」は、組成物の総重量のパーセンテージとして、組成物（例えば、薬学的組成物）における特定された成分（例えば、活性化合物または賦形剤）の重量を指す。よって、組成物におけるすべての成分の重量パーセンテージの合計は、100%である。

30

【0165】

用語「活性成分」及び「活性物質」は、病態、障害、または疾患の1つ以上の症状を処置、予防、または改善するために単独でまたは1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて対象に投与される化合物を指す。本明細書で使用される場合、「活性成分」及び「活性物質」は、本明細書に記載の化合物の光学的に活性な異性体または同位体バリエーションであり得る。

【0166】

用語「薬物」、「治療剤」、及び「化学療法剤」は、病態、障害、または疾患の1つ以上の症状を処置、予防、または改善するために対象に投与される化合物、またはその薬学的組成物を指す。

40

【0167】

所定の実施形態では、「光学的に活性」及び「エナンチオマー的に活性」は、約50%以上、約70%以上、約80%以上、約90%以上、約91%以上、約92%以上、約93%以上、約94%以上、約95%以上、約96%以上、約97%以上、約98%以上、約99%以上、約99.5%以上、または約99.8%以上のエナンチオマー過剰を有する分子の集合体を指す。所定の実施形態では、化合物は、対象となるラセミ体の総重量に基づいて約95%以上の1つのエナンチオマー及び約5%以下の他のエナンチオマーを含む。

【0168】

50

光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭辞 R 及び S は、そのキラル中心（複数可）に関する分子の絶対配置を示すために使用される。（+）及び（-）は、化合物の旋光、すなわち、光学的に活性な化合物によって偏光面が回転する方向を示すために使用される。（-）接頭辞は、化合物が左旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を左または反時計回りに回転させることを示す。（+）接頭辞は、化合物が右旋性であること、すなわち、化合物が偏光面を右または時計回りに回転させることを示す。しかしながら、旋光の符号（+）及び（-）は、分子の絶対配置 R 及び S に関連しない。

【0169】

用語「ラセミ体」は、一对のエナンチオマーの等モル混合物を指すことが理解される。それは、光学活性を示さない。ラセミ体の化学名称または式は、接頭辞（±）-、または *rac*-（または *rac.* もしくは *racem*-）によってまたは記号 RS 及び SR によってエナンチオマーとは区別される。IUPAC Recommendations 1996, Basic Terminology of Stereochemistry, Pure & Appl. Chem., Vol. 68, No. 12, pp. 2193-2222, 1996 を参照されたい。

10

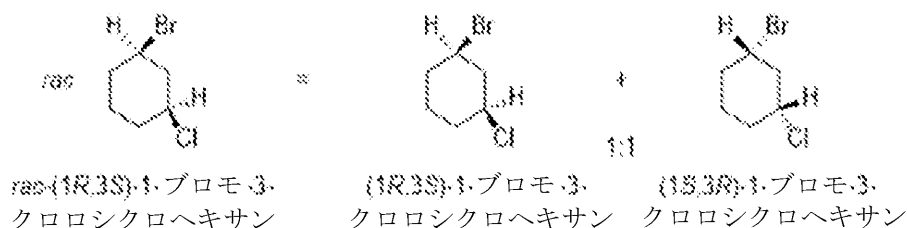
【0170】

既知の相対的構成を有する2つの不斉中心を含有する本明細書に開示されるラセミ化合物は、接頭辞 *rac*- が先行する構成記述子 R, S または R, R を使用して命名される。例えば、以下のラセミ化合物 A は、*rac*- (1R, 3S) -1-ブromo-3-クロロシクロヘキサンと命名され、エナンチオマー (1R, 3S) -1-ブromo-3-クロロシクロヘキサン及び (1S, 3R) -1-ブromo-3-クロロシクロヘキサンの1:1の混合物である。

20

【化19】

ラセミ化合物 A



30

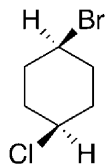
【0171】

小文字 *r*/*s* 立体記述子は、Cahn-Ingold-Prelog 規則に従って、擬不斉中心を記載するために使用される (R. S. Cahn, C. K. Ingold and V. Prelog, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 5, 385-415, 511 (1966); 及び V. Prelog and G. Helmchen, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 21, 567-583 (1982) を参照されたい)。例えば、以下の化合物 B は、(1s, 4s) -1-ブromo-4-クロロシクロヘキサンと命名される。

40

【化 2 0】

化合物B



(1s,4s)-1-ブromo-4-クロロシクロヘキサン

10

【0 1 7 2】

本明細書に含まれる化合物名は、ChemDraw（登録商標）バージョン20.0.0.38、20.1.0.112、及び22.2.0.3348を使用して対応する化学的構造から生成された。本明細書に開示される化学的構造と名称との間に相違が存在する場合、構造が優先するものとする。

【0 1 7 3】

用語「同位体バリエーション」は、化合物を構成する原子のうちの1つ以上で非天然割合の同位体を含むそのような化合物を指す。所定の実施形態では、化合物の「同位体バリエーション」は、水素（ ^1H ）、重水素（ ^2H ）、トリチウム（ ^3H ）、炭素-11（ ^{11}C ）、炭素-12（ ^{12}C ）、炭素-13（ ^{13}C ）、炭素-14（ ^{14}C ）、窒素-13（ ^{13}N ）、窒素-14（ ^{14}N ）、窒素-15（ ^{15}N ）、酸素-14（ ^{14}O ）、酸素-15（ ^{15}O ）、酸素-16（ ^{16}O ）、酸素-17（ ^{17}O ）、酸素-18（ ^{18}O ）、フッ素-17（ ^{17}F ）、フッ素-18（ ^{18}F ）、硫黄-32（ ^{32}S ）、硫黄-33（ ^{33}S ）、硫黄-34（ ^{34}S ）、硫黄-35（ ^{35}S ）、硫黄-36（ ^{36}S ）、塩素-35（ ^{35}Cl ）、塩素-36（ ^{36}Cl ）、及び塩素-37（ ^{37}Cl ）を含むがこれらに限定されない非天然割合の1つ以上の同位体を含む。所定の実施形態では、化合物の「同位体バリエーション」は、安定な形態、すなわち、非放射性である。本明細書で提供される化合物において、当業者の判断に従って実現可能である場合、任意の水素は、例えば、 ^2H であり得、または任意の炭素は、例として、 ^{13}C であり得、または任意の窒素は、例として、 ^{15}N であり得、任意の酸素は、 ^{18}O であり得ることが理解される。所定の実施形態では、化合物の「同位体バリエーション」は、非天然割合の重水素を含む。いくつかの実施形態では、化合物の薬学的に許容可能な誘導体は、同位体バリエーションである。

20

30

【0 1 7 4】

用語「溶媒和物」は、化学量論または非化学量論量で存在する、溶質、例えば、本明細書で提供される化合物の1つ以上の分子、及び溶媒の1つ以上の分子によって形成される複合体または凝集体を指す。好適な溶媒には、水、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、及び酢酸が含まれるがこれらに限定されない。所定の実施形態では、溶媒は、薬学的に許容可能である。1つの実施形態では、複合体または凝集体は、結晶形態である。別の実施形態では、複合体または凝集体は、非結晶形態である。溶媒が水である場合、溶媒和物は、水和物である。水和物の例には、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物、及び五水和物が含まれるがこれらに限定されない。

40

【0 1 7 5】

語句「その同位体バリエーション；またはその薬学的に許容可能な塩；またはその薬学的に許容可能な溶媒和物」は、語句「そこで参照される化合物の同位体バリエーション；またはそこで参照される化合物の薬学的に許容可能な塩；またはそこで参照される化合物の同位体バリエーションの薬学的に許容可能な塩；またはそこで参照される化合物の薬学的に許容可能な溶媒和物；またはそこで参照される化合物の同位体バリエーションの薬学的に許容可能な溶

50

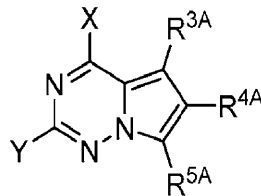
媒和物；またはそこで参照される化合物の薬学的に許容可能な塩の薬学的に許容可能な溶媒和物；またはそこで参照される化合物もしくはそのバリエーションの同位体バリエーションの薬学的に許容可能な塩の薬学的に許容可能な溶媒和物またはそのバリエーション」と同じ意味を有する。

【0176】

3.2. 化合物

本明細書では、式 I の化合物：

【化21】



式 I

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または OR^{2A} であり；

Y は、イミダゾリル、ピリジニル、または 8～10 員縮合ヘテロアリールであり；

イミダゾリルは、1 個の R^{6A} 置換基で任意に置換されており、1～2 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

ピリジニルまたは 8～10 員縮合ヘテロアリールは、1～4 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、 C_{1-6} アルキルは、1～4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、 $-S(O)_2R^{15A}$ 、 $-P(O)R^{16A}R^{17A}$ 、または 5～10 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される 3～6 員ヘテロシクロアルキルは、5～6 員ヘテロアリールに縮合されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、アリール、または 5～10 員ヘテロアリールであり、アリール及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～4 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアル

キル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、またはCNであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアリル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアリル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアリル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{11A} は、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアリル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、または5～10員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアリル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{14A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{15A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合したリン原子を含む3～7員ヘテロシクロアルキルを形成し；

XがOHまたは

10

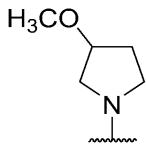
20

30

40

50

【化 2 2】



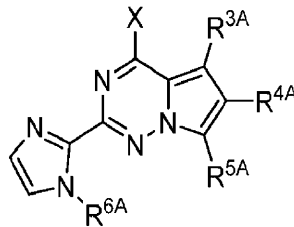
であり、YがN-メチルイミダゾリルであり、R^{5A}がHである場合、R^{3A}及びR^{4A}のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)
が提供される。

10

【0177】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、Yが、1個のR^{6A}置換基で任意に置換され、かつ1～2個のR^{7A}置換基で任意に置換されたイミダゾリルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、Yが、イミダゾリル環の窒素で1個のR^{6A}置換基で置換され、かつイミダゾリル環の炭素で1～2個のR^{7A}置換基で任意に置換されたC連結イミダゾリルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式Iaの化合物：

【化 2 3】



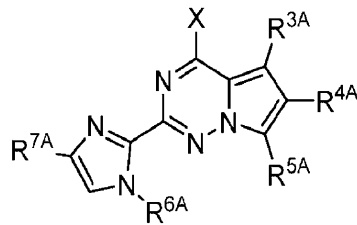
式 I a

20

またはその薬学的に許容可能な形態である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式Ibの化合物：

30

【化 2 4】



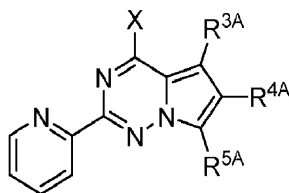
式 I b

40

またはその薬学的に許容可能な形態である。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、Yが、1～4個のR^{7A}置換基で任意に置換されたピリジニルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式Ibの化合物：

50

【化 2 5】



式 I c

またはその薬学的に許容可能な形態である。

10

【0178】

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、 R^{4A} 及び R^{5A} のうちの 1 つ以下が、水素であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{5A} が、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{5A} が、水素であるようなものである。

【0179】

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、 R^{6A} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)OR^{14A}$ であり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルが、それぞれ独立して、1~3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されているようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{6A} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルが、それぞれ独立して、1~3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されているようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{6A} が、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、メチル、エチル、及びイソプロピルが、それぞれ独立して、1~3 個の R^{8A} で任意に置換されており、 R^{8A} が、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、または C_{1-3} ハロアルコキシであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{6A} が、メチル、エチル、またはイソプロピルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{6A} が、メチルであるようなものである。

20

30

【0180】

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、 R^{7A} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルが、それぞれ独立して、1~3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されているようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{7A} が、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、メチル、エチル、及びイソプロピルが、それぞれ独立して、1~3 個の R^{8A} で任意に置換されており、 R^{8A} が、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、または C_{1-3} ハロアルコキシであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{7A} が、メチル、エチル、またはイソプロピルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{7A} が、メチルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 m が、4 であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 m が、3 であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 m が、2 であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 m が、1 であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 m が、0 であるようなものである。

40

【0181】

50

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、X が、 $-OR^{2A}$ であるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、X が、 $-NR^{1A}R^{2A}$ であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、X が、 $-NR^{1A}R^{2A}$ であり、 R^{1A} 及び R^{2A} が、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成するようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{1A} が、水素または C_{1-3} アルキルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{1A} が、メチル、エチル、またはイソプロピルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{1A} が、水素であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{2A} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{4-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-4} アルキル、 C_{4-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールが、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されているようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{2A} が、5～6 員ヘテロアリールであり、各々が、独立して、1～3 個の $1R^{8A}$ 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基が、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成するようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{2A} が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはチアジアゾリルからなる群から選択される 5～6 員ヘテロアリールであり、それぞれ独立して 1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されているようなものである。いくつかの実施形態では、5～6 員ヘテロアリールは、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員ヘテロアリールに縮合された 5～6 員シクロアルキルを形成するように組み合わせられる 2 個の独立した R^{8A} 置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、5～6 員ヘテロアリールは、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員ヘテロアリールに縮合された 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成するように組み合わせられる 2 個の独立した R^{8A} 置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、2 個の R^{8A} 置換基は、組み合わさって、ピラゾロ [5, 1-b] オキサゾリル環を形成する。いくつかの実施形態では、2 個の R^{8A} 置換基は、組み合わさって、2, 3-ジヒドロピラゾロ [5, 1-b] オキサゾリル環を形成する。いくつかの実施形態では、5～6 員ヘテロアリールは、ピラゾリルである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{8A} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{3-6} シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{8A} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、3～5 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-5} シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{8A} が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、またはシクロブトキシからなる群から独立して選択されるようなものである。

【0182】

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、X が、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

10

20

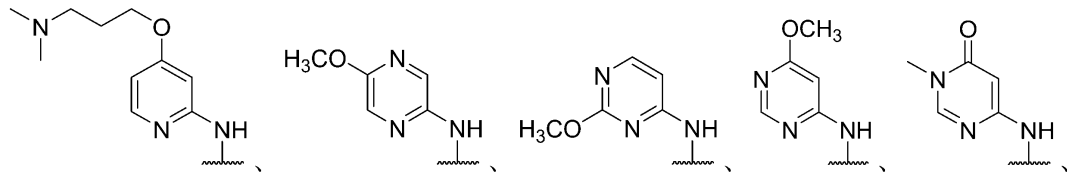
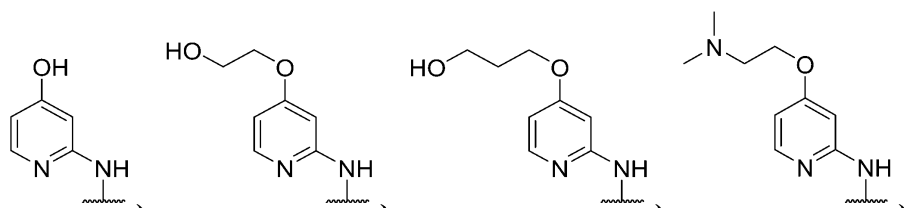
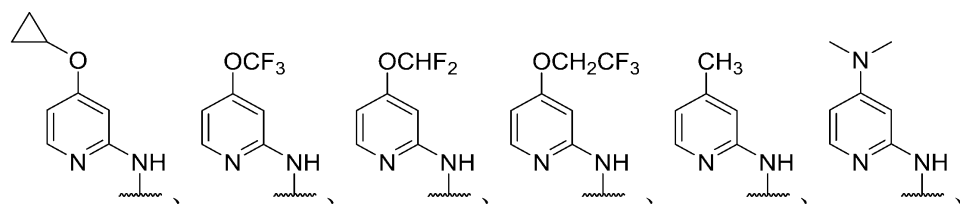
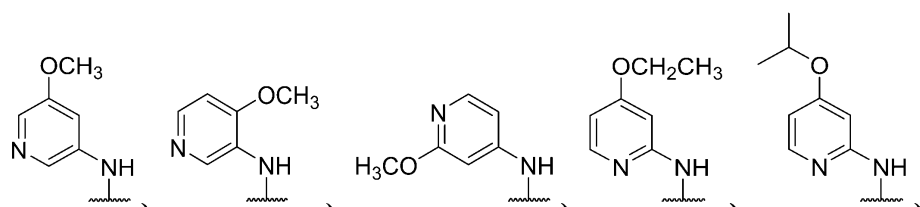
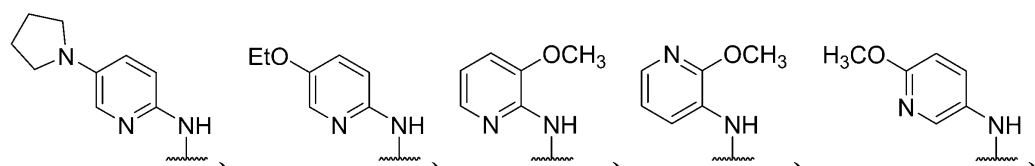
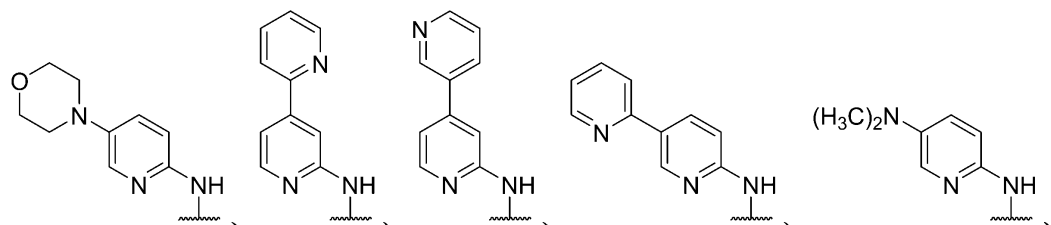
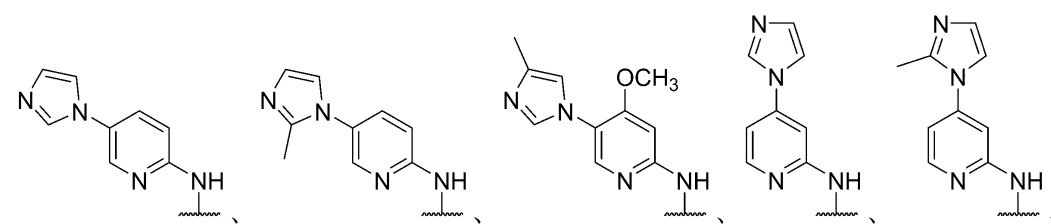
30

40

50

10





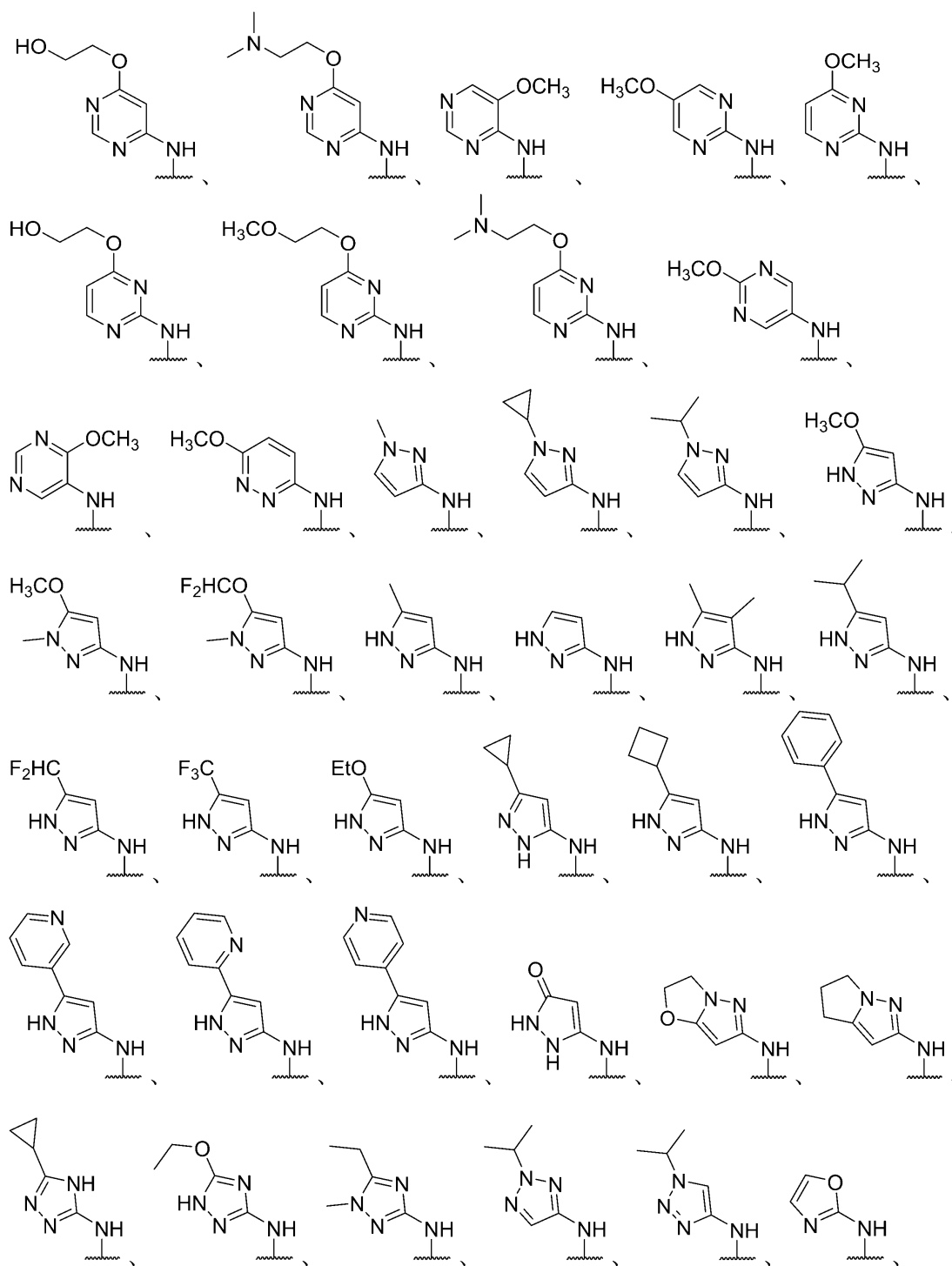
10

20

30

40

50



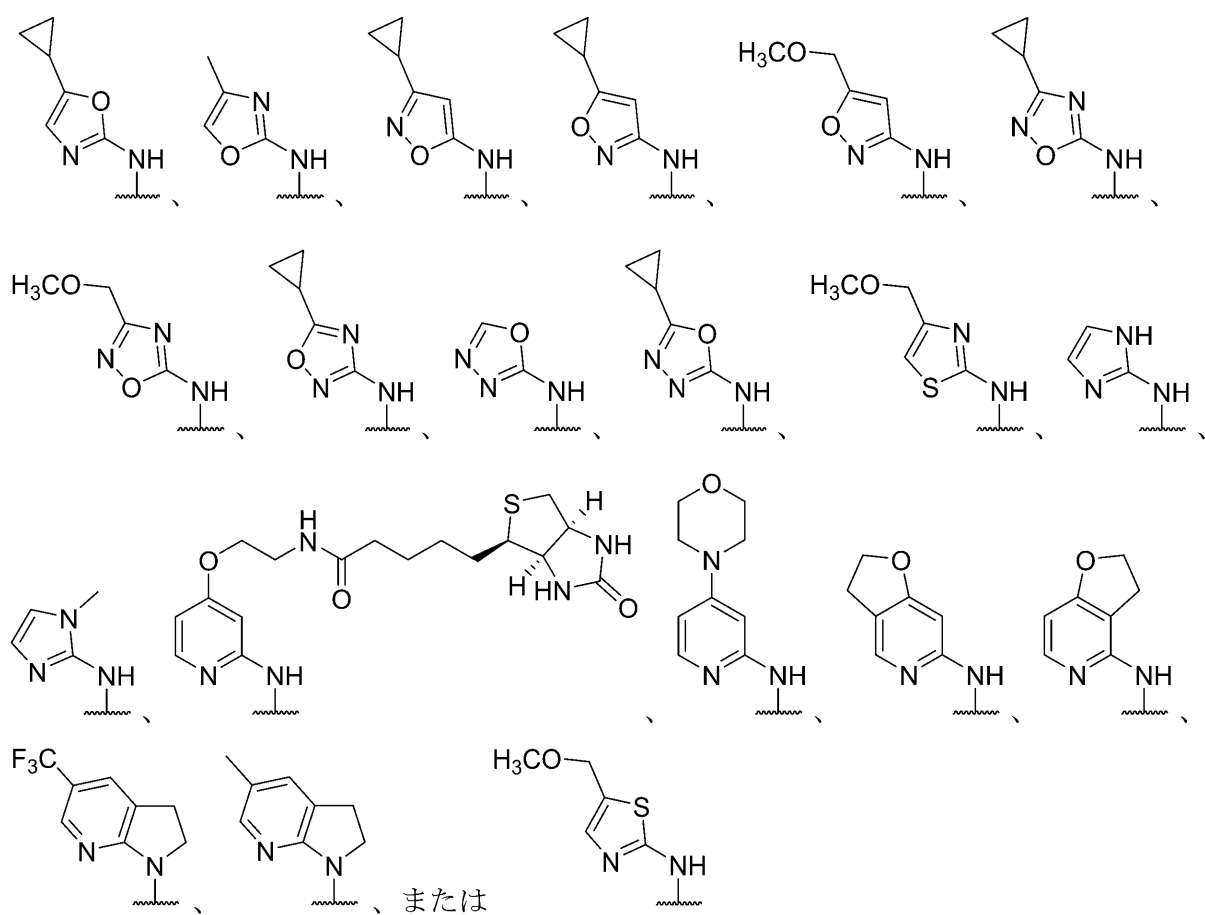
10

20

30

40

50



であるようなものである。

【 0 1 8 3 】

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、X が、
OH、-NH₂、

10

20

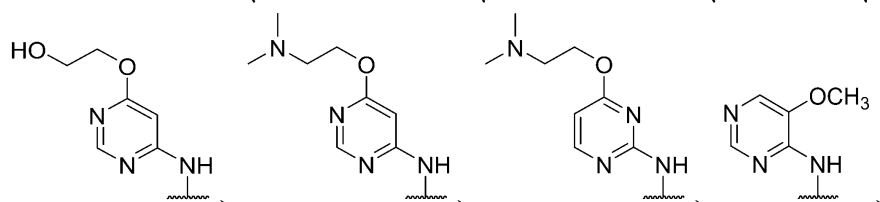
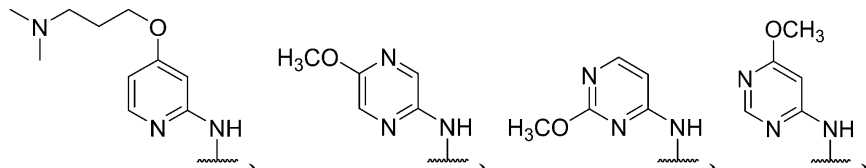
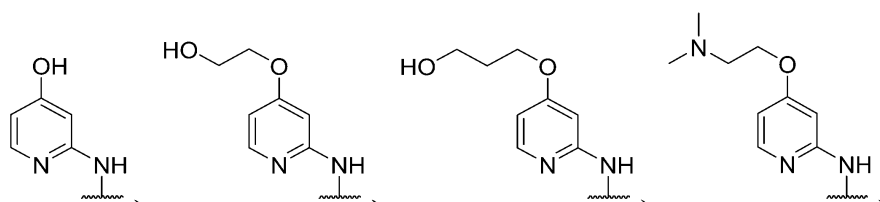
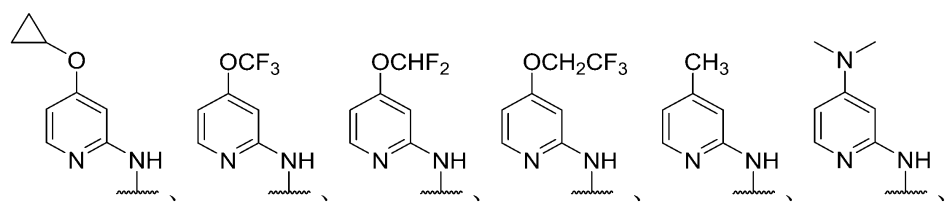
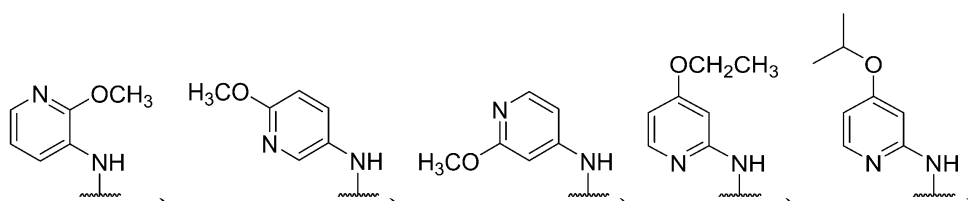
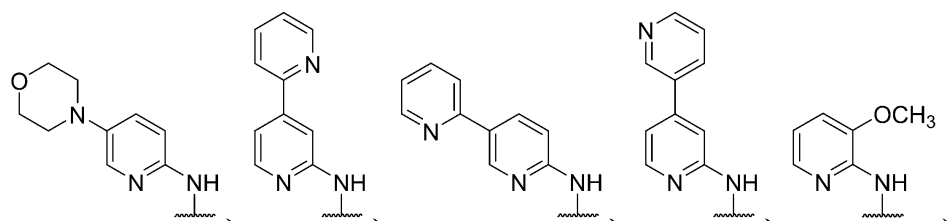
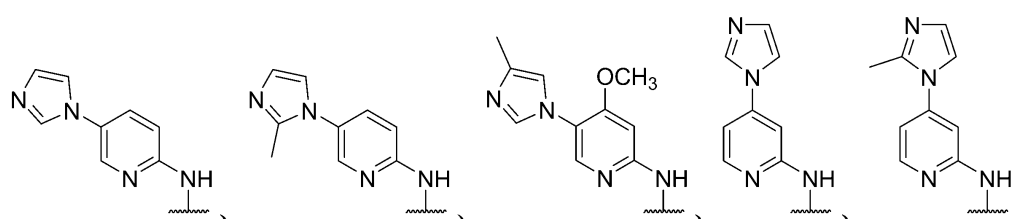
30

40

50

10





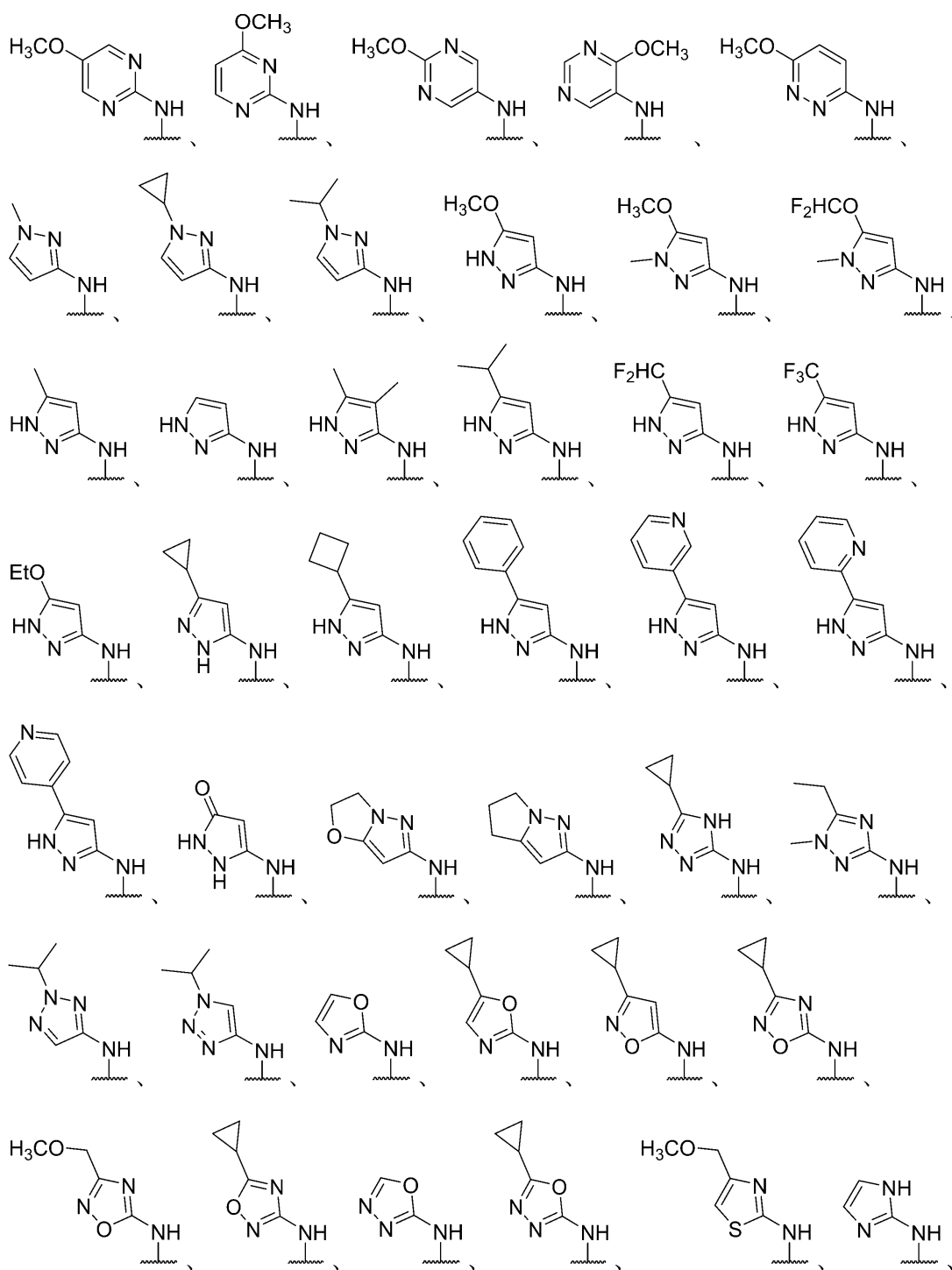
10

20

30

40

50



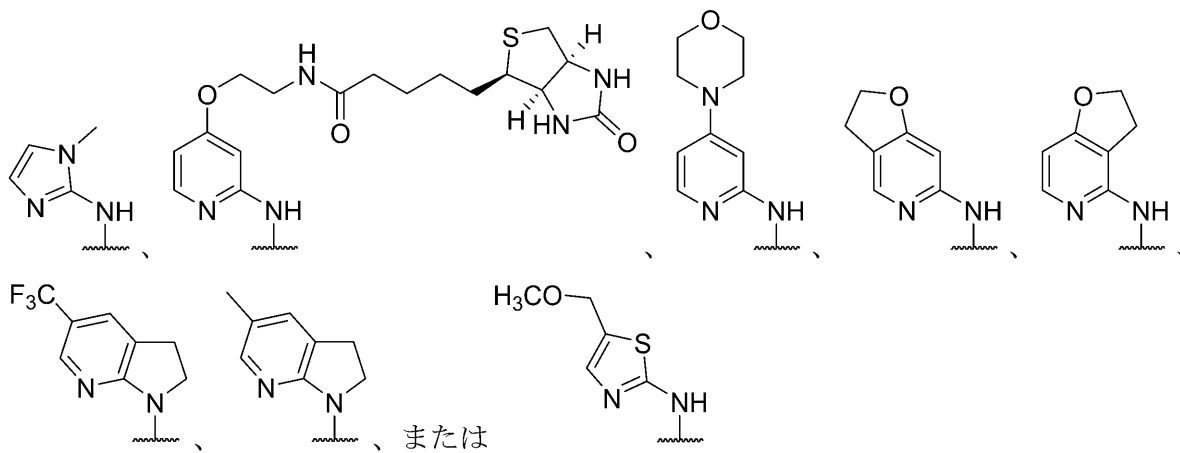
10

20

30

40

50



であるようなものである。

【0184】

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、 R^{3A} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、
 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～6 員ヘテロアリールが、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されているようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{9A} が、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、または C_{3-5} シクロアルコキシからなる群から独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{9A} が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-(CO)R^{11A}$ 、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、イミダゾリル、またはピペリジニルからなる群から独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{3A} が、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、(4-メトキシ)フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

10

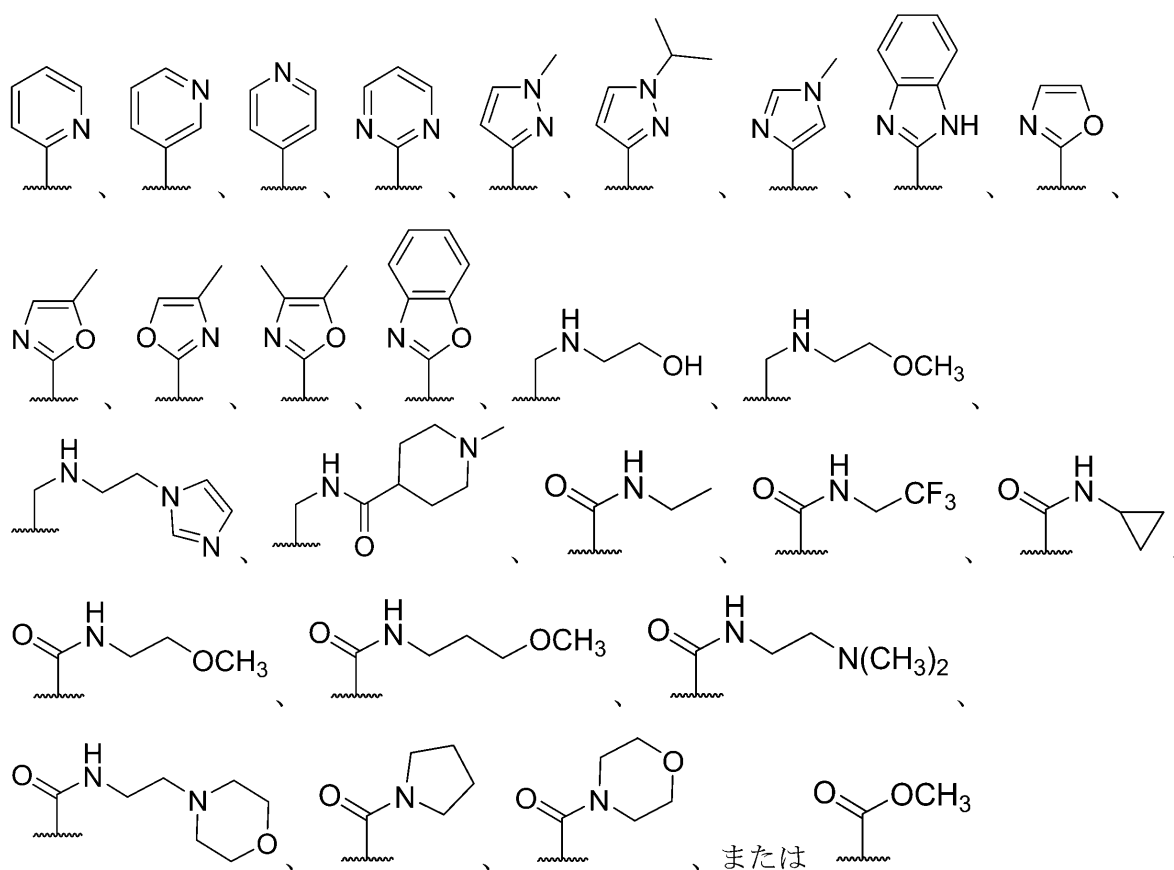
20

30

40

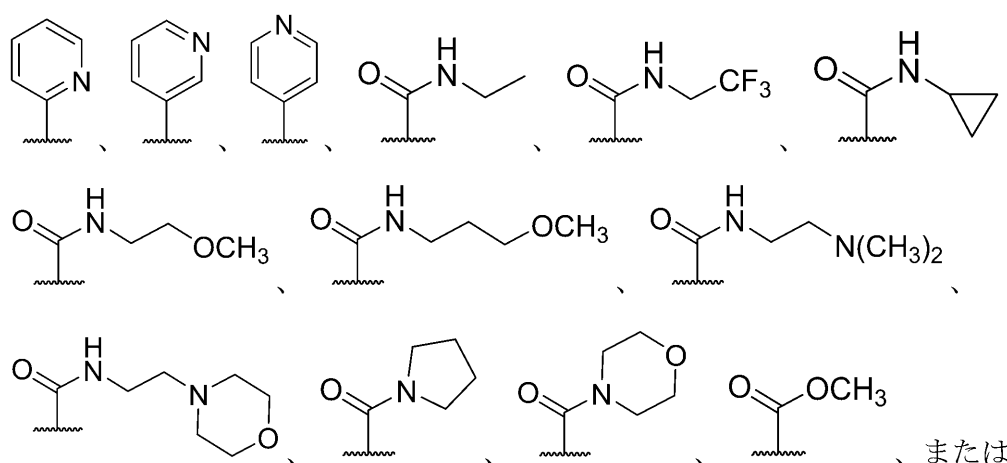
50

【化 2 8】



であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^3A が、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

【化 2 9】



であるようなものである。

【 0 1 8 5 】

いくつかの実施形態では、式 I、式 I a、式 I b、または式 I c の化合物は、 R^{4A} が、フェニルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、フェニルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基が、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成するようなもの

である。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{4A} が、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されたフェニルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{4A} が、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換された5～6員ヘテロアリアルであるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{10A} が、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリアルからなる群から独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{10A} が、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、3～5員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、または $-NR^{12A}R^{13A}$ からなる群から独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{10A} が、ハロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、または $-NR^{12A}R^{13A}$ からなる群から独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{12A} 及び R^{13A} が、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-4} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{12A} 及び R^{13A} が、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、メトキシ、またはエトキシからなる群からそれぞれ独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{12A} 及び R^{13A} が、水素またはメチルからなる群からそれぞれ独立して選択されるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{12A} 及び R^{13A} が、それぞれ水素であるようなものである。

10

20

【0186】

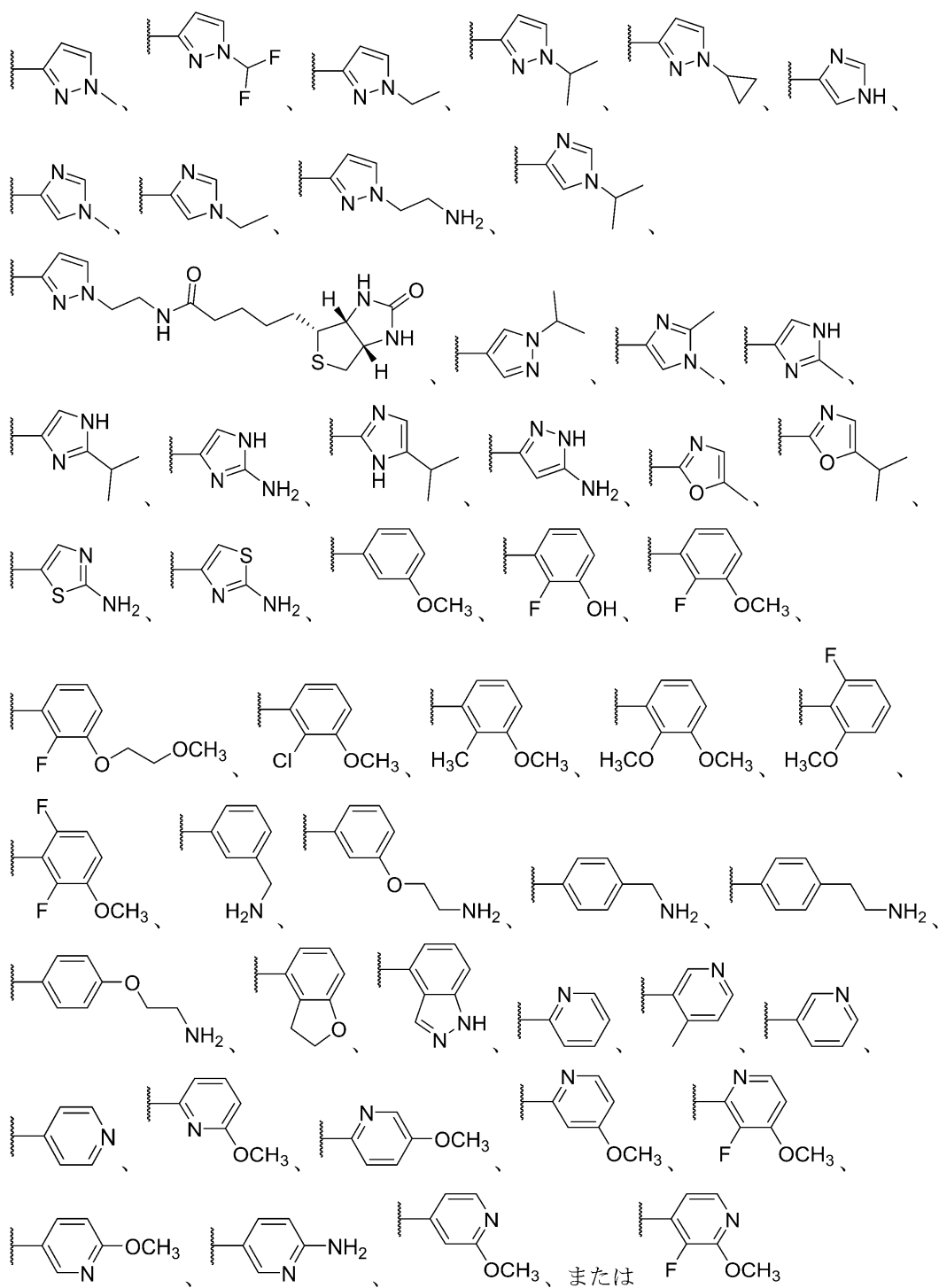
いくつかの実施形態では、化合物は、 R^{4A} が、水素、非置換フェニル、

30

40

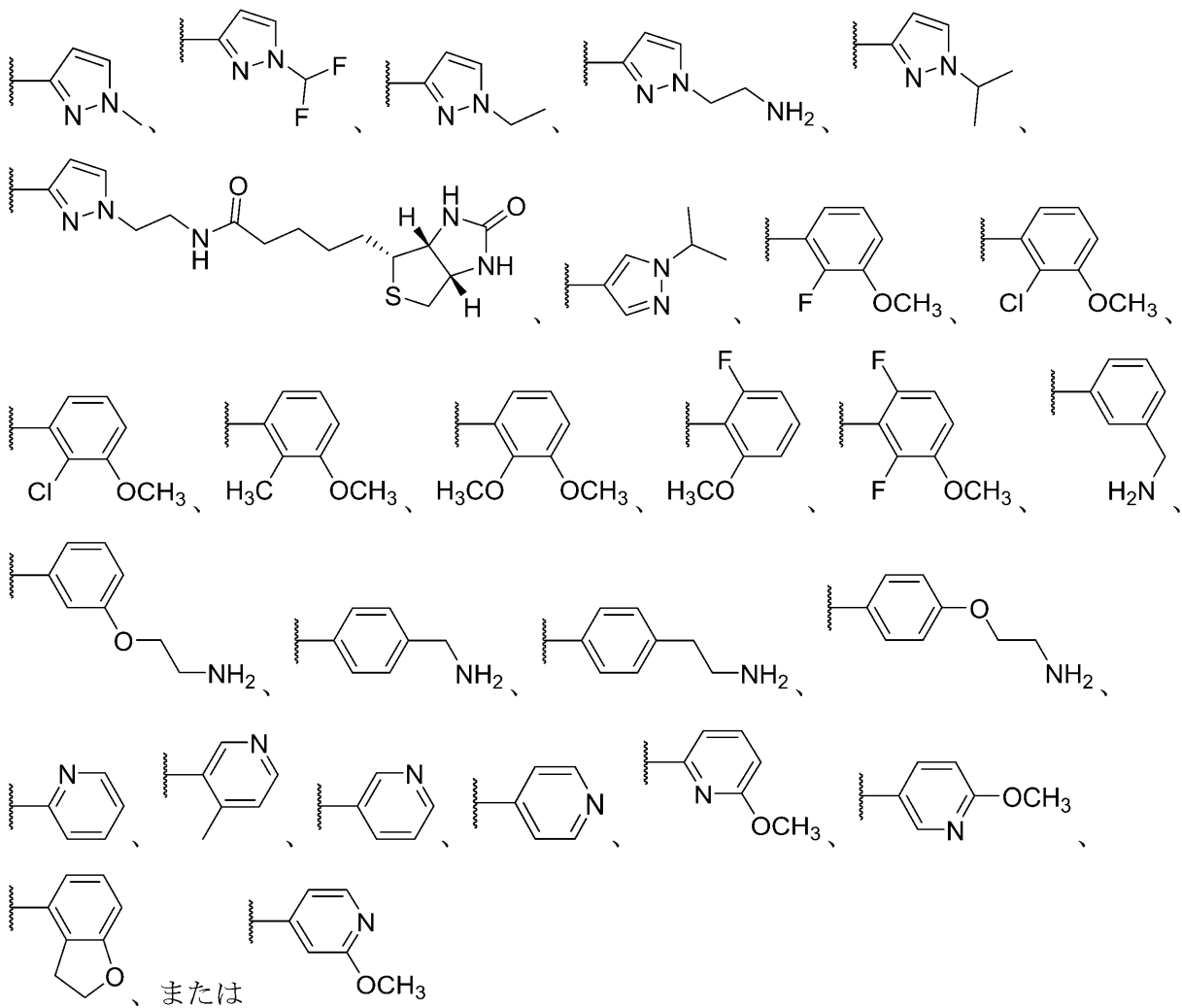
50

【化 3 0】



であるようなものである。いくつかの実施形態では、化合物は、 R^4A が、水素、非置換フェニル、

【化 3 1】



10

20

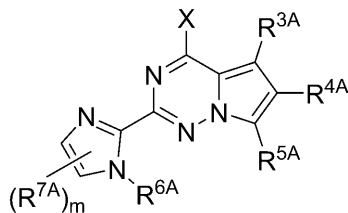
30

であるようなものである。

【0187】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I の化合物：

【化 3 2】



式 I I

40

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C₁ - 6 アルキルであり；

R^{2A} は、水素、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 7 シクロアルキル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、 $-S(O)_2R^{15A}$ 、 $-P(O)R^{16A}R^{17A}$ 、または 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、C₁ - 6 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、C₁ - 6 ヘテロアルキル、及び 5 ~ 6

50

員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^8A 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される3～6員ヘテロシクロアルキルは、5～6員ヘテロアリールに縮合されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、5～10員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^9A 置換基で任意に置換されており；

10

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

20

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

30

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{15A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わさって、それらがい

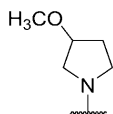
50

れも結合したリン原子を含む 3～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

m は、0、1 または 2 であり；

X が OH または

【化 3 3】

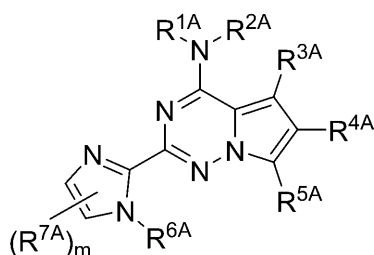


であり、Y が N-メチルイミダゾリルであり、R^{5A} が H である場合、R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも 1 つは、非置換フェニルではない）である。

【0188】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 II a の化合物：

【化 3 4】



式 II a

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、C₁–6 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、C₁–6 ヘテロアルキル、–S(O)₂R^{15A}、または 5～6 員ヘテロアリールであり、C₁–6 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、C₁–6 ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、C₁–3 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、C₁–6 ヘテロアルキル、フェニル、5、6 または 9 員ヘテロアリール、–(CO)R^{11A}、または –C(O)NR^{12A}R^{13A} であり、C₁–3 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、C₁–6 ヘテロアルキル、フェニル、及び 5、6、または 9 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5、6、または 9 員ヘテロアリールであり、フェニル及び 5、6、または 9 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、C₁–3 アルキルまたは C₁–3 ヘテロアルキルであり、C₁–3 アルキルまたは C₁–3 ヘテロアルキルは、ピオチンアミドで任意に置換されており；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、C₁–6 アルキル、C₃–6 シクロアルキル、C₁–6 ハロアルキル、C₁–6 ヒドロキシアルキル、C₁–6 ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、–NR^{12A}R^{13A}、–(CO)R^{11A}、オキソ、–OH、C₁–

6 アルコキシ、 C_3-6 シクロアルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、5～6 員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_1-6 アルコキシ、 C_3-6 シクロアルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、 $-NR^{11A}R^{12A}$ 、または5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、 C_1-6 アルキルまたは C_1-6 ヘテロアルキルは、ビオチンアミドで任意に置換されており；

R^{11A} は、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、または C_1-6 ヘテロアルキルであり、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_1-6 アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む5または6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{15A} は、 C_1-3 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、または C_1-4 ヘテロアルキルであり；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_1-3 アルキルまたは C_1-3 アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合したリン原子を含む5 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

m は、0 または 1 である)

である。

【0189】

いくつかの実施形態では、式 I I a の化合物は、

R^{1A} 及び R^{2A} が、それらが結合した窒素と一緒に、 $-NH_2$ 、

10

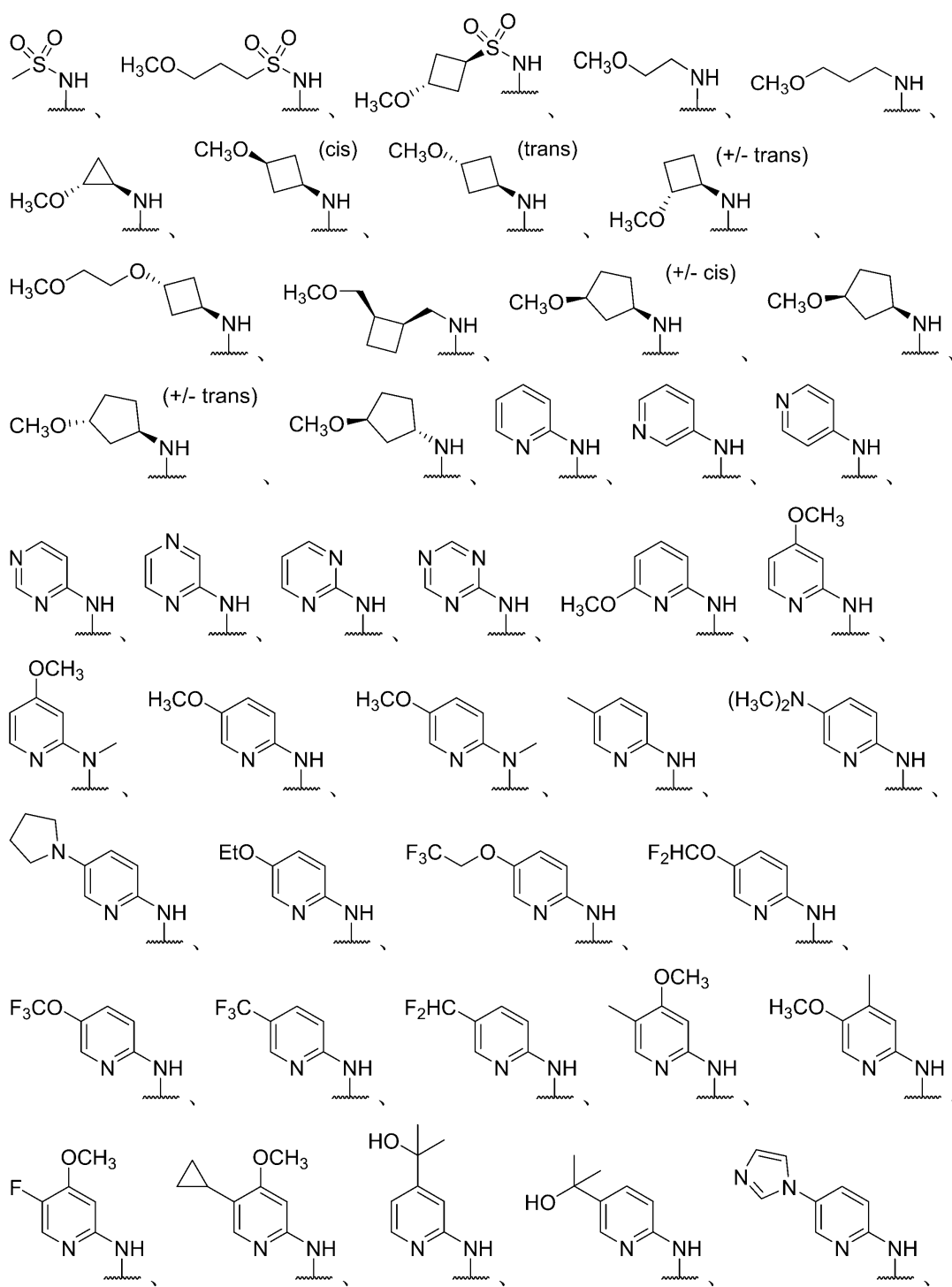
20

30

40

50

【化 3 5】



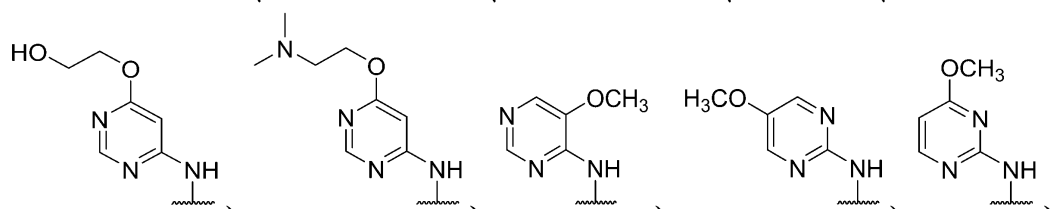
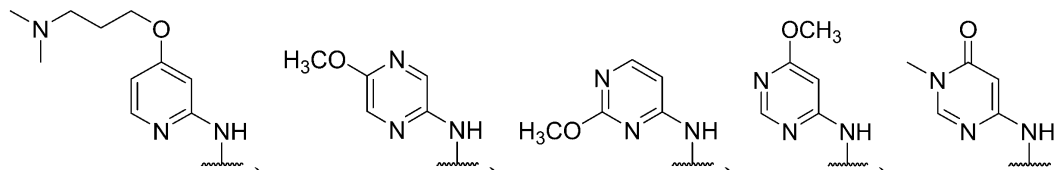
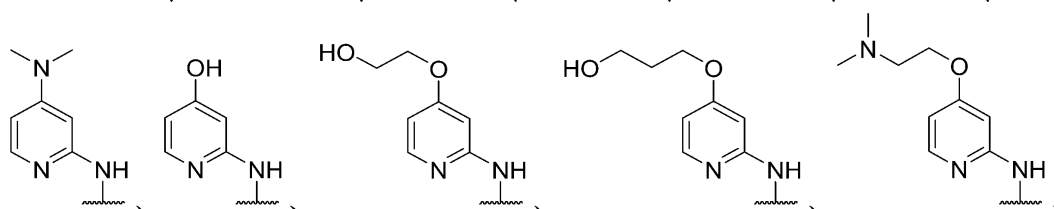
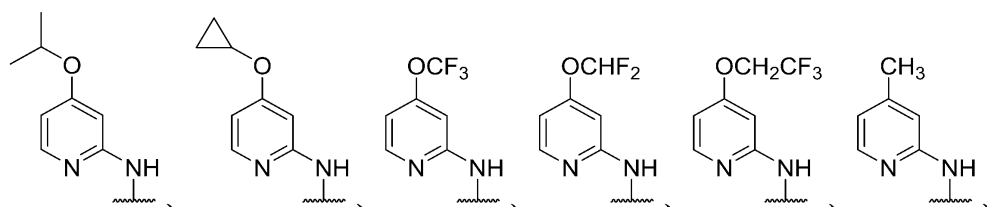
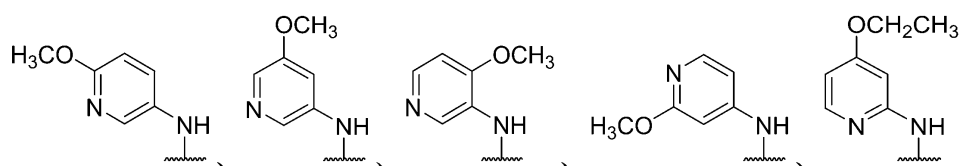
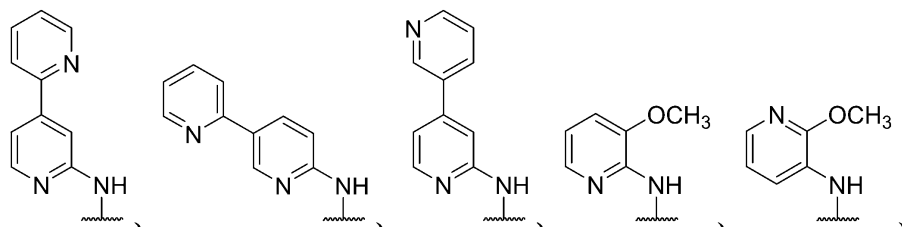
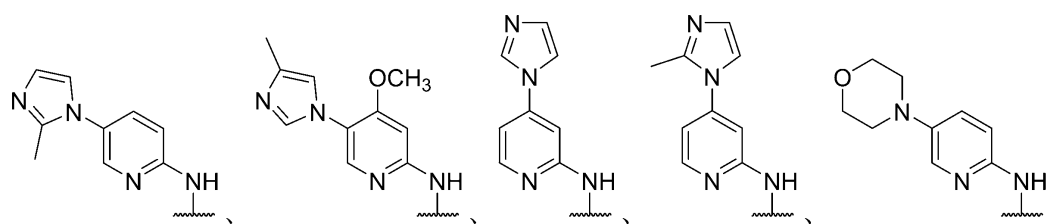
10

20

30

40

50



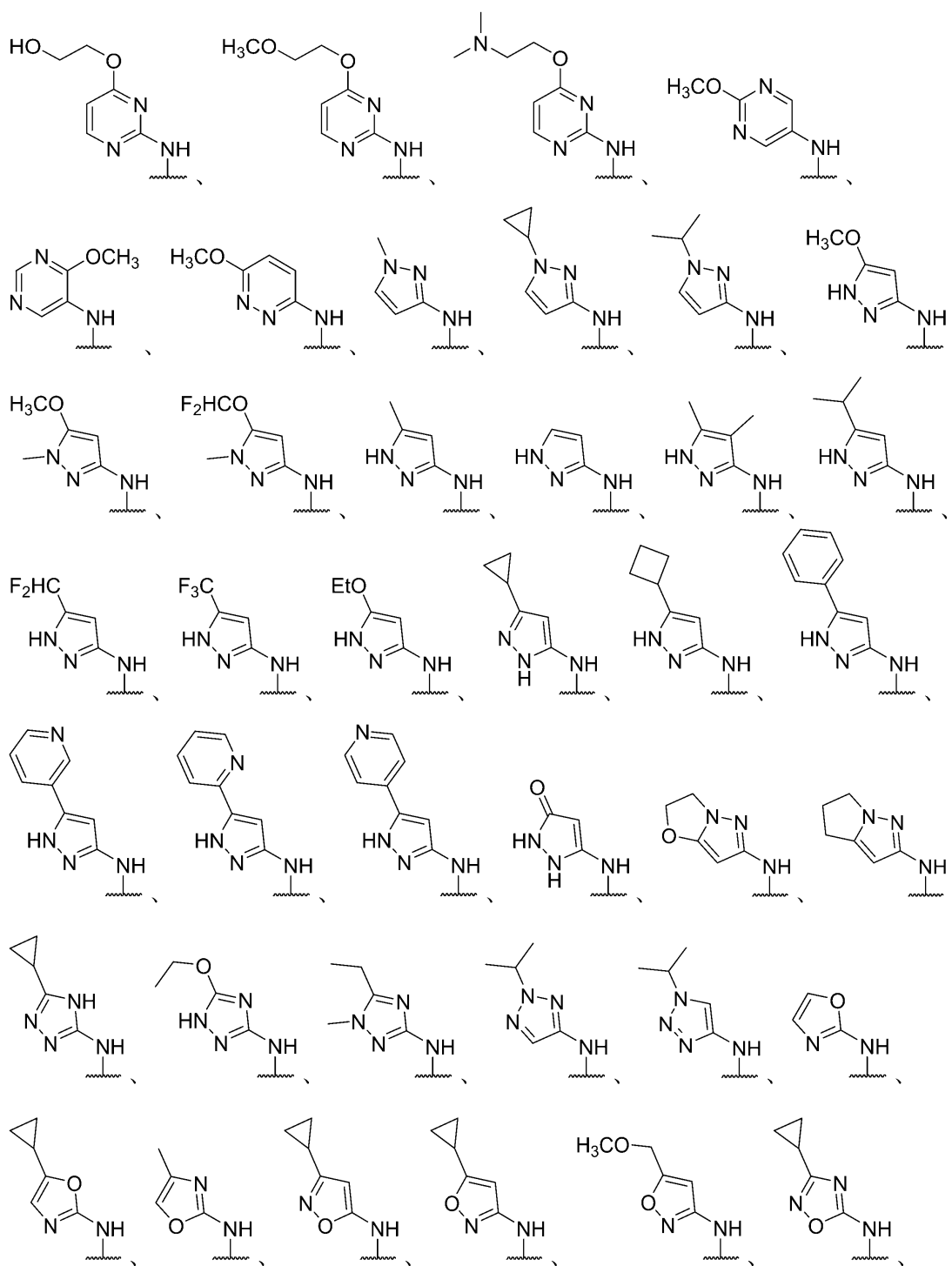
10

20

30

40

50



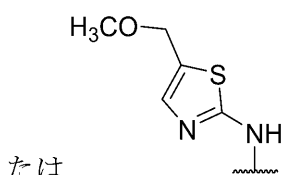
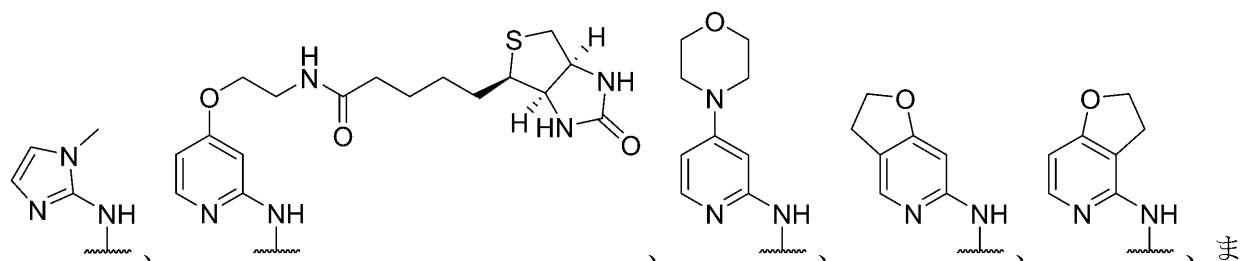
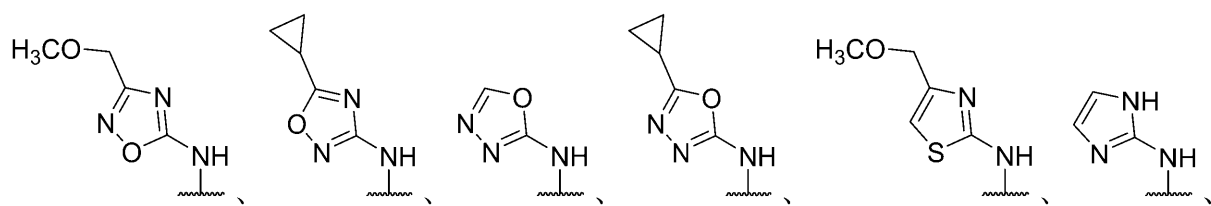
10

20

30

40

50



たは

の構造を有し；

R^{3A} が、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

10

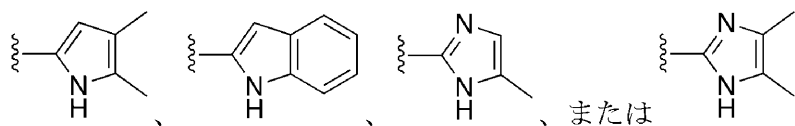
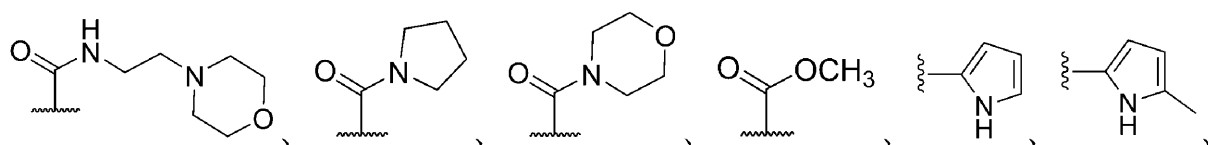
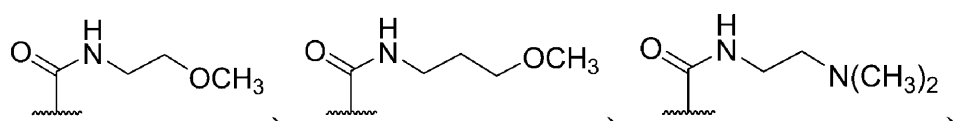
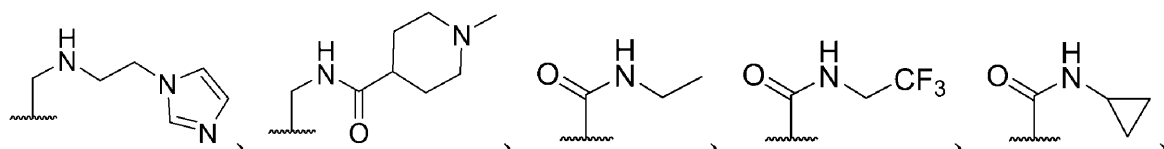
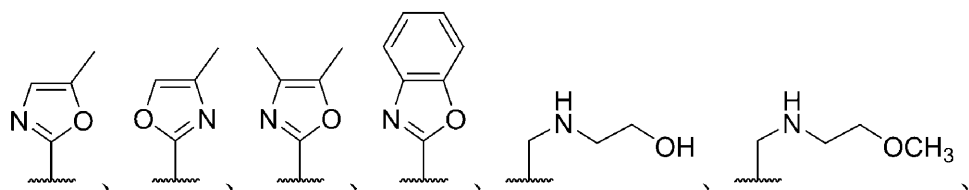
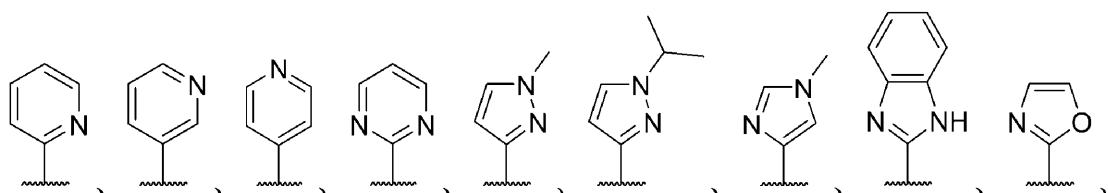
20

30

40

50

【化 3 6】



または

であり；

R⁴A が、水素、非置換フェニル、

10

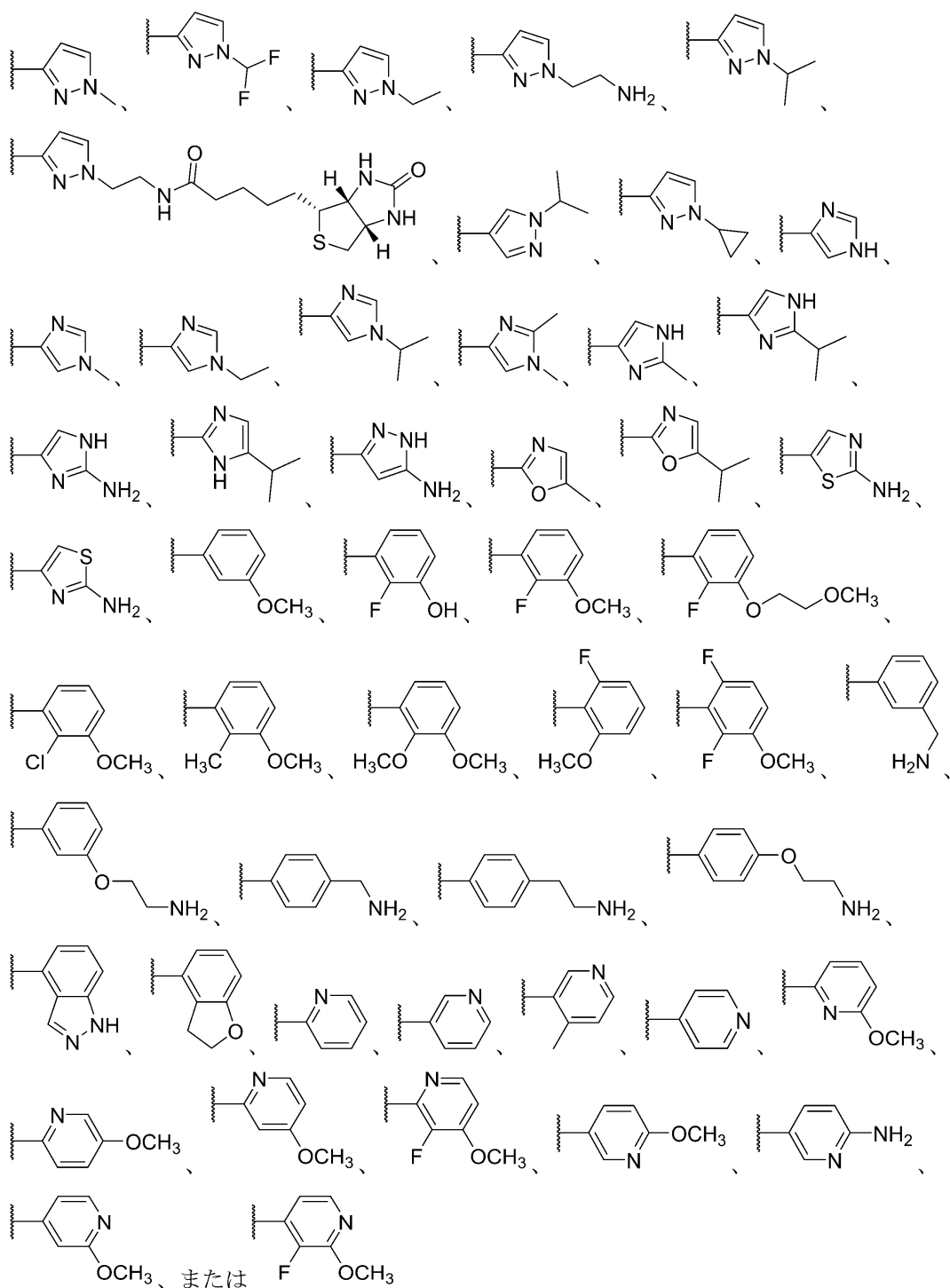
20

30

40

50

【化 3 7】



であり；

$R^5 A$ が、水素であり；

R^{6A}が、メチル、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、または

10

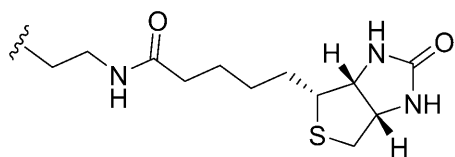
20

30

40

50

【化 3 8】



であり；

R^{7A} が、メチルであり；

m が、0または1であるようなものである。

10

【0190】

いくつかの実施形態では、式IIaの化合物は、

R^{1A} 及び R^{2A} が、それらが結合した窒素と一緒に、 $-NH_2$ 、

20

30

40

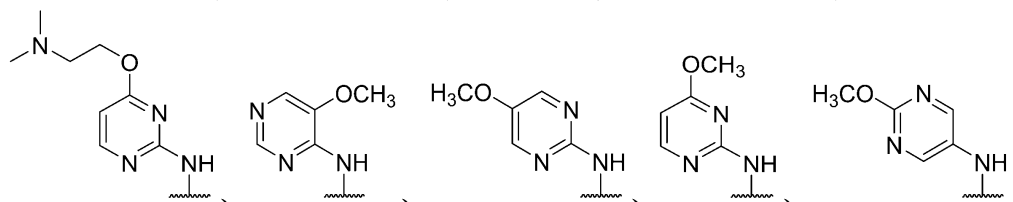
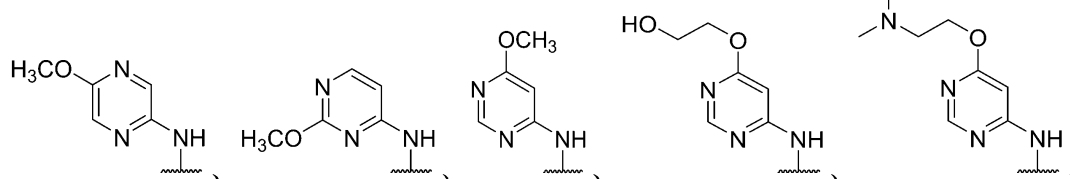
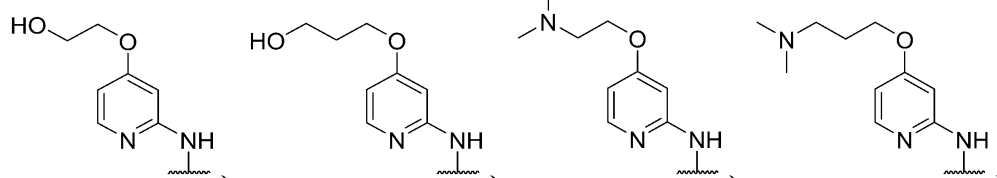
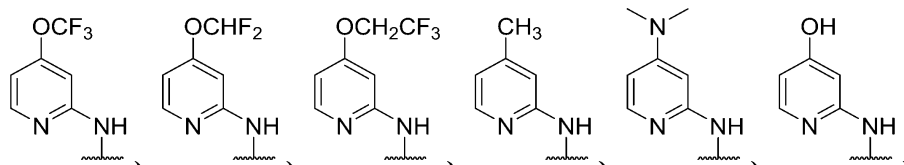
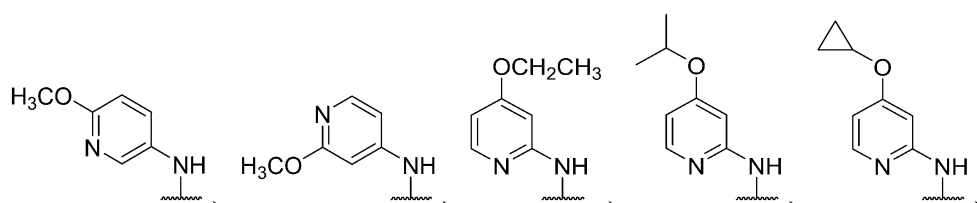
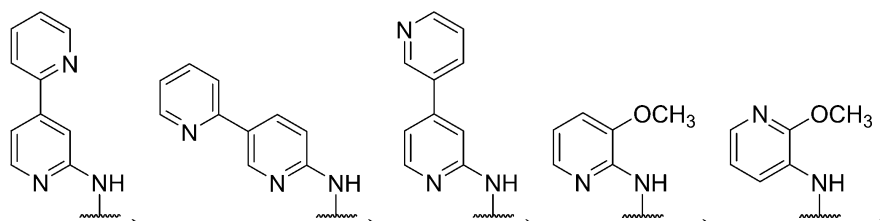
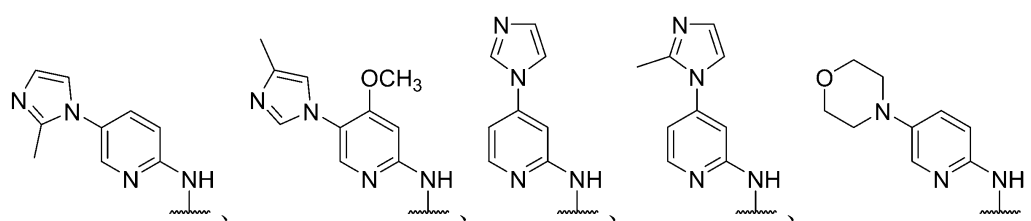
50

10



30

40



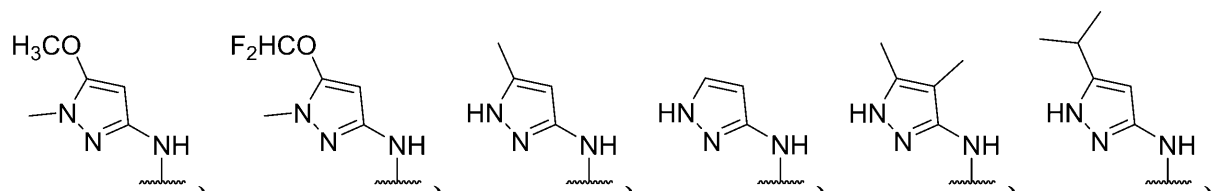
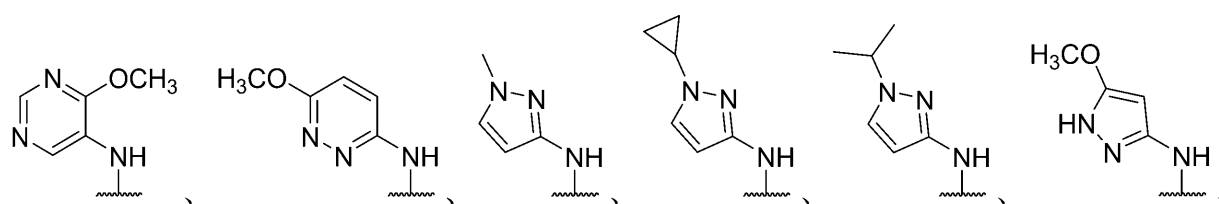
10

20

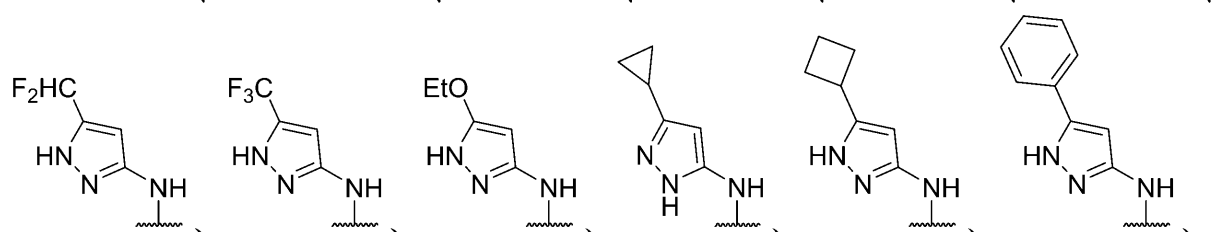
30

40

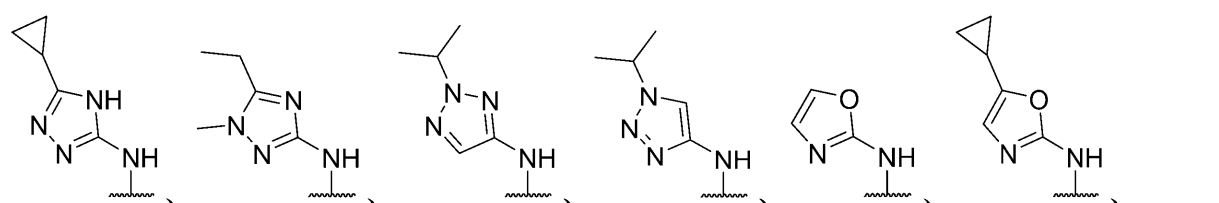
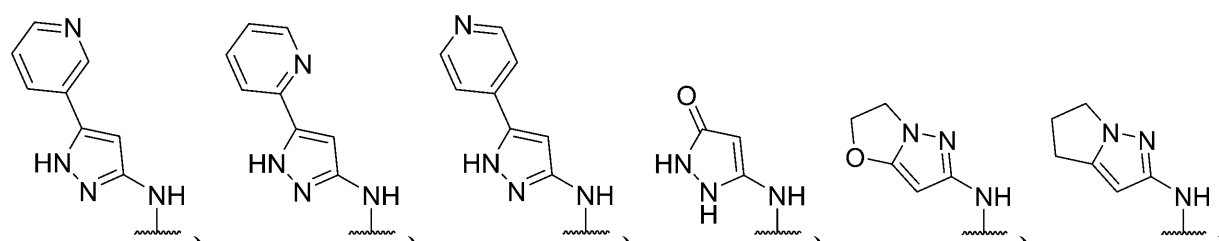
50



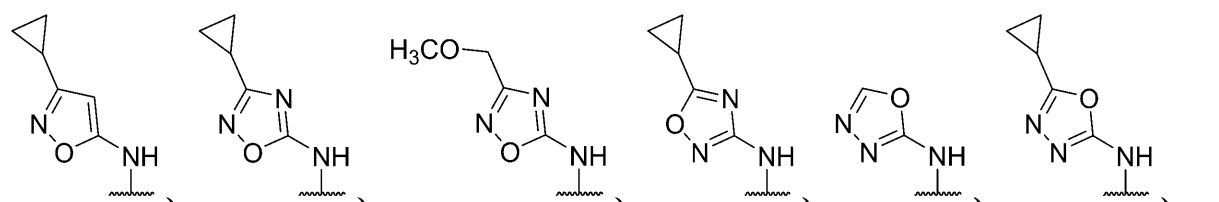
10



20

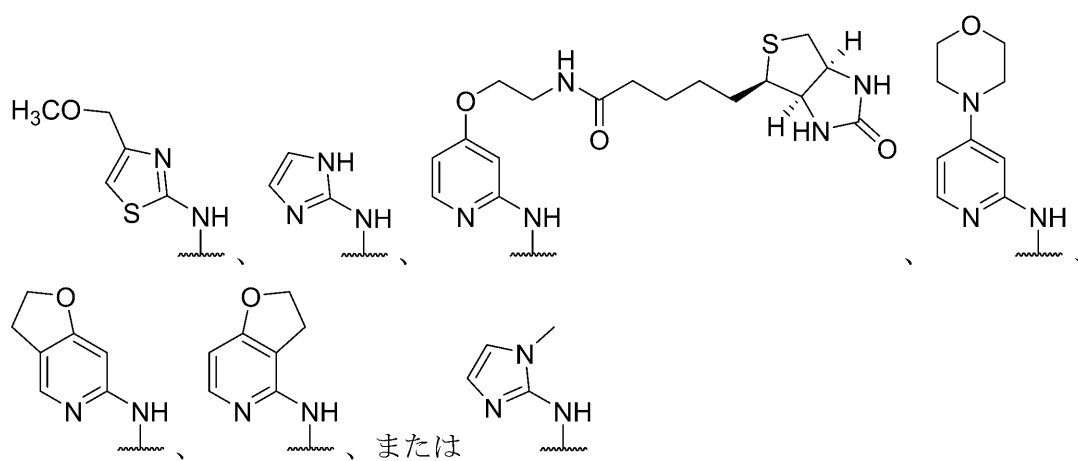


30



40

50

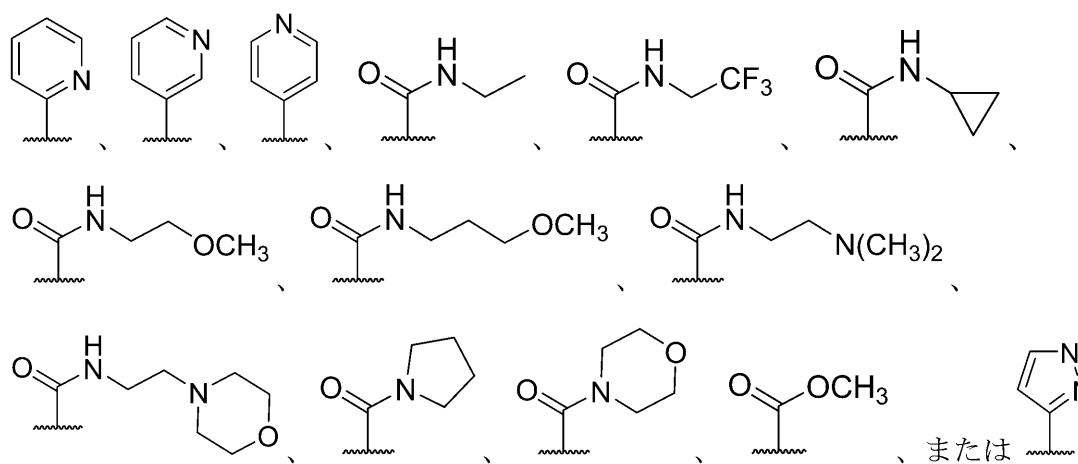


10

の構造を有し；

R^{3A} が、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、
【化 40】

20



30

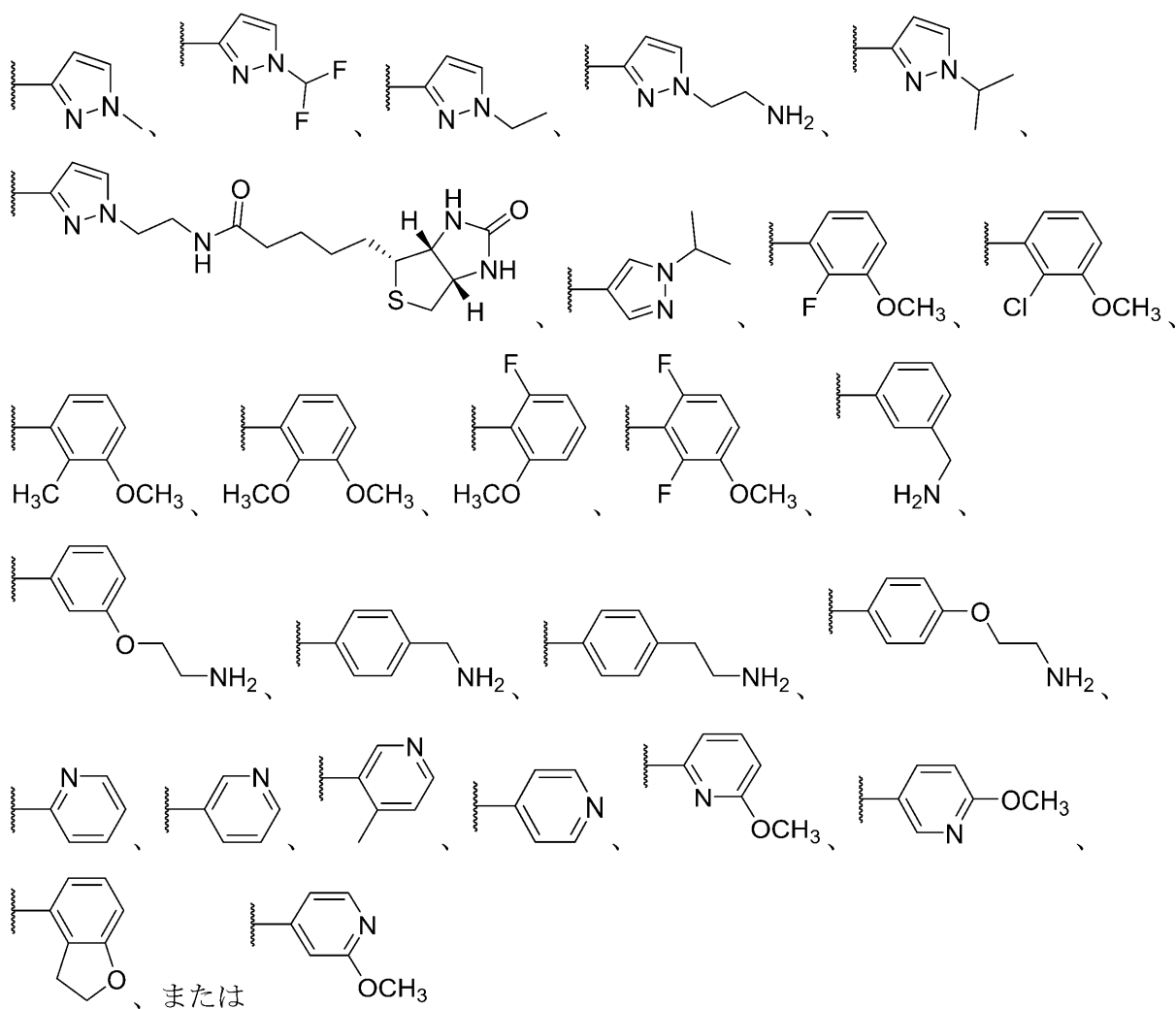
であり；

R^{4A} が、水素、非置換フェニル、

40

50

【化 4 1】

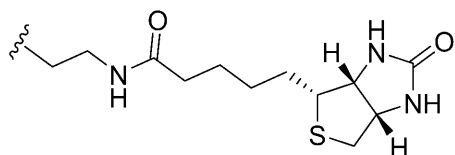


であり、

R⁵A が、水素であり；

R^{6A}が、メチル、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、または

【化 4 2】



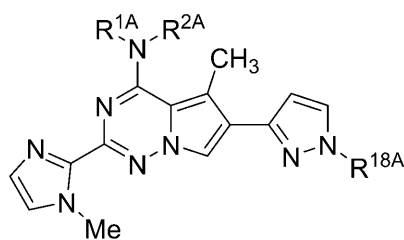
であり；

m が、0であるようなものである。

【 0 1 9 1 】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 II a (1) の化合物：

【化 4 3】



式 I I a (1)

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、5 または 6 員ヘテロアリールであり、5 または 6 員ヘテロアリールは、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{8A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5 ～ 6 員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群から選択され；

20

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 5 または 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^{18A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである）である。

【0192】

いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{18A} が、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{18A} が、メチルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{18A} が、エチルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{18A} が、イソプロピルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{18A} が、シクロプロピルであるようなものである。

40

【0193】

いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{8A} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{3-6} シクロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択されるようなものである。

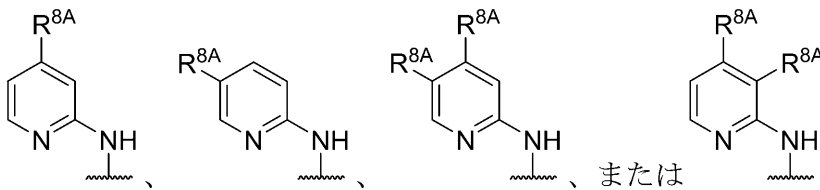
【0194】

いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、またはピラゾリルであり、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、またはピラゾリルは、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアル

50

キルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成するようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピリジルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、

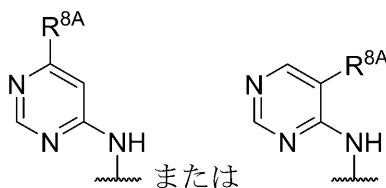
【化 4 4】



10

であるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピリミジルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、

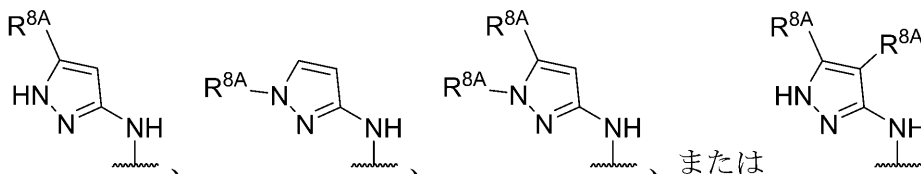
【化 4 5】



20

であるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピラジルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピラゾルであるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{2A} が、

【化 4 6】



30

であるようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、2 個の独立した R^{8A} 置換基が、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 員シクロアルキルまたは 5 員ヘテロシクロアルキルを形成するようなものである。

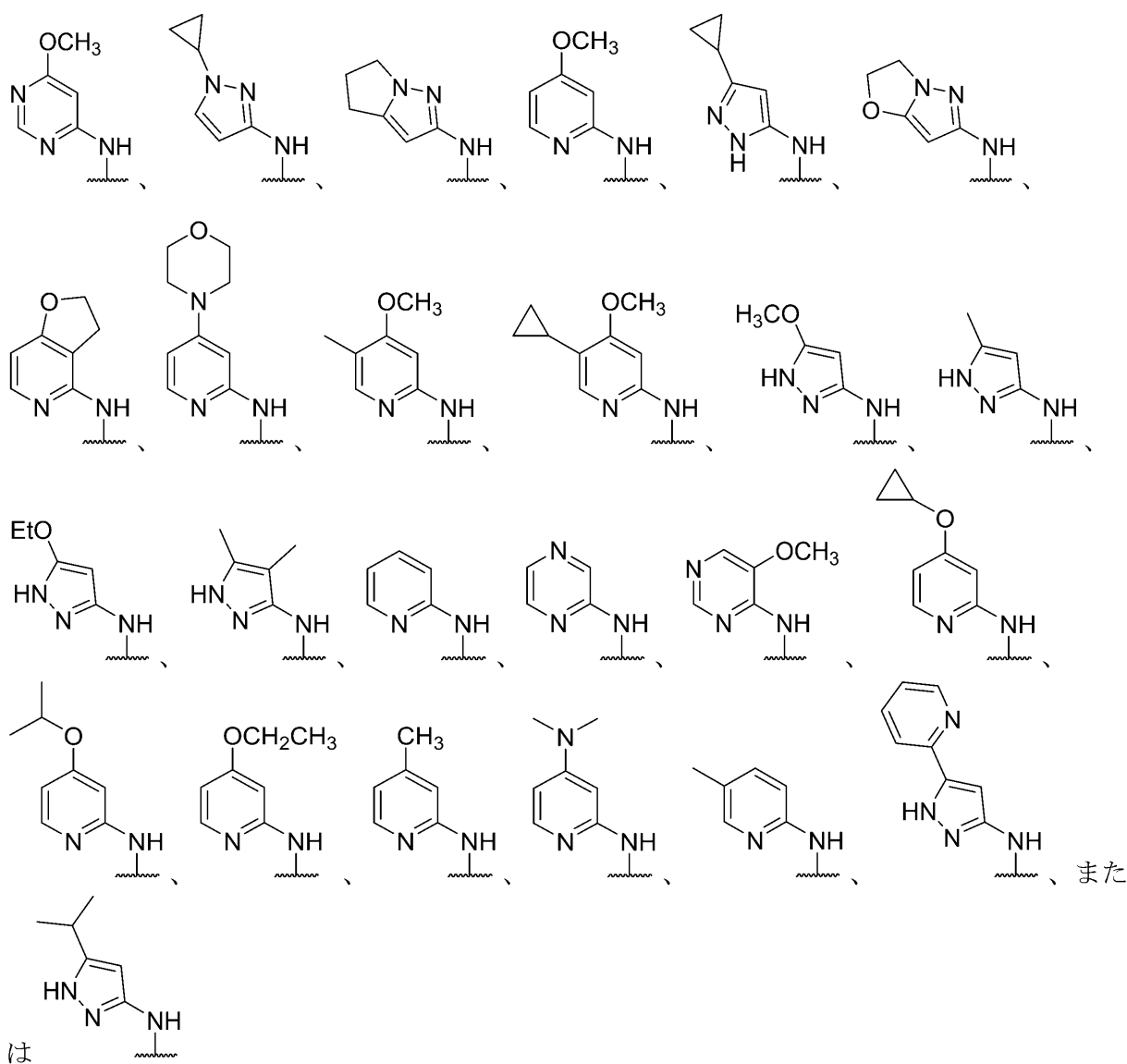
【0195】

いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{1A} 及び R^{2A} が、それらが結合した窒素と一緒に、

40

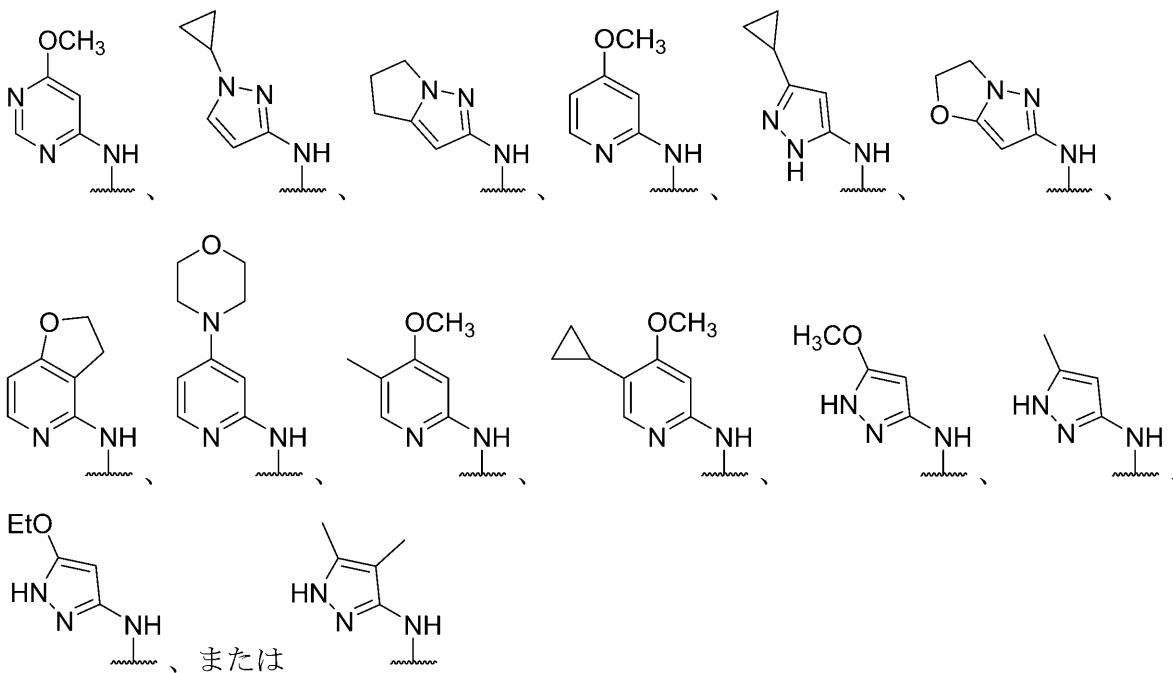
50

【化 4 7】



の構造を有するようなものである。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、 R^{1A} 及び R^{2A} が、それらが結合した窒素と一緒に、

【化 4 8】



10

20

の構造を有するようなものである。

【0196】

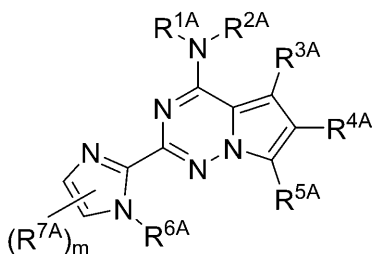
いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、化合物 6、57、58、62、63、64、68、84、91、100、102、104、107、124、126、136、137、141、142、143、144、145、157、221、222、226、235、238、252、255、260、265、267、及び 268 からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、式 I I a (1) の化合物は、化合物 6、84、100、102、104、124、221、222、235、238、252、255、260、及び 267 からなる群から選択される。

30

【0197】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I b の化合物：

【化 4 9】



式 I I b

40

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、6 員ヘテロアリールに縮合されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-3} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、フェニルまたは 5 員ヘテロアリールであり、アリール及び 5 員ヘテロアリー

50

ルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

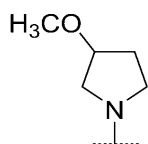
R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0または1であり；

R^{1A} 及び R^{2A} が組み合わさって

【化50】



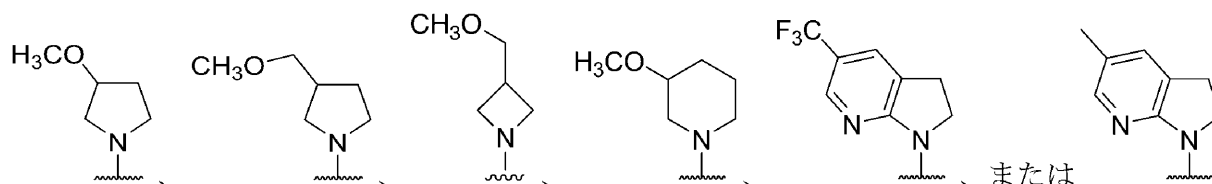
を形成し、 $6A$ がメチルであり、 m が0であり、 R^{5A} がHである場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない）である。

【0198】

いくつかの実施形態では、式IIbの化合物は、

R^{1A} 及び R^{2A} が、組み合わさって、

【化51】



を形成し；

R^{3A} が、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、(4-メトキシ)-フェニル、またはイソプロピルであり；

R^{4A} が、

10

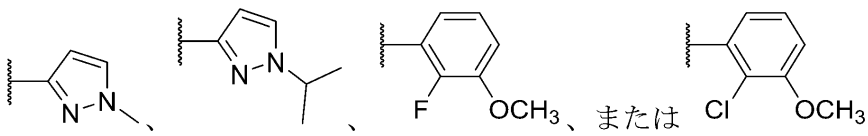
20

30

40

50

【化 5 2】



であり；

R^{5A} が、水素であり；

R^{6A} が、メチルであり；

m が、0 であるようなものである。

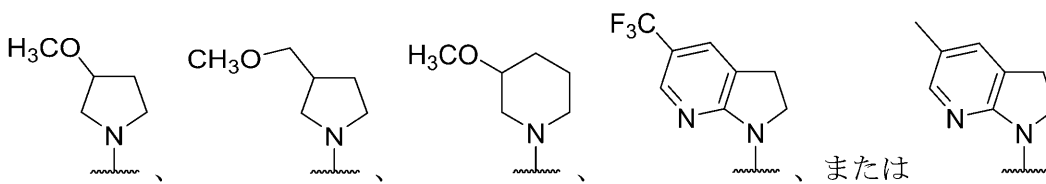
10

【0 1 9 9】

いくつかの実施形態では、式 I I b の化合物は、

R^{1A} 及び R^{2A} が、組み合わせあって、

【化 5 3】



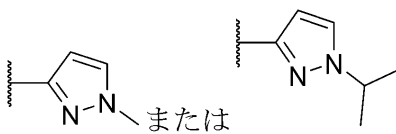
20

を形成し；

R^{3A} が、 $-CH_3$ または非置換フェニルであり；

R^{4A} が、

【化 5 4】



30

であり；

R^{5A} が、水素であり；

R^{6A} が、メチルであり；

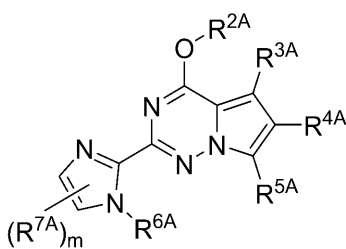
m が、0 であるようなものである。

【0 2 0 0】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I c の化合物：

【化 5 5】

40



式 I I c

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

50

R^{2A} は、水素 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} ヘテロアルキル及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5 または 6 員ヘテロアリールであり、フェニル及び 5 または 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0 または 1 であり；

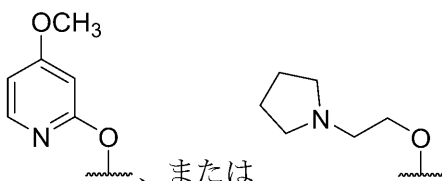
R^{2A} が H であり、 R^{6A} がメチルであり、 m が 0 であり、 R^{5A} が H である場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも 1 つは、非置換フェニルではない）である。

【0201】

いくつかの実施形態では、式 I I c の化合物は、

R^{2A} が、それらが結合した酸素と一緒に、 $-OH$ 、

【化 56】



の構造を有し；

R^{3A} が、 $-CH_3$ または非置換フェニルであり；

R^{4A} が、水素、非置換フェニル、

10

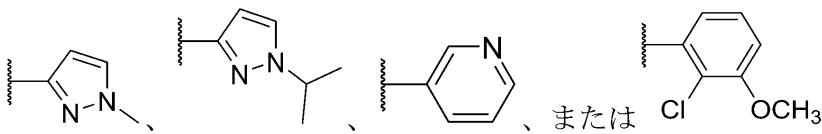
20

30

40

50

【化 5 7】



であり；

R^{5A} が、水素であり；

R^{6A} が、メチルであり；

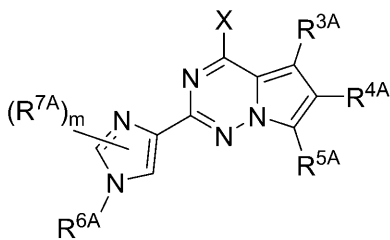
m が、0 であるようなものである。

10

【0 2 0 2】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I I I の化合物：

【化 5 8】



20

式 I I I

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテ

50

ロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_1-6 アルコキシ、 C_3-6 シクロアルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_1-6 アルコキシ、 C_3-6 シクロアルコキシ、 C_1-6 ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、または C_1-6 ヘテロアルキルであり、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ヒドロキシアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_1-6 アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

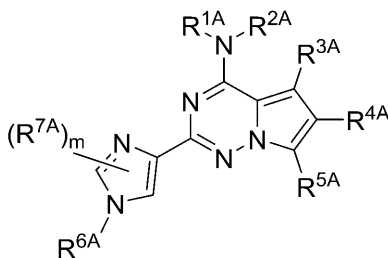
m は、0、1または2である）

である。

【0203】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式IIIIaの化合物：

【化59】



式IIIIa

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^8A 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^8A 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^9A 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_1-6 アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_1-6 ヘテロアルキルであり、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独

立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

10

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1または2である）

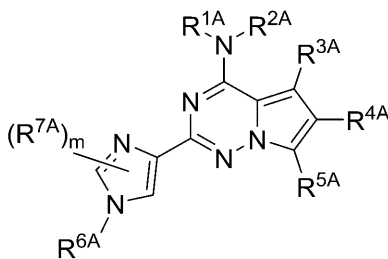
である。

20

【0204】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式IIIbの化合物：

【化60】



式IIIb

30

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6}

50

6 ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

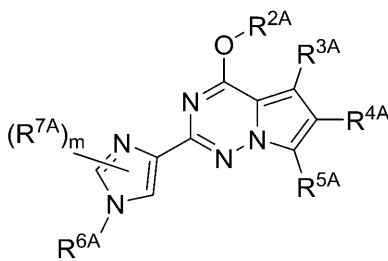
m は、0、1 または 2 である）

である。

【0205】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 III c の化合物：

【化 61】



式 III c

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または5～6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^9A 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10 員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6 員シクロアルキルまたは5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^8A 及び R^9A は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6}

6 ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

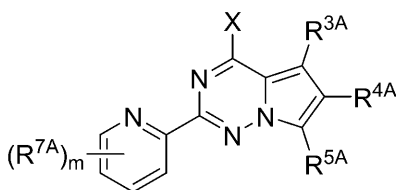
m は、0、1 または 2 である）

である。

【0206】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 I V の化合物：

【化 6 2】



式 I V

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または5～6 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており、任意に2 個の独立した R^8A 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6 員シクロアルキルまたは5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10 員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10 員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6 員シクロアルキルまたは5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリー

ル、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、またはCNであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

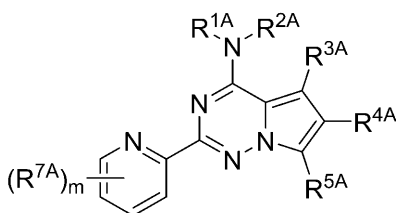
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3または4である）である。

【0207】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式IVaの化合物：

【化63】



式IVa

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または6員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、5員ヘテロアリールであり、5員ヘテロアリールは、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

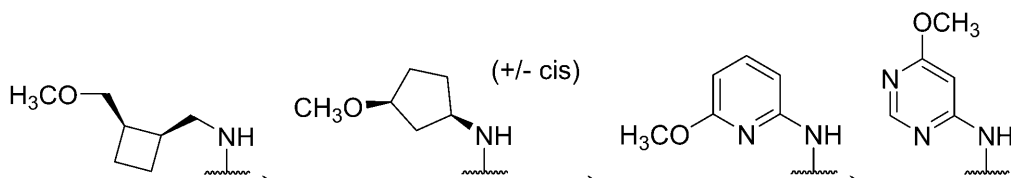
m は、0、1、2、3 または 4 である）である。

【0208】

いくつかの実施形態では、式 IV a の化合物は、

R^{1A} 及び R^{2A} が、それらが結合した窒素と一緒に、

【化 6 4】

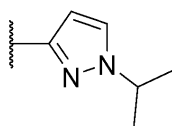


の構造を有し；

R^{3A} が、 $-CH_3$ またはフェニルであり；

R^{4A} が、

【化 6 5】



であり；

R^{5A} が、水素であり；

R^{7A} が、メチルであるようなものである。

m が、0 であるようなものである。

【0209】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式 IV b の化合物：

10

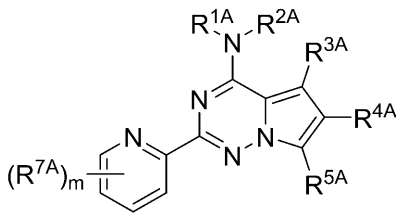
20

30

40

50

【化 6 6】



式 I V b

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり、 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、5 員ヘテロアリールであり、5 員ヘテロアリールは、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

30

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3 または 4 である）

である。

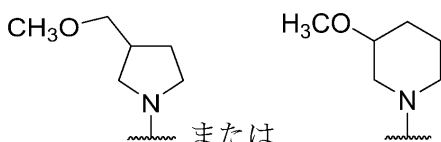
40

【0 2 1 0】

いくつかの実施形態では、式 I V b の化合物は、

R^{1A} 及び R^{2A} が、組み合わさって、

【化 6 7】



または

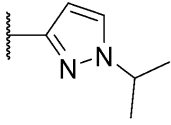
50

を形成し；

R^{3A} が、 $-CH_3$ またはフェニルであり；

R^{4A} が、

【化68】



10

であり；

R^{5A} が、水素であり；

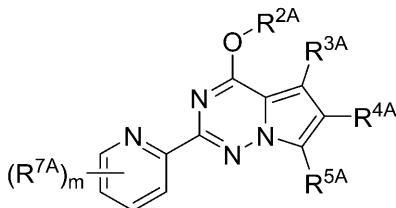
R^{7A} が、メチルであるようなものである。

m が、0であるようなものである。

【0211】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式IVcの化合物：

【化69】



式IVc

20

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

30

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5～10員ヘテロアリールであり、フェニル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

50

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3または4である）である。

【0212】

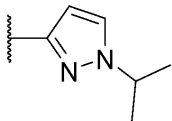
いくつかの実施形態では、式IVcの化合物は、

R^{2A} が、水素であり；

R^{3A} が、 $-CH_3$ であり；

R^{4A} が、

【化70】



であり；

R^{5A} が、水素であり；

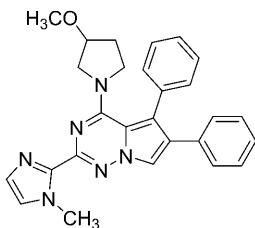
R^{7A} が、メチルであるようなものである。

m が、0であるようなものである。

【0213】

1つの実施形態では、式I、Ia、II、またはIIbの化合物は、Y、X、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、及び R^{5A} 置換基の組み合わせが、

【化71】



を形成しないようなものである。

【0214】

1つの実施形態では、式I、Ia、II、またはIIbの化合物は、

10

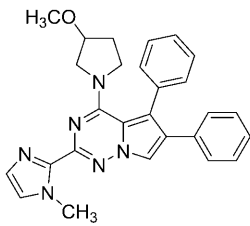
20

30

40

50

【化 7 2】



である。

10

【0215】

1つの実施形態では、式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、III a、III b、III c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物は、1000 g/mol 以下の分子量 (MW) を有する。1つの実施形態では、化合物は、900 g/mol 以下、800 g/mol 以下、700 g/mol 以下、600 g/mol 以下、または 500 g/mol 以下の MW を有する。1つの実施形態では、化合物は、900 g/mol 以下の MW を有する。1つの実施形態では、化合物は、800 g/mol 以下の MW を有する。1つの実施形態では、化合物は、700 g/mol 以下の MW を有する。1つの実施形態では、化合物は、600 g/mol 以下の MW を有する。1つの実施形態では、化合物は、500 g/mol 以下の MW を有する。1つの実施形態では、化合物は、450 g/mol 以下の MW を有する。

20

【0216】

1つの実施形態では、式 I、I a、I b、I c、II、II a、II a (1)、II b、II c、III、III a、III b、III c、IV、IV a、IV b、または IV c の化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

30

40

50

【0217】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、Rasスーパーファミリー活性アッセイに従ってRasスーパーファミリー活性の調節剤である。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで45%以上調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで50%以上調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで75%以上調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで90%以上調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで95%以上調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで約50%～約60%調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで約60%～約70%調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで約70%～約80%調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで約80%～約90%調節する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20μMで約90%～約100%調節する。1つの実施形態では、化合物は、化合物6、17、22、32、34、37、42、43、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、167、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、186、187、188、196、200、202、208、211、212、213、214、215、216、217、220、221、222、223、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、

10

20

30

40

50

239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、
250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、
262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び27
6、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物6、17、22、37、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、169、170、173、175、176、177、178、179、186、187、188、196、202、208、211、212、213、214、215、216、217、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

【0218】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで50%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで75%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで80%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで85%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで90%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで約50%～約60%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで約60%～約70%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで約70%～約80%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで約8

30

40

50

0%～約90%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、36、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0219】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで75%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで85%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで90%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで95%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約50%～約60%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約60%～約70%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約70%～約80%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約80%～約90%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約90%～約100%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10μMで約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物は、化合物49、68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、130、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175

20

30

40

50

、 176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0220】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで50%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで75%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで85%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで90%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで約50%～約60%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで約60%～約70%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで約70%～約80%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで約80%～約90%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10µMで約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物17、20、23、25、29、30、31、32、33、34、42、203、209、210、219、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物

20

30

40

【0221】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb

50

、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで75%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで85%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで90%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで95%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約50%～約60%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約60%～約70%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約70%～約80%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約80%～約90%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約90%～約100%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μMで約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物は、化合物1、2、18、19、21、47、48、49、50、51、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、118、119、122、124、125、126、127、128、129、130、135、136、137、138、143、145、149、151、156、157、158、165、166、169、170、173、174、175、176、178、179、187、190、191、192、193、194、195、196、204、205、207、208、213、217、218、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、237、238、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、263、264、265、266、267、268、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0222】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPho

s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで75%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで80%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで85%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで90%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで約60%～約70%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで約70%～約80%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで約80%～約90%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物27、29、30、31、32、33、36、43、44、47、51、52、55、59、85、96、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物29、30、31、32、33、36、44、47、59、85、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

【0223】

1つの実施形態では、式I、I a、I b、I c、I I、I I a、I I a (1)、I I b、I I c、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、I V、I V a、I V b、またはI V cの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッ

50

セイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで75%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで85%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで90%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで95%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで約60%～約70%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで約70%～約80%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで約80%～約90%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで約90%～約100%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3のリン酸化をPhospho-Smad2/3阻害アッセイに従って10 μ Mで約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物は、化合物56、63、84、88、89、90、95、100、101、103、104、106、108、109、111、112、113、114、129、166、173、179、183、186、216、241、247、248、250、255、256、257、及び266、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0224】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで50%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以

上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで85%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで90%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約60%～約70%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約70%～約80%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約80%～約90%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物29、30、32、33、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物29、32、33、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物29、32、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

【0225】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで50%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで85%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで90%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで95%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約60%～約70%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約70%～約80%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約80%～約90%活

30

40

50

性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約90%～約100%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、6、7、8、9、11、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物3、4、6、7、11、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物3、6、7、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0226】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで50%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで85%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで90%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約50%～約60%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約60%～約70%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約70%～約80%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約80%～約90%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約

20

30

40

50

90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物29、30、32、33、34、46、47、188、196、197、203、205、207、208、209、210、212、213、214、215、217、及び220、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物29、32、33、34、46、207、及び209、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0227】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、約90%～約100%、または約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで25%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで30%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで50%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで75%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで85%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで90%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで95%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで約50%～約60%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで約60%～約70%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで約70%～約80%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで約80%～約90%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで約90%～約100%活性化する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10μMで約100%以上活性化する。1つの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、52、53、54、55、56、57、

10

20

30

40

50

58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、93、及び218、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、7、8、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0228】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1.25 μ M以下、1.1 μ M以下、1 μ M以下、0.9 μ M以下、0.8 μ M以下、0.75 μ M以下、0.7 μ M以下、0.6 μ M以下、0.5 μ M以下、0.4 μ M以下、0.3 μ M以下、0.25 μ M以下、0.2 μ M以下、0.15 μ M以下、または0.1 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って約1.25 μ M～約1.1 μ M、約1.1 μ M～約1 μ M、約1.0 μ M～約0.9 μ M、約0.9 μ M～約0.8 μ M、約0.8 μ M～約0.75 μ M、約0.75 μ M～約0.7 μ M、約0.7 μ M～約0.6 μ M、約0.6 μ M～約0.5 μ M、約0.5 μ M～約0.4 μ M、約0.4 μ M～約0.3 μ M、約0.3 μ M～約0.25 μ M、約0.25 μ M～約0.2 μ M、約0.2 μ M～約0.15 μ M、約0.15 μ M～約0.1 μ M、約0.1 μ M～約0.01 μ M、約0.01 μ M～約0.001 μ M、または約0.0001 μ M未満のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1.25 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1 μ M以下のIC50値で阻害する。0.6つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.5 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.4 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.3 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.25 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.20 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.15 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.10 μ M以下のIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って約1.25 μ M～約1.1 μ MのIC50値で阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な

20

30

40

50

形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 1 . 1 μ M ~ 約 1 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 1 . 0 μ M ~ 約 0 . 9 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 9 μ M ~ 約 0 . 8 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 8 μ M ~ 約 0 . 7 5 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 7 5 μ M ~ 約 0 . 7 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 7 μ M ~ 約 0 . 6 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 6 μ M ~ 約 0 . 5 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 5 μ M ~ 約 0 . 4 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 4 μ M ~ 約 0 . 3 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 3 μ M ~ 約 0 . 2 5 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 2 5 μ M ~ 約 0 . 2 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 2 μ M ~ 約 0 . 1 5 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 1 5 μ M ~ 約 0 . 1 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 1 μ M ~ 約 0 . 0 1 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 0 1 μ M ~ 約 0 . 0 0 1 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M i a P a c a 2 の増殖を増殖アッセイに従って約 0 . 0 0 1 μ M ~ 約 0 . 0 0 0 1 μ M の I C 5 0 値で阻害する。1 つの実施形態では、化合物は、化合物 6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、45、46、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、213、214、217、219、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、270、271、274、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1 つの実施形態では、化合物は、化合物 6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72

10

20

30

40

50

、 73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、213、217、219、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、270、271、274、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物6、13、22、32、34、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、62、63、64、65、68、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、106、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、156、157、158、165、169、170、174、175、196、209、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、255、257、263、264、265、266、267、268、270、271、274、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物6、48、49、50、53、54、55、57、58、62、63、64、65、68、73、76、79、82、84、89、91、94、95、97、98、100、102、104、106、107、110、112、113、114、115、117、118、120、122、123、124、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、156、157、158、165、169、170、196、221、222、224、226、227、228、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、248、249、250、252、255、257、263、265、266、267、及び268、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0229】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 µMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 µMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 µMで50%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 µMで75%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 µMで85%以上阻害する。1つ

の実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μMで90%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μMで95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μMで約50%～約60%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μMで約60%～約70%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μMで約70%～約80%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μMで約80%～約90%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μMで約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物1、4、6、13、19、20、22、23、27、29、30、31、32、33、34、40、42、45、46、67、81、82、85、86、89、93、99、104、105、111、113、143、149、160、161、163、164、166、173、175、176、177、192、193、194、196、199、201、203、204、206、207、208、209、210、217、219、238、247、248、249、250、257、260、263、264、265、268、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

【0230】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで約50%～約60%、約60%～約70%、約70%～約80%、約80%～約90%、または約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで50%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで75%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで85%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで90%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで95%以上阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで約50%～約60%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで約60%～約70%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで約70%～約80%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで約80%～約90%阻害する。1つの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで約90%～約100%阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物4、23

30

40

50

、29、30、31、32、33、42、45、46、93、99、149、166、196、203、207、209、210、219、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0231】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で10 µM以上、20 µM以上、30 µM以上、40 µM以上、50 µM以上、60 µM以上、70 µM以上、80 µM以上、90 µM以上、100 µM以上、150 µM以上、または200 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で10 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で20 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で30 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で40 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で50 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で60 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で70 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で80 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で90 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で100 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で150 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、動力学溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で200 µM以上の動力学溶解度を有する。1つの実施形態では、化合物は、化合物53、55、57、58、84、91、100、102、116、118、124、137、141、142、145、158、221、222、255、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。1つの実施形態では、化合物は、化合物91、102、118、及び255、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0232】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて10分以上、20分以上、30分以上、40分以上、または50分以上の半減期を有する。1つの実施形態では、化合物は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて10分以上の半減期を有する。1つの実施形態では、化合物は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて20分以上の半減期を有する。1つの実施形態では、化合物は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて30分以上の半減期を有する。1つの実施形態では、化合物は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて40分以上の半減期を有する。1つの実施形態では、化合物は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて50分以上の半減期を

有する。1つの実施形態では、化合物は、化合物6、102、104、124、126、128、129、137、141、142、144、145、156、157、224、226、227、235、238、248、255、265、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0233】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358の増殖を増殖アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物は、A375の増殖を増殖アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物は、GP2dの増殖を増殖アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物は、MM.R1の増殖を増殖アッセイに従って阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って50nM以下、40nM以下、30nM以下、20nM以下、10nM以下、1nM以下、0.1nM以下、または0.01nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って50nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って40nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って30nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って20nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って10nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1nM以下のIC₅₀値で阻害する。0.1つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1nM以下のIC₅₀値で阻害する。0.01つの実施形態では、化合物は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、MM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1nM以下、0.1nM以下、または0.01nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、MM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1nM以下のIC₅₀値で阻害する。0.1つの実施形態では、化合物は、MM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1nM以下のIC₅₀値で阻害する。0.01つの実施形態では、化合物は、MM.R1の増殖を増殖アッセイに従って1nM以下のIC₅₀値で阻害する。1つの実施形態では、化合物は、化合物6、58、84、100、102、104、124、221、222、235、238、252、255、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0234】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物の薬学的に許容可能な形態は、前記化合物の異性体、同位体バリエーション、薬学的に許容可能な塩、多形、または溶媒和物である。1つの実施形態では、化合物の薬学的に許容可能な形態は、塩形態を除く。1つの実施形態では、化合物の異性体は、化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマーである。

【0235】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb

、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物は、化合物の互変異性体である。

【0236】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物は、ラセミ体またはジアステレオマーの混合物である。

【0237】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物は、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーである。

10

【0238】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物は、(R)エナンチオマーである。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの10%超のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、98%以上、または99%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの15%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの25%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの50%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの75%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの90%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの95%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの98%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの99%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(R)エナンチオマーの約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%のエナンチオマー過剰を有する。

20

30

【0239】

1つの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物は、(S)エナンチオマーである。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの10%超のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、98%以上、または99%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの15%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの25%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの50%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの75%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの90%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの95%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの98%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの99%以上のエナンチオマー過剰を有する。1つの実施形態では、化合物は、(S)エナンチオマーの約90%、約91%、約92%、約93%、約94

40

50

%、約 95 %、約 96 %、約 97 %、約 98 %、または約 99 % のエナンチオマー過剰を有する。

【0240】

3.3. 細胞標的の活性を調節する方法

本明細書では、Ras スーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、Ras スーパーファミリータンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、Ras スーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、Ras スーパーファミリータンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0241】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、Ras スーパーファミリータンパク質は、細胞に存在する。

【0242】

いくつかの実施形態では、方法は、Ras スーパーファミリータンパク質を、1つ以上の Ras スーパーファミリータンパク質の活性を Ras スーパーファミリー活性アッセイに従って 20 μ M で 45 % 以上調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、Ras スーパーファミリータンパク質を、1つ以上の Ras スーパーファミリータンパク質の活性を Ras スーパーファミリー活性アッセイに従って 20 μ M で 50 % 以上調節する化合物またはその薬学的に許容

可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 6、17、22、32、34、37、42、43、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、167、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、186、187、188、196、200、202、208、211、212、213、214、215、216、217、220、221、222、223、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 6、17、22、37、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、169、170、173、175、176、177、178、179、186、187、188、196、202、208、211、212、213、214、215、216、217、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

【0243】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、Rasスーパーファミリータンパク質を阻害する。

【0244】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、Rasスーパーファミリータンパク質は、Rasタンパク質、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、Rasタンパク質は、DIRAS1；DIRAS2；DIRAS3；ERAS；GEM；HRAS；KRAS；MRAS；NKIRAS1；NKIRAS2；NRAS；RALA；RALB；RAP1A；RAP1B；RAP2A；RAP2B；RAP2C；RASD1；RASD2；RASL10A；RASL10B；RASL11A；RASL11B；RASL12；REMI；REM2；REERG；REERGL；RRAD；RRAS；またはRRAS2である。いくつかの実施形態では、Rasタンパク質は、HRAS；KRAS；もしくはNRAS、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、Rasタンパク質は、KRAS変異体である。いくつかの実施形態では、KRAS変異体は、KRAS G12D変異体、KRAS G12C変異体、またはKRAS Q61H変異体である。いくつかの実施形態では、Rasタンパク質は、HRASまたはその変異体である。

40

50

いくつかの実施形態では、R a s タンパク質は、N R A S またはその変異体である。

【0245】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、R a c タンパク質、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R a c タンパク質は、R A C 1 ; R A C 2 ; R A C 3 ; R H O G、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R a c タンパク質は、野生型 R A C 1 である。

【0246】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、R h o タンパク質、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R h o タンパク質は、R H O A ; R H O B ; R H O B T B 1 ; R H O B T B 2 ; R H O B T B 3 ; R H O C ; R H O D ; R H O F ; R H O H ; R H O J ; R H O Q ; R H O U ; R H O V ; R N D 1 ; R N D 2 ; R N D 3 ; C D C 4 2、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R h o タンパク質は、野生型 R H O A である。

10

【0247】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、C d c 4 2 タンパク質、またはその変異体である。

【0248】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、R h e b タンパク質、またはその変異体である。

【0249】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。いくつかの実施形態では、対象は、がん罹患している。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

20

【0250】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、調節は、がん罹患している対象において行われる。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、血液媒介腫瘍（または血液癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、R a s スーパーファミリータンパク質に依存性のがんである。

30

【0251】

本明細書では、カスパーゼ活性を調節する方法であって、カスパーゼを有効量の式 I、I a、I b、I c、I I、I I a、I I a (1)、I I b、I I c、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、I V、I V a、I V b、または I V c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、カスパーゼ活性を調節する方法であって、カスパーゼを有効量の式 I、I a、I b、I c、I I、I I a、I I a (1)、I I b、I I c、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、I V、I V a、I V b、または I V c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76

40

50

、 77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、
90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、10
2、103、104、105、106、107、108、109、110、111、11
2、113、114、115、116、117、118、119、120、121、12
2、123、124、125、126、127、128、129、130、131、13
2、133、134、135、136、137、138、139、140、141、14
2、143、144、145、146、147、148、149、150、151、15
2、153、154、155、156、157、158、159、160、161、16
2、163、164、165、166、167、168、169、170、171、17
2、173、174、175、176、177、178、179、180、181、18
2、183、184、185、186、187、188、189、190、191、19
2、193、194、195、196、197、198、199、200、201、20
2、203、204、205、206、207、208、209、210、211、21
2、213、214、215、216、217、218、219、220、221、22
2、223、224、225、226、227、228、229、230、231、23
2、233、234、235、236、237、238、239、240、241、24
2、243、244、245、246、247、248、249、250、251、25
2、253、254、255、256、257、258、259、260、261、26
2、263、264、265、266、267、268、269、270、271、27
2、273、274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる
群から選択される。

10

20

【0252】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、カスパーゼを活性化する。いくつかの実施形態では、カスパーゼは、カスパーゼ3、カスパーゼ6、またはカスパーゼ9である。

【0253】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、カスパーゼの接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、カスパーゼ活性の調節は、細胞のアポトーシスを誘導する。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。いくつかの実施形態では、対象は、がん罹患している。いくつかの実施形態では、調節は、がん罹患している対象において行われる。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、血液媒介腫瘍（または血液癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

30

【0254】

本明細書では、Erk1/2活性を調節する方法であって、Erk1/2タンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、Erk1/2活性を調節する方法であって、Erk1/2タンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18

40

50

、 19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、
32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、4
5、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58
、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、
72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、8
5、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98
、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、
109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、
119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、
129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、
139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、
149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、
159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、
169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、
179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、
189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、
199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、
209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、
219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、
229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、
239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、
249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、
259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、
269、270、271、272、273、274、275、及び276またはその薬学
的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

【0255】

本明細書に記載のErk1/2活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、Erk1/2タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、Erk1/2タンパク質を、Erk1/2タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで80%以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、Erk1/2タンパク質を、Erk1/2タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで85%以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、36、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0256】

本明細書に記載のErk1/2活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、Erk1/2タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、方法は、Erk1/2タンパク質を、Erk1/2タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで45%以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、Erk1/2タンパク質を、Erk1/2タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10µMで50%以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物49、68、69、71、72、73、

50

74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、130、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

【0257】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、Erk1／2タンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【0258】

本明細書では、Akt活性を調節する方法であって、Aktタンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、AKT活性を調節する方法であって、AKTタンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、

30

40

50

182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、
192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、
202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、
212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、
222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、
232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、
242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、
252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、
262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、
272、273、274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0259】

本明細書に記載のAkt活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、Aktタンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、Aktタンパク質を、Aktタンパク質のリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μ Mで85%以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物17、20、23、25、29、30、31、32、33、34、42、203、209、210、219、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0260】

本明細書に記載のAkt活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、Aktタンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、方法は、Aktタンパク質を、Aktタンパク質のリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μ Mで50%以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、18、19、21、47、48、49、50、51、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、118、119、122、124、125、126、127、128、129、130、135、136、137、138、143、145、149、151、156、157、158、165、166、169、170、173、174、175、176、178、179、187、190、191、192、193、194、195、196、204、205、207、208、213、217、218、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、237、238、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、263、264、265、266、267、268、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

20

30

40

【0261】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、Aktタンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【0262】

本明細書では、Smad2/3活性を調節する方法であって、Smad2/3タンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また

50

、本明細書では、S m a d 2 / 3 活性を調節する方法であって、S m a d 2 / 3 タンパク質を有効量の本明細書で以下に開示される式 I、I a、I b、I c、I I、I I a、I I a (1)、I I b、I I c、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、I V、I V a、I V b、または I V c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

【0263】

本明細書に記載の S m a d 2 / 3 活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、S m a d 2 / 3 タンパク質を、S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 80 % 以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、S m a d 2 / 3 タンパク質を、S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を 85 % 以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 27、29、30、31、32、33、36、43、44、47、51、52、55、59、85、96、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、30、31、32、33、36、44、47、59、85、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

40

【0264】

本明細書に記載の S m a d 2 / 3 活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、

50

S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、方法は、S m a d 2 / 3 タンパク質を、S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 56、63、84、88、89、90、95、100、101、103、104、106、108、109、111、112、113、114、129、166、173、179、183、186、216、241、247、248、250、255、256、257、及び 266、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0265】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、S m a d 2 / 3 タンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【0266】

本明細書では、J N K 活性を調節する方法であって、J N K タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、I I、I I a、I I a (1)、I I b、I I c、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、I V、I V a、I V b、または I V c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、J N K 活性を調節する方法であって、J N K タンパク質を有効量の式 I、I a、I b、I c、I I、I I a、I I a (1)、I I b、I I c、I I I、I I I a、I I I b、I I I c、I V、I V a、I V b、または I V c の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0267】

本明細書に記載の JNK 活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、JNK タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、JNK タンパク質を、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 30% 以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、JNK タンパク質を、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 75% 以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、JNK タンパク質を、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って約 100% 阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、30、32、33、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、32、33、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、32、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0268】

本明細書に記載の JNK 活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、JNK タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、方法は、JNK タンパク質を、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 30% 以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、JNK タンパク質を、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 75% 以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、JNK タンパク質を、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って約 100% 以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、6、7、8、9、11、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、4、6、7、11、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、6、7、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

20

30

【0269】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、JNK タンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

40

【0270】

本明細書では、MAPK p38 活性を調節する方法であって、MAPK p38 タンパク質を有効量の式 I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、または IVc の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、MAPK p38 活性を調節する方法であって、MAPK p38 タンパク質を有効量の本明細書で以下に開示される式 I、Ia、Ib、Ic、II、II

50

a、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

【0271】

本明細書に記載のMAPK p38を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、MAPK p38タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、MAPK p38を、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、MAPK p38を、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、30、32、33、34、46、47、188、196、197、203、205、207、208、209、210、212、213、214、215、217、及び220、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、32、33、34、46、207、及び209、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

40

【0272】

本明細書に記載のMAPK p38を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、MAPK p38タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、方法は、MAPK p38を、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、方法は、MAPK p38を、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実

50

施形態では、方法は、MAPK p38を、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%以上活性化する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、93、及び218、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、7、8、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0273】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、MAPK p38タンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

20

【0274】

本明細書では、IL-6活性を調節する方法であって、IL-6タンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、IL-6活性を調節する方法であって、IL-6タンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、

30

40

50

201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、
211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、
221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、
231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、
241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、
251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、
261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、
271、272、273、274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な
形態からなる群から選択される。

【0275】

本明細書に記載のIL-6活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、IL-6活性を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、IL-6タンパク質を、IL-6活性をIL-6定量アッセイに従って10 μ Mで75%以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、4、6、13、19、20、22、23、27、29、30、31、32、33、34、40、42、45、46、67、81、82、85、86、89、93、99、104、105、111、113、143、149、160、161、163、164、166、173、175、176、177、192、193、194、196、199、201、203、204、206、207、208、209、210、217、219、238、247、248、249、250、257、260、263、264、265、268、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0276】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、IL-6タンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【0277】

本明細書では、TNF- α 活性を調節する方法であって、TNF- α タンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、方法が提供される。また、本明細書では、TNF- α 活性を調節する方法であって、TNF- α タンパク質を有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物と接触させることを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、

157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、
167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、
177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、
187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、
197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、
207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、
217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、
227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、
237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、
247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、
257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、
267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0278】

本明細書に記載のIL-6活性を調節する方法の所定の実施形態では、方法は、TNF- α 活性を阻害する。いくつかの実施形態では、方法は、TNF- α タンパク質を、TNF- α 活性をTNF- α 定量アッセイに従って10 μ Mで75%以上阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物4、23、29、30、31、32、33、42、45、46、93、99、149、166、196、203、207、209、210、219、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

20

【0279】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、TNF- α タンパク質の接触は、細胞において行われる。いくつかの実施形態では、細胞は、対象におけるものである。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、ヒト細胞である。

【0280】

3.4. がんを処置する方法

理論に縛られることなく、がんは、主に、所与の正常な組織に由来する異常な細胞の数の増加、これらの異常な細胞による隣接組織の浸潤、または局所リンパ節及び遠位部位への悪性細胞のリンパまたは血液が媒介する拡がりによって特性化される。臨床データ及び分子生物学研究は、がんが、所定の条件下で新生組織形成に進行し得る小さな新生物発生前変化から開始する多段階プロセスであることを示している。新生物病変は、特に新生物細胞が宿主の免疫監視を回避する条件下で、クローン的に進化し、浸潤、成長、転移、及び不均一性のための増加能力を進展させ得る。(Roitt, I., Brostoff, J. and Kaley, D., Immunology, 17. 1-17. 12 (3rd ed., Mosby, St. Louis, Mo., 1993))

30

【0281】

理論に縛られることなく、腫瘍進行の様々な段階は、一般的に以下のように記載され得る：

40

【0282】

a) 正常集団内の細胞が、増殖するその傾向を拡大する遺伝子変異を維持する場合に腫瘍進化が開始する。

【0283】

b) そのような遺伝子変化した細胞及びそれらの子孫は正常に見え続けるが、それらは過剰に増殖し、過形成と称される状態をもたらす。変化した細胞はまた、それらの局所的細胞及び細胞外環境の変化（限定されないが、それらに対する免疫系の反応を含む）を引き起こすシグナル伝達要素または他の分子を分泌し得る。そのような環境的作用は、ひいては、変化した細胞の生存性、増殖、及びさらなる変異に影響を及ぼし得る。いくつかの

50

時間（数ヶ月または数年）の後、非常に少量のこれらの変化した細胞は、その後の細胞成長の制御の喪失及びそれらの環境に対するさらなる潜在的効果を伴う追加の変異を維持し得る。

【0284】

c) これらの細胞の子孫は、過度に増殖するだけでなく、形状及び配向が異常に見える。組織は、これより、異形成と称される状態を示すと称される。いくらかの時間の後、1つ以上の追加の変異が、細胞挙動及びそれらの環境に対する細胞の作用をさらに変化させ得る。

【0285】

d) 影響を受け、遺伝子変化した細胞は、成長及び外観が一層より異常となる。腫瘍塊が組織間の任意の境界を介して侵入しない場合、それは *in situ* 腫瘍と称される。この腫瘍は、いつまでも抑えられたままであり得るが、いくつかの細胞は、一層より多くの変異を獲得し得る。

10

【0286】

e) 遺伝子変化により、腫瘍塊が、基礎組織に侵入すること及び細胞を血液またはリンパ液内に放つことを可能となる場合に悪性または浸潤性腫瘍が生じる。検出細胞は、全身を通して新たな腫瘍遺伝子座（転移）を導入し得る。

【0287】

理論に縛られることなく、転移は、解剖学的に遠位の器官部位へのがん細胞の拡散及びそれらの後続の外来組織微小環境への適応を伴う、浸潤－転移カスケードと称される多段階細胞生物学的プロセスの最終生成物を表す。これらの事象の各々は、腫瘍細胞内の遺伝子及び／またはエピジェネティック変化の獲得及び非新生物間質細胞の流用によって誘導され、これらは一緒に、巨視的転移を生成するために必要とされる形質を有する初期の転移性細胞を与える。(Volastyan, S., et al., Cell, 2011, vol. 147, 275–292)

20

【0288】

理論に縛られることなく、非常に様々ながんが、全身を通して異なる組織に影響を及ぼし、これは医学文献に詳細に記載されている。ヒトのがんの85%超は、癌腫、肉腫及びリンパ腫を含む固形腫瘍である。異なるタイプの固形腫瘍は、それらを形成する細胞のタイプについて命名される。例には、肺、結腸、直腸、膵臓、前立腺、乳房、脳、及び腸のがんが含まれる。他のヒト腫瘍は、白血病及び骨髄腫を含め、免疫細胞及び他の血液細胞の形成に関与する細胞に由来する。

30

【0289】

がんの発生頻度は、一般集団が加齢し、新たながんが発生し、罹患しやすい集団が成長すると共に上昇し続ける。そのため、がんを有する対象を処置するために使用され得る新たな方法及び組成物に対する多大な要望が存在する。

【0290】

理論に縛られることなく、現行のがん療法は、患者における新生物細胞を撲滅するための手術、化学療法、ホルモン療法、生物学的療法、標的療法、免疫療法及び／または放射線治療を伴い得る（例えば、Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., Chapter 12, Section IV; 及びBaudino TA “Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment”, Curr Drug Discov Technol. 2015; 12 (1): 3–20を参照されたい）。

40

【0291】

理論に縛られることなく、そのような療法は、独立してまたは組み合わせて使用され得る。療法の選択は、がんの歴史及び特質、患者の状態、及び、状況下では、考慮される治療剤及び方法の予期される有効性及び有害作用に依存するであろう。

【0292】

50

理論に縛られることなく、化学療法に関して、多様な化学療法剤及び異なるがんの処置のために利用可能なそのような薬剤の送達の方法が存在する。ほとんどの第1世代化学療法剤は、腫瘍特異的ではなく、広い全身性効果を有し、毒性であり、重度の吐き気、骨髄抑制、及び免疫抑制を含む有意な、しばしば危険な副作用を引き起こし得る。

【0293】

理論に縛られることなく、化学療法剤の組み合わせの投与を用いても、多くの腫瘍細胞は、化学療法剤に対して耐性であり、または耐性となる。実際、処置プロトコルにおいて使用される特定の化学療法剤に対して耐性の細胞は、それらの薬剤が、特定の処置において使用される薬物ものとは異なるメカニズムによって作用する場合であっても、他の薬物に対してしばしば耐性であることが判明する。この現象は、多剤耐性と称される。薬物耐性のため、多くのがんは、標準的な化学療法処置プロトコルに対して難治性を示す。

10

【0294】

よって、がんを処置、予防及び管理するための代替的化合物、組成物及び方法に対する有意なニーズが存在する。

【0295】

理論に縛られることなく、外科的切除及びアジュバント療法は、良好に画定された原発腫瘍を治癒し得る一方で、転移性疾患は、その全身性特質及び既存の治療剤に対する散在した腫瘍細胞の耐性のため、概ね治癒不能である。これは、がん由来の90%超の死亡率が、これらの悪性病変が生じる原発腫瘍ではなく、転移に起因する理由を説明する。

20

【0296】

本明細書では、対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、がんを有する対象に投与することを含む、方法が提供される。また、本明細書では、対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的を、がんを有する対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238

30

40

50

、 239、240、241、242、243、244、245、246、247、248
、 249、250、251、252、253、254、255、256、257、258
、 259、260、261、262、263、264、265、266、267、268
、 269、270、271、272、273、274、275、及び276、またはその
薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0297】

本明細書で提供されるがんを処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上のRasスーパーファミリータンパク質の活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のRasスーパーファミリータンパク質の活性を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のRasスーパーファミリー活性に従って20 μ Mで45%以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のRasスーパーファミリータンパク質の活性をRasスーパーファミリー活性に従って20 μ Mで50%以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物6、17、22、32、34、37、42、43、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、167、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、186、187、188、196、200、202、208、211、212、213、214、215、216、217、220、221、222、223、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物6、17、22、37、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、169、170、173、175、176、177、178、179、186、187、188、196、202、208、211、212、213、214、215、216、217、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260

10

20

30

40

50

、 261、262、263、264、265、266、267、268、269、270
、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0298】

本明細書で提供されるがんを処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、Erk1/2活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10 µMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物
10
またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10 µMで80%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10 µMで85%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、36、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容
20
可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10 µMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2
30
タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10 µMで45%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2タンパク質のリン酸化をErk1/2リン酸化アッセイに従って10 µMで50%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物49、68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、130、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的
40
に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学
50

的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0299】

本明細書で提供されるがんを処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、Akt 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt のリン酸化をAkt リン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt タンパク質のリン酸化をAkt リン酸化アッセイに従って10 μMで85%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物17、20、23、25、29、30、31、32、33、34、42、203、209、210、219、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt のリン酸化をAkt リン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Akt タンパク質のリン酸化をAkt リン酸化アッセイに従って10 μMで50%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、18、19、21、47、48、49、50、51、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、118、119、122、124、125、126、127、128、129、130、135、136、137、138、143、145、149、151、156、157、158、165、166、169、170、173、174、175、176、178、179、187、190、191、192、193、194、195、196、204、205、207、208、213、217、218、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、237、238、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、263、264、265、266、267、268、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0300】

本明細書で提供されるがんを処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、Smad2/3 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3 タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3 のリン酸化をPhospho-Smad2/3 阻害アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3 タンパク質のリン酸化をPhospho-Smad2/3 阻害アッセイに従って10 μMで80%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Smad2/3 タンパク質のリン酸化をPhospho-Smad2/3 阻害アッセイに従って10 μMで85%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物27、29、30、31、32、33、36、43、44、47、51、52、55、59、8

5、96、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、30、31、32、33、36、44、47、59、85、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 のリン酸化をPhospho-Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化をPhospho-Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物56、63、84、88、89、90、95、100、101、103、104、106、108、109、111、112、113、114、129、166、173、179、183、186、216、241、247、248、250、255、256、257、及び266、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

【0301】

本明細書で提供されるがんを処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、JNK活性を調節する化合物または薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、30、32、33、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、32、33、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、32、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、6、7、8、9、11、13、14、15、16、18、19、20、2

30

40

50

1、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、4、6、7、11、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、6、7、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0302】

本明細書で提供されるがんを処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、MAPK p38活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、30、32、33、34、46、47、188、196、197、203、205、207、208、209、210、212、213、214、215、217、及び220、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、32、33、34、46、207、及び209、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、93、及び218、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、3

20

30

40

50

1、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、7、8、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0303】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、細胞増殖を阻害し、例えば、細胞生存性アッセイにおいて細胞増殖を阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の抗増殖活性は、固形、軟部及び血液媒介腫瘍を含むがんを処置するために本明細書に開示される処置する方法に従って投与される。本明細書で提供されるがんを処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、MiaPaca2の増殖を阻害する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1.25 μ M以下、1.1 μ M以下、1 μ M以下、0.9 μ M以下、0.8 μ M以下、0.75 μ M以下、0.7 μ M以下、0.6 μ M以下、0.5 μ M以下、0.4 μ M以下、0.3 μ M以下、0.25 μ M以下、0.2 μ M以下、0.15 μ M以下、または0.1 μ M以下のIC50値で阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1.1 μ M以下のIC50値で阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1.0 μ M以下のIC50値で阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.60 μ M以下のIC50値で阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って0.15 μ M以下のIC50値で阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、45、46、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、213、214、217、219、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、270、271、274、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、

10

20

30

40

50

169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、
213、217、219、221、222、224、226、227、228、229、
230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、
240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、
253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、
270、271、274、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物6、13、22、32、34、
48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、62、63、64、
65、68、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、9
1、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、106、
107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、
120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、
136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、
146、156、157、158、165、169、170、174、175、196、
209、221、222、224、226、227、228、229、230、231、
232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、
244、245、246、247、248、249、250、252、255、257、
263、264、265、266、267、268、270、271、274、及び27
6、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態
では、化合物は、化合物6、48、49、50、53、54、55、57、58、62、
63、64、65、68、73、76、79、82、84、89、91、94、95、9
7、98、100、102、104、106、107、110、112、113、114
、115、117、118、120、122、123、124、126、127、128
、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143
、144、145、156、157、158、165、169、170、196、221
、222、224、226、227、228、230、231、232、233、234
、235、236、237、238、239、240、243、244、245、248
、249、250、252、255、257、263、265、266、267、及び2
68、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

【0304】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍である。いくつかの実施形態では、がんは、血液媒介腫瘍（または血液癌）である。いくつかの実施形態では、がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、がんは、膵臓癌である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸癌である。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳癌である。いくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。

【0305】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、がんは、Rasスーパーファミリータンパク質に依存性のがんである。いくつかの実施形態では、Rasスーパーファミリータンパク質は、Rasタンパク質、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、Rasタンパク質は、DIRAS1；DIRAS2；DIRAS3；ERAS；GEM；HRAS；KRAS；MRAS；NKIRAS1；NKIRAS2；NRAS；RALA；RALB；RAP1A；RAP1B；RAP2A；RAP2B；RAP2C；RASD1；RASD2；RASLIOA；RASLIOB；RASLI1A；RASLI1B；RASLI12；REMI；REM2；REERG；REERGL；RRAD；RRAS；またはRRAS2である。いくつかの実施形態では、Rasタンパク質は、HRAS；KRAS；もしくはNRAS、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、Rasタンパク質は、KRAS変異体である。いくつかの実施形態では、KRAS変異体は、KRAS G12D変異体、KRAS G12C変異体、またはKRAS Q61H変

40

50

異体である。いくつかの実施形態では、R a s タンパク質は、H R A S またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R a s タンパク質は、N R A S またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、R a c タンパク質、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R a c タンパク質は、R A C 1 ; R A C 2 ; R A C 3 ; R H O G、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R a c タンパク質は、野生型 R A C 1 である。いくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、R h o タンパク質、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R h o タンパク質は、R H O A ; R H O B ; R H O B T B 1 ; R H O B T B 2 ; R H O B T B 3 ; R H O C ; R H O D ; R H O F ; R H O H ; R H O J ; R H O Q ; R H O U ; R H O V ; R N D 1 ; R N D 2 ; R N D 3 ; C D C 4 2、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R h o タンパク質は、野生型 R H O A である。いくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、C d c 4 2 タンパク質、またはその変異体である。いくつかの実施形態では、R a s スーパーファミリータンパク質は、R h e b タンパク質、またはその変異体である。

10

【0306】

本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態では、投与は、対象のがん細胞におけるカスパーゼ活性を活性化する。いくつかの実施形態では、活性化は、がん細胞のアポトーシスを誘導する。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【0307】

また、本明細書では、がんのために依然に処置されているが、標準療法に対して非反応性である対象、ならびに依然に処置されていない対象を処置する方法が提供される。また、いくつかの疾患または障害は、所定の年齢群においてより一般的であるが、対象の年齢にかかわらず対象を処置する方法が提供される。また、問題となる疾患または病態を処置するための試みにおいて手術を受けた対象、ならびにそれを受けていない対象を処置する方法が提供される。がんを有する対象は、異質な臨床的兆候及び様々な臨床的アウトカムを有するので、対象に与えられる処置は、彼／彼女の予後に応じて様々であり得る。技術のある臨床医は、がんを有する個々の対象を処置するために有効に使用され得る特定の二次薬剤、手術のタイプ、及び非薬物ベースの標準療法のタイプを過度な実験をせずに容易に決定することができるであろう。

20

【0308】

本明細書で使用される場合、用語「がん」には、固形腫瘍及び血液媒介腫瘍が含まれるがこれらに限定されない。用語「がん」は、膀胱、骨、血液、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口、頸部、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、胃、精巣、咽喉、及び子宮のがんを含むがこれらに限定されない皮膚組織、器官、血液、及び血管の疾患を指す。具体的ながんには、進行性悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹神経膠腫、予後不良悪性脳腫瘍、悪性神経膠腫、再発悪性神経膠腫、未分化星状細胞腫、未分化乏突起膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、デュークスC及びD大腸癌、切除不能大腸癌、転移性肝細胞癌、カボジ肉腫、核型急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、皮膚B細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性黒色腫、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、乳頭状漿液性癌、婦人科肉腫、軟部組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン難治性前立腺癌、切除された高リスク軟部組織肉腫、切除不能肝細胞癌、ヴァルデンスト্রেームマクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無痛性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、アンドロゲン依存性ステージIV非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞性甲状腺癌、甲状腺髄様癌、及び平滑筋腫が含まれるがこれらに限定されない。

30

40

【0309】

所定の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。所定の実施形態では、固形腫瘍は、転

50

移性である。所定の実施形態では、固形腫瘍は、薬物耐性である。所定の実施形態では、固形腫瘍は、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である。

【0310】

所定の実施形態では、がんは、血液媒介腫瘍（または血液癌）である。所定の実施形態では、血液媒介腫瘍は、転移性である。所定の実施形態では、血液媒介腫瘍は、薬物耐性である。所定の実施形態では、がんは、白血病である。所定の実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。

【0311】

1つの実施形態では、本明細書で提供される方法は、治療的有効量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を投与することによって様々なタイプの白血病、例えば、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、及び急性骨髄芽球性白血病（AML）を処置、予防または管理することを包含する。

【0312】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における急性白血病を処置すること、予防すること、または管理することを包含する。いくつかの実施形態では、急性白血病は、未分化AML（M0）、骨髄芽球性白血病（M1）、骨髄芽球性白血病（M2）、前骨髄球性白血病（M3またはM3バリエーション（M3V））、骨髄単球性白血病（M4または好酸球増多症を伴うM4バリエーション（M4E））、単球性白血病（M5）、赤白血病（M6）、及び巨核芽球性白血病（M7）を含むがこれらに限定されない急性骨髄性白血病（AML）である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、未分化AML（M0）である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、骨髄芽球性白血病（M1）である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、骨髄芽球性白血病（M2）である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、前骨髄球性白血病（M3またはM3バリエーション（M3V））である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、骨髄単球性白血病（M4または好酸球増多症を伴うM4バリエーション（M4E））である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、単球性白血病（M5）である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、赤白血病（M6）である。1つの実施形態では、急性骨髄性白血病は、巨核芽球性白血病（M7）である。よって、対象における急性骨髄性白血病を処置、予防または管理する方法は、急性骨髄性白血病を処置、予防または管理するために有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を単独でまたは組み合わせて対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、急性骨髄性白血病を処置、予防または管理するために有効な量で第2の活性剤と組み合わせて本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。

【0313】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における急性リンパ球性白血病（ALL）を処置すること、予防すること、または管理することを包含する。いくつかの実施形態では、急性リンパ球性白血病には、骨髄（B細胞）、胸腺（T細胞）、及びリンパ節の芽細胞を起源とする白血病が含まれる。急性リンパ球性白血病は、L1-成熟出現リンパ芽球（T細胞またはプレB細胞）、L2-未熟及び多形性（多様に形成した）リンパ芽球（T細胞またはプレB細胞）、及びL3-リンパ芽球（B-細胞；バークット細胞）としてフランス-アメリカ-イギリス（FAB）形態学的分類スキームに従って分類され得る。1つの実施形態では、急性リンパ球性白血病は、骨髄の芽細胞を起源とする（B細胞）。1つの実施形態では、急性リンパ球性白血病は、胸腺の芽細胞を起源とする（T細胞）。1つの実施形態では、急性リンパ球性白血病は、リンパ節を起源とする。1つの実施形態では、急性リンパ球性白血病は、成熟出現リンパ芽球（T細胞またはプレB細胞）によって特性化されるL1タイプである。1つの実施形態では、急性リンパ球性白血病は、未熟及び多形性（多様に形成される）リンパ芽球（T細胞またはプレB細胞）

10

20

30

40

50

によって特性化される L 2 タイプである。1つの実施形態では、急性リンパ球性白血病は、リンパ芽球（B細胞；バーキット細胞）によって特性化される L 3 タイプである。所定の実施形態では、急性リンパ球性白血病は、T細胞白血病である。1つの実施形態では、T細胞白血病は、末梢T細胞白血病である。別の実施形態では、T細胞白血病は、T細胞リンパ芽球性白血病である。別の実施形態では、T細胞白血病は、皮膚T細胞白血病である。別の実施形態では、T細胞白血病は、成人T細胞白血病である。よって、対象における急性リンパ球性白血病を処置、予防または管理する方法は、急性リンパ球性白血病を処置、予防または管理するために有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を単独でまたは第2の活性剤と組み合わせて対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、急性リンパ球性白血病を処置、予防または管理するために有効な量で第2の活性剤と組み合わせて本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。

10

【0314】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における慢性骨髄性白血病（CML）を処置すること、予防すること、または管理することを包含する。方法は、慢性骨髄性白血病を処置するため、予防するためまたは管理するために有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、慢性骨髄性白血病を処置、予防または管理するために有効な量で第2の活性剤と組み合わせて本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。

20

【0315】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される方法は、対象における慢性リンパ球性白血病（CLL）を処置すること、予防すること、または管理することを包含する。方法は、慢性リンパ球性白血病を処置するため、予防するためまたは管理するために有効な量の本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、方法は、慢性リンパ球性白血病を処置、予防または管理するために有効な量で第2の活性剤と組み合わせて本明細書で提供される化合物またはその誘導体を対象に投与する工程を含む。

【0316】

所定の実施形態では、本明細書では、腎機能不全を有する対象における疾患を処置、予防、及び／または管理する方法が提供される。所定の実施形態では、本明細書では、腎機能不全を有する対象におけるがんを処置、予防、及び／または管理する方法が提供される。所定の実施形態では、本明細書では、限定されないが、疾患、加齢、または他の対象要素により、腎機能不全を有する対象のために適切な用量調整を提供する方法が提供される。

30

【0317】

所定の実施形態では、本明細書では、非ホジキンリンパ腫を含むリンパ腫を処置、予防、及び／または管理する方法が提供される。いくつかの実施形態では、本明細書では、予後因子を使用して、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を含むがこれらに限定されない非ホジキンリンパ腫（NHL）の処置または管理のための方法が提供される。

40

【0318】

所定の実施形態では、本明細書では、腎機能不全またはその症状を有する対象における再発性／難治性多発性骨髄腫を含む多発性骨髄腫を処置、予防、及び／または管理する方法であって、治療的有效量の本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を腎機能不全を伴う再発性／難治性多発性骨髄腫を有する対象に投与することを含む、方法が提供される。

【0319】

所定の実施形態では、本明細書で提供される方法のうちの1つで処置される対象は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与の前に抗がん療法で処置されていない。所定の実施形態では、本明細書で提供される方法のうちの1つで処置される対象は、

50

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与の前に抗がん療法で処置されている。所定の実施形態では、本明細書で提供される方法のうちの1つで処置される対象は、抗がん療法に対する薬物耐性を発症している。

【0320】

本明細書で提供される方法は、対象の年齢にかかわらず患者を処置することを包含するが、いくつかの疾患または障害は、所定の年齢群においてより一般的である。

【0321】

本明細書で論述されるように、Rasシグナル伝達は、RAS病において因果関係がある。よって、Rasスーパーファミリーの1つ以上のメンバーの機能を阻害する本明細書で提供される化合物は、神経線維腫症1型、ヌーナン症候群、及びコストロ症候群を含むRAS病の処置において有用である。

10

【0322】

3.5. 線維症を処置する方法

線維症、または瘢痕組織を構成する細胞外マトリックス分子の蓄積は、組織傷害の共通の結果である。線維症は、典型的には、炎症または損傷の結果として、身体内の多くの組織において生じ得る。肺線維症、腎臓線維症、及び肝硬変は、一般的な線維性疾患の一部であり、これはまとめて、大きな満たされていない医学的ニーズを表す。(Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Sci Transl Med 2013 Jan 9; 5(167):167sr1)。

【0323】

理論に縛られることなく、線維性瘢痕としても知られている線維症は、結合組織が正常な実質組織に置き換わり、相当な組織再モデリング及び永続的瘢痕組織の形成をもたらす病理学的創傷治癒プロセスである。繰り返しの傷害、慢性炎症及び修復は、余剰な細胞外マトリックス(ECM)成分、例えば、コラーゲン及びグリコサミノグリカンが蓄積し、正常な器官及び組織機能を妨害し得る永続的線維性瘢痕の形成をもたらす線維症にかかりやすい。線維成長のメカニズムは、炎症及び他の経路を含み、通常、上皮細胞、線維芽細胞、内皮細胞、及びマクロファージを含む罹患細胞のアクチン細胞骨格の再編成を伴う。

20

【0324】

理論に縛られることなく、アクチンフィラメントセンブリ及びアクトミオシン縮小は、セリン／トレオニンキナーゼのRho関連コイルドコイル形成プロテインキナーゼ(ROCK)ファミリー(ROCK1及びROCK2)によって誘導され、よって、Rhoは、線維成長に関連する。

30

【0325】

組織線維症は、罹患率及び死亡率の主要な原因をもたらす。米国における死亡の45%は、線維性障害に起因する。(Wynn TA. "Fibrotic Disease and the TH1/TH2 Paradigm." Nat Rev Immunol 2004 Aug; 4(8):583-594)。処置は通常、緩和的である。

【0326】

理論に縛られることなく、特発性肺線維症(IPF)は、進行性肺瘢痕、短い生存期間中央値、及び制限された治療的オプションによって特性化され、新たな薬理学的療法に対する大きなニーズをもたらす。それは、肺上皮に対する繰り返しの環境的傷害に起因すると考えられる。

40

【0327】

上記したように、線維症は、典型的には、炎症または損傷の結果として、身体内の多くの組織において生じ得る。例には、腎臓の線維症、心血管系の線維症、肺線維症、嚢胞性線維症、特発性線維症、肺の線維症、架橋性線維症、肝臓の線維症、腸の線維症、筋肉系の線維症、脳の線維症、関節の線維症、皮膚の線維症、骨髄の線維症、心臓の線維症、軟部組織の線維症、腱の線維症、リンパ節の線維症、眼の線維症、後腹膜、強皮症及び手術瘢痕が含まれる。

【0328】

50

理論に縛られることなく、組織修復のプロセスは、複雑なものであり、正常な組織構築の維持を確保するECM合成及び分解の厳密な制御を伴う。しかしながら、そのプロセスは、組織傷害が重度または繰り返しである場合、または創傷治癒反応自体が制御されなくなった場合、進行性不可逆的線維性反応をもたらし得る。間質と呼ばれる表面間で免疫細胞、例えば、マクロファージ及び損傷した組織が線維芽細胞を刺激する可溶性因子を放出する場合に線維症が開始する。最も特性化された線維化促進メディエーターは、トランスフォーミング成長因子- β (TGF- β リガンド、例えば、TGF- β 1、- β 2及び- β 3、骨形態形成タンパク質 (BMP)、及びアクチビンである。

【0329】

理論に縛られることなく、線維化促進TGF- β 及びその関連リガンドは、I型及びII型膜貫通TGF- β 受容体(それぞれが細胞内キナーゼドメインを備える)の異種複合体を結合させる。リガンドの結合により、II型受容体キナーゼはリン酸化し、それによりアクチビン受容体様キナーゼ(ALK)としても知られているI型受容体を活性化する。この活性化した複合体の下流で、標準的シグナル伝達経路は、転写因子のSmadファミリーから構成され、その中でSmad2及びSmad3は、I型TGF- β 受容体によってリン酸化及び活性化される。活性化したSmad2/3 (RSmads)は、標的遺伝子発現を制御するために核に移行するSmad4を伴って三量体複合体を形成する。

【0330】

理論に縛られることなく、線維症の他の可溶性メディエーターには、結合組織成長因子(CTGF)、血小板由来成長因子(PDGF)、及びインターロイキン10(IL-10)が含まれる。

【0331】

理論に縛られることなく、TGF- β 1シグナル伝達経路ならびにSmad2及び3リン酸化及び活性化の阻害は、線維症を処置するための潜在的治療的アプローチを表す。

【0332】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)は、筋肉細胞をインタクトのまま維持することを補助するジストロフィンと呼ばれるタンパク質の変化に起因する進行性筋肉変性及び衰弱によって特性化される遺伝性障害である。DMDは、ジストロフィノパシーとして知られている4つの病態のうちの1つである。この群に属する3つの疾患は、ベッカー型筋ジストロフィー(BMD、DMDの軽度の形態)；DMDとBMDとの間の中間臨床所見；及び臨床的骨格筋、もしくは随意筋疾患がほとんどないまたは全くないDMD関連拡張型心筋症(心臓疾患)である。

【0333】

DMDは、主に男児が罹患し、稀な場合では、それは女児が罹患し得る。欧州及び北米において、DMDの有病率は、100,000人当たりおよそ6人である。

【0334】

筋力低下は、DMDの主要な症状である。症状開始は、早期小児期であり、通常、2〜3歳である。疾患はまず、近位筋が罹患し、後に四肢遠位筋が罹患する。通常、上部外部筋肉の前に下部外部筋肉が罹患する。後に、心臓及び呼吸器筋肉が罹患する。進行性衰弱及び脊柱側彎症は、肺機能不全をもたらす、これは最終的に急性呼吸器不全を引き起こし得る。ベッカー型筋ジストロフィー(BMD)は、通常は10代または早期成人期に開始すること以外はDMDと同様である。BMDについての疾患過程は、DMDと比較してより遅く、予測可能性がより低い。

【0335】

DMDは、1860年代にフランスの神経学者Guillaume Benjamin Amand Duchenneによって最初に記載されたが、1980年代まで筋ジストロフィーの任意の種類の原因に関してほとんど知られていなかった。1986年に、研究者は、変異した場合にDMDをもたらすX染色体上の特定の遺伝子を特定した。1987年に、この遺伝子に関連するタンパク質が特定され、ジストロフィンと命名された。筋肉細胞における野生型ジストロフィンタンパク質の欠如は、それらを脆くし、容易に損傷さ

10

20

30

40

50

せる。DMDは、X連鎖潜性継承パターンを有し、キャリアと称される母親によって受け継がれる。

【0336】

比較的最近まで、DMDを有する男児は通常、それらの10代の歳をはるかに超えて生存することができなかった。心臓及び呼吸器ケア、及び標的化治療製品の進歩のおかげで、平均余命は増加しており、30代前半までの生存がより一般的になっているが、罹患率を低減し、寿命を長期化するための治療剤に対するアンメットニーズが依然として存在する。

【0337】

理論に縛られることなく、骨格筋がDMDにより再生することができない場合、損傷した筋肉は、最終的に線維性組織で置き換えられる。この線維症の発症は、TGF- β 1シグナル伝達経路によって部分的に媒介され、そのためこれは、DMDのための治療標的であり得る。

10

【0338】

理論に縛られることなく、増加している数の公開された研究はまた、ストレス活性化MAPKタンパク質p-38 MAPK及びc-Jun NH₂-末端キナーゼ(JNK)の薬理学的活性化がまた、DMD関連線維症の処置のための治療的アプローチを表し得ることを示唆している。

【0339】

理論に縛られることなく、標的化療法は、疾患を予防、診断、及び処置するために人の遺伝子及びタンパク質に関する情報を使用する薬品の形態であるプレジジョンメディシンとも称されるものの基礎である。そのような治療剤は、時に「分子標的薬」、「分子標的療法」または同様の名称で呼ばれる。それらを発見するプロセスは、しばしば「合理的薬物設計」と称される。このコンセプトはまた、「個別化医療」と称され得る。

20

【0340】

理論に縛られることなく、所定のエンドポイントまたは細胞機能をもたらす細胞における分子間の一連の作用は、分子経路と称される。

【0341】

理論に縛られることなく、分子標的化薬は、経路における特定の標的分子、または標的分子の構造的に関連するセットと相互作用し；よって、その経路、例えば、疾患関連プロセスのエンドポイント効果を調節し；よって、治療的利益をもたらす。

30

【0342】

理論に縛られることなく、分子標的薬は、小分子または生物製剤、通常は抗体であり得る。それらは、単独でまたは他の治療剤及び方法と組み合わせて有用であり得る。

【0343】

理論に縛られることなく、それらが特定の分子、または関連する分子のセット標的とし、他の分子とのそれらの相互作用を最小化するように設計されるので、標的化治療剤は、より少ない有害な副作用を有し得る。

【0344】

理論に縛られることなく、線維性障害、例えば、特発性肺線維症、肝臓線維症、及び全身性硬化症のためのいくつかの処置は、炎症性経路を標的とする。

40

【0345】

本明細書では、対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、対象に投与することを含む、方法が提供される。また、本明細書では、対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつか

50

の実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0346】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の R a s スーパーファミリータンパク質の活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上の G T P アーゼの R a s スーパーファミリー活性を R a s スーパーファミリー活性アッセイに従って 20 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上の R a s スーパーファミリータンパク質の活性を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上の R a s スーパーファミリータンパク質の活性を R a s スーパーファミリー活性に従って 20 μ M で 45 % 以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上の R a s スーパーファミリータンパク質の活性を R a s スーパーファミリー活性に従って 20 μ M で 50 % 以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 6、17、22、32、34、37、42、43、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、167、169、170、1

7 2、1 7 3、1 7 4、1 7 5、1 7 6、1 7 7、1 7 8、1 7 9、1 8 6、1 8 7、1 8 8、1 9 6、2 0 0、2 0 2、2 0 8、2 1 1、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、2 1 7、2 2 0、2 2 1、2 2 2、2 2 3、2 2 4、2 2 6、2 2 7、2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 3 1、2 3 2、2 3 3、2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 3 8、2 3 9、2 4 0、2 4 1、2 4 3、2 4 4、2 4 5、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 5 9、2 6 0、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、及び 2 7 6、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 6、1 7、2 2、3 7、4 4、4 5、4 6、4 8、4 9、5 0、5 1、5 3、5 4、5 5、5 6、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、7 2、7 3、7 5、7 6、7 7、7 8、7 9、8 1、8 2、8 3、8 4、8 6、8 9、9 0、9 1、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、9 9、1 0 0、1 0 1、1 0 2、1 0 4、1 0 5、1 0 7、1 0 8、1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 3、1 1 4、1 1 6、1 1 8、1 1 9、1 2 0、1 2 1、1 2 2、1 2 3、1 2 4、1 2 5、1 2 7、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 3 9、1 4 0、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 4 6、1 4 7、1 4 9、1 5 0、1 5 1、1 5 2、1 5 3、1 5 4、1 5 6、1 5 7、1 5 8、1 6 5、1 6 6、1 6 9、1 7 0、1 7 3、1 7 5、1 7 6、1 7 7、1 7 8、1 7 9、1 8 6、1 8 7、1 8 8、1 9 6、2 0 2、2 0 8、2 1 1、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、2 1 7、2 2 1、2 2 2、2 2 4、2 2 6、2 2 7、2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 3 1、2 3 2、2 3 3、2 3 4、2 3 5、2 3 6、2 3 7、2 3 8、2 3 9、2 4 0、2 4 1、2 4 3、2 4 4、2 4 5、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 5 9、2 6 0、2 6 1、2 6 2、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 6 9、2 7 0、及び 2 7 6、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0347】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、E r k 1 / 2 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 8 0 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 8 5 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、4、2 0、2 3、2 6、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 6、4 2、4 3、5 3、5 8、6 7、9 3、2 0 3、2 0 9、2 1 0、2 1 9、2 6 6、2 6 9、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、及び 2 7 4、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、4、2 0、2 3、2 6、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、4 2、4 3、5 3、5 8、6 7、9 3、2 0 3、2 0 9、2 1 0、2 1 9、2 6 6、2 6 9、2 7 0、2 7 1、2 7 2、2 7 3、及び 2 7 4、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、9 5 % 以上、または 1 0 0 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 4 5 %

以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 49、68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、130、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

【0348】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、A k t 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t タンパク質のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 85 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 17、20、23、25、29、30、31、32、33、34、42、203、209、210、219、270、271、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、または 100 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t タンパク質のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、18、19、21、47、48、49、50、51、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、118、119、122、124、125、126、127、128、129、130、135、136、137、138、143、145、149、151、156、157、158、165、166、1

30

40

50

69、170、173、174、175、176、178、179、187、190、191、192、193、194、195、196、204、205、207、208、213、217、218、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、237、238、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、263、264、265、266、267、268、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0349】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、Sma d 2 / 3 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで80%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで85%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物27、29、30、31、32、33、36、43、44、47、51、52、55、59、85、96、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、30、31、32、33、36、44、47、59、85、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って10 μ Mで50%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物56、63、84、88、89、90、95、100、101、103、104、106、108、109、111、112、113、114、129、166、173、179、183、186、216、241、247、248、250、255、256、257、及び266、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0350】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、J N K 活性を調節する化合物または薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K を J N K 活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K タンパク質の

10

20

30

40

50

リン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 10 μ M で 30 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 10 μ M で 75 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 10 μ M で約 100 % 阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、30、32、33、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、32、33、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK を JNK 活性化アッセイに従って 10 μ M で 25 % 以上、30 % 以上、35 % 以上、40 % 以上、45 % 以上、50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、または 100 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 10 μ M で 30 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 10 μ M で 75 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNK タンパク質のリン酸化を JNK 活性化アッセイに従って 10 μ M で約 100 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、6、7、8、9、11、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、4、6、7、11、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、6、7、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0351】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、MAPK p38 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 を MAPK p38 活性化アッセイに従って 10 μ M で 25 % 以上、30 % 以上、35 % 以上、40 % 以上、45 % 以上、50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 のリン酸化を MAPK p38 活性化アッセイに従って 10 μ M で 30 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 のリン酸化を MAPK p38 活性化アッセイに従って 10 μ M で約 100 % 阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、30、32、33、34、46、47、188、196、197、203、205、207、208、209、210、212、213、214、215、217、及

び 220、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、32、33、34、46、207、及び 209、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 を MAPK p38 活性化アッセイに従って 10 μ M で 25% 以上、30% 以上、35% 以上、40% 以上、45% 以上、50% 以上、55% 以上、60% 以上、65% 以上、70% 以上、75% 以上、80% 以上、85% 以上、90% 以上、95% 以上、または 100% 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 のリン酸化を MAPK p38 活性化アッセイに従って 10 μ M で 30% 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 のリン酸化を MAPK p38 活性化アッセイに従って 10 μ M で 75% 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38 のリン酸化を MAPK p38 活性化アッセイに従って 10 μ M で約 100% 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、93、及び 218、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、2、3、7、8、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

【0352】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、IL-6 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6 を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6 を IL-6 定量アッセイに従って 10 μ M で 50% 以上、55% 以上、60% 以上、65% 以上、70% 以上、75% 以上、80% 以上、85% 以上、90% 以上、または 95% 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6 を IL-6 定量アッセイに従って 10 μ M で 75% 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1、4、6、13、19、20、22、23、27、29、30、31、32、33、34、40、42、45、46、67、81、82、85、86、89、93、99、104、105、111、113、143、149、160、161、163、164、166、173、175、176、177、192、193、194、196、199、201、203、204、206、207、208、209、210、217、219、238、247、248、249、250、257、260、263、264、265、268、269、270、271、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

40

【0353】

本明細書で提供される線維性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、TNF- α 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。

50

いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αを阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF-αをTNF-α定量アッセイに従って10 μMで75%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物4、23、29、30、31、32、33、42、45、46、93、99、149、166、196、203、207、209、210、219、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0354】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法のいずれかに従って投与される式Iの化合物は、対象における線維症を処置し、予防し、または阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法のいずれかに従って投与される式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態は、前記対象の肝臓、肺、皮膚、軟部組織、腱、リンパ節、肺、腎臓、心臓、眼、または後腹膜における線維症を阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法のいずれかに従って投与される化合物は、対象における線維性疾患の1つ以上の症状を処置し、予防し、または改善する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法のいずれかに従って投与される化合物は、対象における線維性疾患を処置し、予防し、または改善する。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腎臓の線維症、心血管系の線維症、肺線維症、嚢胞性線維症、特発性線維症、肺の線維症、架橋性線維症、肝臓の線維症、腸の線維症、筋肉系の線維症、脳の線維症、関節の線維症、皮膚の線維症、骨髄の線維症、心臓の線維症、軟部組織の線維症、腱の線維症、リンパ節の線維症、眼の線維症、後腹膜、強皮症及び手術瘢痕からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腎臓の線維症である。いくつかの実施形態では、腎臓の線維症は、進行性腎臓疾患である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、心血管系の線維症である。いくつかの実施形態では、心血管系の線維症は、アテローム性動脈硬化症または再狭窄である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肺線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、嚢胞性線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、特発性線維症である。いくつかの実施形態では、特発性線維症は、特発性肺線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肺の線維症である。いくつかの実施形態では、肺の線維症は、進行性塊状線維症及び放射線誘導肺傷害である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、架橋性線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、肝臓の線維症である。いくつかの実施形態では、肝臓の線維症は、肝硬変である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腸の線維症である。いくつかの実施形態では、腸の線維症は、クローン病である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、筋肉系の線維症である。いくつかの実施形態では、筋肉系の線維症は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）である。いくつかの実施形態では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーは、ベッカー型筋ジストロフィー（BMD）、DMDとBMDとの間の中間臨床所見、またはDMD関連拡張型心筋症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、脳の線維症である。いくつかの実施形態では、脳の線維症は、グリア性瘢痕である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、関節の線維症である。いくつかの実施形態では、関節の線維症は、動脈硬化である。いくつかの実施形態では、関節の線維症は、膝の線維症である。いくつかの実施形態では、関節の線維症は、肩の線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、皮膚の線維症である。いくつかの実施形態では、皮膚の線維症は、ケロイドである。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、骨髄の線維症である。いくつかの実施形態では、骨髄の線維症は、骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、心臓の線維症である。いくつかの実施形態では、心臓の線維症は、心筋線維症である。いくつかの実施形態で

20

30

40

50

は、線維性疾患は、軟部組織の線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、腱の線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、リンパ節の線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、眼の線維症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、後腹膜である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、強皮症である。いくつかの実施形態では、線維性疾患は、手術瘢痕である。

【0355】

3.6. 炎症を処置する方法

炎症は、有害な刺激物、例えば、病原体、損傷した細胞、または刺激物質（免疫細胞、血管、及び分子メディエーターを含む）に対する身体組織の複雑な保護的生物学的反応である。炎症の機能は、細胞傷害の最初の原因を除去し、当初の傷害及び炎症プロセスから損傷した壊死性細胞及び組織を取り除き、組織修復を開始させることである。（Ferro-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE; Nielsen; Andersen; Girardin (February 2007) Clin. Exp. Immunol. 147)

10

【0356】

炎症は、急性または慢性のいずれかとして分類される。急性炎症は、有害な刺激物に対する身体の初期反応であり、損傷した組織への血液からの血漿及び白血球（特に顆粒球）の増加した運動によって達成される。一連の生化学的事象は、局所血管系、免疫系、及び損傷した組織内の様々な細胞を伴う炎症反応を伝搬し、成熟させる。

【0357】

20

慢性炎症として知られている炎症長期化は、炎症プロセスからの組織の同時の破壊及び治癒によって特性化される。それは、単核細胞等の炎症の部位で存在する細胞のタイプの進行性シフト、ならびにTNF- α 、IL-6、及びCRP等のサイトカインの全身濃度の増加をもたらす。（Petersen, A. M.; Pedersen, B. K. (2005). J Appl Physiol. 98 (4): 1154-1162)

【0358】

多くのタンパク質は、炎症に関与する。それらのいずれかは、それらの正常な機能及び発現を損ない、または他の場合では制御不能にし得る遺伝子変異の影響を受けやすい。

【0359】

小分子及び生物製剤の両方は、炎症性疾患を処置するために使用される。しかしながら、ほとんどの処置は、概ね緩和的である。

30

【0360】

慢性炎症性疾患を機構的に低減し得る処置を見出すための明らかな満たされていない医学的ニーズが残っている。

【0361】

本明細書では、対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、対象に投与することを含む、方法が提供される。また、本明細書では、対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を含む薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、

40

50

92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、
104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、
114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、
124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、
134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、
144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、
154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、
164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、
174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、
184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、
194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、
204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、
214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、
224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、
234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、
244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、
254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、
264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、
274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

【0362】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、1つ以上のRasスーパーファミリータンパク質の活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のGTPアーゼのRasスーパーファミリー活性をRasスーパーファミリー活性アッセイに従って20 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のRasスーパーファミリータンパク質の活性を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のRasスーパーファミリータンパク質の活性をRasスーパーファミリー活性に従って20 μ Mで45%以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1つ以上のRasスーパーファミリータンパク質の活性をRasスーパーファミリー活性に従って20 μ Mで50%以上調節する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物6、17、22、32、34、37、42、43、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、167、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、186、187、188、196、200、202、208、211、212、213、214、215、216、217、220、221、222、223、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び276

30

40

50

、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 6、17、22、37、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、169、170、173、175、176、177、178、179、186、187、188、196、202、208、211、212、213、214、215、216、217、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0363】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、Erk1/2 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 のリン酸化を Erk1/2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 タンパク質のリン酸化を Erk1/2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 80 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 タンパク質のリン酸化を Erk1/2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 85 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、36、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 のリン酸化を Erk1/2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、または 100 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 タンパク質のリン酸化を Erk1/2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 45 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Erk1/2 タンパク質のリン酸化を Erk1/2 リン酸化アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 49、68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、130、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157

20

30

40

50

、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

【0364】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、Akt活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktタンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktタンパク質のリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μ Mで85%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物17、20、23、25、29、30、31、32、33、34、42、203、209、210、219、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktタンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktのリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Aktタンパク質のリン酸化をAktリン酸化アッセイに従って10 μ Mで50%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、18、19、21、47、48、49、50、51、57、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、103、104、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、118、119、122、124、125、126、127、128、129、130、135、136、137、138、143、145、149、151、156、157、158、165、166、169、170、173、174、175、176、178、179、187、190、191、192、193、194、195、196、204、205、207、208、213、217、218、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、237、238、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、263、264、265、266、267、268、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる

20

30

40

50

る群から選択される。

【0365】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、Sma d 2 / 3 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 80 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 85 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 27、29、30、31、32、33、36、43、44、47、51、52、55、59、85、96、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、30、31、32、33、36、44、47、59、85、97、98、99、116、141、144、156、203、205、207、208、209、210、211、214、219、230、269、272、273、及び 274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、95 % 以上、または 100 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、Sma d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を P h o s p h o - Sma d 2 / 3 阻害アッセイに従って 10 μ M で 50 % 以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 56、63、84、88、89、90、95、100、101、103、104、106、108、109、111、112、113、114、129、166、173、179、183、186、216、241、247、248、250、255、256、257、及び 266、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0366】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、J N K 活性を調節する化合物または薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K を J N K 活性化アッセイに従って 10 μ M で 25 % 以上、30 % 以上、35 % 以上、40 % 以上、45 % 以上、50 % 以上、55 % 以上、60 % 以上、65 % 以上、70 % 以上、75 % 以上、80 % 以上、85 % 以上、90 % 以上、または 95 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K タンパク質のリン酸化を J N K 活性化アッセイに従って 10 μ M で 30 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K タンパク質のリン酸化を J N K 活性化アッセイに従って 10 μ M で 75 % 以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K タンパク質のリン酸化を J N K 活性化アッセイに従って 10 μ M で約 100 % 阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、30、32、33、及び 34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 29、32、33

、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、32、及び34、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKをJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、JNKタンパク質のリン酸化をJNK活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、6、7、8、9、11、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、4、6、7、11、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物3、6、7、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【0367】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、MAPK p38活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38タンパク質のリン酸化を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、30、32、33、34、46、47、188、196、197、203、205、207、208、209、210、212、213、214、215、217、及び220、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物29、32、33、34、46、207、及び209、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38タンパク質のリン酸化を活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、

65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで30%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで75%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MAPK p38のリン酸化をMAPK p38活性化アッセイに従って10 μ Mで約100%以上活性化する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、93、及び218、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、2、3、7、8、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

10

20

30

40

【0368】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、IL-6活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μ Mで75%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、化合物1、4、6、13、19、20、22、23、27、29、30、31、32、33、34、40、42、45、46、67、81、82、85、86、89、93、99、104、105、111、113、143、149、160、161、163、164、166、173、175、176、177、192、193、194、196、199、201、203、204、206、207、208、209、210、217、219、238、247、248、249、250、257、260、263、264、265、268、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0369】

本明細書で提供される炎症性疾患を処置する方法のいくつかの実施形態では、方法は、TNF- α 活性を調節する化合物またはその薬学的に許容可能な形態を投与する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF- α を阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF- α をTNF- α 定量アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF- α をTNF- α 定量アッセイに従って10 μ Mで75%以上阻害する。いくつかの実施形態では、化合物は、4、23、29、3

50

0、31、32、33、42、45、46、93、99、149、166、196、203、207、209、210、219、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される。

【0370】

1つの実施形態では、炎症性疾患は、炎症関連がん発達である。本明細書に開示されるように、本明細書で提供される化合物は、がんの処置において有用である。免疫炎症性状態は、腫瘍発達の間段階の重要なメディエーターとして機能することがよく認識されている。慢性炎症は、個体をがんにかかりやすくし得ることもよく知られている。慢性炎症は、細菌、ウイルス、及び寄生虫感染症を含む多様な要素によって引き起こされる。炎症が持続するほど、関連する発がんのリスクが高くなる。抗炎症がん療法は、前がん性細胞が十分にがん性になることを予防し、または既存の腫瘍が身体における遠位部位に拡がることを妨げる。よって、1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、炎症性がんを処置する際に有用である。そのようながん、及び感受性のある細胞を新生物形質転換にかかりやすくする慢性炎症性病態には、胃腺癌（胃炎）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫（胃炎）、膀胱、肝臓及び直腸癌（住血吸虫症）、胆管癌及び結腸癌（胆管炎）、胆嚢癌（慢性胆嚢炎）、卵巣及び子宮頸癌（骨盤内炎症性疾患、慢性子宮頸炎）、皮膚癌（骨髄炎）、大腸癌（炎症性腸疾患）、食道癌（逆流性食道炎、バレット食道）、膀胱癌（膀胱炎症（膀胱炎））、中皮腫及び肺癌（石綿症、珪肺症）、口腔扁平上皮癌（歯肉炎、扁平苔癬）、膵臓癌（膵炎、プロテアーゼ変異）、外陰扁平上皮癌（硬化性苔癬）、唾液腺癌（唾液腺炎）、肺癌（気管支炎）及びMALTリンパ腫（シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎）が含まれる。Shacter, et al., 2002, *Oncology*, 16(2), 217-26。

10

20

【0371】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、気道における炎症性疾患、例えば、非特異的気管支過敏性、慢性気管支炎、嚢胞性線維症、及び急性窮迫症候群（ARDS）を処置する際に有用である。

【0372】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、喘息及び特発性肺（lung）線維症または特発性肺（pulmonary）線維症（IPF）、肺線維症、及び間質性肺疾患を処置する際に有用である。当業者に知られているように、筋線維芽細胞と呼ばれる細胞タイプへの線維芽細胞の分化は、細胞が創傷修復の一過性プロセスにおいて細胞外マトリックス（ECM）の堆積に寄与する場合、創傷治癒中に生じる。慢性炎症性疾患、例えば、喘息において、病理組織リモデリングがしばしば生じ、これは、罹患組織における増加した数の筋線維芽細胞の機能によって媒介される（Hinz, B. et al. *Am J Pathol.* 2007; 170: 1807-1816を参照されたい）。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、筋線維芽細胞分化の特質であるアルファ平滑筋アクチン（ α -SMA）の発現によって測定される場合、TGF- β 誘導筋線維芽細胞分化を防止または低減する（Serini, G. and Gabbiani, G. 1999; *Exp. Cell Res.* 250: 273-283）。

30

【0373】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、乾癬、慢性尋常性乾癬、乾癬性関節炎、アカントーシス、アトピー性皮膚炎、湿疹の様々な形態、接触皮膚炎（アレルギー皮膚炎を含む）、全身性硬化症（強皮症）、創傷治癒、及び薬物発疹を処置する際に有用である。

40

【0374】

1つの実施形態では、疾患は、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、及び他の関節炎病態、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚関連病態、湿疹、シェーグレン症候群、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー痛、自己免疫性筋炎、神経障害性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸窮迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺症、慢性肺炎症性疾患、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD

50

）、心臓血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞（心筋梗塞後適応症を含む）、血栓症、鬱血性心不全、心臓再かん流傷害、ならびに高血圧及び／または心不全に関連する合併症、例えば、血管器官損傷、再狭窄、心筋症、虚血性及び出血性脳卒中を含む脳卒中、再かん流傷害、腎臓再かん流傷害、脳卒中及び脳虚血を含む虚血、及び心臓／冠動脈バイパスに起因する虚血、神経変性障害、肝臓疾患及び腎炎、胃腸病態、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルス性及び細菌性感染症、敗血症、敗血性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、HIV感染症、日和見感染症、感染症または悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）に続発する悪液質、AIDS、ARC（AIDS関連症候群）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染症による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応及び同種移植拒絶反応、骨吸収疾患の処置、骨粗鬆症、多発性硬化症、急性痛風、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、脱毛症、白斑、水疱性皮膚疾患、アテローム性動脈硬化症、鬱病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、脾炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、アジソン病、下垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病、巨細胞動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎等の器官関与を伴う血管炎、巨細胞動脈炎を含む血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、川崎病、高安動脈炎、器官関与を伴う血管炎、移植された器官の急性拒絶反応、内毒素血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器機能不全症候群、毒素ショック症候群、急性肺傷害、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性脾炎、手術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、インフルエンザ等のウイルス性感染症に関連するSIRS、带状疱疹、単純ヘルペス、コロナウイルスまたはドライアイ症候群（または角結膜炎乾燥（KCS））である。

10

20

【0375】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、神経病及び侵害受容性疼痛（慢性または急性）例えば、限定されないが、アロディニア、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏症、ヘルペス後神経痛、ニューロパシー、神経痛、糖尿病性ニューロパシー、HIV関連ニューロパシー、神経損傷、リウマチ関節炎疼痛、変形性関節症疼痛、熱傷、背痛、眼痛、内臓痛、がん疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、座骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後痛、脳卒中後疼痛、及び生理痛を処置する際に有用である。

【0376】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、加齢性記憶障害（AAMI）、多発性硬化症、パーキンソン病、血管性認知症、老年性認知症、AIDS認知症、ピック病、脳血管障害によって引き起こされる認知症、大脳皮質基底核変性症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、外傷性脳損傷に関連するCNS機能低下を処置する際に有用である。

30

【0377】

1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、アルツハイマー病（AD）、強直性脊椎炎、関節炎（変形性関節症、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎）、喘息、アテローム性動脈硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛、肝炎、過敏性腸症候群（IBS）、全身性エリテマトーデス（SLE）、腎炎、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎を処置する際に有用である。

40

【0378】

炎症性疾患の処置のために使用される場合、本明細書で提供される化合物は、がんの処置のために本明細書に記載される投薬量で、投与経路で及び／またはpKプロファイルを達成するために投与され得る。

【0379】

1つの実施形態では、炎症性疾患は、炎症関連がん発達である。本明細書に開示されるように、本明細書で提供される化合物は、がんの処置において有用である。免疫炎症性状態は、腫瘍発達の間段階の重要なメディエーターとして機能することがよく認識されている。慢性炎症は、個体をがんにかかりやすくし得ることもよく知られている。慢性炎症

50

は、細菌、ウイルス、及び寄生虫感染症を含む多様な要素によって引き起こされる。炎症が持続するほど、関連する発がんのリスクが高くなる。抗炎症がん療法は、前がん性細胞が十分にがん性になることを予防し、または既存の腫瘍が身体における遠位部位に拡がることを妨げる。よって、1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、炎症性がんを処置する際に有用である。そのようながん、及び感受性のある細胞を新生物形質転換にかかりやすくする慢性炎症性病態には、胃腺癌（胃炎）、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫（胃炎）、膀胱、肝臓及び直腸癌（住血吸虫症）、胆管癌及び結腸癌（胆管炎）、胆嚢癌（慢性胆嚢炎）、卵巣及び子宮頸癌（骨盤内炎症性疾患、慢性子宮頸炎）、皮膚癌（骨髄炎）、大腸癌（炎症性腸疾患）、食道癌（逆流性食道炎、バレット食道）、膀胱癌（膀胱炎症（膀胱炎））、中皮腫及び肺癌（石綿症、珪肺症）、口腔扁平上皮癌（歯肉炎、扁平苔癬）、膵臓癌（膵炎、プロテアーゼ変異）、外陰扁平上皮癌（硬化性苔癬）、唾液腺癌（唾液腺炎）、肺癌（気管支炎）及びMALTリンパ腫（シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎）が含まれる。Shacter, et al., 2002, Oncology, 16(2), 217-26。

10

【0380】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、気道における炎症性疾患、例えば、非特異的気管支過敏性、慢性気管支炎、嚢胞性線維症、及び急性窮迫症候群（ARDS）を処置する際に有用である。

【0381】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、喘息及び特発性肺（lung）線維症または特発性肺（pulmonary）線維症（IPF）、肺線維症、及び間質性肺疾患を処置する際に有用である。当業者に知られているように、筋線維芽細胞と呼ばれる細胞タイプへの線維芽細胞の分化は、細胞が創傷修復の一過性プロセスにおいて細胞外マトリックス（ECM）の堆積に寄与する場合、創傷治癒中に生じる。慢性炎症性疾患、例えば、喘息において、病理組織リモデリングがしばしば生じ、これは、罹患組織における増加した数の筋線維芽細胞の機能によって媒介される（Hinz, B. et al. Am J Pathol. 2007; 170: 1807-1816を参照されたい）。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、筋線維芽細胞分化の特質であるアルファ平滑筋アクチン（ α -SMA）の発現によって測定される場合、TGF- β 誘導筋線維芽細胞分化を防止または低減する（Serini, G. and Gabbiani, G. 1999; Exp. Cell Res. 250: 273-283）。

20

30

【0382】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、乾癬、慢性尋常性乾癬、乾癬性関節炎、アカントーシス、アトピー性皮膚炎、湿疹の様々な形態、接触皮膚炎（アレルギー皮膚炎を含む）、全身性硬化症（強皮症）、創傷治癒、及び薬物発疹を処置する際に有用である。

【0383】

1つの実施形態では、疾患は、炎症、関節炎、関節リウマチ、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、若年性関節炎、及び他の関節炎病態、全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚関連病態、湿疹、シェーグレン症候群、熱傷、皮膚炎、神経炎症、アレルギー痛、自己免疫性筋炎、神経障害性疼痛、発熱、肺障害、肺炎症、成人呼吸窮迫症候群、肺サルコイドーシス、喘息、珪肺症、慢性肺炎症性疾患、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）、心臓血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞（心筋梗塞後適応症を含む）、血栓症、鬱血性心不全、心臓再かん流傷害、ならびに高血圧及び／または心不全に関連する合併症、例えば、血管器官損傷、再狭窄、心筋症、虚血性及び出血性脳卒中を含む脳卒中、再かん流傷害、腎臓再かん流傷害、脳卒中及び脳虚血を含む虚血、及び心臓／冠動脈バイパスに起因する虚血、神経変性障害、肝臓疾患及び腎炎、胃腸病態、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、潰瘍性疾患、胃潰瘍、ウイルス性及び細菌性感染症、敗血症、敗血性ショック、グラム陰性敗血症、マラリア、髄膜炎、HIV感染症、日和見感染症、感染症または悪性腫瘍に続発する悪液質、後天性免疫不全症候群（AIDS）

40

50

に続発する悪液質、AIDS、ARC（AIDS関連症候群）、肺炎、ヘルペスウイルス、感染症による筋肉痛、インフルエンザ、自己免疫疾患、移植片対宿主反応及び同種移植拒絶反応、骨吸収疾患の処置、骨粗鬆症、多発性硬化症、急性痛風、肺炎、心筋炎、心膜炎、筋炎、湿疹、脱毛症、白斑、水疱性皮膚疾患、アテローム性動脈硬化症、鬱病、網膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、肝炎、膵炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、アジソン病、下垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病、巨細胞動脈炎、ループス腎炎を含む腎炎、糸球体腎炎等の器官関与を伴う血管炎、巨細胞動脈炎を含む血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、結節性多発動脈炎、ベーチェット病、川崎病、高安動脈炎、器官関与を伴う血管炎、移植された器官の急性拒絶反応、内毒素血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、多臓器機能不全症候群、毒素ショック症候群、急性肺傷害、ARDS（成人呼吸窮迫症候群）、急性腎不全、劇症肝炎、熱傷、急性膵炎、手術後症候群、サルコイドーシス、ヘルクスハイマー反応、脳炎、脊髄炎、インフルエンザ等のウイルス性感染症に関連するSIRS、带状疱疹、単純ヘルペス、コロナウイルスまたはドライアイ症候群（または角結膜炎乾燥（KCS））である。

10

【0384】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、神経病及び侵害受容性疼痛（慢性または急性）例えば、限定されないが、アロディニア、炎症性疼痛、炎症性痛覚過敏症、ヘルペス後神経痛、ニューロパシー、神経痛、糖尿病性ニューロパシー、HIV関連ニューロパシー、神経損傷、リウマチ関節炎疼痛、変形性関節症疼痛、熱傷、背痛、眼痛、内臓痛、がん疼痛、歯痛、頭痛、片頭痛、手根管症候群、線維筋痛、神経炎、座骨神経痛、骨盤過敏症、骨盤痛、術後痛、脳卒中後疼痛、及び生理痛を処置する際に有用である。

20

【0385】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、アルツハイマー病（AD）、軽度認知障害（MCI）、加齢性記憶障害（AAMI）、多発性硬化症、パーキンソン病、血管性認知症、老年性認知症、AIDS認知症、ピック病、脳血管障害によって引き起こされる認知症、大脳皮質基底核変性症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、外傷性脳損傷に関連するCNS機能低下を処置する際に有用である。

【0386】

1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、アルツハイマー病（AD）、強直性脊椎炎、関節炎（変形性関節症、関節リウマチ（RA）、乾癬性関節炎）、喘息、アテローム性動脈硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛、肝炎、過敏性腸症候群（IBS）、全身性エリテマトーデス（SLE）、腎炎、パーキンソン病、潰瘍性大腸炎を処置する際に有用である。

30

【0387】

3.7. 薬学的組成物

本明細書で提供される薬学的組成物は、治療的有效量の本明細書で提供される化合物（例えば、式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa（1）、IIb、IIc、III、IIIIa、IIIIb、IIIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物のうちの1つ以上、及び薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤を含有する。

【0388】

化合物は、好適な薬学的調製物、例えば、経口投与のための溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、丸剤、カプセル、粉末、持続放出製剤もしくはエリキシル、または眼もしくは非経口投与のための滅菌溶液もしくは懸濁液、ならびに経皮パッチ調製物及び乾燥粉末吸入具に製剤化され得る。典型的には、上述した化合物は、当該技術分野でよく知られている技術及び手順を使用して薬学的組成物に製剤化され得る（例えば、Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Twelfth Edition 2021を参照されたい）。

40

【0389】

組成物において、有効な濃度の1つ以上の化合物または薬学的に許容可能な塩が、好適な薬学的担体またはビヒクルと混合される。所定の実施形態では、組成物における化合物

50

の濃度は、投与されると、本明細書に開示される疾患または障害の症状及び／または進行のうちの1つ以上を処置、予防、または改善する量の送達のために有効である。

【0390】

典型的には、組成物は、単一の投薬量投与のために製剤化される。組成物を製剤化するために、化合物の重量画分は、処置される病態が緩和または改善されるような有効な濃度で選択されたビヒクルに溶解、懸濁、分散または他の場合では混合される。本明細書で提供される化合物の投与のために好適な薬学的担体またはビヒクルには、特定の投与様式のために好適となる当業者に知られている任意のそのような担体が含まれる。

【0391】

また、化合物は、組成物における唯一の薬学的に活性な成分として製剤化され得、または他の活性成分と組み合わせられ得る。組織標的化リポソーム、例えば、腫瘍標的化リポソームを含むリポソーム懸濁液もまた、薬学的に許容可能な担体として好適であり得る。これらは、当業者に知られている方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、当該技術分野で知られているように調製され得る。簡潔には、リポソーム、例えば、多層ベシクル (MLV) は、フラスコの内側に卵ホスファチジルコリン及び脳ホスファチジルセリン (7:3 のモル比) を乾燥沈降させることによって形成され得る。二価カチオンを欠くリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 中の本明細書で提供される化合物の溶液が添加され、脂質フィルムが分散されるまでフラスコが振盪される。得られたベシクルは、非封入化合物を除去するために洗浄され、遠心分離によってペレット化され、次いで PBS に再懸濁される。

【0392】

活性化合物は、処置される対象に対する望ましくない副作用の非存在下で治療的に有効な効果を発揮するために十分な量で薬学的に許容可能な担体に含まれる。治療的に有効な濃度は、本明細書に記載の化合物を *in vitro* 及び *in vivo* 系で試験することによって経験的に決定され、次いでそれからヒトのための投薬量のために外挿され得る。いくつかの実施形態では、活性化合物は、薬物の治療的有效濃度を達成するために方法において投与される。いくつかの実施形態では、コンパニオン診断 (例えば、Olsen D and Jorgensen JT, Front. ncol., 2014 May 16, 4:105, doi:10.3389/fonc.2014.00105 を参照されたい) は、特定の対象または対象集団における活性化合物の治療濃度及び安全性プロファイルを決定するために使用される。

【0393】

薬学的組成物における活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、組織分布、不活性化及び排泄速度、化合物の物理化学的特徴、投薬スケジュール、及び投与される量ならびに当業者に知られている他の要素に依存するであろう。例えば、送達される量は、本明細書に開示される疾患または障害の症状のうちの1つ以上を改善するために十分である。

【0394】

所定の実施形態では、治療的有效投薬量は、約 0.1 ng/mL ～ 約 $50 \sim 100 \mu\text{g/mL}$ の活性成分の血清濃度をもたらすべきである。1つの実施形態では、薬学的組成物は、1日当たり体重1キログラム当たり約 0.001 mg ～ 約 2000 mg の化合物の投薬量を提供する。薬学的投薬単位形態は、投薬単位形態当たり約 1 mg ～ 約 1000 mg 、所定の実施形態では、約 $10 \sim 500 \text{ mg}$ の必須活性成分または必須成分の組み合わせを提供するために調製される。

【0395】

活性成分は、一度に投与され得、または時間間隔を空けて投与される多数のより少ない用量に分割され得る。処置の正確な投薬量及び継続期間は、処置されている疾患に応じ、既知の試験プロトコルを使用して経験的にまたは *in vivo* または *in vitro* 試験データからの外挿によって決定され得ることが理解される。濃度及び投薬量値はまた、緩和されるべき病態の重症度に応じて様々であり得ることが留意されるべきである。任意の特定の対象のため、特定の投薬レジメンは、個々のニーズ及び組成物を投与または管

理する者の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであること、及び本明細書で示される濃度範囲は、例示にすぎず、請求された組成物の範囲または実施を限定することは意図されていないことをさらに理解されたい。

【0396】

よって、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩のうちの1つ以上の有効な濃度または量は、薬学的組成物を形成するために全身性、局所または部分的投与のための好適な薬学的担体またはビヒクルと混合される。化合物は、1つ以上の症状を改善するために、または処置するために、進行を遅延させるために、もしくは予防するために有効な量で含まれる。組成物における活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、組織分布、不活性化、排泄速度、投薬スケジュール、投与される量、特定の製剤ならびに当業者に知られている他の要素に依存するであろう。

10

【0397】

組成物は、経口、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、粘膜、皮膚、経皮、口腔内、直腸、局所、部分的、鼻または吸入を含むがこれらに限定されない好適な経路によって投与されることが意図される。経口投与のため、カプセル及び錠剤が製剤化され得る。組成物は、液体、半液体または固体形態であり、各投与経路のために好適な手法で製剤化される。

【0398】

非経口、皮内、皮下、または局所用途のために使用される溶液または懸濁液には、以下の成分のいずれかが含まれ得る：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、生理食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、ジメチルアセトアミドまたは他の合成溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコール及びメチルパラベン；抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸及び重亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）；緩衝液、例えば、酢酸塩、クエン酸塩及びリン酸塩；及び張力の調整のための薬剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口調製物は、ガラス、プラスチックまたは他の好適な物質から作製されるアンプル、ペン、使い捨て可能なシリンジまたは単一もしくは複数用量バイアルに包含され得る。

20

【0399】

化合物が不十分な溶解度を示す場合、化合物を可溶化するための方法が使用され得る。そのような方法は、当業者ことが知られており、それには、共溶媒、例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）を使用すること、界面活性剤、例えば、TWEEN（登録商標）を使用すること、または水性重炭酸ナトリウムへの溶解が含まれるがこれらに限定されない。

30

【0400】

化合物（複数可）の混合または添加後、得られる混合物は、溶液、懸濁液、エマルション等であり得る。得られる混合物の形態は、意図される投与様式及び選択された担体またはビヒクルにおける化合物の溶解度を含む、多数の要素に依存する。有効濃度は、処置される疾患、障害または病態の症状を改善するために十分であり、経験的に決定され得る。

【0401】

薬学的組成物は、単位投薬形態、例えば、錠剤、カプセル、丸剤、粉末、顆粒、滅菌非経口溶液または懸濁液、及び経口溶液または懸濁液、ならびに好適な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する油水エマルションでヒト及び動物への投与のために提供される。薬学的に治療的に活性な化合物及びその塩は、単位投薬形態または複数の投薬形態で製剤化及び投与される。単位用量形態は、本明細書で使用される場合、ヒト及び動物対象のために好適であり、かつ当該技術分野で知られているように個々に包装された物理的に別個の単位を指す。各単位用量は、必要とされる薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤に関連して、所望の治療効果をもたらすために十分な既定量の治療的に活性な化合物を含有する。単位用量形態の例には、アンプル及びシリンジならびに個々に包装された錠剤またはカプセルが含まれる。単位用量形態は、その分数または倍数で投与され得る。複数用量形態は、分離された単位用量形態で投与される単一の容器内に包装された複数の同一

40

50

の単位投薬形態である。複数用量形態の例には、バイアル、錠剤もしくはカプセルのボトルまたはポイントもしくはガロンのボトルが含まれる。よって、複数用量形態は、包装内で分離されていない複数の単位用量である。

【0402】

持続放出調製物も調製され得る。持続放出調製物の好適な例には、本明細書で提供される化合物を含有する固体疎水性ポリマーの半透膜性マトリックスが含まれ、マトリックスは、成形品、例えば、フィルム、またはマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例には、イオントフォレシスパッチ、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチル-メタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール））、ポリ乳酸、L-グルタミン酸及びエチル-L-グルタメートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えば、LUPRON DEPOSIT（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸リュープロリドから構成される注射可能なマイクロスフィア）、及びポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。エチレン-酢酸ビニル及び乳酸-グリコール酸等のポリマーは、100日間を超えて分子の放出を可能とするのに対し、所定のヒドロゲルは、より短い期間でタンパク質を放出する。封入された化合物が長い時間身体内に留まる場合、それらは、37℃で水分への曝露の結果として変性または凝集し得、生物学的活性の喪失及びそれらの構造における可能性のある変化をもたらす。関与する作用のメカニズムに応じて安定化のための合理的なストラテジーが考案され得る。例えば、凝集メカニズムが、チオ-ジスルフィド交換を介する分子間S-S結合形成であることが発見された場合、安定化は、スルフヒドリル残基を修飾することによって、酸性溶液から凍結乾燥することによって、水分含有量を制御することによって、適切な添加剤を使用することによって、及び特定のポリマーマトリックス組成物を開発することによって達成され得る。

【0403】

0.005%~100%の範囲の活性成分（残りは非毒性担体から構成される）を含有する投薬形態または組成物が調製され得る。経口投与のため、薬学的に許容可能な非毒性組成物は、例えば、薬学的グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、滑石、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムまたはサッカリンナトリウム等の通常用いられる賦形剤のいずれかの組み込みによって形成される。そのような組成物には、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉末及び持続放出製剤、例えば、限定されないが、埋込物及びマイクロ封入送達システム、及び生分解性、生体適合性ポリマー、例えば、コラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸等が含まれる。これらの組成物の調製のための方法は、当業者に知られている。企図される組成物は、約0.001%~100%の活性成分、所定の実施形態では、約0.1~85%または約75~95%を含有し得る。

【0404】

活性化合物または薬学的に許容可能な塩は、身体からの急速排出に対して化合物を保護する担体、例えば、時間放出製剤またはコーティングを用いて調製され得る。

【0405】

組成物には、特性の所望の組み合わせを得るための他の活性化合物が含まれ得る。本明細書で提供される化合物、または本明細書に記載されるその薬学的に許容可能な塩はまた、酸化ストレスに関連する疾患等の、上記で言及される疾患または医学的病態のうちの1つ以上を処置する際に価値があることが当該技術分野で知られている別の薬理学的薬剤と一緒に治療または予防目的のために有利に投与され得る。そのような組み合わせ療法は、本明細書で提供される組成物及び処置方法のさらなる態様を構成することが理解されるべきである。

【0406】

本明細書で提供されるラクトース非含有組成物は、当該技術分野でよく知られており、例えば、米国薬局方（USP）SP（XXI）／NF（XVI）において列挙されている

10

20

30

40

50

賦形剤を含有し得る。通常、ラクトース非含有組成物は、活性成分、結合剤／充填剤、及び滑沢剤を薬学的に適合性のある及び薬学的に許容可能な量で含有する。例示的なラクトース非含有投薬形態は、活性成分、微結晶性セルロース、アルファ化デンプン及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

【0407】

本明細書で提供される化合物を含有する無水薬学的組成物及び投薬形態がさらに包含される。例えば、水（例えば、5%）の添加は、保存可能期間または経時的な製剤の安定性等の特徴を決定するために長期保存をシミュレートする手段として薬学分野において広く許容されている。例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80を参照されたい。実際に、水及び熱は、いくつかの化合物の分解を加速させる。よって、水分及び／または湿度は、製剤の製造、取り扱い、包装、保存、輸送、及び使用中に一般的に遭遇するので、製剤に対する水の影響は、非常に有意であり得る。

10

【0408】

本明細書で提供される無水薬学的組成物及び投薬形態は、無水または低水分含有成分及び低水分または低湿度条件を使用して調製され得る。ラクトース及び第1級または第2級アミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む薬学的組成物及び投薬形態は、製造、包装、及び／または保存中の水分及び／または湿度との実質的な接触が予期される場合、無水である。

20

【0409】

無水薬学的組成物は、その無水特質が維持されるように調製及び保存されるべきである。したがって、無水組成物は、それらが好適な製剤キットに含まれ得るように水への曝露を防止することが知られている物質を使用して包装される。好適な包装の例には、密閉されたホイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリストアパック、及びストリップパックが含まれるがこれらに限定されない。

【0410】

製造品

本明細書で提供される式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態、及びそれを薬学的に許容可能な担体、希釈剤または賦形剤と共に含む薬学的組成物は、薬学的キットまたは薬学的包装（時に製造品と称される）に含有され得る。そのような製造品は、本明細書に開示される疾患または障害の1つ以上の症状または進行の処置、予防または改善のために使用され得、ラベルは、化合物またはその薬学的に許容可能な塩が、本明細書に開示される疾患または障害の1つ以上の症状または進行の処置、予防または改善のために使用されることを示す。

30

【0411】

所定の実施形態では、本明細書では、医学的实施者によって使用される場合、対象への適切な量の活性成分の投与を単純化し得る薬学的キットが提供される。所定の実施形態では、本明細書で提供される薬学的キットには、容器及び単一のエナンチオマーもしくはそのジアステレオマーの混合物；またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、本明細書で提供される化合物の投薬形態が含まれる。

40

【0412】

所定の実施形態では、薬学的キットには、本明細書に記載の1つ以上の他の治療剤（複数可）を含む容器内に、本明細書で提供される化合物（単一のエナンチオマーもしくはそのジアステレオマーの混合物；またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む）の投薬形態を含む容器が含まれる。

【0413】

本明細書で提供される薬学的キットは、活性成分を投与するために使用され得るデバイスをさらに含み得る。そのようなデバイスの例には、シリンジ、針無し注射器、点滴袋、

50

パッチ、及び吸入具が含まれるがこれらに限定されない。本明細書で提供されるキットにはまた、活性成分の投与のためのコンドームが含まれ得る。

【0414】

本明細書で提供される薬学的キットは、1つ以上の活性成分を投与するために使用され得る薬学的に許容可能なビヒクルをさらに含み得る。例えば、活性成分が、非経口投与のために再構成されなければならない固体形態で提供される場合、キットは、非経口投与のために好適な粒子非含有滅菌溶液を形成するために活性成分が溶解され得る好適なビヒクルの密閉容器を含み得る。薬学的に許容可能なビヒクルの例には、注射用水USP、塩化ナトリウム注射、リンゲル注射、デキストロース注射、デキストロース及び塩化ナトリウム注射、及び乳酸加リンゲル注射を含むがこれらに限定されない水性ビヒクル；エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコールを含むがこれらに限定されない水混和性ビヒクル；ならびにコーン油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルを含むがこれらに限定されない非水性ビヒクルが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0415】

3.8. 投薬

本明細書で提供される式I、Ia、Ib、Ic、II、IIa、IIa(1)、IIb、IIc、III、IIIa、IIIb、IIIc、IV、IVa、IVb、またはIVcの化合物、またはその薬学的に許容可能な形態、及びそれを含む薬学的組成物は、以下に記載されるように所定の治療的または予防的有効量、所定の時間間隔、所定の投薬形態、及び所定の投薬投与方法で投薬され得る。

20

【0416】

所定の実施形態では、化合物の治療的または予防的有効量は、1日当たり約0.005～約1,000mg、1日当たり約0.01～約500mg、1日当たり約0.01～約250mg、1日当たり約0.01～約100mg、1日当たり約0.1～約100mg、1日当たり約0.5～約100mg、1日当たり約1～約100mg、1日当たり約0.01～約50mg、1日当たり約0.1～約50mg、1日当たり約0.5～約50mg、1日当たり約1～約50mg、1日当たり約0.02～約25mg、1日当たり約0.05～約10mg、1日当たり約0.05～約5mg、1日当たり約0.1～約5mg、または1日当たり約0.5～約5mgである。

30

【0417】

所定の実施形態では、治療的または予防的有効量は、1日当たり約0.1、約0.2、約0.5、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約45、約50、約60、約70、約80、約90、約100、または約150mgである。

【0418】

1つの実施形態では、本明細書に記載の条件のための本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の推奨1日用量範囲は、1つの実施形態では単一の1日1回用量として、または1日を通して分割された用量で与えられる、1日当たり約0.5mg～約50mgの範囲に入る。いくつかの実施形態では、投薬量は、1日当たり約1mg～約50mgの範囲である。他の実施形態では、投薬量は、1日当たり約0.5mg～約5mgの範囲である。1日当たりの具体的な用量には、1日当たり0.1、0.2、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50mgが含まれる。

40

【0419】

具体的な実施形態では、推奨される開始投薬量は、1日当たり0.5、1、2、3、4、5、10、15、20、25または50mgであり得る。別の実施形態では、推奨される開始投薬量は、1日当たり0.5、1、2、3、4、または5mgであり得る。用量は

50

、15、20、25、30、35、40、45及び50mg／日に上昇させられ得る。具体的な実施形態では、化合物は、約25mg／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約10mg／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約5mg／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約4mg／日の量で投与され得る。特定の実施形態では、化合物は、約3mg／日の量で投与され得る。

【0420】

所定の実施形態では、治療的または予防的有効量は、約0.001～約100mg／kg／日、約0.01～約50mg／kg／日、約0.01～約25mg／kg／日、約0.01～約10mg／kg／日、約0.01～約9mg／kg／日、0.01～約8mg／kg／日、約0.01～約7mg／kg／日、約0.01～約6mg／kg／日、約0.01～約5mg／kg／日、約0.01～約4mg／kg／日、約0.01～約3mg／kg／日、約0.01～約2mg／kg／日、約0.01～約1mg／kg／日、または約0.01～約0.05mg／kg／日である。

10

【0421】

投与される用量はまた、mg／kg／日以外の単位で表され得る。例えば、非経口投与のための用量は、mg／m²／日として表され得る。当業者は、対象の身長もしくは体重のいずれかまたはその両方を考慮して用量をmg／kg／日からmg／m²／日に変換する仕方が容易に分かるであろう（例えば、Nair AB, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human. J Basic Clin Pharma 2016; 7: 27-31を参照されたい）。例えば、60kgのヒトのための1mg／kg／日の用量は、37mg／m²／日におおよそ等しい。

20

【0422】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約0.001～約500μM、約0.002～約200μM、約0.005～約100μM、約0.01～約50μM、約1～約50μM、約0.02～約25μM、約0.05～約20μM、約0.1～約20μM、約0.5～約20μM、または約1～約20μMの範囲の、定常状態での化合物の血漿濃度を提供するために十分である。

【0423】

他の実施形態では、投与される化合物の量は、約5～約100nM、約5～約50nM、約10～約100nM、約10～約50nMまたは約50～約100nMの、定常状態での化合物の血漿濃度を提供するために十分である。

30

【0424】

本明細書で使用される場合、用語「定常状態での血漿濃度」は、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与の期間後に到達する濃度である。定常状態に到達すると、化合物の血漿濃度の時間依存曲線上にマイナーなピーク及びトラフが存在する。

【0425】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約0.001～約500μM、約0.002～約200μM、約0.005～約100μM、約0.01～約50μM、約1～約50μM、約0.02～約25μM、約0.05～約20μM、約0.1～約20μM、約0.5～約20μM、または約1～約20μMの範囲の、化合物の最大血漿濃度（ピーク濃度）を提供するために十分である。

40

【0426】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約0.001～約500μM、約0.002～約200μM、約0.005～約100μM、約0.01～約50μM、約1～約50μM、約0.01～約25μM、約0.01～約20μM、約0.02～約20μM、約0.02～約20μM、または約0.01～約20μMの範囲の、化合物の最小血漿濃度（トラフ濃度）を提供するために十分である。

【0427】

所定の実施形態では、投与される化合物の量は、約100～約100,000ng＊h

50

r / mL 、約 1,000～約 50,000 $\text{ng} * \text{hr} / \text{mL}$ 、約 5,000～約 25,000 $\text{ng} * \text{hr} / \text{mL}$ 、または約 5,000～約 10,000 $\text{ng} * \text{hr} / \text{mL}$ の範囲の、化合物の曲線下面積 (AUC) を提供するために十分である。

【0428】

本明細書で提供される方法は、対象の年齢にかかわらず患者を処置することを包含するが、いくつかの疾患または障害は、所定の年齢群においてより一般的である。

【0429】

処置される疾患及び対象の病態に応じて、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、嚢内注射または注入、皮下注射、または埋込）、吸入、鼻、膣、直腸、舌下、または局所（例えば、経皮または部分的）投与経路によって投与され得る。本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単独でまたは各投与経路のために適切な薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アダプタント及びビヒクルと共に好適な投薬単位と一緒に製剤化され得る。

10

【0430】

1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口で投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、非経口で投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、静脈内に投与される。

【0431】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、単回用量、例えば、単一ボラス注射、または経口錠剤もしくは丸剤等として；または経時的に、例えば、経時的な連続注入または経時的に分割されたボラス用量等として送達され得る。化合物は、例えば、対象が安定な疾患または退縮を経験するまで、または対象が疾患進行または許容できない毒性を経験するまで、必要に応じて繰り返し投与され得る。例えば、固形腫瘍についての安定な疾患は通常、測定可能な病変の直角直径が、最後の測定から 25% 以上増加していないことを意味する。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216 (2000)。安定な疾患またはその欠如は、当該技術分野で知られている方法、例えば、患者症状の評価、身体検査、X線、CAT、PET、またはMRIスキャン及び他の一般的に許容される評価モダリティを使用して画像化された腫瘍の可視化によって決定される。

20

30

【0432】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1日1回 (QD) で投与され、または複数の1日用量、例えば、1日2回 (BID)、1日3回 (TID)、及び1日4回 (QID) に分けられ得る。また、投与は、連続的（すなわち、連続した日で毎日または1日毎）、間欠的、例えば、サイクル（すなわち、薬物を用いない数日、数週、または数ヶ月の休息を含む）であり得る。本明細書で使用される場合、用語「毎日」は、治療化合物、例えば、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体が、例えば、ある期間で、各日に1回または複数回投与されることを意味することが意図される。用語「連続的」は、治療化合物、例えば、本明細書で提供される化合物またはその誘導体が、少なくとも10日～52週の途切れない期間、毎日投与されることを意味することが意図される。用語「間欠的」または「間欠的に」は、本明細書で使用される場合、規則的または不規則的間隔のいずれかで停止及び開始することを意味することが意図される。例えば、本明細書で提供される化合物またはその誘導体の間欠的投与は、1週当たり1～6日間の投与、サイクルでの投与（例えば、2～8週間連続で毎日の投与、次いで最大で1週間の投与しない休息期間）、または隔日での投与である。用語「サイクル」は、本明細書で使用される場合、治療化合物、例えば、本明細書で提供される化合物またはその誘導体が、毎日または連続的に、しかし休息期間を伴って投与されることを意味することが意図される。いくつかのそのような実施形態では、投与は、2～6日間で1日1回、次いで5～7日間の投与

40

50

なしの休息期間である。

【0433】

いくつかの実施形態では、投与の頻度は、およそ毎日の用量～およそ毎月の用量の範囲である。所定の実施形態では、投与は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、隔日毎に1回、週2回、1週毎に1回、2週毎に1回、3週毎に1回毎、または4週毎に1回である。1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1日1回投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1日2回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1日3回投与される。また別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1日4回投与される。

10

【0434】

所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1日～6ヶ月、1週～3ヶ月、1週～4週、1週～3週、または1週～2週で1日当たり1回投与される。所定の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1週間、2週間、3週間、または4週間、1日当たり1回投与される。1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、4日間1日当たり1回投与される。1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、5日間1日当たり1回投与される。1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、6日間1日当たり1回投与される。1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1週間1日当たり1回投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、2週間1日当たり1回投与される。さらに別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、3週間1日当たり1回投与される。また別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、4週間1日当たり1回投与される。

20

【0435】

第2の活性剤との組み合わせ療法

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体はまた、がん、炎症性疾患、RAS病、または線維性疾患の処置及び／または予防において有用な他の治療剤と組み合わせられ、または組み合わせて使用され得る。

【0436】

1つの実施形態では、本明細書では、がん、炎症性疾患、RAS病、及び線維性疾患を処置、予防、または管理する方法であって、1つ以上の第2の活性剤と組み合わせて本明細書で提供される化合物、またはその誘導体を対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

【0437】

本明細書で使用される場合、用語「組み合わせて」には、複数の療法（例えば、1つ以上の予防及び／または治療剤）の使用が含まれる。しかしながら、用語「組み合わせて」の使用は、療法（例えば、予防及び／または治療剤）が疾患または障害を有する対象に投与される順序を限定しない。第1の療法（例えば、予防または治療剤、例えば、本明細書で提供される化合物、本明細書で提供される化合物、例えば、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体）は、対象への第2の療法（例えば、予防または治療剤）の投与の前（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、2週、3週、4週、5週、6週、8週、または12週前）、同時、または後（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、2週、3週、4週、5週、6週、8週、または12週後）に投与され得る。三重療法も本明細書で企図される。

40

【0438】

対象への本明細書で提供される化合物、またはその誘導体及び1つ以上の第2の活性剤の投与は、同じまたは異なる投与経路によって同時にまたは順次に生じ得る。特定の活性

50

剤のために用いられる特定の投与経路の好適性は、活性剤自体（例えば、それが血流に入る前に分解せずに経口で投与され得るかどうかが）及び処置されている疾患または障害に依存するであろう。

【0439】

本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の投与経路は、第2の療法の投与経路とは独立である。1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口で投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、静脈内に投与される。よって、これらの実施形態に従って、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、経口でまたは静脈内に投与され、第2の療法は、経口で、非経口で、腹腔内に、静脈内に、動脈内に、経皮的に、舌下に、筋肉内に、直腸に、経口腔的に、鼻腔内に、リボソームで、吸入を介して、膈に、眼内に、カテーテルまたはステントによる局所送達を介して、皮下に、脂肪内に、関節内に、髄腔内に、または遅延放出投薬形態で投与され得る。1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体、及び第2の療法は、同じ投与様式によって、経口でまたはIVによって投与される。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、1つの投与様式によって、例えば、IVによって投与される一方で、第2の薬剤は、別の投与様式によって、例えば、経口で投与される。

10

【0440】

1つの実施形態では、第2の活性剤は、約1～約1000mg、約5～約500mg、約10～約350mg、または約50～約200mgの量で静脈内にまたは皮下に1日1回または2回投与される。第2の活性剤の具体的な量は、使用される具体的な薬剤、処置または管理されている疾患のタイプ、疾患の重症度及び段階、及び本明細書で提供される化合物、またはその誘導体の量、及び対象に同時に投与される任意の追加の活性剤に依存するであろう。

20

【0441】

1つ以上の第2の活性成分または活性剤は、本明細書で提供される組成物及び方法において、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体と一緒に使用され得る。第2の活性剤は、大分子（例えば、タンパク質）または小分子（例えば、合成無機、有機金属、または有機分子）であり得る。

【0442】

大分子活性剤の例には、造血成長因子、サイトカイン、ならびにモノクローナル及びポリクローナル抗体、特に、がん抗原に対する治療的抗体が含まれるがこれらに限定されない。典型的な大分子活性剤は、生物学的分子、例えば、天然に存在するまたは合成または組換えタンパク質である。

30

【0443】

1つの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその誘導体は、従来の療法の使用の前、間、または後に、単独で、または第2の活性剤と組み合わせて、約0.1～約150mg、約1～約25mg、または約2～約10mgの範囲の量で経口で毎日投与され得る。

【実施例】

40

【0444】

4.

本開示はこれより、どのようにも限定するものとして解釈されるべきではない具体的な実施例（複数可）に関して記載される。

【0445】

分析方法：

【0446】

NMR：プロトン核磁気共鳴スペクトル（NMR）を400MHzまたは500MHzで記録した。¹³CでNMRスペクトルを100MHzまたは125MHzで記録した。化学シフト（δ）は、百万分率（ppm）で与えられ、参照としてテトラメチルシランを

50

用いてアップフィールドで列挙されている。ピークは、シングレット (s)、ダブルット (d)、トリプレット (t)、カルテット (q)、クインテット (quint)、マルチプレット (m) 及びブロード (br.) として記載される。NMRスペクトルのすべての割り当ては、1D NMRデータに基づいていた。

【0447】

L C M S仕様及び方法の詳細:

【0448】

1) S U P O R __ 3 0 - 酸性 __ 0 1

【0449】

適用: 最大で600のm/zを有するすべての化合物のための初期純度確認

10

【0450】

カラム: A g i l e n t P o r o s h e l l 1 2 0 S B - C 1 8 4 . 6 × 3 0
mm 2 . 7 μ m

【0451】

カラム温度: 60 °C

【0452】

移動相: A - 水 (0.1%ギ酸)、B - アセトニトリル (0.1%ギ酸)

【0453】

流速: 3 ml / 分

【0454】

グラジエント: 0.01分 - 1% B、1.5分 - 100% B、1.73分 - 100% B

20

【0455】

M S イオン化モード: エレクトロスプレーイオン化 (E S I)

【0456】

M S スキャン範囲: 83 ~ 600 m / z

【0457】

UV検出: 215 nm、254 nm、280 nm

【0458】

2) P O R 1 K __ 3 0 - 酸性 __ 0 2

【0459】

適用: 最大で1000のm/zを有するすべての化合物のための初期純度確認

30

【0460】

カラム: A g i l e n t P o r o s h e l l 1 2 0 S B - C 1 8 4 . 6 × 3 0
mm 2 . 7 μ m

【0461】

カラム温度: 60 °C

【0462】

移動相: A - 水 (0.1%ギ酸)、B - アセトニトリル (0.1%ギ酸)

【0463】

流速: 3 ml / 分

40

【0464】

グラジエント: 0.01分 - 1% B、1.5分 - 100% B、1.73分 - 100% B

【0465】

M S イオン化モード: エレクトロスプレーイオン化 (E S I)

【0466】

M S スキャン範囲: 83 ~ 1000 m / z

【0467】

UV検出: 215 nm、254 nm、280 nm

【0468】

3) S U P O R __ 3 0 F - 酸性 __ 0 3

50

【0469】

適用：最大で1000の m/z を有する強力に保持される化合物

【0470】

カラム：Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6×30 mm 2.7

【0471】

温度：60℃

【0472】

移動相：A－水（0.1%ギ酸）、B－アセトニトリル（0.1%ギ酸）

【0473】

流速：3 mL / 分

【0474】

グラジエント：0.01分－1% B、1.5分－100% B、2.2分－100% B。

【0475】

MSイオン化モード：エレクトロスプレーイオン化（ESI）

【0476】

MSスキャン範囲：83～1000 m/z

【0477】

UV検出：215 nm、254 nm、280 nm

【0478】

4) N__SUPOR__30－中性__01

【0479】

適用：酸性条件で不安定な化合物

【0480】

カラム：Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6×30 mm 2.7 μ m

【0481】

カラム温度：60℃

【0482】

移動相：A－水、B－アセトニトリル

【0483】

流速：3 mL / 分

【0484】

グラジエント：0.01分－1% B、1.5分－100% B、1.73分－100% B

、

【0485】

MSイオン化モード：エレクトロスプレーイオン化（ESI）

【0486】

MSスキャン範囲：83～600 m/z

【0487】

UV検出：215 nm、254 nm、280 nm

【0488】

4) AC-GEMINI__2, 3__N－塩基性__01

【0489】

適用：酸性／中性条件において不十分な保持を有する極性化合物

【0490】

カラム：GEMINI NX-C18 4, 6×50 mm 5ミクロン

【0491】

カラム温度：25℃

【0492】

10

20

30

40

50

移動相：A－水中の10M NH₄Ac、pH＝10、B－アセトニトリル

【0493】

流速：2.3mL／分

【0494】

グラジエント：0.01分－1%B、1.5分－100%B、1.73分－100%B

。

【0495】

MSイオン化モード：エレクトロスプレーイオン化（ESI）

【0496】

MSスキャン範囲：83～600m/z

10

【0497】

UV検出：215nm、254nm、280nm

【0498】

5) 6分__4-6x30__1-5-酸性__04

【0499】

適用：最大で1000のm/zを有するすべての化合物のための初期純度確認

【0500】

カラム：Agilent Poroshell 120 SB-C18 4.6x30mm 2.7μm

20

【0501】

カラム温度：60℃

【0502】

移動相：A－水（0.1%ギ酸）、B－アセトニトリル（0.1%ギ酸）

【0503】

流速：1.5mL／分

【0504】

グラジエント：0.01分－1%B、5.00分－100%B、5.99分－100%

B

【0505】

MSイオン化モード：エレクトロスプレーイオン化（ESI）

30

【0506】

MSスキャン範囲：83～1000m/z

【0507】

UV検出：215nm、254nm、280nm

【0508】

6) LCMS UPLC

【0509】

カラム：4.6x50mm ZORBAX SB-C18 1.8ミクロン

【0510】

温度：50℃

40

【0511】

移動相：溶媒A：CH₃CN+H₂O+FA0.1%（900：100：2）

【0512】

溶媒B：H₂O+FA0.1%（1000：2）

【0513】

流速：3mL／分

【0514】

グラジエント：

【表 1】

時間	A(%)	B(%)
0,00	3,0	97,0
0,01	3,0	97,0
4,00	100,0	0,0
4,60	100,0	0,0
4,61	3,0	97,0
4,7	3,0	97,0

10

【0515】

MSイオン化モード：エレクトロスプレーイオン化（ESI）

【0516】

MSスキャン範囲：83～1000 m/z

【0517】

UV検出：215 nm、254 nm、280 nm

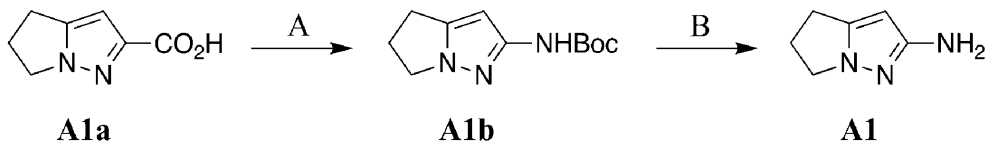
【0518】

4.1 合成例

20

実施例 A1：中間体 A1 の合成

【化73】



【0519】

工程 A：tert-ブチル（5，6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1，2-b]ピラゾール-2-イル）カルバメート A1b。

30

【0520】

t-BuOH（50 mL）、DMF（1 mL）の混合物中の 5，6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1，2-b]ピラゾール-2-カルボン酸 A1a（2.00 g、13.15 mmol）の攪拌溶液に Et₃N（3.64 mL、26.3 mmol）、続いて DPPA（5.42 g、19.7 mmol）を室温で添加し、得られた反応混合物を 90℃ に 12 時間徐々に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を提供し、これを H₂O（20 mL）でクエンチし、水性層を酢酸エチル（2×20 mL）で抽出し、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗物質を提供した。得られた粗物質を逆相 C-18 カラムクロマトグラフィー（H₂O 中の 50% CH₃CN）によって精製して tert-ブチル（5，6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1，2-b]ピラゾール-2-イル）カルバメート A1b（0.80 g、27% の収率）をオフホワイト色の固体として提供した。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.38（s，1H），5.97（s，1H），3.91（t，J = 7.20 Hz，2H），2.78（t，J = 7.60 Hz，2H），2.46–2.40（m，2H），1.43（s，9H）。

40

【0521】

工程 B：5，6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1，2-b]ピラゾール-2-アミン A1。

【0522】

50

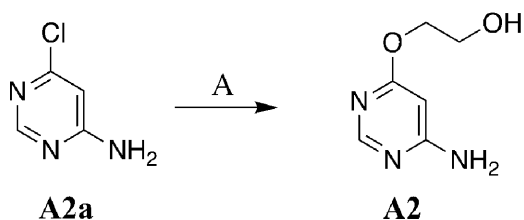
CF₃CH₂OH (8 mL) 中の *tert*-ブチル (5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1, 2-*b*] ピラゾール-2-イル) カルバメート A1b (0.8 g、3.58 mmol) の攪拌溶液に TMSCl (0.67 mL、5.38 mmol) を 0℃ で添加し、室温に徐々に温め、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させて粗製物とし、これを飽和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で中和し、CH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出した。有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、組み合わせた有機層を減圧下で蒸発させて 5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1, 2-*b*] ピラゾール-2-アミン A1 (0.35 g、79% の収率) をオフホワイト色の固体として提供した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34 (s, 1H), 3.96 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 3.17 (brs, 2H), 2.80 (t, J = 8.04 Hz, 2H), 2.51–2.44 (m, 2H)。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 [M+1] 124。実測値 [M+1] 124。

10

【0523】

実施例 A2 : 中間体 A2 の合成

【化74】



20

【0524】

工程 A : 2-((6-アミノピリミジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール A2。

【0525】

エタン-1, 2-ジオール (15 mL) 中の 6-クロロピリミジン-4-アミン A2a (1.00 g、7.75 mmol) の混合物に *t*-KOBU (1.30 g、11.62 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 110℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を H₂O (10 mL) でクエンチし、水性層を CH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、組み合わせた有機層を減圧下で蒸発させて粗物質を提供した。粗物質をシリカゲルコンビーフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 10% MeOH) を使用して精製して非純粋物質を提供し、これを (H₂O 中の 30~50% CH₃CN) を使用して逆相 C-18 カラムクロマトグラフィーを使用して再精製して 2-((6-アミノピリミジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール A2 (0.50 g、41.6% の収率) を白色の固体として提供した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 5.68 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.20 Hz, 2H), 3.66–3.62 (m, 2H)。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 [M+1] 156。実測値 [M+1] 156。

30

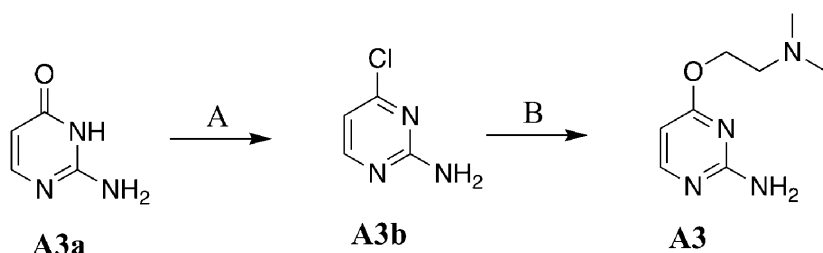
40

【0526】

実施例 A3 : 中間体 A3 の合成

50

【化 7 5】



10

【0527】

工程 A：4-クロロピリミジン-2-アミン A 3 b。

【0528】

トルエン (200 mL) 中の 2-アミノピリミジン-4 (3H) -オン A 3 a (10.0 g、90.09 mmol) の攪拌溶液に POCl_3 を 0℃ で添加し、120℃ に 5 時間徐々に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を提供し、これを飽和 NaHCO_3 溶液 (20 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過し、 H_2O (30 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて 4-クロロピリミジン-2-アミン A 3 b (4.60 g、粗製物) を茶色の固体として提供し、これをいかなる精製もせず次の工程においてそのまま直接的に使用した。

20

【0529】

工程 B：4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-2-アミン A 3。

【0530】

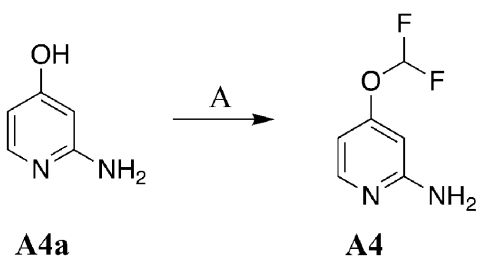
DMF (50 mL) 中の 4-クロロピリミジン-2-アミン A 3 b (4.60 g、35.65 mmol) 及び 2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オール (1.0 mL) の混合物に K_2CO_3 (9.84 g、71.31 mmol) を添加し、80℃ に 16 時間加熱した。反応混合物を破碎した氷に注ぎ、得られた固体を濾過し、 H_2O (30 mL)、続いて MTBE (30 mL) : ヘキサン (30 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて 4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-2-アミン A 3 (0.90 g、14% の収率 {2 工程で}) を薄茶色の固体として提供した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, $J = 5.60$ Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 5.98 (d, $J = 5.60$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 5.60$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 5.60$ Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)。

30

【0531】

実施例 A 4：中間体 A 4 の合成

【化 7 6】



40

【0532】

工程 A：4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン A 4。

【0533】

水酸化ナトリウム (18.16 g、454.06 mmol) をジオキサン (150 mL) 及び水 (50 mL) 中の 2-アミノピリジン-4-オール A 4 a (10.0 g、90.

50

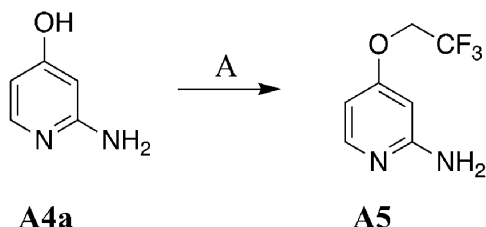
82 mmol) の攪拌溶液に一度に添加し、50℃まで発熱を引き起こした。次いでクロロジフルオロメタンを反応物に9分にわたって急速にバブリングし、70℃まで緩徐な発熱を引き起こした。反応物が室温に冷却した後、それをエーテル(150 mL)及び水(150 mL)で希釈し、層分離した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミンA4(700.0 mg、90.0%の純度、3.93 mmol、4.3%の収率)を茶色の固体として得た。

【0534】

実施例A5：中間体A5の合成

【化77】

10



【0535】

工程A：4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-アミンA5

20

【0536】

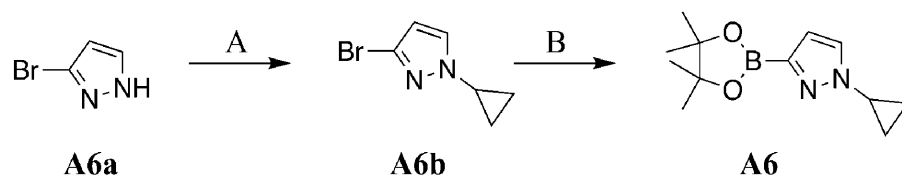
水素化ナトリウム(0.21 g、5.25 mmol)(鉱油に60%)をDMF(5 mL)中の2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(1.05 g、4.54 mmol)及び2-アミノピリジン-4-オールA4a(500.0 mg、4.54 mmol)の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水(45 mL)で希釈し、EtOAc(3×15 mL)によって3回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-アミンA5(410.0 mg、90.0%の純度、1.92 mmol、42.3%の収率)を茶色の固体として得た。

【0537】

30

実施例A6：中間体A6の合成

【化78】



【0538】

40

工程A：3-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール(A6a)。

【0539】

DCE(320 mL)中の2-(ピリジン-2-イル)ピリジン(21.25 g、136.08 mmol)及び酢酸銅II(24.72 g、136.08 mmol)の懸濁液を50℃に温め、10分間攪拌した。次いで、DCE(100 mL)中の3-ブロモ-1H-ピラゾール(A6a)(20.0 g、136.08 mmol)、シクロプロピルボロン酸(35.07 g、408.24 mmol)及び炭酸ナトリウム(31.73 g、299.38 mmol)の混合物を添加した。反応混合物を65℃で18時間攪拌した。次いで、得られた混合物を室温に冷却し、セライトフリットを通して濾過し、EtOAcですすいだ。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAc及びNH₄Cl(水溶液)の間で分

50

配し、有機層を NH_4Cl (水溶液)、 Na_2CO_3 (水溶液) 及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。残渣を真空中で乾燥させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー ($m=30\text{ g Interchim}$; 330 g SiO_2 、ヘキサン/メチルtertブチルエーテル (MtBE) (0~20%のMtBEを有する)、流速 100 mL/分 、 $R_v=6$, 2~8, 5 CV) によって精製して3-ブromo-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール (A6a) (10.7 g 、95.0%の純度、 54.35 mmol 、39.9%の収率) を得た。

【0540】

工程B: 1-シクロプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (A6)。

10

【0541】

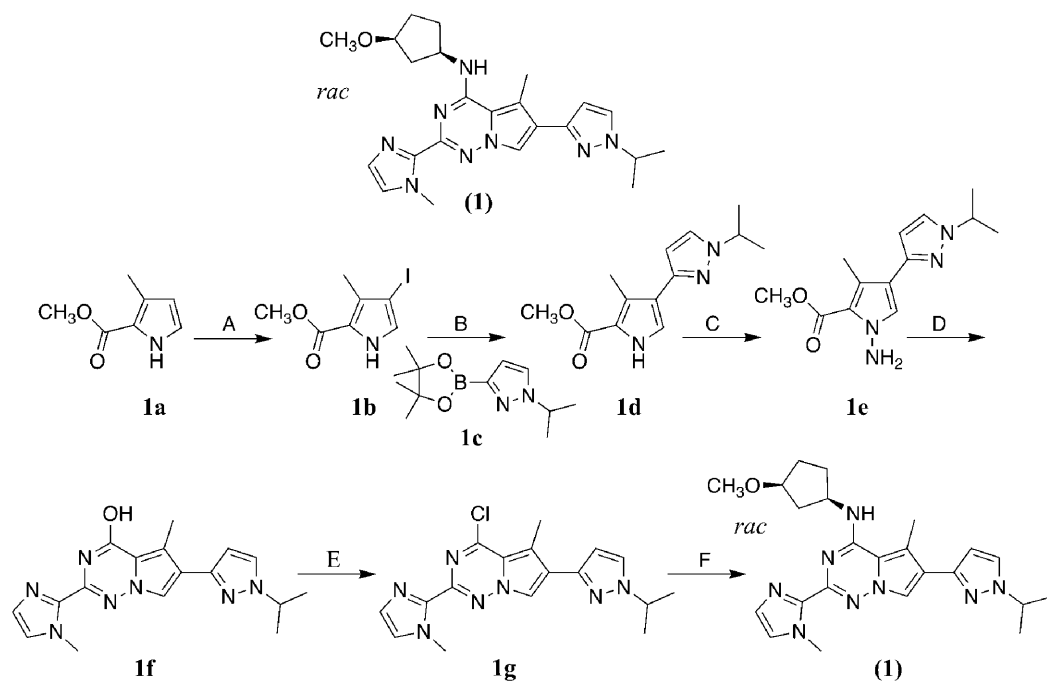
ジオキサン (150 mL) 中の3-ブromo-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール (A6a) (10.7 g 、 57.21 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (15.25 g 、 60.07 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (2.34 g 、 2.86 mmol) 及び酢酸カリウム (11.23 g 、 114.42 mmol) の混合物を脱気し、 100°C に温め、18時間攪拌した。揮発性物を真空中で除去した。残渣をEtOAcに懸濁し、セライトのパッドを通して濾過し、EtOAcですすいだ。濾液を減圧下で濃縮して1-シクロプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (A6) (21.0 g 、51.0%の純度、 45.75 mmol 、80%の収率) を得、さらなる精製をせずに使用した。

20

【0542】

実施例1: 化合物1の合成

【化79】



30

40

【0543】

工程A: メチル4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1b

。

【0544】

50

1-ヨードピロリジン-2, 5-ジオン (33.95 g、150.91 mmol) を DMF (100.0 mL) 中のメチル 3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1a (20.0 g、143.73 mmol) の溶液に 0℃で部分ずつ添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、混合物を氷水に注いだ。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×50 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させてメチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1b (29.0 g、109.41 mmol、76.1%の収率) を黄色の粉末として提供した。

【0545】

工程 B: メチル 4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1d。

10

【0546】

メチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1b (26.94 g、101.64 mmol)、1-イソプロピル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 1c (24.0 g、101.64 mmol)、炭酸セシウム (66.24 g、203.29 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (8.3 g、10.16 mmol) を脱気ジオキサン (80 mL) に Ar 雰囲気下で溶解した。3.8 mL の水をシリンジを介して添加し、反応混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (20:1 から 1:2 の Hex: EtOAc によって溶出される) によって精製してメチル 4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1d (7.5 g、30.33 mmol、29.8%の収率) を暗黄色の粉末として提供した。

20

【0547】

工程 C: メチル 1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1e。

【0548】

DMF (75 mL) 中のメチル 4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1d (5.8 g、22.19 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (1.15 g、48.09 mmol) を 0℃で添加した。得られた混合物を 1 時間室温で攪拌し、DMF (50 mL) 中の O-(2, 4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (5.75 g、28.85 mmol) の溶液を 0℃で滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、NH₄Cl の水溶液 (20 mL) を、0℃に冷却して反応混合物に滴下して添加した。生成物を EtOAc (3×35 mL) で抽出し、組み合わせた有機層を水 (5×20 mL) で洗浄した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮してメチル 1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1e (4.9 g、73.5%の純度、13.03 mmol、58.7%の収率) を提供した。

30

【0549】

工程 D: 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 1f。

40

【0550】

水素化ナトリウム (1.77 g、73.71 mmol) (鉱油中に 60%) をジオキサン (20 mL) 中のメチル 1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1e (5.8 g、22.11 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (2.37 g、22.11 mmol) の溶液に (3 分にわたって) 部分ずつ添加した。反応混合物を還流下で 16 時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸 (6.64 g、110.56 mmol) によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、

50

水 (2 × 10 mL) で洗浄し、カラムクロマトグラフィー (Hex : EtOAc 10 : 1 から EtOAc 100 % で溶出される) によって精製して 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - オール 1 f (1.8 g、5.34 mmol、24.1 % の収率) を暗黄色の固体として提供した。

【0551】

工程 E : 4 - クロロ - 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン 1 g。

【0552】

6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - オール 1 f (1.8 g、5.34 mmol) を三塩化ホスホリル (9.81 g、64.01 mmol、5.97 mL、12.0 当量) に溶解した。混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (5 mL) に注ぎ、K₂CO₃ (pH 約 9 !) によって中和した。混合物を DCM で 3 回抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して 4 - クロロ - 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン 1 g (1.3 g、3.65 mmol、68.5 % の収率) を暗茶色の油として提供した。

【0553】

工程 G : rac 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - ((1 R, 3 S) - 3 - メトキシシクロペンチル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (1) 。

【0554】

一般的手順 : DIPEA (163.29 mg、1.26 mmol、220.0 μL、3.0 当量) を DMF (2 mL) 中の 4 - クロロ - 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン 1 g (150.0 mg、421.56 μmol) 及び適切な対応するアミン (505.37 μmol、1.2 eq) の溶液に一度に添加した。混合物を 100 °C で 16 時間攪拌した。混合物を HPLC によって精製した。4 - クロロ - 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン 1 g (150.0 mg、421.56 μmol) から開始して及び rac (1 R, 3 S) - 3 - メトキシシクロペンタン - 1 - アミン (505.37 μmol、1.2 eq) を用いて一般的手順を使用して、rac 6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - ((1 R, 3 S) - 3 - メトキシシクロペンチル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (1) (16.9 mg、9 % の収率、100 % の純度) を生成した。LCMS (ESI) : 計算値 [M+1] 435.3 実測値 [M+1] 435.2 ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) : δ (ppm) 1.45 (m, 6 H), 1.95 (m, 6 H), 2.67 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.92 (m, 4 H), 4.51 (m, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 7.23 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.87 (s, 1 H) 。

【0555】

実施例 2 ~ 実施例 5 : 化合物 2 ~ 5 の合成

【0556】

実施例 1、工程 G に記載の一般的手順に従って、4 - クロロ - 6 - (1 - イソプロピル

10

20

30

40

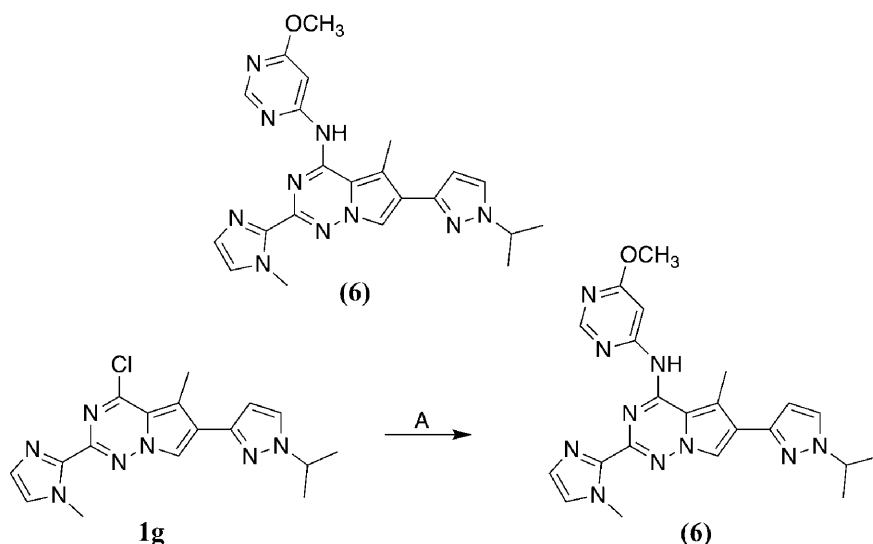
50

－1 H－ピラゾール－3－イル）－5－メチル－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン1 g（150.0 mg、421.56 μmol ）を適切な対応するアミン（505.37 μmol 、1.2 eq）で処置して表1に示される実施例化合物（2）～（5）を生成した。化合物（2）～（5）についての分析データもまた、表1に示されている。

【0557】

実施例6：化合物6の合成

【化80】



10

20

【0558】

工程A：6－（1－イソプロピル－1 H－ピラゾール－3－イル）－N－（6－メトキシピリミジン－4－イル）－5－メチル－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン－4－アミン（6）。

【0559】

一般的手順：水素化ナトリウム（25.32 mg、1.06 mmol、1.5 eq）（鉱油中に60%）をDMF（2 mL）中の4－クロロ－6－（1－イソプロピル－1 H－ピラゾール－3－イル）－5－メチル－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン1 g（実施例1、工程Eに記載されているように調製した）（150.0 mg、421.56 μmol ）及び適切な対応するアミン（633.12 μmol 、1.5 eq）の溶液に（3分にわたって）部分ずつ添加した。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、水中の塩化アンモニウム（67.73 mg、1.27 mmol）の低温溶液に注いだ。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水（2×2 mL）によって洗浄し、HPLCによって精製した。4－クロロ－6－（1－イソプロピル－1 H－ピラゾール－3－イル）－5－メチル－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン1 g（150.0 mg、421.56 μmol ）（実施例1、工程Eに記載されているように調製した）から開始して及び6－メトキシピリミジン－4－アミン（633.12 μmol 、1.5 eq）を使用して一般的手順に従って、6－（1－イソプロピル－1 H－ピラゾール－3－イル）－N－（6－メトキシピリミジン－4－イル）－5－メチル－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン－4－アミン（6）（14.6 mg、7.20%の収率、100%の純度）を生成した。LCMS（ESI）：計算値[M+1] 445.2 実測値[M+1] 445.2 ¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz） δ 1.74（dd, 6H），3.06（s, 3H），4.28（s, 3H），4.50（s

30

40

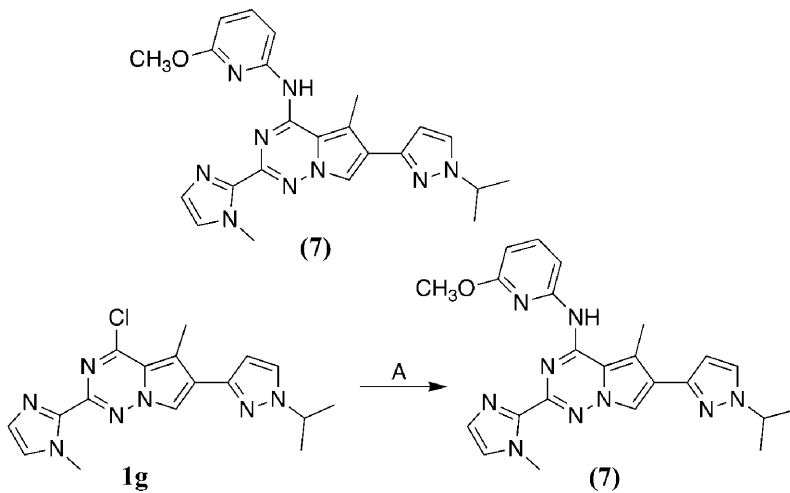
50

, 3 H), 4.76 – 4.85 (m, 1 H), 6.82 (t, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.91 – 7.98 (m, 1 H), 8.02 (t, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H)。

【0560】

実施例 7：化合物 7 の合成

【化 8 1】



10

20

【0561】

工程 A：6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（6-メトキシピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（7）。

【0562】

4-クロロ-6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 1g（実施例 1、工程 E に記載されているように調製した）、及び実施例 6、工程 A において上述した一般的手順における対応するアミンとして 6-メトキシピリジン-2-アミンを使用して、6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（6-メトキシピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（7）（3.7 mg、2.0% の収率、97% の純度）を生成した。LCMS（ESI）：計算値 [M+1] 444.2 実測値 [M+1] 444.2。

30

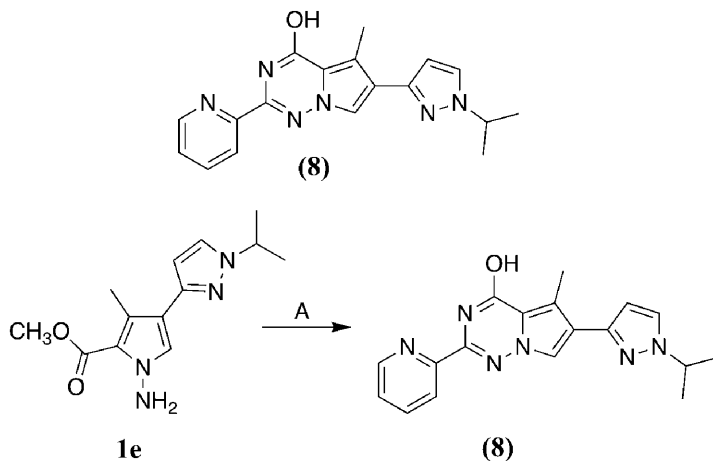
【0563】

実施例 8：化合物 8 の合成

40

50

【化 8 2】



10

【0564】

工程 A：6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-メチル-2-（ピリジン-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール（8）。

20

【0565】

水素化ナトリウム（30.38mg、1.27mmol）（鉱油中に60%）をジオキサン（20mL）中のメチル1-アミノ-4-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート1e（実施例1、工程Cに記載されているように調製した（100.0mg、381.23μmol）及びピリジン-2-カルボニトリル（39.54mg、379.81μmol）の溶液に（3分にわたって）部分ずつ添加した。反応混合物を還流下で16時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。得られた沈殿物を濾過によって収集し、水（2×10mL）で洗浄し、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：EtOAc 10：1からEtOAc 100%で溶出される）によって精製して6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-メチル-2-（ピリジン-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール（8）（13.0mg、38.88μmol、10.2%の収率、100%の純度）を暗黄色の固体として提供した。LCMS（ESI）：計算値[M+1] 335.2 実測値[M+1] 335.2 ¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 1.43（m, 6H），2.67（s, 3H），4.49（m, 1H），6.51（d, 1H），7.62（m, 1H），7.78（m, 1H），7.91（s, 1H），8.04（dd, 1H），8.20（m, 1H），8.80（m, 1H），11.02（br s, 1H）。

30

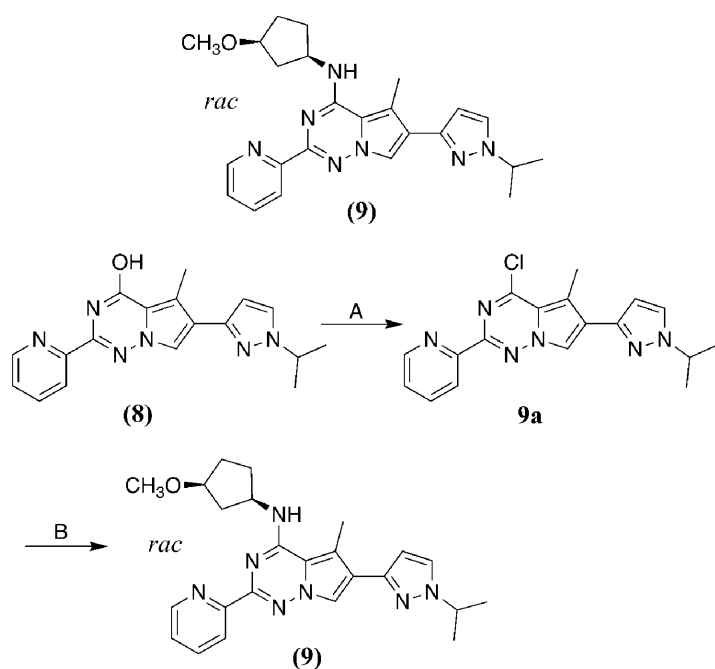
【0566】

実施例 9：化合物 9 の合成

40

50

【化 8 3】



10

20

【0567】

工程 A：4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 9a。

【0568】

6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール (8) (実施例 8、工程 A に記載されているように調製した (2.99 g、8.96 mmol)) を三塩化ホスホリル (16.48 g、107.48 mmol、10.02 mL、12.0 当量) に溶解した。混合物を 100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (5 mL) に注ぎ、 K_2CO_3 (pH 約 9!) によって中和した。混合物を DCM で 3 回抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して 4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 9a (2.5 g、7.09 mmol、79.1% の収率) を暗茶色の油として提供した。得られた物質をさらなる精製をせずに次の工程において使用した。

30

【0569】

工程 B：rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (9)。

40

【0570】

一般的手順：DIPEA (148.4 mg、1.15 mmol、200.0 μL 、4.0 当量) を DMF (2 mL) 中の 4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 9a (101.38 mg、287.35 μmol) 及び適切な対応するアミン (431.02 μmol 、1.5 eq) の溶液に一度に添加した。混合物を 100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を HPLC によって精製した。4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 9a (101.3

50

8 mg、287.35 μmol) を用い、対応するアミンとして *rac* (1*R*, 3*S*) - 3-メトキシシクロペンタン-1-アミン (431.02 μmol 、1.5 eq) を使用して一般的手順に従って、*rac* 6-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-*N*-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-4-アミン (9) (15.8 mg、12.7%の収率、100%の純度) を生成した。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 432.3 実測値 [M+1] 432.2 ^1H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 1.46 (d, 6H), 1.83 – 2.00 (m, 4H), 2.02 – 2.13 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.93 – 4.01 (m, 1H), 4.53 (p, 1H), 4.84 – 4.95 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.43 – 7.51 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.88 – 7.98 (m, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.68 (d, 1H)。

10

【0571】

実施例10～実施例12：化合物10～12の合成

【0572】

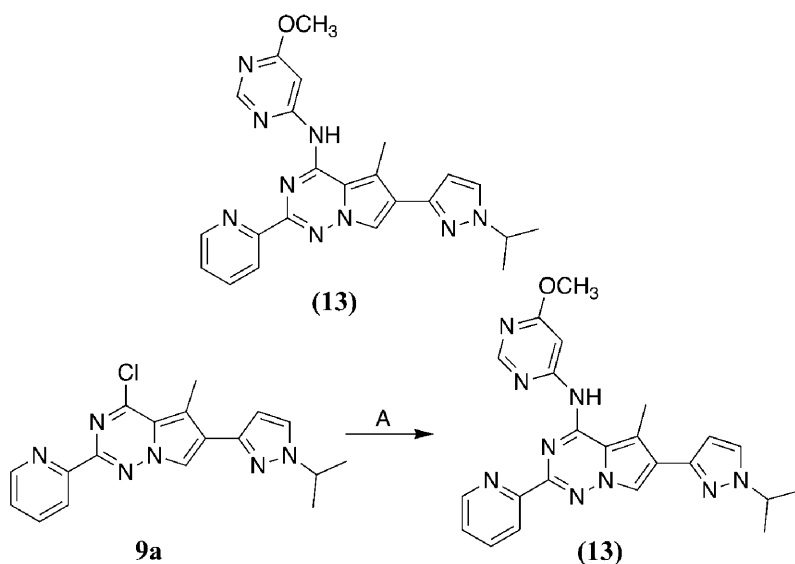
実施例9、工程Bに記載の一般的手順に従って、4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン9a (101.38 mg、287.35 μmol) 及び適切な対応するアミン (431.02 μmol 、1.5 eq) は、表1に示される実施例化合物 (10)～(12) を生成した。化合物10～12についての分析データもまた、表1に示されている。

20

【0573】

実施例13：化合物13の合成

【化84】



30

40

【0574】

工程A：6-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-*N*-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-4-アミン (13)。

【0575】

一般的手順：水素化ナトリウム (25.55 mg、1.06 mmol) (鉱油中に60%) をDMF (2 mL) 中の4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,

50

4] トリアジン9a (実施例9、工程Aに記載されているように調製した) (150.0 mg、425.15 μmol) 及び適切な対応するアミン (638.75 μmol 、1.5 eq) の溶液に (3分にわたって) 部分ずつ添加した。反応混合物を100℃加熱し、この温度で16時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、水中の塩化アンモニウム (68.34 mg、1.28 mmol) の低温溶液に注いだ。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×10 mL) によって洗浄し、HPLCによって精製した。4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン9a (150.0 mg、425.15 μmol) 及び対応するアミンとしての6-メトキシピリミジン-4-アミン (638.75 μmol 、1.5 eq) を用いる一般的手順に従って、6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(13) (30.8 mg、16.4%の収率、100%の純度) を生成した。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 442.2 実測値 [M+1] 442.2 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.47 (d, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.47-4.65 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89-8.11 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.52-8.85 (m, 2H), 14.85 (s, 1H)。

10

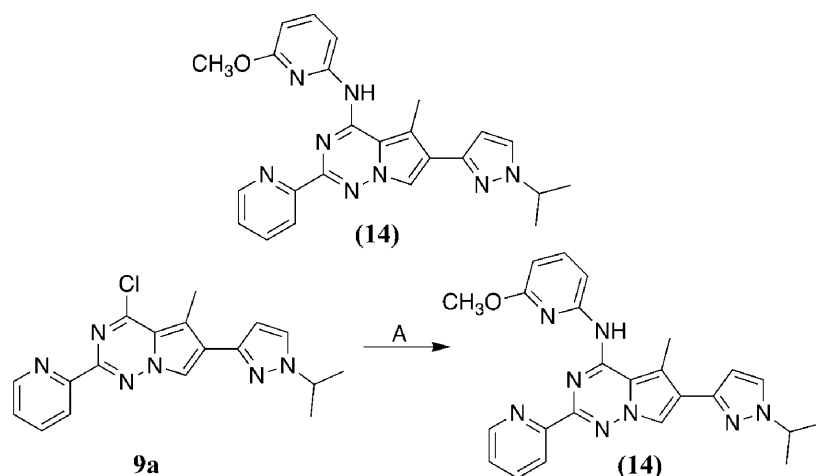
20

【0576】

実施例14: 化合物14の合成

【化85】

30



40

【0577】

工程A: 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-2-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(14)。

【0578】

実施例13、工程Aにおいて上述した一般的手順に従って、4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン9a (実施例9、工程Aに記載されているように調製した) (150.0 mg、425.15 μmol) 及び対応するアミンとしての6-メトキシピリミジン-2-アミン (638.75 μmol 、1.5 eq) は、6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-2-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(14) (30.8 mg、16.4%の収率、100%の純度

50

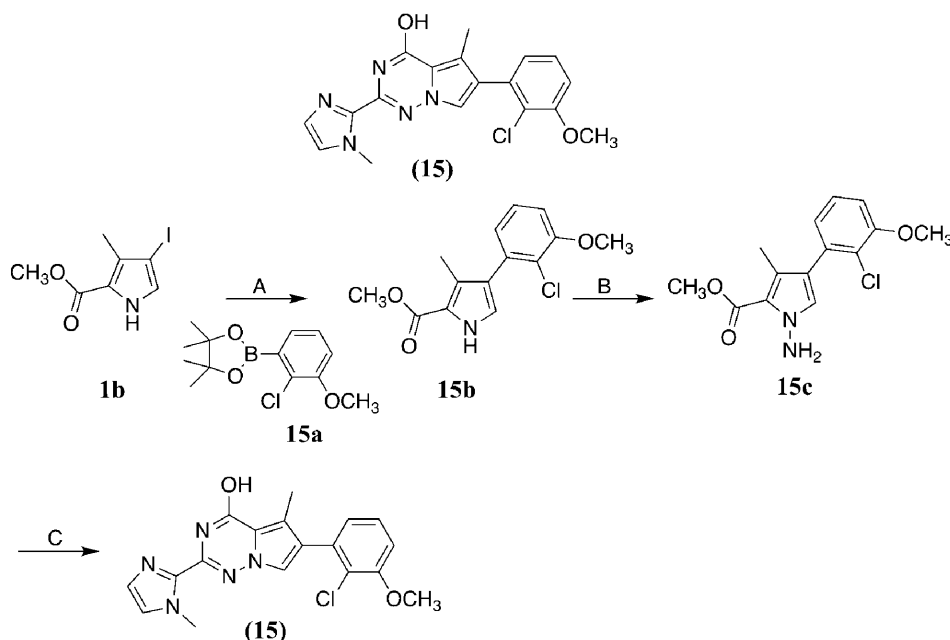
を生成した。LCMS (ESI) : 計算値 $[M+1]$ 441.2 実測値 $[M+1]$ 441.2 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1.47 (d, 6H), 2.86 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.47 – 4.65 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 – 8.11 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.52 – 8.85 (m, 2H), 14.85 (s, 1H)。

【0579】

実施例15：化合物15の合成

【化86】

10



20

【0580】

工程A：メチル4-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート15b。

30

【0581】

ジオキサン/H₂O (100/5 mL) 中のメチル4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート1b (実施例1、工程Aに記載されているように調製した (5.0 g、18.86 mmol)、2-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン15a (6.08 g、22.64 mmol)、炭酸セシウム (12.29 g、37.73 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (1.54 g、1.89 mmol) の混合物を100℃で一晩アルゴン雰囲気下で加熱した。反応混合物を濃縮し、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製してメチル4-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート15b (3.05 g、57.8%の収率) を得た。

40

【0582】

工程B：メチル1-アミノ-4-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート15c。

【0583】

DMF (70 mL) 中のメチル4-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート15b (2.4 g、8.58 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (686.39 mg、28.6 mmol) を0℃で添加した。30分後、O-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシルアミン (4.0 g、17.16 mmol)

50

mol) を 0℃ で部分ずつ添加した。反応混合物を 60℃ で一晩攪拌した。次いで、混合物を冷却し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させてメチル 1-アミノ-4-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 15c (1.7g、65.4%の収率)を得た。

【0584】

工程 C: 6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール (15)。

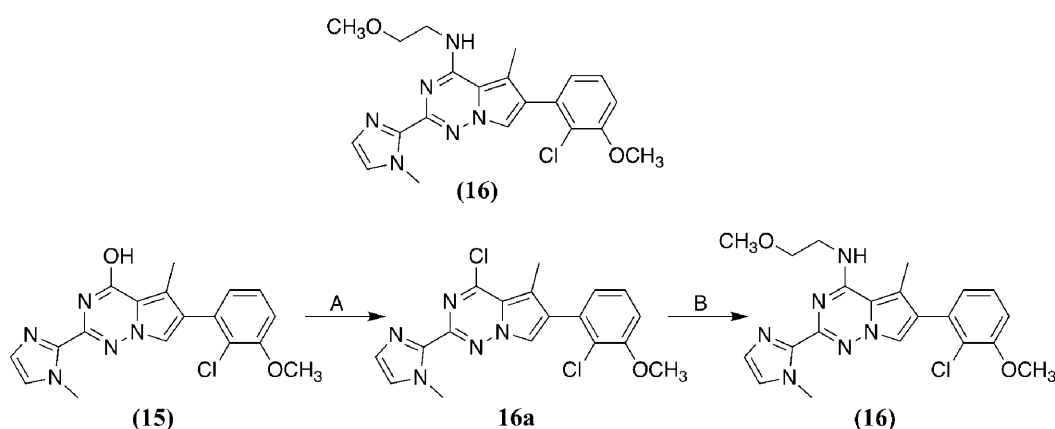
【0585】

ジオキサン (20mL) 中のメチル 1-アミノ-4-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 15c (499.72mg、1.7mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (217.93mg、2.03mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (169.53mg、7.06mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 100℃ で一晩加熱した。0℃ に冷却した後、NH₄Cl の溶液 (5mL) を反応混合物に滴下して添加し、次いで EtOAc (3×15mL) で抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール (15) (610.0mg、64%の純度、1.06mmol、62.3%の収率)を得た。少量をバイオアッセイのために HPLC によって精製した (100%の純度)。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 370.1 実測値 [M+1] 370.0 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.95 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 11.05 (br s, 1H)。

【0586】

実施例 16: 化合物 16 の合成

【化 87】



【0587】

工程 A: 4-クロロ-6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 16a。

【0588】

三塩化ホスホリル (3.84g、25.06mmol、2.34mL、10.0当量) 中の 6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール (15) (実施例 15、工程 C に記載されているように調製し、精製をせずに使用した

) (926.77 mg、2.51 mmol) の溶液に DIPEA (972.02 mg、7.52 mmol、1.31 mL、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮し、NaHCO₃ の水溶液で pH 7 まで洗浄し、CHCl₃ (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 4-クロロ-6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 16a (1.1 g、50.0% の純度、1.42 mmol、56.5% の収率) を得た。

【0589】

工程 B: 6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (16)。

10

【0590】

4-クロロ-6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 16a (355.6 mg、915.91 μmol) を DMSO (7 mL) に溶解し、2-メトキシエチルアミン (137.6 mg、1.83 mmol、160.0 μL、2.0 当量)、続いて DIPEA (355.12 mg、2.75 mmol、480.0 μL、3.0 当量) を室温で添加した。混合物を 100℃で一晩加熱した。次いで、混合物を冷却し、HPLC (20~80% 0~6 分 H₂O/MeOH、フロー: 30 mL/分; カラム: SunFire C18) によって精製して 6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-N-(2-メトキシエチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (16) (34.0 mg、8.7% の収率、100% の純度) を黄色のゴム状物として提供した。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 427.2 実測値 [M+1] 427.0 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.72 (s, 1H)。

20

30

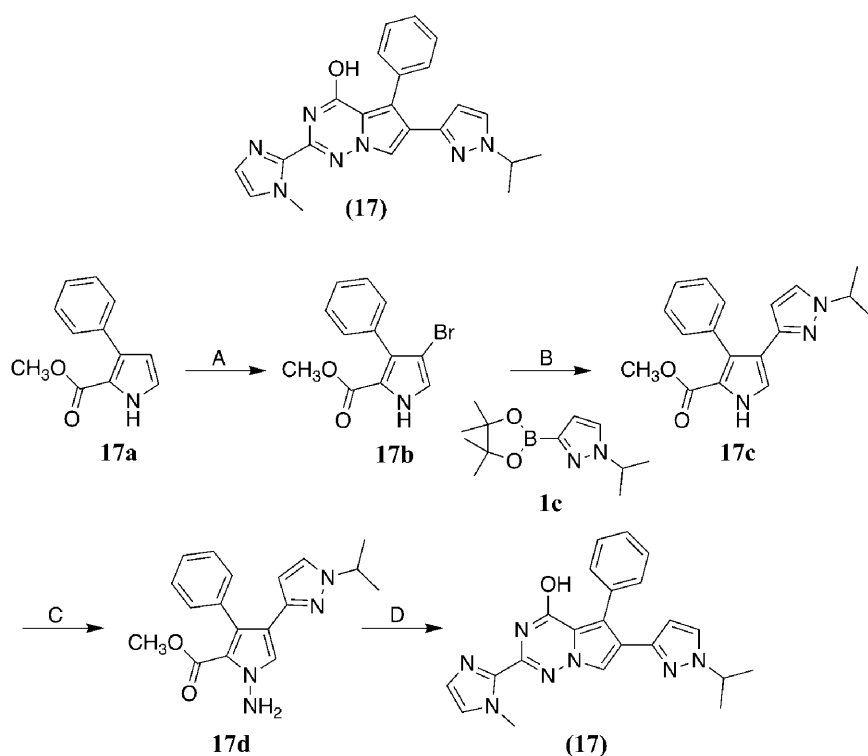
【0591】

実施例 17: 化合物 17 の合成

40

50

【化 8 8】



10

20

【0592】

工程 A：メチル 4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17b。

【0593】

4：1の THF/H₂O (100 mL) 中のメチル 3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17a (5.0 g、24.85 mmol) の溶液に N-ブromosuccinimide (4.42 g、24.85 mmol) を添加した。反応混合物を、水 (50 mL) 及び EtOAc (200 mL) の添加後に室温で 15 分間激しく攪拌した。反応混合物を 2 つの部分の EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。メチル 4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17b (5.0 g、70.0% の純度、12.49 mmol、50.3% の収率) を精製をせずに次の工程において使用した。

30

【0594】

工程 B：メチル 4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17c。

【0595】

メチル 4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17b (5.0 g、17.85 mmol)、1-イソプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 1c (5.06 g、21.42 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (1.46 g、1.78 mmol)、炭酸セシウム (11.63 g、35.7 mmol) を脱気ジオキサン：水 (50 mL：10 mL) に懸濁した。混合物をアルゴン下で 100℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、混合物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、有機層を水 (100 mL) 及び飽和ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してメチル 4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17c (5.7 g、56.0% の純度、10.32 mmol、

40

50

57.8%の収率)を提供した。

【0596】

工程C:メチル1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート17d。

【0597】

DMF(50mL)中のメチル4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート17c(3.2g、10.34mmol)水素化ナトリウム(620.52mg、25.86mmol)の混合物を0℃に冷却し、O-(ジフェニルホスフィニル)ヒドロキシルアミン(2.89g、12.41mmol)を添加した。混合物を60℃まで温め、16時間攪拌した。混合物を氷冷水(150mL)に注ぎ、EtOAc(100mL)で抽出した。有機層を水(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させてメチル1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート17dをメチルtert-ブチルエーテル及びヘキサン(10/3)中での結晶化後に得た(3.1g、90.0%の純度、6.69mmol、64.7%の収率)。

10

【0598】

工程D:6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(17)。

20

【0599】

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(990.77mg、9.25mmol)及び1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート17d(2.5g、7.71mmol)をDMF(50mL)に溶解し、水素化ナトリウム(616.59mg、25.69mmol)を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで混合物を蒸発させ、残渣を水(80mL)で希釈した。生成物をEtOAc(80mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(17)(2.6g、60.0%の純度、3.91mmol、50.7%の収率)を得た。少量の物質をバイオアッセイのためにHPLCによって精製した(100%の純度)。LCMS(ESI):計算値[M+1]400.2 実測値[M+1]400.2 ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.32 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 11.22 (br s, 1H)。

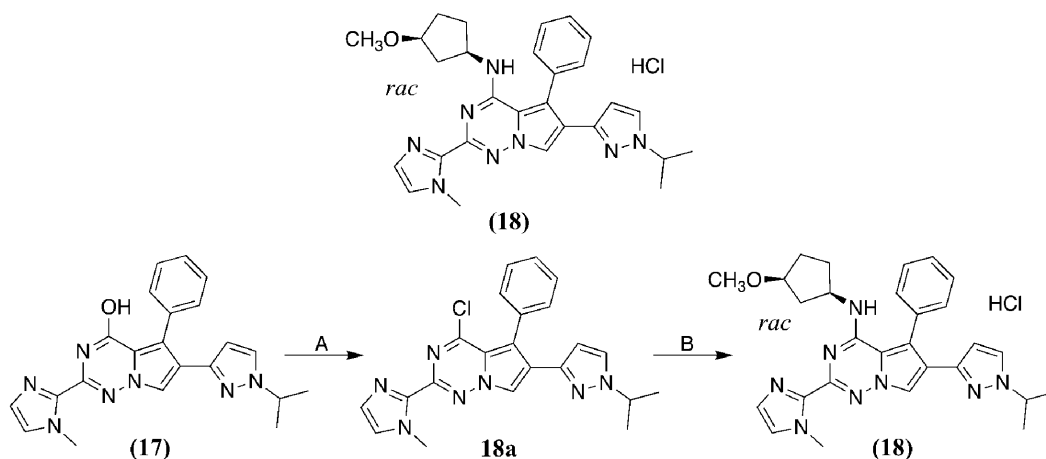
30

【0600】

実施例18:化合物18の合成

40

【化 8 9】



10

【0601】

工程 A：4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 18a。

【0602】

出発物質 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール (17) (実施例 17、工程 D に記載されているように調製された粗生成物 (2.5 g、6.26 mmol)) を三塩化ホスホリル (9.59 g、62.58 mmol、5.83 mL、10.0 当量) に懸濁し、DIPEA (2.43 g、18.77 mmol、3.27 mL、3.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 100℃ で 16 時間加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、氷 (25 mL) に注ぎ、氷冷アンモニア (20 mL、20~25% のアンモニア) で希釈し、生成物をクロロホルム (2×50 mL) で抽出し、蒸発させた。4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 18a (2.8 g、52.0% の純度、3.48 mmol、55.7% の収率) が茶色のスラリーとして得られた。

20

30

【0603】

工程 B：rac-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩 (18)。

【0604】

一般的手順：4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 18a (202.8 mg、485.29 μmol) を DMSO (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (196.02 mg、1.94 mmol、270.0 μL、4.0 当量) 及び適切な対応するアミン (1.5 当量) を室温で添加した。混合物を 100℃ で一晚 (16 時間) 加熱し、冷却し、HPLC によって精製した。

40

【0605】

4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 18a (202.8 mg、485.29 μmol) 及び対応するアミンとしての rac-(1R,3S)-3-メトキシシクロペンタン-1-アミン (1.5 当量) を使用する一般的手順に従って、(HCl 塩への変換後に) rac-6-(1-イソプロピル

50

ル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-((1R, 3S)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン塩酸塩(18)(7.00mg、1.70%の収率、97%の純度)を生成した。LCMS(ESI):計算値[M+1]497.3 実測値[M+1]497.2 ^1H NMR(cd_3od , 400 MHz,) δ 1.46-1.53(m, 7H), 1.60-1.79(m, 3H), 1.92-2.01(m, 1H), 2.03-2.16(m, 1H), 3.01(s, 3H), 3.73-3.80(m, 1H), 4.39(s, 3H), 4.55(p, 1H), 4.81-4.86(m, 1H), 5.65(d, 1H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.54-7.60(m, 4H), 7.68(d, 1H), 7.75(d, 1H), 8.17(s, 1H)。

10

【0606】

実施例19～実施例21:化合物19～21の合成

【0607】

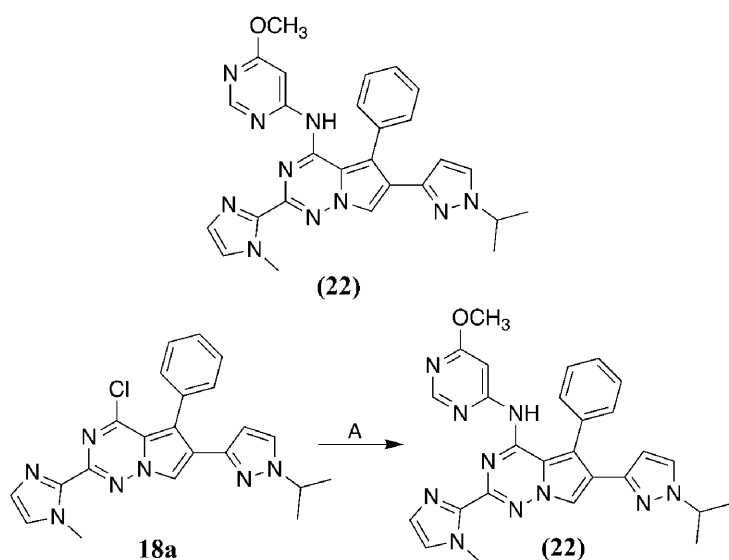
実施例18、工程Bに記載の一般的手順に従って、クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン18a(202.8mg、485.29 μmol)及び適切な対応するアミン(1.5当量)は、表1に示される実施例化合物(19)～(21)を生成した。化合物(19)～(21)についての分析データもまた、表1に示されている。

20

【0608】

実施例22:化合物22の合成

【化90】



30

40

【0609】

工程A:6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(22)。

【0610】

一般的手順:乾燥DMF(5.0mL)中の4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン18a(実施例18に記載されているように調製した(259.87mg、621.87 μmol)及び適切な対応するアミン(518.22 μmol 、1当量)の溶液に水素化ナトリウム(31.09mg

50

、1.3 mmol) を Ar 雰囲気下で添加した。反応混合物を 80℃ で 15 時間攪拌した。混合物を冷却し、水 (20 mL) で希釈し、乾燥するまで濃縮した。残渣を HPLC (20~80% 0~6 分 H₂O / MeOH、流れ: 30 mL / 分; カラム: SunFire C18) によって精製して生成物を提供した。4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 18a (259.87 mg、621.87 μmol) 及び対応するアミンとしての 6-メトキシピリミジン-4-アミン (518.22 μmol、1 当量) を使用して一般的手順に従って、6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (22) (4.60 mg、2.30% の収率、99% の純度) を生成した。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 507.3 実測値 [M+1] 507.2 ¹H NMR (cd₃od, 400 MHz) δ 1.49 (d, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.44-4.57 (m, 1H), 5.66 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.52-7.65 (m, 5H), 8.12 (s, 1H), 8.25 (s, 2H)。

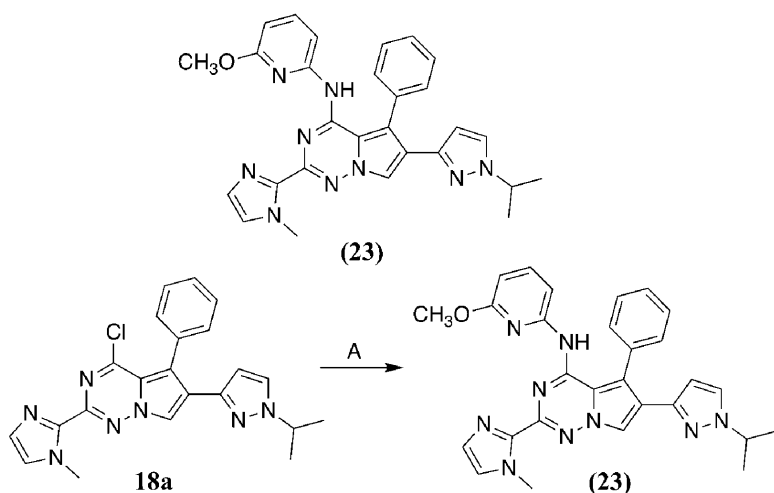
10

【0611】

実施例 23: 化合物 23 の合成

【化 91】

20



30

【0612】

工程 A: 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (23)。

【0613】

40

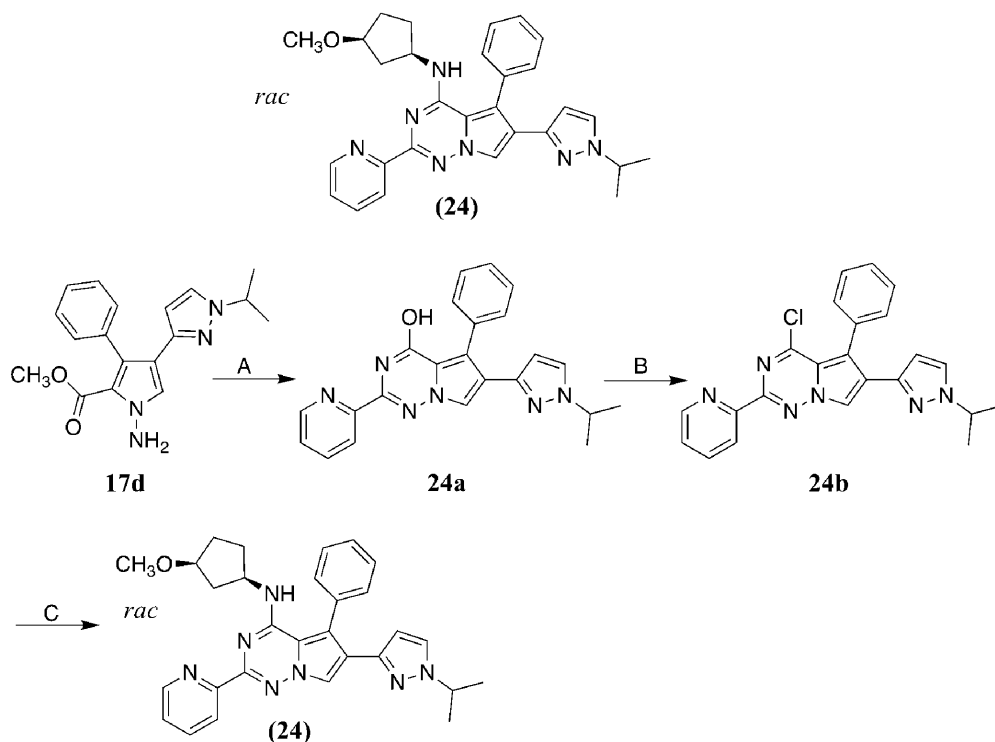
実施例 22、工程 A に記載の一般的手順に従って、4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 18a (実施例 18、工程 A に記載されているように調製した) (259.87 mg、621.87 μmol) 及び対応するアミンとしての 6-メトキシピリミジン-2-アミン (518.22 μmol、1 当量) を使用して、6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (23) (6.00 mg、2.30% の収率、100% の純度) を生成した。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 506.3 実測値 [M+1] 506.2。

50

【 0 6 1 4 】

実施例 24：化合物 24 の合成

【化 9 2】



10

20

【 0 6 1 5 】

工程 A：6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-フェニル-2-（ピリジン-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 24a。

【 0 6 1 6 】

ピリジン-2-カルボニトリル（1.44 g、13.87 mmol）及びメチル1-アミノ-4-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17b（実施例 17、工程 A に記載されているように調製した（3.75 g、11.56 mmol）を DMF（15 mL）に溶解し、水素化ナトリウム（1.16 g、48.17 mmol）を添加した。混合物を攪拌し、80℃で16時間加熱した。次いで混合物を水（40 mL）で希釈し、EtOAc（3×50 mL）で抽出した。有機層を乾燥させ、蒸発させて6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-フェニル-2-（ピリジン-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 24a（5.0 g、34.0%の純度、4.29 mmol、37.1%の収率）を得た。

30

40

【 0 6 1 7 】

工程 B：4-クロロ-6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-フェニル-2-（ピリジン-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 24b。

【 0 6 1 8 】

出発物質 6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-フェニル-2-（ピリジン-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 24a（5.0 g、12.61 mmol）を三塩化ホスホリル（19.34 g、126.13 mmol、11.76 mL、10.0 当量）に懸濁し、DIPEA（4.89 g、37.84 mmol、6.59 mL、3.0 当量）を室温で添加した。反応混合物を100

50

℃で16時間加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、氷(100 mL)に注ぎ、氷冷アンモニア(20 mL、20～25%のアンモニア)で希釈した。生成物をクロロホルム(2×100 mL)で抽出し、減圧下で蒸発させて4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン24b(6.0 g、48.0%の純度、6.94 mmol、55%の収率)を茶色のスラリーとして提供した。

【0619】

工程C: rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(24)。

10

【0620】

一般的手順: 4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン24b(400.0 mg、964.11 μmol)をDMSO(7 mL)に溶解し、DIPEA(415.8 mg、3.22 mmol、560.0 μL、4.0当量)を適切な対応するアミン(1.0当量)と共に室温で添加した。混合物を100℃で一晩加熱し、冷却し、HPLCによって精製して生成物を生成した。

【0621】

4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン24b及び対応するアミンとしてのrac(1R,3S)-3-メトキシシクロペンタン-1-アミン(1.0当量)を使用して一般的手順に従って、rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(24)(7.30 mg、1.80%の収率、98%の純度)を生成した。LCMS(ESI): 計算値[M+1] 494.3 実測値[M+1] 494.4 ¹H NMR(c d₃o d, 400 MHz) δ 1.40 – 1.51 (m, 7H), 1.56 (d, 1H), 1.66 – 1.74 (m, 2H), 1.99 – 2.13 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.72 – 3.81 (m, 1H), 4.49 (hept, 1H), 4.85 – 4.86 (m, 1H), 5.61 (d, 1H), 7.37 – 7.48 (m, 3H), 7.48 – 7.58 (m, 4H), 7.97 (td, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.65 – 8.70 (m, 1H)。

20

30

【0622】

実施例25～実施例27: 化合物25～27の合成

【0623】

実施例24、工程Cに記載の一般的手順に従って、4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン24b(400.0 mg、964.11 μmol)及び適切な対応するアミン(1.0当量)は、表1に示される実施例化合物(25)～(27)を生成した。化合物(25)～(27)についての分析データもまた、表1に示されている。

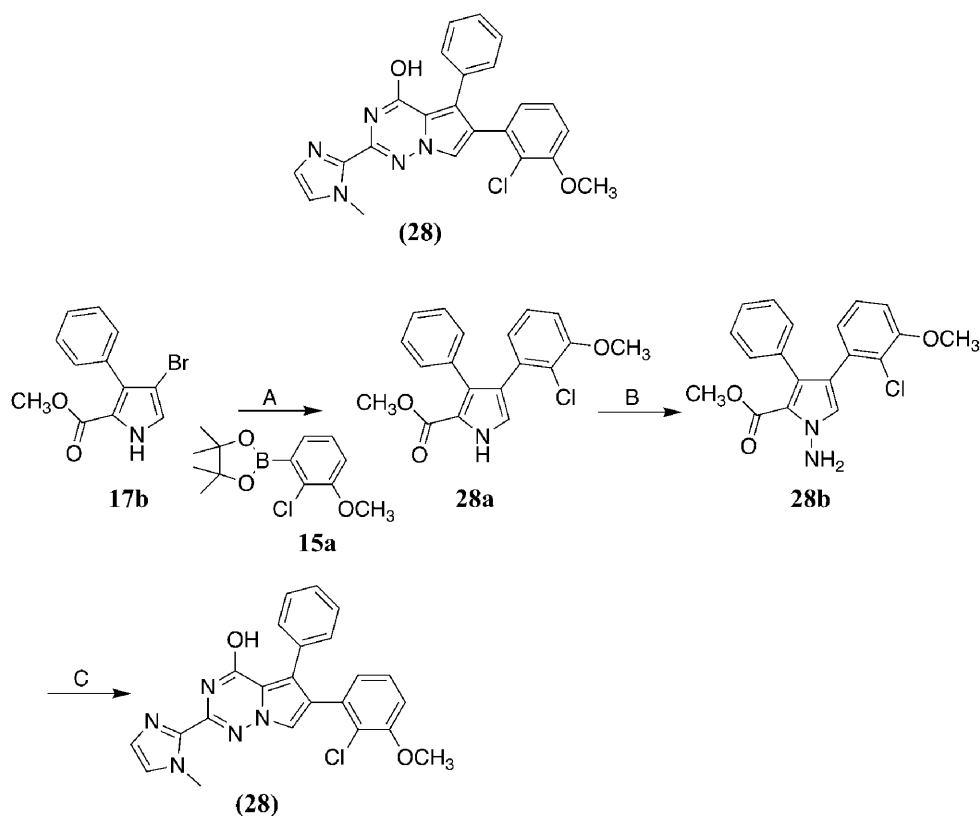
40

【0624】

実施例28: 化合物28の合成

50

【化 9 3】



10

20

【0625】

工程 A：メチル 4-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 28a。

【0626】

ジオキサン／H₂O（170／10mL）中のメチル 4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 17b（実施例 17、工程 A に記載されているように調製した）（8.5g、30.34mmol）、2-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 15a（9.78g、36.41mmol）、炭酸セシウム（19.77g、60.69mmol）及び [1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン付加物（2.48g、3.03mmol）の混合物を 100℃ でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー（溶媒混合物としてヘキサン-EtOAc）によって精製してメチル 4-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 28a（7.7g、85.56%の純度、19.28mmol、63.5%の収率）を得た。

30

40

【0627】

工程 B：メチル 1-アミノ-4-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 28b。

【0628】

DMF（70mL）中のメチル 4-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 28a（7.7g、22.53mmol）の溶液に水素化ナトリウム（1.8g、75.09mmol）を 0℃ で添加した。30 分後、アミノジフェニルホスフィネート（10.51g、45.06mmol）を 0℃ で部分ずつ添加した。反応混合物を 60℃ で一晩攪拌し、次いで冷却し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させてメチル 1-アミノ-4-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-3-フ

50

エニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート28b (6.5 g、80.22%の純度、14.61 mmol、64.9%の収率)を得た。

【0629】

工程C：6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(28)。

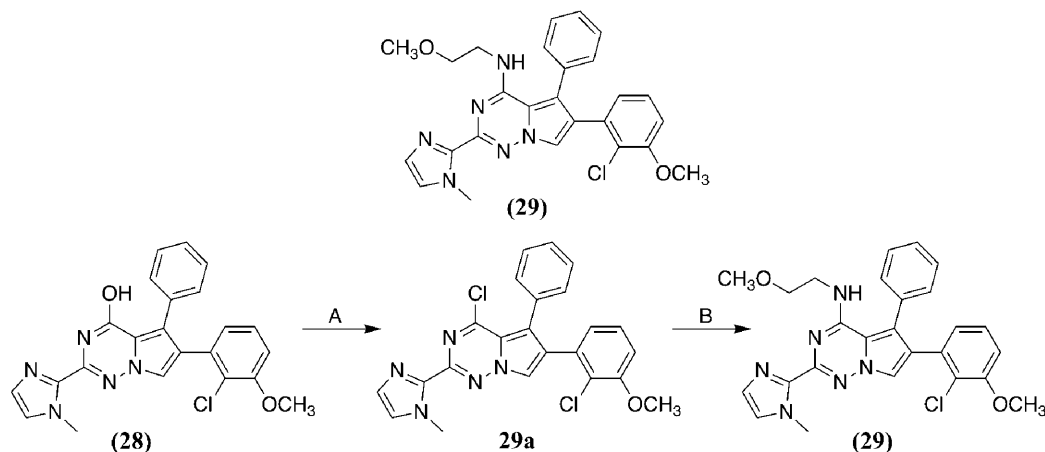
【0630】

1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(3.24 g、30.27 mmol)及びメチル1-アミノ-4-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート28b(9.0 g、25.22 mmol)をDMF(40 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(2.52 g、105.1 mmol)を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌し、加熱した。次いで混合物を蒸発させ、水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×150 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、蒸発させて6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(28)(13.0 g、50%の純度、15.05 mmol、59.7%の収率)を得た。少量をバイオアッセイのためにHPLCによって精製した(100%の純度)。LCMS(ESI)：計算値[M+1]432.1 実測値[M+1]432.5 ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.82 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.77 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.20 (m, 7H), 7.52 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 11.30 (br s, 1H)。

【0631】

実施例29：化合物29の合成

【化94】



【0632】

工程A：4-クロロ-6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン29a。

【0633】

6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(28)(実施例28、工程Cに記載されているように調製した；粗生成物)(13.0 g、30.1 mmol)を三塩化ホスホリル(46.15 g、301.01 mmol、28.06 mL、10.0当量)に懸濁し、DIPEA(11.67 g、90.3 mmol、15.73 mL、3.0当量)を室温で添加した。反応混合物を100℃で16時間

加熱した。次いで、溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、氷（200 mL）に注ぎ、氷冷アンモニア（200 mL、20～25 %のアンモニア）で希釈した。生成物をクロロホルム（2×200 mL）で抽出し、減圧下で蒸発させて4-クロロ-6-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン29a（17.0 g、36.42 %の純度、13.75 mmol、45.7 %の収率）を茶色のスラリーとして提供した。

【0634】

工程B：6-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-N-（2-メトキシエチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（29）。 10

【0635】

一般的手順：4-クロロ-6-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン29a（500.08 mg、1.11 mmol）をDMSO（7 mL）に溶解し、DIPEA（430.36 mg、3.33 mmol、580.0 μL、3.0当量）を適切な対応するアミン（1.33 mmol）と共に室温で添加した。混合物100℃で一晩加熱し、冷却し、HPLC（（20～80 % 0～6分 H₂O／MeOH、フロー：30 mL／分；カラム：SunFire C18）によって精製して純粋な生成物を提供した。一般的手順に従って、6-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-N-（2-メトキシエチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（29）を調製した（30.00 mg、5.50 %の収率、97 %の純度）。LCMS（ESI）：計算値[M+1] 489.2 実測値[M+1] 489.2 ¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）δ 3.14（s, 3H），3.37－3.43（m, 2H），3.59－3.64（m, 2H），3.83（s, 3H），3.98（s, 3H），5.83－5.90（m, 1H），6.81（d, 1H），7.01（s, 1H），7.05（d, 1H），7.19（t, 1H），7.26（d, 2H），7.31（s, 1H），7.34－7.42（m, 3H），7.93（s, 1H）。 20 30

【0636】

実施例30～実施例34：化合物30～34の合成

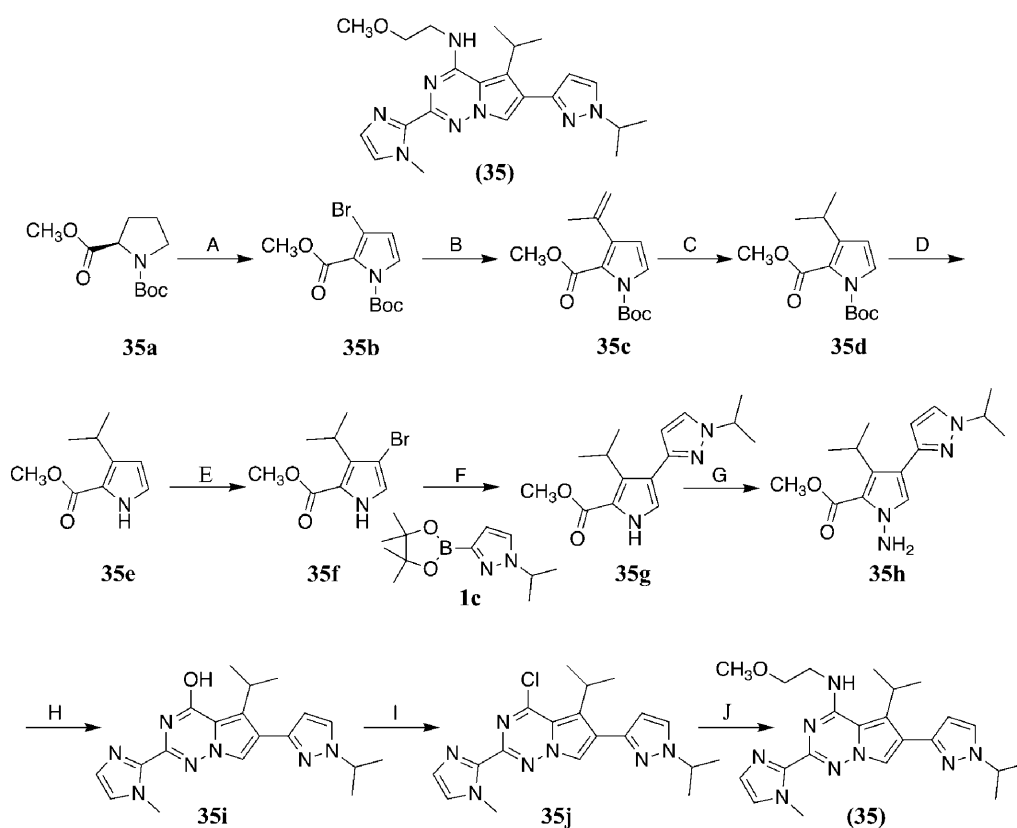
【0637】

実施例29、工程Bに記載の一般的手順に従って、4-クロロ-6-（2-クロロ-3-メトキシフェニル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン29a（500.08 mg、1.11 mmol）及び適切な対応するアミン（1.33 mmol）は、表1に示される実施例化合物（30）～（34）を生成した。化合物（30）～（34）についての分析データもまた、表1に示されている。

【0638】

実施例35：化合物35の合成 40

【化 9 5】



10

20

【0639】

工程 A：1-（tert-ブチル）2-メチル3-ブロモ-1H-ピロール-1，2-ジカルボキシレート 35b。

【0640】

CCl₄（500 mL）中の1-tert-ブチル2-メチル（R）-ピロリジン-1，2-ジカルボキシレート（40.0 g、174.46 mmol）の溶液にN-ブロモスクシンイミド（108.68 g、610.62 mmol）を一度に添加した。反応混合物を1時間還流し、次いで冷却し、濾過した。濾液を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して1-（tert-ブチル）2-メチル3-ブロモ-1H-ピロール-1，2-ジカルボキシレート 35b（6.37 g、20.94 mmol、12%の収率）を得た。

30

【0641】

工程 B：1-（tert-ブチル）2-メチル3-（プロプ-1-エン-2-イル）-1H-ピロール-1，2-ジカルボキシレート 35c。

【0642】

ジオキサン／H₂O（120／10 mL）中の1-（tert-ブチル）2-メチル3-ブロモ-1H-ピロール-1，2-ジカルボキシレート 35b（6.37 g、20.96 mmol）、4，4，5，5-テトラメチル-2-（プロプ-1-エン-2-イル）-1，3，2-ジオキサボロラン（5.28 g、31.44 mmol、5.91 mL、1.5当量）、炭酸ナトリウム（4.44 g、41.92 mmol）及び[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン付加物（855.87 mg、1.05 mmol）の混合物を100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して1-（tert-ブチル）2-メチル3-（プロプ-1-エン-2-イル）-1H-ピロール-1，2-ジカルボキシレート 35c（4.2 g、80.0%の純度、12.

40

50

66 mmol、60.4%の収率)を得た。

【0643】

工程C: 1-(tert-ブチル)2-メチル3-イソプロピル-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート35d。

【0644】

1-(tert-ブチル)2-メチル3-(プロプ-1-エン-2-イル)-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート35c(2.1g、7.92mmol)をMeOH(30mL)に溶解し、10%Pd/C(0.42g)と共にH₂雰囲気下で室温で3時間攪拌した。反応混合物を脱気し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して1-(tert-ブチル)2-メチル3-イソプロピル-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート35d(2.05g、78.6%の純度、6.03mmol、76.1%の収率)を得た。

10

【0645】

工程D: メチル3-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート35e。

【0646】

DCM(40mL)中の1-(tert-ブチル)2-メチル3-イソプロピル-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート35d(5.0g、18.7mmol)の溶液に2,2,2-トリフルオロ酢酸(31.99g、280.52mmol、21.66mL、15.0当量)を0℃で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮してメチル3-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート35e(2.9g、44.3%の純度、7.68mmol、41.1%の収率)を得た。

20

【0647】

工程E: メチル4-ブロモ-3-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート35f。

【0648】

DMF(25mL)中のメチル3-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート35e(2.9g、17.34mmol)の溶液にN-ブロモスクシンイミド(3.09g、17.34mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水に注ぎ、EtOAcで3回抽出した。組み合わせたEtOAcを水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮してメチル4-ブロモ-3-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート35f(1.26g、73.0%の純度、3.74mmol、21.6%の収率)を得た。

30

【0649】

工程F: メチル3-イソプロピル-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート35g。

【0650】

ジオキサン/H₂O(25/3mL)中のメチル4-ブロモ-3-イソプロピル-1H-ピロール-2-カルボキシレート35f(1.26g、5.12mmol)、1-イソプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール1c(1.21g、5.12mmol)、炭酸セシウム(3.34g、10.24mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(418.19mg、512.08μmol)の混合物を100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー(溶媒混合物としてヘキサン-EtOAc)によって精製してメチル3-イソプロピル-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート35g(1.28g、68.1%の純度、3.17mmol、61.8%の収率)を得た。

40

【0651】

工程G: メチル1-アミノ-3-イソプロピル-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート35h。

【0652】

50

DMF (20 mL) 中のメチル 3-イソプロピル-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 35 g (513.97 mg、1.87 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (149.32 mg、6.22 mmol) を 0℃ で添加した。30 分後、アミノジフェニルホスフィネート (870.61 mg、3.73 mmol) を 0℃ で部分ずつ添加した。反応混合物を 60℃ で一晩攪拌し、次いで冷却し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させてメチル 1-アミノ-3-イソプロピル-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 35 h (550.0 mg、63.31% の純度、1.2 mmol、64.2% の収率) を得た。

【0653】

10

工程 H: 5-イソプロピル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 35 i。

【0654】

メチル 1-アミノ-3-イソプロピル-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 35 h (549.84 mg、1.89 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (243.4 mg、2.27 mmol) をジオキサン (20 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (189.35 mg、7.89 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 80℃ で一晩加熱した。0℃ に冷却した後、NH₄Cl の溶液 (5 mL) を反応混合物に滴下して添加し、次いで EtOAc (3×15 mL) で抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 5-イソプロピル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 35 i (620.0 mg、58.7% の純度、995.92 µmol、52.6% の収率) を得た。

20

【0655】

工程 I: 4-クロロ-5-イソプロピル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 35 j。

【0656】

30

塩化ホスホリル (2.61 g、17.04 mmol、1.59 mL、10.0 当量) 中の 5-イソプロピル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 35 i (622.57 mg、1.7 mmol) に DIPEA (660.38 mg、5.11 mmol、890.0 µL、3.0 当量) を添加した。反応混合物を 100℃ で一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮し、NaHCO₃ の溶液で pH 7 まで洗浄し、CHCl₃ (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた CHCl₃ を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 4-クロロ-5-イソプロピル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 35 j (800.0 mg、43.7% の純度、910.71 µmol、53.5% の収率) を得た。

40

【0657】

工程 J: 5-イソプロピル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-メトキシエチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (35)。

【0658】

一般的手順: DMSO (5 mL) 中の 4-クロロ-5-イソプロピル-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 35 j (411.56 mg、1.07 mmol) 及び適切な対応するアミン (1.5 当量) の溶液に DIPEA (415

50

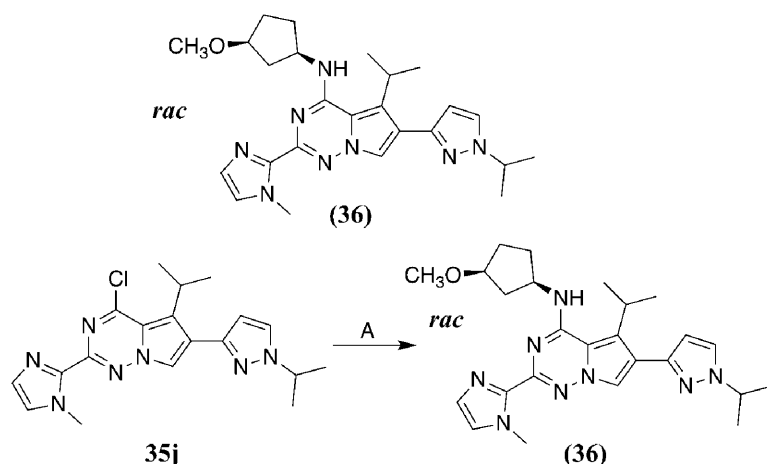
． 52 mg、3.22 mmol、560.0 μ l、3.0 当量）を添加した。反応混合物を 90℃で一晩攪拌した。生成物を HPLC（2～10 分 60～75%メタノールフロー 30 mL / 分（搭載ポンプ 4 mL / 分メタノール）、カラム Sun Fire C18 100 $\times$ 19 mm）によって精製して生成物を得た。一般的手順に従って、5-イソプロピル-6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（2-メトキシエチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（35）を調製した（13.20 mg、2.80%の収率、100%の純度）。LCMS（ESI）：計算値 [M+1] 423.3 実測値 [M+1] 423.4 ^1H NMR（DMSO- d_6 , 400 MHz） δ 1.30 – 1.39（m, 6H），1.46（d, 6H），3.31（s, 3H），3.61（t, 2H），3.70 – 3.83（m, 3H），3.94 – 4.01（m, 3H），4.46 – 4.60（m, 1H），6.40（d, 1H），6.97（s, 1H），7.27（s, 1H），7.77（d, 1H），7.82（s, 1H）。

10

【0659】

実施例 36：化合物 36 の合成

【化 96】



20

30

【0660】

工程 A：rac 5-イソプロピル-6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（（1R, 3S）-3-メトキシシクロペンチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（36）。

【0661】

実施例 35、工程 J に記載の一般的手順に従って、5-イソプロピル-6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 35j（実施例 35、工程 I に記載されているように調製した）を、rac 5-イソプロピル-6-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（（1R, 3S）-3-メトキシシクロペンチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（36）（12.70 mg、2.60%の収率、100%の純度）に変換した。LCMS（ESI）：計算値 [M+1] 463.3 実測値 [M+1] 463.4 ^1H NMR（DMSO- d_6 , 400 MHz） δ 1.33 – 1.40（m, 6H），1.46（d, 6H），1.80 – 2.03（m, 6H），3.29（s, 3H），3.61 – 3.74（m, 1H），3.94 – 4.00（m, 4H），4.46 – 4.61（m, 1H），4.84 – 4.92（m, 1H），6.40（d, 1H），6.98（s, 1H），7.28（s,

40

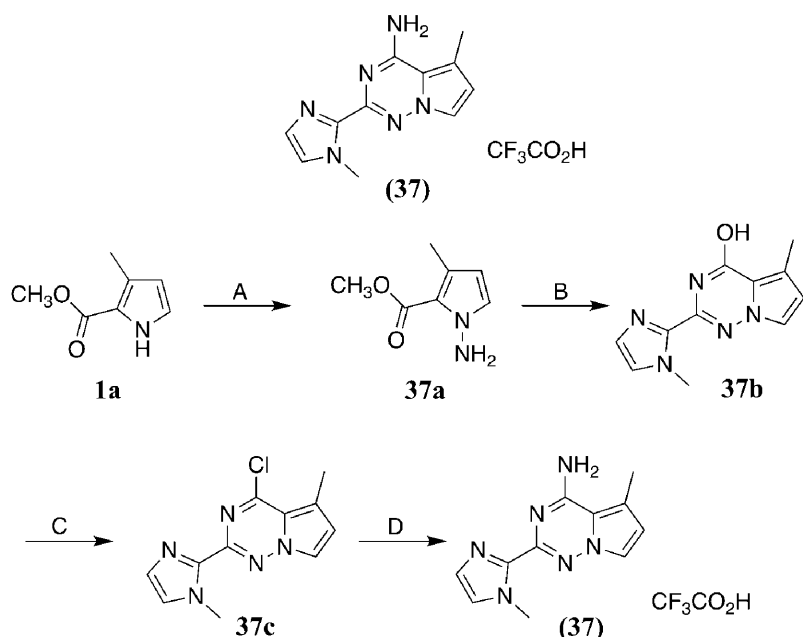
50

1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.81 (s, 1 H)。

【0662】

実施例37：化合物37の合成

【化97】



10

20

【0663】

工程A：メチル1-アミノ-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート37a。

【0664】

DMF (200 mL) 中のメチル3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (15.0 g、107.8 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (8.62 g、359.33 mmol) を0℃で添加した。1時間後、アミノジフェニルホスフィネート (50.28 g、215.6 mmol) を添加した。反応混合物を60℃で一晩攪拌し、次いで冷却し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させてメチル1-アミノ-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート37a (12.9 g、80.0%の純度、66.94 mmol、62.1%の収率) を得た。

30

【0665】

工程B：5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール37b。

【0666】

水素化ナトリウム (6.23 g、259.45 mmol) (鉱油に60%) をジオキサン (20 mL) 中のメチル1-アミノ-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート37a (12.0 g、77.84 mmol) 及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (8.34 g、77.84 mmol、8.34 mL、1.0当量) の溶液に (3分間で) 部分ずつ添加した。反応混合物を加熱して還流し、この温度で16時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×10 mL) によって洗浄し、真空中で乾燥させた。5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール37b (9.5 g、41.44 mmol、53.2%の収率) が得られた。

40

【0667】

工程C：4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル

50

) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 37c。

【0668】

5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 37b (1.0g、4.36mmol) を塩化ホスホリル (8.02g、52.32mmol、4.88mL、12.0当量) に溶解した。混合物を 100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (5mL) に注ぎ、K₂CO₃ の水溶液によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×5mL) によって洗浄し、真空中で乾燥させた。4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 37c (450.0mg、1.82mmol、41.7% の収率) が得られた。

10

【0669】

工程 D: 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミントリフルオロ酢酸塩 (37)。

【0670】

4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 37c (250.0mg、1.01mmol) を 20mL の iPA 中の 10% 溶液 NH₃ に溶解した。混合物を密閉チューブ内で 48 時間加熱し、次いで蒸発させ、残渣を水中でトリチュレートした。固体を濾過し、HPLC (2~10分 10~50% MeOH+TFA フロー 30mL/分 (搭載ポンプ 4mL/分の水)、カラム Sun Fire C18 100×19mm) で精製した。5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミントリフルオロ酢酸塩 (37) (5.4mg、23.66μmol、2.3% の収率、100% の純度) が得られた。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 229.1 実測値 [M+1] 229.1 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.55 (s, 3H), 4.31 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 7.62 (m, 3H)。

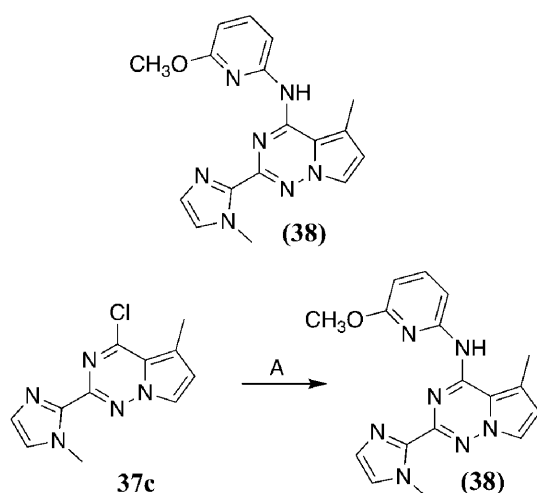
20

【0671】

実施例 38: 化合物 38 の合成

【化 98】

30



40

【0672】

工程 A: N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (38)。

【0673】

50

水素化ナトリウム (24.15 mg、1.01 mmol) (鉱油に60%) を DMF (2 mL) 中の4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン37c (実施例37、工程Cに記載されているように調製した) (99.7 mg、402.55 μ mol) 及び6-メトキシピリジン-2-アミン (74.96 mg、603.82 μ mol) の溶液に (3分にわたって) 部分ずつ添加した。反応混合物を100℃加熱し、この温度で16時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、水中の塩化アンモニウム (64.6 mg、1.21 mmol) の低温溶液に注いだ。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×10 mL) によって洗浄し、HPLC (2~10分 55~80%メタノール+NH₃ フロー30 mL/分 (搭載ポンプ4 mL/分のメタノール)、カラム Sun Fire C18 100×19 mm) によって精製した。N-(6-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (38) (15.8 mg、47.11 μ mol、11.7%の収率) が得られた (15.80 mg、11.70%の収率、100%の純度)。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 336.2 実測値 [M+1] 336.2 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 2.56 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.40 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 13.10 (m, 1H)。

10

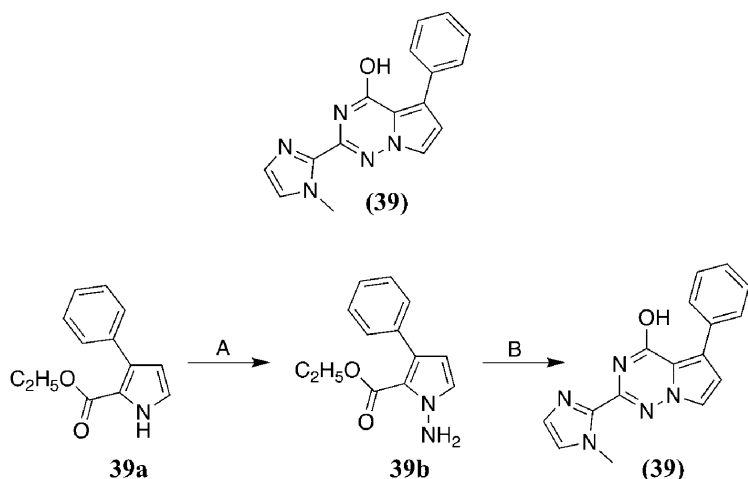
20

【0674】

実施例39: 化合物39の合成

【化99】

30



【0675】

工程A: エチル1-アミノ-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート39b。

40

【0676】

DMF (150 mL) 中のエチル1-アミノ-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート39a (12.0 g、55.75 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (4.46 g、185.82 mmol) を0℃で添加した。30分後、アミノジフェニルホスフィネート (26.0 g、111.49 mmol) を0℃で部分ずつ添加した。反応混合物を60℃で一晩攪拌し、次いで冷却し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させてエチル1-アミノ-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート39b (15.9 g、45.28%の純度、31.27 mmol、56.1%の収率) を得た。

【0677】

工程B: 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[

50

2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール (39)。

【0678】

エチル 1-アミノ-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 39b (15.0 g、65.14 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (8.37 g、78.17 mmol) をジオキサン (150 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (6.51 g、271.43 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 100℃ で一晩加熱した。0℃ に冷却した後、NH₄Cl の溶液 (25 mL) を反応混合物に滴下して添加し、次いで EtOAc (3×75 mL) で抽出した。有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。生成物を MTBE から再結晶化して 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール (39) (7.9 g、85% の純度、23.14 mmol、35.5% の収率) を得た。少量をバイオアッセイのために HPLC によって精製した (100% の純度)。計算値 [M+1] 292.1 実測値 [M+1] 292.0 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 4.03 (s, 3H), 6.83 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (m, 2H)。

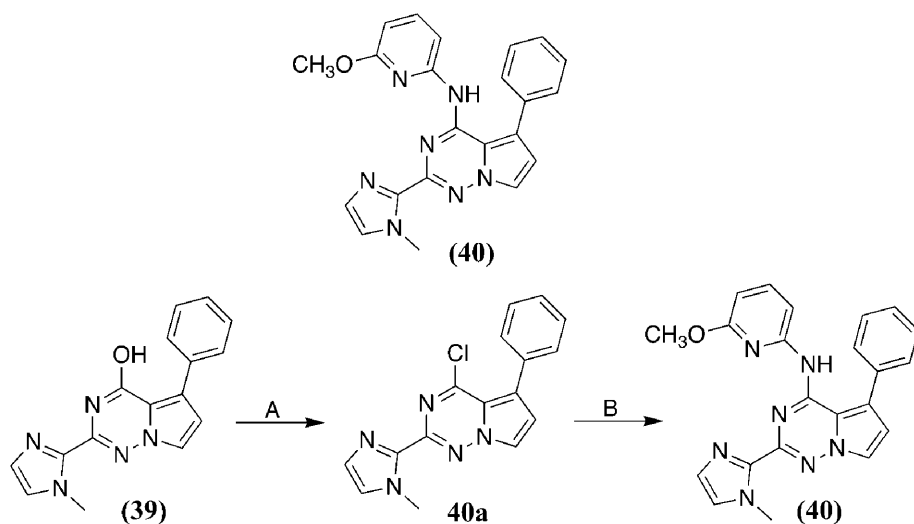
10

【0679】

実施例 40: 化合物 40 の合成

【化100】

20



30

【0680】

工程 A: 4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 40a。

【0681】

40

2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール (39) (実施例 39、工程 B に記載されているように調製した; 粗生成物) (500.32 mg、1.72 mmol) に塩化ホスホリル (2.63 g、17.17 mmol、1.6 mL、10.0 当量) を添加した。反応混合物を 100℃ で一晩攪拌し、次いで真空中で濃縮し、NaHCO₃ の水溶液で pH 7 まで洗浄し、CHCl₃ (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた CHCl₃ を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 40a (500.0 mg、92.0% の純度、1.49 mmol、86.5% の収率) を得た。

【0682】

50

工程 B：N-（6-メトキシピリジン-2-イル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（40）。

【0683】

一般的手順：DMF（10 mL）中の適切な対応するアミン（1.1当量）に水素化ナトリウム（52.23 mg、2.18 mmol）を0℃で添加した。30分後、4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン40a（269.67 mg、870.59 μmol）を添加した。反応混合物を50℃で一晩攪拌した。生成物をHPLC（2～10分 60～85%メタノール+NH₃フロー30 mL/分（搭載ポンプ4 mL/分のメタノール）、カラムSun Fire C18 100×19 mm）によって精製して純粋な生成物を得た。一般的手順に従って、N-（6-メトキシピリジン-2-イル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（40）が得られた（32.90 mg、9.00%の収率、100%の純度）。LCMS（ESI）：計算値[M+1] 398.2 実測値[M+1] 398.2 ¹H NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）：δ（ppm）3.68（s, 3H），4.00（s, 3H），6.53（d, 1H），6.95（m, 1H），7.12（m, 1H），7.41（m, 1H），7.52（m, 1H），7.65（m, 4H），7.75（dd, 1H），8.03（m, 2H），8.33（d, 1H）。

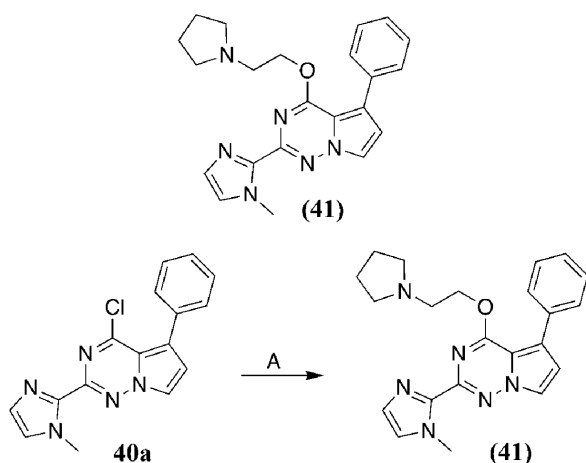
10

20

【0684】

実施例 41：化合物 41 の合成

【化101】



30

【0685】

工程 A：2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニル-4-（2-（ピロリジン-1-イル）エトキシ）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン（41）。

40

【0686】

アミンの代わりに2-（ピロリジン-1-イル）エタン-1-オールを使用することを除き、実施例 40、工程 Bに記載の一般的手順に従って、4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン40a（実施例 40、工程 Aに記載されているように調製した）は、2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニル-4-（2-（ピロリジン-1-イル）エトキシ）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン（41）（12.90 mg、4.90%の収率、97%の純度）を生成した。LCMS（ESI）：計算値[M+2]/2=195.1 実測値[M+2]/2=195.2 ¹H NMR（DM

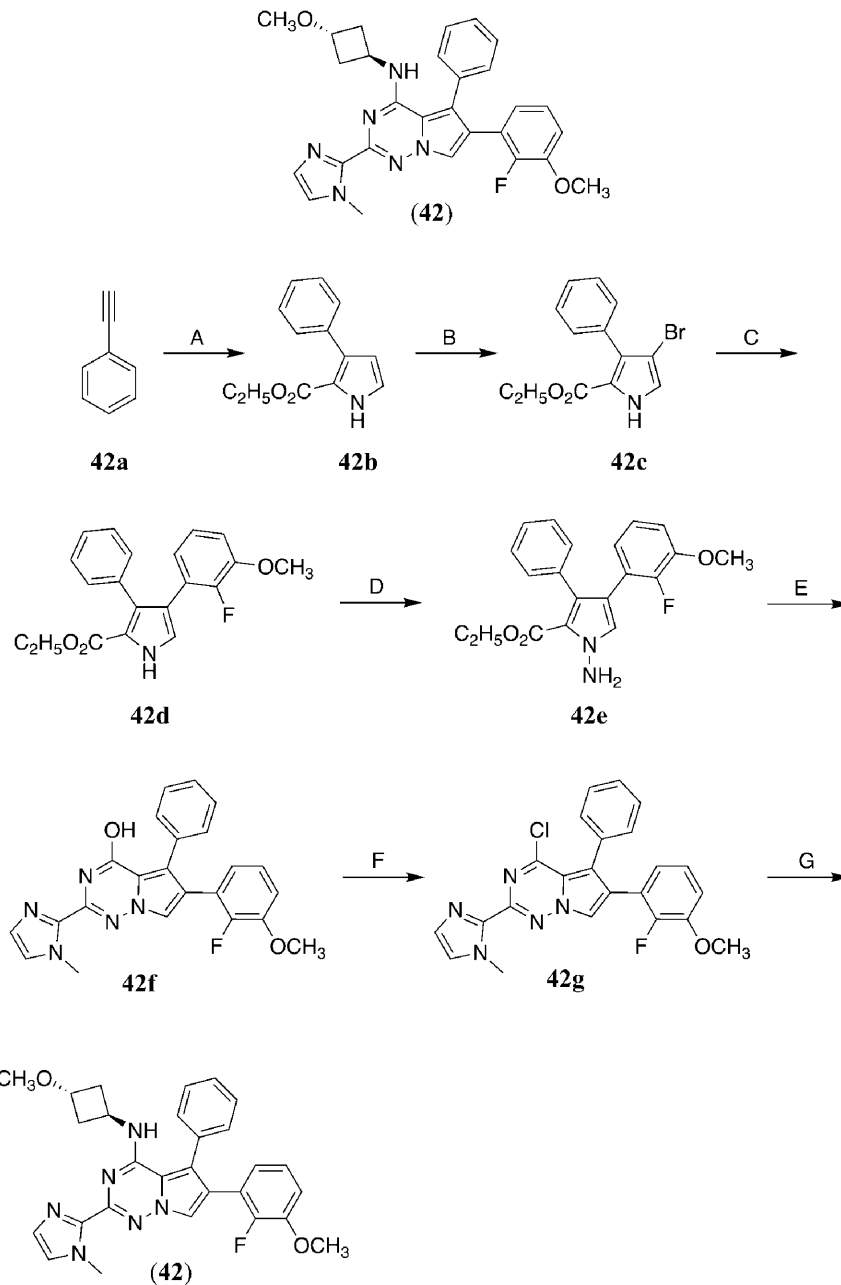
50

SO-d₆, 400 MHz) δ 1.60 – 1.66 (m, 4H), 2.39 – 2.44 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.08 (d, 1H)。

【0687】

実施例42：化合物42の合成

【化102】



【0688】

工程A：エチル3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42b。

【0689】

NMP (400 mL) 中のエチニルベンゼン42a (40.0 g、391.65 mmol) の溶液に、炭酸銀 (10.8 g、39.16 mmol) 及びエチル2-イソシアノセレート (66.45 g、587.47 mmol) をAr下で添加した。反応混合物を8

0℃で一晩攪拌し、次いで冷却し、濾過した。水(400 mL)を濾液に添加し、DCMで1回(400 mL)抽出した。DCMを水(10×150 mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶媒混合物としてヘキサン-MtBE)によって精製してエチル3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42b(5.4 g、89.0%の純度、22.33 mmol、5.7%の収率)を得た。

【0690】

工程B：エチル4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42c。

【0691】

DMF(50 mL)中のエチル3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42b(5.4 g、25.09 mmol)の溶液にN-ブromosuccinimide(4.46 g、25.09 mmol)を氷で冷却しながら添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水(150 mL)に注いだ。生成物をTBME(3×75 mL)で抽出した。組み合わせたTBMEを水(5×50 mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42c(5.8 g、70.9%の純度、13.98 mmol、55.7%の収率)を得た。

【0692】

工程C：エチル4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42d。

【0693】

4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42c(5.7 g、19.38 mmol)、2-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸(3.29 g、19.38 mmol)、炭酸セシウム(12.63 g、38.76 mmol)及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(1.58 g、1.94 mmol)の混合物を100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、溶媒混合物としてヘキサン-MtBE)によって精製してエチル4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42d(3.3 g、82.5%の純度、8.02 mmol、41.4%の収率)を得た。

【0694】

工程D：エチル1-アミノ-4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42e。

【0695】

DMF(30 mL)中のエチル4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42d(2.2 g、6.48 mmol)の溶液に水素化ナトリウム(337.02 mg、14.04 mmol)を0℃で添加した。1時間後、DMF中のO-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(1.68 g、8.43 mmol)を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Clの水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc(3×25 mL)で抽出し、組み合わせたEtOAcを水(7×15 mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル1-アミノ-4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート42e(2.3 g、78.1%の純度、5.07 mmol、78.2%の収率)を得た。

【0696】

工程E：6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール42f。

【0697】

ジオキサン(35 mL)中のエチル1-アミノ-4-(2-フルオロ-3-メトキシフ

10

20

30

40

50

エニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 42 e (3.3 g、9.31 mmol) 及び 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボニトリル (997.34 mg、9.31 mmol) の混合物に、水素化ナトリウム (744.81 mg、31.04 mmol) を氷で冷却しながら添加した。反応混合物を 80℃で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - オール 42 f (4.0 g、51.6% の純度、4.97 mmol、53.4% の収率) を得た。

【0698】

工程 F: 4 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン 42 g。

【0699】

出発物質 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - オール 42 f (4.0 g、9.62 mmol) を塩化ホスホリル (14.76 g、96.23 mmol、8.97 mL、10.0 当量) に懸濁し、エチルビス (プロパン - 2 - イル) アミン (3.73 g、28.87 mmol、5.03 mL、3.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 100℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、NaHCO₃ の水溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム (3×50 mL) で抽出し、蒸発させて 4 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン 42 g (3.1 g、53.5% の純度、3.82 mmol、39.7% の収率) を得た。

【0700】

工程 H: 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - N - ((1r, 3r) - 3 - メトキシシクロブチル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (42)。

【0701】

DMSO (5 mL) 中の 4 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン 42 g (248.89 mg、573.66 μmol)、(1r, 3r) - 3 - メトキシシクロブタン - 1 - アミン塩酸塩 (78.94 mg、573.66 μmol) 及びエチルビス (プロパン - 2 - イル) アミン (222.6 mg、1.72 mmol、300.0 μL、3.0 当量) の混合物を 100℃で 18 時間加熱し、次いで冷却し、HPLC (2~10 分 30~60 H₂O - MeOH + NH₃; フロー 30 mL/分; (搭載ポンプ 4.0 mL メタノール)、カラム: sun fire C18) によって精製して 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - N - ((1r, 3r) - 3 - メトキシシクロブチル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (42) (20.3 mg、95.0% の純度、38.68 μmol、6.7% の収率) を黄色のゴム状物として得た。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 499.3 実測値 [M+1] 499.2。

【0702】

実施例 43: 化合物 43 の合成

10

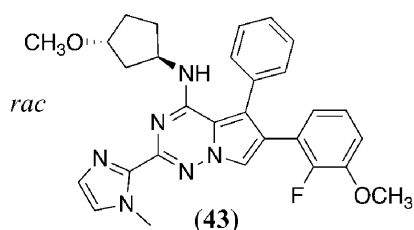
20

30

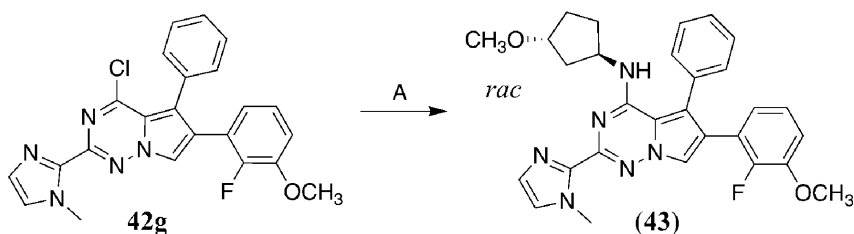
40

50

【化 1 0 3】



10



【 0 7 0 3】

工程 A : *rac* 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - N - ((1 R , 3 R) - 3 - メトキシシクロペンチル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (4 3) 。

20

【 0 7 0 4】

DMSO (5 . 0 mL) 中の 4 - クロロ - 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン 42 g (実施例 4 2 、 工程 F に記載されているように調製した) (198 . 91 mg 、 458 . 47 μ mol) 、 *rac* (1 R , 3 R) - 3 - メトキシシクロペンタン - 1 - アミン塩酸塩 (69 . 52 mg 、 458 . 47 μ mol) 及びエチルビス (プロパン - 2 - イル) アミン (178 . 08 mg 、 1 . 38 mmol 、 240 . 0 μ L 、 3 . 0 当量) の混合物を 100 °C で 18 時間加熱し、次いで冷却し、HPLC (2 ~ 10 分 30 ~ 60 H₂O - MeOH + NH₃ ; フロー 30 mL / 分 ; (搭載ポンプ 4 . 0 mL メタノール) 、カラム : sun fire C18) によって精製して *rac* 6 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) - N - ((1 R , 3 R) - 3 - メトキシシクロペンチル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (4 3) (16 . 6 mg 、 95 . 0 % の純度、30 . 77 μ mol 、 6 . 7 % の収率) を黄色のゴム状物として得た。LCMS (ESI) : 計算値 [M+1] 513 . 3 実測値 [M+1] 513 . 2 。

30

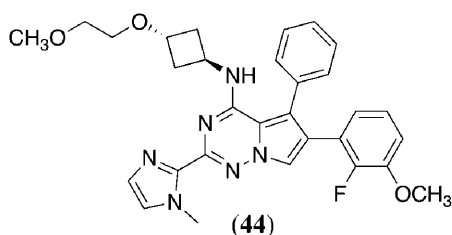
【 0 7 0 5】

実施例 4 4 : 化合物 4 4 の合成

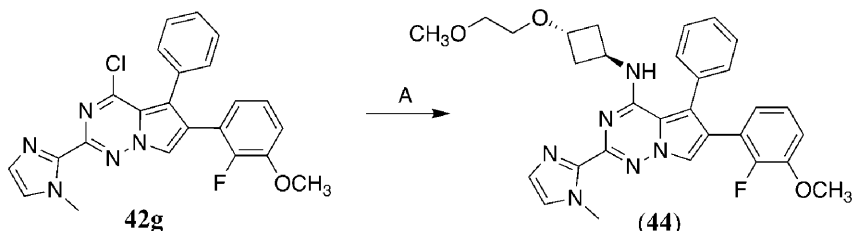
40

50

【化 1 0 4】



10



【 0 7 0 6】

工程 A：6-（2-フルオロ-3-メトキシフェニル）-N-（（1r, 3r）-3-（2-メトキシエトキシ）シクロブチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（44）。

20

【 0 7 0 7】

DMSO（5 mL）中の4-クロロ-6-（2-フルオロ-3-メトキシフェニル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン42 g（250.0 mg、576.22 μmol）、（1r, 3r）-3-（2-メトキシエトキシ）シクロブタン-1-アミン（83.76 mg、576.85 μmol）及びエチルビス（プロパン-2-イル）アミン（223.66 mg、1.73 mmol）の混合物を100℃で18時間加熱し、次いで冷却し、HPLC（2～10分 40～70% H₂O-アセトニトリル+NH₃；搭載ポンプ4.0 mLメタノール）、カラム：sun fire C18）によって精製して6-（2-フルオロ-3-メトキシフェニル）-N-（（1r, 3r）-3-（2-メトキシエトキシ）シクロブチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（44）（20.8 mg、95.0%の純度、36.42 μmol、6.3%の収率）を薄茶色のゴム状物として得た。LCMS（ESI）：計算値[M+1] 433.2 実測値[M+1] 433.2 ¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 1.85（m, 2H），2.37（m, 2H），3.35（s, 3H），3.45（m, 2H），3.51（m, 2H），3.86（s, 3H），3.99（quin, 1H），4.10（s, 3H），4.65（quin, 1H），6.67（dd, 1H），6.90（m, 2H），7.09（d, 1H），7.20（m, 1H），7.45（m, 5H），7.89（d, 1H）。

30

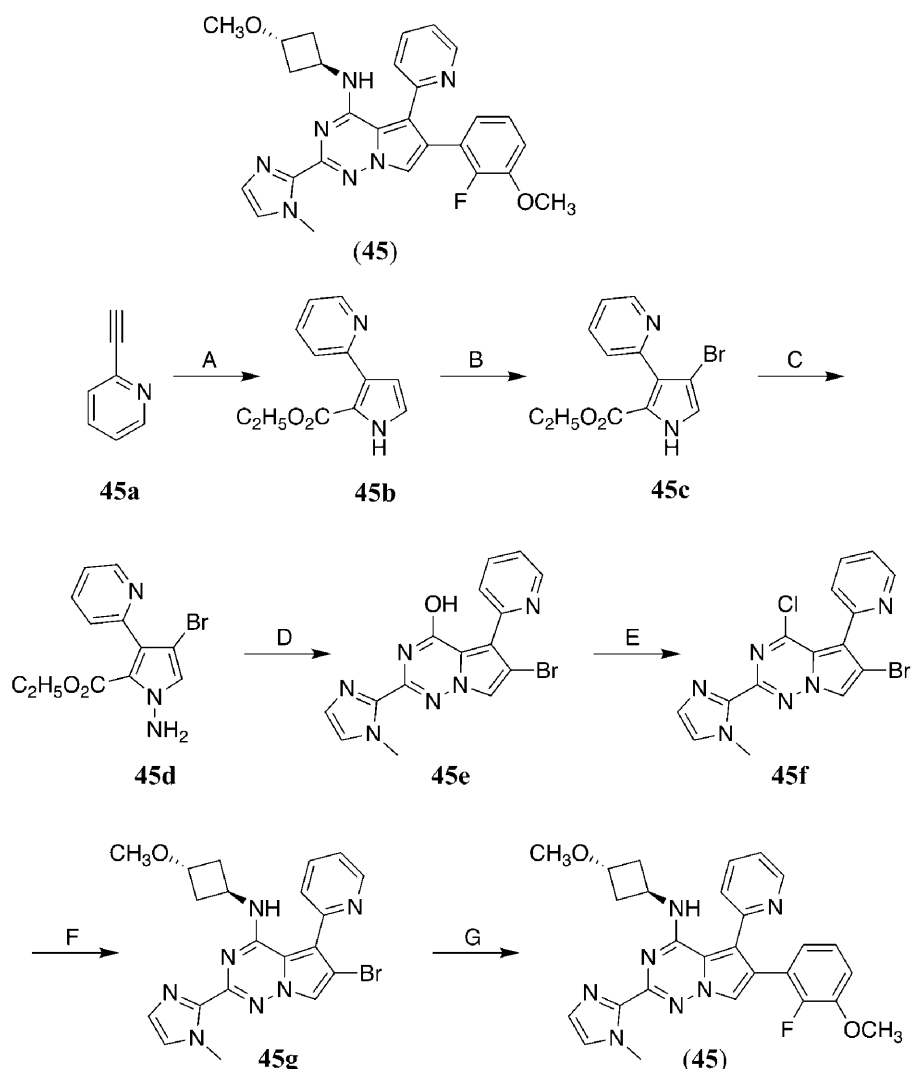
40

【 0 7 0 8】

実施例 45：化合物 45 の合成

50

【化 1 0 5】



10

20

30

【0 7 0 9】

工程 A：エチル 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 4 5 b。

【0 7 1 0】

NMP (400 mL) 中の 2 - エチニルピリジン 4 5 a (38.0 g、368.5 mmol) の溶液に、炭酸銀 (10.16 g、36.85 mmol) 及びエチル 2 - イソシアノアセテート (50.02 g、442.2 mmol) を Ar 下で添加した。反応混合物を 80℃で一晩攪拌し、次いで冷却し、濾過した。水 (300 mL) を濾液に添加し、DCM で 1 回 (400 mL) 抽出した。DCM を水 (10 * 150 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、溶媒混合物としてヘキサン - MtBE) によって精製してエチル 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 4 5 b (53.0 g、92.9% の純度、227.7 mmol、61.8% の収率) を得た。

40

【0 7 1 1】

工程 B：エチル 4 - ブロモ - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 4 5 c。

【0 7 1 2】

DMF (100 mL) 中のエチル 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 4 5 b (11.5 g、53.18 mmol) の溶液に、N - ブロモスク

50

シンイミド (8.52 g、47.86 mmol) を氷での冷却下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水 (200 mL) に注いだ。生成物を TBME (3 × 100 mL) で抽出し、組み合わせた TBME を水 (5 × 50 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 4-ブロモ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 45c (11.3 g、68.4% の純度、26.19 mmol、49.2% の収率) を得た。

【0713】

工程 C: エチル 1-アミノ-4-ブロモ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 45d。

【0714】

DMF (150 mL) 中のエチル 4-ブロモ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 45c (15.7 g、53.2 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (2.77 g、115.26 mmol) を 0 °C で添加した。1 時間後、DMF 中の O-(2,4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (13.77 g、69.16 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc (3 × 75 mL) で抽出し、組み合わせた EtOAc を水 (7 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 1-アミノ-4-ブロモ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 45d (16.0 g、49.6% の純度、25.59 mmol、48.1% の収率) を得た。

【0715】

工程 D: 6-ブロモ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 45e。

【0716】

ジオキサン (200 mL) 中のエチル 1-アミノ-4-ブロモ-3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 45d (16.0 g、51.59 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (5.53 g、51.59 mmol) の混合物に水素化ナトリウム (4.13 g、171.96 mmol) を氷で冷却しながら添加した。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて 6-ブロモ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 45e (14.5 g、49.3% の純度、19.26 mmol、37.3% の収率) を得た。

【0717】

工程 E: 6-ブロモ-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 45f。

【0718】

出発物質 6-ブロモ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 45e (14.5 g、39.06 mmol) を塩化ホスホリル (59.89 g、390.62 mmol、36.41 mL、10.0 当量) に懸濁し、反応混合物を 100 °C で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、NaHCO₃ の水溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム (3 × 50 mL) で抽出し、蒸発させて 6-ブロモ-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 45f (8.0 g、51.2% の純度、10.51 mmol、26.9% の収率) を得た。

【0719】

工程 F: 6-ブロモ-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル) ピロロ [2,

10

20

30

40

50

1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン 45 g。

【0720】

DMSO (5 mL) 中の 6-ブロモ-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 45 f (298.45 mg、765.97 μ mol)、(1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (105.4 mg、765.98 μ mol) 及びエチルビス(プロパン-2-イル)アミン (296.8 mg、2.3 mmol、400.0 μ L、3.0 当量) の混合物を 100°C で 18 時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、HPLC (2~10 分 50~85% H₂O-メタノール+NH₃; フロー 30 mL/分; (搭載ポンプ 4.0 mL のメタノール)、カラム: sun fire C18) によって精製して 6-ブロモ-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン 45 g (29.5 mg、98.0% の純度、63.63 μ mol、8.3% の収率) を得た。

10

【0721】

工程 G: 6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (45)。

20

【0722】

6-ブロモ-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン 45 g (30.0 mg、66.03 μ mol)、2-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸 (13.47 mg、79.27 μ mol)、炭酸セシウム (43.05 mg、132.12 μ mol) 及び Pd(dppf)Cl₂ (5.39 mg、6.61 μ mol) を脱気ジオキサン (1.0 mL) に Ar 下で溶解した。0.05 mL の水をシリンジを介して添加した。反応混合物を 80°C に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (2~10 分 10~70% H₂O-メタノール+FA; フロー 30 mL/分; (搭載ポンプ 4.0 mL のメタノール)、カラム: sun fire C18) によって精製した。6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (45) (2.4 mg、4.8 μ mol、7.3% の収率) が薄茶色の固体として得られた。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 500.2 実測値 [M+1] 500.0。

30

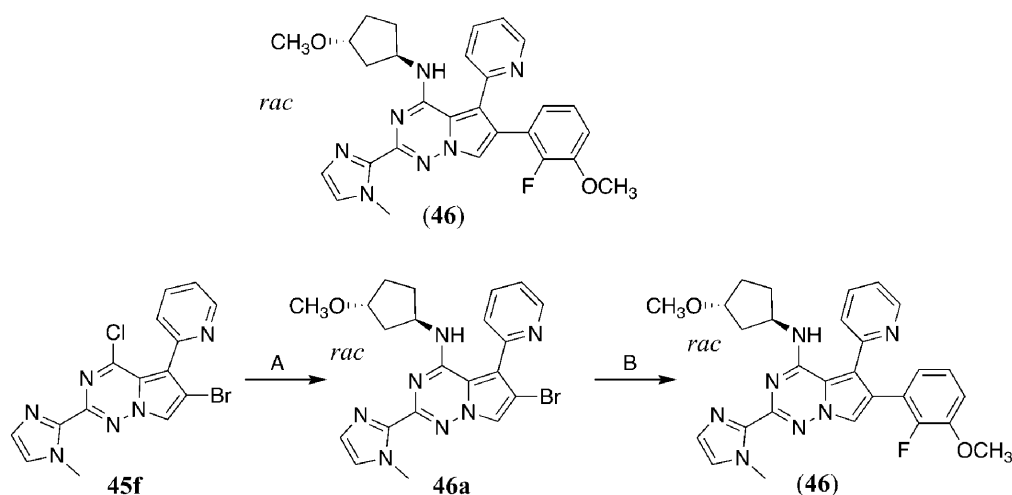
【0723】

実施例 46: 化合物 46 の合成

40

50

【化 1 0 6】



10

【0724】

工程 A : *rac* 6-ブromo-N-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 46a。

20

【0725】

DMSO (5 mL) 中の 6-ブromo-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 45f (実施例 45、工程 E に記載されているように調製した) (300.0 mg、769.95 μ mol)、*rac* (1R,3R)-3-メトキシシクロペンタン-1-アミン (88.77 mg、770.79 μ mol) 及びエチルビス(プロパン-2-イル)アミン (298.86 mg、2.31 mmol) の混合物を 100℃ で 18 時間加熱し、次いで冷却し、HPLC (2~10 分 50~85% H_2O -メタノール + NH_3 ; フロー 30 mL/分; (搭載ポンプ 4.0 mL メタノール)、カラム: sun fire C18) によって精製して *rac* 6-ブromo-N-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 46a (46.7 mg、97.7% の純度、97.42 μ mol、12.6% の収率) を得た。

30

【0726】

工程 B : *rac* 6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (46)。

【0727】

rac 6-ブromo-N-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 46a (47.0 mg、100.35 μ mol)、2-フルオロ-3-メトキシフェニルボロン酸 (20.45 mg、120.36 μ mol)、炭酸セシウム (65.36 mg、200.59 μ mol) 及び Pd(dppf) Cl_2 (8.19 mg、10.03 μ mol) を脱気ジオキサン (1.0 mL) に Ar 下で溶解した。0.05 mL の水をシリンジを介して添加した。反応混合物を 80℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣を HPLC (2~10 分 55~85% H_2O -メタノール + NH_3 ; フロー 30 mL/分; (搭載ポンプ 4.0 mL メタノール)、カラム: sun fire C18) によって精製した。*rac* 6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-

40

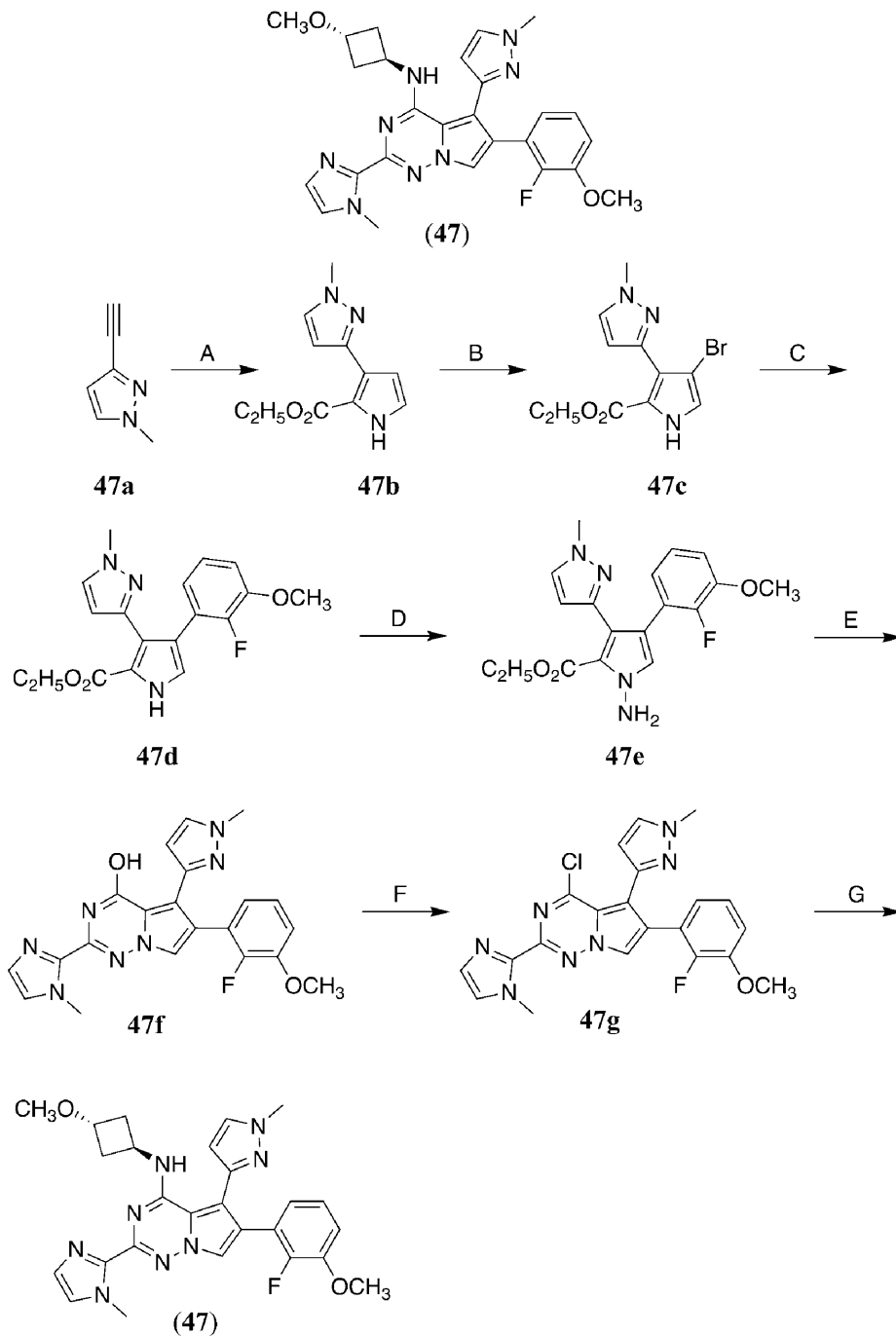
50

N-((1R, 3R)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(46)(0.017g、34.84 μ mol、36.5%の収率)がベージュ色の固体として得られた。LCMS(ESI):計算値[M+1]514.3 実測値[M+1]514.2。

【0728】

実施例47:化合物47の合成

【化107】



【0729】

工程A:エチル3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47b。

10

20

30

40

50

【0730】

NMP (200 mL) 中の3-エチニル-1-メチル-1H-ピラゾール47a (15.0 g、141.34 mmol) の溶液に炭酸銀 (3.9 g、14.13 mmol) 及びエチル2-イソシアノアセテート (20.78 g、183.75 mmol) をアルゴン下で添加した。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、次いで冷却し、濾過した。水 (200 mL) を濾液に添加し、DCMで1回 (200 mL) 抽出した。DCMを水 (10×75 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、溶媒混合物としてヘキサン-MtBE) によって精製してエチル3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47b (7.3 g、91.7%の純度、30.53 mmol、21.6%の収率) を得た。

10

【0731】

工程B：エチル4-ブromo-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレートエチル4-ブromo-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47c。

【0732】

DMF (80 mL) 中のエチル3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47b (7.3 g、33.3 mmol) の溶液にN-ブromosuccinimide (5.93 g、33.3 mmol) を氷での冷却下で部分ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水 (40 mL) に注ぎ、TBME (3×50 mL) で抽出した。組み合わせたTBMEを水 (5×20 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル4-ブromo-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレートエチル4-ブromo-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47c (8.1 g、72.0%の純度、19.56 mmol、58.7%の収率) を得た。

20

【0733】

工程C：エチル4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47d。

【0734】

ジオキサン/H₂O (160 mL / 10 mL) 中のエチル4-ブromo-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレートエチル4-ブromo-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47c (8.1 g、27.17 mmol)、2-フルオロ-3-メトキシフェニル硼酸 (5.08 g、29.88 mmol)、フッ化カリウム (4.74 g、81.5 mmol)、酢酸パラジウム (II) (452.26 mg、2.72 mmol) 及びビス(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスファン (1.95 g、5.43 mmol) の混合物を100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、溶媒混合物としてヘキサン-MtBE) によって精製してエチル4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47d (5.5 g、76.2%の純度、12.21 mmol、44.9%の収率) を得た。

30

40

【0735】

工程D：エチル1-アミノ-4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47e。

【0736】

DMF (75 mL) 中のエチル4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート47d (5.5 g、16.02 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (832.96 mg、34.71 mmol) を0℃で添加した。1時間後、DMF中のO-(2,4-ジニトロ

50

フェニル) ヒドロキシルアミン (4.15 g、20.83 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、組み合わせた EtOAc を水 (7×20 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 1-アミノ-4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 47e (5.6 g、60.1% の純度、9.39 mmol、58.6% の収率) を得た。

【0737】

工程 E: 6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 47f。

10

【0738】

ジオキサン (75 mL) 中のエチル 1-アミノ-4-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 47e (5.6 g、15.63 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (1.67 g、15.63 mmol) の混合物に水素化ナトリウム (1.25 g、52.09 mmol) を氷で冷却しながら添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて 6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 47f (4.5 g、40.8% の純度、4.38 mmol、28% の収率) を得た。

20

【0739】

工程 F: 4-クロロ-6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 47g。

【0740】

出発物質 6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 47f (1.0 g、2.38 mmol) を塩化ホスホリル (3.66 g、23.84 mmol) に懸濁し、エチルビス (プロパン-2-イル) アミン (924.48 mg、7.15 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 100℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、NaHCO₃ の溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム (3×20 mL) で抽出し、蒸発させて 4-クロロ-6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 47g (500.0 mg、40.5% の純度、462.48 μmol、19.4% の収率) を得た。

30

【0741】

工程 G: 6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (47)。

40

【0742】

DMSO (5 mL) 中の 4-クロロ-6-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 47g (500.0 mg、1.14 mmol)、(1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (157.17 mg、1.14 mmol) 及びエチルビス (プロパン-2-イル) アミン (442.86 mg、3.43 mmol) の混合物を 100℃で一晩攪拌した。粗生成

50

物をHPLC（2～10分 30～50% H₂O-MeCN+NH₃；フロー30mL／分（搭載ポンプ4mLのMeCN）；カラム：SunFire C18 100×195マイクロM）によって精製して6-（2-フルオロ-3-メトキシフェニル）-N-（（1*r*, 3*r*）-3-メトキシシクロブチル）-2-（1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル）-5-（1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-*f*] [1,2,4] トリアジン-4-アミン（47）（34.9mg、95.0%の純度、65.97μmol、5.8%の収率）を薄茶色の固体として得た。LCMS（ESI）：計算値[M+1] 503.2 実測値[M+1] 503.2。¹H NMR（DMSO-*d*₆, 400 MHz）δ 2.40（*m*, 4H），3.18（*s*, 3H），3.87（*s*, 3H），3.95（*m*, 6H），4.15（*m*, 1H），4.65（*m*, 1H），5.51（*m*, 1H），6.93（*dd*, 1H），7.00（*s*, 1H），7.19（*m*, 2H），7.30（*d*, 1H），7.65（*d*, 1H），7.85（*d*, 1H），11.15（*d*, 1H）。

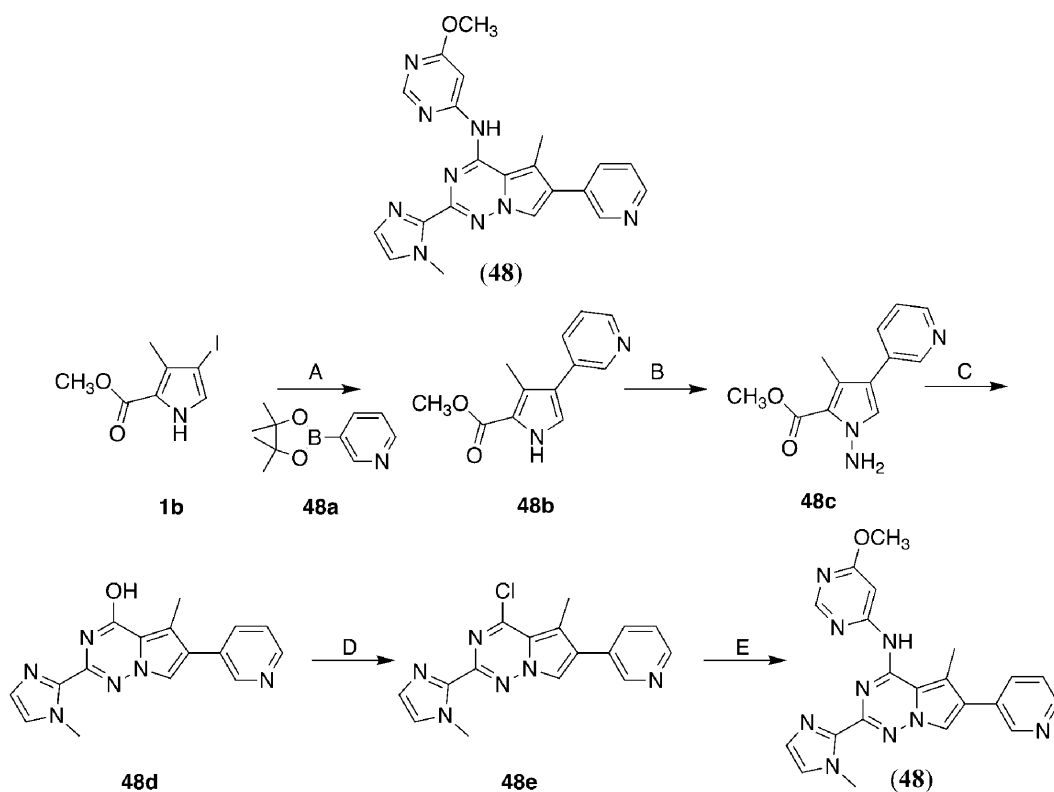
10

【0743】

実施例48：化合物48の合成

【化108】

20



30

【0744】

40

工程A：メチル3-メチル-4-（ピリジン-3-イル）-1*H*-ピロール-2-カルボキシレート48b。

【0745】

ジオキサン／H₂O（20mL／3mL）中のメチル4-ヨード-3-メチル-1*H*-ピロール-2-カルボキシレート1b（実施例1、工程Aに記載されているように調製した）（2.35g、8.87mmol）、3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン48a（2.0g、9.75mmol）、炭酸セシウム（5.78g、17.73mmol）及び[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン付加物（723.97mg、886.53μmol）の混合物を100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した

50

。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、溶媒混合物としてヘキサン-EtOAc）によって精製してメチル3-メチル-4-（ピリジン-3-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート48b（1.0g、84.5%の純度、3.91mmol、44.1%の収率）を得た。

【0746】

工程B：メチル1-アミノ-3-メチル-4-（ピリジン-3-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート48c。

【0747】

DMF（20mL）中のメチル3-メチル-4-（ピリジン-3-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート48b（1g、4.62mmol）の溶液に水素化ナトリウム（240.36mg、10.02mmol）を0℃で添加した。1時間後、DMF中のO-（2,4-ジニトロフェニル）ヒドロキシルアミン（1.2g、6.01mmol）を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。 NH_4Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc（3×20mL）で抽出し、組み合わせたEtOAcを水（7×10mL）で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてメチル1-アミノ-3-メチル-4-（ピリジン-3-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート48c（1.05g、96.8%の純度、4.4mmol、95.1%の収率）を得た。

10

【0748】

工程C：5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール48d

20

【0749】

ジオキサン（30mL）中のメチル1-アミノ-3-メチル-4-（ピリジン-3-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート48c（1.05g、4.54mmol）及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル（486.4mg、4.54mmol）の混合物に水素化ナトリウム（363.24mg、15.14mmol）を氷で冷却しながら添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌した。 NH_4Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc（3×20mL）で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール48d（1.0g、57.5%の純度、1.88mmol、41.3%の収率）を得た。

30

【0750】

工程D：4-クロロ-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン48e

【0751】

出発物質5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール48d（998.85mg、3.26mmol）を塩化ホスホリル（5.0g、32.61mmol、3.04mL、10.0当量）に懸濁し、反応混合物を100℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、 NaHCO_3 の溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム（3×20mL）で抽出し、蒸発させて4-クロロ-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン48e（600.0mg、79.7%の純度、1.47mmol、45.2%の収率）を得た。

40

【0752】

工程E：N-（6-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（48）。

【0753】

50

DMF (15 mL) 中の 4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 48e (600.0 mg、1.85 mmol) 及び 6-メトキシピリミジン-4-アミン (231.23 mg、1.85 mmol) の混合物に水素化ナトリウム (147.82 mg、6.16 mmol) を氷での冷却下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水に注ぎ、EtOAc (3×15 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 下で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を HPLC (2~10分 30~80% H₂O-MeCN; フロー 30 mL/分 (搭載ポンプ 4 mL の MeCN)、カラム: SunFire 100×19 mm、5 マイクロM) によって精製して N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (48) (27.1 mg、95.0% の純度、62.27 μmol、3.4% の収率) を桃色の固体として得た。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 414.2 実測値 [M+1] 414.2。

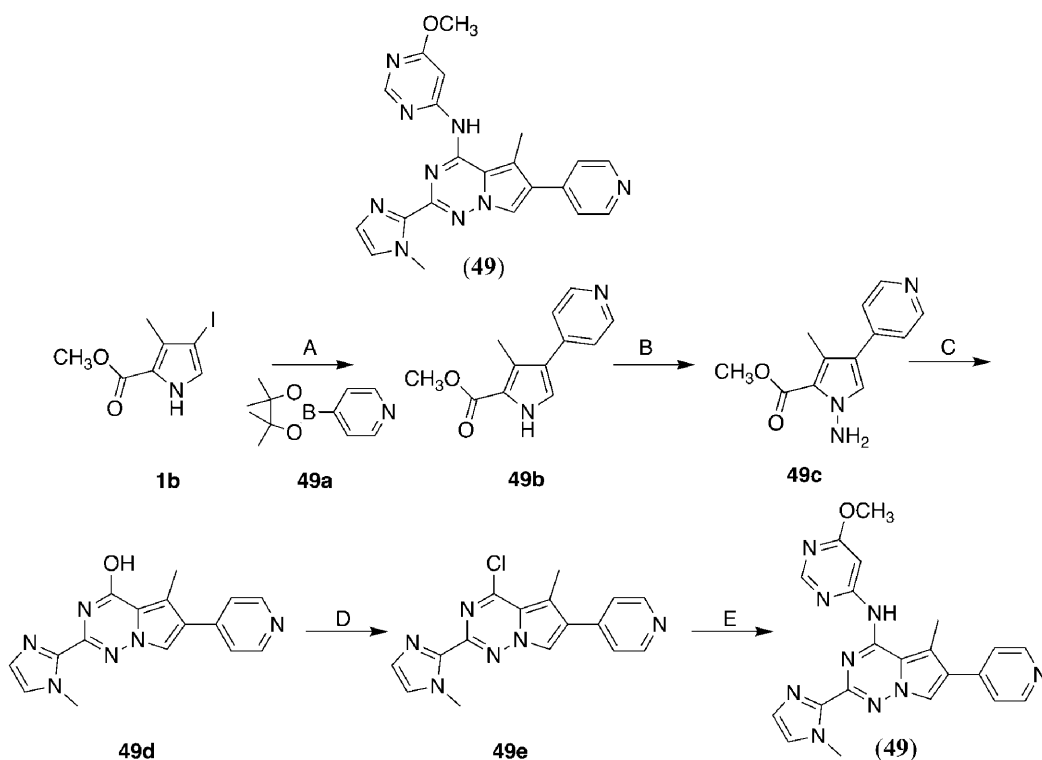
10

【0754】

実施例 49: 化合物 49 の合成

【化109】

20



30

【0755】

工程 A: メチル 3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 49b。

【0756】

ジオキサン/H₂O (20 mL/3 mL) 中のメチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1b (実施例 1、工程 A に記載されているように調製した) (3.0 g、11.32 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン 49a (2.55 g、12.45 mmol)、炭酸セシウム (7.38 g、22.64 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (924.51 mg、1.13 mmol) の混合物を 100℃ でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した

50

。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製してメチルメチル3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート49b(850.0mg、83.8%の純度、3.29mmol、29.1%の収率)を得た。

【0757】

工程B：メチル1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート49c。

【0758】

DMF(20mL)中のメチル3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート49b(849.98mg、3.93mmol)の溶液に水素化ナトリウム(204.38mg、8.52mmol)を0℃で添加した。1時間後、DMF中のO-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(1.02g、5.11mmol)を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Clの水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc(3×25mL)で抽出し、組み合わせたEtOAcを水(7×15mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてメチル1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート49c(760.0mg、68.8%の純度、2.26mmol、57.5%の収率)を得た。

【0759】

工程C：5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール49d

【0760】

ジオキサン(20mL)中のメチル1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート49c(760.21mg、3.29mmol)及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(352.12mg、3.29mmol)の混合物に水素化ナトリウム(262.97mg、10.96mmol)を氷で冷却しながら添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌した。NH₄Clの水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc(3×20mL)で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール49d(720.0mg、82.2%の純度、1.93mmol、58.8%の収率)を得た。

【0761】

工程D：4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン49e

【0762】

出発物質5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール49d(719.66mg、2.35mmol)を塩化ホスホリル(3.6g、23.5mmol、2.19mL、10.0当量)に懸濁し、反応混合物を100℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、NaHCO₃の溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム(3×20mL)で抽出し、蒸発させて4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン49e(60.0mg、53.7%の純度、99.21μmol、4.2%の収率)を得た。

【0763】

工程E：N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(49)。

【0764】

DMF (5 mL) 中の 4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン49e (60.01 mg、184.79 μ mol) 及び 6-メトキシピリミジン-4-アミン (23.12 mg、184.79 μ mol) の混合物に水素化ナトリウム (14.78 mg、615.98 μ mol) を氷での冷却下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水に注ぎ、EtOAc (3×10 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 下で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を HPLC (2~10 分 50~85% H₂O-メタノール+NH₃; フロー 30 mL/分 (搭載ポンプ 4 mL の MeCN)、カラム: SunFire 100×19 mm、5 マイクロM) によって精製して N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (49) (4.3 mg、95.0% の純度、9.88 μ mol、5.3% の収率) を薄茶色のゴム状物として得た。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 414.2 実測値 [M+1] 414.2。

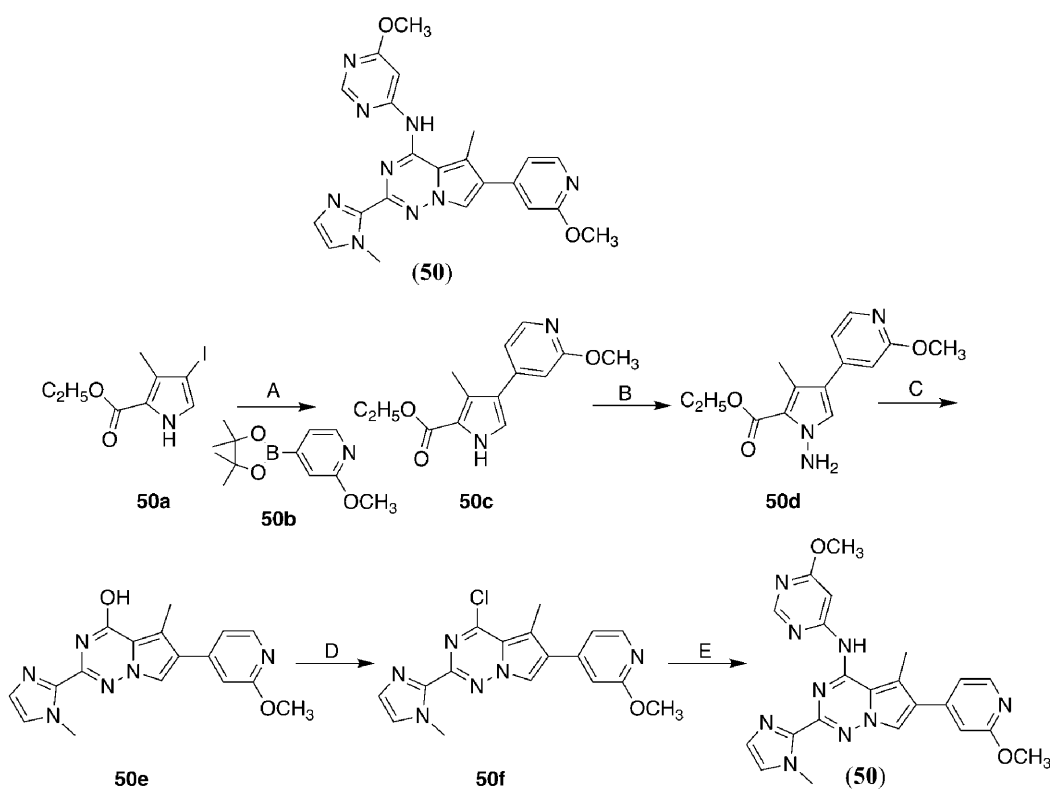
10

【0765】

実施例 50: 化合物 50 の合成

【化110】

20



30

40

【0766】

工程 A: エチル 4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50c。

【0767】

エチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50a (メチル 3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1a の代わりにエチル 3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレートから開始したことを除き、実施例 1、工程 A におけるメチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 1b のように調製した) (4.5 g、16.12 mmol)、2-メトキシ-4-(4,4,5,

50

5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン50b(4.55g、19.35mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.32g、1.61mmol)及び炭酸セシウム(10.51g、32.25mmol)を脱気ジオキサン(90mL)にAr下で懸濁した。4.5mLの水をシリンジを介して添加した。反応混合物を80℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、20:1から1:2のHex:EtOAcによって溶出される)によって精製した。エチル4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート50c(1.0g、3.84mmol、23.8%の収率)が薄黄色の粉末として得られた。

【0768】

10

工程B:エチル1-アミノ-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート50d。

【0769】

DMF(20mL)(199.82mg、8.33mmol)中のエチル4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート50c(1.0g、3.84mmol)の溶液に水素化ナトリウムを0℃で添加した。1時間後、DMF中のO-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(994.8mg、5.0mmol)を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Clの水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc(3×25mL)で抽出し、組み合わせたEtOAcを水(7×15mL)で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル1-アミノ-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート50d(1.1g、80.9%の純度、3.23mmol、84.1%の収率)を得た。

20

【0770】

工程C:6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール50e。

【0771】

水素化ナトリウム(319.64mg、13.32mmol)(鉱油に60%)をジオキサン(5mL)中のエチル1-アミノ-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート50d(1.1g、4.0mmol)及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(428.01mg、4.0mmol)の溶液に(3分間で)部分ずつ添加した。反応混合物を加熱して還流し、この温度で16時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×10mL)によって洗浄し、真空中で乾燥させた。6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール50e(400.0mg、1.19mmol、29.8%の収率)が得られた。

30

【0772】

40

工程D:4-クロロ-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン50f。

【0773】

6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール50e(150.0mg、445.97μmol)を塩化ホスホリル(819.4mg、5.34mmol、500.0μL、12.0当量)に溶解した。混合物を100℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水(5mL)に注ぎ、K₂CO₃によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×5mL

50

）によって洗浄し、真空で乾燥させた。4-クロロ-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン50f(100.0mg、80.0%の純度、225.48 μ mol、50.6%の収率)が得られた。

【0774】

工程E：6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(50)。

【0775】

水素化ナトリウム(18.04mg、751.66 μ mol)(鉱油に60%)をDMF(1mL)中の4-クロロ-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン50f(100.0mg、281.85 μ mol)及び6-メトキシピリミジン-4-アミン(28.22mg、225.5 μ mol)の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮水性NH₄Clによってクエンチした。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×3mL)で洗浄し、HPLC(2~10分 40~55% H₂O-MeCN+NH₃; フロー30mL/分(搭載ポンプ4.0mLのMeCN+NH₃); カラム: SunFire 100×19mm、5マイクロM)によって精製した。6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(50)(16.0mg、36.08 μ mol、16%の収率)が黄色の固体として得られた。LCMS(ESI): 計算値[M+1] 444.2 実測値[M+1] 444.2。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.76(s, 3H), 3.14(s, 3H), 3.80-3.85(m, 6H), 6.72(d, 1H), 6.90(m, 2H), 7.12(m, 2H), 7.72(s, 1H), 8.13(d, 1H), 8.32(s, 1H)。

【0776】

実施例51~実施例61: 化合物51~61の合成

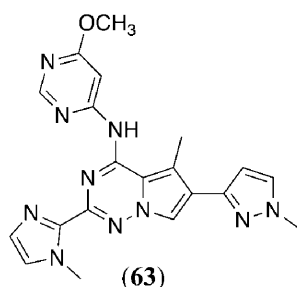
【0777】

実施例1、工程Gに記載の一般的手順に従って、4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン1g(150.0mg、421.56 μ mol)を適切な対応するアミン(505.37 μ mol、1.2eq)で処置して表1に示される実施例化合物(51)~(62)を生成した。化合物(51)~(62)についての分析データもまた、表1に示されている。

【0778】

実施例63: 化合物63の合成

【化111】



【0779】

N-（6-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（63）

【0780】

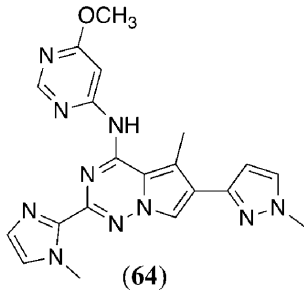
化合物63を本明細書で上述したものと同様に調製した。（100%の純度）LCMS（ESI）：計算値[M+1] 417.2 実測値[M+1] 417.2

【0781】

実施例64：化合物64の合成

【化112】

10



【0782】

20

6-（1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（6-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（64）

【0783】

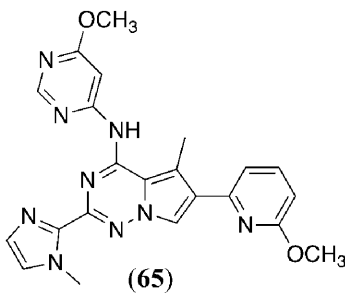
化合物64を本明細書で上述したものと同様に調製した。（97%の純度）LCMS（ESI）：計算値[M+1] 431.2 実測値[M+1] 431.2

【0784】

実施例65：化合物65の合成

【化113】

30



【0785】

40

6-（6-メトキシピリジン-2-イル）-N-（6-メトキシピリミジン-4-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（65）

【0786】

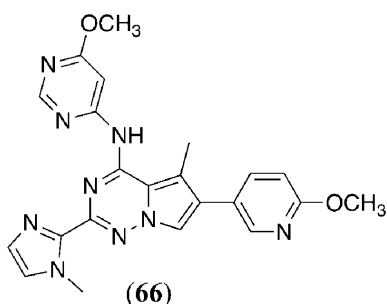
化合物65を本明細書で上述したものと同様に調製した。（100%の純度）LCMS（ESI）：計算値[M+1] 444.2 実測値[M+1] 444.0

【0787】

実施例66：化合物66の合成

50

【化 1 1 4】



10

【0 7 8 8】

6-(6-メトキシピリジン-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(66)

【0 7 8 9】

化合物66を本明細書で上述したものと同様に調製した。(94%の純度)LCMS(ESI):計算値[M+1]444.2 実測値[M+1]444.2。

【0 7 9 0】

実施例67～実施例93:化合物67～93の合成

20

【0 7 9 1】

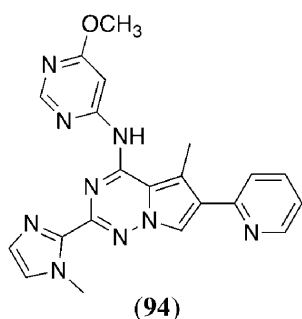
実施例1、工程Gに記載の一般的手順に従って、4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン1g(150.0mg、421.56μmol)を適切な対応するアミン(505.37μmol、1.2eq)で処置して表1に示される実施例化合物(67)～(93)を生成した。化合物(67)～(93)についての分析データもまた、表1に示されている。

【0 7 9 2】

実施例94:化合物94の合成

【化 1 1 5】

30



40

【0 7 9 3】

N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(94)

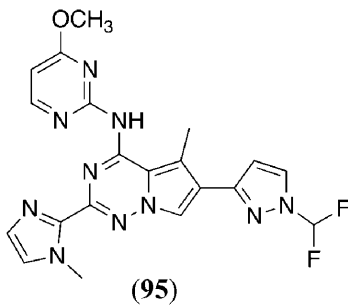
【0 7 9 4】

実施例1、実施例48、実施例49及び実施例50に記載されているものと同様の手順を使用して化合物94を調製した。(100%の純度)LCMS(ESI):計算値[M+1]414.1 実測値[M+1]414.2

【0 7 9 5】

50

実施例 95：化合物 95 の合成
【化 116】



10

【0796】

6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(95)

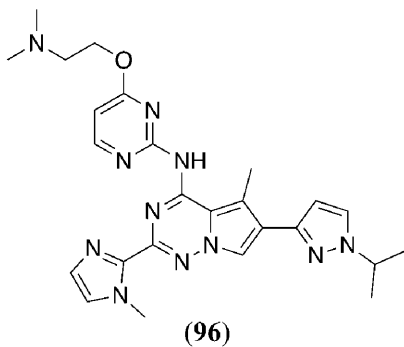
【0797】

実施例 1、実施例 48、実施例 49 及び実施例 50 に記載されているものと同様の手順を使用して化合物 95 を調製した。(95%の純度) LCMS (ESI)：計算値 [M+1] 453.1 実測値 [M+1] 453.2。

20

【0798】

実施例 96：化合物 96 の合成
【化 117】



30

【0799】

N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-2-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(96)

【0800】

前述の実施例に記載されているものと同様の手順を使用して化合物 96 を調製した。

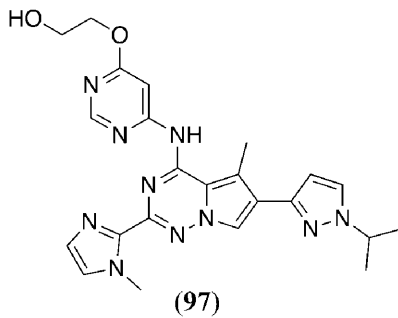
40

【0801】

実施例 97：化合物 97 の合成

50

【化 1 1 8】



10

【0 8 0 2】

2 - ((6 - ((6 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) オキシ) エタン - 1 - オール (9 7)

【0 8 0 3】

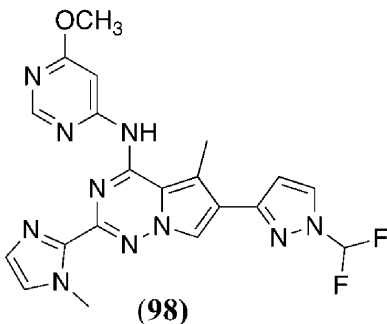
前述の実施例に記載されているものと同様の手順を使用して化合物 9 7 を調製した。

【0 8 0 4】

実施例 9 8 : 化合物 9 8 の合成

20

【化 1 1 9】



30

【0 8 0 5】

6 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (9 8)

【0 8 0 6】

前述の実施例に記載されているものと同様の手順を使用して化合物 9 8 を調製した。

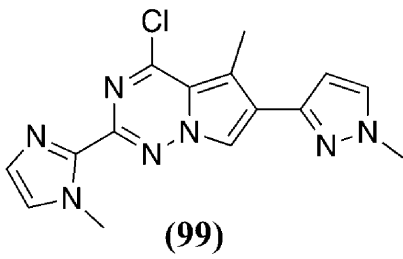
【0 8 0 7】

実施例 9 9 : 化合物 9 9 の合成

40

50

【化 1 2 0】

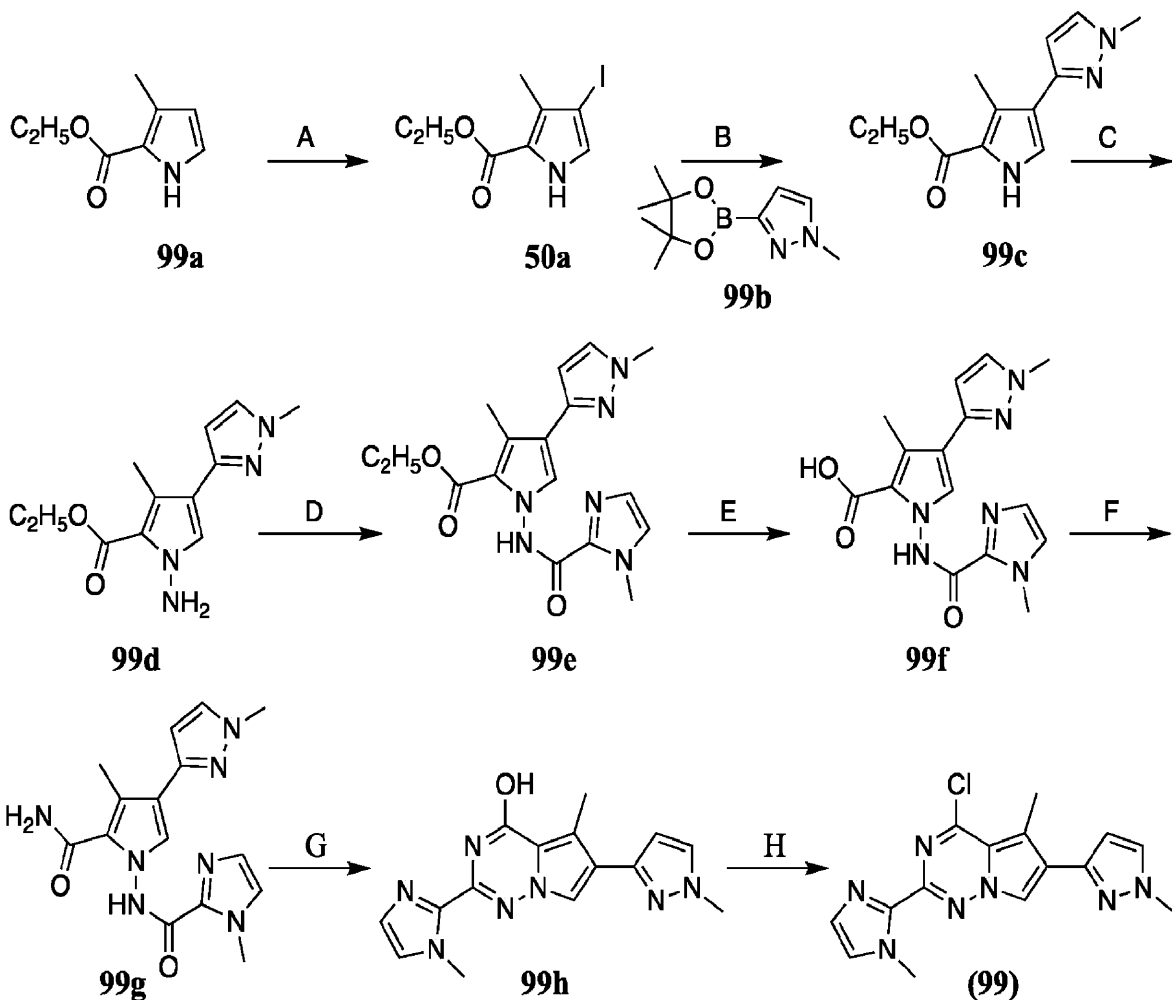


10

【 0 8 0 8】

手順 A :

【化 1 2 1】



20

30

40

【 0 8 0 9】

工程 A : エチル 4 - ヨード - 3 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 5 0 a。

【 0 8 1 0】

DMF (50 mL) 中のエチル 3 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 9 9 a (5.00 g、32.67 mmol) の攪拌溶液に、NIS (6.98 g、31.04 mmol) を 0℃ で部分ずつ添加した。NIS の添加が完了した後、得られた反応混合物を室温で暗所条件下で 4 時間攪拌した。4 時間後、反応混合物をよく攪拌しながら氷冷

50

水に注いだ。沈殿した固体を濾過し、 H_2O ($2 \times 50 \text{ mL}$)、続いてヘキサン ($2 \times 50 \text{ mL}$) で洗浄し、真空中で乾燥させてエチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50a (7.50 g 、 82% の収率) をオフホワイト色の固体として提供した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.90 (br s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (t, 3H)。

【0811】

工程B：エチル 3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99c。

【0812】

1, 4-ジオキササン： H_2O ($5:1$, 200 mL) 中のエチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50a (10.00 g 、 35.98 mmol) の攪拌溶液に Cs_2CO_3 (29.23 g 、 89.92 mmol) を添加し、得られた反応混合物をアルゴンで5分間脱気し、続いて $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.30 g 、 0.05 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 60°C で1時間攪拌した。上記反応混合物に1, 4-ジオキササン (50 mL) 中の1-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 99b (9.73 g 、 46.76 mmol) の溶液を2時間の期間にわたって滴下して添加し、得られた反応混合物を 80°C に16時間加熱した。反応の完了後、すべての揮発性物を減圧下で除去し、粗物質を残し、これをコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 50% 酢酸エチル) によって精製してエチル 3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99c (5.00 g 、 48% の収率) をオフホワイト色の固体として提供した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55 (br s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (t, 3H)。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 $[M+1]$ 234。実測値 $[M+1]$ 234。

【0813】

工程C：エチル 1-アミノ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99d。

【0814】

DMF (100 mL) 中のエチル 3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99c (10.00 g 、 42.91 mmol) の攪拌溶液に、 $t\text{-BuOK}$ (THF中の 1 M 溶液) (5.76 g 、 51.48 mmol) を 0°C で (5分の期間にわたって) 添加し、30分 (同じ温度で) 攪拌し、続いて (アミノオキシ) ジフェニルホスフィンオキシド (11.99 g 、 51.50 mmol) を同じ温度で添加した。添加が完了した後、得られた反応混合物を室温にし、6時間室温で攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (100 mL) でクエンチし、水性層を酢酸エチル ($2 \times 100 \text{ mL}$) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸留除去して粗製エチル 1-アミノ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99d (7.00 g 、粗製物) を提供し、これをいかなる精製もせず次の工程のために使用した。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 $[M+1]$ 249。実測値 $[M+1]$ 249。

【0815】

工程D：エチル 3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99e。

【0816】

10

20

30

40

50

CH₂Cl₂ (140 mL) 中の粗製エチル 1-アミノ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99d (7.00 g、28.22 mmol) の攪拌溶液に DIPEA (12.30 mL、70.56 mmol)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (3.91 g、31.04 mmol)、続いて T₃P (EtOAc 中に 50%) (44.87 mL、70.56 mmol) を 0℃ で添加した。添加が完了した後、得られた反応混合物を室温にし、12 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) でクエンチし、水性層を CH₂Cl₂ (2×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸留除去して粗物質を提供した。得られた粗物質を溶離液としてヘキサン中の 50% 酢酸エチルを使用してコンビフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製してエチル 3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99e (6.00 g、39% {2 工程で} の収率) をオフホワイト色の固体として提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.00 (t, 3H)。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 357。実測値 [M+1] 357。

10

【0817】

20

工程 E: 3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 99f。

【0818】

EtOH: THF: H₂O の混合物 (1:1:1 {180 mL}) 中のエチル 3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99e (6.00 g、16.85 mmol) の攪拌溶液に NaOH (2.69 g、67.4 mmol) を添加し、65℃ に 24 時間加熱した。余剰の溶媒を減圧下で蒸発させ、粘性の塊を残し、これを希 HCl で中和し、沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて粗製 3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 99f (5.50 g、粗製) をオフホワイト色の固体として提供した。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M-1] 327。実測値 [M-1] 327。

30

【0819】

工程 F: N-(2-カルバモイル-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド 99g。

【0820】

DMF (100 mL) 中の粗製 3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボン酸 99f (5.50 g、16.7 mmol) の攪拌溶液に HATU (7.64 g、20.12 mmol)、NH₄Cl (2.68 g、50.3 mmol)、続いて DIPEA (6.48 g、50.3 mmol) を室温で添加し、12 時間攪拌した。反応混合物を H₂O (100 mL) でクエンチし、水性層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸留除去して粗製 N-(2-カルバモイル-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド 99g (10) (7.70 g の粗製物) を茶色の粘性の塊として提供し、これをいかなるさらなる精製もせずに次の工程のために

40

50

用いた。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 [M+1] 326。実測値 [M+1] 326。

【0821】

工程G: 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール99h。

【0822】

EtOH:H₂Oの混合物(1:1; 200mL)中の粗製N-(2-カルバモイル-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド99f(7.70g、23.54mmol)の攪拌溶液にKOH(3.95g、70.64mmol)を添加し、得られた混合物を100℃に16時間加熱した。余剰のEtOHを減圧下で蒸留除去し、水性層を残し; 水性層のpHを希HClで中性に調整し、沈殿した固体を濾過し、水(25mL)で洗浄して粗物質を得た。得られた粗物質をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の50%~100%酢酸エチル)によって精製して5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール99h(2.50g、48%{3工程で}の収率)を淡黄色の固体として提供した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10(s, 1H), 7.90(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.10(s, 1H), 5.60(s, 1H) 4.00(s, 3H), 3.80(s, 3H), 2.60(s, 3H)。MS(ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 310。実測値 [M+1] 310。

【0823】

工程H: 4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(99)。

【0824】

5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール99h(2.00g、6.451mmol)及びPOCl₃(20mL)の混合物を100~110℃で18時間加熱した。余剰のPOCl₃を減圧下で蒸留除去し、粘性の暗茶色の塊を残し、これをCH₂Cl₂(20mL)に希釈し、水性NaHCO₃溶液(50mL)でpH=8~9まで塩基性化した。得られた粗物質をCH₂Cl₂(2×100mL)で再度抽出し、組み合わせた有機層をブライン溶液(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗物質を提供し、これをMTBE(20mL)、続いてヘキサン(20mL)でトリチュレートして4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン化合物(99)(1.50g、71%の収率)を黄色の茶色がかった固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53(s, 1H), 7.79(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.70(s, 1H), 3.99(s, 3H), 3.92(s, 3H), 2.83(s, 3H)。MS(ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 328。実測値 [M+1] 328。

【0825】

手順B:

10

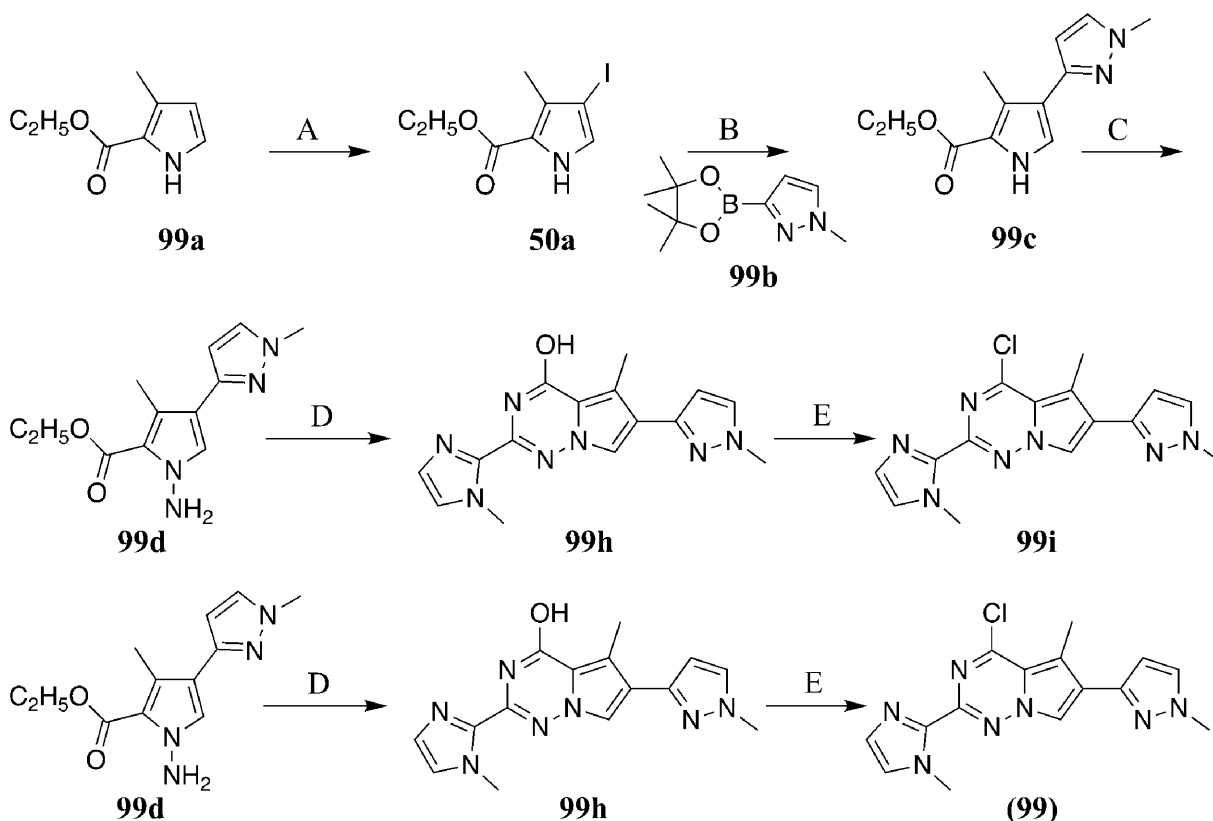
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

20

【0 8 2 6】

工程 A：エチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50 a。

【0 8 2 7】

N-ヨードスクシンイムド (35.62 g、158.31 mmol) を DMF (600 mL) 中のエチル 3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート (1) (25.0 g、163.21 mmol) の溶液に部分ずつ添加した。混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。混合物を氷水に注いだ。形成した沈殿物をセライトを通して濾過し、真空中で乾燥させた。エチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50 a (33.0 g、118.25 mmol、72.5% の収率) が得られた。

30

【0 8 2 8】

工程 B：エチル 3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99 c。

【0 8 2 9】

エチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50 a (21.24 g、76.1 mmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 99 c (19.0 g、91.32 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·2DCM (6.21 g、7.61 mmol) 及び炭酸セシウム (49.59 g、152.2 mmol) を脱気ジオキサン (600 mL) に Ar 雰囲気下で溶解した。30 mL の水をシリンジを介して添加した。反応混合物を 100 °C に加熱し、この温度で 48 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、20:1 から 1:4 の Hex:EtOAc によって溶出される) によって精製した。エチル 3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99 c (7.0 g、30.01 mmol、39.4% の収率) が得られた。

40

50

【0830】

工程C：エチル1-アミノ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート99d。

【0831】

水素化ナトリウム(913.91mg、38.08mmol)(鉱油中に60%)をDMF(10mL)中のエチル3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート99c(4.1g、17.58mmol)の溶液に0℃で部分ずつ添加した。混合物を1時間室温で攪拌した。次いで混合物を0℃に冷却し、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(4.55g、22.85mmol)を部分ずつ添加した。混合物を16時間室温で攪拌した。次いで混合物を氷水に注ぎ、EtOAc(10mL)で希釈し、水(5×5mL)で洗浄し、真空中で乾燥させ、HPLC(0-2-10分 30~50% H₂O/MeOH/0.1NH₄OH、フロー30mL/分(搭載ポンプ4mLのMeOH);カラム:Chromatorex C18 SMB100-5T 100×19mm、5マイクロM)によって精製した。エチル1-アミノ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート99d(3.8g、15.31mmol、87.1%の収率)が得られた。

10

【0832】

工程D：5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール99h。

20

【0833】

水素化ナトリウム(1.48g、61.76mmol)(鉱油中に60%)をジオキサン(20mL)中のエチル1-アミノ-3-メチル-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート99d(4.6g、18.53mmol)及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(2.38g、22.23mmol、2.38mL)の溶液に(3分間で)部分ずつ添加した。反応混合物を還流下で16時間加熱した。次いで、混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×10mL)によって洗浄し、真空中で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン-EtOAc)によって精製した。5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール99h(1.85g、5.98mmol、32.3%の収率)が得られた。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm) 2.65(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.50(d, 1H), 7.12(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.87(d, 1H), 11.04(br s, 1H)。LCMS(ESI): MS計算値[M+1] 310.2。実測値[M+1] 310.2; Rt=1.112分。

30

【0834】

工程E：4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(99)。

40

【0835】

5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール99h(1.85g、5.98mmol)を塩化ホスホリル(9.17g、59.8mmol、5.57mL)に溶解した。混合物を100℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水(5mL)に注ぎ、K₂CO₃によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×20mL)によって洗浄し、真空中で乾燥させた。4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール

50

－２－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン化合物（９９）（１．７ｇ、５．１９ｍｍｏｌ、８６．７％の収率）が得られた。

【０８３６】

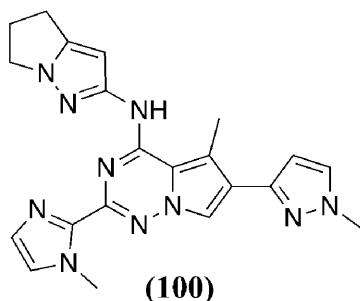
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：ＭＳ計算値〔Ｍ＋１〕３２８．０。実測値〔Ｍ＋１〕３２８．０；Ｒ_t＝１．０１４分。

【０８３７】

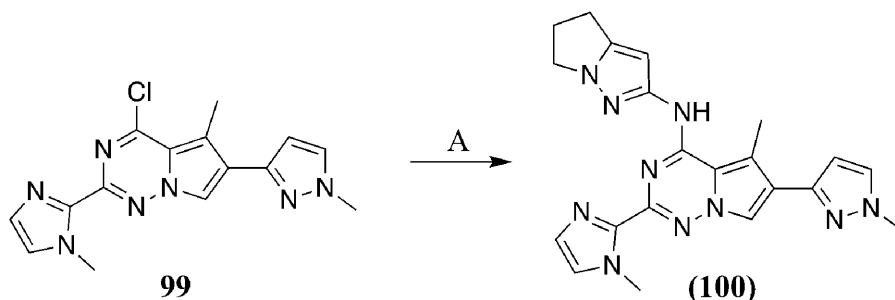
実施例１００：化合物１００の合成

【化１２３】

10



20



【０８３８】

工程Ａ：Ｎ－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ〔１，２－ｂ〕ピラゾール－２－イル）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－アミン（１００）。

30

【０８３９】

０℃の乾燥ＴＨＦ（１ｍＬ）中の５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ〔１，２－ｂ〕ピラゾール－２－アミンＡ１（０．０３３ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１．５０当量）の攪拌溶液に、ＮａＨＭＤＳ（ＴＨＦ中に２．０Ｍ）（０．２ｍＬ、０．３６６ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加し、得られた混合物を室温で１５分間攪拌した。別の丸底フラスコ内で４－クロロ－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン化合物９９（０．０６ｇ、０．１８３ｍｍｏｌ、１．０当量）を乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、次いで上記反応混合物に滴下して添加し、２時間室温で攪拌した。余剰のＴＨＦを蒸留除去し、１０％塩化アンモニウム溶液（２ｍＬ）で希釈し、沈殿した固体を濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄した。得られた固体をアセトニトリル（１５ｍＬ）中で１０分間攪拌し、濾過し、次いで凍結乾燥させてＮ－（５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ〔１，２－ｂ〕ピラゾール－２－イル）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－アミン（１００）（０．０３８ｇ、４２％の収率、９９％の純度）をオフホワイト色の固体として提供した。¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－*d*６）δ ２．２４－２．１４（*m*，２Ｈ），２．５２－２．５５（*m*，１Ｈ），２．６４－２．６０（*m*，１Ｈ），２．７５（*s*，１Ｈ），２．８８（*s*

40

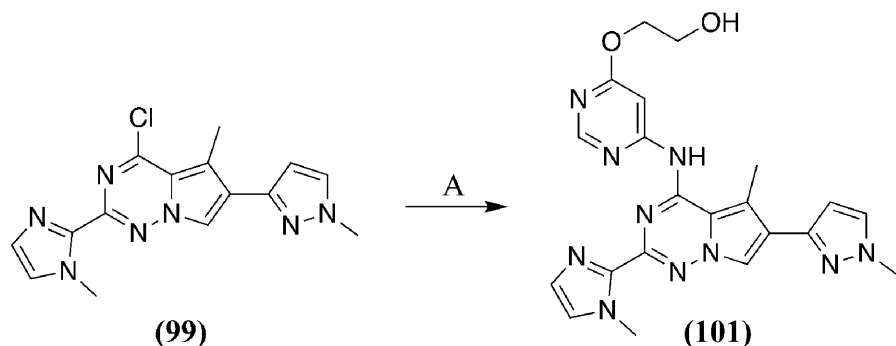
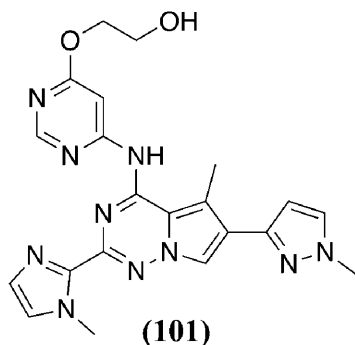
50

, 3 H), 3.52–3.32 (m, 1 H), 3.87–3.86 (s, 3 H), 4.04 (m, 3 H), 4.11–4.09 (m, 1 H), 5.84–5.64 (m, 1 H), 6.42–6.40 (m, 2 H), 7.12–7.06 (m, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.60–7.59 (m, 1 H), 12.63 (br s, 1 H)。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 415。実測値 [M+1] 415。

【0840】

実施例 101: 化合物 101 の合成

【化 124】



【0841】

工程 A: 2-((6-((5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール (101)。

【0842】

0℃の乾燥 DMF (1 mL) 中の 2-((6-アミノピリミジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール A2 (0.043 g、0.278 ミリモル、1.30 当量) の攪拌溶液に NaH (鉱油中に 60%) (0.017 g、0.42 ミリモル、2.0 当量) を添加し、15 分間室温で攪拌し、次いで乾燥 DMF (1 mL) 中の化合物 (99) (0.07 g、0.214 ミリモル、1.0 当量) を上記反応混合物に窒素雰囲気下で滴下して添加した。添加が完了した後、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。2 時間後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (5 mL) でクエンチし、沈殿した固体を濾過した。得られた固体を MeOH:ACN (1:1; 10 mL) の混合物中で 30 分間攪拌した。固体を濾過し、凍結乾燥に供して 2-((6-((5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール化合物 (101) (0.037 g、32% の収率、純度 98%) をオフホワイト色の固体として提供した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆

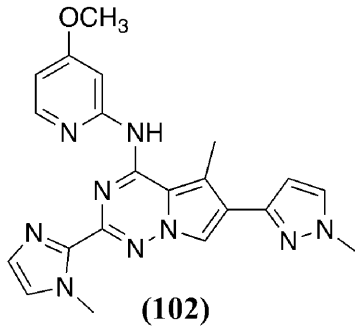
) δ 2.84 (s, 3H), 3.74 (d, $J=8.00$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 6.46–6.51 (m, 1H), 7.10–7.17 (m, 1H), 7.28–7.42 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.79–8.15 (m, 2H), 8.51–8.58 (m, 1H), 14.16 (bs, 1H)。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 $[M+1]$ 447。実測値 $[M+1]$ 447。

【0843】

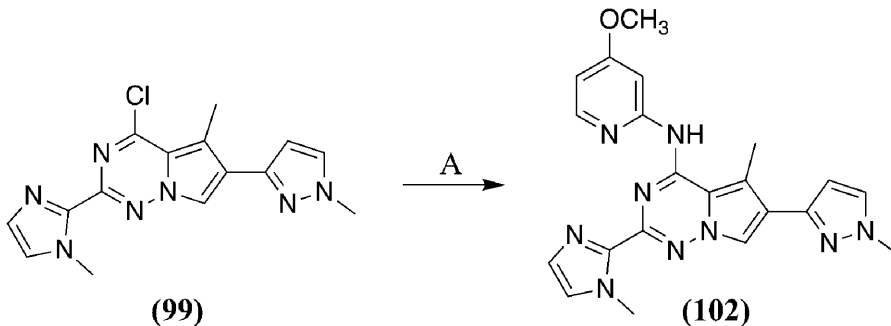
実施例102: 化合物102の合成

【化125】

10



20



30

【0844】

工程A: N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(102)。

【0845】

水素化ナトリウム(40.3mg、1.68mmol)(鉱油に60%)をDMF(1.0mL)中の4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(99)(113.73mg、916.11 μ mol)(実施例99、手順B、工程Eに記載されているように調製した)の溶液に一度に添加した。混合物を周囲温度で0.30分間攪拌した。DMF(2.0mL)中の4-メトキシピリジン-2-アミン(113.73mg、916.11 μ mol)を一度に添加し、16時間攪拌し、次いで濃NH₄Clでクエンチし、HPLC(0-2-9分 48-55-75% MeOH/H₂O+NH₄OH; フロー30mL/分(搭載ポンプ4mL/分 MeOH); カラム: Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19、5マイクロM)によって精製した。N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(102)(36.0mg、79.66 μ mol、17.4%の収率)が黄色の固体として得られた。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 2.81 (s, 3H),

40

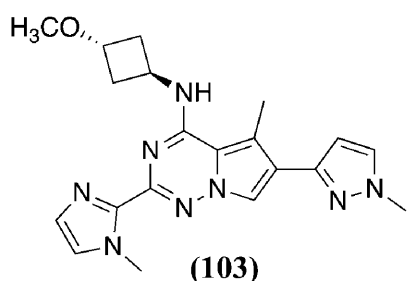
50

3.98 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.75 (m, 2H), 8.41 (m, 2H), NHは観察されない。LCMS (ESI): MS計算値 [M+1] 416.2。実測値 [M+1] 416.2。

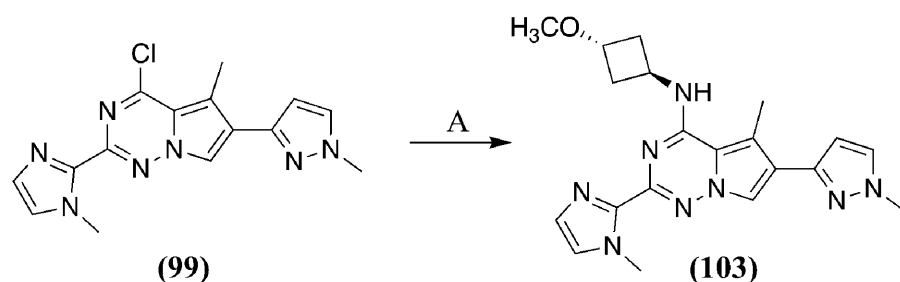
【0846】

実施例103：化合物103の合成

【化126】



10



20

【0847】

工程A：N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン塩酸塩(103)

30

【0848】

DIEA (155.82mg、1.21mmol、210.0μL)をDMF (1mL)中の4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン99 (98.55mg、300.67μmol)及び(1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩(82.75mg、601.34μmol)の溶液に一度に添加した。混合物を100℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。混合物をHPLC (0-2-10分 10~60% H₂O/ACN/0.1HCl、フロー30mL/分 (搭載ポンプ4mLのACN) ; カラム: Chromatorex C18 SMB100-5T 100*19mm、5マイクロM)によって精製した。N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン塩酸塩、化合物(103) (28.7mg、73.13μmol、24.3%の収率、97%の純度)が薄ページユ色のゴム状物として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2.39 (m, 4H), 1.78 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.99 (quin, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H)。LCMS

40

50

(ESI) : MS 計算値 $[M+1]$ 393.2。実測値 $[M+1]$ 393.0。

【0849】

表1における実施例104～実施例111を実施例100に記載されているものと同様の手順を使用して調製した。

【0850】

表1における実施例112～実施例113を実施例101に記載されているものと同様の手順を使用して調製した。

【0851】

表1における実施例114～実施例129を実施例102に記載されているものと同様の手順を使用して調製した。

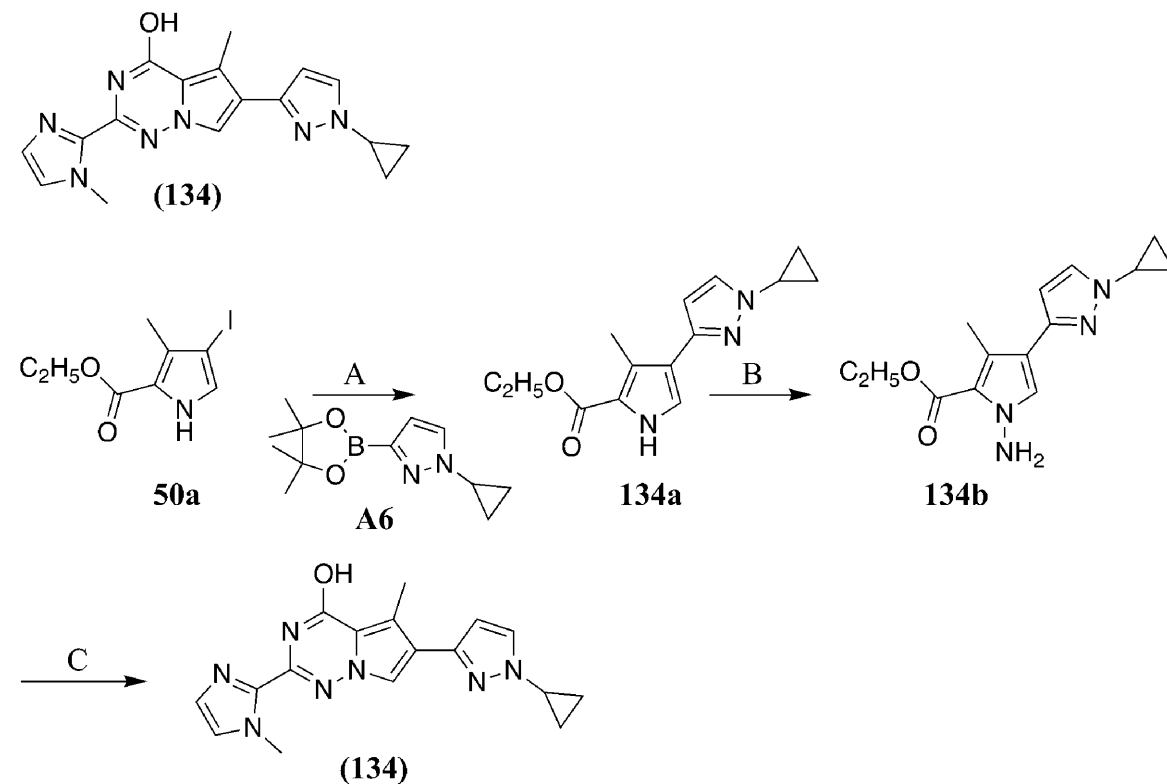
【0852】

表1における実施例130～実施例133を実施例103に記載されているものと同様の手順を使用して調製した。

【0853】

実施例134：化合物134の合成

【化127】



【0854】

工程A：エチル4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート134a。

【0855】

エチル4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート（50a）（実施例99、手順B、工程Aに記載されているように調製した）（4.0g、14.33mmol）、1-シクロプロピル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールA6（3.69g、15.77mmol）、炭酸セシウム（9.34g、28.67mmol）及びPd(dppf)Cl₂・2DCM（1.17g、1.43mmol）を脱気ジオキサン（80mL）にAr下で溶解した。3.8mLの水をシリンジを介して添加した。反応混合物を80℃に加熱し、こ

の温度で16時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（20：1から1：3のHex：EtOAcによって溶出される）によって精製した。エチル4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート134a（2.5g、9.64mmol、67.3%の収率）が暗黄色の油として得られた。

【0856】

工程B：エチル1-アミノ-4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート134b。

【0857】

水素化ナトリウム（98.71mg、4.11mmol）（鉱油に60%）をDMF（10mL）中のエチル4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート134a（640.0mg、2.47mmol）の溶液に0℃で（3分間で）部分ずつ添加した。混合物を30分間この温度で攪拌し、次いでO-（2,4-ジニトロフェニル）ヒドロキシルアミン（491.42mg、2.47mmol）を一度に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、EtOAc（3×20mL）によって3回抽出した。有機相をブラインで5回洗浄し、次いで乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。粗製エチル1-アミノ-4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート134b（700.0mg）が得られ、さらなる精製をせずに次の工程において使用した。

【0858】

工程C：6-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール（134）。

【0859】

水素化ナトリウム（204.18mg、8.51mmol）（鉱油に60%）をジオキサン（10mL）中のエチル1-アミノ-4-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート134b（700.0mg、2.55mmol）及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル（328.08mg、3.06mmol）の溶液に（3分間で）部分ずつ添加した。反応混合物を還流下で16時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水（2×10mL）によって洗浄し、真空中で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン-EtOAc）によって精製した。6-（1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール（134）（100.0mg、298.18μmol、12%の収率（2工程で））が得られた。

【0860】

実施例135：化合物135の合成

10

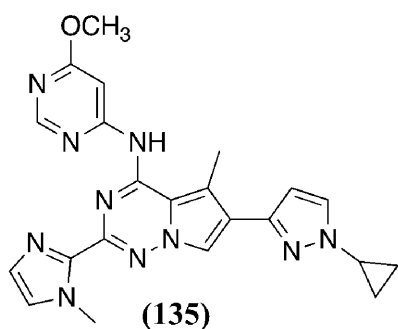
20

30

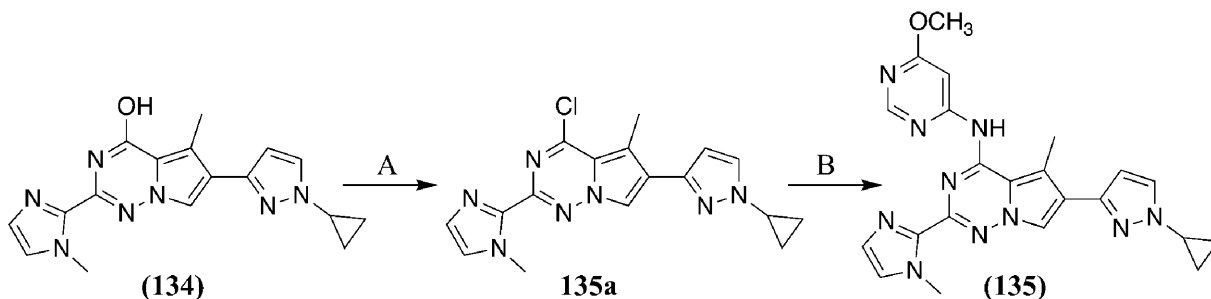
40

50

【化 1 2 8】



10



20

【0 8 6 1】

工程 A：4-クロロ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン135a。

【0 8 6 2】

6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール(134)(100.0mg、298.18 μ mol)を塩化ホスホリル(551.25mg、3.6mmol)に溶解した。混合物を100℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水(5mL)に注ぎ、K₂CO₃によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×5mL)によって洗浄し、真空中で乾燥させた。4-クロロ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン135a(100.0mg、282.64 μ mol、94.3%の収率)が得られ、さらなる精製をせずに次の工程において使用した。

30

【0 8 6 3】

工程 B：6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(135)。

40

【0 8 6 4】

水素化ナトリウム(24.86mg、1.04mmol)(鉱油中に60%)をDMF(1mL)中の4-クロロ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン135a及び6-メトキシピリミジン-4-アミン(70.7mg、565.0 μ mol)の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで濃縮水性NH₄Clによってクエンチした。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×3mL)によって洗浄し、HPLC(0-2-9分 53-60-85%水-MeOH/H₂O+NH₄OH;フロー30mL/分(搭載ポンプ4mLのMeOH);カラム:Chromatorex C18 SMB100-5T 100×19m

50

m、5 μ M) によって精製した。6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(135)(30.0mg、67.8 μ mol、22.7%の収率(2工程で))が黄色の固体として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.01 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 3.90 (m, 7H), 6.45 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.30 (m, 1H)。LCMS (ESI): MS 計算値 [M+1] 443.0。実測値 [M+1] 443.0。Rt=1.134分。

【0865】

ライブラリ化合物のための一般的手順：乾燥DMF(1.5mL)中の水素化ナトリウム(22mg、0.55mmol)(鉱油中の60%分散体)の懸濁液に、DMF(1.0mL)中の適切な対応するアミン(0.45mmol)の溶液を室温で添加した。得られた混合物を30分間室温で攪拌し、続いて4-クロロ-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン135a(80.0mg、226.11 μ mol)を一度に添加した。得られた混合物を40℃で18時間攪拌した。次いで、得られた混合物をMeOH(0.5mL)でクエンチし、HPLC精製に供した。

【0866】

表1における実施例136～実施例150を実施例135、工程Bに記載の一般的手順を使用して調製した。

10

20

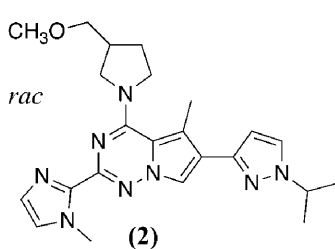
30

40

50

【表 2】

表 1：化合物及び分析データ

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
2	 CH₃O rac (2)	rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	16.0 mg (8.7 %)	100 %	435.3	435.4	(DMSO-d ₆ , 600 MHz) δ 1.45 (d, 6H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 2.51 - 2.55 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.34 - 3.41 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.82 - 3.88 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.52 (hept, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (s, 1H).

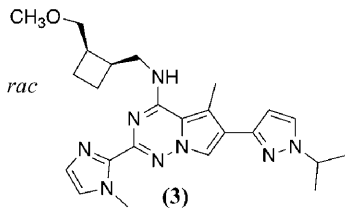
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
3		rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(((1S,2R)-2-(メトキシメチル)シクロブチル)メチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	28.8 mg (15.2 %)	97 %	449 .3	449 .2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.46 (d, 6H), 1.53 - 1.60 (m, 1H), 1.76 - 1.86 (m, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 2H), 2.60 - 2.65 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.74 - 2.82 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.39 (dd, 1H), 3.48 - 3.57 (m, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.48 - 4.57 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.89 (s, 1H).

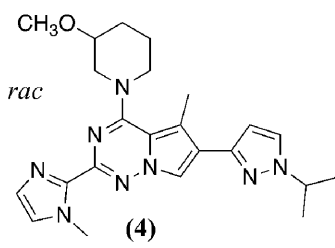
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
4	 <i>rac</i> (4)	rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(3-(オキソ-λ6-メチル)ピペリジン-1-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	21.5 mg (11.5 %)	100 %	435.3	435.1	(CD₃OD, 400 MHz) δ 1.55 (d, 6H), 1.58 - 1.77 (m, 2H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 2.15 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.43 - 3.58 (m, 2H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.06 - 4.10 (m, 1H), 4.58 (hept, 1H), 4.89 (s, 3H), 6.51 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.01 (s, 1H).

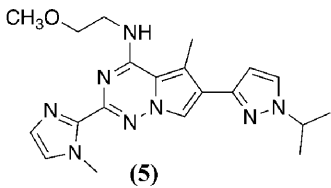
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
5	 (5)	6-(1-イソプロ ピル-1H-ピラ ゾール-3-イ ル)-N-(2-メト キシエチル)-5- メチル-2-(1-メ チル-1H-イミ ダゾール-2-イ ル)ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリア ジン-4-アミン	24.0 mg (14.5 %)	100 %	435 .3	435 .1	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.55 (d, 6H), 1.58 - 1.77 (m, 2H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 2.15 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.43 - 3.58 (m, 2H), 3.77 - 3.86 (m, 1H), 4.06 - 4.10 (m, 1H), 4.58 (hept, 1H), 4.89 (s, 3H), 6.51 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.01 (s, 1H).

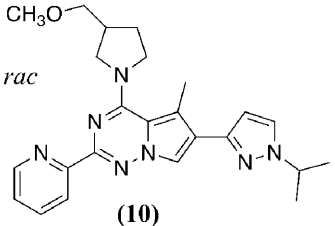
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
10	 CH₃O CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ CH₃ rac (10)	rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	17.6 mg (14.4 %)	100 %	432 .3	432 .2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.47 (d, 6H), 1.67 - 1.79 (m, 1H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 2.55 - 2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H), 3.86 - 3.96 (m, 3H), 4.54 (p, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.93 (td, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

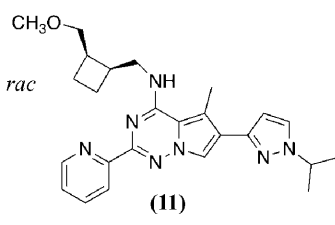
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
11	 (11)	rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(((1S,2R)-2-(メトキシメチル)シクロブチル)アミノ)-5-メチル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	16.0 mg (12.7 %)	100 %	446.3	446.2	DMSO-d ₆ , (400 MHz) δ 1.46 (d, 6H), 1.55 - 1.62 (m, 1H), 1.79 - 1.91 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.76 - 2.88 (m, 1H), 3.31 - 3.31 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 3.74 (t, 1H), 3.98 - 4.07 (m, 1H), 4.50 - 4.58 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.93 - 6.99 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.68 (d, 1H).

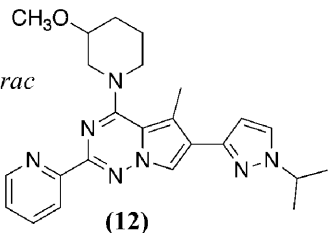
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
12	 (12)	rac 6-(1-イソ プロピル-1H-ピ ラゾール-3-イ ル)-4-(3-メトキ シピペリジン- 1-イル)-5-メチ ル-2-(ピリジン -2-イル)ピロロ [2,1-f][1,2,4]ト リアジン	11.1 mg (9.0 %)	98 %	432 .3	432 .2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.47 (d, 6H), 1.52 - 1.68 (m, 2H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 2.00 - 2.08 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 3.21 - 3.28 (m, 4H), 3.37 - 3.54 (m, 2H), 3.74 - 3.82 (m, 1H), 4.05 - 4.14 (m, 1H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.70 (d, 1H).

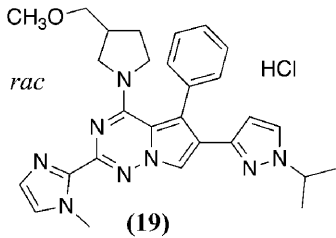
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
19	 <i>rac</i> 6-(1-イソ プロピル-1H-ピ ラゾール-3-イ ル)-4-(3-(メト キシメチル)ピ ロリジン-1-イ ル)-2-(1-メチル -1H-イミダゾ ール-2-イル)-5- フェニルピロ ロ[2,1-f][1,2,4] トリアジン塩 酸塩 (19)	<i>rac</i> 6-(1-イソ プロピル-1H-ピ ラゾール-3-イ ル)-4-(3-(メト キシメチル)ピ ロリジン-1-イ ル)-2-(1-メチル -1H-イミダゾ ール-2-イル)-5- フェニルピロ ロ[2,1-f][1,2,4] トリアジン塩 酸塩	10.0 0 mg (1.40 %)	100 %	497 .3	497 .4	(CD₃OD, 400 MHz,) δ 1.45 - 1.59 (m, 7H), 1.78 - 1.92 (m, 1H), 2.26 - 2.38 (m, 1H), 2.75 - 2.98 (m, 1H), 3.07 - 3.17 (m, 1H), 3.20 - 3.31 (m, 5H), 3.40 - 3.55 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 4.54 (p, 1H), 5.55 (d, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.18 (s, 1H).

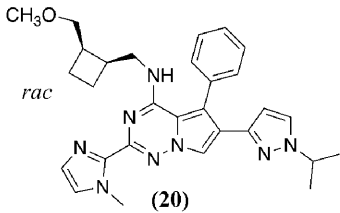
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
20		rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(((1S,2R)-2-(メトキシメチル)シクロブチル)メチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	23.0 0 mg (3.00%)	100%	511.3	511.2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.36 (d, 6H), 1.43 - 1.57 (m, 2H), 1.73 - 1.83 (m, 1H), 1.85 - 1.92 (m, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.15 - 3.20 (m, 1H), 3.38 - 3.44 (m, 1H), 3.52 - 3.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.39 - 4.46 (m, 1H), 5.31 - 5.35 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.98 (d, 1H).

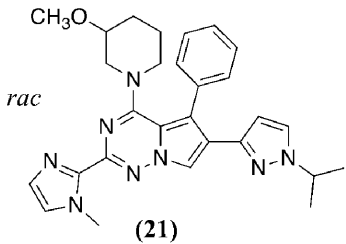
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
21	 (21)	rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-メトキシピペリジン-1-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	6.40 mg (1.80 %)	96 %	497.3	497.2	(cd ₃ od, 400 MHz) δ 1.09 - 1.20 (m, 1H), 1.28 - 1.46 (m, 2H), 1.50 (dd, 6H), 1.78 - 1.87 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.08 - 3.18 (m, 4H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 3.65 - 3.72 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.51 (p, 1H), 5.67 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 8.08 (s, 1H).

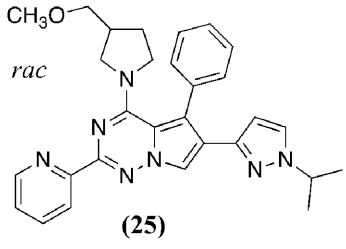
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
25	 (25)	rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(3-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	20.0 mg (2.80 %)	100 %	494 .3	494 .2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.38 (d, 6H), 1.65 - 1.78 (m, 1H), 2.18 - 2.28 (m, 1H), 2.78 - 2.92 (m, 1H), 3.01 - 3.14 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.26 - 3.31 (m, 2H), 3.37 - 3.41 (m, 1H), 4.40 - 4.49 (m, 1H), 5.56 (d, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 5H), 7.46 - 7.51 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.68 - 8.73 (m, 1H).

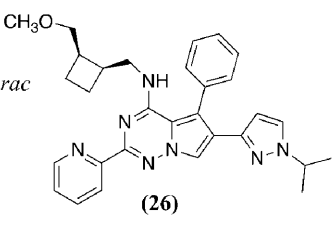
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
26		rac 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(((1S,2R)-2-(メトキシメチル)シクロブチル)メチル)-5-フェニル-2-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	10.9 0 mg (1.40 %)	98 %	508 .3	508 .5	(CD ₃ OD, 400 MHz,) δ 1.48 (d, 6H), 1.52 - 1.69 (m, 2H), 1.86 - 2.08 (m, 2H), 2.44 - 2.56 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.45 (t, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 4.49 (hept, 1H), 5.60 (d, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 3H), 7.49 - 7.53 (m, 4H), 7.98 (t, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

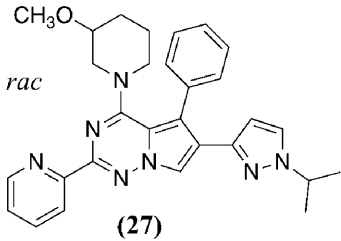
10

20

30

40

50

実施 例	構造	名称	量 (収 率)*	純 度	計 算 値 [M +1]	実 測 値 [M +1]	¹ H NMR
27	 (27)	rac 6-(1-イソ プロピル-1H-ピ ラゾール-3-イ ル)-4-(3-メトキ シピペリジン- 1-イル)-5-フェ ニル-2-(ピリジ ン-2-イル)ピロ ロ[2,1-f][1,2,4] トリアジン	20.7 0 mg (3.50 %)	100 %	494 .3	494 .4	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.02 - 1.12 (m, 1H), 1.20 - 1.28 (m, 1H), 1.40 (d, 6H), 1.42 - 1.52 (m, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 1H), 2.72 - 2.81 (m, 1H), 2.89 - 2.96 (m, 1H), 2.99 - 3.08 (m, 4H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.63 - 3.71 (m, 1H), 4.41 - 4.49 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.36 - 7.45 (m, 5H), 7.48 - 7.53 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.97 (t, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.72 (d, 1H).

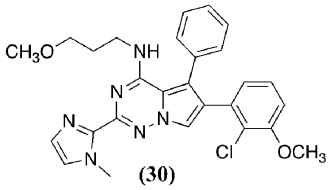
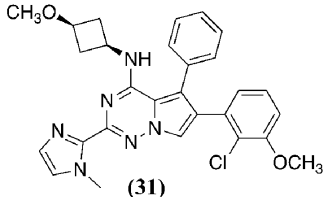
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
30	 (30)	6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-N-(3-メトキシプロピル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	20.40 mg (3.70 %)	100 %	503.2	503.2	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ (ppm) 1.68 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.80 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.53 (m, 6H), 7.89 (s, 1H).
31	 (31)	6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-N-((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	11.00 mg (3.80 %)	88 %	515.2	515.2	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.46 - 1.56 (m, 2H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.68 (p, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.46 (p, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 3H), 7.79 (s, 1H).

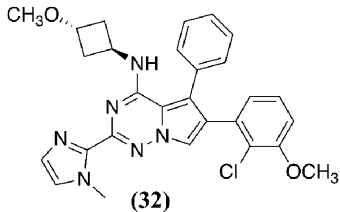
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
32	 (32)	6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	4.70 mg (1.60 %)	97 %	515.2	515.2	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.92 - 2.02 (m, 2H), 2.33 - 2.45 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.88 - 3.94 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.66 - 4.75 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.80 (s, 1H).

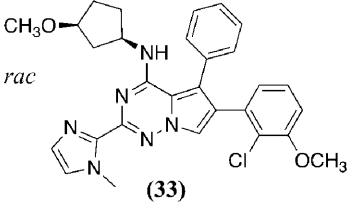
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
33	 CH₃O rac (33)	rac 6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	26.0 0 mg (6.30 %)	100 %	529 .2	529 .2	(DMSO-d ₆ , 500 MHz) δ (ppm) 1.56 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.76 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.88 (s, 1H).

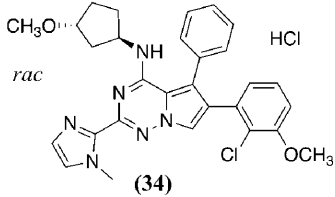
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
34		rac 6-(2-クロロ-3-メトキシフェニル)-N-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩	12.60 mg (3.00 %)	100 %	529.2	529.2	(DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1.16 - 1.28 (m, 1H), 1.38 - 1.47 (m, 1H), 1.52 - 1.62 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.97 - 2.06 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.65 - 3.72 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.53 (q, 1H), 5.45 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.30 (d, 3H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.93 (s, 1H).

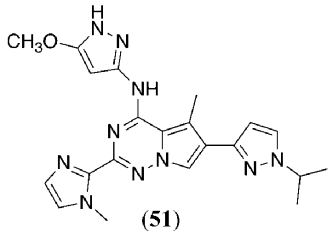
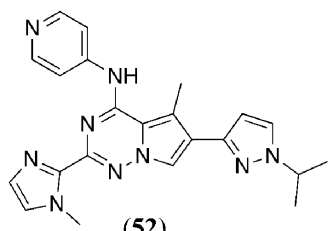
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
51	 (51)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	5.5 mg (4.5 %)	100 %	433.2	433.2	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.85 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (quin, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.65 (quin, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.89 (d, 1H).
52	 (52)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(ピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	7.0 mg (6.0 %)	91 %	414.2	414.2	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.53 (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.60 (sept., 1H), 6.50 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), NH は観察されない。

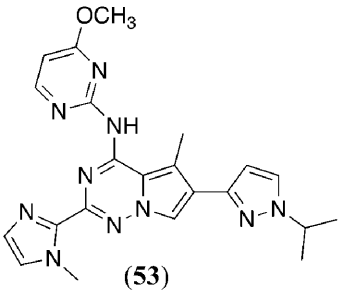
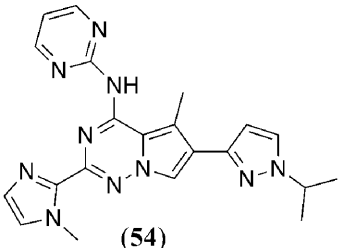
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
53	 (53)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	53.0 mg (42.4 %)	100 %	445.2	445.2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.40 (d, 6H), 2.89 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.51 (sept, 1H), 6.55 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 14.22 (s, 1H).
54	 (54)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(ピリミジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	27.0 mg (23.3 %)	100 %	415.2	415.2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.42 (d, 6H), 2.85 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.51 (sept, 1H), 6.56 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.75 (m, 2H), 14.39 (m, 1H).

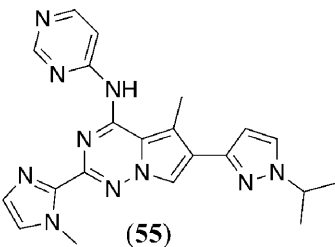
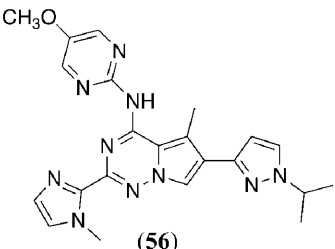
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
55	 (55)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.0 mg (2.6 %)	97 %	415.2	415.2	NA
56	 (56)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	11.0 mg (8.8 %)	100 %	445.2	445.2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.45 (d, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.51 (sept, 1H), 6.51 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.50 (m, 2H).

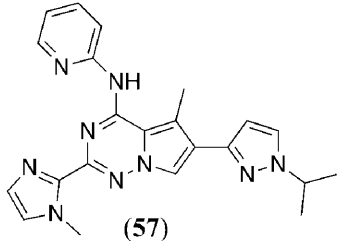
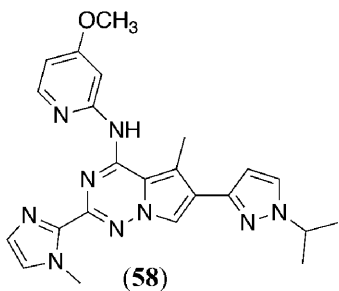
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
57	 (57)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	6.9 mg (5.9 %)	100 %	414.2	414.2	NA
58	 (58)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	8.8 mg (7.0 %)	92 %	444.2	444.2	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.51 (d, 7H), 2.74 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.57 (sept, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 1.78 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.06 (d, 1H).

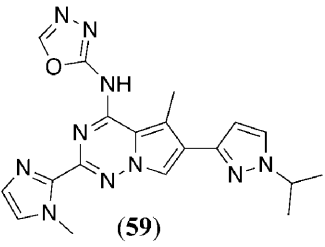
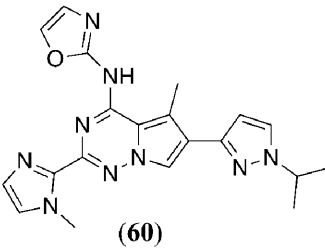
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
59	 (59)	N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	11.1 mg (9.7 %)	100 %	405.2	405.2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.45 (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.55 (sept., 1H), 6.55 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 13.03 (s, 1H).
60	 (60)	N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)オキサゾール-2-アミン	3.8 mg (3.4 %)	97 %	404.2	404.2	NA

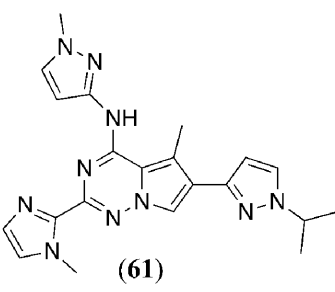
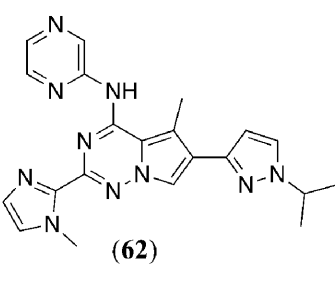
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
61	 (61)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	7.2 mg (6.2 %)	90 %	417.2	417.2	(CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1.58 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.61 (sept., 1H), 6.58 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.89 (d, 1H).
62	 (62)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(ピラジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	16.8 mg (14.5 %)	100 %	415.2	415.2	(DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1.48 (d, 6H), 2.89 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.52 (Sept., 1H), 6.57 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 14.11 (s, 1H).

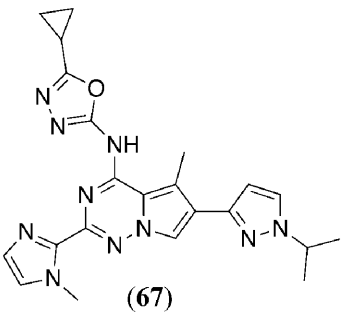
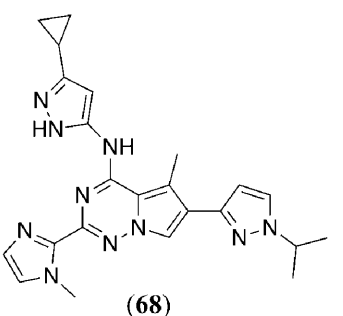
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
67	 (67)	5-シクロプロピル-N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	NA	100 %	445 .2	445 .2	NA
68	 (68)	N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	99 %	443 .2	443 .1	NA

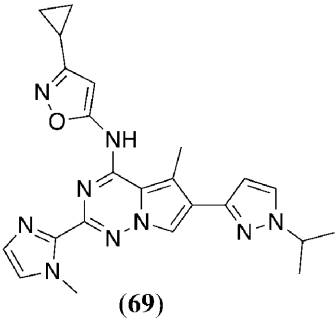
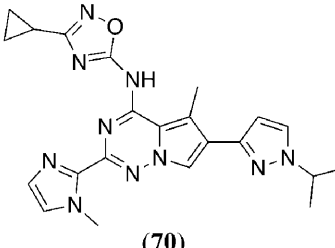
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
69	 (69)	3-シクロプロピル-N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)イソキサゾール-5-アミン	NA	100 %	444 .2	444 .2	NA
70	 (70)	3-シクロプロピル-N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミン	NA	100 %	445 .2	445 .2	NA

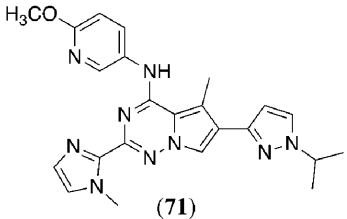
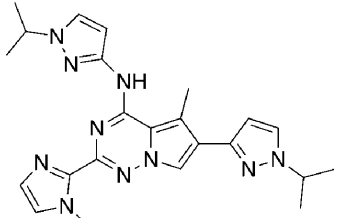
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
71	 (71)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	444.2	444.2	NA
72	 (72)	N,6-ビス(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	91 %	445.2	445.4	NA

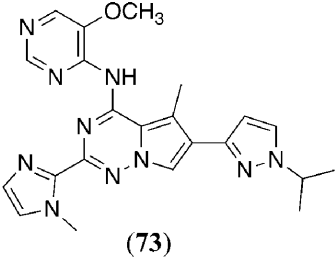
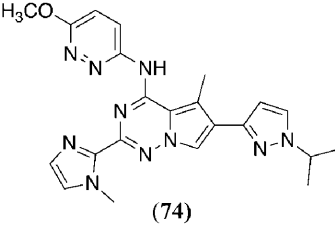
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
73	 (73)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	445.2	445.2	NA
74	 (74)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-メトキシピリダジン-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	414.2	414.2	NA

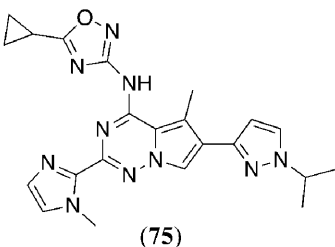
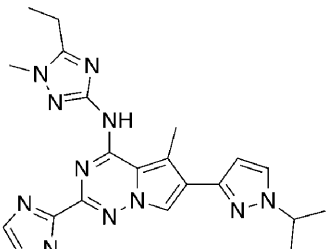
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
75	 (75)	5-シクロプロピル-N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-アミン	NA	99 %	445 .2	445 .0	NA
76	 (76)	N-(5-エチル-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	95 %	446 .2	446 .2	NA

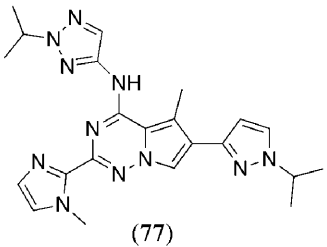
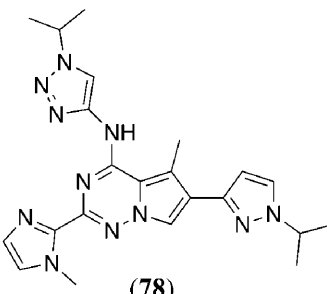
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
77	 (77)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-イソプロピル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	446 .2	446 .2	NA
78	 (78)	N-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	89 %	446 .2	446 .2	NA

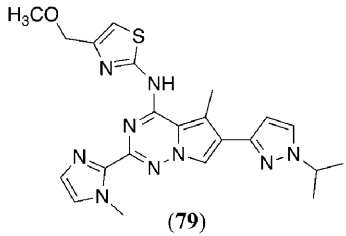
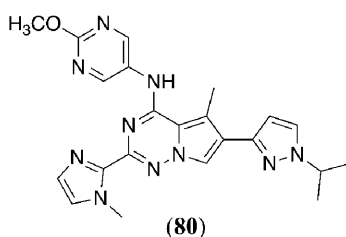
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
79	 (79)	N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-4-(メトキシメチル)チアゾール-2-アミン	NA	100 %	464 .2	464 .2	NA
80	 (80)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	445 .2	445 .2	NA

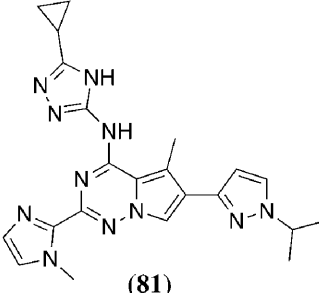
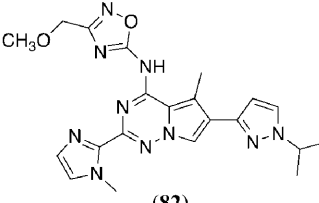
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
81	 (81)	N-(5-シクロプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	97 %	444 .2	444 .1	NA
82	 (82)	N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-アミン	NA	100 %	449 .2	449 .2	NA

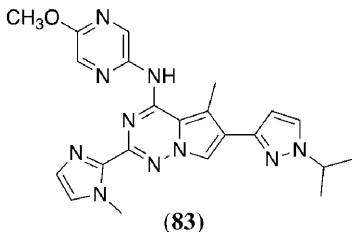
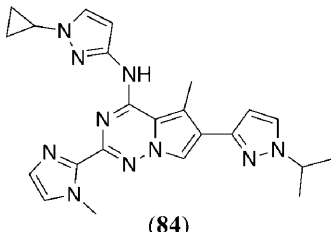
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
83	 (83)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-メトキシピラジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	445 .2	445 .2	NA
84	 (84)	N-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	444 .2	444 .2	NA

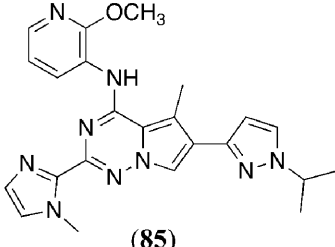
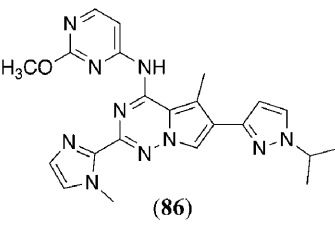
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
85	 (85)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	444 .2	444 .2	NA
86	 (86)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-メトキシピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	445 .2	445 .2	NA

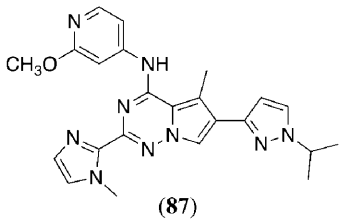
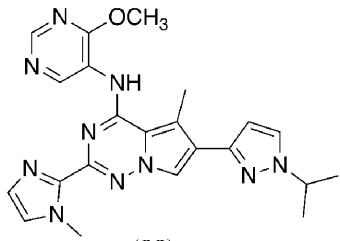
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
87	 (87)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	444 .2	444 .2	NA
88	 (88)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリミジン-5-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	445 .2	445 .2	NA

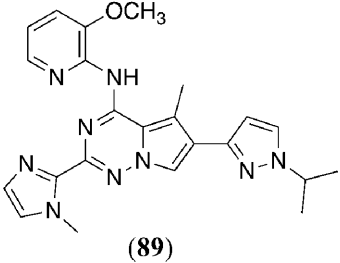
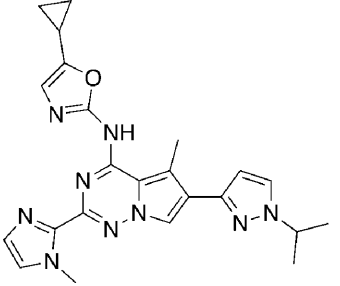
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
89	 (89)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(3-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	444 .2	444 .2	NA
90	 (90)	5-シクロプロピル-N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)オキサゾール-2-アミン	NA	100 %	444 .2	444 .2	NA

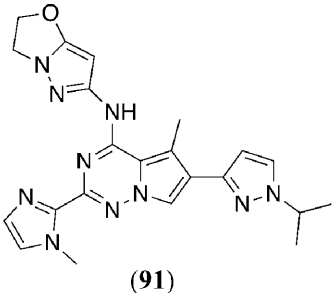
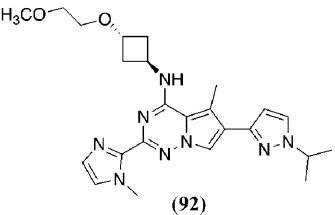
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
91	 (91)	N-(6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-アミン	NA	96 %	445.2	445.2	NA
92	 (92)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-((1r,3r)-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	465.3	465.2	NA

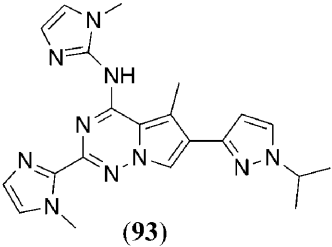
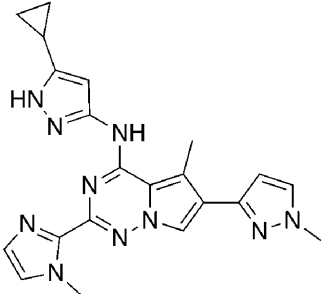
10

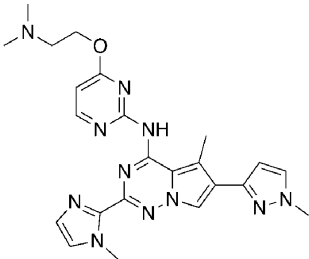
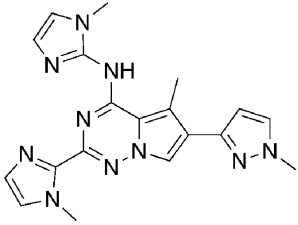
20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
93	 (93)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-N,2-ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	NA	100 %	417.2	417.1	NA
104	 (104)	N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	25 mg (15%)	99 %	415	415	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.76-0.69 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 5.79 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 2H), 12.16 (brs, 1H), 12.78 (brs, 1H)

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
105	 (105)	N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	24 mg (29%)	95 %	474	474	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.23 (s, 6H), 2.67 (s, 2H), 2.82-0.00 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.57-4.54 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.51-6.50 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.00 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.39 (d, J=8.40 Hz, 1H)
106	 (106)	5-メチル-N,2-ビス(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	9 mg (15%)	99 %	389	389	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.47 (d, J=4.00 Hz, 1H), 6.97 (d, J=12.00 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.00 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 13.85 (bs, 1H)

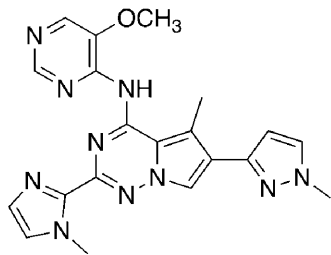
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
107	 (107)	N-(5-メトキシ ピリミジン-4- イル)-5-メチル -2-(1-メチル- 1H-イミダゾー ル-2-イル)-6- (1-メチル-1H- ピラゾール-3- イル)ピロロ [2,1-f][1,2,4]ト リアジン-4-ア ミン	37 mg (52%)	99 %	417	417	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.51 (d, J=2.00 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (d, J= Hz, 1H), 7.66 (d, J=2.00 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)

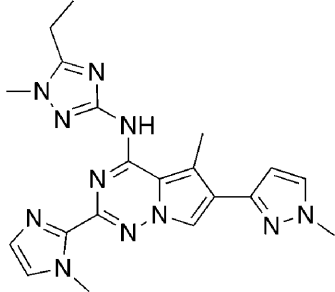
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
108	 (108)	N-(5-エチル-1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	30 mg (41%)	99 %	418	418	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.40 (t, J =8.00 Hz, 3H), 2.79-0.00 (m, 4H), 2.90 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.88 (d, J =4.00 Hz, 3H), 4.03 (d, J =16.00 Hz, 3H), 6.40-6.46 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 1H), 7.63 (d, J =4.00 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 13.40 (brs, 1H)

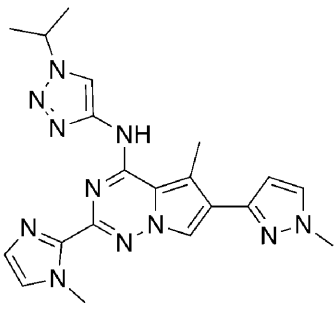
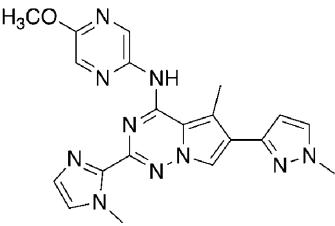
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
109	 (109)	N-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	19 mg (27%)	99 %	418	418	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.57 (s, 6H), 2.77 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 3.88-3.87 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.84-4.76 (m, 1H), 6.45 (d, J=2.00 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 12.8 (brs, 1H).
110	 (110)	N-(5-メトキシピラジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	24 mg (17%)	99 %	417	417	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.83 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 9H), 6.48 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.40 (d, J=12.00 Hz, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 8.07-8.14 (m, 2H), 13.44 (brs, 1H)

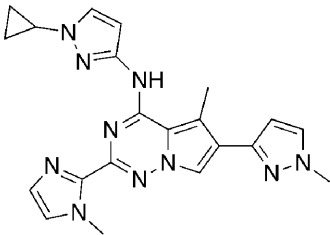
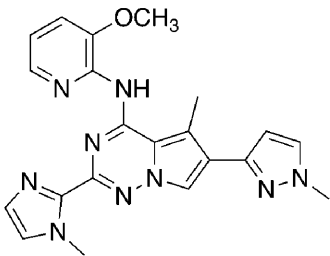
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
111	 (111)	N-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	8 mg (13%)	97 %	415	415	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.97-0.96 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 12.95 (brs, 1H)
112	 (112)	N-(3-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	8 mg (8%)	99 %	416	416	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.97 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 8.03 (m, 2H)

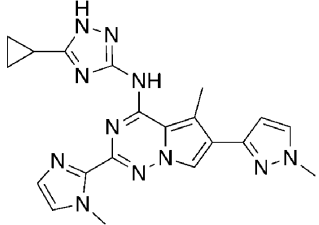
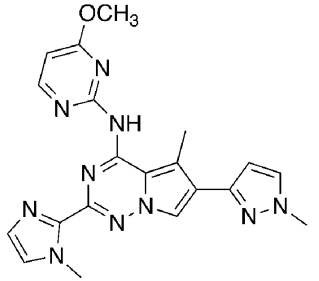
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
113	 (113)	N-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	7 mg (5.5 %)	92 %	416	416	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.95 (dd, J =4.00 Hz, 2H), 1.11 (dd, J =16.00 Hz, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.48 (d, J =4.00 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (d, J =2.00 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 12.81 (brs, 1H), 13.85 (brs, 1H)
114	 (114) HCl	N-(4-メトキシピリミジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩	5.5 mg (4.3 %)	100 %	417.2	417.0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.07 (m, 6H), 6.53 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 14.27 (br s, 1H)

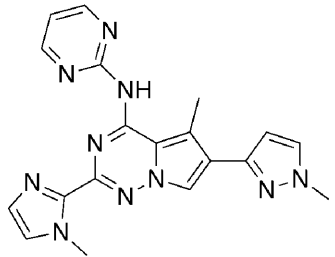
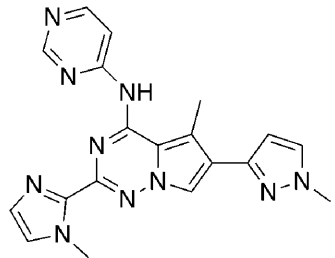
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
115	 (115) HCl	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(ピリミジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩	18.5 mg (15.7%)	100%	387.2	387.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.73 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 6.65 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.75 (m, 2H)
116	 (116) HCl	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(ピリミジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩	29.1 mg (24.7%)	97%	387.2	387.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 6.65 (d, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.34 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.95 (m, 2H)

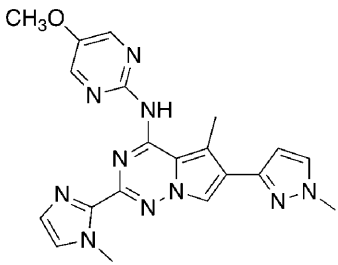
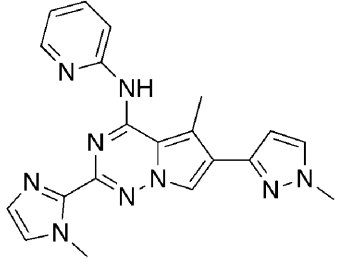
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
117	 (117) HCl	N-(5-メトキシ ピリミジン-2- イル)-5-メチル -2-(1-メチル- 1H-イミダゾー ル-2-イル)-6- (1-メチル-1H- ピラゾール-3- イル)ピロロ [2,1-f][1,2,4]ト リアジン-4-ア ミン塩酸塩	11.5 mg (9.1 %)	100 %	417 .2	417 .0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.75 (s, 3H), 3.94 (m, 6H), 4.12 (s, 3H), 6.51 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.33 (m, 2H), 8.52 (m, 2H), 8.90 (m, 1H)
118	 (118)	5-メチル-2-(1- メチル-1H-イ ミダゾール-2- イル)-6-(1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-3-イル)- N-(ピリジン-2- イル)ピロロ [2,1-f][1,2,4]ト リアジン-4-ア ミン	2.7 mg (2.3 %)	95 %	386 .2	386 .2	NA

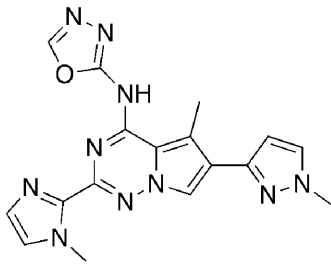
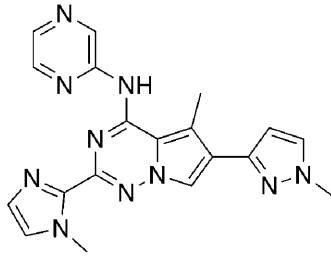
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
119	 (119) HCl	N-(5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン塩酸塩	6.3 mg (5.5 %)	100 %	377.2	377.0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.83 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.56 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 13.05 (br s, 1H)
120	 (120)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(ピラジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	10.3 mg (8.7 %)	100 %	387.2	387.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 6.53 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 14.10 (br s, 1H)

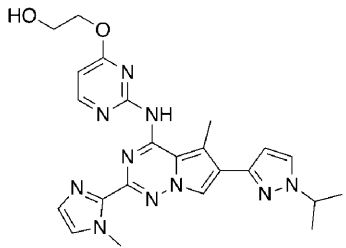
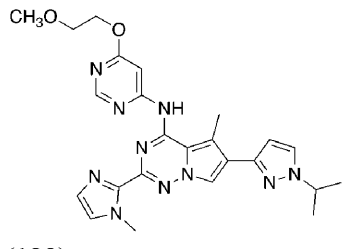
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
121	 (121)	2-((2-((6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール	17.0 mg (12.8 %)	96 %	475.2	475.2	NA
122	 (122)	6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(6-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	8.0 mg (5.8 %)	96 %	489.2	489.2	NA

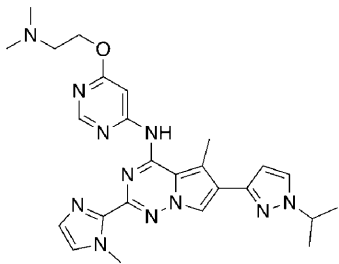
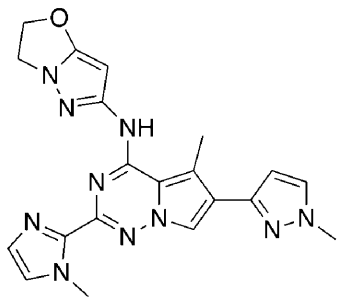
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
123	 (123)	N-(6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリミジン-4-イル)-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	17.5 mg (12.4 %)	100 %	502.3	502.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.42 (d, 6H), 2.19 (m, 6H), 2.59 (t, 2H), 2.82 (m, 3H), 3.98 (m, 3H), 4.39 (m, 2H), 4.52 (quin, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.50 (m, 1H)
124	 (124)	N-(5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾール-6-アミン	18.1 mg (14.3 %)	100 %	417.2	417.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26 (s, 3H), 4.00 (m, 7H), 4.22 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.070 (m, 2H), 12.73 (m, 1H).

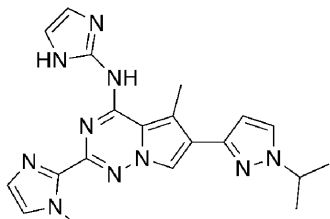
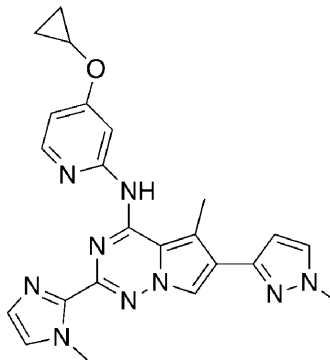
10

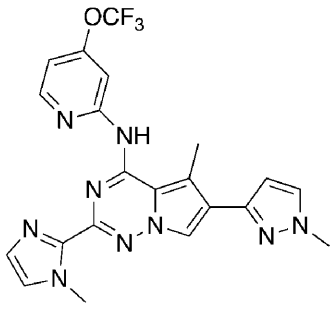
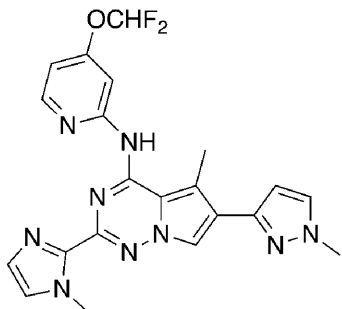
20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
125	 (125)	N-(1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-イソプロピル-3-ピラゾール-5-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	5.0 mg (4.4 %)	99 %	403.2	403.2	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1.53 (d, 6H), 2.20 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.57 (quin, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.40 (s, 1H).
126	 (126)	N-(4-シクロプロポキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	29.6 mg (21.9 %)	100 %	442.2	442.2	NA

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
127	 (127)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	7.8 mg (5.5 %)	100 %	470.2	470.2	NA
128	 (128)	N-(4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.2 mg (2.2 %)	99 %	452.2	452.2	NA

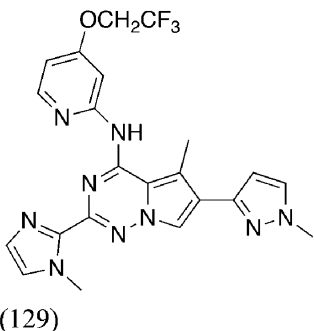
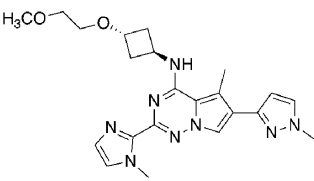
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
129	 (129)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	10.2 mg (11.5 %)	100 %	484.2	484.0	NA
130	 (130)	N-((1r,3r)-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	30.3 mg (22.8 %)	100 %	437.3	437.3	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.24 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.91 (d, 1H)

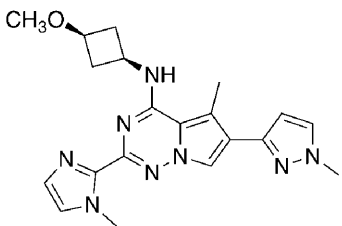
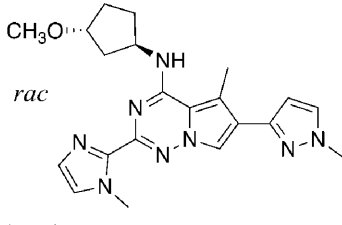
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
131	 (131)	N-((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	38.5 mg (31.6 %)	100 %	393.2	393.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.10 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.45 (quin, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 1H)
132	 (132)	rac N-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	39.7 mg (31.5 %)	100 %	407.2	407.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.90 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.95 (m, 7H), 4.72 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.90 (d, 1H)

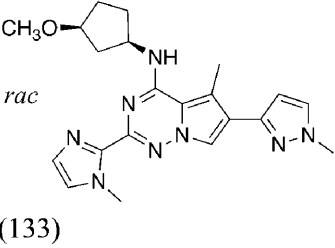
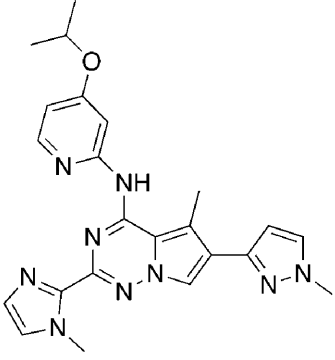
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
133	 (133)	rac N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	8.2 mg (6.5 %)	100 %	407.2	407.2	(500 MHz, CD3OD) δ 2.00 (m, 7H), 2.60 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.04 (m, 4H), 5.01 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.75 (m, 1H)
136	 (136)	N-(4-イソプロポキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	26 mg	100 %	444.2	444.2	NA

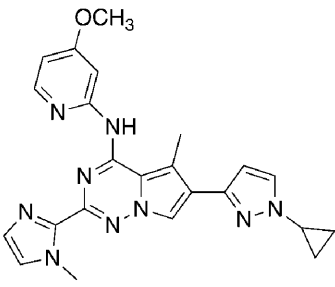
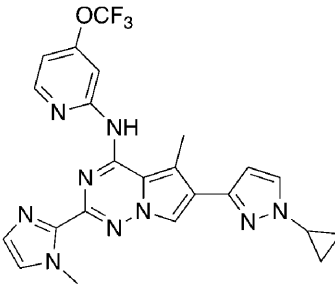
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
137	 (137)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	31.9 mg (24.0 %)	100 %	442.2	442.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.99 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 3.69 (quin, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.00 (m, 3H), 14.98 (br s, 1H).
138	 (138)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-(トリフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	46.3 mg (45.0 %)	100 %	496.2	496.0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.00 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 6.52 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 14.52 (br s, 1H).

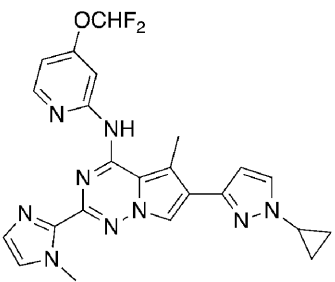
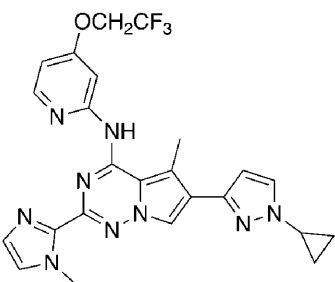
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
139	 (139)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	10.2 mg (10.0 %)	94 %	478.2	478.2	NA
140	 (140)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	24.4 mg (22.0 %)	100 %	510.2	510.2	NA

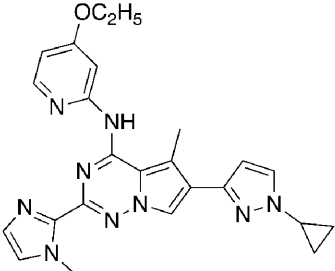
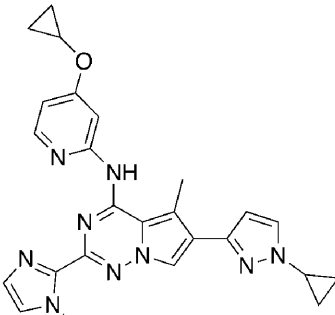
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
141	 (141)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-エトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	22.1 mg (18.0 %)	100 %	456.2	456.2	NA
142	 (142)	N-(4-シクロプロポキシピリジン-2-イル)-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	18.3 mg (14.0 %)	100 %	468.2	468.2	NA

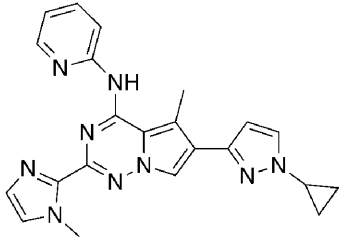
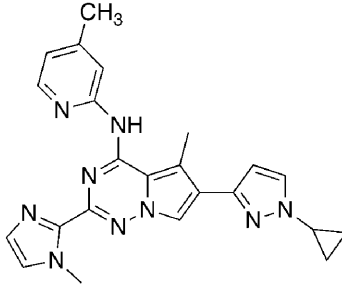
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
143	 (143)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	25.6 mg (29.9 %)	100 %	412.2	412.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.00 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.78 (quin, 1H), 4.02 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 14.80 (br s, 1H)
144	 (144)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-メチルピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	13.5 mg (14.0 %)	100 %	426.2	426.2	NA

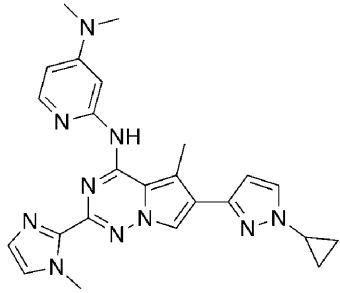
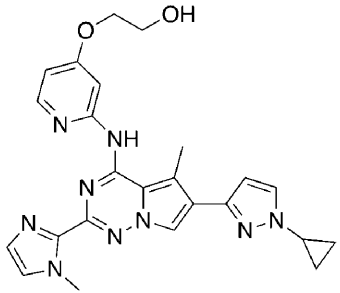
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
145	 (145)	N ² -(6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-N ⁴ ,N ⁴ -ジメチルピリジン-2,4-ジアミン	20.6 mg (16.0 %)	100 %	455.2	455.2	NA
146	 (146)	2-((2-((6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)オキシ)エタン-1-オール	9.2 mg (9.0 %)	95 %	472.2	472.2	NA

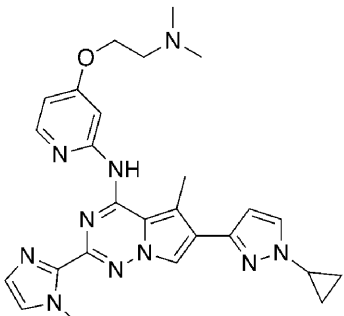
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
147	 (147)	6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	27.0 mg (25.0 %)	100 %	計算値 m/z [M+2] /2= 250.0	計算値 m/z [M+2] /2= 250.0	(500 MHz, CD ₃ OD) δ 1.10 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.68 (t, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.69 (quin, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 6.34 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), NH は観察されない。

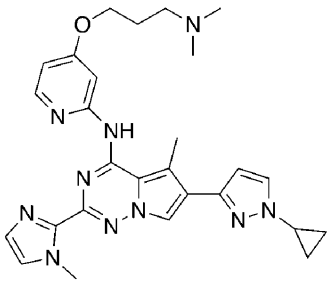
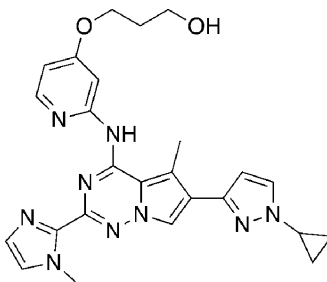
10

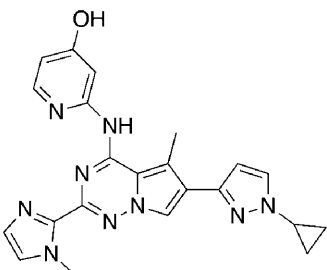
20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
148	 (148)	6-(1-(シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	28.3 (25.0%)	99%	計算値 m/z [M+2] /2=257.2	計算値 m/z [M+2] /2=257.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.00 (m, 2H), 1.87 (t, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.74 (quin, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.19 (t, 2H), 6.18 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.85 (d, 1H).
149	 (149)	3-((2-((6-(1-(シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)オキシ)プロパン-1-オール	19.3 mg (18.0%)	95%	486.2	486.4	NA

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
150	 (150)	2-((6-(1-シクロ プロピル-1H- ピラゾール-3- イル)-5-メチル -2-(1-メチル- 1H-イミダゾール- 2-イル)ピロ ロ[2,1-f][1,2,4] トリアジン-4- イル)アミノ)ピ リジン-4-オー ル	11.3 mg (12.0 %)	100 %	428 .2	428 .2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.00 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.78 (quin, 1H), 4.00 (s, 3H), 6.50 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 8.00 (m, 4H).

表の注記：*量及び収率は、それぞれの化合物の合成の最後の工程における得られた最終総量及び収率をそれぞれ指す。

【 0 8 6 7 】

実施例 1 5 1：化合物 1 5 1 の合成

10

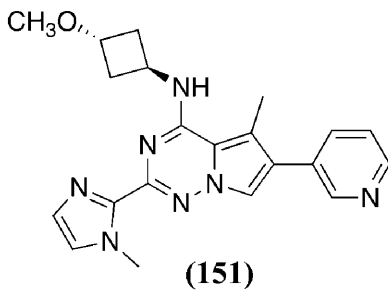
20

30

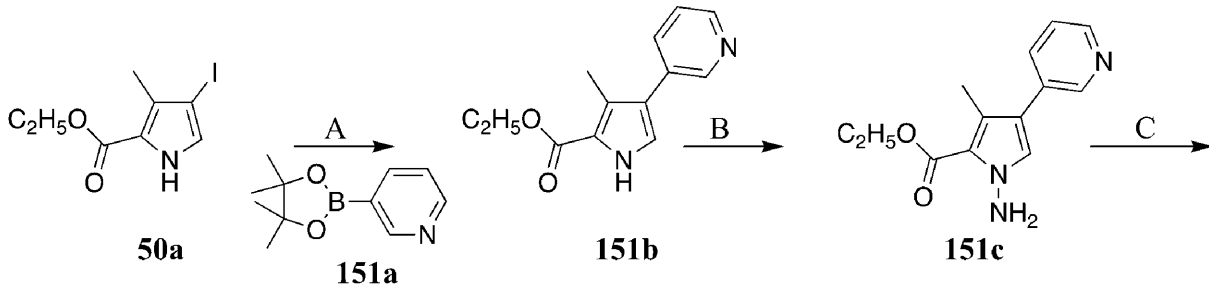
40

50

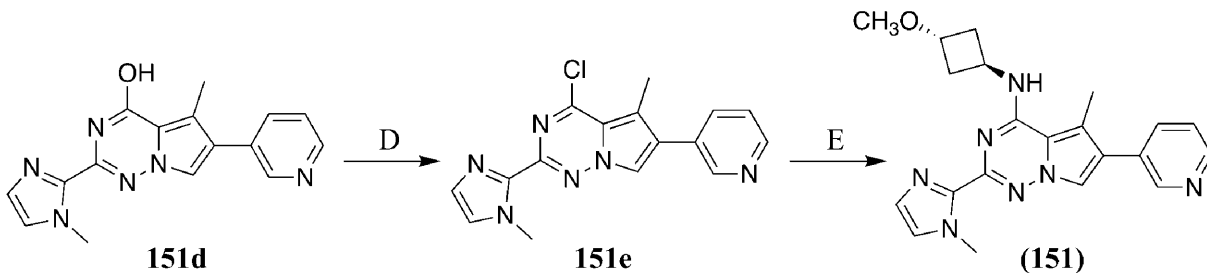
【化 1 2 9】



10



20



【 0 8 6 8 】

工程 A：エチル 3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 151b。

30

【 0 8 6 9 】

エチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50a (実施例 99、手順 A、工程 A に記載の調製) (20.0 g、76.1 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン 151a (17.64 g、86 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (5.85 g、7.17 mmol) 及び炭酸セシウム (49.59 g、143.3 mmol) を脱気ジオキサン (400 mL) に Ar 下で溶解した。20 mL の水をシリンジを介して添加した。反応混合物を 80 °C に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (20:1 から 1:5 の Hex:EtOAc によって溶出される) によって精製してエチル 3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 151b (9.5 g、41.26 mmol、57.6% の収率) を得た。

40

【 0 8 7 0 】

工程 B：エチル 1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 151c。

【 0 8 7 1 】

水素化ナトリウム (0.158 g、6.58 mmol) (鉱油中に 60%) を DMF (5 mL) 中のエチル 3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 151b (0.7 g、3.04 mmol) の溶液に 0 °C で部分ずつ添加

50

した。混合物を1時間室温で攪拌した。次いで混合物を0℃に冷却し、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(0.787g、3.95mmol)を部分ずつ添加した。混合物を16時間室温で攪拌した。次いで混合物を氷水に注ぎ、EtOAc(10mL)で希釈し、水(5×5mL)で洗浄し、真空中で乾燥させ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン-EtOAc)によって精製してエチル1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート151c(0.6g、2.45mmol、57.6%の収率)を得た。

【0872】

工程C: 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール151d。

10

【0873】

水素化ナトリウム(521.75mg、21.74mmol)(鉱油中に60%)をジオキサン(20mL)中のエチル1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート151c(1.6g、6.52mmol)及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(838.00mg、7.83mmol)の溶液に(3分間で)部分ずつ添加した。反応混合物を還流下で16時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×10mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール151d(900.0mg、2.94mmol、45%の収率)を得た。

20

【0874】

工程D: 4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン151e。

【0875】

5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール151d(800.0mg、2.61mmol)を塩化ホスホリル(16.01g、104.44mmol、9.74mL)に溶解した。混合物を100℃に加熱し、この温度で36時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水(5mL)に注ぎ、K₂CO₃によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水(2×5mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン151e(700.0mg、2.16mmol、82.5%の収率)を得た。

30

【0876】

工程E: N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(151)。

40

【0877】

実施例103、工程Aに記載の手順を使用して、(1r,3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩(84.8mg、616.25μmol)、4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン151e(100.0mg、307.91μmol)及びDIEA(199.11mg、1.54mmol)により、N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(151)を黄色の固体(39.6mg、33%の収率)(100%の純度)として得た。LCMS(ESI): 計算値[M+1] 390.2。実

50

測値 $[M+1]$ 390.2。

【0878】

実施例152～実施例158

【0879】

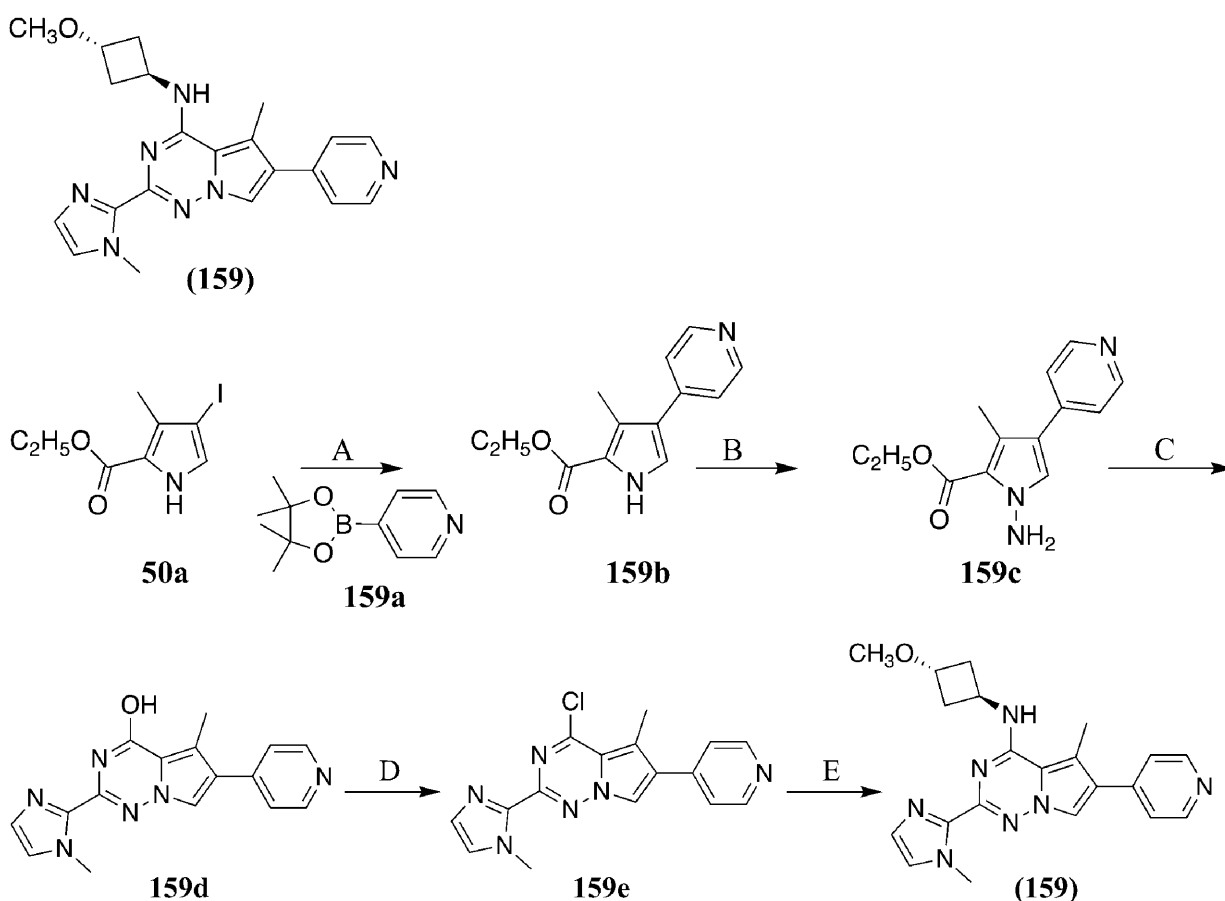
4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン151e (100.0 mg、307.91 μ mol) を適切な対応するアミン (1.2 eq) で処置して表Cに示される実施例化合物 (152) - (158) を生成した。実施例152～155は、実施例103に記載の手順を使用した。実施例156～158は、実施例102に記載の手順を使用した。

10

【0880】

実施例159：化合物159の合成。

【化130】



20

30

【0881】

工程A：エチル3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート159b。

【0882】

エチル4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート50a (実施例99、手順A、工程Aに記載の調製) (30 g、0.107 mol) 及びピリジン-4-イルボロン酸159a (15.86 g、0.129 mol) をジオキサン/水 (体積で9/1) の脱気混合物に溶解した。[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (9.4 g、0.0129 mol) 及び炭酸セシウム (84.1 g、0.258 mol) をAr流中で添加した。混合物を100℃で一晩攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、蒸発させた。粗

40

50

生成物を FCC (Hex : EtOAc 4 : 1) によって精製してエチル 3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 159b を得た。(1 g、4.3 mmol)。

【0883】

工程 B : エチル 1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 159c。

【0884】

エチル 3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 159b (1 g、4.3 mmol) を DMF に溶解し、混合物を 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (160 mg、5.2 mmol) を部分ずつ添加し、混合物をガスの発生が停止するまで (20 分) 室温で攪拌し、次いでそれを再度冷却し、DMF 中の O-(2,4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (0.8546 mg、4.3 mmol) の溶液を 0~+5℃ で滴下して添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで塩化アンモニウムの飽和溶液に注ぎ、EtOAc で抽出し、水、ブラインで洗浄し、蒸発させた。粗生成物エチル 1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 159c をさらなる精製をせずに使用した。

【0885】

工程 C : 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル) ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 159d。

【0886】

エチル 1-アミノ-3-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 159c (1 g、4.08 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (518.1 mg、4.83 mmol) をジオキサンに溶解した。水素化ナトリウム (212.8 mg、8.866 mmol) を部分ずつ添加し、混合物を 100℃ で一晩加熱した。粗生成物を FCC (CHCl₃ : MeOH、グラジエント溶出 (TLC 20 : 1 R_f = 0.6、第 1 のフレーク)) によって精製して 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル) ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 159d (400.0 mg、95.0% の純度、1.307 mmol) を得た。

【0887】

工程 D : 4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル) ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン 159e。

【0888】

5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル) ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 159d (800.0 mg、2.61 mmol) を塩化ホスホリル (16.01 g、104.44 mmol、9.74 mL) に溶解した。混合物を 100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (5 mL) に注ぎ、K₂CO₃ によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 * 5 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて 4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル) ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン 159e (700.0 mg、2.16 mmol、82.5% の収率) を得た。

【0889】

工程 E : N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル) ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-アミン (159)。

【0890】

DI EA (155.82 mg、1.21 mmol、210.0 µL) を DMF (1 mL

10

20

30

40

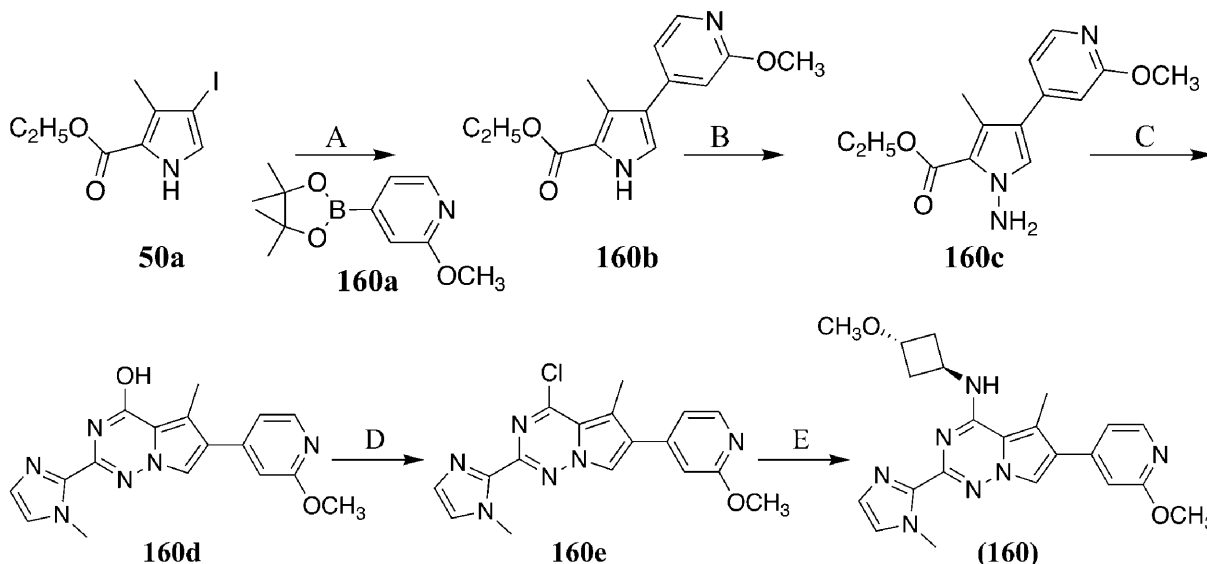
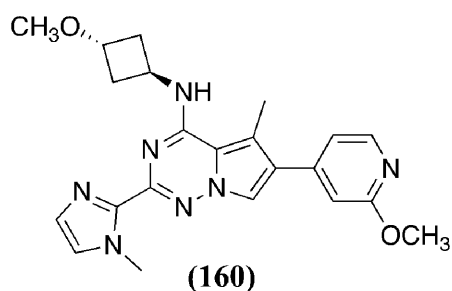
50

) 中の 4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン159e (97.57 mg、300.42 μ mol) 及び (1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (82.68 mg、600.84 μ mol) の溶液に一度に添加した。混合物を 100℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を HPLC によって精製して N-(1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(159) (20.0 mg、51.35 μ mol、17.1% の収率) (純度 100%) を得た。LCMS (ESI): 計算値 [M+1] 390.2。実測値 [M+1] 390.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.29 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 4.80 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.58 (m, 2H)。

【 0 8 9 1 】

実施例 160：化合物 160 の合成

【化 1 3 1】



【 0 8 9 2 】

工程 A : エチル 4 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 3 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート 160 b。

【 0 8 9 3 】

エチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50a (実施例 99、手順 A、工程 A に記載の調製) (4.5 g、16.12 mmol)、2-メトキシ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン 160a (4.55 g、19.35 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·2D

CM (1.32 g、1.61 mmol) 及び炭酸セシウム (10.51 g、32.25 mmol) を脱気ジオキサン (90 mL) に Ar 下で溶解した。4.5 mL の水をシリンジを介して添加した。反応混合物を 80 °C に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (20 : 1 から 1 : 2 のヘキサン : EtOAc によって溶出される) によって精製した。エチル 4- (2-メトキシピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 160b (1.0 g、3.84 mmol、23.8 % の収率) が薄黄色の粉末として得られた。

【0894】

工程 B : エチル 1-アミノ-4- (2-メトキシピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 160c。

10

【0895】

DMF (20 mL) 中のエチル 4- (2-メトキシピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 160b (1.0 g、3.84 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (199.82 mg、8.33 mmol) を 0 °C で添加した。1 時間後、DMF 中の O- (2, 4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (994.8 mg、5.0 mmol) を滴下して添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc (3 * 25 mL) で抽出し、組み合わせた EtOAc を水 (7 * 15 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 1-アミノ-4- (2-メトキシピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 160c (1.1 g、80.9 % の純度、3.23 mmol、84.1 % の収率) を得た。

20

【0896】

工程 C : 6- (2-メトキシピリジン-4-イル) -5-メチル-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 160d。

【0897】

水素化ナトリウム (319.64 mg、13.32 mmol) (鉱油中に 60 %) をジオキサン (20 mL) 中のエチル 1-アミノ-4- (2-メトキシピリジン-4-イル) -3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 160c (1.1 g、4.0 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (428.01 mg、4.0 mmol) の溶液に (3 分間で) 部分ずつ添加した。反応混合物を還流下で 16 時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 * 10 mL) によって洗浄し、真空中で乾燥させて 6- (2-メトキシピリジン-4-イル) -5-メチル-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 160d (400.0 mg、1.19 mmol、29.8 % の収率) を得た。

30

【0898】

工程 D : 4-クロロ-6- (2-メトキシピリジン-4-イル) -5-メチル-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 160e。

40

【0899】

6- (2-メトキシピリジン-4-イル) -5-メチル-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 160d (3.0 g、8.92 mmol) を塩化ホスホリル (54.71 g、356.82 mmol、33.26 mL) に溶解した。混合物を 100 °C に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (5 mL) に注ぎ、K₂CO₃ によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 * 5 mL) によって洗浄し、真空中で乾燥させて 4-クロロ-6- (2-メトキシピリジン-4-イル) -5-メチル-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4]

50

] トリアジン 160e (2.2g、6.12mmol、69.5%の収率)を得た。

【0900】

工程E: N-(1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(160)。

【0901】

アリール化手順Aを使用して、DIEA(288.04mg、2.23mmol)、4-クロロ-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン160e(200.0mg、556.77 μ mol)及び(1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン(77.01mg、668.61 μ mol)により、N-(1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(160)を黄色の固体(11.4mg、4.8%の収率)(純度99%)として得た。LCMS(ESI)計算値[M+1]420.2。実測値[M+1]420.2。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.38 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.80 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.15 (d, 1H)。

【0902】

実施例161~164

【0903】

実施例103に記載の手順を使用して4-クロロ-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン160e(200.0mg、556.77 μ mol)を適切な対応するアミン(1.2eq)で処置して表Cに示される実施例化合物(161)-(164)を生成した。

【0904】

実施例165: 化合物165の合成

10

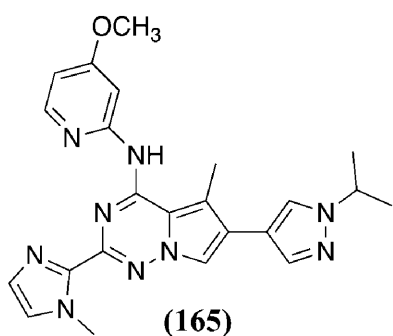
20

30

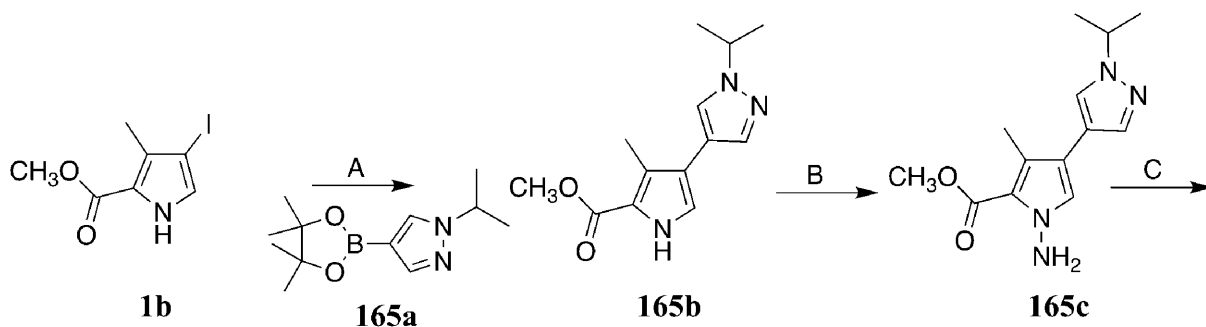
40

50

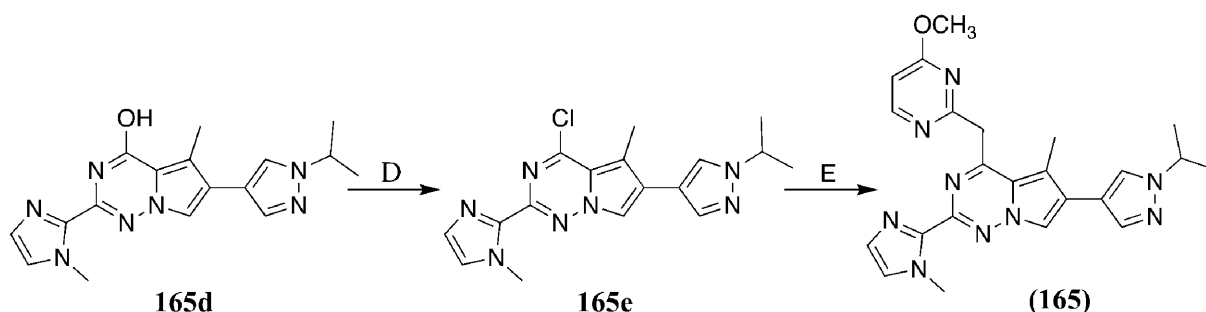
【化 1 3 2】



10



20



30

【0905】

工程 A：メチル 4-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 165b。Ar 雰囲気下でメチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート（6.0g、22.6mmol）、1-イソプロピル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール 165a（5.4g、22.6mmol）、Cs₂CO₃（14.7g、45.2mmol）及び Pd（dppf）Cl₂（1.7g、2.26mmol）を脱気ジオキサン（18.0mL）に懸濁した。2分間攪拌した後、脱気 H₂O（0.9mL）を添加した。反応混合物を 80℃で 4日間攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して 6.88g の黒色の油を得た。この生成物をシリカゲル（255g）でのカラムクロマトグラフィー：トルエン：アセトン 9：1 の画分 1（500mL）；トルエン：アセトン 9：1 の画分 2～20（各 100mL）によって精製した。画分 7～19 を組み合わせ、蒸発させて 1.83g（32.7%）のメチル 4-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 165b を暗色の油として得た。

40

【0906】

工程 B：メチル 1-アミノ-4-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 165c。

【0907】

60% NaH（437mg、10.9mmol）をペンタン（2×4mL）で洗浄し、

50

アルゴン下で乾燥させ、乾燥DMF (40 mL) に懸濁した。次いでDMF (9 mL) 中のメチル4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート165b (1.8 g; 7.28 mmol) の溶液を0℃で滴下して添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、Ph₂(O)PONH₂ (2.2 g; 9.46 mmol) を一度に添加した。反応混合物を60℃で18時間攪拌した。室温に冷却した後、水 (100 mL) を添加し、混合物をエーテル (3×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して826 mgのメチル1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート165cを橙色の油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.51 (p, J = 6.72 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.66 Hz, 6H)。

10

【0908】

工程C: 6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-オール165d。

【0909】

60% NaH (396 mg, 9.9 mmol) をペンタン (2×5 mL) で洗浄し、アルゴン下で乾燥させ、乾燥1, 4-ジオキサン (2.0 mL) に懸濁し、次いで乾燥1, 4-ジオキサン (6.0 mL) 中のメチル1-アミノ-4-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート165c (800 mg; 3.0 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、乾燥1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 中の1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (321 mg; 3.0 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を還流下で20時間攪拌した。室温に冷却した後、水 (10 mL) を添加し、混合物をAcOH (0.5 mL) で中和し、CHCl₃ (3×25 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して833 mgの暗色の油を得た。この生成物をシリカゲル (45 g) でのカラムクロマトグラフィー: トルエン: アセトン7: 3の画分1~2 (各100 mL); トルエン: アセトン1: 1の画分3~4 (各25 mL) によって精製した。純粋画分3を蒸発させて17 mgの6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-オール165dを沈殿物として得た。非純粋画分2も蒸発させて290 mgの橙色の油を得た。この生成物にEt₂Oを添加し、白色の沈殿物として99 mgの6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-オール165dが得られた。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 3H), 7.12 (d, J = 1.07 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.55 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.74 Hz, 2H)。

20

30

40

【0910】

工程D: 4-クロロ-6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン165e。

【0911】

6-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン

50

－４－オール１６５ｄ（３７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を三塩化ホスホリル（８００ｍｇ、５．２８ｍｍｏｌ、４８．０当量）に溶解した。混合物を１００℃で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水（５ｍＬ）に注ぎ、 K_2CO_3 （ｐＨ約９！）で中和した。混合物をジクロロメタンで３回抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して４－クロロ－６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン１６５ｅ ４０ｍｇ（１００％の収率）を橙色の油として提供した。

【０９１２】

工程Ｅ：６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシピリジン－２－イル）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－アミン（１６５）。

10

【０９１３】

無水DMF（１．０ｍＬ）中の４－メトキシピリジン－２－アミン（３５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液を無水DMF（１．５ｍＬ）中の水素化ナトリウム（１３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）の懸濁液に添加した。混合物を室温でアルゴン雰囲気中で１時間攪拌した。次いで無水DMF（１．５ｍＬ）中の４－クロロ－６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン１６５ｅ（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液を混合物に添加した。混合物を７０℃で２時間及び次いで６０℃で６時間加熱した。次いで反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、エチルエーテル（１５ｍＬ－１５ｍＬ－１０ｍＬ）で３回抽出した。組み合わせた有機層を水（５×５ｍＬ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、乾燥するまで蒸発させて３１ｍｇ（４８％）の粗製６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシピリジン－２－イル）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－アミン（１６５）の暗黄色の固体を提供した。その物質（約３０ｍｇの粗製物）を高温メチルｔ－ブチルエーテル（１０ｍＬ）に溶解し、溶液をアルゴン流中で５ｍＬまで濃縮した。濃縮溶液を冷蔵庫内で結晶化のために一晩放置した。形成した結晶を濾過除去し、MTBEで洗浄し、アルゴン流中で乾燥させて６－（１－イソプロピル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（４－メトキシピリジン－２－イル）－５－メチル－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピロロ〔２，１－ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン－４－アミン（１６５）の黄色の固体（１７ｍｇ、２７％の収率、９３％の純度）を提供した。MS計算値〔M＋１〕４４４．２。実測値〔M＋１〕４４４．２。 ^1H NMR（ $CDCl_3$ ，６００MHz） δ ７．６７（s，１H），７．５７（s，１H），７．１８（s，１H），７．０１（s，１H），６．５６（s，１H），４．５５（p，J＝６．７Hz，１H），４．０８（s，３H），３．９５（s，３H），２．７９（s，３H），１．６７（d，J＝６．７Hz，６H）。

20

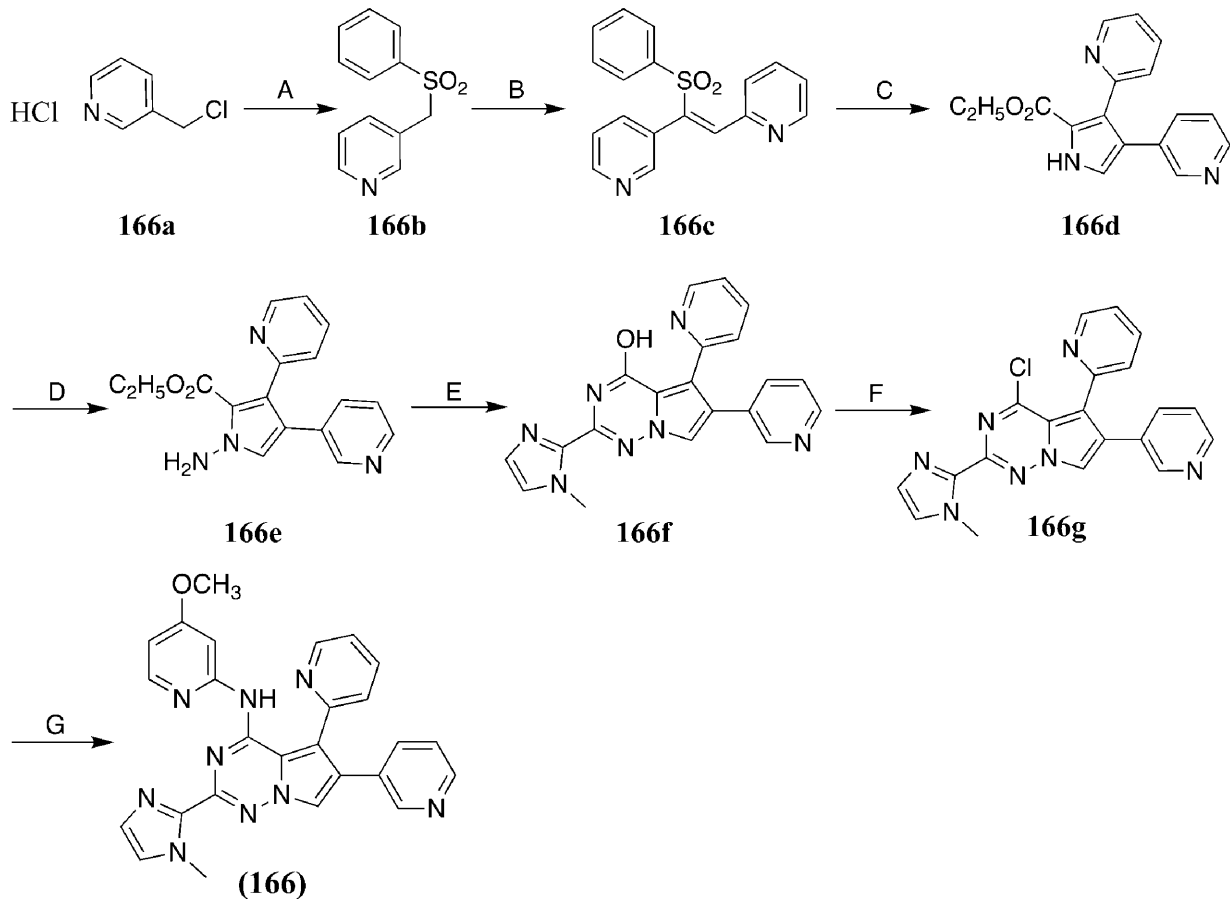
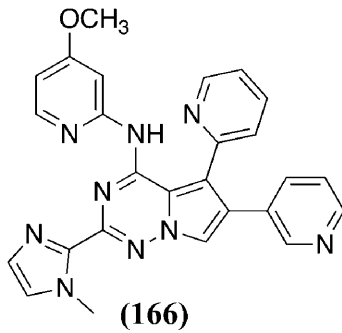
30

【０９１４】

実施例１６６：化合物１６６の合成

40

【化 1 3 3】



【0915】

工程 A：3-((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン 166b。

【0916】

酢酸カリウム (13.22 g、134.97 mmol) を IPA (300 ml) 中の 3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (20.0 g、122.7 mmol) 及びナトリウムベンゼンスルフィネート (22.13 g、134.97 mmol) の攪拌溶液に一度に添加した。混合物を 80℃ に加熱し、この温度で一晩攪拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (150 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 150 ml) によって 3 回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 3-((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン 166b (19.9 g、95.0% の純度、81.04 mmol、66% の収率) を黄色の固体として得た。

【0917】

LCMS (ESI) Rt = 1.567 分。計算値 [M+1] 234.2。実測値 [M+1] 234.0。[M+H]⁺m/z：計算値 234.2；実測値 234.0；Rt = 1

． 5 6 7 分。

【 0 9 1 8 】

工程 B：(Z)－2－(2－(フェニルスルホニル)－2－(ピリジン－3－イル)ビニル)ピリジン 1 6 6 c。

【 0 9 1 9 】

THF (600 mL) 中の 3－((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン 1 6 6 b (17.5 g、75.09 mmol) に LiHMDS (THF／エチルベンゼン中に 1.1 M、150 mL) を－78℃で添加し、混合物を 45 分間攪拌した。溶液にピリジン－2－カルバルデヒド (12.06 g、112.64 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。ジエチルククロホスホネート (15.5 g、90.11 mmol) を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。次いで LiHMDS (THF／エチルベンゼン中に 1.1 M、150 mL) を－78℃で添加し、混合物を周囲温度に攪拌した。得られた混合物を飽和水性 NH₄Cl (400 mL) に注ぎ、EtOAc (3×300 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで真空中で濃縮し、FCC (Interchim; 330 g SiO₂、クロロホルム／アセトニトリル (0～30% のアセトニトリルを有する)、流速＝127 mL／分、Rv＝8.5～12 CV) によって精製して (Z)－2－(2－(フェニルスルホニル)－2－(ピリジン－3－イル)ビニル)ピリジン 1 6 6 c (6.7 g、95.0% の純度、19.74 mmol、26.3% の収率) とした。LCMS (ESI) Rt＝0.955 分。

10

【 0 9 2 0 】

計算値 [M+1] 322.2。実測値 [M+1] 322.2。

20

【 0 9 2 1 】

工程 C：エチル 3－(ピリジン－2－イル)－4－(ピリジン－3－イル)－1H－ピロール－2－カルボキシレート 1 6 6 d。

【 0 9 2 2 】

カリウム t－ブトキシド (3.49 g、31.17 mmol) を乾燥 THF (140 mL) 中の (Z)－2－(2－(フェニルスルホニル)－2－(ピリジン－3－イル)ビニル)ピリジン 1 6 6 c (6.7 g、20.78 mmol) 及びエチル 2－イソシアノアセテート (3.52 g、31.17 mmol) の溶液に (－10℃) で部分ずつ添加し、室温で一晩攪拌した。次いで反応混合物を氷水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×1000 mL) によって 3 回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮してエチル 3－(ピリジン－2－イル)－4－(ピリジン－3－イル)－1H－ピロール－2－カルボキシレート 1 6 6 d (6.7 g、75.0% の純度、17.13 mmol、82.4% の収率) を得た。

30

【 0 9 2 3 】

LCMS (ESI) Rt＝1.285 分。計算値 [M+1] 294.2。実測値 [M+1] 294.2。

【 0 9 2 4 】

工程 D：エチル 1－アミノ－3－(ピリジン－2－イル)－4－(ピリジン－3－イル)－1H－ピロール－2－カルボキシレート 1 6 6 e。

40

【 0 9 2 5 】

水素化ナトリウム (1.3 g、32.5 mmol) (鉱油中に 60%) を DMF (70 mL) 中のエチル 3－(ピリジン－2－イル)－4－(ピリジン－3－イル)－1H－ピロール－2－カルボキシレート 1 6 6 d (6.7 g、22.84 mmol) の溶液に 0℃ で部分ずつ添加した。混合物を 1 時間室温で攪拌した。次いで混合物を 0℃ に冷却し、O－(2,4－ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (4.43 g、22.27 mmol) を部分ずつ添加した。混合物を 16 時間室温で攪拌した。次いで混合物を氷水に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮してエチル 1－アミノ－3－(ピリジン－2－イル)－4－(ピリジン－3－イル)－1H－ピロール－2－カルボキシレート 1 6 6 e (7.3 g、7

50

0.0%の純度、16.57 mmol、96.7%の収率)を暗色の油として得た。

【0926】

LCMS (ESI) Rt = 1.298分。計算値 [M+1] 309.2。実測値 [M+1] 309.2。

【0927】

工程E: 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 166f。

【0928】

水素化ナトリウム (1.94 g、0.04 mmol) (鉱油中に60%)を乾燥ジオキサン (80 mL) 中のエチル 1-アミノ-3-(ピリジン-2-イル)-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 166e (7.47 g、24.23 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (2.72 g、25.44 mmol) の溶液に部分ずつ添加した。次いで反応混合物を 80℃加熱し、この温度で 16 時間撹拌した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸で中和し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 166f (1.2 g、90.0%の純度、2.92 mmol、17.2%の収率)を得、さらなる精製をせずに次の工程のために使用した。

【0929】

工程F: 4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 166g。

【0930】

CH₃CN (45 mL) 中の 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 166f (1.2 g、3.25 mmol) の溶液に、塩化ホスホリル (5.33 g、35.09 mmol) を滴下して添加した。混合物を 80℃に加熱し、この温度で 16 時間撹拌し、次いで真空中で濃縮し、氷水 (25 mL) に注ぎ、NaHCO₃ で中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×20 mL) によって洗浄し、真空中で乾燥させて 4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 166g (500.0 mg、75.0%の純度、966.93 μmol、33.1%の収率)を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) Rt = 1.528分。計算値 [M+1] 388.2。実測値 [M+1] 388.2。

【0931】

工程G: N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (166)。

【0932】

水素化ナトリウム (43 mg、1.07 mmol) (鉱油中に60%)をDMF (1 mL) 中の 4-メトキシピリジン-2-アミン (108.54 mg、874.86 μmol) の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で 30 分間撹拌し、次いで 4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 166g (170.0 mg、438.34 μmol) を一度に添加し、一晚撹拌した。この時間後、得られた混合物を飽和 NH₄Cl によってクエンチした。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×1 mL) で洗浄し、HPLC (カラム: XBridge BEH C18 100×19 mm、5 マイクロM (システム 0-2-10 分; 33-40-75%のH₂O

10

20

30

40

50

／MeOH／0.1NH₄OH；フロー30mL／分（（搭載ポンプ4mLのMeOH））によって精製してN-（4-メトキシピリジン-2-イル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-（ピリジン-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（166）（6.5mg、95.0%の純度、12.99μmol、3%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=0.929分。計算値[M+1]476.2。実測値[M+1]476.0。¹H NMR（500MHz，CD₃OD）δ（ppm）3.89（s，3H），4.01（s，3H），6.59（d，1H），6.91（m，1H），7.10（m，3H），7.39（m，2H），7.69（m，1H），7.82（s，1H），8.02（d，1H），8.40（m，3H），8.74（s，1H）。
【0933】

10

実施例167～168

【0934】

実施例化合物（167）を生成するための実施例102に記載の手順、及び実施例化合物（168）を生成するための実施例103に記載の手順に従って4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-（ピリジン-2-イル）-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン166gを適切な対応するアミン（1.2eq）で処置した。実施例化合物（167）及び実施例化合物（168）が分析データと共に表Cに示されている。

【0935】

20

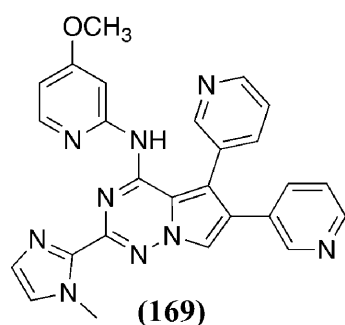
実施例169：化合物169の合成

30

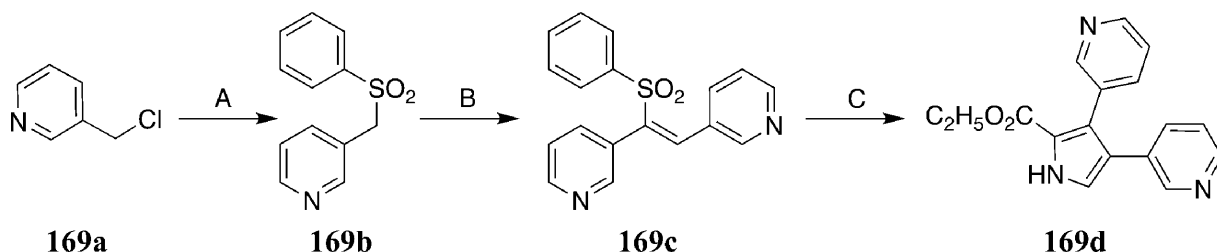
40

50

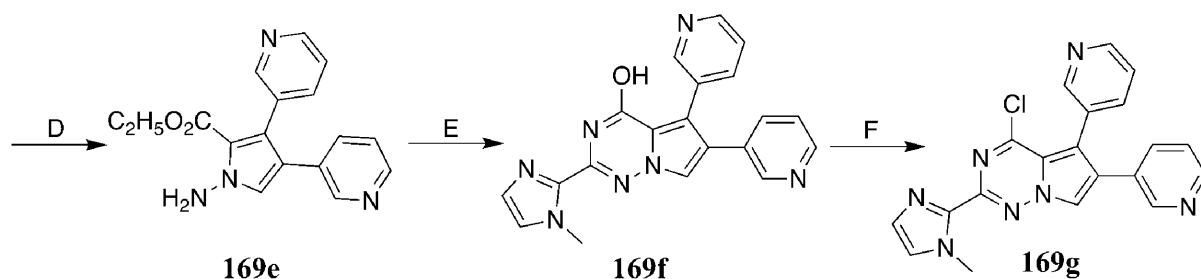
【化 1 3 4】



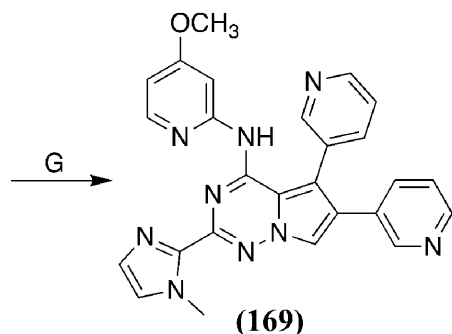
10



20



30



【0 9 3 6】

工程 A：3-((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン 169b。

【0 9 3 7】

酢酸カリウム (6.58 g、67.06 mmol) をイソプロピルアルコール (150 mL) 中の 3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 169a (10.0 g、60.96 mmol) 及びナトリウムベンゼンスルフィネート (11.01 g、67.06 mmol) の攪拌溶液に一度に添加した。混合物を 80℃ に加熱し、この温度で一晩攪拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (3×150 mL) によって 3 回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 3-((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン 169b (9.8 g、95.0% の純度、39.91 mmol、65.5% の収率) を黄色の固体として得た。

40

【0 9 3 8】

工程 B：(Z)-3,3'-((1-((フェニルスルホニル)エテン-1,2-ジイル)ジピリジン 169c。

50

【0939】

乾燥MeOH(100mL)中の3-(フェニルスルホニル)メチル)ピリジン169b(8.3g、35.58mmol)及びピリジン-3-カルバルデヒド(7.62g、71.16mmol)の混合物をMeOH(200mL)中のナトリウムメタノレート(2.5g、46.25mmol)の溶液に室温で滴下して添加し、一晚攪拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、氷水(150mL)で希釈した。水をpH5に酸性化し、EtOAc(3×150mL)によって3回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、FCC(Interchim、220g SiO₂、クロロホルム/アセトニトリル(30~100%)、流速=100mL/分、4,9~12,5CV.)によって精製して(Z)-3,3'-(1-(フェニルスルホニル)エテン-1,2-ジイル)ジピリジン169c(4.8g、95.0%の純度、14.14mmol、39.8%の収率)を白色の固体として得た。

【0940】

工程C:エチル3,4-ジ(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート169d。

【0941】

エチル2-イソシアノアセテート(1.8g、15.91mmol、1.74mL、1.0当量)を乾燥THF(100mL)中の(Z)-3,3'-(1-(フェニルスルホニル)エテン-1,2-ジイル)ジピリジン169c(5.13g、15.91mmol)及び2-メチルプロパン-2-オール(1.18g、15.91mmol)の溶液に0℃で滴下して添加し、室温で一晩攪拌した。次いで反応混合物を氷水(100mL)で希釈し、EtOAc(3×100mL)によって3回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、FCC(A:Interchim;80g SiO₂メチル-tert-ブチルエーテル/メタノール(0~20%のメタノールを有する)、流速=65mL/分、Rv=8~12CV)によって精製してエチル3,4-ジ(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート169d(940.0mg、95.0%の純度、3.04mmol、19.1%の収率)を黄色の固体として得た。

【0942】

工程D:エチル1-アミノ-3,4-ジ(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート169e。

【0943】

水素化ナトリウム(165mg、4.125mmol)(鉍油に60%)をDMF(30mL)中のエチル3,4-ジ(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート169d(940.0mg、3.2mmol)の溶液に0℃で部分ずつ添加した。混合物を1時間室温で攪拌した。次いで混合物を0℃に冷却し、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン(829.46mg、4.17mmol)を部分ずつ添加した。混合物を16時間室温で攪拌した。次いで混合物を氷水に注いでエチル1-アミノ-3,4-ジ(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート169e(1.2g、66.0%の純度、2.57mmol、80.2%の収率)を暗色の油として得た。

【0944】

工程E:2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジ(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール169f。

【0945】

水素化ナトリウム(0.311g、7.75mmol)(鉍油中に60%)を乾燥ジオキサン(12mL)中のエチル1-アミノ-3,4-ジ(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート169e(1.2g、3.89mmol)及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル(330.23mg、3.08mmol)の溶液に部分ずつ添加した。次いで反応混合物を80℃加熱し、この温度で16時間攪拌

した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸で中和し、EtOAc (3 * 15 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、HPLC ((カラム: Chromatorex C18 SMB100-5T 100 * 19 mm、5 マイクロM) システム 0-2-10 分; 23-30-55 H₂O / MeOH、フロー 30 mL / 分 (搭載ポンプ 4 mL の MeOH)) によって精製して 2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 169 f (121.6 mg、329.2 μmol、12.8% の収率) を得た。

【0946】

工程 F: 4-クロロ-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 169 g。

10

【0947】

CH₃CN (20 mL) 中の 2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 169 f (840.0 mg、2.27 mmol) の溶液に、塩化ホスホリル (1.39 g、9.1 mmol) を滴下して添加した。混合物を 80 °C に加熱し、この温度で 16 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、氷水 (5 mL) に注ぎ、NaHCO₃ によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 * 20 mL) によって洗浄し、真空中で乾燥させて 4-クロロ-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 169 g (700.0 mg、73.0% の純度、1.32 mmol、57.9% の収率) を黒色の固体として得た。

20

【0948】

工程 G: N- (4-メトキシピリジン-2-イル) -2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (169)。

【0949】

実施例 102 に記載の手順を水素化ナトリウム (34 mg、0.85 mmol) (鉱油中に 60%)、4-クロロ-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 169 g (101.14 mg、260.78 μmol) 及び 4-メトキシピリジン-2-アミン (178.08 mg、1.38 mmol) を用いて実行して N- (4-メトキシピリジン-2-イル) -2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (169) をベージュ色の固体 (2.9 mg、2.2% の収率) (92% の純度) として得た。LCMS (ESI) Rt = 0.691 分。MS 計算値 [M+1] 476.2。実測値 [M+1] 476.2。

30

【0950】

実施例 170 ~ 171

【0951】

実施例化合物 (170) を生成するための実施例 102 に記載の手順、及び実施例化合物 (171) を生成するための実施例 103 に記載の手順に従って 4-クロロ-2- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) -5, 6-ジ (ピリジン-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 169 g (101.14 mg、260.78 μmol) を適切な対応するアミン (1.2 eq) で処置した。実施例化合物 (170) 及び実施例化合物 (171) が表 C に示されている。

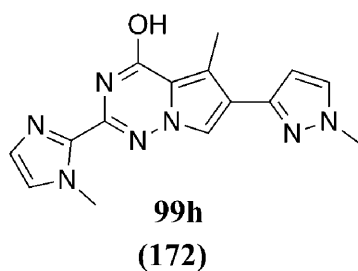
40

【0952】

実施例 172: 化合物 172 の合成

50

【化 1 3 5】



10

【0 9 5 3】

実施例 99、手順 B、工程 D からの 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 99h を実施例化合物 (172) として精製した (100% の純度) LCMS (ESI) 計算値 [M+1] 310.2 実測値 [M+1] 310.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 2.65 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.50 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 11.04 (br s, 1H)。

20

【0 9 5 4】

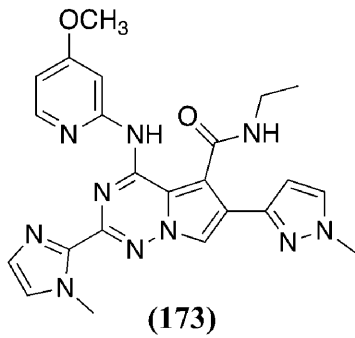
実施例 173：化合物 173 の合成

30

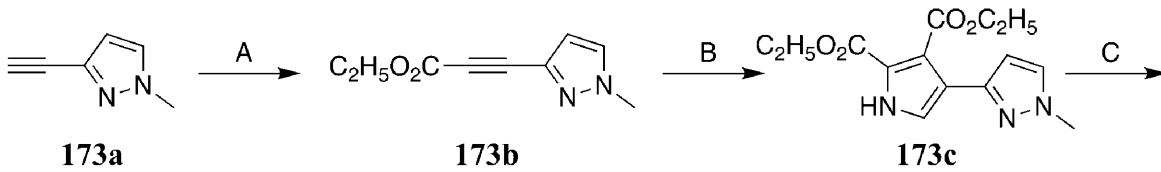
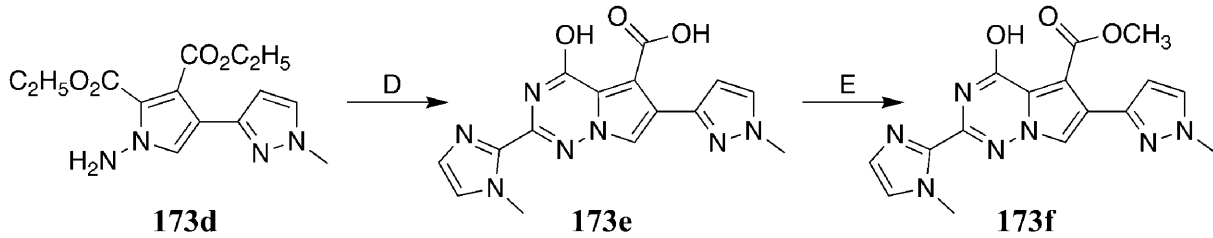
40

50

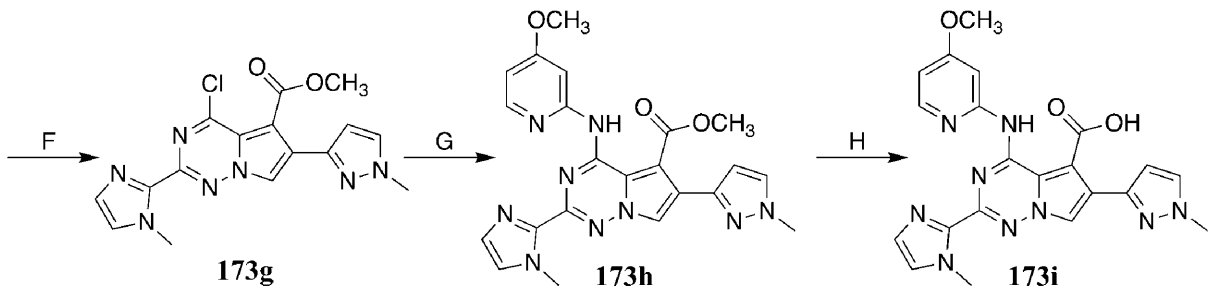
【化 1 3 6】



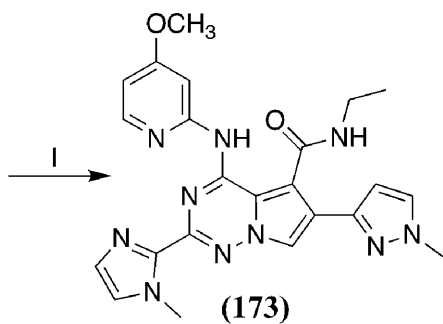
10



20



30



40

【0 9 5 5】

工程 A：エチル 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) プロピオレート 1 7 3 b。

【0 9 5 6】

− 7 8 ° C の T H F 中の 3 - エチニル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール 1 7 3 a (5 . 0 g 、 4 7 . 1 4 m m o l) の溶液に n - B u L i (2 . 5 M 、 2 0 . 7 m L) を滴下して添加し、溶液を − 7 8 ° C で 1 5 分間攪拌し、続いてエチルカルボノクロリデート (7 . 6 7 g 、 7 0 . 7 m m o l 、 6 . 7 6 m L) を添加した。混合物を 0 ° C に 3 0 分間温めた。次いで、混合物を H ₂ O でクエンチし、E t O A c (5 0 m L) で希釈し、H ₂ O (2 ×

50

20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオレート 173b (7.2 g、82.0%の純度、33.13 mmol、70.3%の収率)を得た。LCMS 計算値 $[\text{M}+1]$ 179.0。実測値 $[\text{M}+1]$ 179.0。Rt=1.121分。

【0957】

工程B：ジエチル 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2,3-ジカルボキシレート 173c。

【0958】

ジオキサン (30 mL) 中のエチル 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロピオレート 173b (2.0 g、11.23 mmol) の溶液に、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (694.48 mg、1.68 mmol) 及びエチル 2-イソシアノアセテート (1.9 g、16.84 mmol、1.84 mL) を Ar 雰囲気下で添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌し、次いで室温に冷却した。揮発性物を減圧下で蒸発させた。残渣を EtOAc (50 mL) で希釈し、水 (3×15 mL) で洗浄した。EtOAc を Na_2SO_4 下で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーによって精製してジエチル 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2,3-ジカルボキシレート 173c (1.4 g、95%の純度、42.8%の収率)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.38 (m, 6H), 3.81 (s, 3H), 4.32 (m, 4H), 6.27 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 9.36 (br s, 1H)。

10

20

【0959】

工程C：ジエチル 1-アミノ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2,3-ジカルボキシレート 173d。

【0960】

DMF (170 mL) 中のジエチル 4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2,3-ジカルボキシレート 173c (17.5 g ジエチル 60.07 mmol) の溶液に水素化ナトリウム (3.12 g、130.16 mmol) を 0℃で添加した。1時間後、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (15.55 g、78.1 mmol) を部分ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。 NH_4Cl の水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc (3×50 mL) で抽出し、組み合わせた EtOAc を水 (7×20 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてジエチル 1-アミノ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2,3-ジカルボキシレート 173d (16.7 g、86.3%の純度、78.3%の収率)を得た。

30

【0961】

LCMS (ESI) Rt=1.067分。MS 計算値 $[\text{M}+1]$ 307.0。実測値 $[\text{M}+1]$ 307.0。

【0962】

工程D：4-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸 173e。

40

【0963】

ジエチル 1-アミノ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2,3-ジカルボキシレート 173d (10.41 g、33.98 mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (3.64 g、33.98 mmol、3.64 mL) をジオキサン (150 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (2.72 g、113.28 mmol) を添加した。反応混合物を 100℃で 16時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、 NH_4Cl の水溶液を添加した。生成物を EtOAc (70 mL×3) で抽出した。水性層を真空中で濃縮して 4-ヒドロキシ-2-(1-メチル

50

－1 H－イミダゾール－2－イル）－6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）
ピロロ [2, 1－f] [1, 2, 4] トリアジン－5－カルボン酸 173 e（6.3 g、
31.8%の純度、17.3%の収率）を得た。LCMS（ESI）：Rt=0.864
分。MS 計算値 [M+1] 340.0。実測値 [M+1] 340.0。

【0964】

工程 E：メチル 4－ヒドロキシ－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）
－6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）ピロロ [2, 1－f] [1, 2, 4]
] トリアジン－5－カルボキシレート 173 f。

【0965】

MeOH（70 mL）中の 4－ヒドロキシ－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－
2－イル）－6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）ピロロ [2, 1－f] [1,
2, 4] トリアジン－5－カルボン酸 173 e（6.39 g、18.84 mmol）
の溶液に、塩化チオニル（3.36 g、28.26 mmol、2.05 mL）を氷での冷
却下で滴下して添加した。反応混合物を 65℃で一晩攪拌した。次いで、揮発性物を減圧
下で蒸発させた。100 mL の CH₃CN を粗化合物に添加し、固体から濾過し、濾液を
真空中で濃縮してメチル 4－ヒドロキシ－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－
イル）－6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）ピロロ [2, 1－f] [1,
2, 4] トリアジン－5－カルボキシレート 173 f（4.5 g、62.5%の純度、4
4.1%の収率）を得た。LCMS（ESI）Rt=1.001 分。MS 計算値 [M+1]
] 354.0。実測値 [M+1] 354.0。

10

20

【0966】

工程 F：メチル 4－クロロ－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）－6
－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）ピロロ [2, 1－f] [1, 2, 4] ト
リアジン－5－カルボキシレート 173 g。

【0967】

メチル 4－ヒドロキシ－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）－6－（
1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）ピロロ [2, 1－f] [1, 2, 4] トリア
ジン－5－カルボキシレート 173 f（3.8 g、10.75 mmol）を塩化ホスホリ
ル（16.48 g、107.5 mmol、10.02 mL）に懸濁し、反応混合物を 10
0℃で 16 時間加熱した。溶液を室温に冷却した。揮発性物を減圧下で蒸発させた。残渣
を氷に注ぎ、K₂CO₃ を pH 5 となるまで添加した。生成物をクロロホルム（3×50
mL）で抽出し、減圧下で蒸発させてメチル 4－クロロ－2－（1－メチル－1 H－イミ
ダゾール－2－イル）－6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）ピロロ [2,
1－f] [1, 2, 4] トリアジン－5－カルボキシレート 173 g（3.7 g、38.
5%の純度、30.2%の収率）を得た。LCMS（ESI）Rt=0.930 分。MS
計算値 [M+1] 372.2。実測値 [M+1] 372.2。

30

【0968】

工程 G：メチル 4－（（4－メトキシピリジン－2－イル）アミノ）－2－（1－メチ
ル－1 H－イミダゾール－2－イル）－6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル
）ピロロ [2, 1－f] [1, 2, 4] トリアジン－5－カルボキシレート 173 h。

40

【0969】

乾燥 DMF（25 mL）中のメチル 4－クロロ－2－（1－メチル－1 H－イミダゾ
ール－2－イル）－6－（1－メチル－1 H－ピラゾール－3－イル）ピロロ [2, 1－f]
] [1, 2, 4] トリアジン－5－カルボキシレート 173 g（2.16 g、5.82 m
mol）及び 4－メトキシピリジン－2－アミン（865.36 mg、6.98 mmol）
の溶液に、水素化ナトリウム（464.67 mg、19.36 mmol）を氷での冷却
下で添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、混合物を NH₄Cl（20
mL）の飽和溶液に注ぎ、減圧下で蒸発させた。30 mL のエタノールを粗化合物に添加
し、沈殿物を濾過し、空気で乾燥させてメチル 4－（（4－メトキシピリジン－2－イル
）アミノ）－2－（1－メチル－1 H－イミダゾール－2－イル）－6－（1－メチル－

50

1 H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-カルボキシレート 173 h (2.5 g、56, 6%の純度、53.2%の収率) を得た。LCMS (ESI) $R_t = 0.859$ 分。計算値 $[M+1]$ 460.0。実測値 $[M+1]$ 460.0。

【0970】

工程 H: 4-((4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-2-(1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-カルボン酸 173 i。

【0971】

MeOH (15 mL) 中のメチル 4-((4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-2-(1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-カルボキシレート 173 h (2.5 g、5.44 mmol) の溶液に、水 (15 mL) 中の水酸化ナトリウム (435.32 mg、10.89 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応の完了後、MeOH を減圧下で蒸発させ、水溶液を 5 M HCl で pH 5 に酸性化した。次いで、生成物をジクロロメタン (3×10 mL) で抽出した。水を蒸発させて 4-((4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-2-(1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-カルボン酸 173 i (1.95 g、93.4%、75.2%の収率) を得た。LCMS (ESI) $R_t = 0.766$ 分。MS 計算値 $[M+1]$ 446.2。実測値 $[M+1]$ 446.2。

【0972】

工程 I: N-エチル-4-((4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-2-(1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-カルボキサミド (173)。

【0973】

一般的手順: CH₃CN (15 mL) 中の 4-((4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-2-(1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-カルボン酸 173 i (120.67 mg、271.06 μmol) の懸濁液に 1-メチル-1 H-イミダゾール (55.62 mg、677.85 μmol、50.0 μL) 及び TCFH (クロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート) (114.01 mg、407.14 μmol) を室温で添加した。得られた混合物を 10 分間攪拌し、添加される適切なアミン (580.83 μmol) を氷での冷却下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、CH₃CN を減圧下で除去し、粗化合物を HPLC (カラム: Chromatorex C18 SMB100-5T 100×19 mm、5 マイクロ M; 3-10-55% 0-2-10 分 H₂O/MeOH、フロー 30 mL/分 (搭載ポンプ 4 mL の MeOH) で精製した。エチルアミン (26.17 mg、580.83 μmol、40.0 μL) を用いる一般的手順を使用して N-エチル-4-((4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-2-(1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1 H-ピラゾール-3-イル) ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-5-カルボキサミド (173) (3.6 mg、95%の純度、2.8%の収率) (100%の純度) を得た。LCMS (ESI) $R_t = 0.831$ 分。計算値 $[M+1]$ 473.2。実測値 $[M+1]$ 473.2。

【0974】

実施例 174 ~ 実施例 179

【0975】

実施例 173、工程 I に記載の一般的手順に従って、CH₃CN 中の 4-((4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-2-(1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル)

)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸173iの懸濁液に、1-メチル-1H-イミダゾール及びTCFH(クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート)を室温で添加した。得られた混合物を10分間攪拌し、添加される適切なアミンを氷での冷却下で添加した。反応量が表Aに示されており、実施例化合物(174)～実施例化合物(179)についての分析データ及び構造が表Cに示されている。

【0976】

【表3】

表 A:

実施例	173i	CH ₃ CN	1-メチル-1H-イミダゾール	TCFH	アミン
174	148.06 mg, 332.6 μ mol	20 mL	100.98 mg, 1.23 mmol	139.9 mg, 499.57 μ mol	42.91 mg, 433.28 μ mol 30.0 μ L
175	201.34 mg, 452.28 μ mol	20 mL	92.7 mg, 1.13 mmol	190.23 mg, 679.32 μ mol	38.71 mg, 678.43 μ mol 50.0 μ L
176	148.91 mg, 334.51 μ mol	20 mL	68.62 mg, 836.29 μ mol	140.7 mg, 502.44 μ mol	32.68 mg, 435.34 μ mol 40.0 μ L
177	150.0 mg, 336.96 μ mol	20 mL	69.27 mg, 844.25 μ mol	142.04 mg, 507.22 μ mol	38.68 mg, 438.99 μ mol
178	151.89 mg, 341.21 μ mol	15 mL	70.04 mg, 853.59 μ mol	143.51 mg, 512.49 μ mol	29.1 mg, 409.47 μ mol 30.0 μ L
179	149.77 mg, 336.43 μ mol	15 mL	69.01 mg, 841.04 μ mol	141.51 mg, 505.32 μ mol	35.15 mg, 403.71 μ mol 40.0 μ L

【0977】

実施例180：化合物180の合成

10

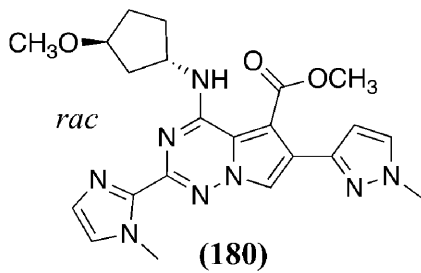
20

30

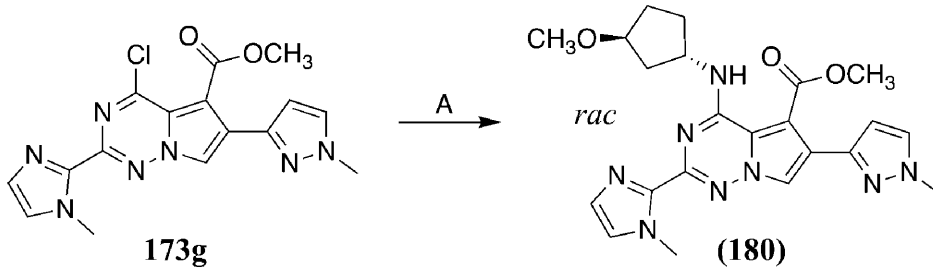
40

50

【化 1 3 7】



10



【0 9 7 8】

20

工程 A : *rac* メチル 4 - (((1 S , 3 S) - 3 - メトキシシクロペンチル) アミノ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボキシレート (1 8 0) 。

【0 9 7 9】

CH₃CN 中のメチル 4 - クロロ - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボキシレート 1 7 3 g (2 . 3 g 、 6 . 1 8 m m o l) の懸濁液に、DIEA (2 . 4 g 、 1 8 . 5 4 m m o l 、 3 . 2 3 m L) 及び *rac* (1 S , 3 S) - 3 - メトキシシクロペンタン - 1 - アミン (7 1 2 . 0 2 m g 、 6 . 1 8 m m o l) を添加した。反応混合物を 8 0 ° C で一晩攪拌し、次いで減圧下で蒸発させた。CH₂Cl₂ (7 0 m L) を添加し、水 (3 × 1 5 m L) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 下で乾燥させ、蒸発させて所望の生成物 (2 . 5 5 g 、 1 9 . 4 % の純度、1 7 . 8 % の収率) を得た。HPLC による少量の精製により 1 1 . 7 m g (9 8 % の純度) の *rac* メチル 4 - (((1 S , 3 S) - 3 - メトキシシクロペンチル) アミノ) - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - カルボキシレート (1 8 0) を得た。LCMS (ESI) 計算値 [M+1] 451.2。実測値 [M+1] 451.2。

30

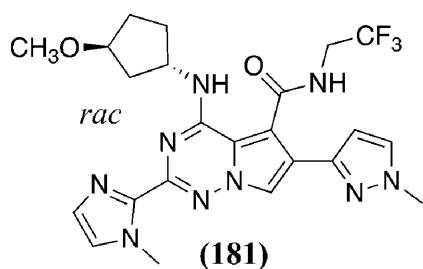
【0 9 8 0】

実施例 1 8 1 : 化合物 1 8 1 の合成

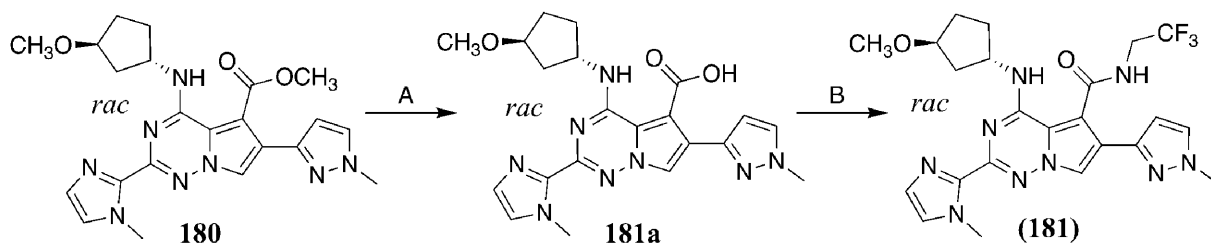
40

50

【化 1 3 8】



10



【0981】

工程 A: *rac* 4-((1*S*, 3*S*)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)-2-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸 181a。

20

【0982】

MeOH (20 mL) 中の *rac* メチル 4-((1*S*, 3*S*)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)-2-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-5-カルボキシレート (180) (2.55 g、5.66 mmol) の溶液に、20 mL の水中の水酸化ナトリウム (452.88 mg、11.32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いで MeOH を蒸発させた。水を EtOAc (3×15 mL) で抽出し、次いで水を 2*N* HCl によって pH 5 に酸性化し、ジクロロメタン (3×15 mL) で抽出し、水性層を蒸発させて粗化合物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン-EtOAc) によって精製して *rac* 4-((1*S*, 3*S*)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)-2-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸 181a (0.7 g、100% の純度、28.3% の収率) を得た。

30

【0983】

工程 B: *rac* 4-((1*S*, 3*S*)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)-2-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミド (181)。

40

【0984】

CH₃CN (20 mL) 中の *rac* 4-((1*S*, 3*S*)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)-2-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-*f*][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸 181a (220.0 mg、504.05 μmol) の懸濁液に、1-メチル-1*H*-イミダゾール (165.63 mg、2.02 mmol) 及び TCFH (クロロ-N,N,N',N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート) (212.26 mg、756.51 μmol) を室温で添加した。10 分後、2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン塩酸塩 (102.52 mg、756.51 μmol) を

50

氷での冷却下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次いでCH₃CNを減圧下で蒸発させ、粗化合物をHPLC（0-2-10分；48-55-80% H₂O / MeCN / 0.1% NH₄OH、フロー30 mL / 分（搭載ポンプ4 mLのMeCN）；カラム：XBridge BEH C18 100*19 mm, 5マイクロM）によって精製してrac4-（（（1S, 3S）-3-メトキシシクロペンチル）アミノ）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-N-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-カルボキサミド（181）（3.3 mg、95%の純度、1.3%の収率）をベージュ色の固体（純度100%）として得た。LCMS（ESI）Rt=1.103分。計算値[M+1] 518.2。実測値[M+1] 518.2。

10

【0985】

実施例182～実施例185。

【0986】

実施例181、工程Bに記載の一般的手順に従って、CH₃CN中のrac4-（（（1S, 3S）-3-メトキシシクロペンチル）アミノ）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-カルボン酸181aの懸濁液に、1-メチル-1H-イミダゾール及びTCFH（クロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート）を室温で添加した。得られた混合物を10分間攪拌し、添加される適切なアミンを氷での冷却下で添加した。反応量が表Bに示されており、実施例化合物（182）～実施例化合物（185）についての分析データ及び構造が表Cに示されている。

20

【0987】

【表4】

表B：

実施例	181a	1-メチル-1H-イミダゾール	TCFH	アミン
182	87.65 mg, 200.82 μ mol	41.2 mg, 501.8 μ mol	84.52 mg, 301.23 μ mol	17.2 mg, 301.23 μ mol 20.0 μ L
183	7.91 mg, 18.13 μ mol	3.72 mg, 45.33 μ mol	7.63 mg, 27.2 μ mol	1.63 mg, 21.75 μ mol
184	220.0 mg, 504.05 μ mol	103.52 mg, 1.26 mmol	212.26 mg, 756.52 μ mol	67.43 mg, 756.52 μ mol
185	89.9 mg, 205.96 μ mol	42.28 mg, 514.91 μ mol	86.68 mg, 308.95 μ mol	35.0 mg, 268.84 μ mol, 40.0 μ L

30

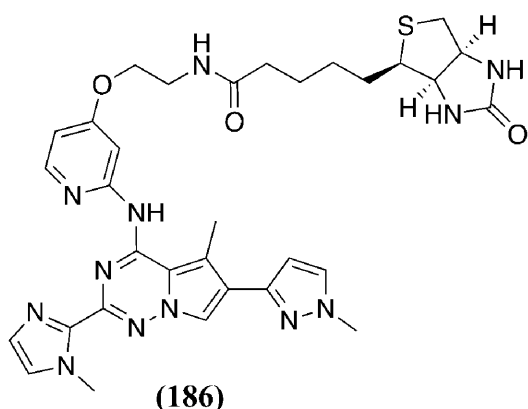
40

【0988】

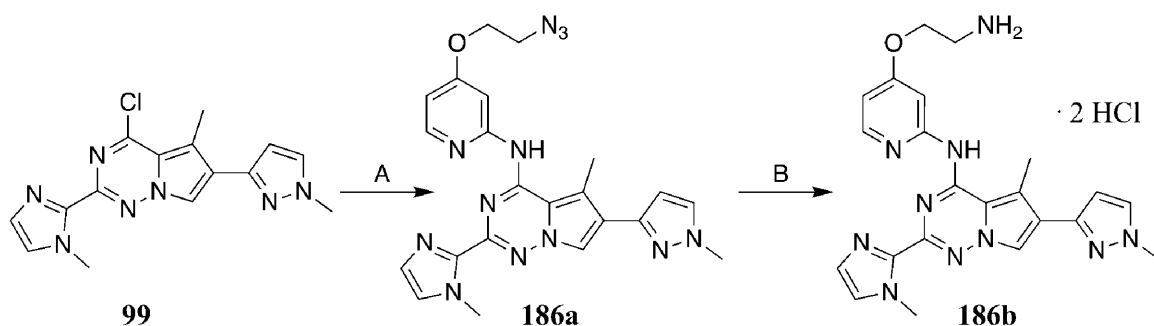
実施例186：化合物186の合成

50

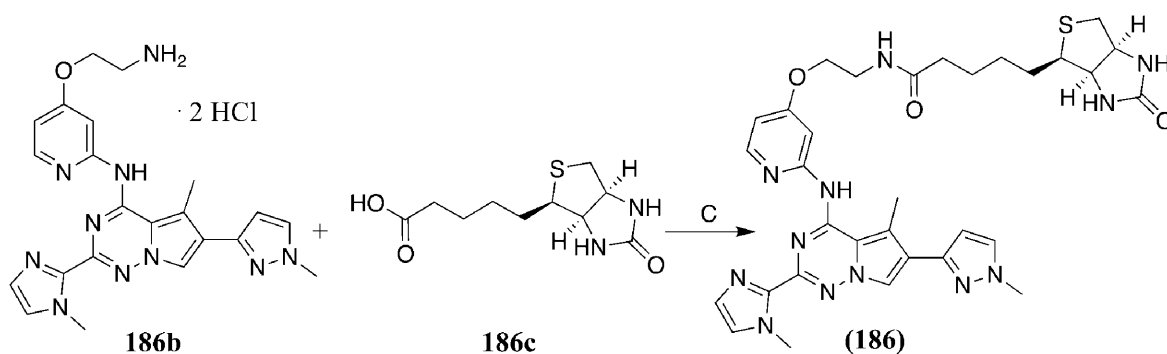
【化 1 3 9】



10



20



30

【0989】

工程 A：N-（4-（2-アジドエトキシ）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン186a。

【0990】

水素化ナトリウム（50.36mg、2.1mmol）（鉱油に60%）をDMF（5mL）中の4-クロロ-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン99（実施例99、手順B、工程Eに記載されているように調製した）（250.0mg、762.73 μ mol）及び4-（2-アジドエトキシ）ピリジン-2-アミン（205.08mg、1.14mmol）の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮水性NH₄Clによってクエンチした。形成した沈殿物を濾過によって収集し、MeCNによってトリチュレートし、真空中で乾燥させた。N-（4-（2-アジドエトキシ）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン186a（120.0mg、255.05 μ mol、33.4%の収率）が得られた。

40

50

【0991】

工程B：N-（4-（2-アミノエトキシ）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン二塩酸塩186b。

【0992】

N-（4-（2-アジドエトキシ）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン186a（120.0 mg、255.05 μmol ）の溶液を3 mLのTHFに溶解し、トリフェニルホスファ 10
ン（80.01 mg、305.07 μmol ）を部分ずつ室温で添加した。混合物を30分間攪拌し、水（45.8 mg、2.54 mmol）を一度に添加した。混合物を16時間室温で攪拌し、次いで濃縮し、0.5 M水性HCl（10 mL）で希釈した。溶液をEtOAc（5 mL）で3回抽出した。水相を真空中で乾燥させた。N-（4-（2-アミノエトキシ）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン二塩酸塩186bが得られ、さらなる精製をせずに次の工程において使用した。

【0993】

工程C：N-（2-（（2-（（5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル）アミノ）ピリジン-4-イル）オキシ）エチル）-5-（（3aR, 4R, 6aS）-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル）ペンタンアミド（186）。 20

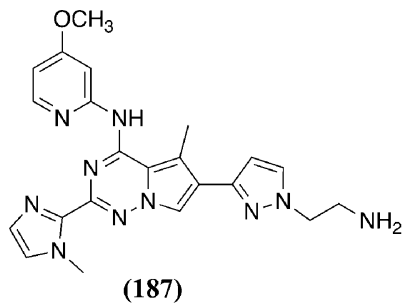
【0994】

DMF（2 mL）中のビオチン（5-（（3aR, 4R, 6aS）-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル）ペンタン酸）186c（47.71 mg、195.29 μmol ）の溶液に、TCFH（クロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート）（89.11 mg、234.35 μmol ）を一度に添加した。次いでDIEA（126.14 mg、975.99 μmol 、170.0 μL ）を一度に添加し、混合物を15分間攪拌した。N-（4-（2-アミノエトキシ）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン二塩酸塩186b（101.05 mg、195.29 μmol ）を添加し、混合物を16時間室温で攪拌した。HPLC精製（0-2-10分 13-20-45% H_2O / MeCN / 0.1% NH_4OH 、 30
フロー30 mL / 分（（搭載ポンプ4 mLのMeCN / 0.1% NH_4OH ）；カラム：XBridge BEH C18 100*19 mm, 5マイクロM）後、N-（2-（（2-（（5-メチル-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル）アミノ）ピリジン-4-イル）オキシ）エチル）-5-（（3aR, 4R, 6aS）-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル）ペンタンアミド（186）がオリブ固体（60.0 mg、89.45 μmol 、35%の収率（2工程で））（98%の純度）として得られた。LCMS（ESI）Rt = 0.777分。MS計算値[M+1] 671.2。実測値[M+1] 671.2。 40

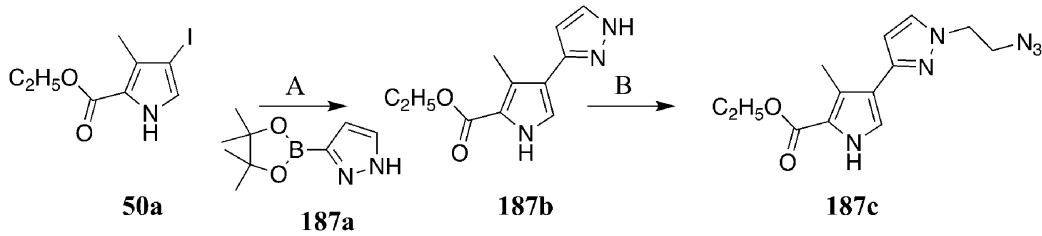
【0995】

実施例187：化合物187の合成

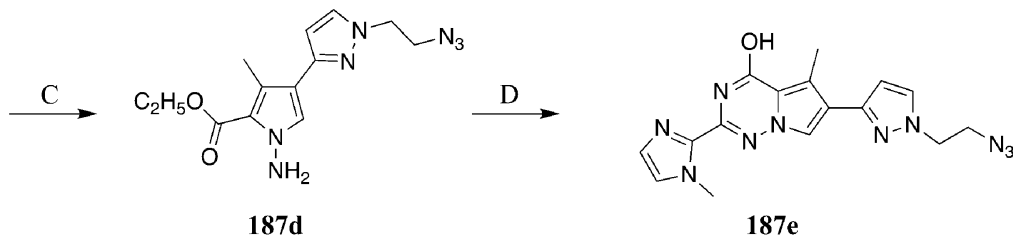
【化 1 4 0】



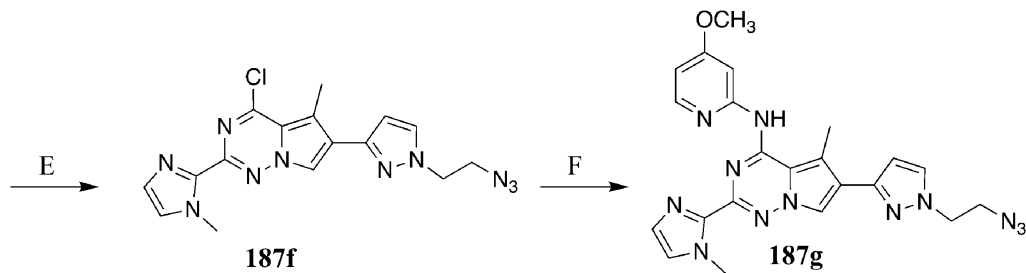
10



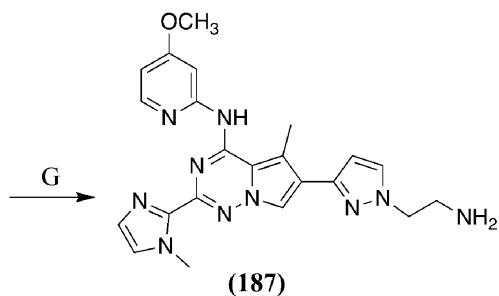
20



30



40



【0996】

工程 A：エチル 3-メチル-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187b。

【0997】

3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール 187a (34.79g、179.23mmol)、エチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50a (実施例 50、工程 A に記載されているように調製した) (25.0g、89.61mmol)、炭酸二ナトリウム (18.99g、179.23mmol) 及びビス(4-(ジ-tert-ブチルホスフ

50

アニル) - N, N-ジメチルアニリン) ; ジクロロパラジウム (1.27 g、1.79 mmol) を脱気 CH₃CN (700 mL) に Ar 雰囲気下で溶解した。次いで、70 mL の水をシリンジを介して添加した。反応混合物を 70 °C に加熱し、この温度で 18 時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を FCC (Interchim; 80 g、C18、水/アセトニトリル (0~60% のアセトニトリルを有する)、流速 = 60 mL/分、RV = 11~13 CV) によって精製してエチル 3-メチル-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187b (970.0 mg、90.0% の純度、3.98 mmol、4.4% の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt = 1.024 分。計算値 [M+1] 220.2。実測値 [M+1] 220.2。

10

【0998】

工程 B : エチル 4-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187c。

【0999】

1-アジド-2-ブromoエタン (492.59 mg、3.31 mmol) を CH₃CN (15 mL) 中のエチル 3-メチル-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187b (690.0 mg、3.15 mmol) 及び DIEA (610.13 mg、4.72 mmol) の撹拌溶液に一度に添加した。混合物を 80 °C に加熱し、この温度で一晩撹拌した。次いで反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (3*150 mL) によって 3 回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、FCC (Interchim、80 g SiO₂、ヘキサン/MTBE (20~84%)、流速 = 60 mL/分、RV = 17, 2~23, 1 CV) によって精製してエチル 4-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187c (290.0 mg、95.0% の純度、955.58 μmol、30.3% の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt = 1.035 分。MS 計算値 [M+1] 289.2。実測値 [M+1] 289.2。

20

【1000】

工程 C : エチル 1-アミノ-4-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187d。

30

【1001】

水素化ナトリウム (0.06 g、1.5 mmol) (鉱油中に 60%) を DMF (8 mL) 中のエチル 4-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187c (290.0 mg、1.01 mmol) の溶液に 0 °C で部分ずつ添加した。混合物を 1 時間室温で撹拌した。次いで、混合物を 0 °C に冷却し、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (300.19 mg、1.51 mmol) を部分ずつ添加した。混合物を 16 時間室温で撹拌した。次いで混合物を氷水に注ぎ、EtOAc (3*100 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮してエチル 1-アミノ-4-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187d (570.0 mg、50.0% の純度、939.6 μmol、93.4% の収率) を暗色の油として得た。LCMS (ESI) Rt = 2.871 分。MS 計算値 [M+1] 304.2。実測値 [M+1] 304.2。

40

【1002】

工程 D : 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 187e。

【1003】

水素化ナトリウム (0.15 g、3.75 mmol) (鉱油中に 60%) を乾燥ジオキサン (8 mL) 中のエチル 1-アミノ-4-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾ

50

ール-3-イル)-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 187d (570.0mg、1.88mmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (151.16mg、1.41mmol) の溶液に部分ずつ添加した。次いで、反応混合物を 80℃ 加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸で中和し、EtOAc (3×30mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、FCC (Interchim; 40g SiO₂、クロロホルム/アセトニトリル (0~60% のアセトニトリルを有する)、流速=40mL/分、11.9~14.5) によって精製して 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 187e (210.0mg、85.0% の純度、489.89µmol、52% の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt=1.208 分。MS 計算値 [M+1] 365.2。実測値 [M+1] 365.2。 [

10

[1004]

工程 E: 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 187f。

[1005]

CH₃CN (15mL) 中の 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール 187e (220.0mg、604.15µmol) の溶液に、塩化ホスホリル (4.58g、30.17mmol) を滴下して添加した。混合物を 80℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、氷水 (15mL) に注ぎ、NaHCO₃ (水溶液) によって中和し、EtOAc (3×15mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 187f (220.0mg、70.0% の純度、402.29µmol、66.7% の収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) Rt=2.807 分。: MS 計算値 [M+1] 383.2。実測値 [M+1] 383.2。

20

30

[1006]

工程 F: 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン 187g。

[1007]

水素化ナトリウム (57mg、1.425mmol) (鉱油中に 60%) を DMF (1mL) 中の 4-メトキシピリジン-2-アミン (100.2mg、807.67µmol) の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-4-クロロ-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン 187f (220.0mg、575.74µmol) を一度に添加し、一晩攪拌した。この時間後、得られた混合物を飽和 NH₄Cl によってクエンチした。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×1mL) によって洗浄し、HPLC (0-2-10 分、43-50-85% の H₂O/MeOH; フロー 30mL/分 (搭載ポンプ 4mL の MeOH) カラム: Chromatorex C18 SMB100-5T 100×19mm、5マイクロM) によって精製して 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン 187g (77.9mg、95.0% の純度、157.29µmol、39% の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt=0.892 分。MS 計算値 [M+1] 47

40

50

1. 2. 実測値 $[M+1]$ 471.0。

【1008】

工程 G: 6-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(187)。

【1009】

THF (5 mL) 中の 6-(1-(2-アジドエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 187 g (77.9 mg、165.67 μmol) の溶液に、トリフェニルホスファン (45.57 mg、173.86 μmol) を一度に添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。その後、1N HCl (1 mL) を滴下して添加し、2 時間にわたって攪拌した。得られた混合物を CH_2Cl_2 (2 $\times$ 5 mL) によって洗浄し、 NaHCO_3 (水溶液) で pH 8 に調整し、EtOAc (3 $\times$ 5 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、HPLC (0-2-12 分 0-55 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/0.1\text{FA}$; フロー 30 mL/分 ((搭載ポンプ 4 mL の MeOH) カラム: XBridge BEH C18 100 $\times$ 19 mm, 5 マイクロ M)) によって精製して 6-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(187) (2.9 mg、93.0% の純度、6.07 μmol 、3.7% の収率) を得た。LCMS (ESI) R_t = 0.775 分。計算値 $[M+1]$ 445.2。実測値 $[M+1]$ 445.2。

【1010】

実施例 188: 化合物 188 の合成

10

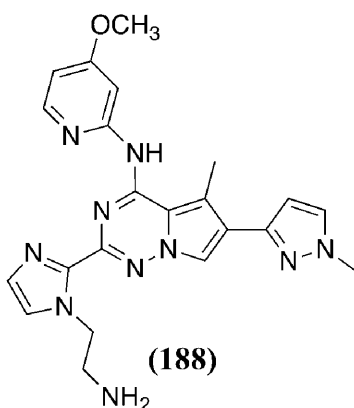
20

30

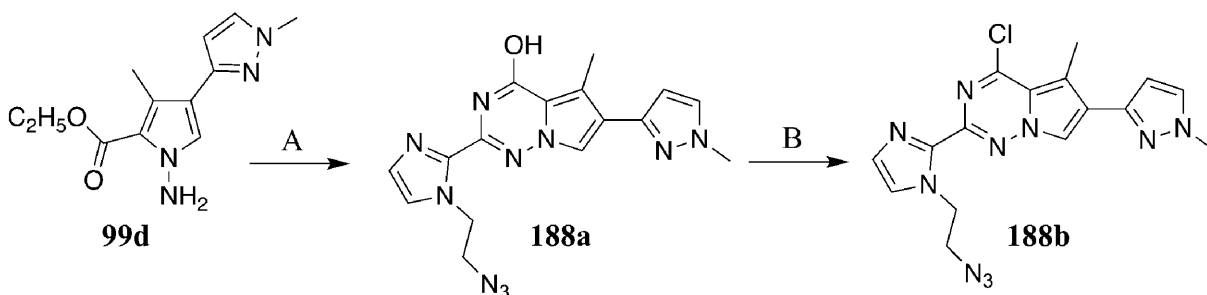
40

50

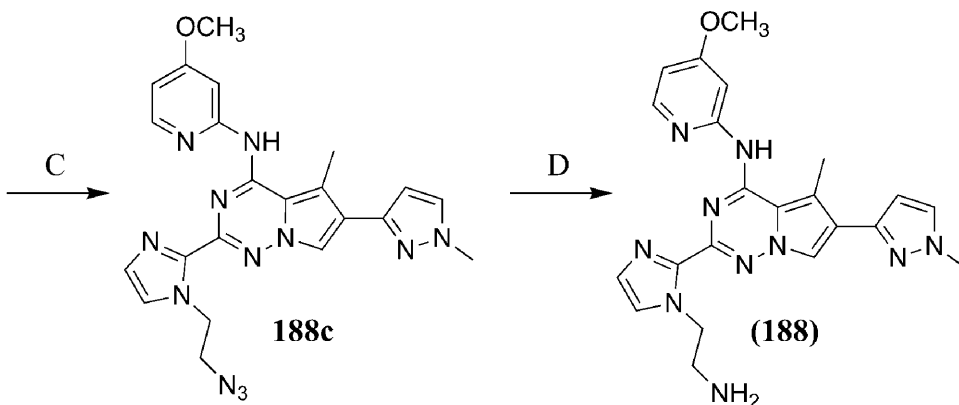
【化 1 4 1】



10



20



30

【1 0 1 1】

工程 A：2-（1-（2-アジドエチル）-1H-イミダゾール-2-イル）-5-メチル-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 188a。

【1 0 1 2】

水素化ナトリウム（934.36mg、38.94mmol）（鉱油中に60%）をジオキサン（20mL）中のエチル1-アミノ-3-メチル-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート 99d（2.9g、11.68mmol）（実施例99、手順B、工程Cに記載されているように調製した）及び1-（2-アジドエチル）-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル（2.27g、14.02mmol）の溶液に（3分間で）部分ずつ添加した。反応混合物を還流下で16時間加熱した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水（2×10mL）によって洗浄し、真空中で乾燥させた。2-（1-（2-アジドエチル）-1H-イミダゾール-2-イル）-5-メチル-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 188a（1.0g、2.74mmol、23.5%の収率）が得られた。

40

50

【1013】

工程B：2-(1-(2-アジドエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-クロロ-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン188b。

【1014】

2-(1-(2-アジドエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール188a (1.0 g、2.74 mmol) を塩化ホスホリル (8.42 g、54.91 mmol、5.12 mL) に溶解した。混合物を100℃に加熱し、この温度で16時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水 (5 mL) に注ぎ、K₂CO₃ によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2×5 mL) によって洗浄し、真空中で乾燥させた。2-(1-(2-アジドエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-クロロ-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン188b (740.0 mg、1.93 mmol、70.4%の収率) が得られた。

10

【1015】

工程C：2-(1-(2-アジドエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン188c。

【1016】

水素化ナトリウム (135.23 mg、5.64 mmol) (鉱油中に60%) をDMF (10 mL) 中の-(1-(2-アジドエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-クロロ-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン188b (740.0 mg、1.93 mmol) 及び4-メトキシピリジン-2-アミン (359.76 mg、2.9 mmol) の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で16時間撹拌した。混合物を濃縮水性NH₄Clによってクエンチした。形成した沈殿物を濾過によって収集し、MeCNによってトリチュレートし、真空中で乾燥させた。2-(1-(2-アジドエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン188c (400.0 mg、850.18 µmol、44%の収率) が得られた。

20

30

【1017】

工程D：2-(1-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (188)。

【1018】

10 mL のTHF中の2-(1-(2-アジドエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン188c (400.0 mg、850.18 µmol) の溶液に、トリフェニルホスファン (267.66 mg、1.02 mmol) を部分ずつ室温で添加した。混合物を30分間撹拌し、水 (15.32 mg、850.41 µmol、20.0 µL) を一度に添加した。混合物を16時間室温で撹拌し、次いで濃縮し、0.5 M水性HCl (10 mL) で希釈した。溶液をEtOAc (5 mL) で3回抽出した。水相を真空中で乾燥させた。2-(1-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (188) (350.0 mg、676.44 µmol、92.6%の収率) が得られた。分析サンプルをHPLC (0-2-10分 40-60-85%のH₂O/MeOH; フロー30 mL/分 (搭載ポンプ4 mLのMeOH); カラム: XBridge BEH C18 100×19 mm

40

50

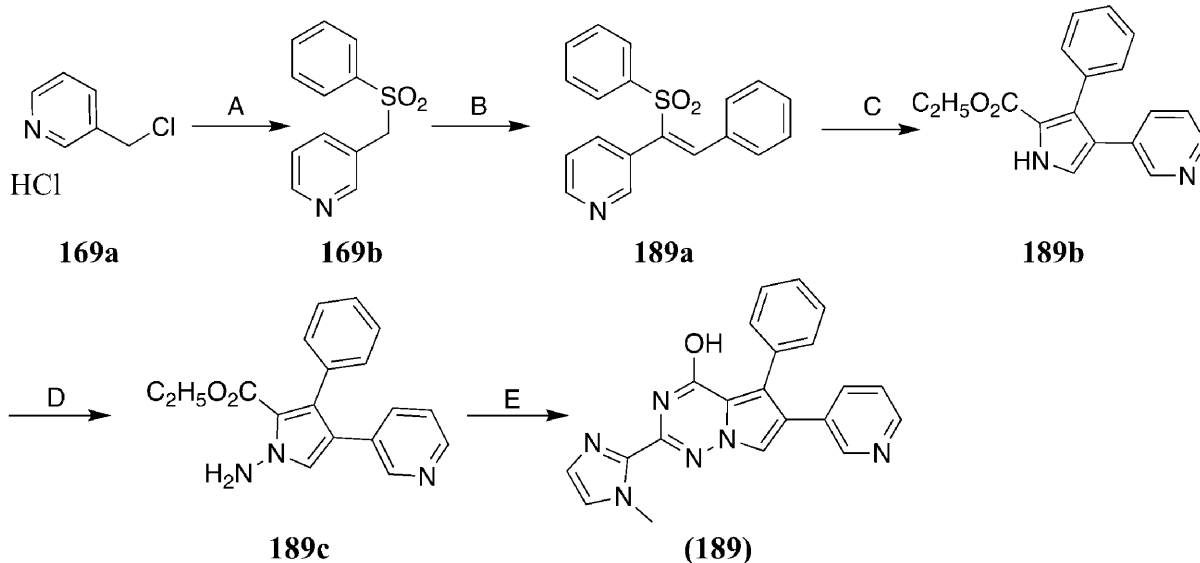
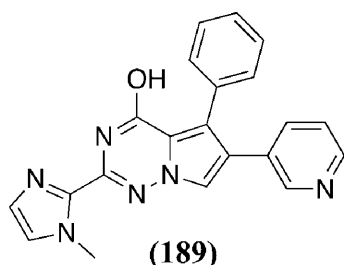
、5マイクロM)によって精製して2-(1-(2-アミノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(188)(6.0mg、11.6μmol)(純度95%)を得た。LCMS(ESI)Rt=0.638分。計算値[M+1]445.2。実測値[M+1]445.2。

【1019】

実施例189：化合物189の合成

【化142】

10



20

30

【1020】

工程A：3-((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン169b。

【1021】

3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩169a(60.0g、368.11mmol)、ナトリウムベンゼンスルフィネート(90.07g、549.23mmol)及び酢酸ナトリウム(60.01g、731.84mmol)を600mLのiPAに溶解した。混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、形成した沈殿物を濾過によって収集し、次いで300mLのMTBEによって洗浄した。沈殿物を500mLのジクロロメタンに溶解し、0.5M K₂CO₃(4×300mL)で4回抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過除去し、溶媒を真空中で蒸発させた。3-((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン169b(27.7g、118.74mmol、32.5%の収率)が黄色の固体として得られた。LCMS(ESI)Rt=0.819分。MS計算値[M+1]234.2。実測値[M+1]234.2。

40

【1022】

工程B：(Z)-3-(2-フェニル-1-(フェニルスルホニル)ビニル)ピリジン189a。

【1023】

50

ナトリウム (3.33 g、145.03 mmol) を 300 mL の MeOH に 0℃ で一度に添加した。混合物を、ガス形成が停止するまで 1 時間攪拌した。3-((フェニルスルホニル)メチル)ピリジン 169b (26.0 g、111.56 mmol) を混合物に添加し、続いてベンズアルデヒド (11.83 g、111.56 mmol) を添加した。混合物を 60℃ に加熱し、この温度で 16 時間攪拌した。45% の変換 (LCMS 対照) が観察され、ベンズアルデヒド (11.83 g、111.56 mmol) を添加した。混合物を 16 時間 60℃ で攪拌し、手順を >90% の変換が得られるまで繰り返した (LCMS 対照)。混合物を濃縮し、500 mL の水及び 500 mL の DCM で希釈した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で蒸発させた。残渣をヘキサン:MTBE (2:1) 中でトリチュレートし、形成した沈殿物を濾過によって収集し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。(Z)-3-(2-フェニル-1-(フェニルスルホニル)ビニル)ピリジン 189a (8.0 g、24.89 mmol、22.3% の収率) が得られた。LCMS (ESI) Rt = 1.300 分。MS 計算値 [M+1] 322.2。実測値 [M+1] 322.0。

10

【1024】

工程 C: エチル 3-フェニル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 189b。

【1025】

(Z)-3-(2-フェニル-1-(フェニルスルホニル)ビニル)ピリジン 189a (27.7 g、86.28 mmol) を 300 mL の THF 中のカリウム t-ブトキシド (9.67 g、86.33 mmol) の溶液に 0℃ で一度に添加した。エチル 2-イソシアノアセテート (9.75 g、86.24 mmol、9.42 mL) を滴下して添加し、混合物を 3 時間室温で攪拌した。混合物を真空中で濃縮し、300 mL の水及び 300 mL の EtOAc で希釈した。有機相を分離し、0.5 M K₂CO₃ (300 mL) で 3 回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を MTBE 中でトリチュレートし、形成した沈殿物を濾過によって収集した。エチル 3-フェニル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 189b (15.0 g、51.31 mmol、59.5% の収率) が得られた。LCMS (ESI) Rt = 0.816 分。MS 計算値 [M+1] 293.2。実測値 [M+1] 293.2。

20

【1026】

工程 D: エチル 1-アミノ-3-フェニル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 189c。

【1027】

エチル 3-フェニル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 189b (15.0 g、51.35 mmol) を 200 mL の DMF 中の (鉱油中に 60% の) 水素化ナトリウム (2.67 g、111.17 mmol) の懸濁液に 0℃ で部分ずつ添加した。混合物を 1 時間攪拌し、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (13.28 g、66.74 mmol) を一度に添加した。混合物を 16 時間室温で攪拌し、次いで 400 mL の水でクエンチした。混合物を EtOAc (3×300 mL) で 3 回抽出した。有機相をブライン (5×300 mL) で 5 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。エチル 1-アミノ-3-フェニル-4-(ピリジン-3-イル)-1H-ピロール-2-カルボキシレート 189c (15.0 g、48.8 mmol、95.1% の収率) が得られ、さらなる精製をせずに次の工程において使用した。LCMS (ESI) Rt = 1.022 分。MS 計算値 [M+1] 308.2。実測値 [M+1] 451.2。

30

40

【1028】

工程 E: 2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール (189)。

【1029】

50

水素化ナトリウム（3.91 g、162.8 mmol）（鉱油中に60%）をジオキサン（300 mL）中のエチル1-アミノ-3-フェニル-4-（ピリジン-3-イル）-1H-ピロール-2-カルボキシレート189c（15.0 g、48.84 mmol）及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル（6.27 g、58.61 mmol）の溶液に（3分間で）部分ずつ添加した。反応混合物を加熱して還流し、この温度で16時間攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸によって中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水（2×50 mL）で洗浄し、真空中で乾燥させて2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニル-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール（189）（6.0 g、16.29 mmol、33.3%の収率）（100%の純度）を得た。LC MS（ESI）Rt=1.043分。MS計算値[M+1] 369.0。実測値[M+1] 369.0。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）4.20（s, 3H）, 7.11（m, 3H）, 7.27（m, 6H）, 7.63（s, 1H）, 8.42（s, 1H）, 8.56（s, 1H）, 9.63（br s, 1H）。

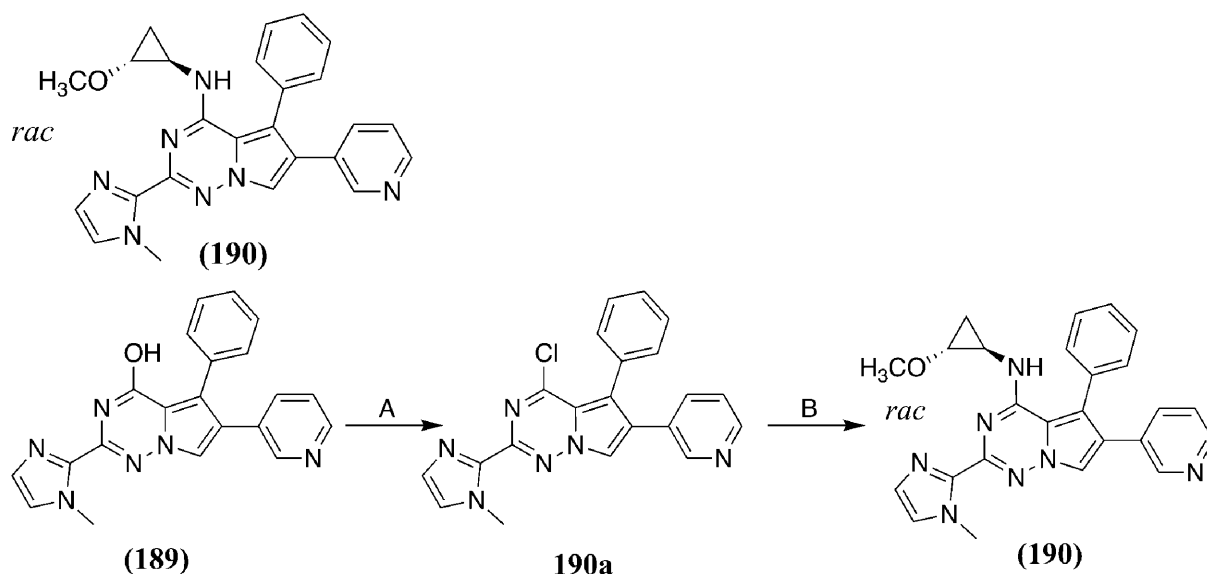
10

【1030】

実施例190：化合物190の合成

【化143】

20



30

【1031】

工程A：4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニル-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン190a。

【1032】

40

2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニル-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール（189）（実施例189、工程Eに記載されているように調製した）（6.0 g、16.3 mmol）を100 mLのPOCl₃に懸濁した。混合物を100℃に加熱し、この温度で16時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、氷水（50 mL）に注ぎ、K₂CO₃で中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水（2×50 mL）で洗浄し、真空中で乾燥させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（100：1から1：100のDCM：IPAで溶出される）によって精製した。4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニル-6-（ピリジン-3-イル）ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン190a（1.5 g、3.88 mmol、23.8%の収率）

50

が得られ、さらなる精製をせずに次の工程において使用した。LCMS (ESI) Rt = 0.808分。MS計算値 [M+1] 387.0。実測値 [M+1] 387.0。

【1033】

工程B: racN-((1R, 2R) -2-メトキシシクロプロピル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(190)。

【1034】

実施例103、工程Aに記載の手順を使用して、DMF (1mL) 中のDIEA (150.8mg、1.31mmol、200.0μL)、4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン190a (101.49mg、262.86μmol) 及びrac((1R, 2R) -2-メトキシシクロプロパン-1-アミン塩酸塩 (64.69mg、525.72μmol) は、racN-((1R, 2R) -2-メトキシシクロプロピル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(190) (8.5mg、95.0%の純度、18.46μmol、7%の収率) を黄色の固体として提供した。LCMS (ESI) Rt = 0.834分。MS計算値 [M+1] 438.2。実測値 [M+1] 438.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 0.50 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 5.28 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 8.17 (s, 1H), 8.39 (m, 2H)。

【1035】

実施例191～実施例196

【1036】

実施例190、工程Bに記載の手順に従って、4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン190aを適切な対応するアミンで処置して実施例191～195の化合物を生成した。実施例102、工程Aに記載の手順に従って、4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン190aを適切な対応するアミンで処置して実施例196の化合物を生成した。実施例化合物(191)～(196)がそれらの分析データと共に表Cに示されている。

【1037】

実施例197～実施例202

【1038】

実施例化合物(197)～(202)を適切な出発物質を使用して、実施例189及び実施例190に記載のものと同様の手順を使用して調製した。実施例化合物(197)～(202)がそれらの分析データと共に表Cに示されている。

【1039】

実施例203：化合物203の合成

10

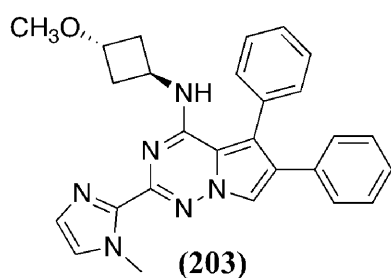
20

30

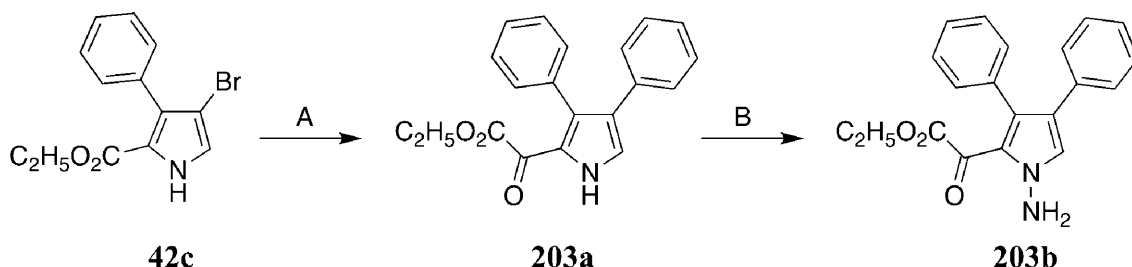
40

50

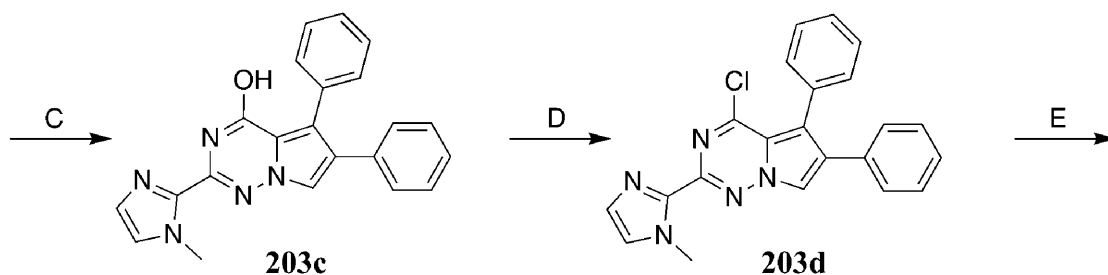
【化 1 4 4】



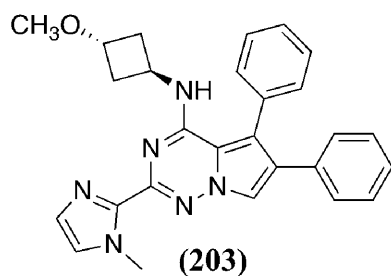
10



20



30



40

【1 0 4 0】

工程 A：エチル 2-（3，4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 203a。

【1 0 4 1】

ジオキサン／H₂O（20 mL／1 mL）中のエチル 4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレートエチル 4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 42c（実施例 42、工程 B に記載されているように調製した）（1.0 g、3.41 mmol）、フェニルボロン酸（414.32 mg、3.39 mmol）、炭酸セシウム（2.21 g、6.8 mmol）、Pd（dppf）Cl₂・2DCM（277.5 mg、340.95 μmol）の混合物を 100℃でアルゴン雰囲気下一晩加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製してエチル 2-（3，4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 203a（0.5 g、91.9%の純度、46.4%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.317 分。MS 計算値 [M+1] 292.2。実測値 [M+1] 292.2。

50

【1 0 4 2】

工程B：エチル2-（1-アミノ-3，4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート203b。

【1043】

DMF（15mL）中のエチル2-（3，4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート203a（500.22mg、1.72mmol）の溶液に水素化ナトリウム（鉱油中に60%）（89.27mg、3.72mmol）を0℃で添加した。1時間後、O-（2，4-ジニトロフェニル）ヒドロキシルアミン（444.44mg、2.23mmol）を0℃で部分ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Clの水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc（3×15mL）で抽出し、組み合わせたEtOAcを水（7×10mL）で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル2-（1-アミノ-3，4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート203b（0.5g、82.9%の純度、87.7%の収率）を得た。

10

【1044】

LCMS（ESI）R_t=1.331分。MS計算値[M+1] 307.2。実測値[M+1] 307.2。

【1045】

工程C：2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-オール203c。

【1046】

ジオキサン（20mL）中のエチル2-（1-アミノ-3，4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート203b（500.31mg、1.63mmol）及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル（192.42mg、1.8mmol）の混合物に水素化ナトリウム（鉱油中に60%）（130.63mg、5.44mmol）を氷での冷却下で添加した。反応混合物を100℃で一晩攪拌した。NH₄Clの水溶液を反応混合物に添加し、EtOAc（3×40mL）で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-オール203c（0.52g、64.7%の純度、56.1%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.447分。MS計算値[M+1] 368.2。実測値[M+1] 368.0。

20

【1047】

工程D：4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン203d。

【1048】

出発物質2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-オール203c（520.0mg、1.42mmol）を塩化ホスホリル（2.17g、14.29mmol）に懸濁し、反応混合物を100℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、NaHCO₃の水溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム（3×20mL）で抽出し、蒸発させて4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン203d（0.6g、71.2%の純度、78%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.264分。MS計算値[M+1] 386.2。実測値[M+1] 386.2。

30

【1049】

工程E：N-（（1r，3r）-3-メトキシシクロブチル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン（203）。

【1050】

CH₃CN（20mL）中の4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン203d（600.0mg、1.56mmol）及び（1r，3r）-3-メトキシシクロブタン

40

50

工程 A：エチル 2-（4-（3-（アジドメチル）フェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 204 b。

【1053】

ジオキサン／H₂O（20 mL／1 mL）中の 2-（3-（アジドメチル）フェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 204 a（1.0 g、3.86 mmol）、エチル 4-ブromo-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 42 c（実施例 42、工程 B に記載されているように調製した）（1.14 g、3.87 mmol）、炭酸セシウム（2.52 g、7.72 mmol）及び [1,1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン複合体（315.21 mg、387.29 μmol）の混合物を 100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、ヘキサン-EtOAc）によって精製してエチル 2-（4-（3-（アジドメチル）フェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 204 b（0.32 g、92%の純度、22.1%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.569 分。MS 計算値 [M+1] 347.2。実測値 [M+1] 347.2。

10

【1054】

工程 B：エチル 2-（1-アミノ-3,4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 203 b。

【1055】

DMF（15 mL）中のエチル 2-（4-（3-（アジドメチル）フェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 204 b（320.12 mg、924.83 μmol）の溶液に、水素化ナトリウム（48.05 mg、2.0 mmol）を 0℃で添加した。1 時間後、O-（2,4-ジニトロフェニル）ヒドロキシルアミン（239.23 mg、1.2 mmol）を 0℃で部分ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加し、生成物を EtOAc（3×20 mL）で抽出した。組み合わせた EtOAc 層を水（7×10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 2-（1-アミノ-3,4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 203 b（132 mg、93.2%の純度、36.7%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.416 分。MS 計算値 [M+1] 362.2。実測値 [M+1] 362.2。

20

30

【1056】

工程 C：6-（3-（アジドメチル）フェニル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 204 d。

【1057】

ジオキサン（15 mL）中のエチル 2-（1-アミノ-3,4-ジフェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 203 b（131.75 mg、364.79 μmol）及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル（39.0 mg、364.32 μmol、40.0 μL）の混合物に、水素化ナトリウム（29.16 mg、1.22 mmol）を氷での冷却下で添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加した。生成物を EtOAc（3×20 mL）で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて 6-（3-（アジドメチル）フェニル）-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 204 d（141 mg、78.5%の純度、71.4%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.382 分。MS 計算値 [M+1] 423.2。実測値 [M+1] 423.0。

40

【1058】

工程 D：6-（3-（アジドメチル）フェニル）-4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリ

50

アジン 204 e。

【1059】

出発物質 6-(3-(アジドメチル)フェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 204 d (140.85 mg、333.64 μ mol) を塩化ホスホリル (509.95 mg、3.36 mmol、310.0 μ L) に懸濁した。反応混合物を 100℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却した。揮発性物を減圧下で除去し、残渣を NaHCO₃ の水溶液に注いだ。生成物をクロロホルム (3×20 mL) で抽出した。溶媒を真空中で除去して 6-(3-(アジドメチル)フェニル)-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 204 e (126 mg、44.5% の純度、38.1% の収率) を提供した。

10

【1060】

LCMS (ESI) Rt = 1.204 分。MS 計算値 [M+1] 441.2。実測値 [M+1] 441.2。

【1061】

工程 E: 6-(3-(アジドメチル)フェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 204 f。

【1062】

CH₃CN 中の 6-(3-(アジドメチル)フェニル)-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 204 e (126.45 mg、287.3 μ mol) 及び (1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (47.36 mg、345.54 μ mol) の懸濁液に、DIEA (111.3 mg、861.78 μ mol、150.0 μ L、3.0 当量) を室温で添加した。反応混合物を 80℃で一晩撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させて 6-(3-(アジドメチル)フェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 204 f (203 mg、68.5% の純度、95.9% の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt = 1.217 分。MS 計算値 [M+1] 506.2。実測値 [M+1] 506.2。

20

30

【1063】

工程 F: 6-(3-(アミノメチル)フェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩 (204)。

【1064】

THF (30 mL) 中の 6-(3-(アジドメチル)フェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 204 f (203.01 mg、500.78 μ mol) の溶液に、水 (18.0 mg、999.41 μ mol、20.0 μ L) 及びトリフェニルホスファン (157.51 mg、600.98 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の完了の後、THF を蒸発させた。15 mL の 5 M HCl を粗化合物に添加し、80℃に 5 時間加熱した。次いで、反応混合物を冷却し、DCM (3×10 mL) で抽出し、次いで水を蒸発させた。粗化合物を HPLC (0-2-9 分 0-0-40% MeCN/H₂O+HCl、フロー 30 mL/分 (搭載ポンプ 4 mL の MeCN) ; カラム: Chromatorex C18 SMB100-5T 100×19、5 マイクロM) によって精製して 6-(3-(アミノメチル)フェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩 (204) (5.2 mg、95% の純度、2.4% の収率) を得た。

40

50

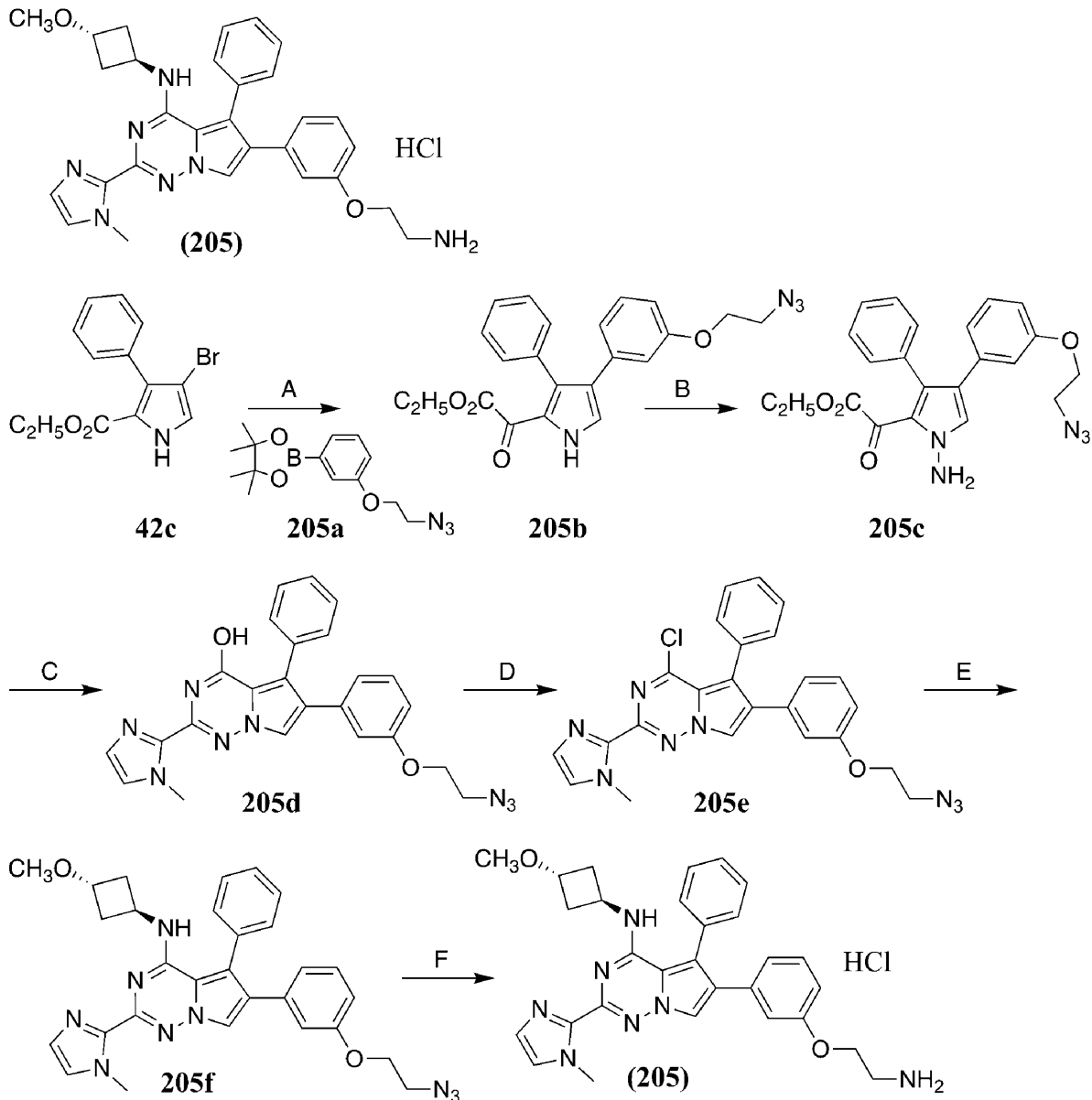
【1065】

LCMS (ESI) $R_t = 0.779$ 分。MS 計算値 $[M+1]$ 480.2。実測値 $[M+1]$ 480.2。

【1066】

実施例 205：化合物 205 の合成。

【化 146】



【1067】

工程 A：エチル 2-（4-（3-（2-アジドエトキシ）フェニル）-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 205b。

【1068】

ジオキサン／ H_2O （20 mL／1 mL）中の 2-（3-（2-アジドエトキシ）フェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 205a（1.0 g、3.46 mmol）、エチル 4-ブロモ-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 42c（実施例 42、工程 B に記載されているように調製した）（915.7 mg、3.13 mmol）、炭酸セシウム（2.25 g、6.92 mmol）及び [1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）ジク

ロロメタン複合体 (282.48 mg、347.07 μmol) の混合物を 100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製してエチル 2-(4-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-2-オキソアセテート 205b (0.5 g、70.5%の純度、27.1%の収率) を得た。

【1069】

LCMS (ESI) R_t = 1.403 分。MS 計算値 $[M+1]$ 377.2。実測値 $[M+1]$ 377.2。

【1070】

工程 B: エチル 2-(1-アミノ-4-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-2-オキソアセテート 205c。

10

【1071】

DMF (20 mL) 中のエチル 2-(4-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-2-オキソアセテート 205b (500.05 mg、1.33 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (69.07 mg、2.88 mmol) を 0℃で添加した。1 時間後、O-(2,4-ジニトロフェニル)ヒドロキシルアミン (343.89 mg、1.73 mmol) を 0℃で部分ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加した。生成物を EtOAc (3×75 mL) で抽出した。組み合わせた EtOAc 層を水 (7×10 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 2-(1-アミノ-4-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-2-オキソアセテート 205c (0.38 g、59.1%の純度、43.1%の収率) を得た。

20

【1072】

LCMS (ESI); R_t = 1.507 分。MS 計算値 $[M+1]$ 392.2。実測値 $[M+1]$ 392.2。

【1073】

工程 C: 6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 205d。

【1074】

ジオキサン (20 mL) 中のエチル 2-(1-アミノ-4-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-3-フェニル-1H-ピロール-2-イル)-2-オキソアセテート 205c (379.77 mg、970.88 μmol) 及び 1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (114.32 mg、1.07 mmol) の混合物に、水素化ナトリウム (77.61 mg、3.23 mmol) を氷での冷却下で添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加した。生成物を EtOAc (3×20 mL) で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて 6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 205d (0.42 g、61.7%の純度、60.5%の収率) を得た。

30

40

【1075】

LCMS (ESI) R_t = 1.510 分。MS 計算値 $[M+1]$ 453.2。実測値 $[M+1]$ 453.2。

【1076】

工程 D: 6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン 205e。

【1077】

6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オ

50

ール205d (417.0mg、922.22 μ mol)を塩化ホスホリル(1.41g、9.31mmol、860.0 μ L)に懸濁し、反応混合物を100℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷却した。揮発性物を減圧下で除去した。残渣をNaHCO₃の水溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム(3×15mL)で抽出した。溶媒を減圧下で蒸発させて6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン205e(0.33g、72.7%の純度、55.2%の収率)を得た。

【1078】

LCMS(ESI)Rt=1.340分。MS計算値[M+1]471.2。実測値[M+1]471.0。

10

【1079】

工程E:6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン205f。

【1080】

CH₃CN中の6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-4-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン205e(333.23mg、708.79 μ mol)及び(1r,3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩(116.85mg、852.53 μ mol)の懸濁液に、DIEA(274.54mg、2.13mmol、370.0 μ L)を室温で添加した。反応混合物を80℃で一晩攪拌した。次いで、混合物を冷却し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン205f(0.5g、54.8%の純度、74.3%の収率)を得た。LCMS(ESI)Rt=1.191分。MS計算値[M+1]53.2。実測値[M+1]53.2。

20

【1081】

工程F:6-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(205)。

30

【1082】

THF(30mL)中の6-(3-(2-アジドエトキシ)フェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン205f(505.54mg、944.5 μ mol)の溶液に、水(34.0mg、1.89mmol、30.0 μ L)及びトリフェニルホスファン(272.32mg、1.04mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。完了後、THFを蒸発させた。次いで、15mLの5M HClを粗化合物に添加し、80℃に5時間加熱した。反応混合物を冷却し、DCM(3×10mL)で抽出し、次いで水を蒸発させた。粗化合物をHPLC(0-2-9分 3-10-70%MeOH/H₂O+HCl、フロー30mL/分(搭載ポンプ4mLのMeOH)、カラム:Chromatorex C18 SMB 100-5T 100×19、5マイクロM)で精製して6-(3-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(205)(47.4mg、93.01 μ mol、96%の純度、9.9%の収率)を得た。LCMS(ESI)Rt=0.783分。MS計算値[M+1]510.2。実測値[M+1]510.2。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.81(m, 2H), 2.30(m, 2H), 3.10(m, 5H), 3.76(m, 1H), 4.05(m, 2H), 4.24

40

50

(s, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.70 (d, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (m, 4H)。

【1083】

実施例206～実施例210

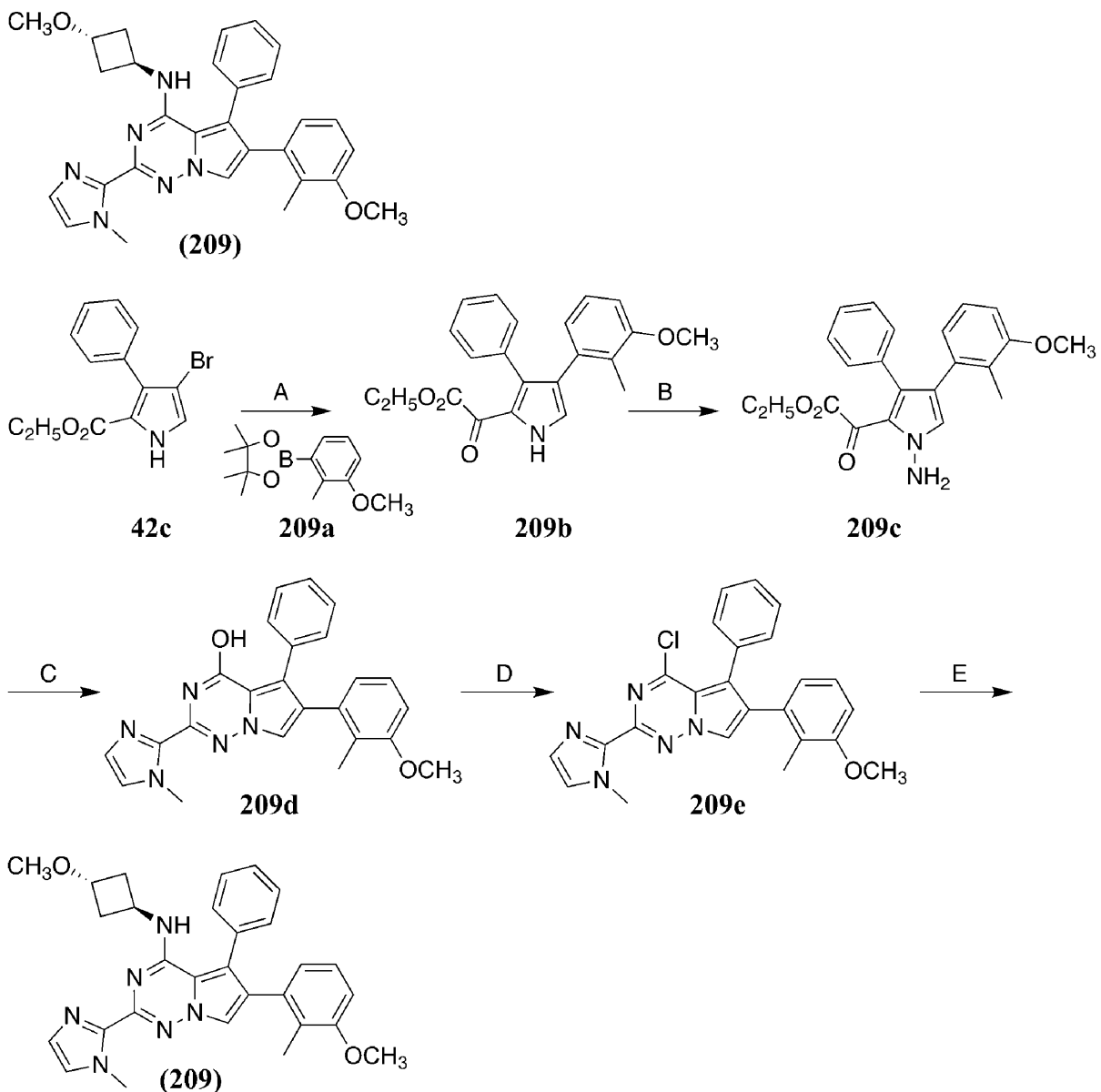
【1084】

実施例化合物(204)について記載されたものと同様の手順を使用して、工程Aにおいて適切なアジド置換ボロン酸を使用して実施例化合物(206)及び実施例化合物(207)を調製した。実施例化合物(205)について記載されたものを使用して、工程Aにおいて適切なアジド置換ボロン酸を使用して実施例化合物(208)を調製した。実施例化合物(206)～(208)がそれらの分析データと共に表Cに示されている。

【1085】

実施例209：化合物209の合成

【化147】



【1086】

10

20

30

40

50

工程 A：エチル 2-（4-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-3-フェニル-1 H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 209 b。

【1087】

ジオキサン／H₂O（20 mL／1 mL）中のエチル 4-ブロモ-3-フェニル-1 H-ピロール-2-カルボキシレート 42（実施例 42、工程 B に記載されているように調製した）（1.0 g、3.41 mmol）、2-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン 209 a（843.37 mg、3.4 mmol）、炭酸セシウム（2.21 g、6.8 mmol）及び [1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）ジクロロメタン複合体（84.72 mg、340.15 μmol）の混合物を 100℃でアルゴン雰囲気下で一晩加熱した。反応混合物を蒸発させ、粗化合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製してエチル 2-（4-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-3-フェニル-1 H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 209 b（670 mg、75%の純度、44%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.442 分。MS 計算値 [M+1] 336.2。実測値 [M+1] 336.0。

10

【1088】

工程 B：エチル 2-（1-アミノ-4-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-3-フェニル-1 H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 209 c。

【1089】

DMF（20 mL）中のエチル 2-（4-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-3-フェニル-1 H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 209 b（670.01 mg、2.0 mmol）の溶液に、水素化ナトリウム（103.87 mg、4.33 mmol）を 0℃で添加した。1 時間後、O-（2,4-ジニトロフェニル）ヒドロキシルアミン（517.11 mg、2.6 mmol）を 0℃で部分ずつ添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加した。生成物を EtOAc（3×30 mL）で抽出した。組み合わせた EtOAc 層を水（7×10 mL）で洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させてエチル 2-（1-アミノ-4-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-3-フェニル-1 H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 209 c（620 mg、71.1%の純度、62.9%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.453 分。MS 計算値 [M+1] 351.2。実測値 [M+1] 351.0。

20

30

【1090】

工程 C：6-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-2-（1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 209 d。

【1091】

ジオキサン（20 mL）中のエチル 2-（1-アミノ-4-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-3-フェニル-1 H-ピロール-2-イル）-2-オキソアセテート 209 c（620 mg、1.77 mmol）及び 1-メチル-1 H-イミダゾール-2-カルボニトリル（208.47 mg、1.95 mmol）の混合物に水素化ナトリウム（141.53 mg、5.9 mmol）を氷での冷却下で添加した。反応混合物を 100℃で一晩攪拌した。NH₄Cl の水溶液を反応混合物に添加した。生成物を EtOAc（3×15 mL）で抽出し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて 6-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-2-（1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 209 d（750 mg、56%の純度、57.5%の収率）を得た。LCMS（ESI）R_t=1.338 分。MS 計算値 [M+1] 412.2。実測値 [M+1] 412.2。

40

【1092】

工程 D：4-クロロ-6-（3-メトキシ-2-メトキシフェニル）-2-（1-メチル-1 H-イミダゾール-2-イル）-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4]

50

] トリアジン 209 e。

【1093】

6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 209 d (750.36 mg、1.82 mmol) を塩化ホスホリル (2.8 g、18.41 mmol、1.7 mL) に懸濁し、反応混合物を 100 °C で一晩加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、NaHCO₃ の水溶液に注ぎ、生成物をクロロホルム (3 × 20 mL) で抽出し、蒸発させて 4-クロロ-6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 209 e (715 mg、58% の純度、53.2% の収率) を得た。

10

【1094】

LCMS (ESI) R_t = 1.140 分。MS 計算値 [M+1] 430.2。実測値 [M+1] 430.0。

【1095】

工程 E: 6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (209)。

【1096】

CH₃CN 中の 4-クロロ-6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 209 e (715.36 mg、1.67 mmol) 及び (1r, 3r)-3-メトキシシクロブタン-1-アミン塩酸塩 (343.47 mg、2.51 mmol) の懸濁液に DIEA (645.54 mg、5.0 mmol、870.0 µL) を室温で添加した。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。完了後、CH₃CN を蒸発させ、粗物質を HPLC (0-2-10 分 48-55-85% H₂O/MeOH/0.1 NH₄OH、フロー 30 mL/分 (搭載ポンプ 4 mL の MeOH); カラム: XBridge BEH C18 100 × 19 mm, 5 マイクロ M) によって精製して 6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (209) (59.5 mg、96% の純度、7.2% の収率) を得た。LCMS (ESI) R_t = 1.181 分。MS 計算値 [M+1] 496.2。実測値 [M+1] 496.2。

20

30

【1097】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.72 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.85 (s, 1H)。

40

【1098】

実施例 210: 化合物 210 の合成

【1099】

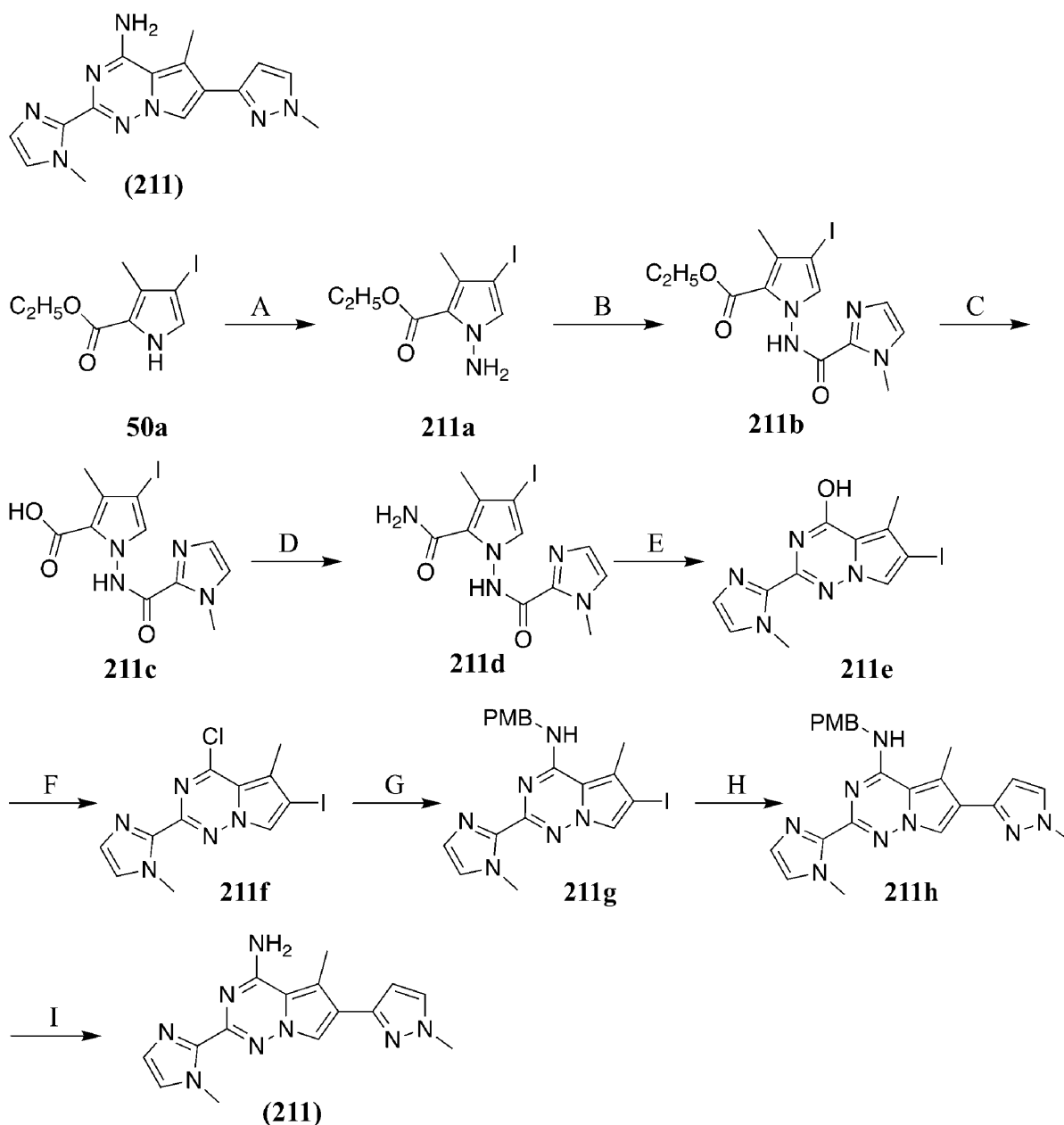
実施例 209 に記載の方法を使用して、工程 A において適切に置換された 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-フェニル-1, 3, 2-ジオキサボロランを使用して実施例化合物 (210) を調製した。実施例化合物 (210) が分析データと共に表 C に示されている。

【1100】

実施例 211: 化合物 211 の合成

50

【化 1 4 8】



10

20

30

40

50

【1 1 0 1】

工程 A：エチル 1-アミノ-4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 211a。

【1 1 0 2】

DMF (80 mL) 中のエチル 4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 50a (実施例 50、工程 A に記載されているように調製した) (8.00 g、28.77 mmol) の攪拌溶液に *t*-BuOK (3.22 g、28.77 mmol) を 0℃ で (5 分の期間にわたって) 添加し、30 分 (同じ温度で) 攪拌し、続いて *O*-ジフェニルホスフィニルヒドロキシルアミン (3) (8.04 g、34.53 mmol) を添加した。添加が完了した後、得られた反応混合物を室温にし、4 時間室温で攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (50 mL) でクエンチし、水性層を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸留除去して粗製エチル 1-アミノ-4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート 211a (7.50 g) を提供し

、これをいかなる精製もせずに次の工程のために使用した。MS (ESI+APCI; マルチモード) : MS 計算値 [M+1] 294 実測値 [M+1] 294。

【1103】

工程B: エチル4-ヨード-3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボキシレート211b。

【1104】

CH₂Cl₂ (150 mL) 中の粗製エチル1-アミノ-4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート211a (7.50 g、25.59 mmol) の攪拌溶液にDIEA (8.25 g、63.97 mmol)、1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (3.54 g、28.14 mmol)、続いてT₃P (プロパンホスホン酸無水物) (EtOAc中に50%) (20.34 g、63.97 mmol) を0℃で添加した。添加が完了した後、得られた反応混合物を室温にし、12時間攪拌した。反応混合物をH₂O (400 mL) でクエンチし、水性層をCH₂Cl₂ (3×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸留除去して粗物質を提供した。得られた粗物質をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の50% 酢酸エチル) によって精製してエチル4-ヨード-3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボキシレート211b (5.50 g、44% {2工程で} の収率) をオフホワイト色の固体として提供した。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 [M+1] 403。実測値 [M+1] 403。

10

20

【1105】

工程C: 4-ヨード-3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボン酸211c。

【1106】

EtOH: THFH₂Oの混合物 (1:11 {100 mL}) 中のエチル4-ヨード-3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボキシレート211b (5.50 g、13.68 mmol) の攪拌溶液にNaOH (2.73 g、68.4 mmol) を添加し、80℃に5時間加熱した。余剰の溶媒を減圧下で蒸発させ、粘性の塊を残し、これを希HClで中和し、沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、真空中で乾燥させて4-ヨード-3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボン酸211c (5.50 g、粗製) をオフホワイト色の固体として提供した。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 [M+1] 375。実測値 [M+1] 375。

30

【1107】

工程D: N-(2-カルバモイル-4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド211d。

【1108】

DMF (80 mL) 中の4-ヨード-3-メチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-1H-ピロール-2-カルボン酸211c (4.00 g、10.72 mmol) の攪拌溶液にHATU (4.90 g、12.88 mmol)、NH₄Cl (3.44 g、64.34 mmol)、続いてDIEA (8.30 g、64.3 mmol) を室温で添加し、12時間攪拌した。反応混合物をH₂O (100 mL) でクエンチし、水性層を酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸留除去して粗製N-(2-カルバモイル-4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド211d (5.50 g、粗製物) を茶色の粘性の塊として提供し、これをいかなるさらなる精製もせずに次の工程のために用いた。MS (ESI+APCI; マルチモード) : 計算値 [M+1] 374。実測値 [M+1] 374。

40

【1109】

50

工程 E：6-ヨード-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 211e。

【1110】

EtOH:H₂Oの混合物(1:1 {160mL})中のN-(2-カルバモイル-4-ヨード-3-メチル-1H-ピロール-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド 211d (5.50g、14.74mmol)の攪拌溶液に、KOH (2.48g、44.23mmol)を添加し、得られた混合物を100℃に16時間加熱した。余剰のEtOHを減圧下で蒸留除去し、水性層を残し；水性層のpHを希HClで中性に調整し、沈殿した固体を濾過し、水(25mL)で洗浄して粗物質を得た。得られた粗物質をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の50%~100%酢酸エチル)によって精製して6-ヨード-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 211e (2.50g、51% {3工程で}の収率)をオフホワイト色の固体として提供した。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 356。実測値 [M+1] 356。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.35 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.35 (s, 1H)。

10

【1111】

工程 F：4-クロロ-6-ヨード-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 211f。

20

【1112】

POCl₃ (20mL)中の6-ヨード-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 211e (1.50g、4.23mmol)の混合物を100~110℃で18時間加熱した。余剰のPOCl₃を減圧下で蒸留除去し、粘性の暗茶色の塊を残し、これをCH₂Cl₂ (20mL)に希釈し、水性NaHCO₃溶液(50mL)でpH=8~9まで塩基性化した。得られた粗物質をCH₂Cl₂ (2×100mL)で再度抽出し、組み合わせた有機層をブライン溶液(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗物質を提供し、これをMTBE (20mL)、続いてヘキサン(20mL)でトリチュレートして粗製4-クロロ-6-ヨード-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 211f (0.80g、粗製物)を黄色の茶色がかった固体として得た。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 374。実測値 374。

30

【1113】

工程 G：6-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 211g。

【1114】

DMSO (8mL)中の4-クロロ-6-ヨード-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 211f (0.40g、1.07mmol)の攪拌溶液に、4-メトキシベンジルアミン (176.2mg、1.28mmol)、DIEA (0.35mL、2.14mmol)を室温で添加し、次いで得られた反応混合物を90℃に16時間加熱した。16時間後、反応混合物氷冷水(50mL)に注ぎ、沈殿した固体を濾過し、H₂O (2×50mL)、続いてヘキサン(2×50mL)で洗浄し、真空中で乾燥させて粗製6-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 211g (0.40g、粗製物)をオフホワイト色の固体として提供した。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 475。実測値 475。

40

【1115】

50

工程 H: N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン 211 h。

【1116】

1, 4-ジオキササン: H₂O (5:1, 20 mL) 中の 6-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン 211 g (0.40 g, 0.84 mmol) の攪拌溶液に、Cs₂CO₃ (685 mg, 2.10 mmol) を添加し、得られた反応混合物をアルゴンで 5 分間脱気し、続いて Pd(dppf)Cl₂ (0.030 g, 0.04 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。上記反応混合物に 1, 4-ジオキササン (50 mL) 中の 1-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.35 g, 1.68 mmol) の溶液を 1 時間の期間にわたって滴下して添加し、得られた反応混合物を 90 °C に 16 時間加熱した。反応の完了後、すべての揮発性物を減圧下で除去し、粗物質を残し、これをコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中の 5~10% MeOH) によって精製して非純粋 N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン 211 h (0.30 g, 非純粋) を茶色の固体として提供した。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 429。実測値 429。

10

20

【1117】

工程 I: 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (211)。

【1118】

粗製 N-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン 211 h (0.30 g, 0.70 mmol) に TFA (3 mL) を添加し、80 °C に 4 時間加熱した。反応の完了の後、すべての揮発性物を減圧下で除去した。得られた残渣を 30 mL の水でクエンチし、次いで CH₂Cl₂ (2×60 mL) で抽出した。分離された水性層を飽和 NaHCO₃ 溶液を使用することによって塩基性化し、次いで CH₂Cl₂ (2×80 mL) によって抽出した。組み合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸留除去して 5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (211) (120 mg, 粗製物、18% (4 工程で) の収率) を提供した。MS (ESI+APCI; マルチモード): 計算値 [M+1] 309。実測値 [M+1] 309。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

30

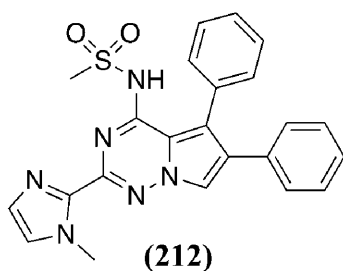
40

【1119】

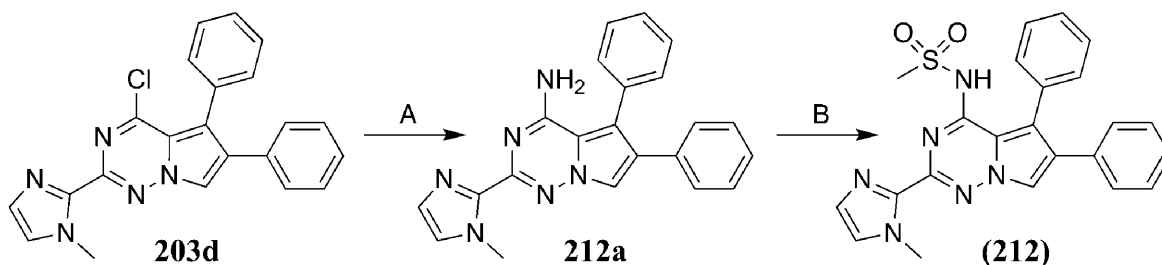
実施例 212: 化合物 212 の合成

50

【化 1 4 9】



10



【1 1 2 0】

工程 A：2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン 212a。

20

【1 1 2 1】

4-クロロ-2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン 203d（実施例 203、工程 D に記載されているように調製した）（2.0 g、5.19 mmol）を 30 mL の MeCN に溶解した。25% 水性 NH₄OH を一度に添加した。混合物を 60℃ に加熱し、この温度で 36 時間撹拌した。混合物を冷却し、形成した沈殿物を濾過によって収集し、20 mL の水、20 mL の MeCN で 2 回洗浄し、真空中で乾燥させた。2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン 212a（1.1 g、3.0 mmol、57.8% の収率）が淡茶色の粉末として得られた。

30

【1 1 2 2】

工程 B：N-（2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-イル）メタンサルホンアミド（212）。

【1 1 2 3】

実施例 102、工程 A に記載の方法を使用して、DMF（2 mL）中の 2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン 212a（50.0 mg、129.87 mmol）、メタンサルホンアミド（24.7 mg、260.0 mmol）、水素化ナトリウム（11.4 mg、475.13 μmol）（鉱油中に 60%）は、N-（2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-イル）メタンサルホンアミド（212）を黄色の固体（8.5 mg、14.8% の収率）（純度 100%）として提供した。LCMS（ESI）R_t=1.277 分。計算値 [M+1] 445.2。実測値 [M+1] 455.0。

40

【1 1 2 4】

実施例 213～実施例 214

【1 1 2 5】

実施例 212 に記載の方法を使用して、DMF（1 mL）中の 2-（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-5，6-ジフェニルピロロ[2，1-f][1，2，4]

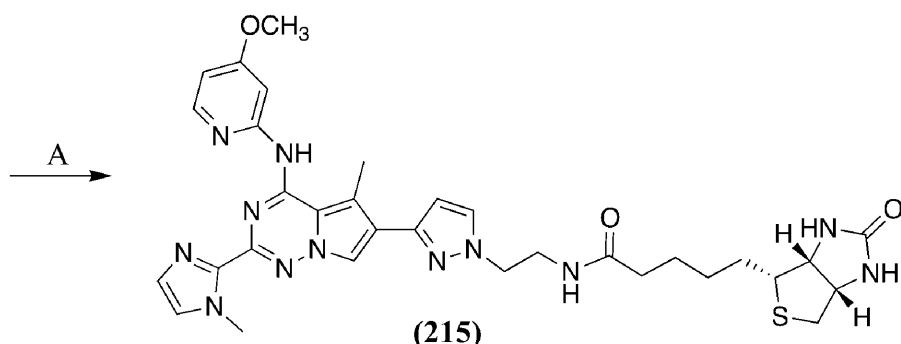
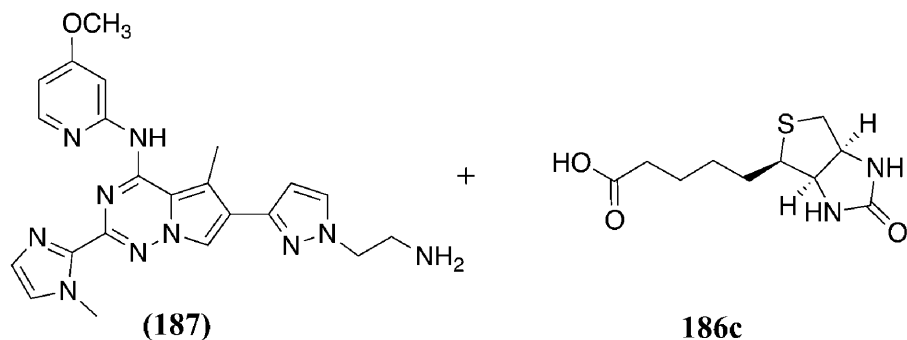
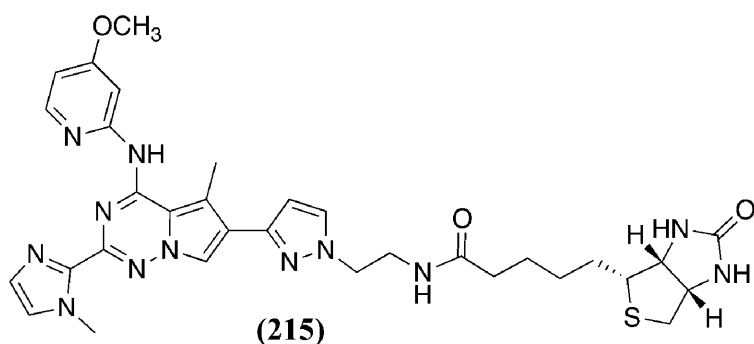
50

トリアジン-4-アミン212a (100.0mg、0.273mmol)、3-メトキシプロパン-1-スルホンアミド、水素化ナトリウム (22.76mg、0.948mmol) (鉱油中に60%) により実施例化合物 (213) が得られた。実施例212に記載の方法を使用して、DMF (1mL) 中の2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジフェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-アミン212a (100.0mg、0.259mmol)、(1r,3r)-3-メトキシシクロブタン-1-スルホニルクロリド (100.47mg、0.546mmol)、水素化ナトリウム (22.76mg、0.948mmol) (鉱油中に60%) により実施例化合物 (213) が得られた。実施例化合物 (213) 及び実施例化合物 (214) が分析データと共に表Cに示されている。

【 1 1 2 6 】

実施例 215：化合物 215 の合成

【化 1 5 0】



【 1 1 2 7 】

工程 A: N-(2-(3-(4-(4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)-5-(3aR, 4R, 6aS)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)ペンタンアミド(215)。

【 1 1 2 8 】

DMF (2 mL) 中のビオチン 186c (19.8 mg、81.1 μmol) の溶液に、TCFH (クロロ-N, N, N', N'-テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート) (36.99 mg、97.32 μmol) を一度に添加し、続いてエチルビス (プロパン-2-イル) アミン (52.37 mg、405.49 μmol) を滴下して添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、DMF (0.5 mL) 中のN-((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5, 6-ジフェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (203) (実施例 187、工程 G に記載されているように調製した) (90.0 mg、202.61 μmol) の溶液を添加した。混合物を1時間攪拌し (反応が完了した)、次いで HPLC (0-2-12分 0-55 H₂O/MeOH/0.1FA; フロー 30 mL/分 ((搭載ポンプ 4 mL の MeOH) カラム: XBridge BEH C18 100*19 mm、5 マイクロM)) によって精製してN-(2-(3-(4-(4-メトキシピリジン-2-イル) アミノ)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) エチル)-5-((3aR, 4R, 6aS)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル) ペンタンアミド (215) (7.5 mg、95.0% の純度、10.62 μmol 、13.1% の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt=0.773分。計算値 [M+1] 671.2。実測値 [M+1] 671.4。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.20 (m, 3H), 1.50 (m, 5H), 1.99 (t, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.02 (m, 4H), 4.21 (m, 3H), 6.33 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.20 (m, 1H)。

10

20

【1129】

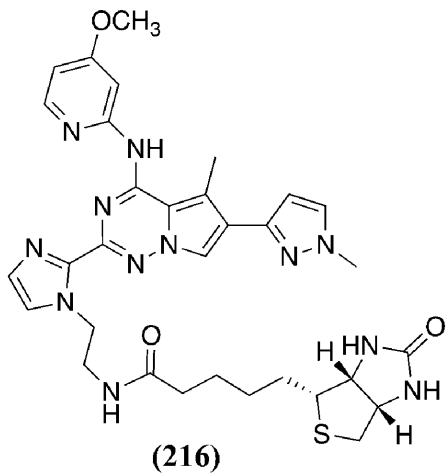
実施例 216: 化合物 216 の合成

30

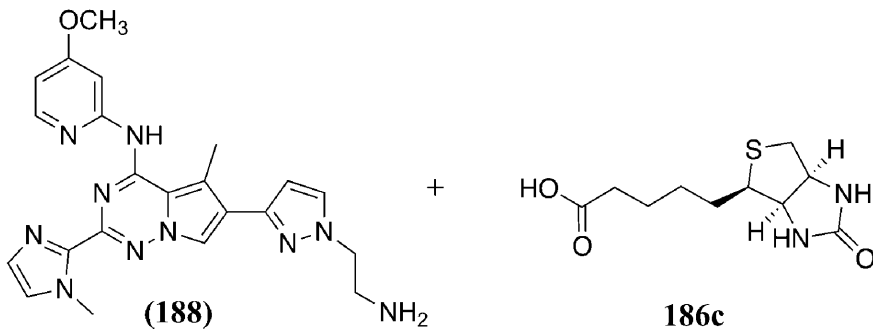
40

50

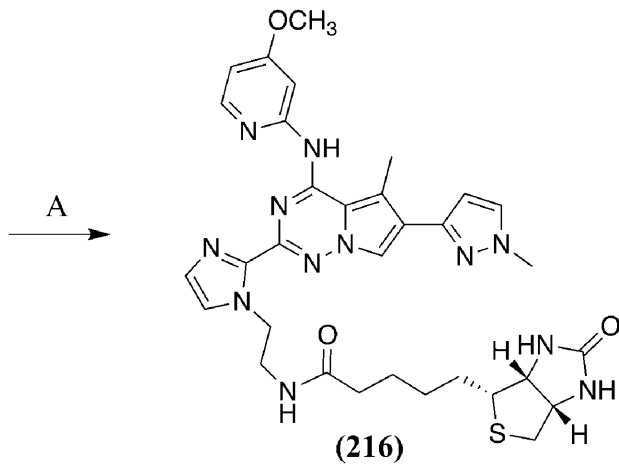
【化 1 5 1】



10



20



30

【1 1 3 0】

工程 E : N - (2 - (2 - (4 - ((4 - メトキシピリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - メチル - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル) - 5 - ((3 a R , 4 R , 6 a S) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - チエノ [3 , 4 - d] イミダゾール - 4 - イル) ペンタンアミド (2 1 6) 。

40

【1 1 3 1】

DMF (2 mL) 中のビオチン 1 8 6 c (1 6 5 . 3 5 mg 、 6 7 6 . 8 2 μmol) の溶液に、HATU (3 0 8 . 8 1 mg 、 8 1 2 . 1 8 μmol) を一度に添加した。次いで DIEA (4 3 7 . 7 8 mg 、 3 . 3 9 mmol 、 5 9 0 . 0 μL) を一度に添加し、混合物を 1 5 分間攪拌した。2 - (1 - (2 - アミノエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - N - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 6 - (1 - メチル

50

－1H－ピラゾール－3－イル）ピロロ〔2，1－f〕〔1，2，4〕トリアジン－4－アミン（188）（実施例188、工程Dに記載されているように調製した）（350.19mg、676.82μmol）を添加し、混合物を16時間室温で攪拌した。HPLC（0－2－9分 0－0－50%MeOH／H₂O＋HCl、フロー：30mL／分（搭載ポンプ4mLのMeOH）；カラム：Chromatorex C18 SMB100－5T 100＊19mm、5マイクロM）精製の後、N－（2－（2－（4－（（4－メトキシピリジン－2－イル）アミノ）－5－メチル－6－（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）ピロロ〔2，1－f〕〔1，2，4〕トリアジン－2－イル）－1H－イミダゾール－1－イル）エチル）－5－（（3aR，4R，6aS）－2－オキソヘキサヒドロ－1H－チエノ〔3，4－d〕イミダゾール－4－イル）ペンタンアミド（216）（60.0mg、89.45μmol、13.2%の収率）（純度97%）が茶色の固体として得られた。LCMS（ESI）R_t＝0.774分。計算値〔M＋1〕671.2。実測値〔M＋1〕671.2。

10

【1132】

¹H NMR（500 MHz，DMSO－d₆）δ（ppm）1.15（m，2H），1.26（m，3H），1.50（m，1H），1.99（m，2H），2.77（m，1H），2.81（m，3H），3.01（m，1H），3.20（m，1H），3.50（m，2H），3.80（m，7H），4.03（m，1H），4.14（m，1H），4.58（m，2H），6.27（m，2H），6.52（s，1H），6.74（m，2H），7.20（d，1H），7.48（m，1H），7.70（m，1H），7.84（m，2H），8.24（m，1H）。

20

【1133】

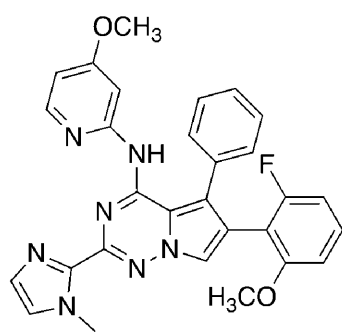
実施例217：化合物217の合成

30

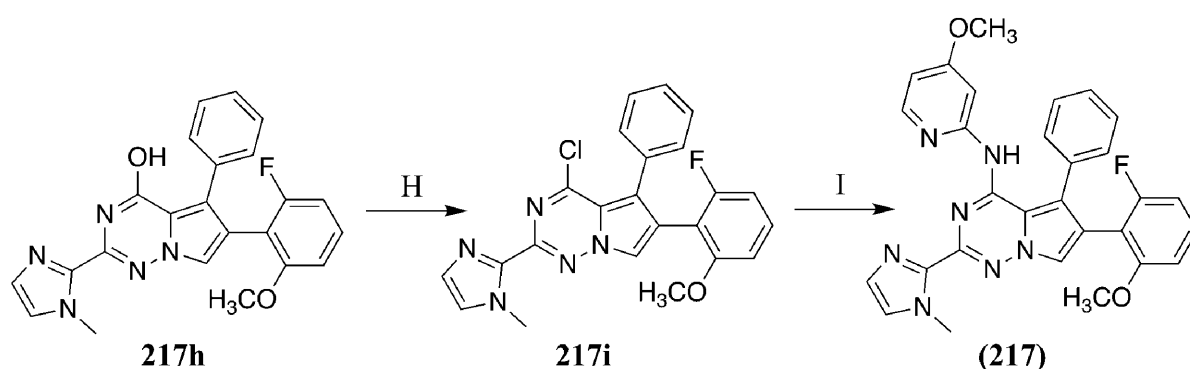
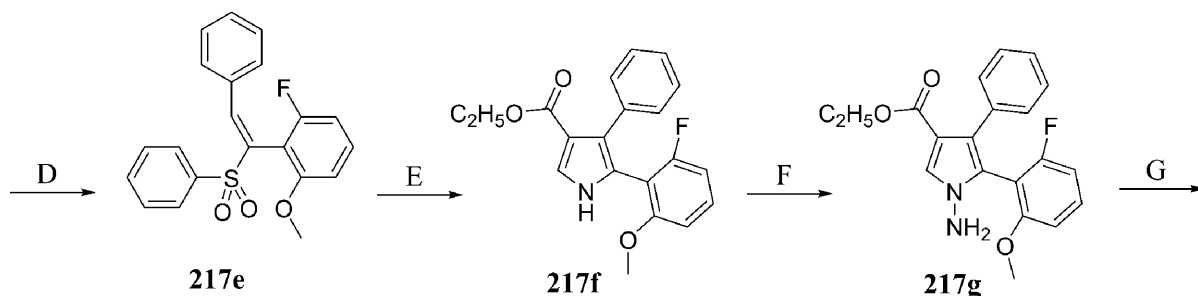
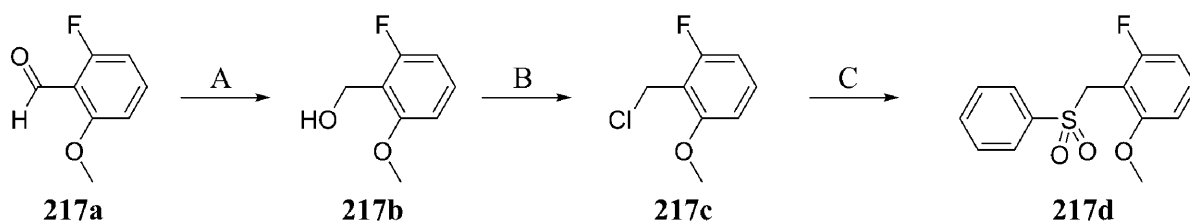
40

50

【化 1 5 2】



(217)



【1 1 3 4】

工程 A：(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)メタノール 217b。

【1 1 3 5】

乾燥 MeOH (600 mL) 中の 2-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド 217a (49.12 g、318.87 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (14.55 g、382.64 mmol) を部分ずつ室温で添加し、一晚攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させた後、水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3×300 mL) によって 3 回洗浄した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して (2-フルオロ-6-メトキシフェニル)メタノール 217b (49.75 g、95.0% の純度、302.67 mmol、94% の収率) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 3.87 (s, 3H), 4.62 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H)。

【1 1 3 6】

工程 B：2-（クロロメチル）-1-フルオロ-3-メトキシベンゼン 217 c。

【1137】

乾燥 CH_2Cl_2 （600 mL）及び 2 滴の DMF 中の（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）メタノール 217 b（49.75 g、318.79 mmol）の溶液に、二塩化スルフロイル（82.69 g、701.34 mmol）を室温で滴下して添加し、一晩攪拌した。その後、反応混合物を減圧下で蒸発させて 2-（クロロメチル）-1-フルオロ-3-メトキシベンゼン 217 c（59.0 g、92.0%の純度、310.88 mmol、97.5%の収率）を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）3.89（s, 3H），4.69（s, 2H），6.69（m, 2H），7.21（dd, 1H）。

10

【1138】

工程 C：1-フルオロ-3-メトキシ-2-（（フェニルスルホニル）メチル）ベンゼン 217 d。

【1139】

乾燥 IPA（650 mL）中の 2-（クロロメチル）-1-フルオロ-3-メトキシベンゼン 217 c（59.0 g、339.03 mmol）の溶液に、ナトリウムベンゼンスルフィネート（61.16 g、372.94 mmol）を部分ずつ室温で添加し、80℃で一晩加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させた後、水（500 mL）で希釈し、EtOAc（3×300 mL）で 3 回洗浄した。有機相を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して 1-フルオロ-3-メトキシ-2-（（フェニルスルホニル）メチル）ベンゼン 217 d（84.25 g、90.0%の純度、270.5 mmol、79.8%の収率）を黄色の固体として得た。

20

【1140】

工程 D：（E）-1-フルオロ-3-メトキシ-2-（2-フェニル-1-（フェニルスルホニル）ビニル）ベンゼン 217 e。

【1141】

THF（1500 mL）中の 1-フルオロ-3-メトキシ-2-（（フェニルスルホニル）メチル）ベンゼン 217 d（50.0 g、178.37 mmol）に LiHMDS（THF／エチルベンゼン中に 1.1 M、194 mL）を -78℃で添加し、混合物を 10 分間攪拌した。溶液にベンズアルデヒド（22.7 g、214.05 mmol）を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。ジエチルクロロホスホネート（36.82 g、214.05 mmol）を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。次いで LiHMDS（THF／エチルベンゼン中に 1.1 M、194 mL）を -78℃で添加し、混合物を周囲温度に攪拌した。得られた混合物を NH_4Cl （飽和水性溶液、800 mL）に注ぎ、EtOAc（3×400 mL）で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、FCC（Interchim；800 g SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル（0～60%の酢酸エチル）、流速 = mL／分、 $R_v = 7.5 \sim 10 \text{ CV}$ ）によって精製して（E）-1-フルオロ-3-メトキシ-2-（2-フェニル-1-（フェニルスルホニル）ビニル）ベンゼン 217 e（29.0 g、85.0%の純度、66.91 mmol、37.5%の収率）を得た。

30

40

【1142】

$^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）3.25（s, 3H），6.60（m, 1H），6.73（m, 1H），7.30（m, 8H），7.52（m, 1H），7.73（m, 2H），8.14（s, 1H）。

【1143】

工程 E：エチル 5-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキシレート 217 f。

【1144】

カリウム *t*-ブトキシド（8.83 g、78.79 mmol）を乾燥 THF（600 mL）中の（E）-1-フルオロ-3-メトキシ-2-（2-フェニル-1-（フェニルス

50

ルホニル) ビニル) ベンゼン 217e (29.0 g、78.79 mmol) 及びエチル 2-イソシアノアセテート (8.91 g、78.79 mmol) の溶液に (-10℃) で部分ずつ添加し、室温で一晩攪拌した。次いで反応混合物を氷水 (400 mL) で希釈し、EtOAc (3×400 mL) によって3回抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、FCC (Interchim、330 gのSiO₂、ヘキサン/酢酸エチル (10~32%)、流速=127 mL/分、7, 1~8, 6 CV) によって精製してエチル 5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキシレート 217f (12.6 g、95.0%の純度、35.27 mmol、44.8%の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt=1.264分。計算値 [M+1] 340.2。実測値 [M+1] 340.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 1.02 (t, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 11.97 (s, 1H)。【1145】

10

工程F: エチル 1-アミノ-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキシレート 217g。

【1146】

水素化ナトリウム (2.2 g、55 mmol) (鉱油中に60%) をDMF (120 mL) 中のエチル 5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキシレート 217f (11.97 g、35.3 mmol) の溶液に0℃で部分ずつ添加した。混合物を1時間室温で攪拌した。次いで、混合物を0℃に冷却し、O-(2,4-ジニトロフェニル) ヒドロキシルアミン (10.54 g、52.94 mmol) を部分ずつ添加した。反応混合物を16時間室温で攪拌した。次いで、それを氷水に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮してエチル 1-アミノ-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキシレート 217g (15.94 g、75.0%の純度、33.74 mmol、95.6%の収率) を暗色の油として得た。LCMS (ESI) Rt=3.730分。計算値 [M+1] 355.2。実測値 [M+1] 355.2。

20

【1147】

工程G: 6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 217h。

30

【1148】

水素化ナトリウム (3.6 g、0.09 mol) (鉱油中に60%) を乾燥ジオキサン (160 mL) 中のエチル 1-アミノ-5-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-4-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキシレート 217g (15.94 g、45.01 mmol) 及び1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボニトリル (5.42 g、50.64 mmol) の溶液に部分ずつ添加した。次いで、反応混合物を80℃で加熱し、この温度で16時間攪拌した。次いで、それを室温に冷却し、氷水に注ぎ、酢酸で中和し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-オール 217h (16.8 g、60.0%の純度、24.26 mmol、71.9%の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt=1.294分。計算値 [M+1] 416.2。実測値 [M+1] 416.2。

40

【1149】

工程H: 4-クロロ-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン 217i。

50

【1150】

CH₃CN (150 mL) 中の 6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール 217 h (7.0 g、16.85 mmol) の溶液に、塩化ホスホリル (7.17 g、47.19 mmol) を滴下して添加した。混合物を 80 °C に加熱し、この温度で 16 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、氷水 (5 mL) に注ぎ、NaHCO₃ (水溶液) で中和した。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 × 20 mL) で洗浄し、真空中で乾燥させて 4-クロロ-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 217 i (7.1 g、70.0% の純度、11.46 mmol、97.1% の収率) を黄色の固体として得た。LCMS (ESI) Rt = 2.925 分。計算値 [M+1] 434.2。実測値 [M+1] 434.0。

10

【1151】

工程 I: 6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (217)。

【1152】

水素化ナトリウム (46 mg、1.15 mmol) (鉱油中に 60%) を DMF (1 mL) 中の 4-メトキシピリジン-2-アミン (79.93 mg、644.24 μmol) の溶液に部分ずつ添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次いで 4-クロロ-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 217 i (200.0 mg、460.97 μmol) を一度に添加し、一晩攪拌した。この時間後、得られた混合物を NH₄Cl (飽和水性溶液) でクエンチした。形成した沈殿物を濾過によって収集し、水 (2 × 1 mL) で洗浄し、HPLC (カラム: XBridge BEH C18 100 × 19 mm、5 マイクロ M (48-55-85% 0-2-10; フロー 30 mL/分 MeOH/H₂O/0.1 NH₄OH (搭載ポンプ 4 mL の MeOH)) によって精製して 6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (217) (50.7 mg、95.0% の純度、92.35 μmol、28.7% の収率) を得た。LCMS (ESI) Rt = 1.319 分。計算値 [M+1] 522.2。実測値 [M+1] 522.2。

20

30

【1153】

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 3.45 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.42 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.35 (m, 7H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)。

【1154】

実施例 218 ~ 実施例 276

【1155】

前述の実施例に記載の方法を使用して、実施例化合物 (218) ~ (276) を適切な対応する出発物質を使用して合成した。実施例化合物 (218) ~ (276) についての構造及びデータが表 C に示されている。

40

【1156】

実施例 218、219、269、270、271、及び 272 を化合物 (209) の調製のための実施例 209 に記載の方法に従って調製した。

【1157】

実施例 102、工程 A の手順において、アミンの代わりに、4-メトキシピリジン-2-オールを使用することを除き、実施例 99、手順 B、化合物 (99) から実施例 220 を調製した。

50

【1158】

実施例102、工程Aに記載の手順を使用して、実施例221～268を実施例99、手順B、化合物(99)から調製した。実施例261及び262は、5-アミノ-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾール-3-オンを用いて、実施例99、手順B、化合物(99)の反応から得られた両方の生成物であった。実施例252、化合物(252)の調製において、異性体副生成物も最後の工程において生成された(10.5mg、8.8%の収率)(純度93%)。LCMSESI計算値[M+1]405.2。実測値[M+1]405.2。実施例256、化合物(256)の調製において、異性体副生成物も最後の工程において生成された(10.0mg、8.8%の収率)(純度98%)。LCMSESI計算値[M+1]375.2。実測値[M+1]375.2。実施例260、化合物(260)の調製において、異性体副生成物も最後の工程において生成された(15mg、11.5%の収率)(純度96%)。LCMSESI計算値[M+1]419.2。実測値[M+1]419.2。

10

【1159】

実施例273、274、275、及び276を化合物(166)の調製のための実施例166に記載の方法に従って調製した。実施例276の化合物(276)の合成における最終工程は、実施例166、工程Gに記載のものの代わりに、実施例102、工程Aに記載の条件を使用した。

20

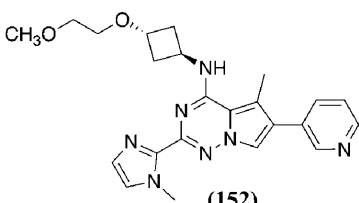
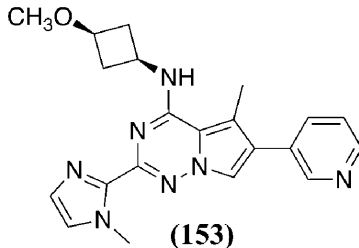
30

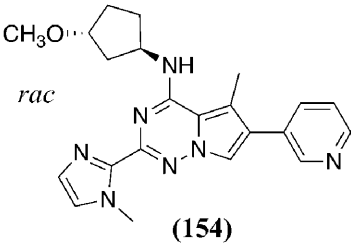
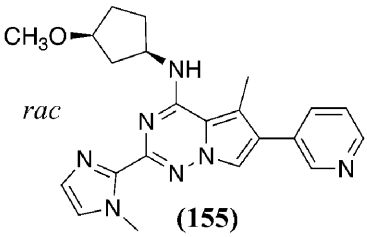
40

50

【表 5】

表 C：化合物及び分析データ

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
152	 (152)	N-((1r,3r)-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.0 mg (2.3 %)	90 %	434.2	434.4	
153	 (153)	N-((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.7 mg (3.1 %)	96 %	390.2	390.4	

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
154	 (154)	rac N- ((1R,3R)-3-メ トキシシクロ ペンチル)-5- メチル-2-(1- メチル-1H-イ ミダゾール- 2-イル)-6-(ピ リジン-3-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	2.6 mg (2.1 %)	96 %	404 .2	404 .4	
155	 (155)	rac N- ((1R,3S)-3-メ トキシシクロ ペンチル)-5- メチル-2-(1- メチル-1H-イ ミダゾール- 2-イル)-6-(ピ リジン-3-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	22.0 mg (17.7 %)	100 %	404 .2	404 .2	500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.90 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.76 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.67 (d, 1H).

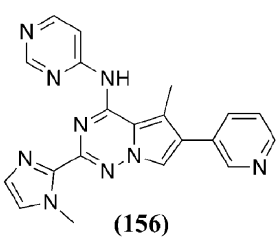
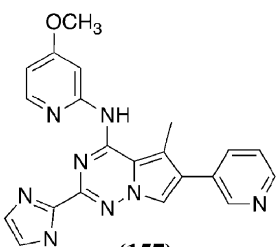
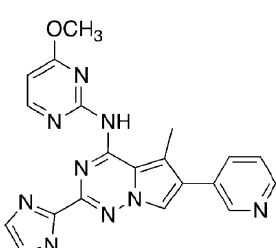
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
156	 (156)	5-メチル-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-6-(ピ リジン-3-イル) -N-(ピリミ ジン-4-イル) ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリ アジン-4-ア ミン	14.0 mg (11.9 %)	100 %	384 .2	384 .0	
157	 (157)	N-(4-メトキ シピリジン- 2-イル)-5-メ チル-2-(1-メ チル-1H-イミ ダゾール-2- イル)-6-(ピリ ジン-3-イル) ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリ アジン-4-ア ミン	17.0 mg (13.4 %)	100 %	413 .2	413 .2	
158	 (158)	N-(4-メトキ シピリミジン -2-イル)-5-メ チル-2-(1-メ チル-1H-イミ ダゾール-2- イル)-6-(ピリ ジン-3-イル) ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリ アジン-4-ア ミン	16.0 mg (12.6 %)	100 %	414 .2	414 .2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 3.72 (s, 3H), 3.97 (m, 6H), 6.42 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.75 (m, 1H).

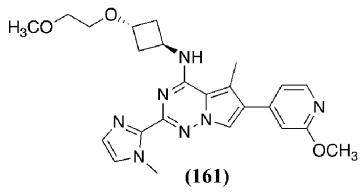
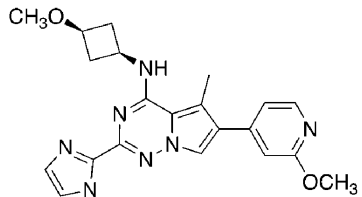
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
161	 (161)	N-((1r,3r)-3-(2-メトキシエトキシ)シクロブチル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	8.4 mg (3.2 %)	100 %	464.2	464.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.31 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 3.45 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.15 (d, 1H).
162	 (162)	N-((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)-6-(2-メトキシピリジン-4-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	9.2 mg (3.9 %)	100 %	420.2	420.0	(500 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 2.06 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.53 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 8.12 (d, 1H).

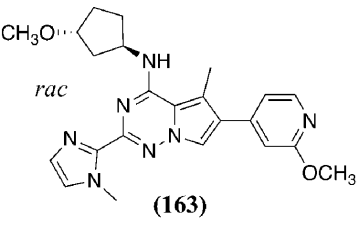
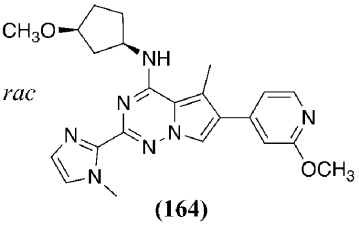
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
163	 (163)	rac N- ((1R,3R)-3-メ トキシシクロ ペンチル)-6- (2-メトキシ ピリジン-4- イル)-5-メチ ル-2-(1-メチ ル-1H-イミダ ゾール-2-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	23.0 mg (9.5 %)	100 %	434 .2	434 .2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.95 (m, 6H), 2.62 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.95 (m, 6H), 4.80 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 8.21 (m, 2H).
164	 (164)	rac N- ((1R,3S)-3-メ トキシシクロ ペンチル)-6- (2-メトキシ ピリジン-4- イル)-5-メチ ル-2-(1-メチ ル-1H-イミダ ゾール-2-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	4.7 mg (2.0 %)	99 %	434 .2	434 .2	(500 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 1.98 (m, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.98 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

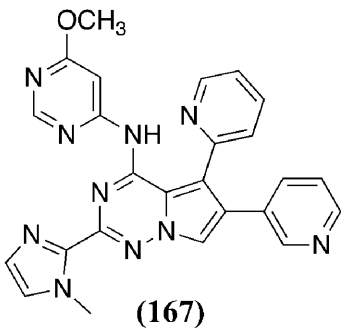
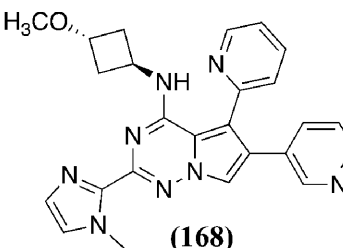
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
167	 (167)	N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	27.7 mg (21.4 %)	100 %	477.1	477.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 3.88 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.98 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.73 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.52 (m, 3H), 8.79 (d, 1H), 14.37 (s, 1H).
168	 (168)	N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.0 mg 2.4%	96 %	453.2	453.2	

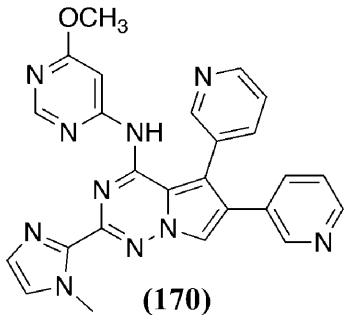
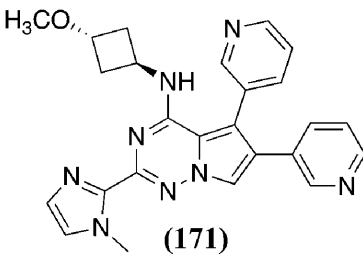
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
170	 (170)	N-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジ(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	書き上げ	100 %	477.2	477.2	
171	 (171)	N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジ(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	4.2 mg (3.4 %)	93 %	453.2	453.2	

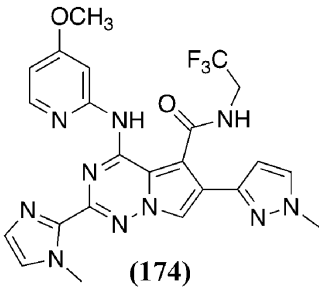
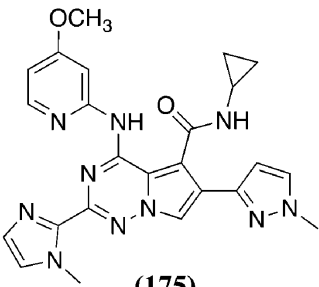
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
174	 (174)	4-((4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミド	16.9 mg (9.6 %)	100 %	527.2	527.2	
175	 (175)	N-シクロプロピル-4-((4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミド	23.6 mg (10.7 %)	99 %	485.2	485.2	

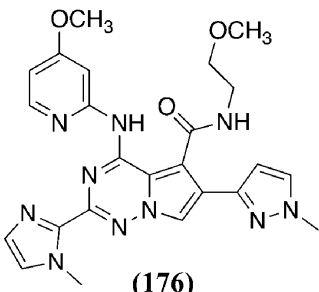
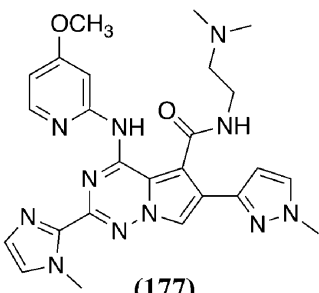
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
176	 (176)	N-(2-メトキシエチル)-4-((4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミド	13.7 mg (8.2 %)	100 %	503.2	503.2	
177	 (177)	N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-((4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミド	14.1 mg (8.1 %)	100 %	516.2	516.2	

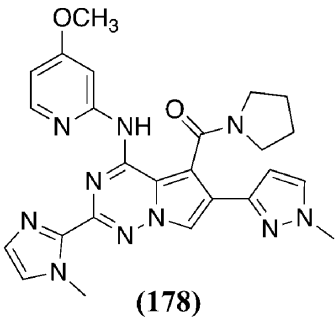
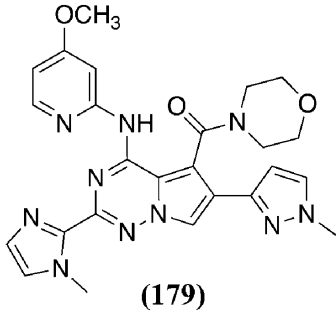
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
178	 (178)	(4-((4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	16.0 mg (9.4 %)	99 %	499 .2	499 .2	
179	 (179)	(4-((4-メトキシピリジン-2-イル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(モルホリン)メタノン	24.0 mg (13.8 %)	100 %	515 .2	515 .2	

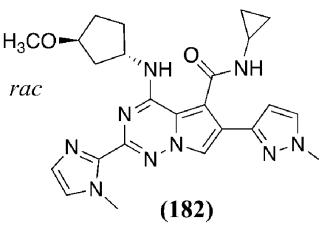
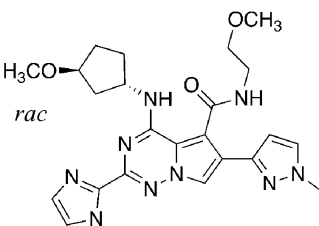
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
182	 (182)	rac N-シクロ プロピル-4- (((1S,3S)-3-メ トキシシクロ ペンチル)ア ミノ)-2-(1-メ チル-1H-イミ ダゾール-2- イル)-6-(1-メ チル-1H-ピラ ゾール-3-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 5-カルボキサ ミド	10.4 mg (10.9 %)	100 %	476 .2	476 .2	
183	 (183)	rac 4- (((1S,3S)-3-メ トキシシクロ ペンチル)ア ミノ)-N-(2-メ トキシエチ ル)-2-(1-メチ ル-1H-イミダ ゾール-2-イ ル)-6-(1-メチ ル-1H-ピラゾ ール-3-イル) ピロロ[2,1- f][1,2,4]トリ アジン-5-カ ルボキサミド	4.2 mg (47.2 %)	98 %	494 .2	494 .2	

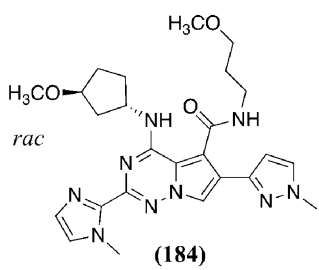
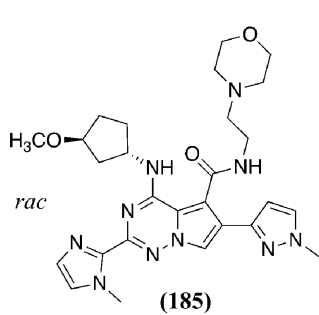
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
184	 (184)	rac 4-(((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)-N-(3-メトキシプロピル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミド	5.8 mg (2.3 %)	100 %	508.3	508.2	
185	 (185)	rac 4-(((1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2-モルホリノエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミド	15.7 mg (13.9 %)	100 %	549.3	549.2	

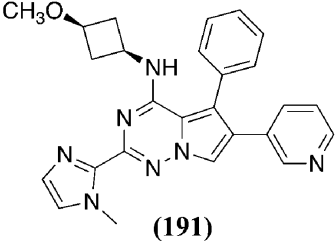
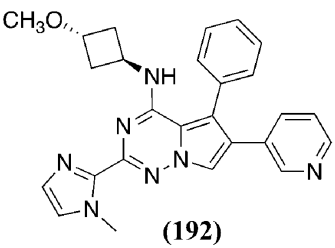
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
191	 (191)	N-((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	25.2 mg (20.1 %)	99 %	452.2	452.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.34 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.68 (q, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.16 (q, 1H), 5.33 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 8.25 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.45 (m, 1H).
192	 (192)	N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	27.0 mg (21.6 %)	99 %	452.2	452.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.80 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 5.41 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.55 (m, 4H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.46 (d, 1H).

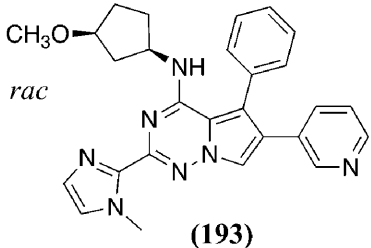
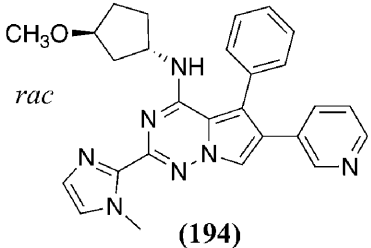
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
193	 (193)	rac N- ((1R,3S)-3-メ トキシシクロ ペンチル)-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-5-フ ェニル-6-(ピ リジン-3-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	23.6 mg (18.5 %)	100 %	466 .2	466 .2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.41 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.62 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.86 (m, 2H), 7.49 (m, 4H), 8.21 (s, 1H), 8.43 (m, 2H).
194	 (194)	rac N- ((1S,3S)-3-メ トキシシクロ ペンチル)-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-5-フ ェニル-6-(ピ リジン-3-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	27.8 mg (21.8 %)	100 %	466 .2	466 .2	

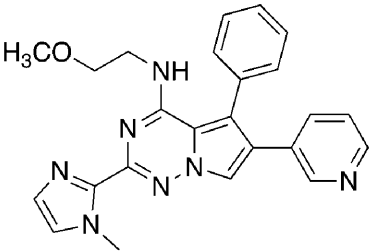
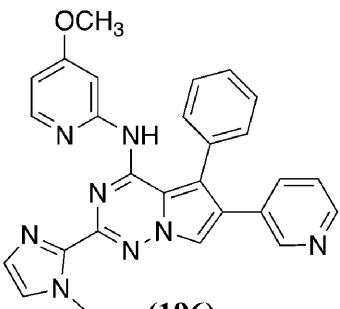
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
195	 (195)	N-(2-メトキシエチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	15.8 mg (13.6 %)	99 %	426.2	426.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 3.07 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.43 (s, 1H).
196	 (196)	N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	24.1 mg (18.6 %)	100 %	475.2	475.2	

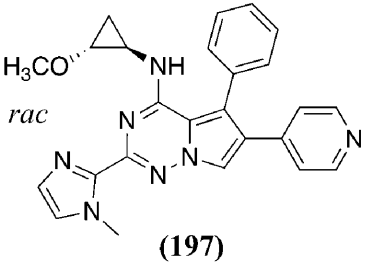
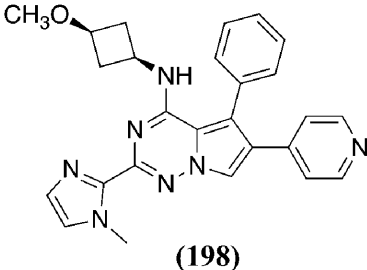
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
197	 (197)	rac N- ((1R,2R)-2-メ トキシシクロ プロピル)-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-5-フ ェニル-6-(ピ リジン-4-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	6.0 mg (5.0 %)	100 %	438 .2	438 .2	(500 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 0.51 (m, 1H), 1.02 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 7.25 (m, 6H), 7.51 (m, 3H), 8.30 (m, 3H).
198	 (198)	N-((1s,3s)-3- メトキシシク ロブチル)-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-5-フ ェニル-6-(ピ リジン-4-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	19.3 mg (15.7 %)	98 %	452 .2	452 .2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.32 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.11 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.50 (m, 5H), 8.36 (m, 3H).

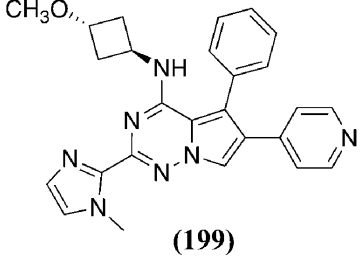
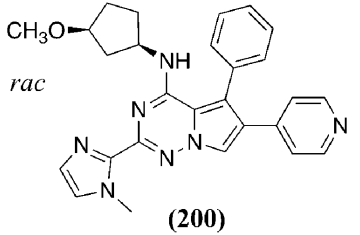
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
199	 (199)	N-((1r,3r)-3-メトキシシクロロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	8.3 mg (6.7 %)	95 %	452.2	452.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.80 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.46 (m, 1H), 5.41 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 8.40 (m, 3H).
200	 (200)	rac N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニル-6-(ピリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	18.4 mg (14.4 %)	98 %	466.2	466.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.60 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 8.32 (m, 3H).

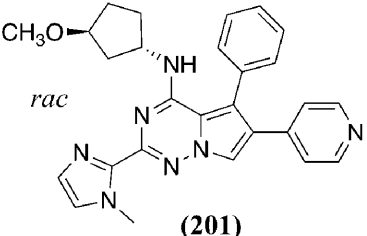
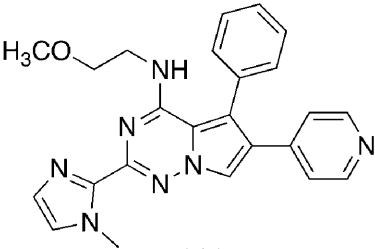
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
201	 (201)	rac N- ((1S,3S)-3-メ トキシシクロ ペンチル)-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-5-フ ェニル-6-(ピ リジン-4-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	14.8 mg (11.6 %)	98 %	466 .2	466 .2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.08 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.50 (m, 5H), 8.33 (m, 3H).
202	 (202)	N-(2-メトキ シエチル)-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-5-フ ェニル-6-(ピ リジン-4-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	10.2 mg (8.8 %)	95 %	426 .2	426 .2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 3.03 (s, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 4.92 (s, 3H), 5.60 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 8.38 (m, 3H).

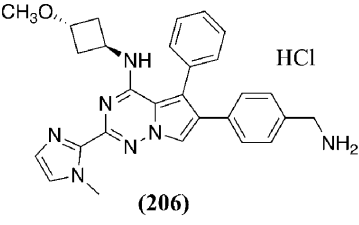
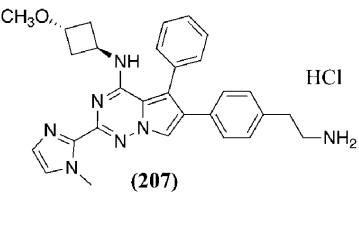
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
206	 (206)	6-(4-(アミノ メチル)フェ ニル)-N- ((1r,3r)-3-メト キシシクロブ チル)-2-(1-メ チル-1H-イミ ダゾール-2- イル)-5-フェ ニルピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン塩酸 塩	8.3 mg (3.0 %)	98 %	480 .2	480 .2	
207	 (207)	6-(4-(2-アミ ノエチル)フ ェニル)-N- ((1r,3r)-3-メト キシシクロブ チル)-2-(1-メ チル-1H-イミ ダゾール-2- イル)-5-フェ ニルピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン塩酸 塩	41 mg (7.7 %)	97 %	494 .3	494 .2	

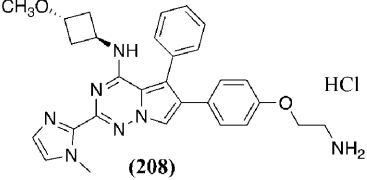
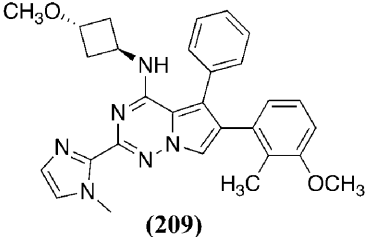
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
208	 (208)	6-(4-(2-アミノエトキシ)フェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン塩酸塩	41 mg (7.7 %)	95 %	496.2	496.2	
209	 (209)	6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	59.5 mg 96%	98 %	495.2	495.2	

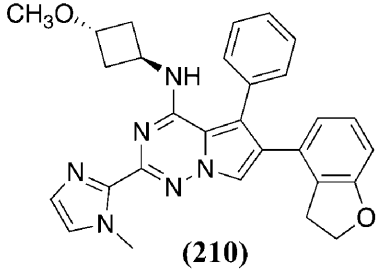
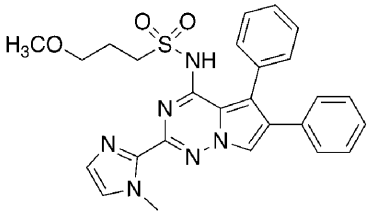
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
210	 (210)	6-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	26.8 mg 7.4%	95 %	493 .2	493 .2	
213		3-メトキシ-N-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジフェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)プロパン-1-スルホンアミド	47 mg (36.2 %)	100 %	503 .2	503 .0	

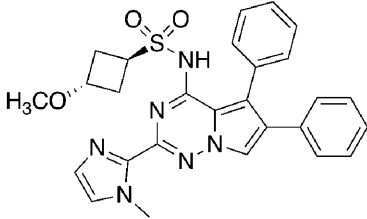
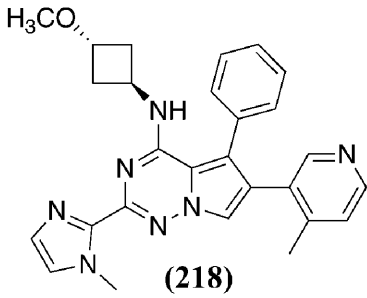
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
214		(1r,3r)-3-メトキシ-N-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジフェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)シクロブタン-1-スルホンアミド	8.5 mg (14.8 %)	98 %	515.2	515.0	
218	 (218)	N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(4-メチルピリジン-3-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	5.0 mg (1.1 %)	97 %	466.2	466.2	

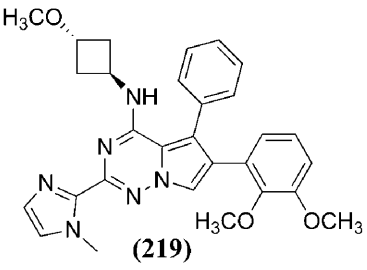
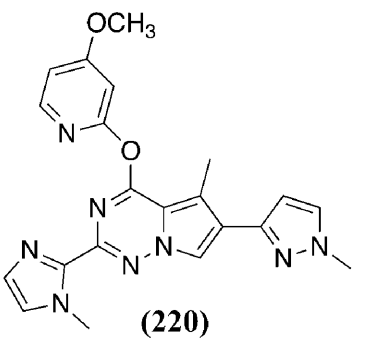
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
219	 (219)	6-(2,3-ジメトキシフェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	80.7 mg (10.7 %)	100 %	511.2	511.4	
220	 (220)	4-((4-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	8.4 mg (6.6 %)	95 %	417.1	417.2	

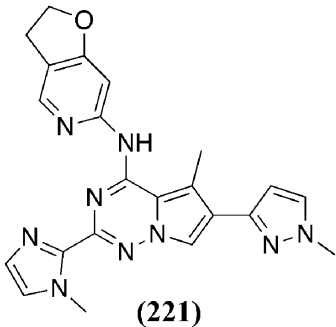
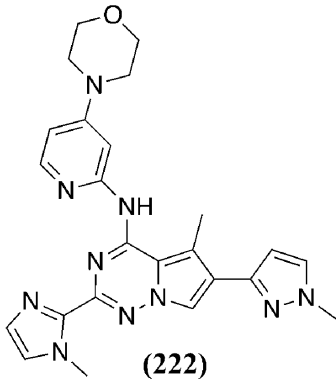
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
221	 (221)	N-(5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-c]ピリジン-6-アミン	3.9 mg (3.0 %)	100 %	428.2	428.0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.88 (s, 3H), 3.20 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.61 (t, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 14.91 (s, 1H).
222	 (222)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(4-モルホリノピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	60 mg (39.6 %)	100 %	[M+2] /2 = 236.1	[M+2] /2 = 236.2	

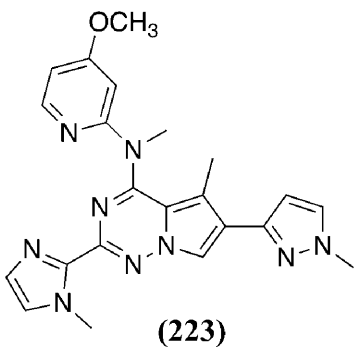
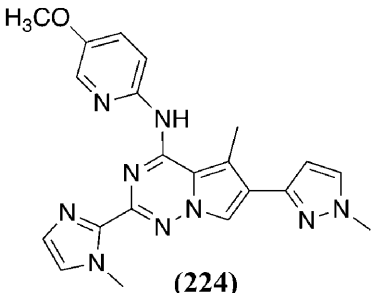
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
223	 (223)	N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-N,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	21.9 mg (15.9 %)	96 %	430.2	430.2	
224	 (224)	N-(5-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	21.9 mg (16.4 %)	98 %	416.2	416.2	

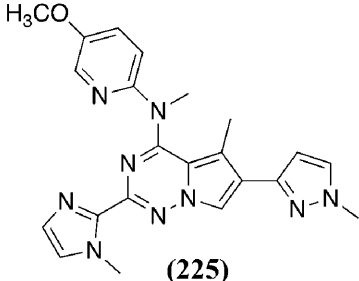
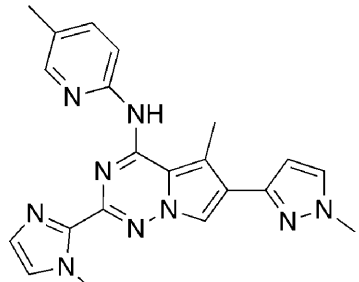
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
225	 (225)	N-(5-メトキシピリジン-2-イル)-N,5-ジメチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.5 mg (2.6 %)	97 %	430.2	430.2	
226	 (226)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-メチルピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	27.5 mg (21.4 %)	100 %	400.2	400.2	

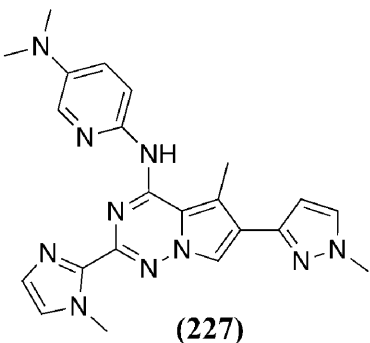
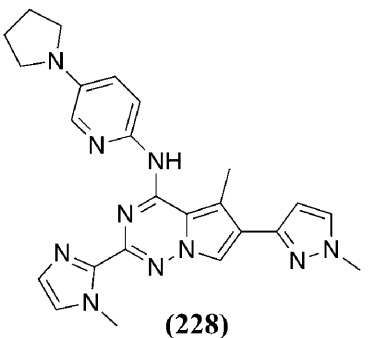
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
227	 (227)	N5,N5-ジメチル-2-(5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)ピリジン-2,5-ジアミン	39.0 mg (29.5 %)	100 %	429.2	429.2	
228	 (228)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	22.0 mg (15.0 %)	100 %	455.2	4.6	

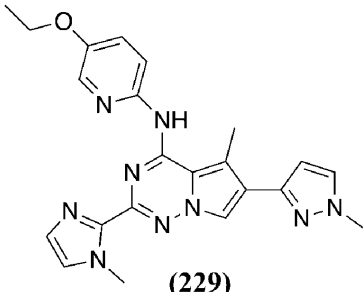
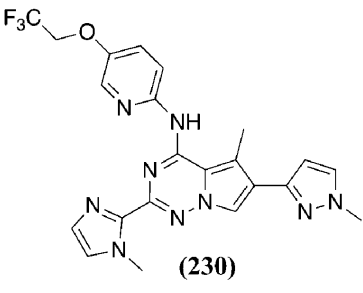
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
229	 (229)	N-(5-エトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	63.5 mg (41.9 %)	100 %	430.2	430.2	
230	 (230)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	13.9 mg (8.9 %)	99 %	484.1	484.0	

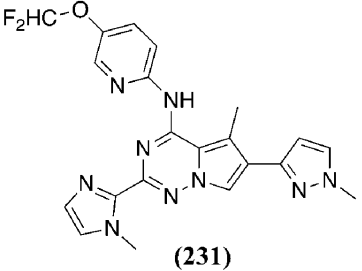
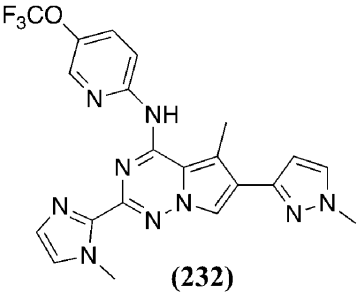
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
231	 (231)	N-(5-(ジフル オロメトキシ) ピリジン- 2-イル)-5-メ チル-2-(1-メ チル-1H-イミ ダゾール-2- イル)-6-(1-メ チル-1H-ピラ ゾール-3-イ ル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	13.9 mg (9.6 %)	100 %	452 .1	452 .0	
232	 (232)	5-メチル-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-6-(1- メチル-1H-ピ ラゾール-3- イル)-N-(5- (トリフルオ ロメトキシ) ピリジン-2- イル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-アミン	31.0 mg (20.5 %)	100 %	470 .1	470 .0	

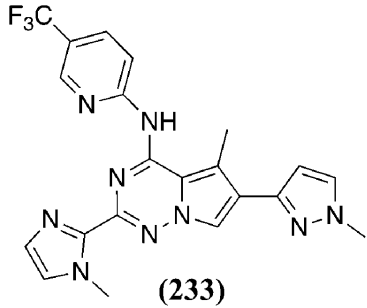
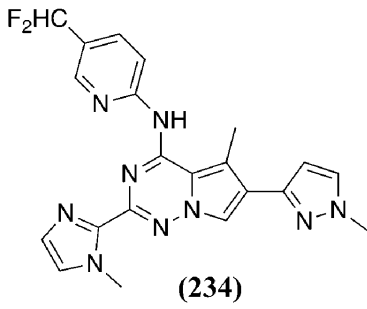
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
233	 (233)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	26.0 mg (17.8 %)	100 %	454 .1	454 .0	
234	 (234)	N-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	6.5 mg (4.6 %)	99 %	436 .1	436 .0	

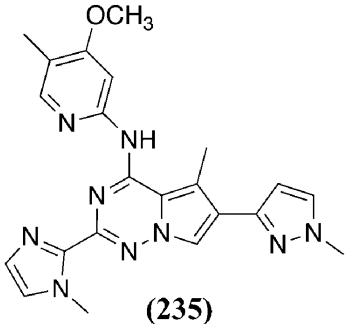
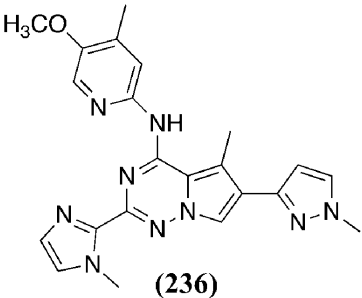
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
235	 (235)	N-(4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	33.0 mg (23.9 %)	100 %	430 .2	430 .2	
236	 (236)	N-(5-メトキシ-4-メチルピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	32.1 mg (25.8 %)	96 %	430 .2	430 .2	

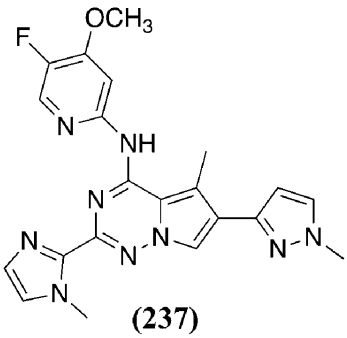
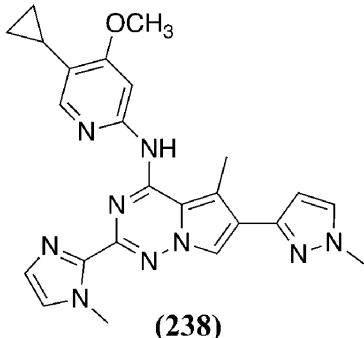
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
237	 (237)	N-(5-フルオロ-4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	14.0 mg (10.0 %)	100 %	434 .1	434 .2	
238	 (238)	N-(5-シクロプロピル-4-メトキシピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	33.0 mg (22.6 %)	100 %	456 .2	456 .2	

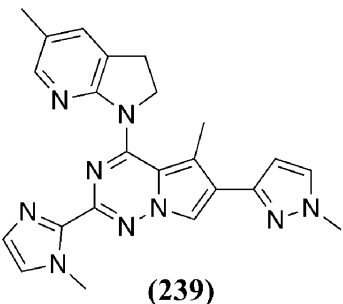
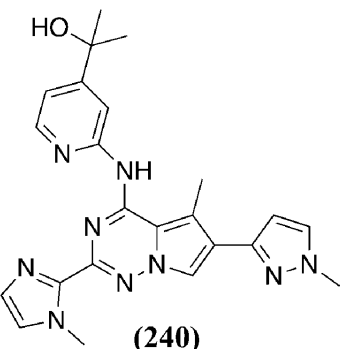
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
239	 (239)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(5-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	19.0 mg (13.9 %)	100 %	426 .2	426 .2	
240	 (240)	2-(2-((5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)プロパン-2-オール	42.0 mg (29.3 %)	100 %	444 .2	444 .4	

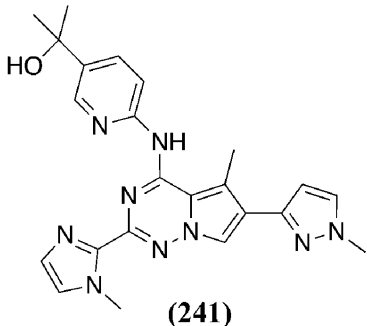
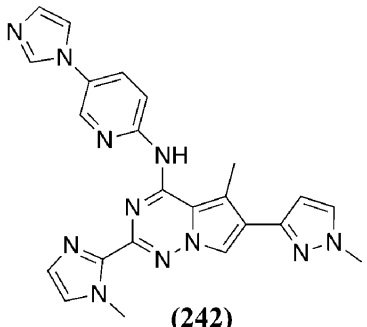
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
241	 (241)	2-(6-((5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)プロパン-2-オール	23.2 mg (16.2 %)	100 %	444.2	444.2	
242	 (242)	N-(5-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	47.0 mg (45.2 %)	100 %	452.2	452.2	

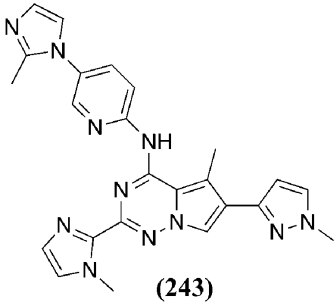
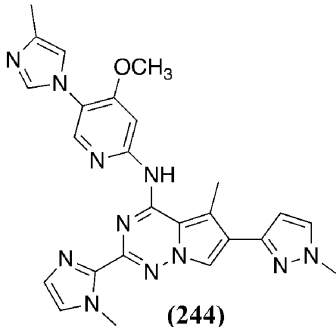
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
243	 (243)	5-メチル-N-(5-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	31.0 mg (22.5 %)	100 %	[M+2] /2 = 233.6	[M+2] /2 = 233.6	
244	 (244)	N-(4-メトキシ-5-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	16.0 mg (24.2 %)	100 %	[M+2] /2 = 248.6	[M+2] /2 = 248.6	

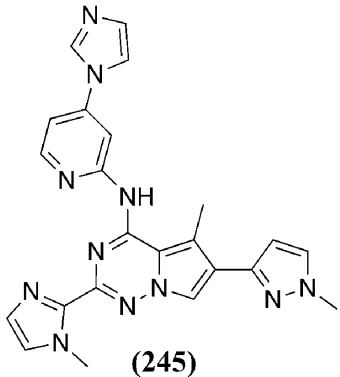
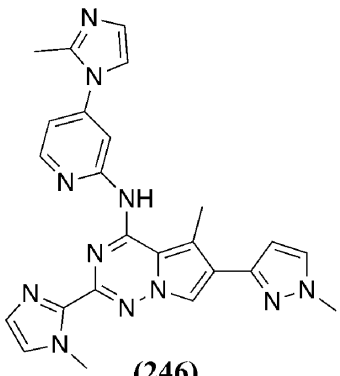
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
245	 (245)	N-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	46.0 mg (31.7 %)	100 %	452.2	452.2	
246	 (246)	5-メチル-N-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	23.0 mg (15.4 %)	100 %	[M+2] /2 = 233.6	[M+2] /2 = 233.6	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.32 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 6.56 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.71 (m, 1H), 8.46 (m, 3H), 14.61 (s, 1H).

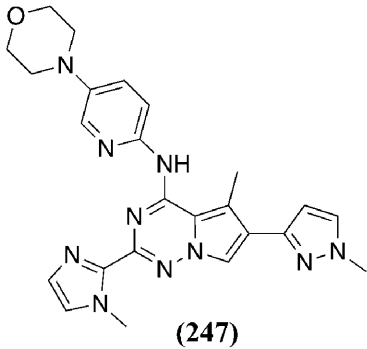
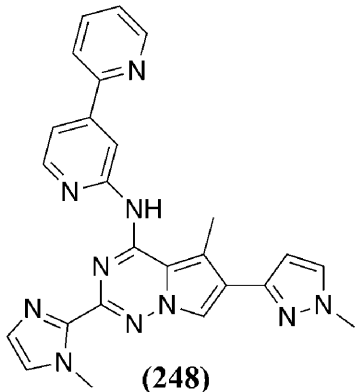
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
247	 (247)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-モルホリノピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	38.6 mg (26.8 %)	100 %	471.2	471.2	
248	 (248)	N-([2,4'-ビピリジン]-2'-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	43.0 mg (29.0 %)	100 %	463.2	463.0	

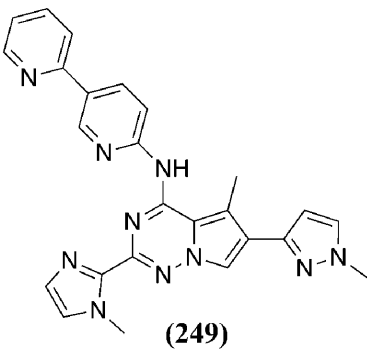
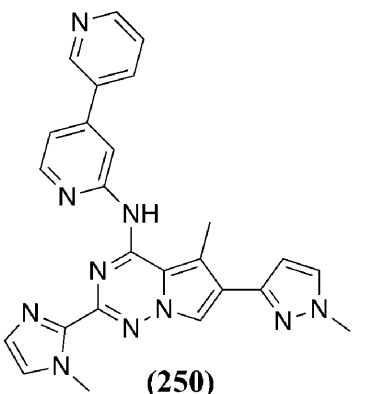
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
249	 (249)	N-([2,3'-ビピリジン]-6'-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	84.0 mg (28.2 %)	100 %	463 .2	463 .2	
250	 (250)	N-([3,4'-ビピリジン]-2'-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	50.0 mg (33.7 %)	100 %	463 .2	463 .0	

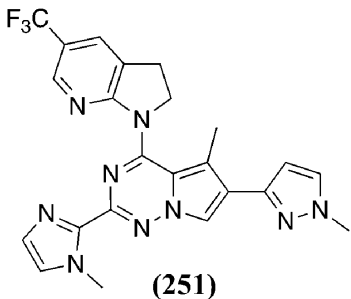
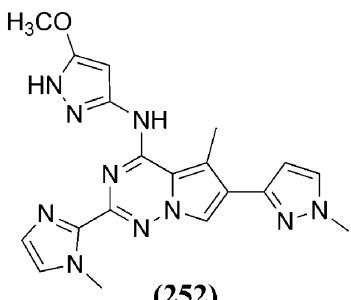
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
251	 (251)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(5-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	18.0 mg (11.6 %)	98 %	480.2	480.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.26 (s, 3H), 3.27 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.37 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.36 (d, 1H).
252	 (252)	N-(5-メトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	11 mg (8.8 %)	93 %	405.1	405.2	(500 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 2.74 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.75 (s, 3H), 6.48 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), NH は観察されない。

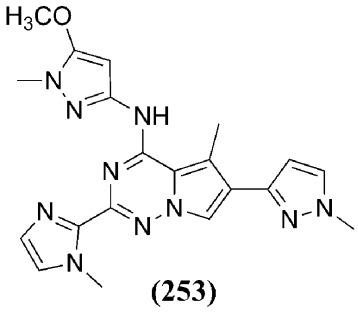
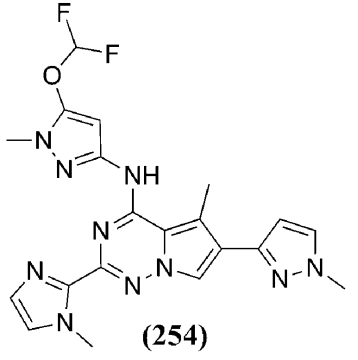
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
253	 (253)	N-(5-メトキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	42.0 mg (32.8 %)	100 %	419.2	419.2	
254	 (254)	N-(5-(ジフルオロメトキシ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	11.1 mg (8.1 %)	100 %	455.1	455.0	

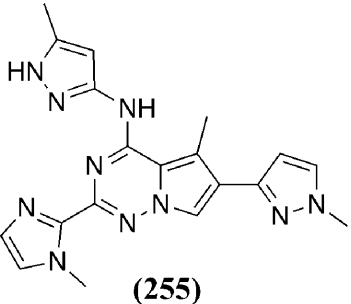
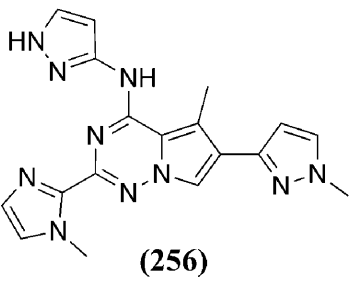
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
255	 (255)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	41.0 mg (34.5 %)	100 %	389.2	389.0	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.19 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 12.48 (m, 1H), 12.97 (m, 1H).
256	 (256)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	23.0 mg (20.2 %)	100 %	375.2	375.0	

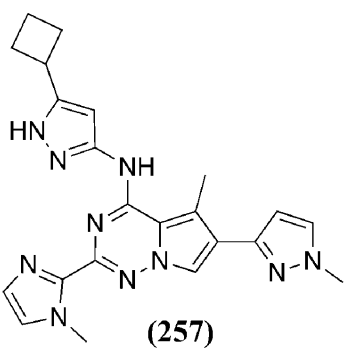
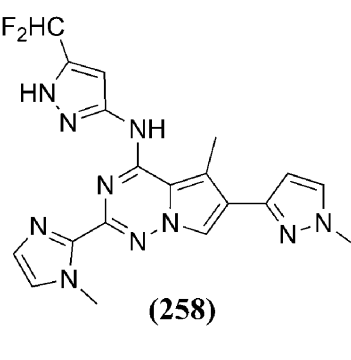
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
257	 (257)	N-(5-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	9.8 mg (7.5 %)	100 %	429.2	429.2	
258	 (258)	N-(5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.1 mg (2.3 %)	94 %	425.1	425.2	

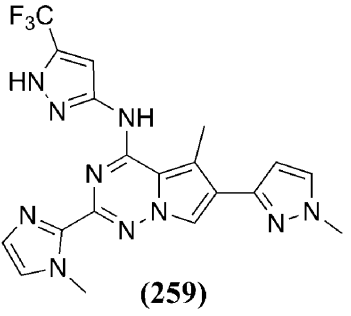
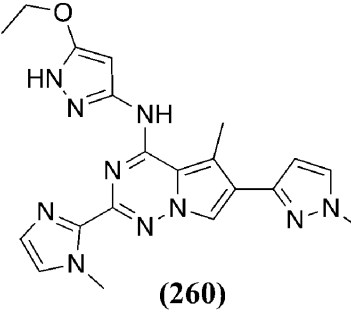
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
259	 (259)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	17.7 mg (13.1 %)	96 %	443.1	443.2	
260	 (260)	N-(5-エトキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	13.0 mg (10.0 %)	100 %	419.2	419.2	(500 MHz, CD ₃ OD) δ (ppm) 1.31 (t, 3H), 2.71 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.11 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.96 (m, 1H).

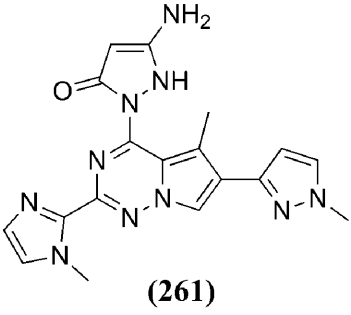
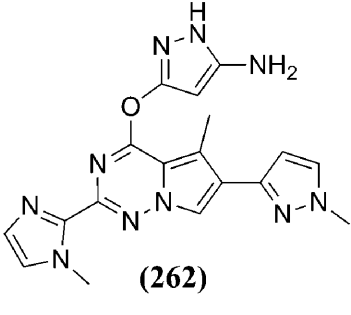
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
261	 (261)	5-アミノ-2- (5-メチル-2- (1-メチル-1H- イミダゾール -2-イル)-6-(1- メチル-1H-ピ ラゾール-3- イル)ピロロ [2,1-f][1,2,4] トリアジン- 4-イル)-1,2-ジ ヒドロ-3H-ピ ラゾール-3- オン	7.7 mg 6.5%	100 %	391 .1	391 .0	
262	 (262)	3-((5-メチル- 2-(1-メチル- 1H-イミダゾ ール-2-イル)- 6-(1-メチル- 1H-ピラゾー ル-3-イル)ピ ロロ[2,1- f][1,2,4]トリ アジン-4-イ ル)オキシ)- 1H-ピラゾー ル-5-アミン	13.9 mg (11.7 %)	92 %	391 .1	391 .0	

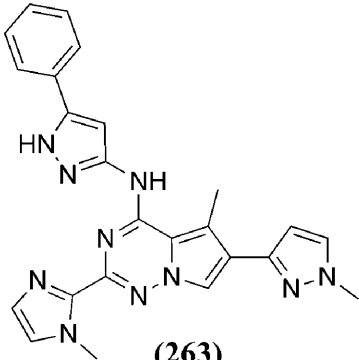
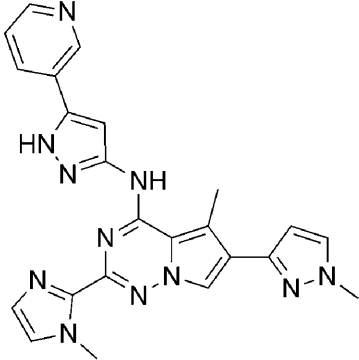
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
263	 (263)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	43 mg (31.2 %)	100 %	451.2	451.0	
264	 (264)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	3.5 mg (2.5 %)	100 %	452.2	452.2	

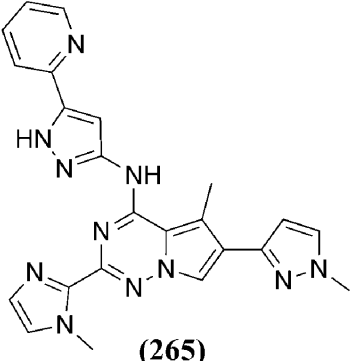
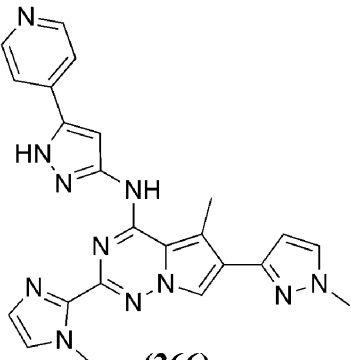
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
265	 (265)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	31 mg (22.5 %)	100 %	452.2	452.0	
266	 (266)	5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(5-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	31 mg (22.5 %)	100 %	452.2	452.2	

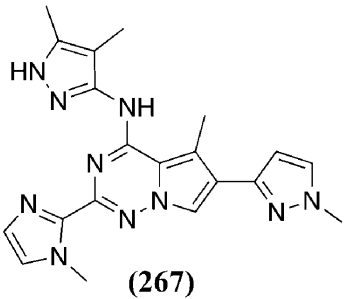
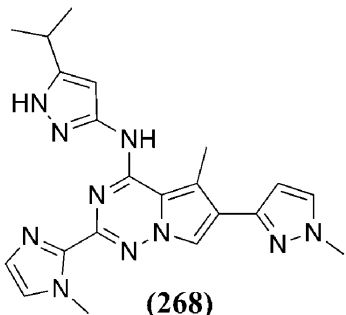
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
267	 (267)	N-(4,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	10.6 mg (8.6 %)	100 %	403.2	403.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.49 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 12.32 (m, 1H), 12.81 (m, 1H).
268	 (268)	N-(5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	25 mg (19.7 %)	95 %	417.2	417.2	

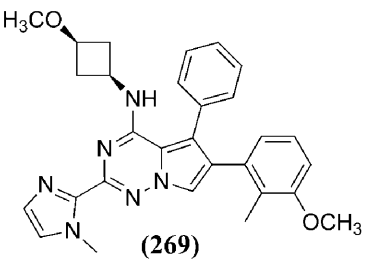
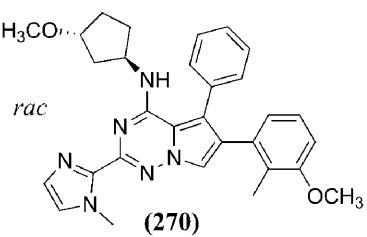
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
269	 (269)	6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	77 mg, (22.1 %)	100 %	495.2	495.2	
270	 (270)	rac 6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	84 mg (23.6 %)	100 %	509.3	509.2	

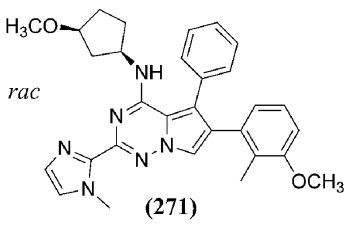
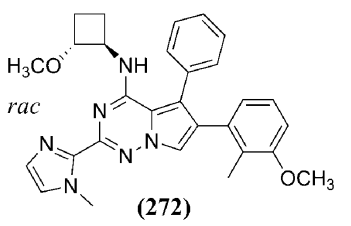
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
271	 (271)	rac 6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	76.0 mg (21.2 %)	100 %	509.3	509.2	
272	 (272)	rac 6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1R,2R)-2-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	51.0 mg (14.7 %)	100 %	495.2	495.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.09 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.41 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.83 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.52 (m, 6H), 7.83 (s, 1H).

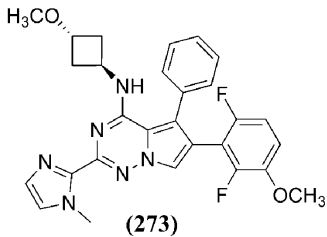
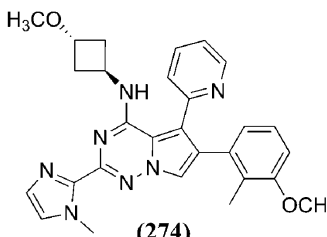
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
273	 (273)	6-(2,6-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	60 mg (31.1 %)	95 %	517.2	517.2	
274	 (274)	6-(3-メトキシ-2-メトキシフェニル)-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	258.1 mg (53.3 %)	95 %	496.2	496.2	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.75 (s, 3H), 2.30 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 11.86 (d, 1H).

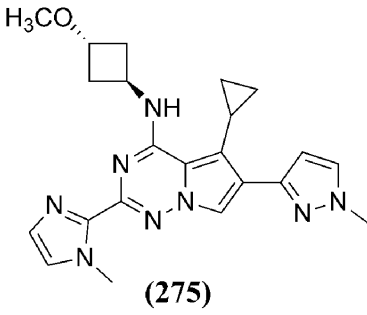
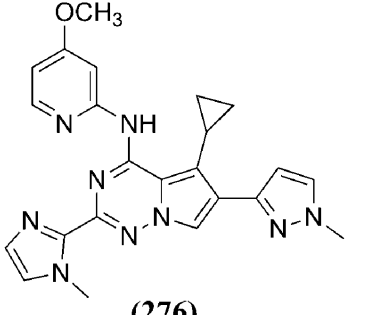
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	量 (収率)*	純度	計算値 [M+1]	実測値 [M+1]	¹ H NMR
275	 (275)	5-シクロプロピル-N-((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	17.1 mg (22.2 %)	100 %	419 .2	419 .2	
276	 (276)	5-シクロプロピル-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	35.4 mg (23.6 %)	100 %	442 .2	442 .2	

表の注記：*量及び収率は、それぞれの化合物の合成の最後の工程における得られた最終総量及び収率をそれぞれ指す。

【1160】

4.2 生物学的実施例

生物学的実施例1：細胞ベースアッセイのためのプロトコル

【1161】

Phospho-Smad2/3阻害アッセイのためのプロトコル

【1162】

このアッセイは、本出願を通して「Phospho-Smad2/3阻害アッセイ」と称される。

【1163】

細胞株：ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株 P a n c - 1 (K R a s G 1 2 D 変異体を発現する) 及びマウス筋肉筋芽細胞 C 2 C 1 2 を A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n から購入し、ペニシリン (1 0 0 U / m L) 、ストレプトマイシン (1 0 0 μ g / m L) 、及び 1 0 % 熱不活化 F B S が補充された完全 D M E M 高グルコースで 3 7 ° C で 5 % C O 2 を有する加湿インキュベーター内で成長させた。

【 1 1 6 4 】

方法：細胞を 1 2 ウェルプレートにおいて 3 5 0 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で播種し、3 時間プレートに接着させ、次いで適切な培地中で 0 . 5 % F B S の存在下で一晩飢餓状態とした。試験される小分子を、3 7 ° C で 3 時間のインキュベーターのために 0 . 3 % D M S O の存在下で 1 0 μ M の終濃度で細胞に添加した。I C 5 0 値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、P a n c - 1 細胞を 1 0 n g / m l の T G F - b 1 で 1 時間刺激し、C 2 C 1 2 細胞を 1 0 n g / m l の T G F - b 1 で 2 0 分間刺激した (組換えヒト T G F - b 1 , R & D S y s t e m s) 。刺激後、細胞を 1 % T r i t o n X - 1 0 0 、E D T A 、及び H a l t (商標) P r o t e a s e & P h o s p h a t a s e I n h i b i t o r C o c k t a i l (T h e r m o S c i e n t i f i c) を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度を B C A タンパク質アッセイ (T h e r m o S c i e n t i f i c) によって評価した。S m a d 2 / S m a d 3 のリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

10

【 1 1 6 5 】

ウエスタンブロットプロトコル：等量のタンパク質 (1 5 ~ 5 0 μ g) を S D S - P A G E によって分離し、ニトロセルロース膜 (T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c による I n v i t r o g e n) に移した。膜をボンソー S 染色 (B o s t o n B i o P r o d u c t s) で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を 1 0 % ミルクでブロッキングし、S m a d 2 / S m a d 3 のリン酸化レベルを一晩 4 ° C で以下の抗体 : P h o s p h o - S m a d 2 (S e r 4 6 5 / 4 6 7) 及び P h o s p h o - S m a d 3 (S e r 4 2 3 / 4 2 5) (いずれとも C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y からのも) と共にインキュベートした。次いで膜を H R P コンジュゲート化二次抗体 (J a c k s o n I m m u n o r e s e a r c h , W e s t G r o v e , P A) とインキュベートした。バンドを A m e r s h a m E C L P r i m e ウエスタンブロット検出試薬 (G E H e a l t h c a r e) 中でインキュベートし、C h e m i D o c M P 画像化システム (B i o - R a d) を使用して可視化した。

20

30

【 1 1 6 6 】

J N K 活性化アッセイのためのプロトコル

【 1 1 6 7 】

このアッセイは、本出願を通して「J N K 活性化アッセイ」と称される。

【 1 1 6 8 】

細胞株：ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株 P a n c - 1 (K R a s G 1 2 C 変異体を発現する) を A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n から購入し、ペニシリン (1 0 0 U / m L) 、ストレプトマイシン (1 0 0 μ g / m L) 、及び 1 0 % 熱不活化 F B S が補充された完全 D M E M 高グルコース培地中で 3 7 ° C で 5 % C O 2 を有する加湿インキュベーター内で成長させた。

40

【 1 1 6 9 】

方法 1 : 細胞を 1 2 ウェルプレートにおいて 3 5 0 0 0 0 細胞 / ウェルの密度で播種し、3 時間プレートに接着させ、次いで適切な培地中で 0 . 5 % F B S の存在下で一晩飢餓状態とした。試験される小分子を、3 7 ° C で 6 時間のインキュベーターのために 0 . 3 % D M S O の存在下で 1 0 μ M の終濃度で細胞に添加した。I C 5 0 値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を 1 . 5 n g / m l の E G F で 1 5 分間刺激し、次いで細胞を 1 % T r i t o n X - 1 0 0 、E D T A 、及び H a l t (商標) P r o t e a s e & P h o s p h a t a s e I n h i b i t o r C o c k t a i l (T h e r m o S c i e n t i f i c) を含有する溶解緩衝液で溶解した。

50

タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。JNKのリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

【1170】

方法2：細胞を10% FBSの存在下で12ウェルプレートにおいて350000細胞／ウェルの密度で播種した。翌日、試験される小分子を、37℃での6時間のインキュベーションのために0.3% DMSOの存在下で10 μMの終濃度で細胞に添加した。IC₅₀値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を1% Triton X-100、EDTA、及びHalt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific) を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。JNKのリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

10

【1171】

ウエスタンブロットプロトコル：等量のタンパク質 (15～50 μg) をSDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロース膜 (Thermo Fisher ScientificによるInvitrogen) に移した。膜をボンソーS染色 (Boston BioProducts) で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を10% ミルクでブロッキングし、JNKのリン酸化レベルを一晩4℃でCell Signaling Technologyからの抗体Phospho-SAPK/JNK (Thr183/Tyr185) と共にインキュベートすることによって評価した。次いで膜をHRPコンジュゲート化二次抗体 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) とインキュベートした。バンドをAmersham ECL Primeウエスタンブロット検出試薬 (GE Healthcare) 中でインキュベートし、Chemidoc MP画像化システム (Bio-Rad) を使用して可視化した。

20

【1172】

MAPK p38 活性化アッセイのためのプロトコル

【1173】

このアッセイは、本出願を通して「MAPK p38 活性化アッセイ」と称される。

【1174】

細胞株：ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株Panc-1 (KRas G12D変異体を発現する) をAmerican Type Culture Collectionから購入し、ペニシリン (100 U/mL)、ストレプトマイシン (100 μg/mL)、及び10% 熱不活化FBSが補充された完全DMEM高グルコース培地中で37℃で5% CO₂を有する加湿インキュベーター内で成長させた。

30

【1175】

方法1：細胞を12ウェルプレートにおいて350000細胞／ウェルの密度で播種し、3時間プレートに接着させ、次いで適切な培地中で0.5% FBSの存在下で一晩飢餓状態とした。試験される小分子を、37℃での6時間のインキュベーションのために0.3% DMSOの存在下で10 μMの終濃度で細胞に添加した。IC₅₀値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を1.5 ng/mLのEGFで15分間刺激し、次いで細胞を1% Triton X-100、EDTA、及びHalt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific) を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。MAPK p38のリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

40

【1176】

方法2：細胞を10% FBS中で12ウェルプレートにおいて350000細胞／ウェルの密度で播種した。翌日、試験される小分子を、37℃での6時間のインキュベーションのために0.3% DMSOの存在下で10 μMの終濃度で細胞に添加した。IC₅₀値決定

50

のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を1% Triton X-100、EDTA、及び Halt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific) を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。MAPK p38のリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

【1177】

ウエスタンブロットプロトコル：等量のタンパク質 (15~50 µg) をSDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロース膜 (Thermo Fisher ScientificによるInvitrogen) に移した。膜をボンソーS染色 (Boston BioProducts) で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を10%ミルクでブロッキングし、MAPK p38のリン酸化レベルを一晩4℃で以下の抗体と共にインキュベートすることによって評価した：Cell Signaling TechnologyからのPhospho-p38 MAPK (Thr180/Tyr182)。次いで膜をHRPコンジュゲート化二次抗体 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) とインキュベートした。バンドをAmersham ECL Primeウエスタンブロット検出試薬 (GE Healthcare) 中でインキュベートし、Chemidoc MP画像化システム (Bio-Rad) を使用して可視化した。

【1178】

ウエスタンErk1/2細胞ベースリン酸化アッセイのためのプロトコル

【1179】

このアッセイは、本出願を通して「Erk1/2リン酸化アッセイ」と称される。

【1180】

細胞株：ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株Panc-1 (KRas G12D変異体を発現する) をAmerican Type Culture Collectionから購入し、ペニシリン (100 U/mL)、ストレプトマイシン (100 µg/mL)、及び10% 熱不活化FBSが補充された完全DMEM高グルコース培地中で37℃で5% CO₂を有する加湿インキュベーター内で成長させた。

【1181】

方法1：細胞を12ウェルプレートにおいて350000細胞/ウェルの密度で播種し、3時間プレートに接着させ、次いで適切な培地中で0.5% FBSの存在下で一晩飢餓状態とした。試験される小分子を、37℃での6時間のインキュベーションのために0.3% DMSOの存在下で10 µMの終濃度で細胞に添加した。IC50値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を1.5 ng/mLのEGFで15分間刺激し、次いで細胞を1% Triton X-100、EDTA、及び Halt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific) を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。Erk1/2のリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

【1182】

方法2：細胞を10% FBS中で12ウェルプレートにおいて350000細胞/ウェルの密度で播種した。翌日、試験される小分子を、37℃での6時間のインキュベーションのために0.3% DMSOの存在下で10 µMの終濃度で細胞に添加した。IC50値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を1% Triton X-100、EDTA、及び Halt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific) を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。Erk1/2のリン酸化レ

ベルをウエスタンブロットによって決定した。

【1183】

ウエスタンブロットプロトコル：等量のタンパク質（15～50 μg）をSDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロース膜（Thermo Fisher ScientificによるInvitrogen）に移した。膜をボンソーS染色（Boston BioProducts）で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を10%ミルクでブロッキングし、Erk1/2のリン酸化レベルを一晩4℃で抗ホスホ-p44/42（Thr202/Tyr204）抗体（Cell Signaling）、続いてHRPコンジュゲート化二次抗体（Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA）と共にインキュベートすることによって評価した。バンドをAmersham ECL Primeウエスタンブロット検出試薬（GE Healthcare）中でインキュベートし、Chemidoc MP画像化システム（Bio-Rad）を使用して可視化した。

10

【1184】

ウエスタンAkt細胞ベースリン酸化アッセイのためのプロトコル

【1185】

このアッセイは、本出願を通して「Aktリン酸化アッセイ」と称される。

【1186】

ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株Panc-1（KRas G12D変異体を発現する）をAmerican Type Culture Collectionから購入し、ペニシリン（100 U/mL）、ストレプトマイシン（100 μg/mL）、及び10%熱不活化FBSが補充された完全DMEM高グルコース中で37℃で5%CO₂を有する加湿インキュベーター内で成長させた。

20

【1187】

方法1：細胞を12ウェルプレートにおいて350000細胞/ウェルの密度で播種し、3時間プレートに接着させ、次いで適切な培地中で0.5%FBSの存在下で一晩飢餓状態とした。試験される小分子を、37℃での6時間のインキュベートのために0.3%DMSOの存在下で10 μMの終濃度で細胞に添加した。次に、細胞を1.5 ng/mLのEGFで15分間刺激し、次いで細胞を1%Triton X-100、EDTA、及びHalt（商標）Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail（Thermo Scientific）を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ（Thermo Scientific）によって評価した。Aktのリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

30

【1188】

方法2：細胞を10%FBS中で12ウェルプレートにおいて350000細胞/ウェルの密度で播種した。翌日、試験される小分子を、37℃での6時間のインキュベートのために0.3%DMSOの存在下で10 μMの終濃度で細胞に添加した。IC50値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を1%Triton X-100、EDTA、及びHalt（商標）Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail（Thermo Scientific）を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ（Thermo Scientific）によって評価した。Aktのリン酸化レベルをウエスタンブロットによって決定した。

40

【1189】

ウエスタンブロットプロトコル：等量のタンパク質（15～50 μg）をSDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロース膜（Thermo Fisher ScientificによるInvitrogen）に移した。膜をボンソーS染色（Boston BioProducts）で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を10%ミルクでブロッキングし、Aktのリン酸化レベルを一晩4℃で抗ホスホ-Akt（Ser4

50

73) 抗体 (Cell Signaling)、続いてHRPコンジュゲート化二次抗体 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) と共にインキュベートすることによって評価した。バンドをAmersham ECL Prime ウェスタンブロット検出試薬 (GE Healthcare) 中でインキュベートし、Chemidoc MP 画像化システム (Bio-Rad) を使用して可視化した。
【1190】

表3は、上述した細胞アッセイのうちの1つ以上において試験された選択された化合物についての阻害データを示している。

【1191】

ウェスタンS-6リボソームタンパク質細胞ベースリン酸化アッセイのためのプロトコル

10

【1192】

細胞株：ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株Panc-1 (KRas G12D変異体を発現する) 及びMiaPaca-2 (KRas G12C変異体を発現する) をAmerican Type Culture Collectionから購入し、ペニシリン (100 U/mL)、ストレプトマイシン (100 µg/mL)、及び10%熱不活化FBSが補充された完全DMEM高グルコース培地中で37°Cで5%CO₂を有する加湿インキュベーター内で成長させた。

【1193】

方法：細胞を12ウェルプレートにおいて350000細胞/ウェルの密度で播種し、3時間プレートに接着させ、次いで適切な培地中で0.5%FBSの存在下で一晩飢餓状態とした。試験される小分子を、37°Cでの6時間のインキュベーションのために0.3%DMSOの存在下で10 µMの終濃度で細胞に添加した。IC₅₀値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。次に、細胞を1.5 ng/mLのEGFで15分間刺激し、次いで細胞を1%Triton X-100、EDTA、及びHalt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific) を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。S-6リボソームタンパク質のリン酸化レベルをウェスタンブロットによって決定した。

20

30

【1194】

ウェスタンブロットプロトコル：等量のタンパク質 (15~50 µg) をSDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロース膜 (Thermo Fisher ScientificによるInvitrogen) に移した。膜をボンソーS染色 (Boston BioProducts) で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を10%ミルクでブロッキングし、Erk1/2のリン酸化レベルを一晩4°CでCell Signaling TechnologyからのホスホS-6リボソームタンパク質 (Ser235/236) (D57.2.2E) 抗体、続いてHRPコンジュゲート化二次抗体 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) と共にインキュベートすることによって評価した。バンドをAmersham ECL Prime ウェスタンブロット検出試薬 (GE Healthcare) 中でインキュベートし、Chemidoc MP 画像化システム (Bio-Rad) を使用して可視化した。

40

【1195】

マウスTNF-α及びIL6定量アッセイのためのプロトコル

【1196】

これらのアッセイは、本出願を通して、それぞれ、「IL-6定量アッセイ」及び「TNF-α定量アッセイ」と称される。

【1197】

細胞株：アベルソンネズミ白血病ウイルス形質転換マクロファージ細胞株RAW 264.7をATCCから購入し、ペニシリン (100 U/mL)、ストレプトマイシン (1

50

00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、及び10%熱不活化FBSが補充された完全DMEM高グルコース培地中で37℃で5%CO₂を有する加湿インキュベーター内で成長させた。

【1198】

方法：細胞を96ウェルプレートにおいて40000細胞／ウェルの密度で播種した。3時間のインキュベート後、マクロファージを0.5%FBS o/nが付加されたDMEMで飢餓状態とした。翌日、試験される小分子をLPS刺激（100 ng/mL）の3時間前に30 μM の終濃度（0.3%DMSOを有する）で細胞に添加した。LPS刺激後、細胞を37℃で16時間インキュベートした。インキュベート期間の最後に、培地を収集し、LPSで誘導されたTNF α 及びIL6サイトカインの生成をELISA検出キットを使用して測定した。

10

【1199】

サンドイッチELISA：ELISAイムノアッセイQuantikineマウスTNF- α （カタログ番号MTA00B）及びIL6（カタログ番号M6000B）をR&D Systems Inc. , Minneapolis, MNから購入した。これらの4.5時間の固相ELISAを使用してマクロファージ培養上清におけるマウスTNF α またはIL6レベルを測定した。アッセイを製造業者の仕様に従って実行した。

【1200】

増殖アッセイのためのプロトコル

【1201】

このアッセイは、本出願を通して「増殖アッセイ」または「細胞生存性アッセイ」と称される。

20

【1202】

【1203】

細胞株：ヒト腫瘍由来細胞株をAmerican Type Culture Collectionから購入した。ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株MiaPaca-2（KRAS G12C変異体を発現する）及びPanc-1（KRAS G12D変異体を発現する）、及びヒト非小細胞肺癌（NSCLC）細胞株A549（KRAS G12S変異体を発現する）を完全DMEM高グルコース培地中で成長させた。ヒト結腸癌細胞株SW-620（KRAS G12V変異体を発現する）をRPMI1640培地中で成長させた。すべての細胞株に、5%CO₂を有する加湿インキュベーター内で37℃でペニシリン（100 U/mL）、ストレプトマイシン（100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、及び10%熱不活化FBSを補充した。

30

【1204】

方法：細胞を96ウェルプレートにおいて2000～5000細胞／ウェルの密度で播種し、一晚培養した。試験される小分子を0.3%DMSO及び10%FBSの存在下で10 μM の終濃度で細胞に添加し、2～4日間37℃で5%CO₂を有する加湿インキュベーター内でインキュベートした。IC₅₀値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。

【1205】

アッセイ：インキュベート期間の最後に、細胞生存性をCellTiter 96（登録商標）Aqueous One Solution Cell Proliferation Assayを使用して製造業者の仕様（Promega, Madison, WI）に従って決定した。細胞増殖の小分子阻害のパーセンテージを生データから計算した。

40

【1206】

表2及び3は、ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株Panc-1におけるもの等の、上述した細胞アッセイのうちの1つ以上において試験されたこれらの選択された化合物についてのデータを示している。

50

【表 6】

表 2 : それぞれ P a n c - 1 膵臓癌細胞株における S m a d 2 / 3、J N K、及び M A P K p 3 8 (1 0 μ M での) の阻害

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
1	ND	F*	H*
2	ND	F*	H*
3	ND	H*	H*
4	ND	G*	G*
5	ND	ND	ND
6	0	H*	E*
7	ND	H*	H*
8	0	E*	H*
9	0	F*	G*
10	A	E*	G*
11	0	G*	G*
12	0	E*	H*
13	0	H*	H*
14	0	F*	H*
15	0	F*	H*
16	0	F*	H*
17	ND	0	0
18	ND	F*	H*
19	ND	F*	H*
20	ND	H*	H*
21	ND	H*	H*
22	ND	H*	H*
23	0	H*	H*

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
24	B	H*	H*
25	0	H*	H*
26	C	H*	H*
27	D	H*	H*
28	0	H*	H*
29	D	H	H
30	D	F	F
31	D	H*	H*
32	D	H	H
33	D	G	H
34	ND	H	H
35	A	H*	H*
36	D	H*	H*
37	ND	ND	ND
38	0	ND	ND
39	ND	ND	ND
40	B	ND	ND
41	A*	ND	ND
42	0	H*	H*
43	D	H*	H*
44	D	H*	H*
45	0	H*	H*
46	0	H*	H
47	D	H*	F
48	B	ND	ND
49	B	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
50	B	ND	ND
51	D	H*	H*
52	D	0	F*
53	B	H*	H*
54	A	H*	H*
55	D	H*	H*
56	D*	H*	H*
57	A*	H*	E*
58	C	H*	G*
59	D	H*	H*
60	C	H*	H*
61	B	H*	H*
62	A*	H*	H*
63	D*	H*	H*
64	A	H*	H*
65	A*	H*	H*
66	A*	H*	H*
67	0	H*	H*
68	A*	ND	ND
69	A	H*	H*
70	0	H*	H*
71	0	H*	H*
72	0	H*	H*
73	B*	ND	ND
74	A*	ND	ND
75	A	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
76	B	ND	ND
77	C	ND	ND
78	A	ND	ND
79	B*	ND	ND
80	B*	ND	ND
81	A*	ND	ND
82	ND	ND	ND
83	B*	ND	ND
84	C*	ND	ND
85	D	ND	ND
86	B*	ND	ND
87	B*	ND	ND
88	C*	ND	ND
89	C*	ND	ND
90	C*	ND	ND
91	0	ND	ND
92	A*	ND	ND
93	A	H*	H*
94	B*	ND	ND
95	C*	ND	ND
96	D	ND	ND
97	D	ND	ND
98	D	ND	ND
99	D	ND	ND
100	C*	ND	ND
101	D*	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
102	A*	ND	ND
103	C*	ND	ND
104	D*	ND	ND
105	A	ND	ND
106	D*	ND	ND
107	A	ND	ND
108	D*	ND	ND
109	D*	ND	ND
110	A*	ND	ND
111	D*	ND	ND
112	D*	ND	ND
113	D*	ND	ND
114	D*	ND	ND
115	A	ND	ND
116	D	ND	ND
117	A	ND	ND
118	A*	ND	ND
119	B*	ND	ND
120	A*	ND	ND
121	A	ND	ND
122	C	ND	ND
123	B	ND	ND
124	A	ND	ND
125	B	ND	ND
126	A*	ND	ND
127	A	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
128	A	ND	ND
129	D*	ND	ND
130	C	ND	ND
131	0	ND	ND
132	A*	ND	ND
133	A	ND	ND
134	B	ND	ND
135	A*	ND	ND
136	A	ND	ND
137	C	ND	ND
138	A*	ND	ND
139	A*	ND	ND
140	A	ND	ND
141	D	ND	ND
142	C	ND	ND
143	A	ND	ND
144	D	ND	ND
145	B*	ND	ND
146	C	ND	ND
147	C	ND	ND
148	A	ND	ND
149	A	ND	ND
150	A	ND	ND
151	A	ND	ND
152	A	ND	ND
153	C	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
154	C	ND	ND
155	A	ND	ND
156	D	ND	ND
157	B*	ND	ND
158	B*	ND	ND
159	C	ND	ND
160	A*	ND	ND
161	B	ND	ND
162	A	ND	ND
163	B	ND	ND
164	A*	ND	ND
165	B*	ND	ND
166	C*	ND	ND
167	0	ND	ND
168	A*	ND	ND
169	C	ND	ND
170	A	ND	ND
171	B	ND	ND
172	A	ND	ND
173	D*	ND	ND
174	A*	ND	ND
175	B*	ND	ND
176	B	ND	ND
177	A	ND	ND
178	B*	ND	ND
179	C*	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
180	ND	ND	ND
181	A	ND	ND
182	A*	ND	ND
183	D*	ND	ND
184	B*	ND	ND
185	B*	ND	ND
186	D*	ND	ND
187	A*	ND	E*
188	B	ND	E
189	B	ND	ND
190	A	ND	E
191	A*	ND	E*
192	A*	ND	E*
193	A	ND	E
194	A	ND	E
195	A*	ND	E*
196	C	ND	F
197	C	ND	F
198	A	ND	E
199	B	ND	E
200	A	ND	E
201	A	ND	E
202	A	ND	E
203	D	ND	G
204	A	ND	E
205	D	ND	G

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
206	B	ND	E
207	D	ND	H
208	D	ND	G
209	D	ND	H
210	D	ND	G
211	D	ND	ND
212	C	ND	F
213	B	ND	F
214	D	ND	G
215	C	ND	F
216	C*	ND	ND
217	C	ND	F
218	B*	ND	F*
219	D	ND	ND
220	C	ND	F
221	A	ND	E
222	A*	ND	ND
223	B	ND	ND
224	0	ND	ND
225	0	ND	ND
226	D	ND	ND
227	C	ND	ND
228	0	ND	ND
229	A*	ND	ND
230	D	ND	ND
231	D	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
232	B	ND	ND
233	B	ND	ND
234	D	ND	ND
235	0	ND	ND
236	0	ND	ND
237	A	ND	ND
238	0	ND	ND
239	0	ND	ND
240	0	ND	ND
241	C*	ND	ND
242	A	ND	ND
243	A*	ND	ND
244	A*	ND	ND
245	B*	ND	ND
246	C*	ND	ND
247	C*	ND	ND
248	D*	ND	ND
249	0	ND	ND
250	C*	ND	ND
251	A*	ND	ND
252	B*	ND	ND
253	A*	ND	ND
254	B*	ND	ND
255	D*	ND	ND
256	D*	ND	ND
257	D*	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Panc-1 における Smad2/3 リン酸化 の阻害%	Panc-1 における JNK の阻害%	Panc-1 における MAPK p38 の阻 害%
258	A*	ND	ND
259	A	ND	ND
260	A*	ND	ND
261	B*	ND	ND
262	B*	ND	ND
263	C	ND	ND
264	A	ND	ND
265	A	ND	ND
266	D*	ND	ND
267	B	ND	ND
268	C	ND	ND
269	D	ND	ND
270	ND	ND	ND
271	ND	ND	ND
272	D	ND	ND
273	D	ND	ND
274	D	ND	ND
275	B	ND	ND
276	B	ND	ND

10

20

30

40

50

0 = 0%の阻害、A = 1～25%の阻害、B = 26～45%の阻害、C = 46～75%の阻害、D = 76～100%の阻害、E = 1～30%の阻害、F = 31～74%の阻害、G = 75～99%の阻害、H = 100%の阻害、A* = 1～25%の活性化、B* = 26～45%の活性化、C* = 46～75%の活性化、D* = 76～100%の活性化、E* = 1～30%の活性化、F* = 31～74%の活性化、G* = 75～99%の活性化、H* > 100%の活性化、ND = 未決定。

【表 7】

表 3 : E r k 1 / 2、A k t、I L - 6、T N F - アルファ及びM i a P a c a - 2 増殖の 1
0 μ Mでの阻害%

化合物	Erk1/2 の阻 害% Panc-1 にお けるリン酸 化	Panc-1 にお ける Akt リ ン酸化の阻 害%	MiaPaca-2 に おける増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNF α : 阻害%
1	0	C*	I	H	E
2	B	C*	I	E	F
3	D	B	I	G	F
4	D	0	I	H	H
5	0	0	I	0	0
6	0	0	K	H	F
7	0	0	I	E	0
8	0	0	I	0	0
9	0	0	I	E	0
10	0	0	I	F	0
11	0	0	I	0	0
12	0	0	I	F	0
13	0	0	K	H	0
14	0	0	I	G	0
15	0	0	I	G	0
16	A	0	I	G	0
17	A	D	I	G	F
18	C	D*	I	F	E
19	0	D*	I	H	F
20	D	D	I	H	E
21	0	C*	I	E	0
22	0	A*	K	H	0
23	D	D	I	H	H

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
24	0	A*	I	F	F
25	0	D	I	E	E
26	D	C	J	G	E
27	0	A*	I	H	F
28	0	A*	I	F	E
29	D	D	J	H	H
30	D	D	J	H	H
31	D	D	I	H	H
32	D	D	K	H	H
33	D	D	J	H	H
34	D	D	J	H	E
35	0	0	I	F	0
36	C	0	I	G	E
37	0	0	I	0	0
38	0	0	I	F	E
39	0	0	I	0	0
40	0	0	I	H	F
41	0	A*	I	E	E
42	D	D	J	H	H
43	D	B	I	F	E
44	B	B	I	F	E
45	0	0	I	H	H
46	0	0	I	H	H
47	C	C*	I	0	E

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
48	A	D*	L	E	E
49	B*	D*	L	E	E
50	B*	D*	L	E	0
51	0	D*	I	G	F
52	0	B	I	0	E
53	D	A*	L	G	E
54	C	B*	L	F	E
55	A	A*	L	E	E
56	C	B*	K	F	E
57	A*	D*	L	E	0
58	D	A*	L	F	E
59	C	C*	K	F	E
60	A	D*	I	0	0
61	A*	C*	J	E	E
62	A	D*	L	F	E
63	A	D*	L	E	E
64	A	D*	L	E	0
65	A	D*	L	E	E
66	C	D*	I	E	E
67	D	D*	I	H	G
68	D*	D*	L	E	F
69	D*	D*	I	G	E
70	B*	C*	I	G	E
71	D*	D*	I	0	0

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
72	D*	D*	I	G	E
73	D*	D*	L	G	0
74	D*	D*	K	E	E
75	B	A*	I	E	E
76	0	D*	L	F	F
77	D*	D*	I	E	F
78	D*	D*	K	F	F
79	D*	D*	L	E	F
80	D*	D*	I	0	0
81	0	D*	K	H	G
82	A*	D*	L	H	F
83	D*	D*	K	F	E
84	D*	D*	L	F	0
85	C	D*	I	H	G
86	D*	D*	K	H	E
87	C*	D*	I	0	0
88	0	D*	I	E	E
89	D*	D*	L	H	F
90	D*	A*	I	0	E
91	D*	D*	L	E	E
92	A*	A*	I	G	E
93	D	D*	K	H	H
94	C*	D*	L	G	F
95	D*	D*	L	E	E

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
96	0	D*	K	G	0
97	D*	D*	L	E	0
98	D*	D*	L	E	0
99	D*	A*	I	H	H
100	C*	D*	L	G	0
101	A*	D*	K	G	0
102	A*	D*	L	H	F
103	A*	C*	I	0	0
104	D*	D*	L	H	0
105	A	C*	J	H	0
106	0	D*	L	G	0
107	D*	C*	L	F	E
108	A*	D*	J	G	0
109	B*	D*	J	G	0
110	B*	C*	L	E	E
111	A*	D*	K	H	G
112	A*	D*	L	F	0
113	D*	D*	L	H	F
114	B*	D*	L	H	G
115	C	D*	L	G	0
116	D*	D*	L	F	0
117	B	B	L	E	E
118	D*	D*	L	F	E
119	A*	D*	J	G	F

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
120	C*	B*	L	F	E
121	D*	B*	J	G	F
122	A*	C*	L	G	E
123	A*	B*	L	H	F
124	C*	C*	L	F	E
125	A	D*	K	G	E
126	D*	D*	L	F	0
127	D*	D*	L	G	0
128	D*	D*	L	F	F
129	D*	C*	L	G	E
130	B*	D*	I	0	E
131	A*	A	I	0	E
132	0	A	I	0	0
133	A	B	I	0	E
134	B	A	I	E	E
135	D*	D*	L	F	E
136	D*	D*	L	F	E
137	B*	D*	L	E	E
138	D*	D*	L	G	0
139	D*	D*	L	G	E
140	D*	D*	L	G	0
141	B	A	L	F	0
142	C	A	L	F	0
143	D*	D*	L	H	G

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
144	A	B*	L	F	E
145	C*	D*	L	G	E
146	D*	D*	K	0	E
147	A*	A*	I	0	E
148	C*	A	I	E	E
149	D*	D*	J	H	H
150	A	B*	I	E	0
151	D*	C*	I	0	0
152	B*	B*	I	E	0
153	A	B	I	0	0
154	C*	B*	I	F	0
155	A*	A	I	F	0
156	D*	D*	L	E	0
157	C*	D*	L	E	0
158	A	D*	L	E	0
159	A	B	I	E	0
160	A*	B*	I	H	F
161	A	A*	I	H	G
162	A	B	I	F	F
163	A*	A*	I	H	E
164	A*	A*	I	H	E
165	C*	D*	L	G	E
166	B*	D*	I	H	H
167	A	B*	I	0	0

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
168	0	0	I	E	F
169	B*	C*	L	E	0
170	A*	C*	L	G	0
171	B	B	I	0	0
172	0	B*	I	E	0
173	C	C*	J	H	0
174	D*	D*	K	E	0
175	D*	D*	K	H	0
176	D*	D*	J	H	0
177	D*	A*	I	H	0
178	D*	D*	I	G	0
179	D*	D*	I	G	0
180	ND	ND	ND	G	F
181	A	B*	I	G	E
182	A*	B*	I	F	E
183	D*	A	I	F	F
184	A*	A*	I	F	F
185	B	A	I	F	F
186	A*	A*	I	E	E
187	A	C*	I	G	E
188	A	A*	I	G	0
189	A*	B	I	0	E
190	D*	D*	I	G	E
191	D*	D*	I	G	E

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
192	D*	D*	I	H	F
193	D*	D*	I	H	F
194	D*	D*	I	H	G
195	B*	D*	I	G	0
196	D*	D*	L	H	H
197	D*	A*	I	G	F
198	D*	C	I	F	F
199	D*	A	I	H	E
200	D*	B	I	E	E
201	D*	B	I	H	G
202	D*	B	I	G	E
203	D	D	J	H	H
204	D*	C*	I	H	F
205	D*	C*	I	ND	ND
206	B	C	I	H	E
207	D*	C*	I	H	H
208	C*	D*	I	H	F
209	D	D	K	H	H
210	D	D	J	H	H
211	A*	A	I	G	0
212	B*	A*	I	E	0
213	D*	D*	J	F	0
214	A*	A*	I	E	0
215	A*	B*	I	E	F

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
216	C*	A*	I	G	F
217	D*	D*	L	H	F
218	D*	D*	I	E	E
219	D	D	J	H	H
220	A	A	I	F	E
221	A*	D*	L	F	0
222	A*	D*	L	G	0
223	A	B	I	0	E
224	C*	D*	L	G	E
225	B	A*	I	0	0
226	A*	D*	L	G	F
227	C*	D*	L	G	G
228	A*	D*	L	F	E
229	A	D*	K	B	0
230	D*	D*	L	G	E
231	D*	D*	L	E	0
232	B*	D*	L	F	E
233	D*	D*	L	F	E
234	D*	D*	L	E	E
235	B*	D*	L	C	0
236	D*	B*	K	0	0
237	0	D*	L	0	0
238	A	D*	L	H	G
239	C*	D*	L	G	E

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
240	A*	D*	L	G	0
241	D*	D*	I	F	E
242	0	D*	I	F	0
243	C*	D*	L	0	0
244	0	D*	L	0	0
245	0	D*	L	F	0
246	0	D*	K	F	0
247	D*	D*	J	H	G
248	C*	D*	L	H	F
249	D*	D*	L	H	E
250	C*	D*	L	H	G
251	B	A	I	ND	ND
252	A*	D*	L	E	0
253	C*	D*	J	F	0
254	D*	D*	I	F	0
255	A	D*	L	G	E
256	C	D*	I	G	0
257	C*	D*	K	H	F
258	A*	A	I	0	0
259	A*	D*	I	G	0
260	A*	C*	I	H	F
261	B	B	I	G	E
262	A	B	I	E	0
263	A	D*	L	H	G

10

20

30

40

50

化合物	Erk1/2 の阻害% Panc-1 におけるリン酸化	Panc-1 における Akt リン酸化の阻害%	MiaPaca-2 における増殖: IC50 (uM)	IL-6: 阻害%	TNFα: 阻害%
264	B*	D*	K	H	F
265	A*	D*	L	H	F
266	D	D*	L	F	0
267	D*	D*	L	G	E
268	D*	D*	L	H	F
269	D	C	J	H	H
270	D	D	K	H	H
271	D	D	K	H	H
272	D	D	I	H	H
273	D	D	I	H	H
274	D	D	K	H	H
275	0	D*	I	0	0
276	D*	D*	K	G	0

0 = 0% の阻害、A = 1 ~ 25% の阻害、B = 26 ~ 49% の阻害、C = 50 ~ 84% の阻害、D = 85 ~ 100% の阻害、A* = 1 ~ 25% の活性化、B* = 26 ~ 49% の活性化、C* = 46 ~ 84% の活性化、D* = 85 ~ 100% の活性化、E = 1 ~ 24% の阻害、F = 25 ~ 49% の阻害、G = 50 ~ 74% の阻害、H = 75 ~ 100% の阻害、E* = 1 ~ 24% の活性化、F* = 25 ~ 49% の活性化、G* = 50 ~ 74% の活性化、H* = 75 ~ 100% の活性化

I = > 1 uM の IC₅₀、J = 0.51 ~ 1 uM の IC₅₀、K = 0.15 ~ 0.5 uM の IC₅₀、L = < 0.15 uM の IC₅₀、ND = 未決定。

【1207】

生物学的実施例2：化合物とのインキュベート後の細胞ベースの増殖

【1208】

増殖アッセイのためのプロトコル

【1209】

このアッセイは、本出願を通して「増殖アッセイ」または「細胞生存性アッセイ」と称される。

【1210】

細胞株：これらのヒト腫瘍由来細胞株を American Type Culture Collection から購入した。ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株 MiaPaca-2 (KRAS G12C 変異体を発現する) 及び Panc-1 (KRAS G12D 変異体を発

現する)、及びヒト非小細胞肺癌(NSCLC)細胞株A549(KRas G12S変異体を発現する)、及びヒト黒色腫細胞株A375(野生型Kras)を完全DMEM高グルコース培地中で成長させた。ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株SU86.86(KRas G12D変異体を発現する)、BxPC3(野生型K-Rasを発現する)、及びヒト非小細胞肺癌(NSCLC)細胞株NCI-H441(KRas G12S変異体を発現する)、NCI-H1975(野生型KRasを発現する)、NCI-H358(KRas G12C変異体を発現する)、NCI-H1299(NRas Q61H変異体を発現する)、及びヒト結腸癌細胞株SW-620(KRas G12V変異体を発現する)、ヒトトリプルネガティブ乳癌細胞株HCC-1806(野生型KRasを発現する)、及びヒト腫瘍由来多発性骨髄腫細胞株MM.1R(野生型KRASを発現する)をRPMI1640培地中で成長させた。ヒト腫瘍由来乳癌細胞株BT-549(野生型KRASを発現する)を11.8Uのインスリンの存在下でRPMI1640培地中で成長させた。ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株HPAF-II(KRas G12D変異体を発現する)、ヒトトリプルネガティブ乳癌細胞株BT-20(野生型KRasを発現する)、及びヒト結腸癌細胞株LS123(KRas G12S変異体を発現する)をEMEM培地中で成長させた。ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株CF-PAC1(KRas G12V変異体を発現する)をIMDM培地中で成長させ、ヒト結腸癌細胞株HT29(野生型KRasを発現する)をマッコイ5A培地中で成長させた。結腸癌細胞株GP2d(KRas G12D変異体を発現する)をMilliporeSigmaから購入し、DMEM高グルコース培地中で成長させた。すべての細胞株に、5%CO₂を有する加湿インキュベーター内で37℃でペニシリン(100U/mL)、ストレプトマイシン(100µg/mL)、及び10%熱不活化FBSを補充した。

10

20

【1211】

方法：細胞を96ウェルプレートにおいて2000~5000細胞/ウェルの密度で播種し、一晚培養した。試験される小分子を0.3%DMSO及び10%FBSの存在下で10µMの終濃度で細胞に添加し、2~4日間37℃で5%CO₂を有する加湿インキュベーター内でインキュベートした。IC₅₀値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。

【1212】

アッセイ：インキュベーション期間の最後に、細胞生存性をCellTiter 96(登録商標)Aqueous One Solution Cell Proliferation Assayを使用して製造業者の仕様(Promega, Madison, WI)に従って決定した。細胞増殖の小分子阻害のパーセンテージを生データから計算した。

30

【1213】

表4a及び4bは、ヒト腫瘍由来膵臓癌細胞株Panc-1におけるもの等の、上述した細胞アッセイのうちの1つ以上において試験されたこれらの選択された化合物についてのデータを示している。

40

50

【表 8】

表 4 a : 増殖アッセイ IC₅₀ データ

細胞株	腫瘍タイプ	KRas 変異	化合物 6 IC ₅₀ (uM)	化合物 58 IC ₅₀ (uM)
BxPC3	膵臓	WT	L	ND
MiaPaca2	膵臓	G12C	L	L
Panc1	膵臓	G12D	L	L
SU86.86	膵臓	G12D	K	ND
HPAF-II	膵臓	G12D	L	L
CF-PAC1	膵臓	G12V	L	ND
NCI-H1975	NSCLC	WT	J	ND
NCI-H358	NSCLC	G12C	L	L
A549	NSCLC	G12S	J	L
NCI-H441	NSCLC	G12S	J	ND
NCI-H1299	NSCLC	Q61H (N-Ras)	L	ND
HT29	結腸	WT	L	ND
GP2d	結腸	G12D	K	L
SW-620	結腸	G12V	K	L
LS-123	結腸	G12S	L	ND
A375	黒色腫	WT	L	L
HCC-1806	乳房 (TNBC)	WT	J	ND
BT-549	乳房 (TNBC)	WT	L	L
BT-20	乳房 (TNBC)	WT	L	L

I = > 1 uM の IC₅₀、J = 0.51 ~ 1 uM の IC₅₀、K = 0.15 ~ 0.5 uM の IC₅₀、L = < 0.15 uM の IC₅₀、ND = 未決定

10

20

30

40

50

【表 9】

表 4 b : 増殖アッセイ IC₅₀ データ

化合物	MiaPaca-2 IC ₅₀ (nM) 膵臓	NCI-H358 IC ₅₀ (nM) NSCLC	A375 IC ₅₀ (nM) 黒色腫	GP2d IC ₅₀ (nM) 大腸	BT549 IC ₅₀ (nM) TNBC	MM.1R IC ₅₀ (nM) 多発性骨 髄腫
6	N	N	M	M	M	O
58	O	N	O	N	O	P
84	O	O	O	O	O	P
91	N	O	O	ND	O	ND
100	O	M	M	N	N	P
102	O	O	O	N	O	P
104	O	M	M	N	N	P
124	O	O	O	O	O	P
221	O	N	M	M	M	P
222	O	N	M	M	N	P
235	O	M	M	M	N	P
238	O	M	M	M	N	P
252	N	O	M	O	N	P
255	O	O	N	O	O	P
267	O	O	O	O	N	P

M=>50 nMの IC₅₀、N=10~50 nMの IC₅₀、O=1~10 nMの IC₅₀、P=<1 nMの IC₅₀、ND=未決定

【1214】

生物学の実施例 3 : Ras GTP 結合ドメイン阻害アッセイ

【1215】

実施例 3 に記載のアッセイは、まとめて本出願を通して「Ras スーパーファミリーアッセイ」と称される。

【1216】

Ras スーパーファミリー活性アッセイ (2018 年 6 月 20 日に出願された国際出願番号 PCT/US2018/038613) (その全体が参照により組み込まれる) に開示されている) を特異的アッセイとして使用して、以下の Ras スーパーファミリータンパク質について以下のものに対する化合物を評価した: KRas 野生型、KRas Q61H 変異体、KRas G12C 変異体、KRas G12D 変異体、Rac-1、及び Rho-A。

【1217】

緩衝液 - I :

【1218】

25 mM Tris-HCl, pH 7.4

[1219]

27 mM KCl

[1220]

137 mM NaCl

[1221]

1 mM MgCl₂

[1222]

1 mM DTT

[1223]

緩衝液-I I:

[1224]

50 mM Tris-HCl, pH 7.0

[1225]

1 mM MgCl₂

[1226]

1 mM DTT

[1227]

低分子量GTPアーゼタンパク質: KRas 野生型。KRas Q61H変異体、KRas G12C変異体、KRas G12D変異体、Rac-1、及びRho-AをHisタグ付きタンパク質として発現させた。また、グアノシンヌクレオチド交換因子(GEF)Sosタンパク質(残基556~1049)をHisタグ付きタンパク質として発現させた。細胞において、グアニンヌクレオチド交換因子Sosタンパク質は、GDPのGTPとの交換を刺激することによってRasタンパク質の活性化を促進する。Ras GTP結合ドメイン阻害アッセイへのSosの包含は、試験される小分子の一部の阻害活性を評価するための生理学的細胞条件の代替的代表とみなされ得る。

[1228]

アッセイのため、すべての精製された低分子量GTPアーゼタンパク質を緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iに10~30 µg/mLの終濃度まで希釈した。200 µLの各々の希釈されたタンパク質を、ニッケルでコーティングされた96ウェルプレートに添加し、4℃で一晩インキュベートした。次いでタンパク質溶液を廃棄し、200 µLの緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iを1% DMSOの存在下で各ウェルに添加した。試験される化合物をタンパク質がコーティングされたウェルに20 µMの終濃度で添加し、10~30 µg/mLのSosをインキュベートの最後の1時間に添加して及び添加せずに3時間室温でインキュベートした。IC₅₀測定を実施する場合、すべての試験される濃度の段階希釈物を添加した。次いでCy3-GTPまたはCy5-GTPを100 nMの終濃度まで各ウェルに添加した。標識GTPを45分間室温でインキュベートした。GTPインキュベート後、ウェルを緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iで3回洗浄し、200 µLの緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iを各ウェルに添加した。洗浄後、結合した標識GTPの量をSpectraMax M3 (Molecular Devices)を使用して測定した。

[1229]

cdc42及びRheb GTP結合ドメイン阻害アッセイのためのプロトコル

[1230]

以下の方法をcdc42及びRhebタンパク質のための特異的アッセイとして開発した。

[1231]

緩衝液-I:

[1232]

25 mM Tris-HCl, pH 7.4

[1233]

10

20

30

40

50

27 mM KCl

[1234]

137 mM NaCl

[1235]

1 mM MgCl₂

[1236]

1 mM DTT

[1237]

緩衝液-I I :

[1238]

50 mM Tris-HCl, pH 7.0

[1239]

1 mM MgCl₂

[1240]

1 mM DTT

[1241]

低分子量GTPアーゼタンパク質cdc42及びRhebをHisタグ付きタンパク質として発現させた。アッセイのため、cdc42及びRheb精製低分子量GTPアーゼタンパク質を緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iに10~30 µg/mLの終濃度まで希釈した。200 µLの各々の希釈されたタンパク質を、ニッケルでコーティングされた96ウェルプレートに添加し、40℃で一晩インキュベートした。次いでタンパク質溶液を廃棄し、200 µLの緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iを1% DMSOの存在下で各ウェルに添加した。試験される化合物をタンパク質がコーティングされたウェルに20 µMの終濃度で添加し、10~30 µg/mLのSosをインキュベートの最後の1時間に添加して及び添加せずに3時間室温でインキュベートした。IC50測定を実施する場合、すべての試験される濃度の段階希釈物を添加した。次いでCy3-GTPまたはCy5-GTPを100 nMの終濃度まで各ウェルに添加した。標識GTPを45分間室温でインキュベートした。GTPインキュベート後、ウェルを緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iで3回洗浄し、200 µLの緩衝液-Iまたは緩衝液-I Iを各ウェルに添加した。洗浄後、結合した標識GTPの量をSpectraMax M3 (Molecular Devices)を使用して測定した。

[1242]

表5~6は、上述したスクリーニングアッセイにおいて試験された選択された化合物についての阻害%データを示している。

10

20

30

40

50

【表 10】

表 5 : K-R a s 変異体及び野生型タンパク質の 20 μ Mでの阻害%

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
1	0	A	A	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	A	A	A	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	D	C	D	C	C	C	C	C
7	A	0	A	0	0	A	B	A
8	A	0	0	A	0	A	0	0
9	0	0	0	0	B	0	A	0
10	A	0	A	0	B	0	A	0
11	0	0	A	0	B	0	A	0
12	0	0	A	0	B	0	0	0
13	A	0	A	0	A	0	0	0
14	0	A	A	0	B	0	0	0
15	A	A	A	0	0	0	A	A
16	0	A	A	0	B	0	A	0
17	C	C	C	C	C	C	C	C
18	B	A	A	0	0	0	0	A
19	A	A	B	A	0	A	0	B
20	A	A	A	0	A	0	0	0
21	A	A	B	0	0	0	0	A
22	B	A	B	B	B	A	B	A

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
23	0	A	A	0	A	0	A	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0
25	A	A	A	A	A	A	A	A
26	A	0	0	A	0	A	A	A
27	A	A	0	0	0	0	A	0
28	A	A	A	A	A	A	A	A
29	A	0	0	A	0	A	0	0
30	A	0	0	A	A	0	0	0
31	A	0	A	B	A	0	0	A
32	A	0	0	0	0	0	A	A
33	A	0	A	0	A	0	A	0
34	0	A	0	0	0	A	0	0
35	A	A	0	0	A	0	A	A
36	0	A	A	A	A	0	A	A
37	B	B	B	B	C	C	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0	0
39	A	A	A	A	B	A	A	0
40	0	0	0	0	0	0	0	A
41	A	0	0	A	0	0	0	0
42	0	0	0	0	0	0	B	B
43	0	0	A	0	0	0	B	B
44	0	B	B	C	0	B	D	D
45	B	B	B	A	B	A	D	D

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
46	A	A	B	A	B	A	D	D
47	0	0	A	A	0	0	A	A
48	C	B	C	C	C	A	D	D
49	B	0	C	B	A	0	D	D
50	C	B	C	C	A	A	D	D
51	D	C	D	C	C	C	ND	ND
52	0	A	A	A	0	A	ND	ND
53	C	C	C	C	C	C	D	D
54	C	C	D	C	D	C	D	D
55	D	C	D	C	B	C	D	D
56	B	0	B	B	C	A	C	D
57	D	D	D	D	D	D	D	D
58	D	D	D	D	D	C	C	D
59	C	C	D	C	C	B	D	D
60	A	A	A	A	A	0	B	C
61	D	D	D	D	D	D	D	D
62	A	0	B	A	A	0	A	A
63	D	D	D	D	D	C	D	D
64	D	D	D	D	D	C	D	D
65	C	B	C	C	C	A	C	C
66	D	D	D	D	D	C	D	D
67	C	C	C	C	C	B	C	C
68	D	D	D	D	D	D	D	D

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
69	A	0	A	A	A	0	A	0
70	A	0	A	A	A	0	A	0
71	0	A	A	A	0	A	0	0
72	C	C	D	D	C	C	C	D
73	C	B	C	B	B	B	C	C
74	0	0	A	0	0	0	0	0
75	A	A	B	A	A	A	A	B
76	B	0	C	0	ND	ND	ND	ND
77	C	C	D	B	ND	ND	ND	ND
78	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
79	C	B	D	C	ND	ND	ND	ND
80	A	A	A	0	ND	ND	ND	ND
81	C	B	D	C	ND	ND	ND	ND
82	C	0	C	B	ND	ND	ND	ND
83	D	C	D	D	ND	ND	ND	ND
84	D	C	C	D	ND	ND	ND	ND
85	0	0	0	A	ND	ND	ND	ND
86	B	0	A	C	ND	ND	ND	ND
87	0	0	A	A	ND	ND	ND	ND
88	0	0	A	A	ND	ND	ND	ND
89	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
90	B	0	0	A	ND	ND	ND	ND
91	D	C	D	D	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
92	0	0	A	A	0	0	0	A
93	D	D	D	D	D	C	C	D
94	C	B	C	B	B	B	B	C
95	C	B	C	C	B	B	C	C
96	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
97	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
98	C	A	C	C	ND	ND	ND	ND
99	C	B	B	B	B	B	ND	ND
100	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
101	D	B	D	C	ND	ND	ND	ND
102	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
103	B	A	B	B	ND	ND	ND	ND
104	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
105	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
106	A	0	B	A	ND	ND	ND	ND
107	C	D	C	C	ND	ND	ND	ND
108	D	C	D	C	ND	ND	ND	ND
109	D	C	D	C	ND	ND	ND	ND
110	B	C	C	B	ND	ND	ND	ND
111	C	A	B	B	ND	ND	ND	ND
112	A	0	A	A	ND	ND	ND	ND
113	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
114	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
115	D	C	C	C	ND	ND	ND	ND
116	C	D	C	C	ND	ND	ND	ND
117	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND
118	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
119	C	A	C	B	ND	ND	ND	ND
120	A	C	B	A	ND	ND	ND	ND
121	D	C	D	D	ND	ND	ND	ND
122	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
123	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
124	D	C	C	C	ND	ND	ND	ND
125	C	B	C	C	ND	ND	ND	ND
126	A	A	B	B	ND	ND	ND	ND
127	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
128	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
129	B	B	B	B	ND	ND	ND	ND
130	A	0	B	A	ND	ND	ND	ND
131	B	0	A	0	ND	ND	ND	ND
132	B	0	B	A	ND	ND	ND	ND
133	A	0	B	0	ND	ND	ND	ND
134	0	0	A	A	ND	ND	ND	ND
135	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
136	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
137	C	B	C	B	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
138	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
139	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
140	C	C	C	D	ND	ND	ND	ND
141	C	B	D	D	ND	ND	ND	ND
142	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
143	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
144	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
145	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
146	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
147	C	A	0	0	ND	ND	ND	ND
148	B	A	0	0	ND	ND	ND	ND
149	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
150	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
151	C	C	B	D	ND	ND	ND	ND
152	C	B	C	C	ND	ND	ND	ND
153	B	B	C	C	ND	ND	ND	ND
154	B	B	D	D	ND	ND	ND	ND
155	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND
156	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
157	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
158	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
159	A	0	0	0	ND	ND	ND	ND
160	0	0	0	A	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
161	A	0	A	0	ND	ND	ND	ND
162	A	0	0	0	ND	ND	ND	ND
163	0	0	0	0	ND	ND	ND	ND
164	A	A	A	0	ND	ND	ND	ND
165	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
166	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
167	A	A	B	A	ND	ND	ND	ND
168	A	A	B	A	ND	ND	ND	ND
169	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
170	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
171	A	B	A	A	ND	ND	ND	ND
172	B	B	B	B	ND	ND	ND	ND
173	C	D	B	C	ND	ND	ND	ND
174	B	B	B	B	ND	ND	ND	ND
175	D	D	C	D	ND	ND	ND	ND
176	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
177	D	D	C	D	ND	ND	ND	ND
178	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
179	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
180	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND
181	A	A	A	0	ND	ND	ND	ND
182	A	A	A	0	ND	ND	ND	ND
183	0	A	A	A	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
184	A	A	B	0	ND	ND	ND	ND
185	A	0	A	0	ND	ND	ND	ND
186	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
187	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
188	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
189	0	0	A	A	ND	ND	ND	ND
190	A	B	B	B	ND	ND	ND	ND
191	A	B	B	B	ND	ND	ND	ND
192	B	B	B	B	ND	ND	ND	ND
193	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND
194	A	0	A	A	ND	ND	ND	ND
195	A	0	A	A	ND	ND	ND	ND
196	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
197	0	A	A	A	ND	ND	ND	ND
198	A	B	B	B	ND	ND	ND	ND
199	A	B	B	B	ND	ND	ND	ND
200	B	B	B	B	ND	ND	ND	ND
201	A	B	B	B	ND	ND	ND	ND
202	B	C	C	C	ND	ND	ND	ND
203	0	0	0	0	ND	ND	ND	ND
204	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND
205	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND
206	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
207	B	B	B	A	ND	ND	ND	ND
208	B	C	B	C	ND	ND	ND	ND
209	A	0	A	A	ND	ND	ND	ND
210	A	0	A	A	ND	ND	ND	ND
211	C	D	C	C	C	D	ND	ND
212	C	D	C	D	ND	ND	ND	ND
213	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
214	C	C	C	C	ND	ND	ND	ND
215	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
216	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
217	C	B	C	B	ND	ND	ND	ND
218	A	A	A	A	ND	ND	ND	ND
219	A	0	A	0	ND	ND	ND	ND
220	B	A	B	A	ND	ND	ND	ND
221	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
222	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
223	B	0	B	A	ND	ND	ND	ND
224	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
225	A	A	B	A	ND	ND	ND	ND
226	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
227	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
228	C	C	D	C	ND	ND	ND	ND
229	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
230	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
231	B	B	C	C	ND	ND	ND	ND
232	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
233	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
234	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
235	C	B	C	C	ND	ND	ND	ND
236	B	B	C	B	ND	ND	ND	ND
237	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
238	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
239	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
240	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
241	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
242	A	0	B	A	ND	ND	ND	ND
243	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
244	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
245	A	B	C	C	ND	ND	ND	ND
246	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
247	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
248	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
249	C	C	C	C	ND	ND	ND	ND
250	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
251	B	A	C	B	ND	ND	ND	ND
252	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
253	D	D	C	D	ND	ND	ND	ND
254	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
255	ND	D	D	D	ND	ND	ND	ND
256	A	D	D	D	ND	ND	ND	ND
257	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
258	A	0	0	0	ND	ND	ND	ND
259	C	D	C	D	ND	ND	ND	ND
260	D	D	C	C	ND	ND	ND	ND
261	C	C	D	C	ND	ND	ND	ND
262	B	C	D	D	ND	ND	ND	ND
263	C	D	D	D	ND	ND	ND	ND
264	C	D	C	D	ND	ND	ND	ND
265	ND	D	C	D	ND	ND	ND	ND
266	D	C	D	D	ND	ND	ND	ND
267	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND
268	C	D	C	D	ND	ND	ND	ND
269	C	A	B	B	ND	ND	ND	ND
270	B	A	B	B	ND	ND	ND	ND
271	B	A	B	B	ND	ND	ND	ND
272	0	0	C	A	ND	ND	ND	ND
273	0	A	B	A	ND	ND	ND	ND
274	0	0	B	A	ND	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	KRas 野生 型: 阻害%	KRas 野生 型 + SOS: 阻害%	KRas G12D 変異 体: 阻害%	KRas G12D 変 異体 + SOS: 阻害%	KRas G12C 変 異体: 阻害%	KRas G12C 変異 体 + SOS: 阻 害%	KRas Q61H 変異 体: 阻害%	KRas Q61H 変異体 + SOS: 阻害%
275	A	0	A	A	ND	ND	ND	ND
276	D	D	D	D	ND	ND	ND	ND

0 = 0 %の阻害、A = 1 ~ 25 %の阻害、B = 26 ~ 49 %の阻害、C = 50 ~ 75 %の阻害、D = 76 ~ 100 %の阻害、ND = 未決定

10

20

30

40

50

【表 11】

表 6 : R a c - 1、R h o - A、C d c 4 2、及びR h e b タンパク質の 2 0 μ Mでの阻害%

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
1	A	0	ND	ND
2	0	0	ND	ND
3	A	0	ND	ND
4	A	A	ND	ND
5	B	B	ND	ND
6	C	D	C	D
7	0	0	ND	ND
8	0	0	ND	ND
9	0	0	ND	ND
10	A	0	ND	ND
11	0	0	ND	ND
12	0	0	ND	ND
13	0	0	ND	ND
14	0	0	ND	ND
15	0	A	ND	ND
16	0	0	ND	ND
17	C	D	ND	ND
18	0	A	ND	ND
19	0	A	ND	ND
20	0	A	ND	ND
21	0	A	ND	ND
22	B	C	ND	ND
23	A	A	ND	ND
24	0	0	ND	ND
25	A	A	ND	ND
26	0	A	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
27	A	A	ND	ND
28	B	A	ND	ND
29	0	A	ND	ND
30	0	A	ND	ND
31	A	A	ND	ND
32	0	A	A	B
33	0	A	ND	ND
34	B	A	A	B
35	0	A	ND	ND
36	0	A	ND	ND
37	0	0	ND	ND
38	0	A	ND	ND
39	0	0	ND	ND
40	A	A	ND	ND
41	0	0	ND	ND
42	0	A	A	A
43	A	A	A	B
44	B	A	B	B
45	C	C	B	C
46	C	B	C	C
47	0	A	A	A
48	C	D	C	C
49	B	B	A	B
50	B	C	B	B
51	D	D	C	C
52	0	0	A	0
53	D	D	C	D

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
54	D	D	C	D
55	D	D	C	D
56	C	C	B	C
57	D	D	D	D
58	D	D	D	D
59	D	D	C	C
60	A	A	A	B
61	D	D	D	D
62	C	B	A	0
63	D	D	D	C
64	D	D	D	C
65	D	D	B	0
66	D	D	D	C
67	C	D	B	C
68	D	D	D	D
69	A	A	0	A
70	A	A	A	A
71	A	A	A	A
72	D	D	C	C
73	C	D	C	C
74	A	B	0	0
75	B	C	A	A
76	C	ND	ND	ND
77	D	ND	ND	ND
78	D	ND	ND	ND
79	D	ND	ND	ND
80	A	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
81	D	ND	ND	ND
82	B	ND	ND	ND
83	D	ND	ND	ND
84	D	ND	ND	ND
85	0	ND	ND	ND
86	C	ND	ND	ND
87	0	ND	ND	ND
88	A	ND	ND	ND
89	D	ND	ND	ND
90	D	ND	ND	ND
91	D	ND	ND	ND
92	A	A	A	0
93	D	D	D	D
94	C	D	B	B
95	D	D	C	C
96	D	ND	ND	ND
97	D	ND	ND	ND
98	C	ND	ND	ND
99	C	ND	ND	ND
100	D	ND	ND	ND
101	D	ND	ND	ND
102	D	ND	ND	ND
103	A	ND	ND	ND
104	D	ND	ND	ND
105	D	ND	ND	ND
106	B	ND	ND	ND
107	D	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
108	D	ND	ND	ND
109	D	ND	ND	ND
110	C	ND	ND	ND
111	B	ND	ND	ND
112	0	ND	ND	ND
113	D	ND	ND	ND
114	D	ND	ND	ND
115	A	ND	ND	ND
116	C	ND	ND	ND
117	A	ND	ND	ND
118	D	ND	ND	ND
119	B	ND	ND	ND
120	B	ND	ND	ND
121	D	ND	ND	ND
122	D	ND	ND	ND
123	D	ND	ND	ND
124	D	ND	ND	ND
125	C	ND	ND	ND
126	B	ND	ND	ND
127	D	ND	ND	ND
128	D	ND	ND	ND
129	B	ND	ND	ND
130	0	ND	ND	ND
131	0	ND	ND	ND
132	A	ND	ND	ND
133	A	ND	ND	ND
134	A	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
135	D	ND	ND	ND
136	D	ND	ND	ND
137	C	ND	ND	ND
138	C	ND	ND	ND
139	D	ND	ND	ND
140	D	ND	ND	ND
141	D	ND	ND	ND
142	D	ND	ND	ND
143	D	ND	ND	ND
144	D	ND	ND	ND
145	D	ND	ND	ND
146	D	ND	ND	ND
147	0	ND	ND	ND
148	0	ND	ND	ND
149	D	ND	ND	ND
150	C	ND	ND	ND
151	C	ND	ND	ND
152	C	ND	ND	ND
153	C	ND	ND	ND
154	C	ND	ND	ND
155	A	ND	ND	ND
156	D	ND	ND	ND
157	D	ND	ND	ND
158	D	ND	ND	ND
159	0	ND	ND	ND
160	A	ND	ND	ND
161	A	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
162	0	ND	ND	ND
163	0	ND	ND	ND
164	A	ND	ND	ND
165	C	ND	ND	ND
166	D	ND	ND	ND
167	A	ND	ND	ND
168	A	ND	ND	ND
169	D	ND	ND	ND
170	D	ND	ND	ND
171	A	ND	ND	ND
172	B	ND	ND	ND
173	C	ND	ND	ND
174	C	ND	ND	ND
175	B	ND	ND	ND
176	D	ND	ND	ND
177	D	ND	ND	ND
178	D	ND	ND	ND
179	D	ND	ND	ND
180	A	ND	ND	ND
181	A	ND	ND	ND
182	A	ND	ND	ND
183	A	ND	ND	ND
184	A	ND	ND	ND
185	0	ND	ND	ND
186	D	ND	ND	ND
187	D	ND	ND	ND
188	D	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
189	A	ND	ND	ND
190	B	ND	ND	ND
191	A	ND	ND	ND
192	A	ND	ND	ND
193	A	ND	ND	ND
194	A	ND	ND	ND
195	A	ND	ND	ND
196	D	ND	ND	ND
197	A	ND	ND	ND
198	B	ND	ND	ND
199	B	ND	ND	ND
200	B	ND	ND	ND
201	B	ND	ND	ND
202	B	ND	ND	ND
203	A	ND	ND	ND
204	A	ND	ND	ND
205	A	ND	ND	ND
206	A	ND	ND	ND
207	A	ND	ND	ND
208	B	ND	ND	ND
209	B	ND	ND	ND
210	A	ND	ND	ND
211	C	ND	ND	ND
212	C	ND	ND	ND
213	C	ND	ND	ND
214	C	ND	ND	ND
215	D	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
216	D	ND	ND	ND
217	C	ND	ND	ND
218	A	ND	ND	ND
219	A	ND	ND	ND
220	B	ND	ND	ND
221	D	ND	ND	ND
222	D	ND	ND	ND
223	B	ND	ND	ND
224	D	ND	ND	ND
225	A	ND	ND	ND
226	D	ND	ND	ND
227	D	ND	ND	ND
228	D	ND	ND	ND
229	D	ND	ND	ND
230	D	ND	ND	ND
231	D	ND	ND	ND
232	D	ND	ND	ND
233	D	ND	ND	ND
234	D	ND	ND	ND
235	C	ND	ND	ND
236	C	ND	ND	ND
237	D	ND	ND	ND
238	D	ND	ND	ND
239	D	ND	ND	ND
240	D	ND	ND	ND
241	D	ND	ND	ND
242	A	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
243	D	ND	ND	ND
244	D	ND	ND	ND
245	C	ND	ND	ND
246	D	ND	ND	ND
247	D	ND	ND	ND
248	D	ND	ND	ND
249	D	ND	ND	ND
250	D	ND	ND	ND
251	B	ND	ND	ND
252	D	ND	ND	ND
253	D	ND	ND	ND
254	D	ND	ND	ND
255	D	ND	ND	ND
256	D	ND	ND	ND
257	C	ND	ND	ND
258	0	ND	ND	ND
259	D	ND	ND	ND
260	C	ND	ND	ND
261	D	ND	ND	ND
262	C	ND	ND	ND
263	D	ND	ND	ND
264	D	ND	ND	ND
265	D	ND	ND	ND
266	D	ND	ND	ND
267	D	ND	ND	ND
268	D	ND	ND	ND
269	B	ND	ND	ND

10

20

30

40

50

化合物	Rac-1: 阻害%	Rho-A: 阻害%	Cdc42: 阻害%	Rheb: 阻害%
270	B	ND	ND	ND
271	B	ND	ND	ND
272	A	ND	ND	ND
273	A	ND	ND	ND
274	0	ND	ND	ND
275	A	ND	ND	ND
276	D	ND	ND	ND

0 = 0%の阻害、A = 1 ~ 25%の阻害、B = 26 ~ 49%の阻害、C = 50 ~ 75%の阻害、D = 76 ~ 100%の阻害、ND = 未決定。

【1243】

生物学の実施例4：puma発現及びカスパーゼ活性化アッセイ

【1244】

細胞ベースのpuma発現及びカスパーゼ活性化アッセイのためのプロトコル

【1245】

細胞株：すべてのヒト腫瘍由来がん細胞株をAmerican Type Culture Collectionから購入した。ヒト腫瘍由来がん細胞株Panc-1 (KRas G12D変異体を発現する)、MiaPaca-2 (KRas G12C変異体を発現する)、A549 (KRas G12S変異体を発現する)、及びA375 (野生型KRasを発現する)を完全DMEM高グルコース培地中で成長させ、NCI-H1975 (野生型KRasを発現する)、MM.1R (野生型KRasを発現する)及びIM.9 (野生型KRasを発現する)をRPMI 1640培地中で成長させた。ヒト腫瘍由来がん細胞株BT-549 (野生型KRasを発現する)を11.8Uのインスリンを有するRPMI 1640培地中で成長させた。すべての培地に、5%CO₂を有する加湿インキュベーター内で37℃でペニシリン (100U/mL)、ストレプトマイシン (100µg/mL)、及び10%熱不活化FBSを補充した。

【1246】

方法：細胞を10%FBSの存在下で6ウェルプレートにおいて300,000~800,000細胞/ウェルの密度で播種した。翌日、試験される小分子を、37℃での48時間のインキュベートのために0.3%DMSOの存在下で3µMの終濃度で細胞に添加した。IC₅₀値決定のため、化合物の段階希釈物を同じ条件下で細胞に添加した。48時間のインキュベート後、細胞を1%Triton X-100、EDTA、及びHalt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific)を含有する溶解緩衝液で溶解した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific)によって評価した。PUMAの発現増加ならびにカスパーゼ3、カスパーゼ6及びカスパーゼ9の活性/切断形態をウェスタンブロットによって検出した。

【1247】

ウェスタンブロットプロトコル：等量のタンパク質 (15~50µg) をSDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロース膜 (Thermo Fisher ScientificによるInvitrogen)に移した。膜をボンソーS染色 (Boston

10

20

30

40

50

BioProducts) で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を10%ミルクでブロッキングし、PUMAの発現レベルを、Cell Signaling Technology (#12450) からの抗体PUMA (D30C10) 及びカスパーゼ3、カスパーゼ6及びカスパーゼ9の活性／切断形態と共に一晚4℃でインキュベートし、以下の抗体：切断カスパーゼ-3 (Asp175) (5A1E)、切断カスパーゼ-6 (Asp162) 及び切断カスパーゼ-9 (Asp330) (D2D4) (すべてCell Signaling Technologyからの抗体) と共に一晚4℃でインキュベートすることによって評価した。次いで膜をHRPコンジュゲート化二次抗体 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) とインキュベートした。バンドをAmersham ECL Primeウエスタンブロット検出試薬 (GE Healthcare) 中でインキュベートし、Chemidoc MP画像化システム (Bio-Rad) を使用して可視化した。

10

【1248】

表7は、上述した細胞ベースのpuma発現及びカスパーゼ活性化アッセイにおいて試験された選択された化合物についての48時間後のアポトーシス関連カスパーゼ活性化及び増加したPuma発現を示している。

20

30

40

50

【表 1 2】

表 7：48時間後のアポトーシス関連カスパーゼ活性化及び増加した P u m a 発現

化合物	細胞株	カスパー ゼ 3	カスパー ゼ 6	カスパー ゼ 9	増加した PUMA 発現
6	Panc-1	有	有	ND	ND
6	MiaPaca2	有	有	有	有
6	A549	有	有	有	有
6	A375	有	有	有	ND
6	BT-549	有	有	有	有
58	MiaPaca2	有	有	有	有
58	A549	有	有	有	有
58	BT-549	有	有	有	有
84	MiaPaca2	有	有	有	有
91	MiaPaca2	有	有	有	有
91	BT-549	有	有	有	有
91	A549	有	有	有	有
102	MiaPaca2	有	有	有	有
102	A375	有	有	有	ND
102	NCI-H1975	有	有	有	ND
102	A549	有	有	有	有
102	IM.9	有	有	有	ND
102	MM.1R	有	有	有	ND
124	MiaPaca2	有	有	有	有
124	A375	有	有	有	ND
124	BT-549	有	有	有	ND
124	HCC1806	有	有	有	有
124	NCI-H358	有	有	有	有

10

20

30

40

【1 2 4 9】

生物学の実施例 5：M i a P a c a - 2 細胞株における化合物 3 4 についての細胞ベースリン酸化及び R a s - G T P プルダウンアッセイ

【1 2 5 0】

細胞株：ヒト腫瘍由来膵臓細胞株 M i a P a c a - 2 (K R a s G 1 2 C 変異体を発現する) を A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n から購入し、完全 D M E M 高グルコース培地中で成長させた。

【1 2 5 1】

方法：細胞を 6 ウェルプレートにおいて 2×10^6 細胞 / ウェルの密度で播種し、3 時

50

間プレートに接着させ、次いで適切な培地中で0.5% FBSの存在下で一晩飢餓状態とした。試験される小分子の段階希釈物を37℃で6時間のインキュベートのために0.3% DMSOの存在下で細胞に添加した。次に、細胞を1.5 ng/mlのEGFで15分間刺激し、次いで氷冷PBSですすぎ、Halt (商標) Protease & Phosphatase Inhibitor Cocktail (Thermo Scientific) が補充されたActive Ras Detectionキット (Cell Signaling Technology) からの500 µlの溶解/結合/洗浄緩衝液 (25 mM Tris-HCl, pH 7.2, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 5% グリセロール, 1% NP40) で溶解した。処置による細胞数の有意な差を説明するために、ライセートの小サンプルをタンパク質定量のために保存し、ライセートの残りを瞬間冷凍した。タンパク質濃度をBCAタンパク質アッセイ (Thermo Scientific) によって評価した。等量のタンパク質がRBDプルダウンを受けることを確保するために、その後ライセートを(23℃で) 解凍し、溶解/結合/洗浄緩衝液 (0.5 mlの体積) で1 mg/mlに調整した。次いで等量のライセートをRAF-RBDを含有する0.5 mLの溶解緩衝液に添加した (1 mLの総体積)。ライセートをボルテックスし、10分間氷上でインキュベートし、その後14,000 rpmで5分間4℃で事前清澄化した。その後、事前清澄化したライセートの90%を、Active Ras Detectionキット (Cell Signaling Technology, #8821) からの事前洗浄されたグルタチオンアガロースビーズに1時間4℃で一定の揺動下で添加した。その後ビーズをペレット化し、溶解/結合/洗浄緩衝液で3回洗浄し、50 µlの1X SDS-PAGEサンプル緩衝液でウエスタンブロットのために溶出した。GTP結合RASのレベルをウエスタンブロットによって決定した。

10

20

30

40

50

【1252】

ウエスタンブロットプロトコル：溶出したサンプルをSDS-PAGEによって分離し、ニトロセルロース膜 (Thermo Fisher ScientificによるInvitrogen) に移した。膜をボンソーS染色 (Boston BioProducts) で染色して均一なタンパク質搭載を検証した。膜を10% ミルクでブロッキングし、Ras結合レベルを、キットで提供されるRas抗体 (Cell Signaling Technology, #8821) と共に一晩4℃でインキュベートすることによって評価した。次いで膜をHRPコンジュゲート化二次抗体 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) とインキュベートした。バンドをAmersham ECL Primeウエスタンブロット検出試薬 (GE Healthcare) 中でインキュベートし、Chemidoc MP画像化システム (Bio-Rad) を使用して可視化した。

【1253】

生物学の実施例6：細胞非含有MEK1キナーゼアッセイ

【1254】

MEK1キナーゼ酵素システム (カタログ番号VA7216) をPromega (Madison, Wisconsin) から購入し、製造業者の指示書に従って実行した。すべての成分をキナーゼ反応緩衝液に希釈し、次いで10 µlのMEK (終濃度100 ng/25 µl) ; 5 µlのATP (終濃度100 µM) /CHK基質 (終濃度1 µg/25 µl) ; 及び10 µlの阻害剤溶液 (終濃度10 µM)、スタウロsporin (終濃度1 µM、Cell Signaling, Danvers, MA)、またはキナーゼ反応緩衝液 (ブランク) を白色96ウェルプレートの各ウェルに添加し、1時間室温でインキュベートした。次に、25 µlのADP-GLOキナーゼ試薬 (カタログ番号V9101、Promega, Madison, Wisconsin) を各ウェルに添加し、室温で40分間インキュベートした。次いで50 µlのキナーゼ検出試薬を各ウェルに添加し、プレートをアルミニウム箔でカバーし、室温で30分間インキュベートした。発光 (積分時間1秒) をSpectraMax M3 (Molecular Devices, San Jose, California) を使用して測定した。

【1255】

生物学の実施例7：細胞非含有B-Raf (V600E変異体) キナーゼアッセイ

【1256】

B-Raf (V600E変異体) キナーゼアッセイキット (カタログ番号48688) をBPS BioScience, San Diego, CAから購入した。アッセイを製造業者の指示書に従って実行した。キナーゼ緩衝液+10mM DTT、20μM ATP、Raf基質、及び水からなるマスター混合物を調製した。次いで、25μLのマスター混合物を各ウェルに添加した。次に、5μLの阻害剤溶液 (終濃度10μM)、スタウロスポリン (終濃度1μM、Cell Signaling, Danvers, MA)、またはキナーゼ緩衝液 (ブランク) を白色96ウェルプレートの各ウェルに添加した。B-Raf (V600E) またはB-Raf (WT) 酵素を氷上で解凍し、キナーゼ緩衝液で2ng/mL (V600E) または2.5ng/mL (WT) に希釈し、次いで20μLをすべてのウェルに添加して (ブランク対照を除く)、反応を開始させ、45分間30°Cでインキュベートした。キナーゼ反応中に生成されたADPの量を測定するために、発光 (積分時間1秒) を、SpectraMax M3 (Molecular Devices, San Jose, California) を使用して測定した。

10

【1257】

生物学の実施例8：NCI-H358 (G12C) モデルにおける化合物6のin vivo有効性

【1258】

細胞株：ヒト腫瘍由来非小細胞肺癌細胞株NCI-H358 (KRas G12C変異体を発現する) を、10%ウシ胎仔血清 (FBS) 及びペニシリン/ストレプトマイシン100U/mL (Lonza BioWhittaker, Morrisville, NC) が補充されたRPMI-1640培地 (ATCC 30-2001) 中で成長させた。細胞をトリプシン処理し、滅菌PBSで洗浄し、カウントし、1:1ミックスのPBS/HCMatrigel (Corning, Glendale, AZ) に 25×10^6 /mLの濃度で再懸濁した。細胞を、注射するまで氷上で維持した。

20

【1259】

無胸腺ヌード-Foxn1^{nu}マウス (The Jackson Laboratory, Harbor, ME) の右脇腹に200μLの滅菌PBS/マトリゲル溶液中の 5×10^6 個の細胞を皮下注射した。腫瘍質量をまず注射から4日後に測定し、マウスをこれらの測定結果に基づいて無作為化した。注射から約5~8日後に腫瘍が150~200mm³に到達したときに処置を開始した。化合物6を20%カプチゾル (50mMクエン酸緩衝液、pH5.0) 中で製剤化し、マウスは、ビヒクルまたは50mg/kg体重の製剤化された化合物6の毎日用量を摂取した。腫瘍をデジタルキャリパーを使用して測定し、体積 (v) を式 $V = (W(2) \times L) / 2$ (式中、Vは、腫瘍体積であり、Wは、腫瘍幅であり、Lは、腫瘍長さである) を使用して計算した。マウスをIACUCガイドラインに従って飼育した。計算された腫瘍成長阻害 (TGI) は、80%であった。体重減少は検出されなかった。

30

【1260】

生物学の実施例9：動力学溶解度

【1261】

pH7.4緩衝液+2%DMSO中で動力学溶解度アッセイ (「動力学溶解度アッセイ」) を以下のプロトコルに従って実施した：簡潔には、100%DMSO中の試験される化合物の20mMストック溶液を使用して、2%最終DMSOを有するリン酸緩衝生理食塩水pH7.4 (138mM NaCl、2.7mM KCl、10mM リン酸K) 中で二連で400μMの理論的濃度となるように希釈物を調製した。PBS中の試験される化合物の希釈物を25°Cで恒温振盪機で2時間さらに平衡化し、次いで真空マニフールドを使用してHTSフィルタープレートを介して濾過した。試験化合物の濾液を、測定前に2%DMSOを有するアセトニトリルで2倍に希釈した。

40

50

【1262】

並行して、100% DMSO中の試験される化合物の20 mMストック溶液を使用して、希釈物を2%最終DMSOを有する50%アセトニトリル／PBS中の0 μ M（ブランク）、10 μ M、25 μ M、50 μ M、100 μ M、及び200 μ Mの理論的濃度に調製して校正曲線を作成した。オンダンセトロンを適切なアッセイ性能を制御するための参照化合物として使用した。200 μ Lの各サンプルを96ウェルプレートに移し、5 nmのステップで230～550 nmの範囲で測定した。

【1263】

PBS濾液中の化合物の濃度は、専用のMicrosoft Excel計算スクリプトを使用して計算される。計算のための適切な吸光度波長を、吸光度最大値（0～3 OD範囲内の最小及び最大濃度についての絶対絶対吸光度単位値）に基づいて手動で各化合物について選択する。各最終データセットをオペレーターによって視覚的に評価し、適合度（ R^2 ）を各校正曲線について計算する。このアッセイの有効範囲は、およそ2～400 μ Mであり、範囲の上限に近い値を返す化合物は、より高い実際の溶解度を有し得る（例えば、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン）。

【1264】

表8は、上述した動力的溶解度アッセイにおいて試験された選択された化合物についての動力的溶解度データを示している。

10

20

30

40

50

【表 13】

表 8 : pH 7.4 緩衝液 + 2 % DMSO 中の動力的溶解度

実施例 番号	溶解度 (μ M)	実施例 番号	溶解度 (μ M)
6	A	143	A
50	A	144	A
53	B	145	B
54	A	157	A
55	B	158	B
57	B	221	B
58	B	222	B
59	A	224	A
62	A	226	A
63	A	227	A
84	B	235	A
91	C	238	A
100	B	248	A
102	C	250	A
104	A	252	A
116	B	255	C
118	C	260	A
124	B	265	A
137	B	267	B
141	B	268	A
142	B		

Aは $< 10 \mu$ Mを示し、Bは $10 \sim 30 \mu$ Mを示し、Cは $> 30 \mu$ Mを示す。

【1265】

生物学の実施例 10 : マウス肝臓ミクロソームにおける代謝安定性の評価

【1266】

代謝安定性アッセイ : ミクロソームインキュベートを96ウェルプレートにおいてそれぞれ 30μ Lの5つのアリコート（各時点について1つ）で行った。肝臓ミクロソームインキュベート培地は、リン酸緩衝液（ 100 mM 、 $\text{pH } 7.4$ ）、 MgCl_2 （ 3.3 mM ）、 NADPH （ 3 mM ）、グルコース-6-ホスフェート（ 5.3 mM ）、グルコース-6-ホスフェートデヒドロゲナーゼ（ 0.67 単位/mL ）と共に 1 mL 当たり 0.42 mg の肝臓ミクロソームタンパク質を含んでいた。対照反応において、 NADPH -補因子系をリン酸緩衝液で置換した。試験化合物（ 2μ M、最終溶媒濃度 1.6% ）を 100 rpm で振盪しながら 37°C でミクロソームと共にインキュベートした。各反応を二連で実施した。40分にわたって5つの時点を分析した。反応を内部標準を含有する5体積のメタノールをインキュベートアリコートに添加することによって停止させ、続いて 5500 rpm で4分間遠心分離することによってタンパク質沈降を行った。上清をタンデム質量分析計が連結されたHPLCシステムを使用して分析した。

【1267】

消失定数 (k_{el})、半減期 ($t_{1/2}$) 及び固有クリアランス (Cl_{int}) を、線状回帰分析を使用して、 $\ln(AUC)$ 対時間のプロットで決定した：

【数 1】

$$k_{el} = -\text{傾き} \quad t_{1/2} = \frac{0.693}{k} \quad Cl_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \times \frac{\mu\text{l}_{\text{インキュベート}}}{\text{mg}_{\text{ミクロソーム}}}$$

線形回帰分析の品質を示すために、R (相関係数) 値が提供される。いくつかの場合では、最後の時点は、減衰の許容可能な対数線形性を確保するために計算から除外される。

10

【1 2 6 8】

表 9 は、上述したマウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイにおいて試験された選択された化合物についての代謝安定性データを示している。

【表 1 4】

表 9：マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイ

実施例番号	t1/2 (分)	実施例番号	t1/2 (分)
6	B	158	A
102	B	222	A
104	B	224	B
124	B	226	B
126	B	227	B
127	A	235	B
128	B	238	B
129	B	248	B
137	B	250	A
141	B	252	A
142	B	255	B
143	A	260	A
144	B	265	B
145	B	267	B
156	B	268	A
157	B		

20

30

Aは< 10分を示し、Bは> 10分を示す。

40

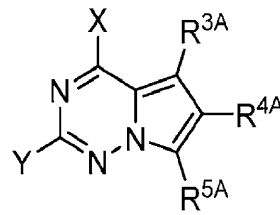
【1 2 6 9】

例示的な実施形態

A 1 . 式 I の化合物：

50

【化 1 5 3】



式 I

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または OR^{2A} であり；

Y は、イミダゾリル、ピリジニル、または 8～10 員縮合ヘテロアリールであり；

前記イミダゾリルは、1 個の R^{6A} 置換基で任意に置換されており、1～2 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

前記ピリジニルまたは前記 8～10 員縮合ヘテロアリールは、1～4 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されており；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、前記 C_{1-6} アルキルは、1～4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} 員アリール、 $-S(O)_2R^{15A}$ 、 $-P(O)R^{16A}R^{17A}$ 、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～4 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される前記 3～6 員ヘテロシクロアルキルは、5～6 員ヘテロアリールに縮合されており；

30

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、アリール、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記アリール及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～4 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

40

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、または CN であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-}

50

6 ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6 員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン化置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{11A} は、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、または5～10 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む3～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

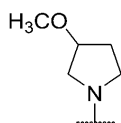
R^{14A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{15A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合したリン原子を含む3～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

X が OH または

【化154】



であり、Y が N-メチルイミダゾリルであり、 R^{5A} が H である場合、 R^{3A} 及び R^{4A} のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)。

【1270】

A2. Y は、1 個の R^{6A} 置換基で任意に置換され、かつ1～2 個の R^{7A} 置換基で任意に置換されたイミダゾリルである、実施形態 A1 に記載の化合物。

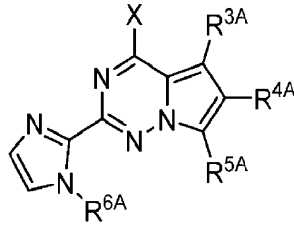
【1271】

A3．Yは、イミダゾリル環の窒素で1個の R^{6A} 置換基で置換されており、かつイミダゾリル環の炭素で1～2個の R^{7A} 置換基で任意に置換されたC連結イミダゾリルである、実施形態A1またはc実施形態A2に記載の化合物。

【1272】

A4．前記化合物は、式Iaの化合物：

【化155】



式Ia

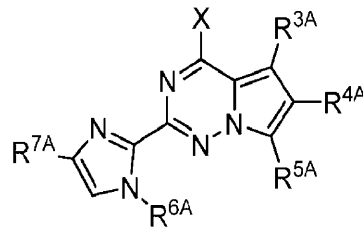
10

またはその薬学的に許容可能な形態である、実施形態A1～A3のいずれか1つに記載の化合物。

【1273】

A5．前記化合物は、式Ibの化合物：

【化156】



式Ib

20

30

またはその薬学的に許容可能な形態である、実施形態A1～A3のいずれか1つに記載の化合物。

【1274】

A6．Yは、1～4個の R^{7A} 置換基で任意に置換されたピリジニルである、実施形態A1に記載の化合物。

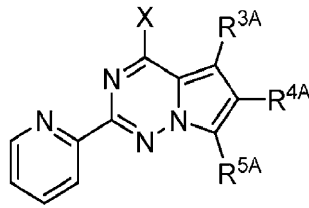
【1275】

A7．前記化合物は、式Ibの化合物：

40

50

【化 1 5 7】



式 I c

10

またはその薬学的に許容可能な形態である、実施形態 A 1 または実施形態 A 6 に記載の化合物。

【1 2 7 6】

A 8 . Y は、1 ～ 4 個の R^{7A} 置換基で任意に置換された 8 ～ 1 0 員縮合ヘテロアリールである、実施形態 A 1 に記載の化合物。

【1 2 7 7】

A 9 . X は、-OR^{2A} である、実施形態 A 1 ～ A 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 2 7 8】

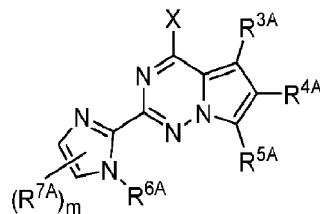
A 1 0 . X は、-NR^{1A}R^{2A} である、実施形態 A 1 ～ A 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【1 2 7 9】

A 1 1 . 式 I I の化合物：

【化 1 5 8】



式 I I

30

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、-NR^{1A}R^{2A} または -OR^{2A} であり；

R^{1A} は、水素または C₁-6 アルキルであり；

R^{2A} は、水素、C₁-6 アルキル、C₃-7 シクロアルキル、C₁-6 ヘテロアルキル、-S(O)₂R^{15A}、-P(O)R^{16A}R^{17A}、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、前記 C₁-6 アルキル、C₃-6 シクロアルキル、C₁-6 ヘテロアルキル、及び 5 ～ 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される前記 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは、5 ～ 6 員ヘテロアリールに縮合されており；

40

R^{3A} は、C₁-6 アルキル、C₃-6 シクロアルキル、C₁-6 ヘテロアルキル、フェニル、5 ～ 1 0 員ヘテロアリール、-(CO)R^{11A}、または -C(O)NR^{12A}R^{13A} であり、前記 C₁-6 アルキル、C₃-6 シクロアルキル、C₁-6 ヘテロアルキル、フェニル、及び 5 ～ 1 0 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

50

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6 員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ハロアルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

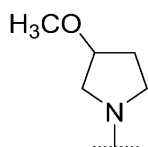
R^{15A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{1-6} ヘテロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合したリン原子を含む 3～7 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

m は、0、1 または 2 であり；

X が OH または

【化 159】



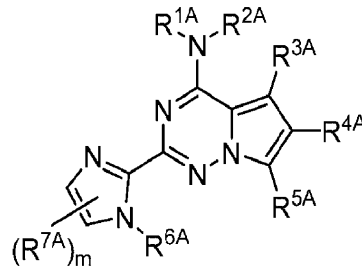
であり、 Y が N -メチルイミダゾリルであり、 R^{5A} が H である場合、 R^{3A} 及び R^{4A}

のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)。

【1280】

A12. 式IIaの化合物：

【化160】



式IIa

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-S(O)_2R^{15A}$ 、または5～6員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、5、6または9員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び5、6、または9員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または5、6、または9員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び5、6、または9員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ヘテロアルキルは、ピオチンアミドで任意に置換されており；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6員ヘテロアリール、ピオチンアミド、またはピオチン置換基からなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{11A}R^{12A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ヘテロアルキルは、ピオチンアミドで任意に置換されており；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキ

50

ルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む5または6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{15A} は、 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-4} ヘテロアルキルであり；

R^{16A} 及び R^{17A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{16A} 及び R^{17A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合したリン原子を含む5員ヘテロシクロアルキルを形成し；

mは、0または1である）。

【1281】

A13.

R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、 $-NH_2$ 、

10

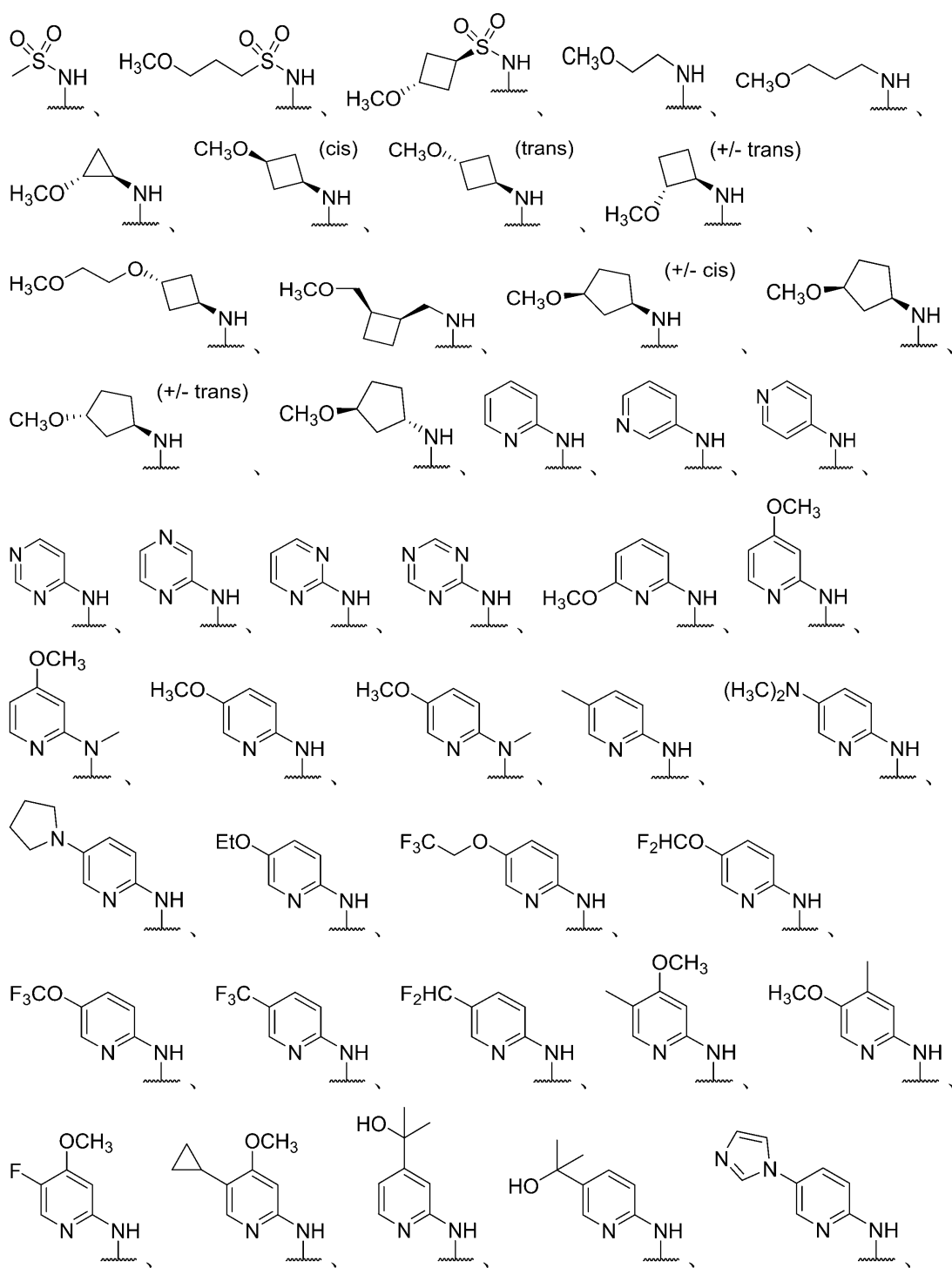
20

30

40

50

【化 1 6 1】



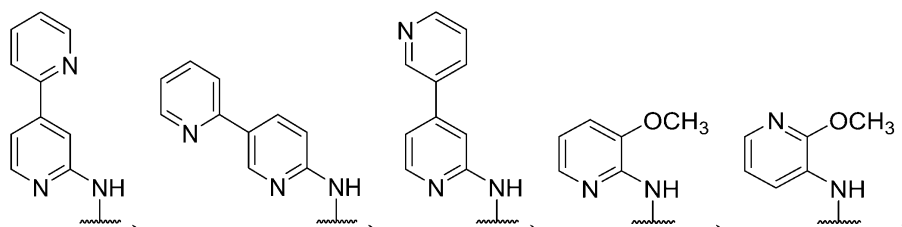
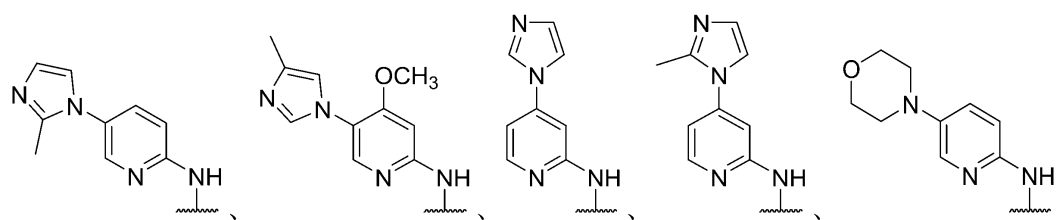
10

20

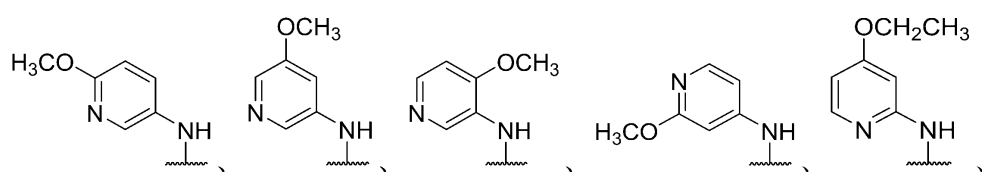
30

40

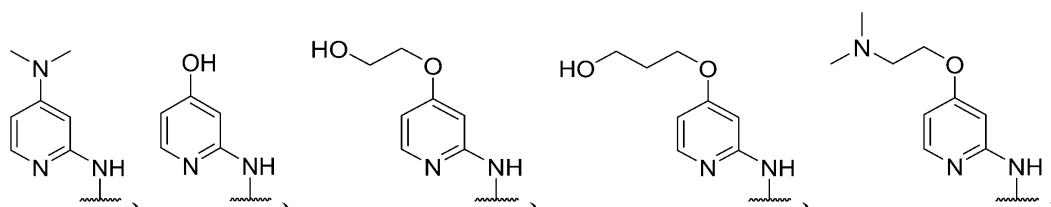
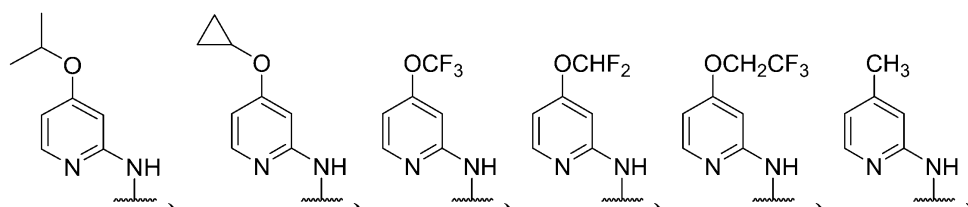
50



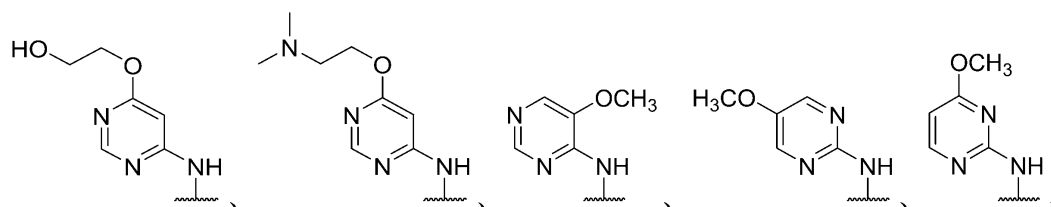
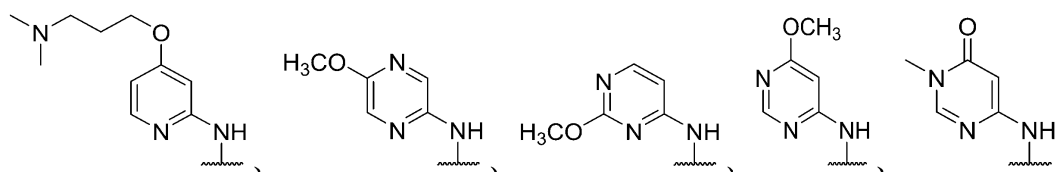
10



20

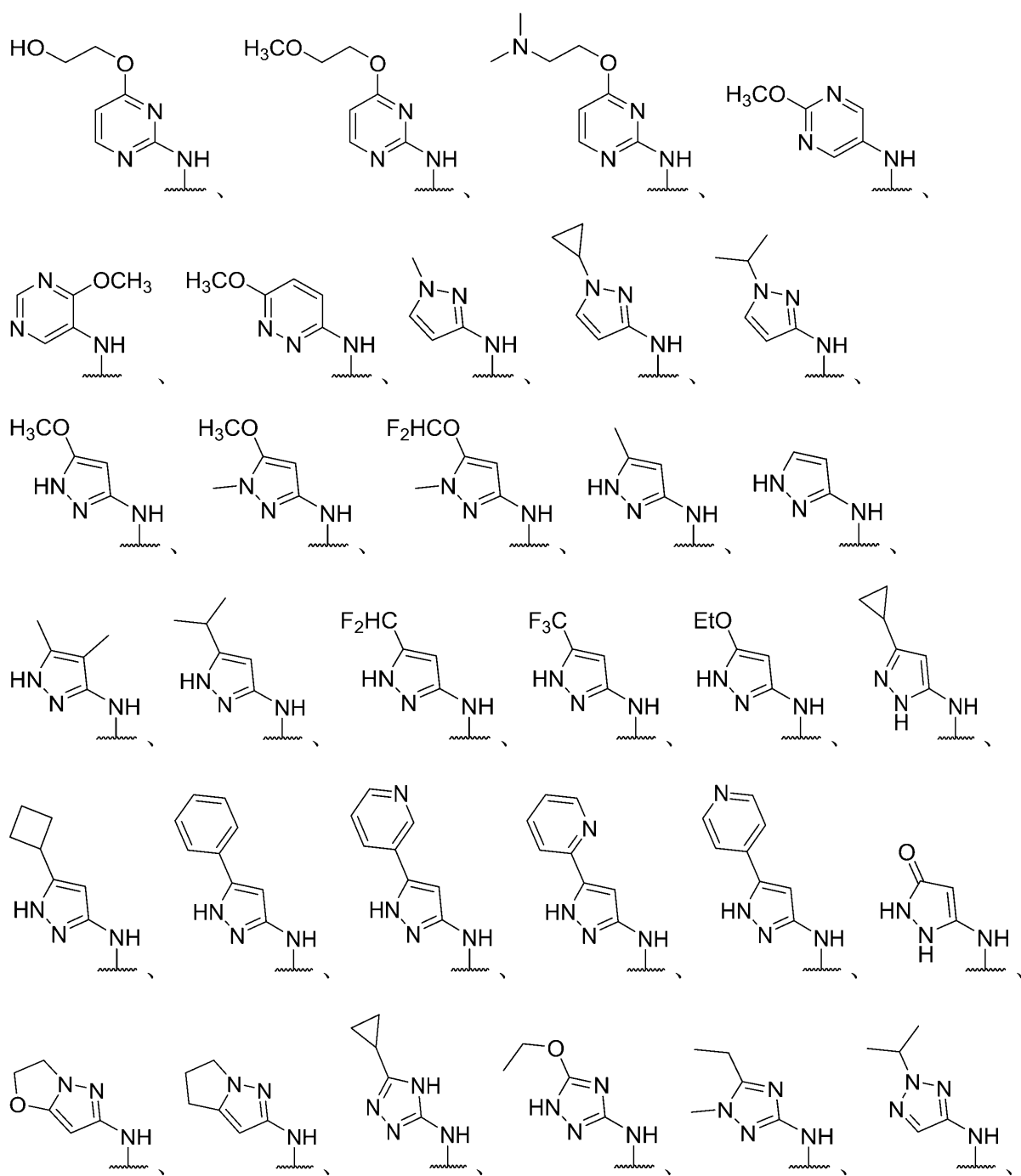


30



40

50



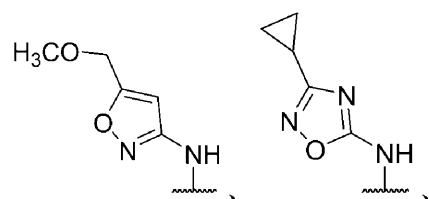
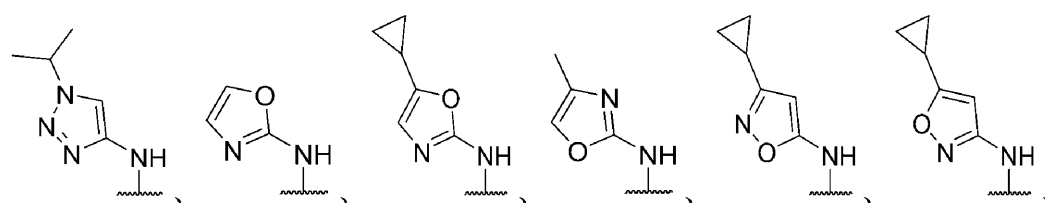
10

20

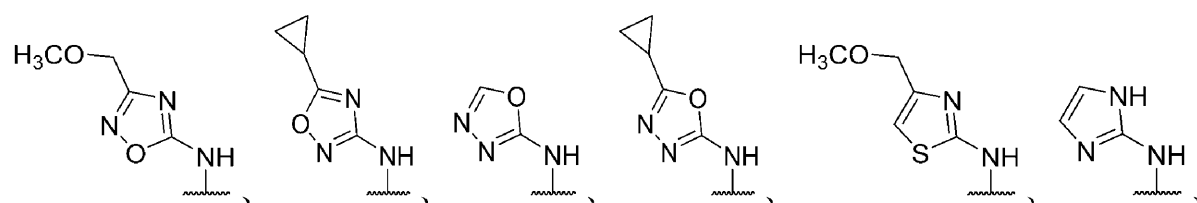
30

40

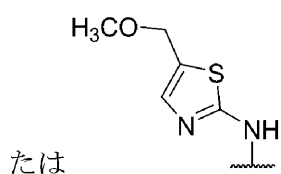
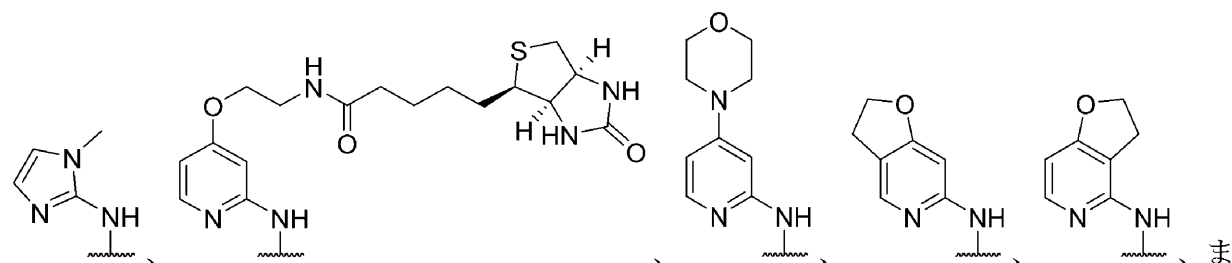
50



10



20



30

たは

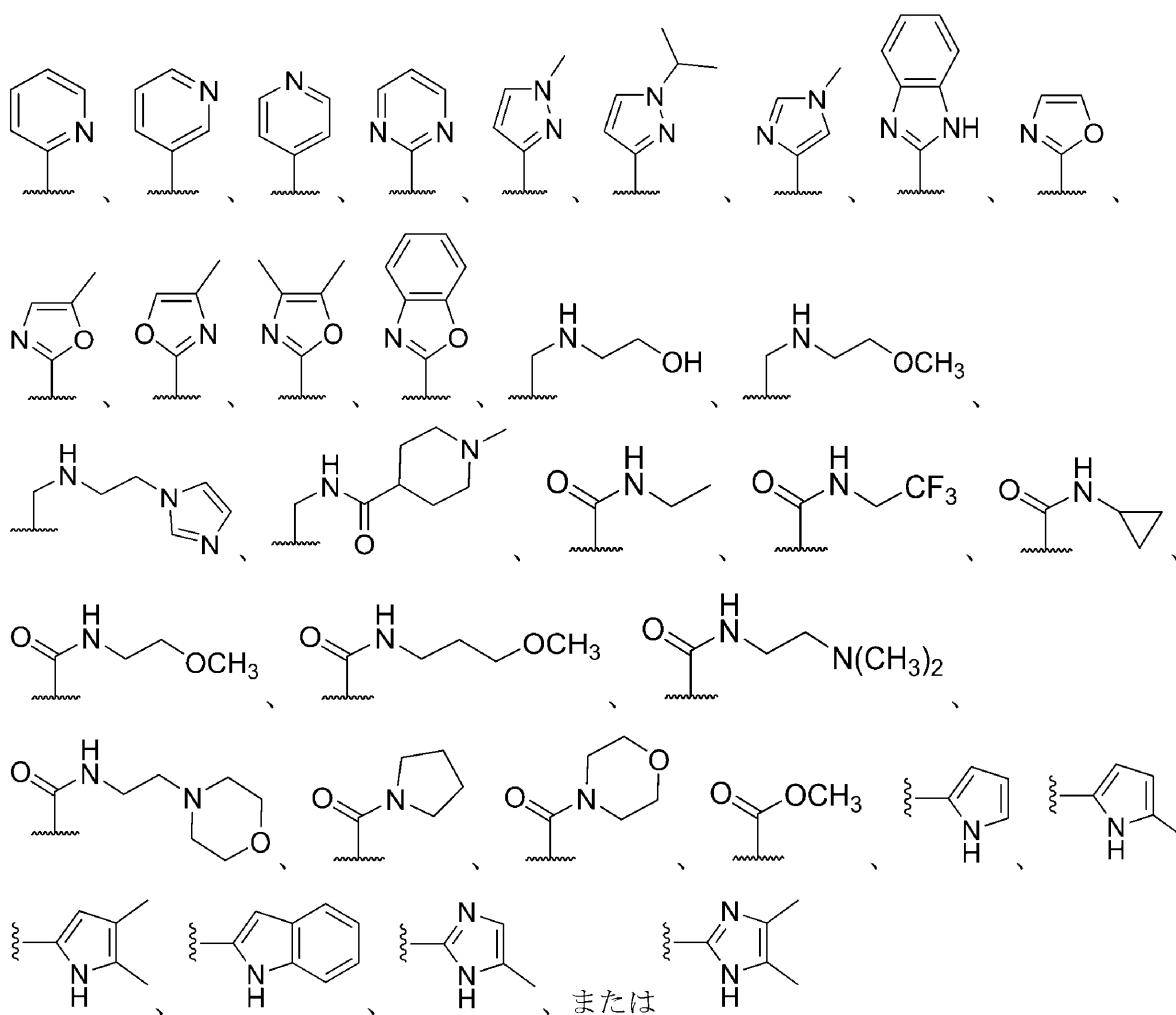
の構造を有し；

R^{3A}は、-CH₃、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

40

50

【化 1 6 2】



10

20

30

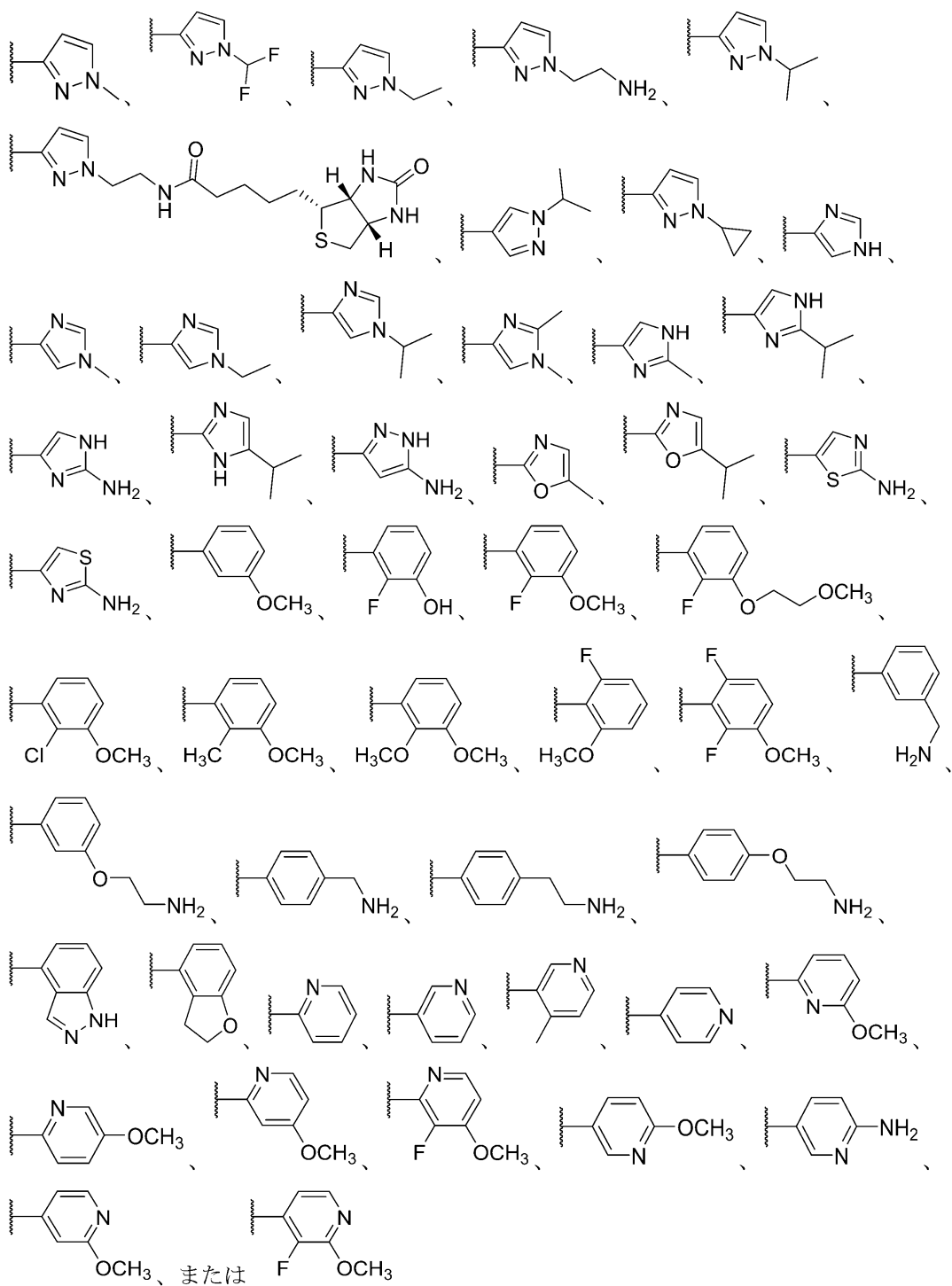
であり；

R^{4A}は、水素、非置換フェニル、

40

50

【化 1 6 3】



であり；

R⁵A は、水素であり；

R^{6A} は、メチル、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、または

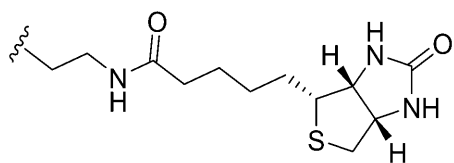
10

20

30

40

【化 1 6 4】



であり；

 R^{7A} は、メチルであり； m は、0または1である、

実施形態 A 1 2 に記載の化合物。

【1 2 8 2】

A 1 4 .

 R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、 $-NH_2$ 、

10

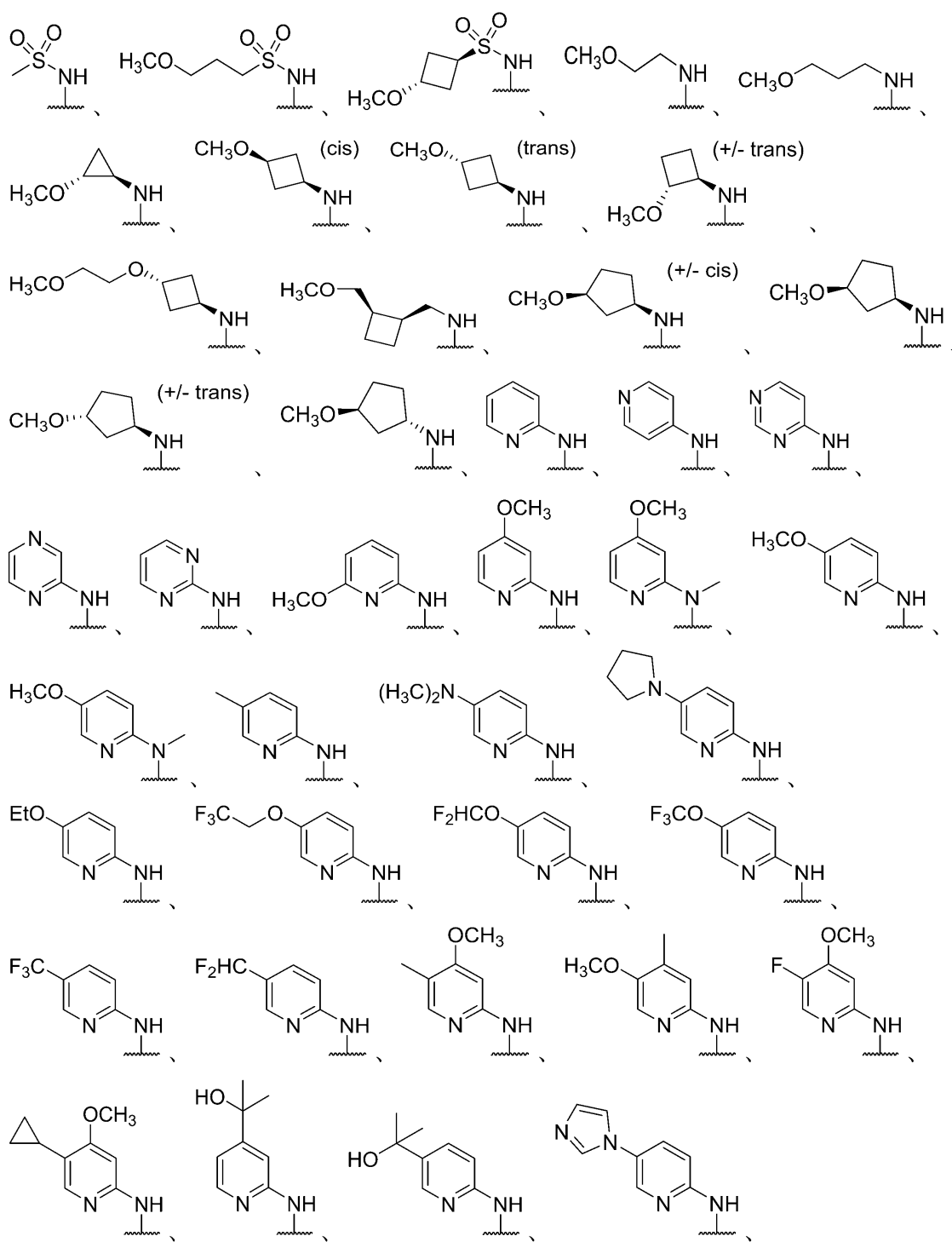
20

30

40

50

【化 1 6 5】



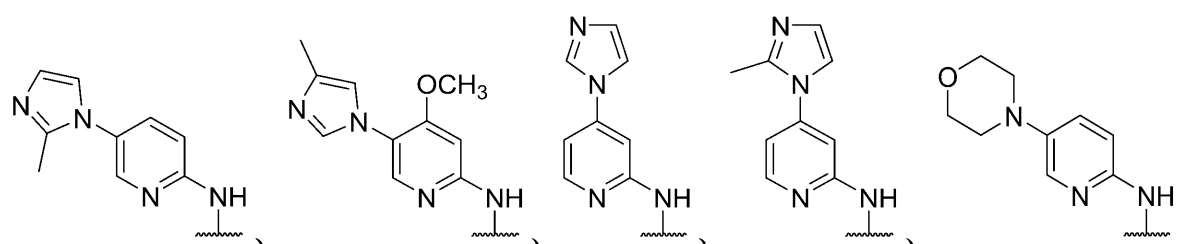
10

20

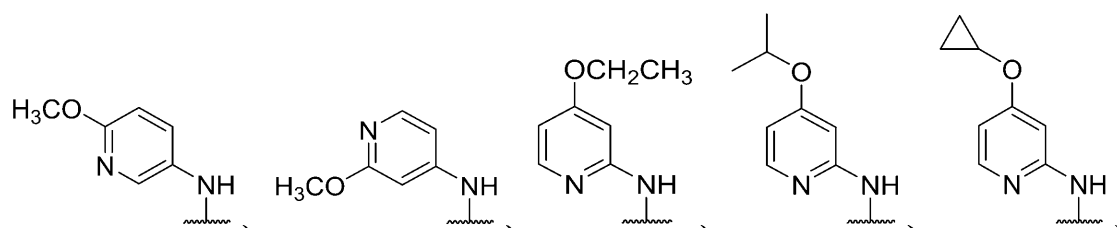
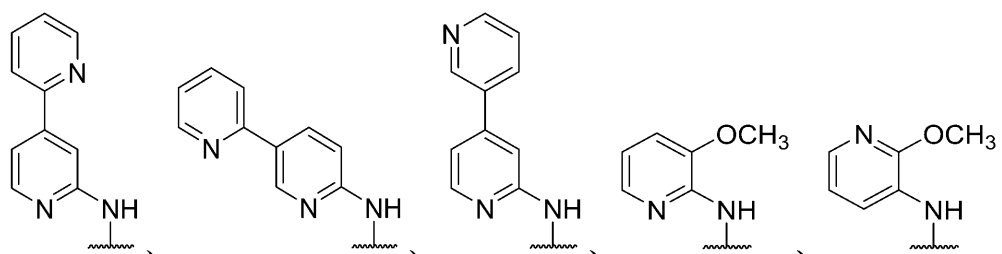
30

40

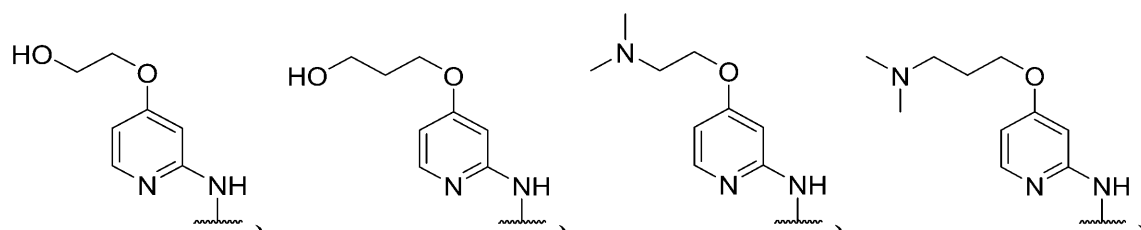
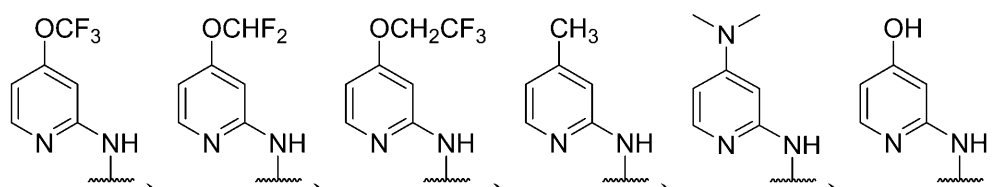
50



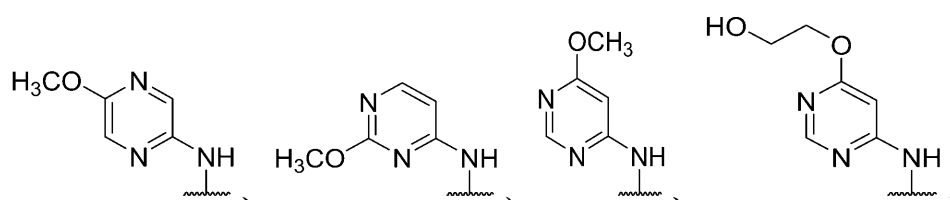
10



20

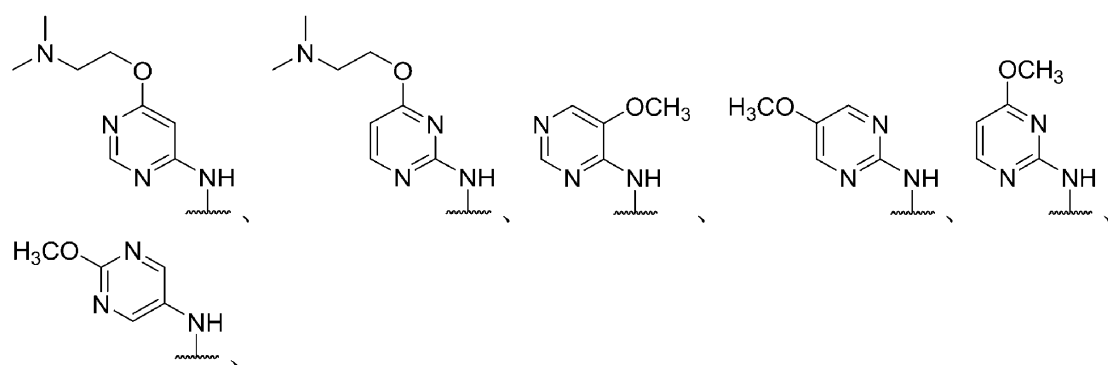


30

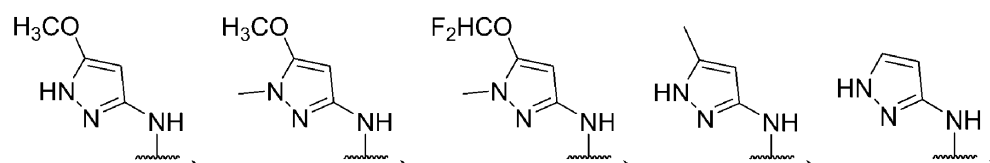
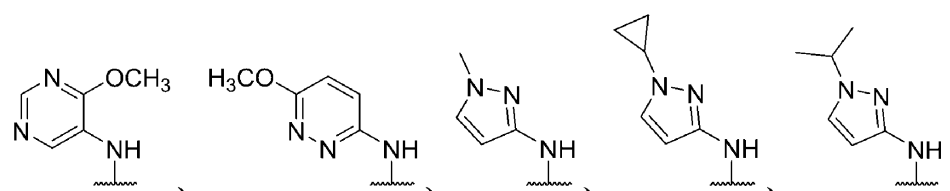


40

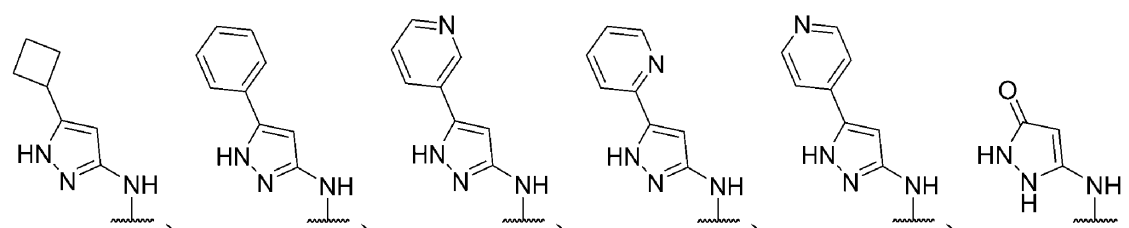
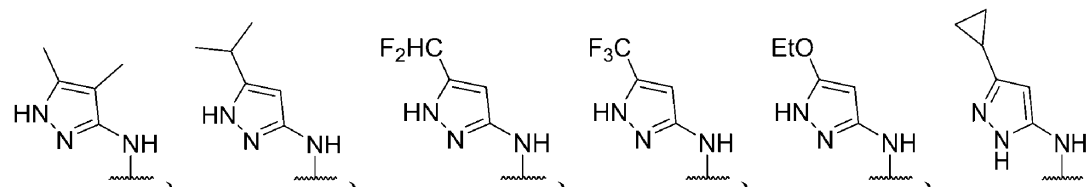
50



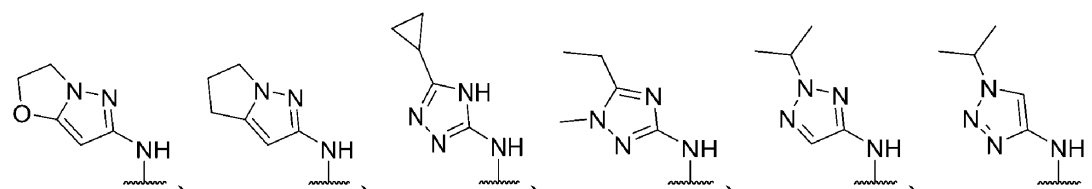
10



20

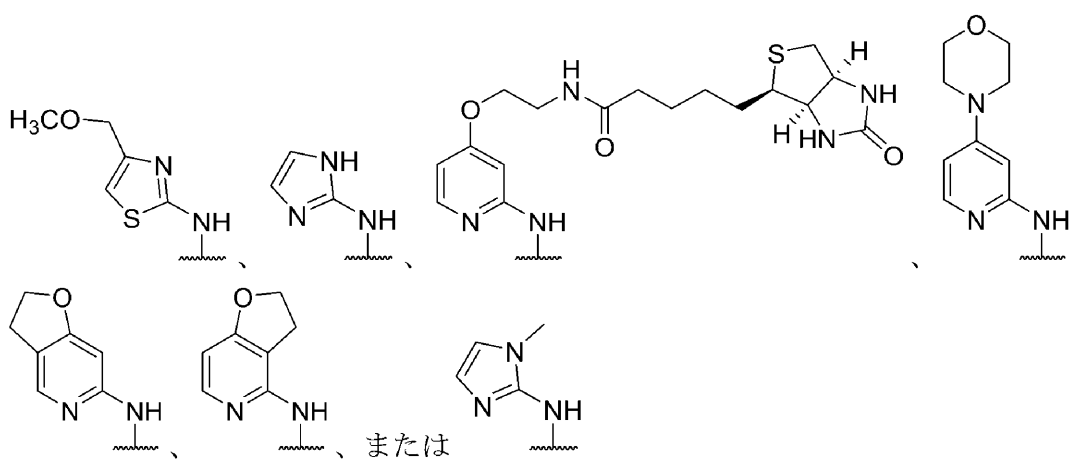
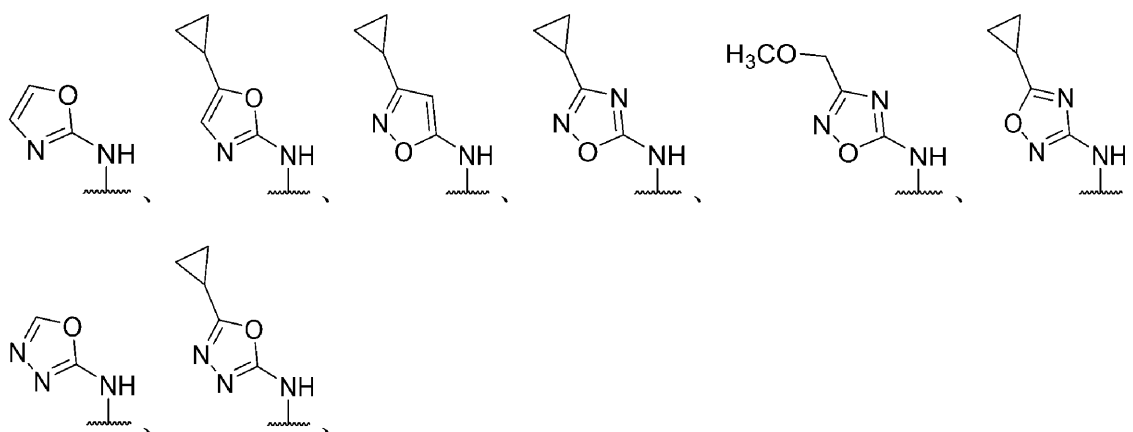


30



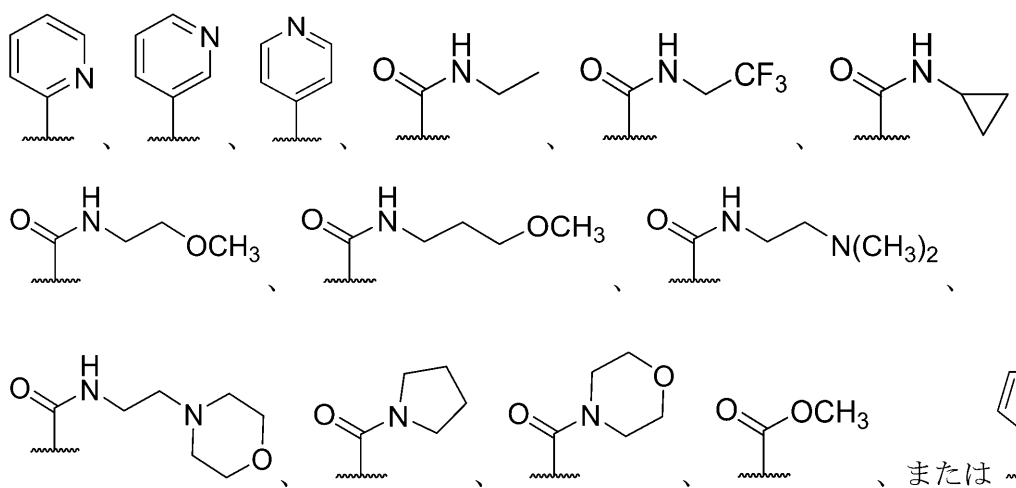
40

50



の構造を有し；

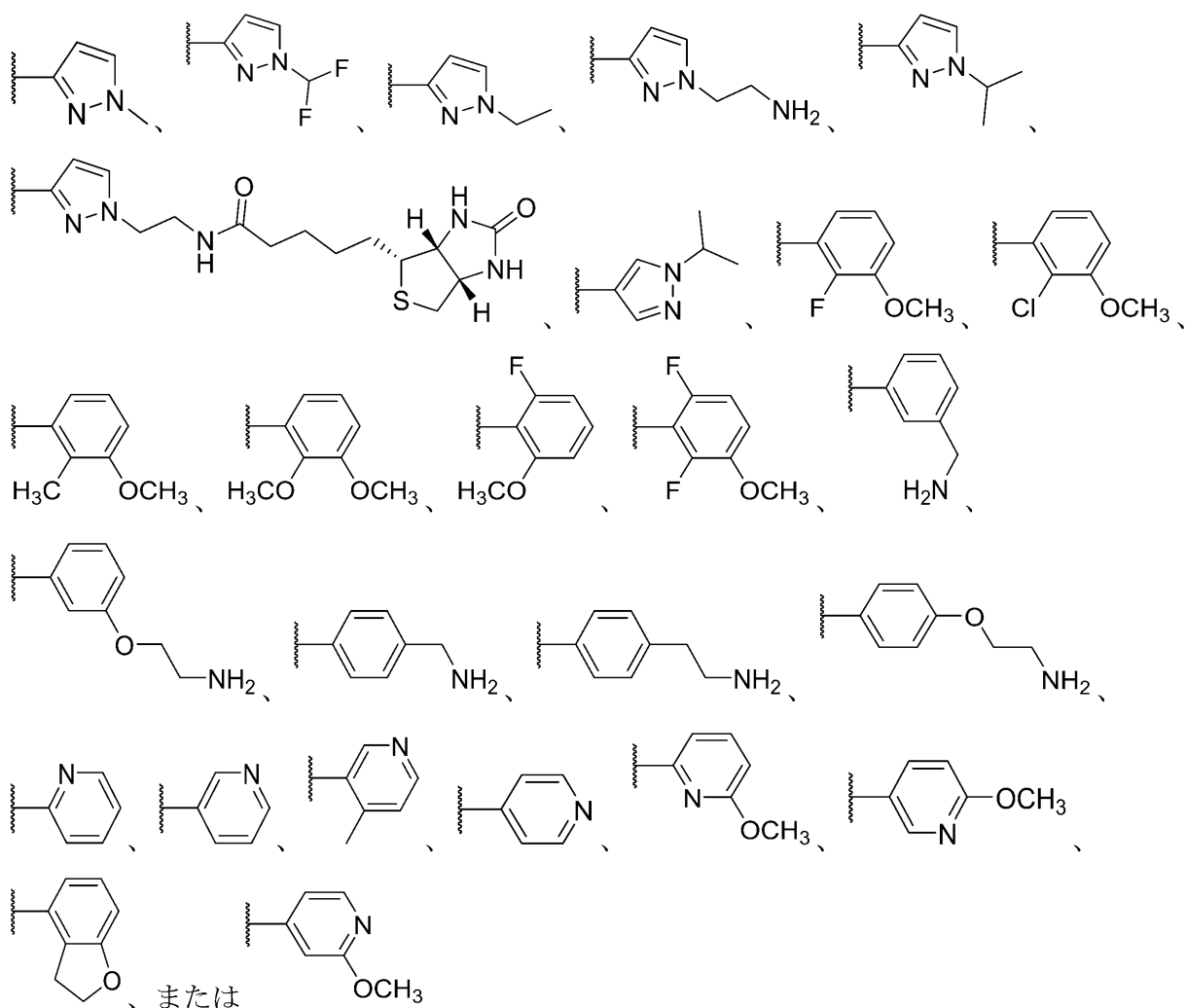
R³A は、-CH₃、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、
【化 166】



であり；

R^{4A}は、水素、非置換フェニル、

【化 1 6 7】



10

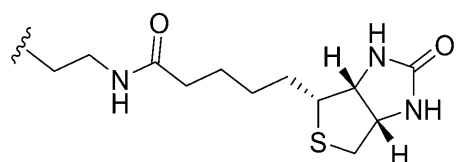
20

30

であり、

 R^{5A} は、水素であり； R^{6A} は、メチル、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、または

【化 1 6 8】



40

であり；

 m は、0 である、

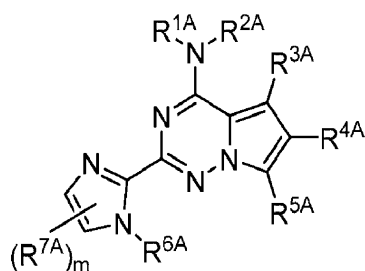
実施形態 A 1 2 に記載の化合物。

【1 2 8 3】

A 1 5 . 式 I I b の化合物：

50

【化 1 6 9】



式 I I b

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し、任意に R^{1A} 及び R^{2A} によって形成される前記 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは、6 員ヘテロアリールに縮合されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、前記 C_{1-3} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^9A 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、フェニルまたは 5 員ヘテロアリールであり、前記アリール及び 5 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^9A は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

30

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており；

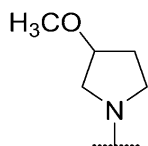
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

m は、0 または 1 であり；

R^{1A} 及び R^{2A} が組み合わせあって

【化 1 7 0】



50

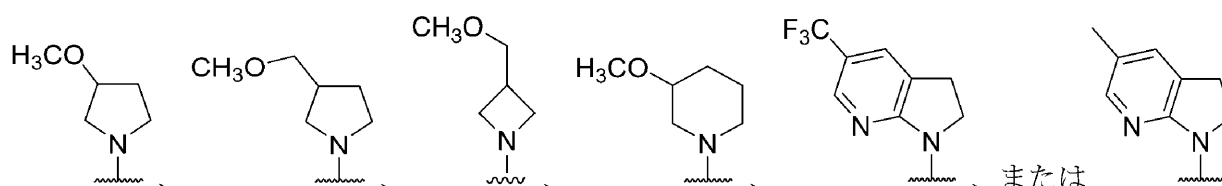
を形成し、 ${}^6\text{A}$ がメチルであり、 m が0であり、 R^5A がHである場合、 R^3A 及び R^4A のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)。

【 1 2 8 4 】

A 1 6 .

$R^1 A$ 及び $R^2 A$ は、組み合わせあって、

【化 1 7 1】

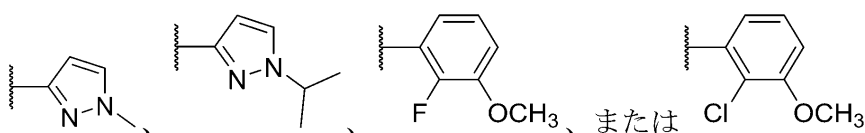


を形成し；

R^{3A}は、-CH₃、非置換フェニル、(4-メトキシ)-フェニル、またはイソプロピルであり；

$R^4 A$ は、

【化 1 7 2】



であり；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

m は、 0 である、

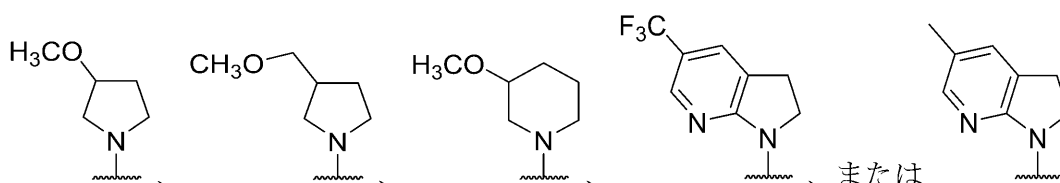
実施形態 A 1 5 に記載の化合物。

【 1 2 8 5 】

A 17 .

$R^1 A$ 及び $R^2 A$ は、組み合わさって、

【化 1 7 3】

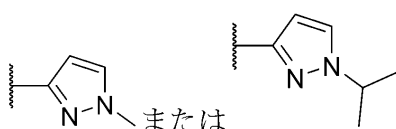


を形成し；

R³A は、-CH₃ または置換されたフェニルであり；

R⁴Aは、

【化 1 7 4】



10

20

30

40

50

であり；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

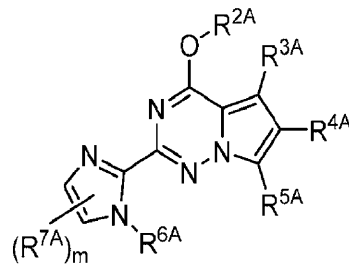
m は、0 である、

実施形態 A 1 5 に記載の化合物。

【1 2 8 6】

A 1 8 . 式 I I c の化合物：

【化 1 7 5】



式 I I c

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} ヘテロアルキル及び 5 ～ 6 員ヘテロアリールは、それぞれ、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-3} アルキルまたはフェニルであり、前記 C_{1-3} アルキルまたはフェニルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5 または 6 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5 または 6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{6A} は、メチルであり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0 または 1 であり；

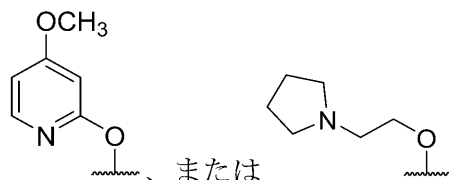
R^2A がHであり、 R^6A がメチルであり、 m が0であり、 R^5A がHである場合、 R^3A 及び R^4A のうちの少なくとも1つは、非置換フェニルではない)。

【 1 2 8 7 】

A 19 .

$R^{2+}A$ は、それらが結合した酸素と一緒に、 OH 、

【化 1 7 6】

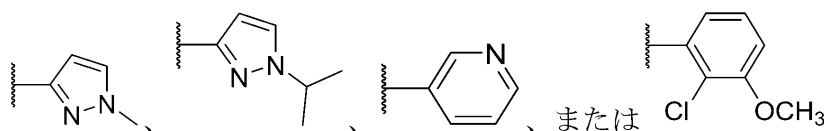


の構造を有し；

R^3A は、 $-CH_3$ または非置換フェニルであり；

R^{4A} は、水素、非置換フェニル、

【化 1 7 7】



であり；

R⁵A は、水素であり；

R⁶A は、メチルであり；

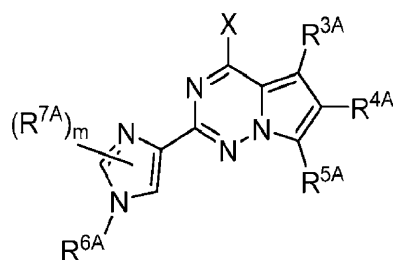
m は、 0 である、

実施形態 A 18 に記載の化合物。

【 1 2 8 8 】

A 20. 式 I I I の化合物：

【化 1 7 8】



式 I I I

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

Xは、 NR^1AR^2 または $-\text{OR}^2$ であり；

R^{1A} は、水素または C₁ - 6 アルキルであり；

R^{2A}は、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロアリールであり、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₆ヘテロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個のR^{8A}置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立したR^{8A}置換基は、組

み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

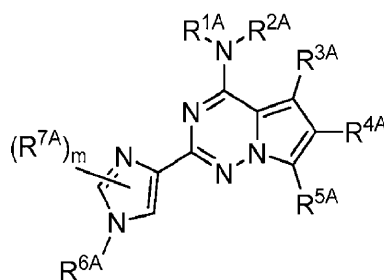
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1 または 2 である）。

【1289】

A 21. 式 III a の化合物：

【化179】



式 III a

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

10

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

30

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

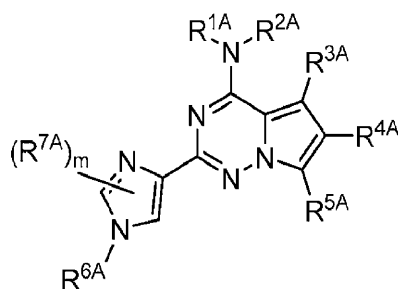
m は、0、1 または 2 である）。

【1290】

A22. 式 I I I b の化合物：

40

【化 1 8 0】



式 I I I b

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ～ 6 員シクロアルキルまたは 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

30

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5 ～ 6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

40

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

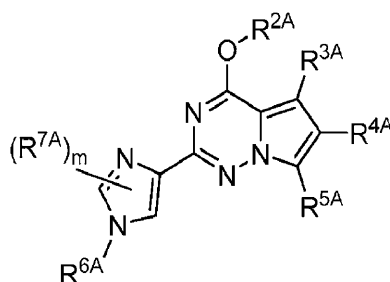
m は、0、1 または 2 である）。

【1 2 9 1】

A 2 3 . 式 I I I c の化合物：

50

【化 1 8 1】



式 I I I c

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{6A} 及び R^{7A} は、それぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

30

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

40

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

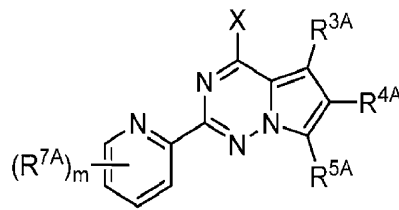
m は、0、1 または 2 である）。

【1 2 9 2】

A 2 4．式 I V の化合物：

50

【化 1 8 2】



式 I V

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

X は、 $-NR^{1A}R^{2A}$ または $-OR^{2A}$ であり；

R^{1A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；または R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^{5A} は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、ハロ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、 $-C(O)OR^{14A}$ 、または CN であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

40

R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキル

50

は、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

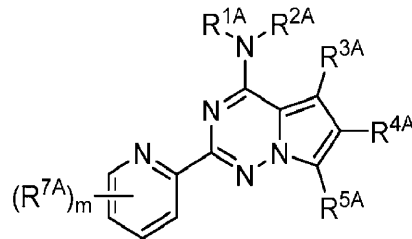
R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3または4である）。

【1293】

A25. 式IVaの化合物：

【化183】



式IVa

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または6員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び6員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキルまたはフェニルであり、前記 C_{1-6} アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

R^{4A} は、5員ヘテロアリールであり、前記5員ヘテロアリールは、1～3個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシから

20

30

40

50

なる群からそれぞれ独立して選択され；

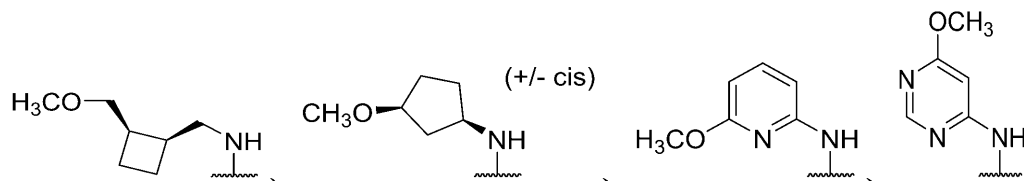
mは、0、1、2、3または4である）。

【1294】

A26.

R^{1A}及びR^{2A}は、それらが結合した窒素と一緒に、

【化184】



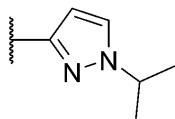
10

の構造を有し；

R^{3A}は、-CH₃または非置換フェニルであり；

R^{4A}は、

【化185】



20

であり；

R^{5A}は、水素であり；

R^{7A}は、メチルであり；

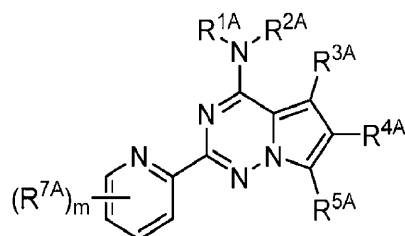
mは、0である、

実施形態A25に記載の化合物。

【1295】

A27. 式IVbの化合物：

【化186】



式IVb

40

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A}及びR^{2A}は、組み合わさって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{3A}は、C₁₋₆アルキルまたはフェニルであり、前記C₁₋₆アルキル及びフェニルは、それぞれ独立して、1～3個のR^{9A}置換基で任意に置換されており；

R^{4A}は、5員ヘテロアリールであり、前記5員ヘテロアリールは、1～3個のR^{10A}置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立したR^{10A}置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテ

50

ロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または5～6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

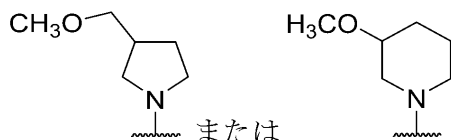
m は、0、1、2、3または4である）。

【1296】

A28.

R^{1A} 及び R^{2A} は、組み合わせさせて、

【化187】

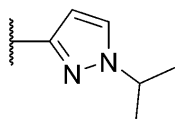


を形成し；

R^{3A} は、 $-CH_3$ または非置換フェニルであり；

R^{4A} は、

【化188】



であり；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、メチルであり；

m は、0である、

実施形態A27に記載の化合物。

【1297】

A29. 式IVcの化合物：

10

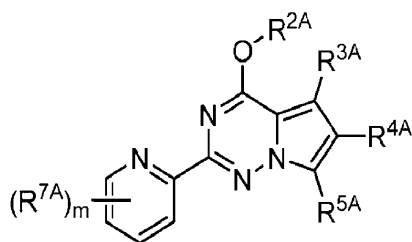
20

30

40

50

【化 1 8 9】



式 I V c

10

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{2A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{3A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、フェニル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{9A} 置換基で任意に置換されており；

20

R^{4A} は、水素、フェニル、または 5～10 員ヘテロアリールであり、前記フェニル及び 5～10 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{5A} は、水素であり；

R^{7A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

30

R^{8A} 及び R^{9A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立して選択され；

R^{10A} は、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

40

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され；

m は、0、1、2、3 または 4 である）。

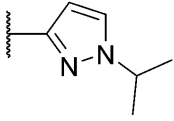
【1 2 9 8】

A 3 0 .

50

R^{2A} は、水素であり；
 R^{3A} は、 $-CH_3$ であり；
 R^{4A} は、

【化 190】



10

であり；

R^{5A} は、水素であり；
 R^{7A} は、メチルであり；
 m は、0 である、

実施形態 A 29 に記載の化合物。

【1299】

A 31. R^{4A} 及び R^{5A} のうちの 1 つ以下は、水素である、実施形態 A 1 ～ A 30 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1300】

A 32. R^{5A} は、水素、メチル、エチル、またはイソプロピルである、実施形態 A 1 ～ A 31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【1301】

A 33. R^{5A} は、水素である、実施形態 A 1 ～ A 32 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1302】

A 34. R^{6A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)OR^{14A}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アリール、 C_{5-10} ヘテロアリール、 C_{3-7} ヘテロシクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されている、実施形態 A 1 ～ A 33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【1303】

A 35. R^{6A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されている、実施形態 A 1 ～ A 34 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1304】

A 36. R^{6A} は、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、前記メチル、エチル、及びイソプロピルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の R^{8A} で任意に置換されており、 R^{8A} は、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルコキシ、または C_{1-3} ハロアルコキシである、実施形態 A 1 ～ A 35 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【1305】

A 37. R^{6A} は、メチル、エチル、またはイソプロピルである、実施形態 A 1 ～ A 36 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1306】

A 38. R^{6A} は、メチルである、実施形態 A 1 ～ A 37 のいずれか 1 つに記載の化合物。

50

【1307】

A 39. R^7A は、 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、または C_1-6 ヘテロアルキルであり、前記 C_1-6 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-6 ハロアルキル、及び C_1-6 ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されている、実施形態 A 1～A 38 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1308】

A 40. R^7A は、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、前記メチル、エチル、及びイソプロピルは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A で任意に置換されており、 R^8A は、 $-OH$ 、 C_1-3 アルコキシ、または C_1-3 ハロアルコキシである、実施形態 A 1～A 39 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【1309】

A 41. R^7A は、メチル、エチル、またはイソプロピルである、実施形態 A 1～A 40 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1310】

A 42. R^7A は、メチルである、実施形態 A 1～A 41 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1311】

A 43. m は、1 である、実施形態 A 1～A 42 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1312】

A 44. m は、0 である、実施形態 A 1～A 42 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【1313】

A 45. X は、窒素であり、 R^1A 及び R^2A は、組み合わせさせて、それらがいずれも結合した前記窒素原子を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 A 1～A 44 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1314】

A 46. R^1A は、水素または C_1-3 アルキルである、実施形態 A 1～A 44 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1315】

A 47. R^1A は、メチル、エチル、またはイソプロピルである、実施形態 A 1～A 44、または A 46 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【1316】

A 48. R^1A は、水素である、実施形態 A 1～A 44、または A 46 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1317】

A 49. R^2A は、 C_1-4 アルキル、 C_4-5 シクロアルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールであり、前記 C_1-4 アルキル、 C_4-5 シクロアルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^8A 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 A 1～A 44、または A 46～A 48 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【1318】

A 50. R^2A は、5～6 員ヘテロアリールであり、各々は、独立して、1～3 個の R^8A 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^8A 置換基は、組み合わせさせて、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 A 1～A 44、または A 46～A 49 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1319】

A 51. R^2A は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジ

50

ニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、またはチアジアゾリルからなる群から選択される5～6員ヘテロアリアルであり、それぞれ独立して1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されている、実施形態A1～A44、またはA46～A50のいずれか1つに記載の化合物。

【1320】

A52. 前記5～6員ヘテロアリアルは、各々が結合した原子（複数可）を含む前記5～6員ヘテロアリアルに縮合された5～6員シクロアルキルを形成するように組み合わせられる2個の独立した R^{8A} 置換基で置換されている、実施形態A51に記載の化合物。

【1321】

A53. 前記5～6員ヘテロアリアルは、各々が結合した原子（複数可）を含む前記5～6員ヘテロアリアルに縮合された5～6員ヘテロシクロアルキルを形成するように組み合わせられる2個の独立した R^{8A} 置換基で置換されている、実施形態A51に記載の化合物。

【1322】

A54. 前記2個の R^{8A} 置換基は、組み合わせさせて、2,3-ジヒドロピラゾロ[5,1-b]オキサゾリル環を形成する、実施形態A53に記載の化合物。

【1323】

A55. 前記5～6員ヘテロアリアルは、ピラゾリルである、実施形態A54に記載の化合物。

【1324】

A56. R^{8A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群から独立して選択される、実施形態A51に記載の化合物。

【1325】

A57. R^{8A} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、3～5員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群から独立して選択される、実施形態A51または実施形態A56に記載の化合物。

【1326】

A58. R^{8A} は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、またはシクロブトキシからなる群から独立して選択される、実施形態A51～A57のいずれか1つに記載の化合物。

【1327】

A59. Xは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

10

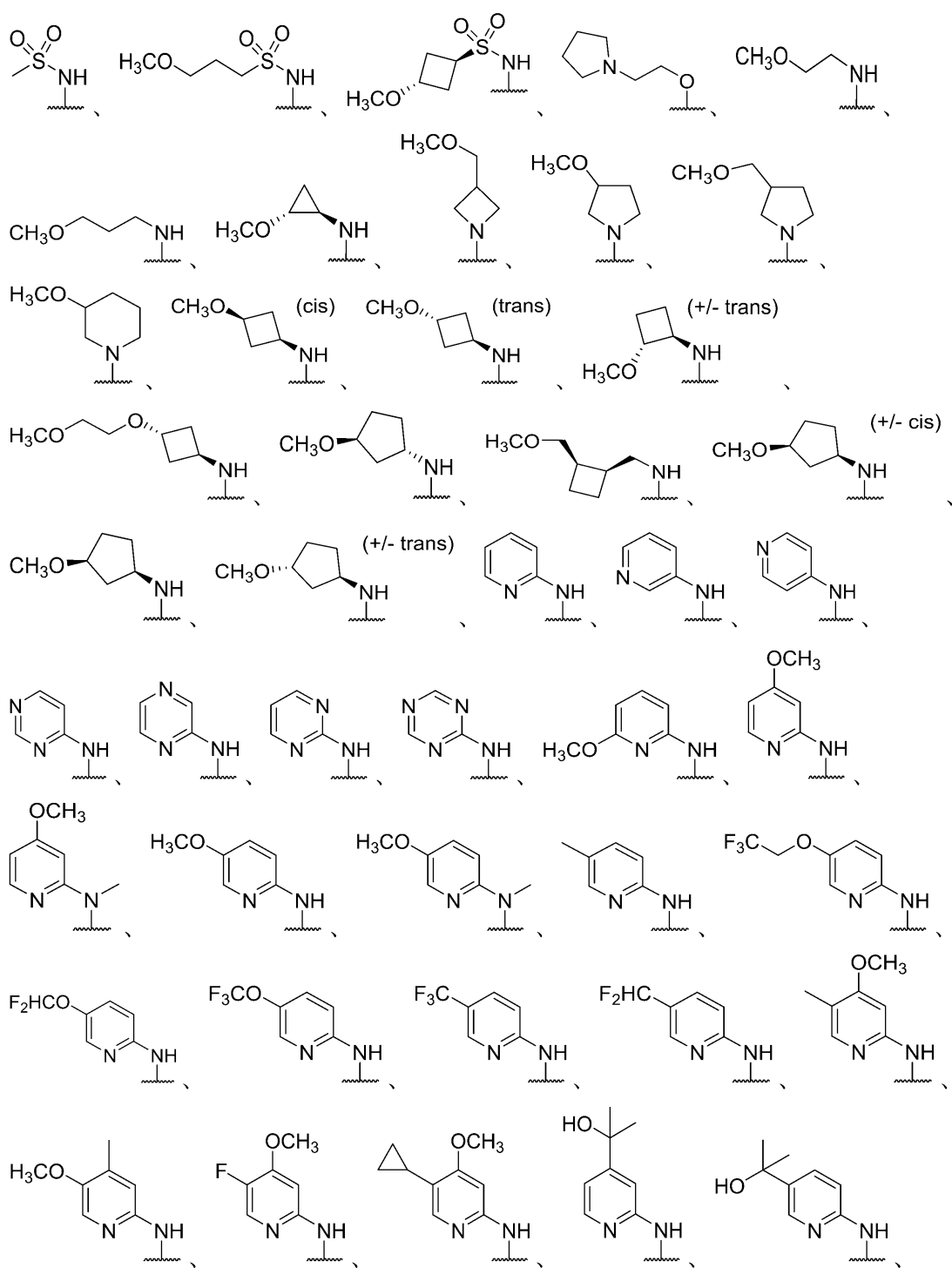
20

30

40

50

【化 1 9 1】



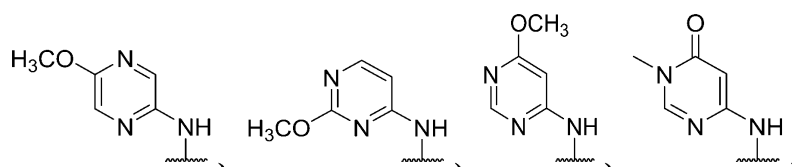
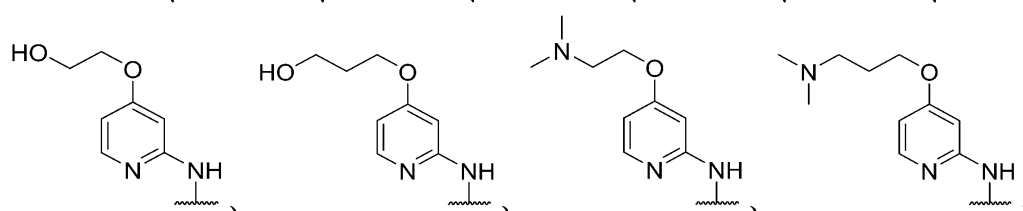
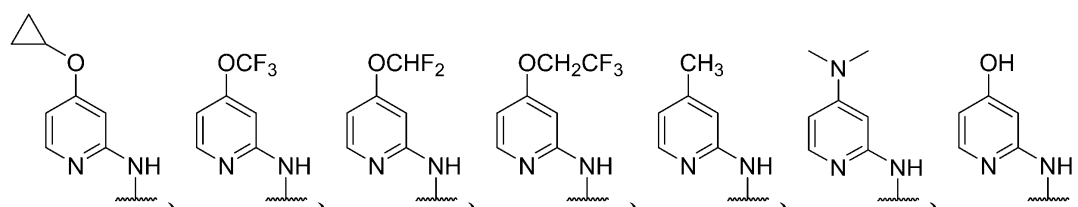
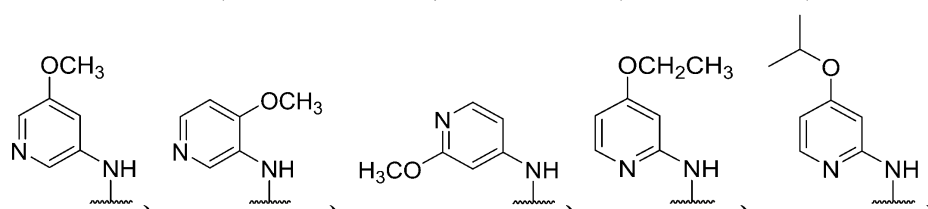
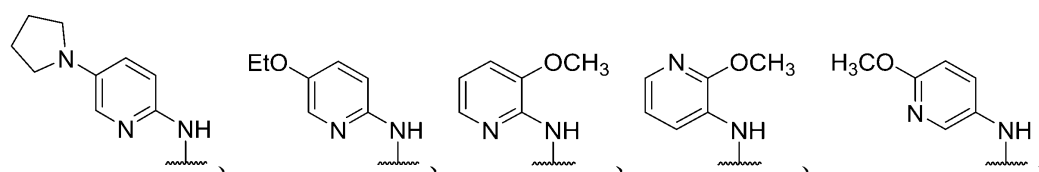
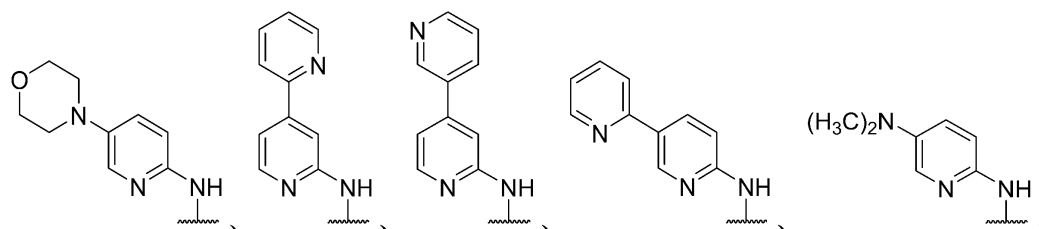
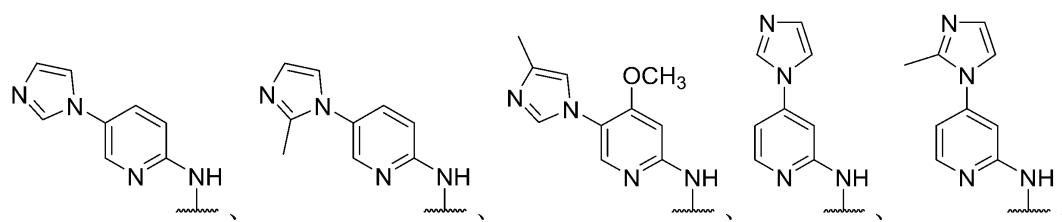
10

20

30

40

50



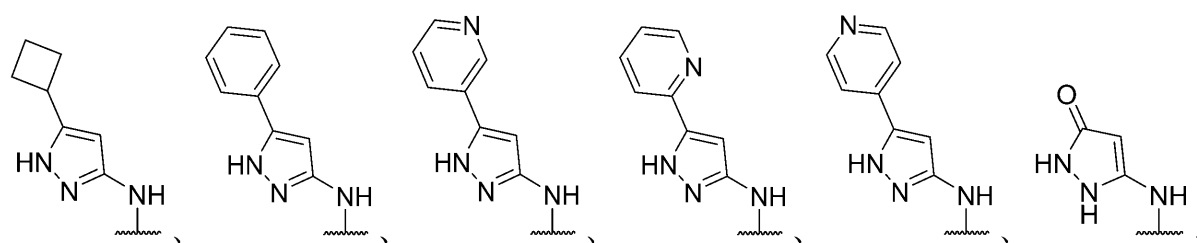
10

20

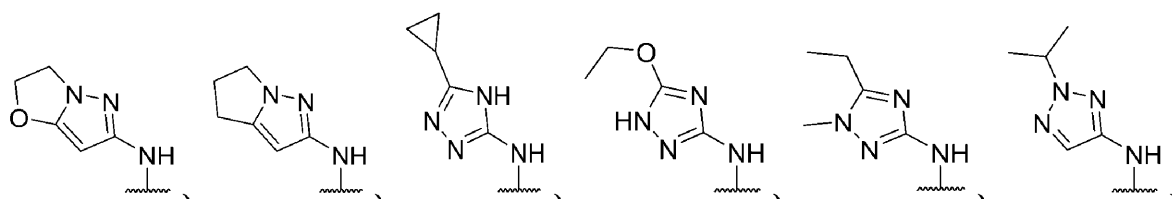
30

40

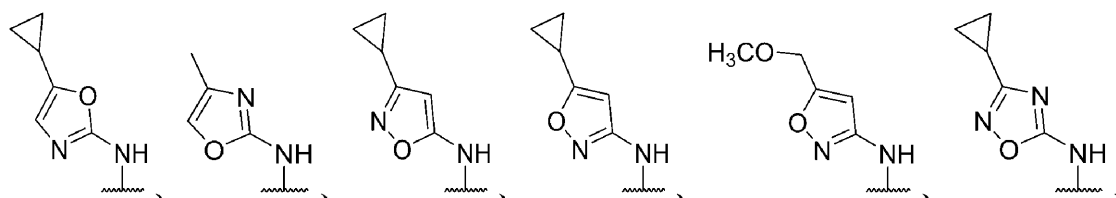
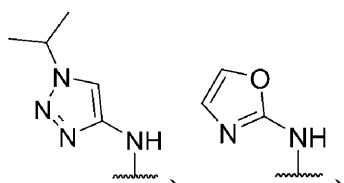
50



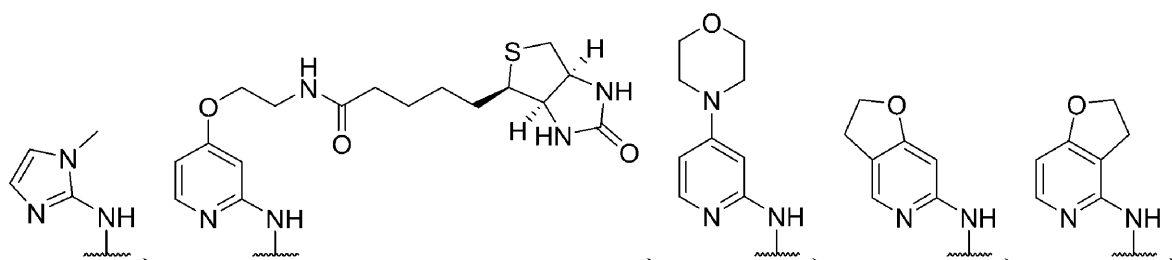
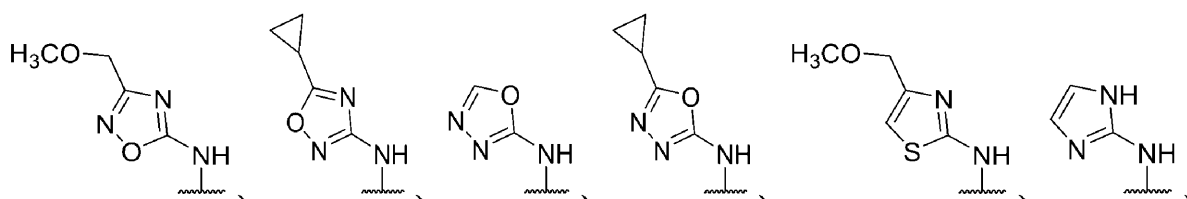
50



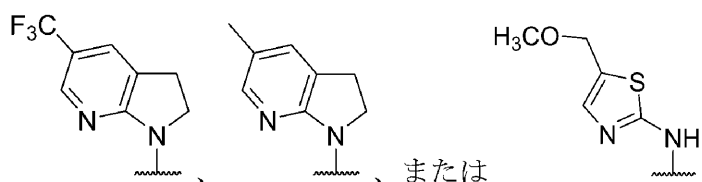
10



20



30



、または

である、実施形態 A 1 ~ A 58 のいずれか 1 つに記載の化合物。

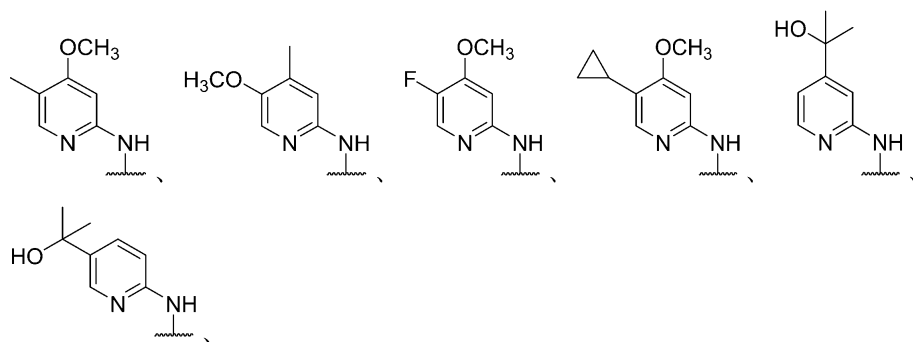
【1328】

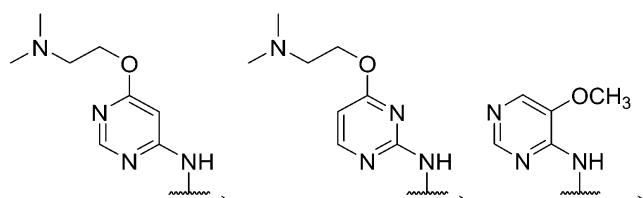
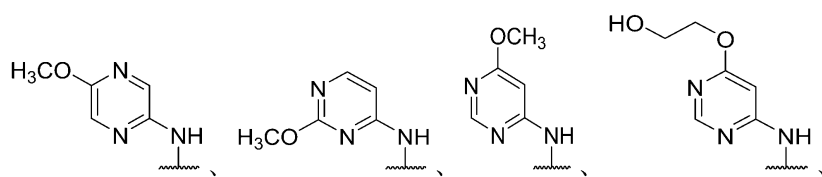
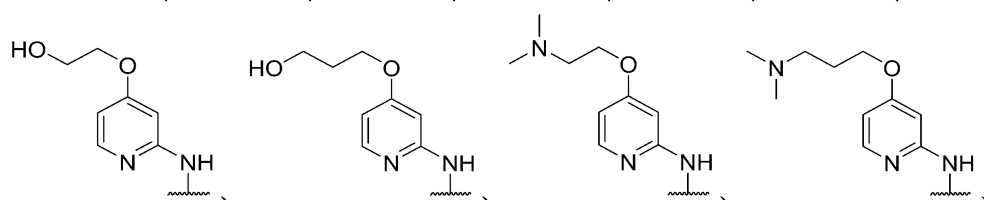
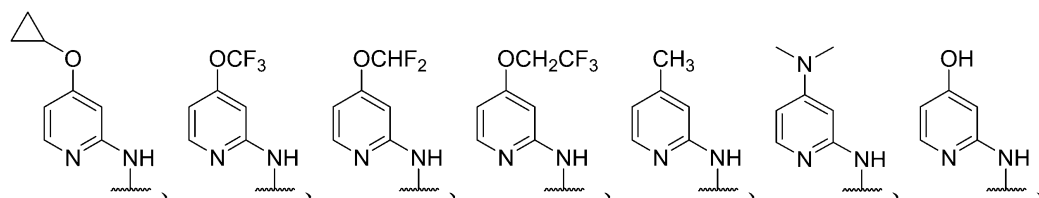
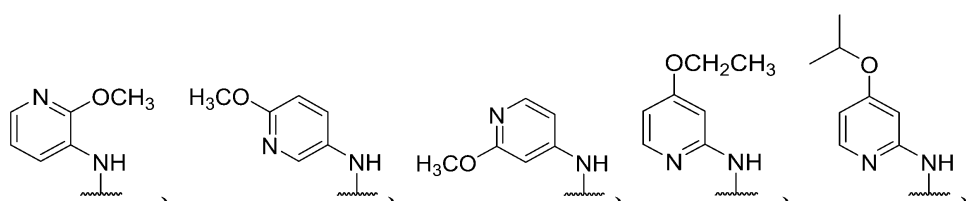
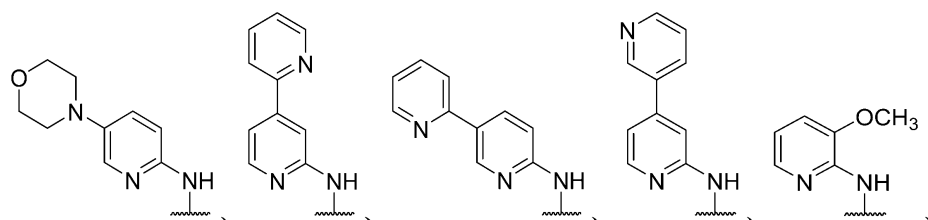
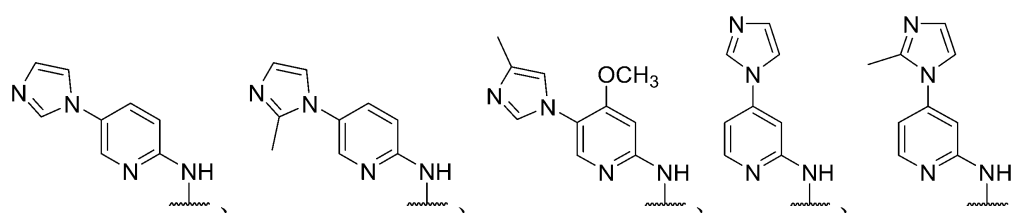
40

A 60 . X は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、

50

10





10

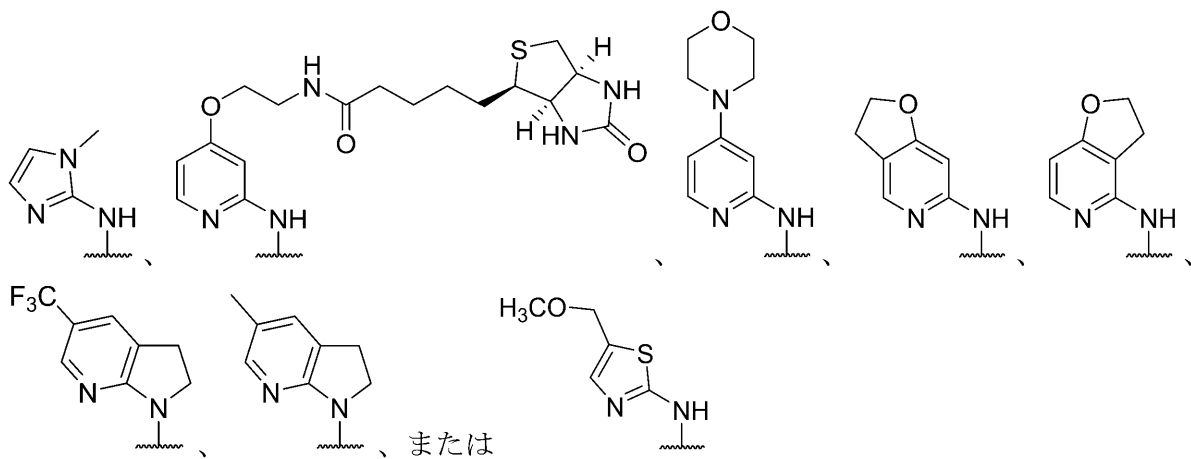
20

30

40

50





10

である、実施形態 A 59 に記載の化合物。

【1329】

A 61. $R^3 A$ は、 C_1-4 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $-(CO)R^{11A}$ 、または $-C(O)NR^{12A}R^{13A}$ であり、前記 C_1-4 アルキル、 C_3-6 シクロアルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、フェニル、または 5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ独立して、1～3 個の $R^9 A$ 置換基で任意に置換されている、実施形態 A 1～A 60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【1330】

A 62. $R^9 A$ は、 C_1-4 アルキル、 C_3-5 シクロアルキル、 $-(CO)R^{11A}$ 、 C_1-4 ヒドロキシアルキル、 C_1-4 ヘテロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、 C_1-4 アルコキシ、または C_3-5 シクロアルコキシからなる群から独立して選択される、実施形態 A 61 に記載の化合物。

【1331】

A 63. $R^9 A$ は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 $-(CO)R^{11A}$ 、 C_2-3 ヒドロキシアルキル、 C_2-4 ヘテロアルキル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、イミダゾリル、またはピペリジニルからなる群から独立して選択される、実施形態 A 61 または実施形態 A 62 に記載の化合物。

30

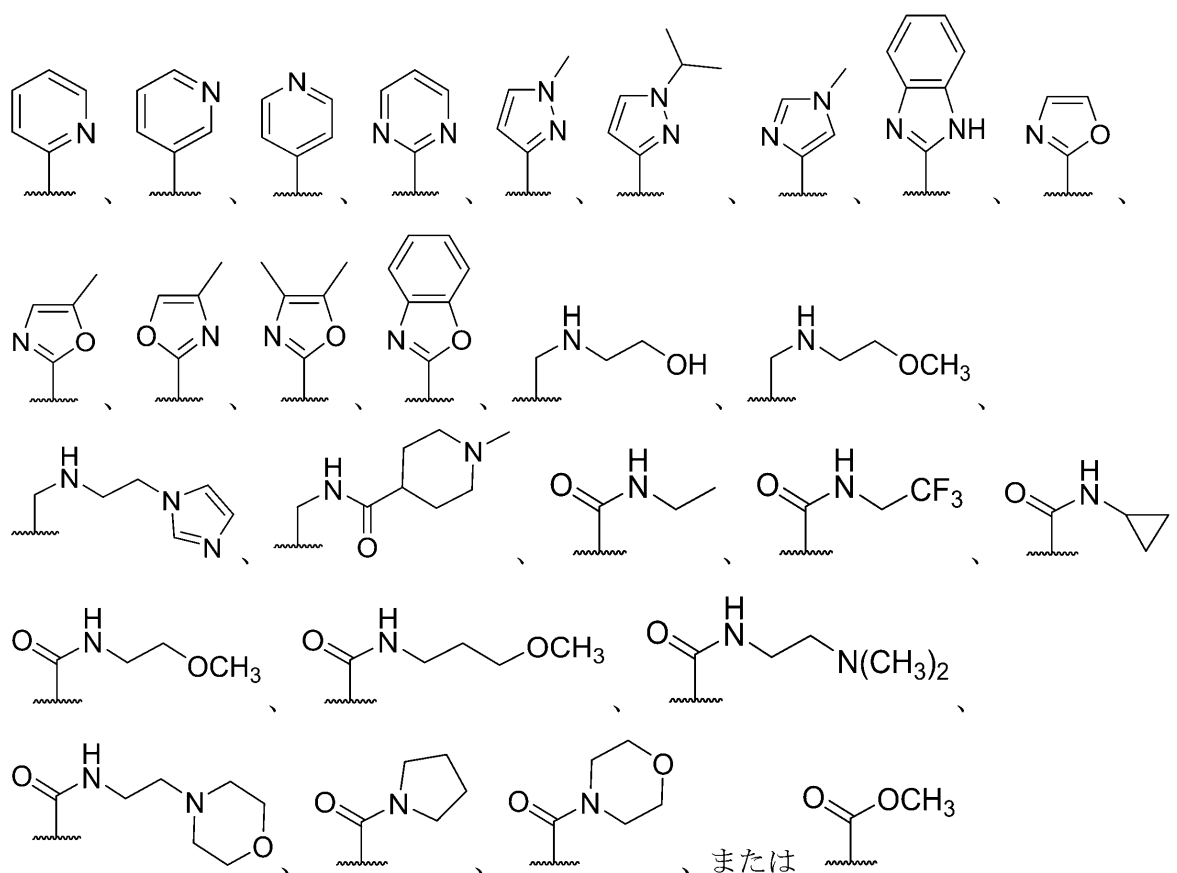
【1332】

A 64. $R^3 A$ は、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、(4-メトキシ)-フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

40

50

【化 1 9 3】



10

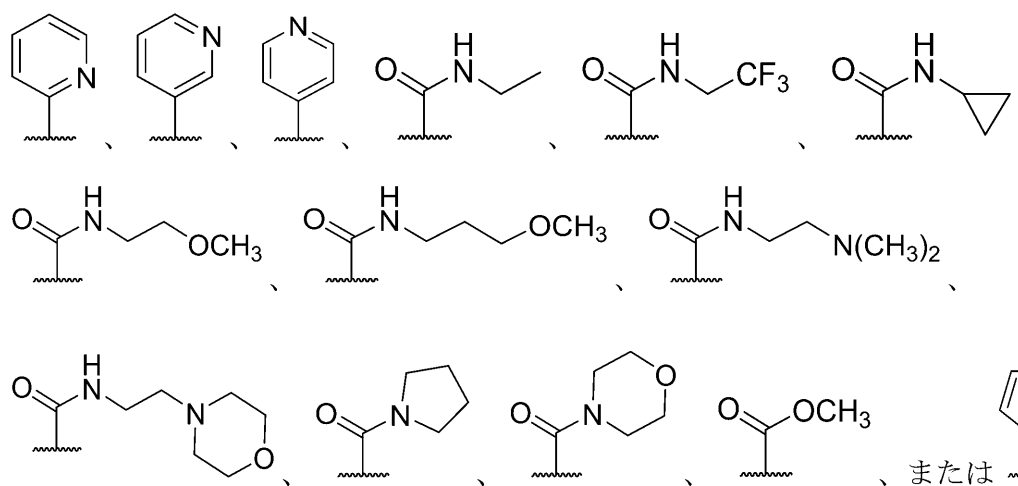
20

である、実施形態 A 1 ～ A 6 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 3 3】

A 6 5. $R^3 A$ は、 $-CH_3$ 、非置換フェニル、イソプロピル、シクロプロピル、

【化 1 9 4】



40

である、実施形態 A 6 4 に記載の化合物。

【1 3 3 4】

A 6 6. $R^4 A$ は、フェニルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリアルであり、前記フェニルまたは 5 ～ 10 員ヘテロアリアルは、それぞれ独立して、1 ～ 3 個の $R^{10} A$ 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した $R^{10} A$ 置換基は、組み合わせさせて、各々が結

50

合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 A 1～A 65 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1335】

A 67. R^{4A} は、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換されたフェニルであり、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 A 1～A 66 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1336】

A 68. R^{4A} は、1～3 個の R^{10A} 置換基で任意に置換された 5～6 員ヘテロアリールであり、任意に 2 個の独立した R^{10A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5～6 員シクロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 A 1～A 66 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【1337】

A 69. R^{10A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または 5～6 員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される、実施形態 A 66～A 68 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1338】

A 70. R^{10A} は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、3～5 員ヘテロシクロアルキル、 $-OH$ 、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-5} シクロアルコキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、または $-NR^{12A}R^{13A}$ からなる群から独立して選択される、実施形態 A 66～A 69 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【1339】

A 71. R^{10A} は、ハロ、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{2-3} ヒドロキシアルキル、 C_{2-4} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、 C_{1-4} ハロアルコキシ、または $-NR^{12A}R^{13A}$ からなる群から独立して選択される、実施形態 A 66～A 70 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【1340】

A 72. R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-5} シクロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル、 C_{1-4} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-4} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、実施形態 A 69～A 71 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1341】

A 73. R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、メトキシ、またはエトキシからなる群からそれぞれ独立して選択される、実施形態 A 69～A 72 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1342】

A 74. R^{12A} 及び R^{13A} は、水素またはメチルからなる群からそれぞれ独立して選択される、実施形態 A 69～A 73 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【1343】

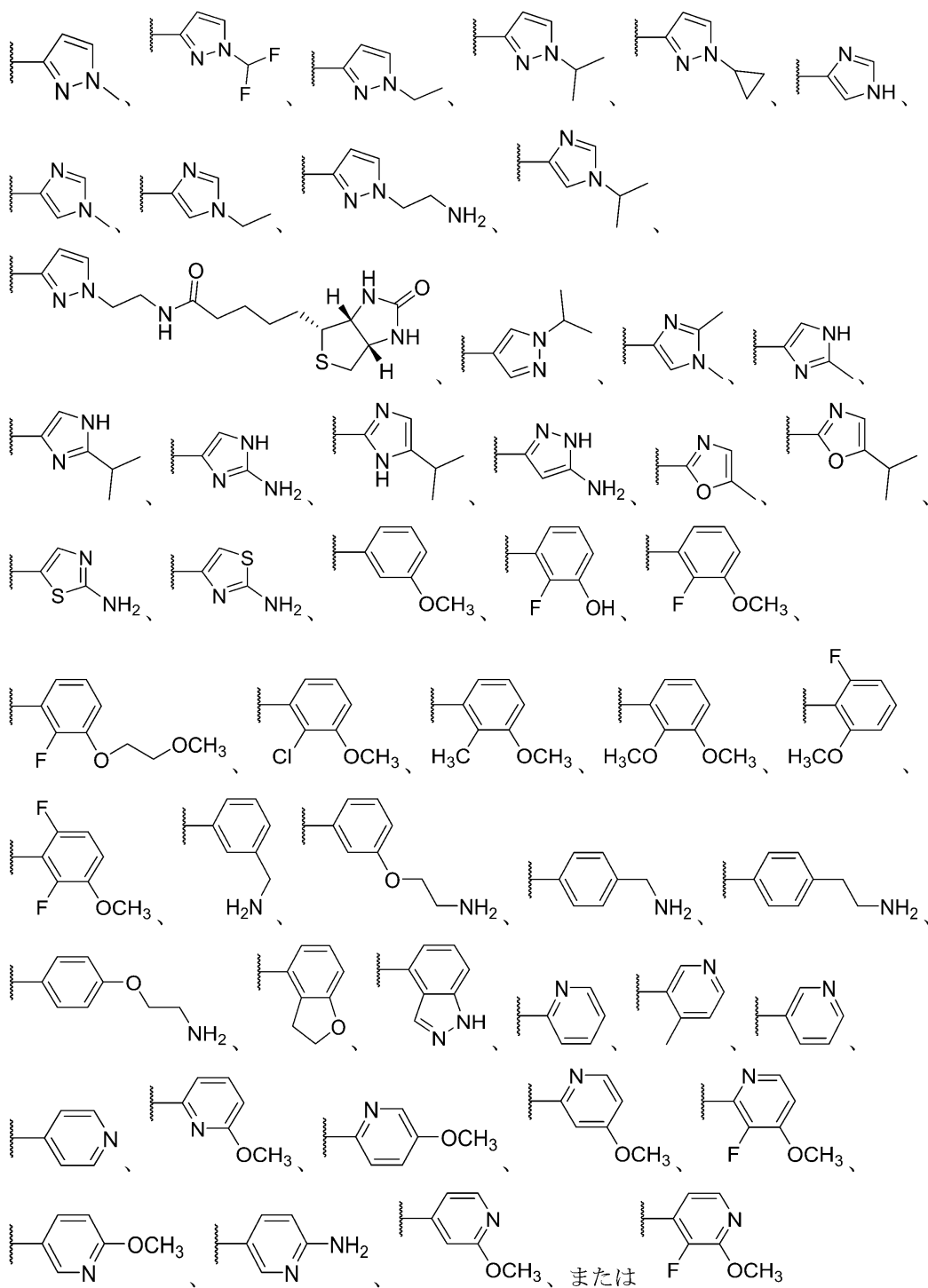
A 75. R^{12A} 及び R^{13A} は、それぞれ水素である、実施形態 A 69～A 74 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1344】

A 76. R^{4A} は、水素、非置換フェニル、

50

【化 1 9 5】



10

20

30

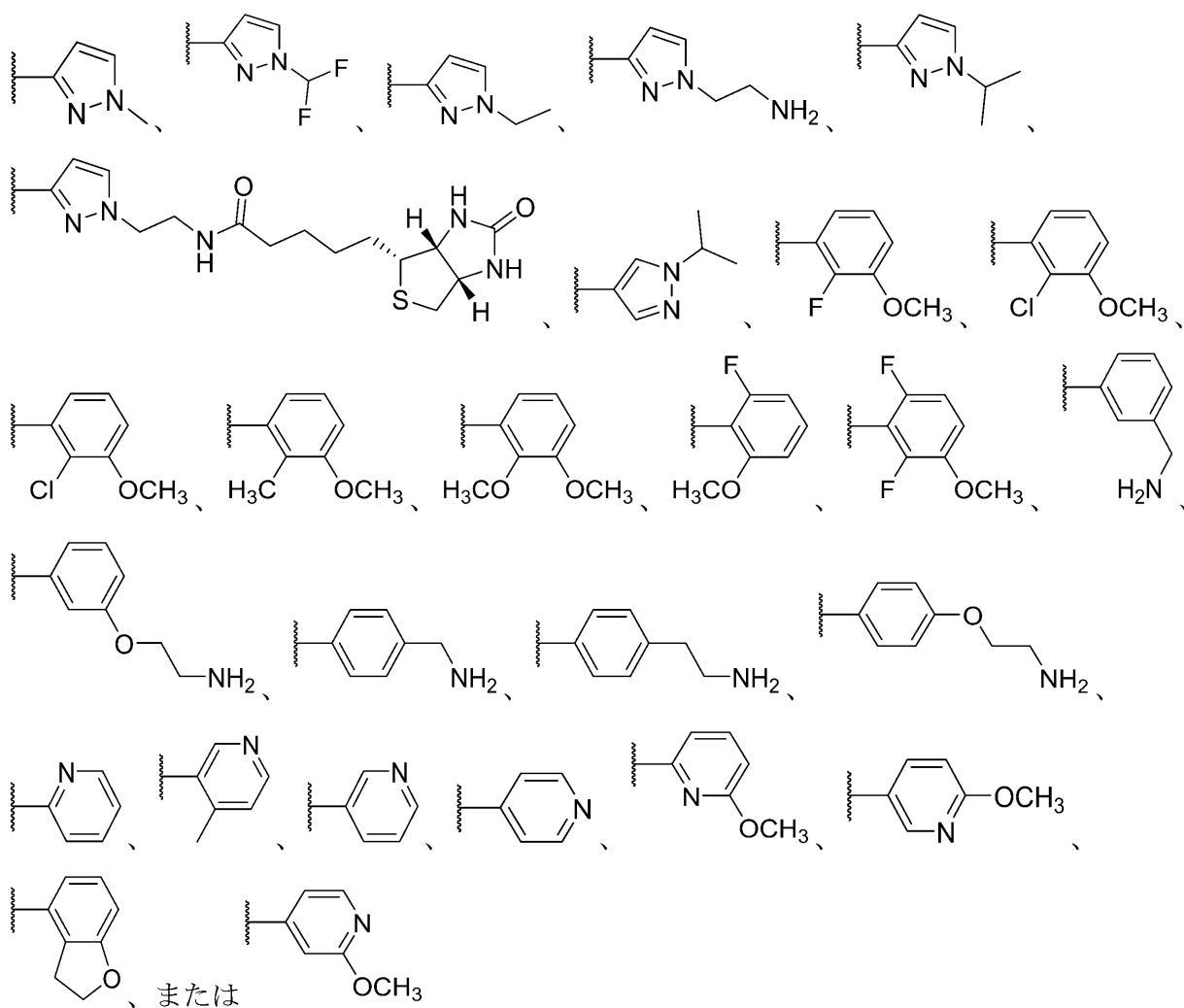
40

である、実施形態 A 1 ~ A 7 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 4 5】

A 7 7 . R ^{4 A} は、水素、非置換フェニル、

【化 1 9 6】



10

20

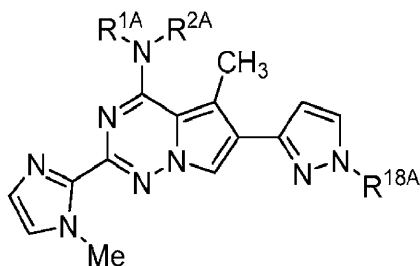
30

である、実施形態 A 7 6 に記載の化合物。

【 1 3 4 6】

A 7 8 . 式 I I a (1) の化合物 :

【化 1 9 7】



式 I I a (1)

40

またはその薬学的に許容可能な形態（式中、

R^{1A} は、水素であり；

R^{2A} は、5 または 6 員ヘテロアリールであり、前記 5 または 6 員ヘテロアリールは、1 ~ 3 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 ~ 6 員シクロアルキルまたは

50

5～6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{8A} は、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、 $-(CO)R^{11A}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、5～6員ヘテロアリール、ビオチンアミド、またはビオチン置換基からなる群から選択され；

R^{11A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または C_{1-6} ヘテロアルキルであり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、及び C_{1-6} ヘテロアルキルは、それぞれ独立して、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており；

R^{12A} 及び R^{13A} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル、 C_{1-6} ヘテロアルキル、 $-OH$ 、または C_{1-6} アルコキシからなる群からそれぞれ独立して選択され、または R^{12A} 及び R^{13A} は、組み合わせあって、それらがいずれも結合した窒素原子を含む5または6員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{18A} は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルである）。

【1347】

A79. R^{18A} は、メチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルである、実施形態A78に記載の化合物。

【1348】

A80. R^{18A} は、メチルである、実施形態A79に記載の化合物。

【1349】

A81. R^{18A} は、エチルである、実施形態A79に記載の化合物。

【1350】

A82. R^{18A} は、イソプロピルである、実施形態A79に記載の化合物。

【1351】

A83. R^{18A} は、シクロプロピルである、実施形態A79に記載の化合物。

【1352】

A84. R^{8A} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または C_{3-6} シクロアルコキシ、 $-NR^{12A}R^{13A}$ 、または5～6員ヘテロアリールからなる群から選択される、実施形態A78～A83のいずれか1つに記載の化合物。

【1353】

A85. R^{2A} は、ピリジル、ピリミジル、ピラジル、またはピラゾリルであり、前記ピリジル、ピリミジル、ピラジル、またはピラゾリルは、1～3個の R^{8A} 置換基で任意に置換されており、任意に2個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わせあって、各々が結合した原子（複数可）を含む5～6員シクロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態A78～A84のいずれか1つに記載の化合物。

【1354】

A86. R^{2A} は、1～2個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピリジルである、実施形態A85に記載の化合物。

【1355】

A87. R^{2A} は、

10

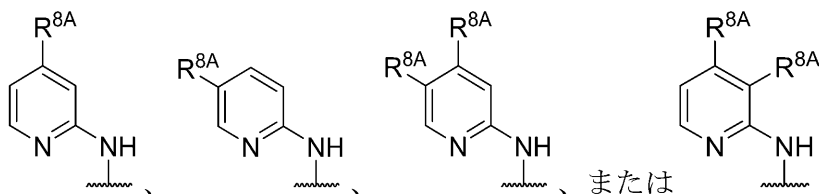
20

30

40

50

【化 1 9 8】



または

である、実施形態 A 8 6 に記載の化合物。

10

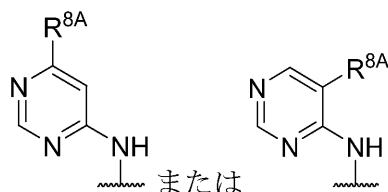
【1 3 5 6】

A 8 8. R^{2A} は、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピリミジルである、実施形態 A 8 5 に記載の化合物。

【1 3 5 7】

A 8 9. R^{2A} は、

【化 1 9 9】



または

20

である、実施形態 A 8 8 に記載の化合物。

【1 3 5 8】

A 9 0. R^{2A} は、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピラジルである、実施形態 A 8 5 に記載の化合物。

【1 3 5 9】

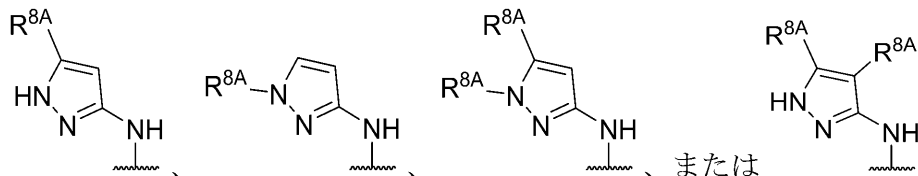
A 9 1. R^{2A} は、1～2 個の R^{8A} 置換基で任意に置換されたピラゾリルである、実施形態 A 8 5 に記載の化合物。

30

【1 3 6 0】

A 9 2. R^{2A} は、

【化 2 0 0】



または

40

である、実施形態 A 9 1 に記載の化合物。

【1 3 6 1】

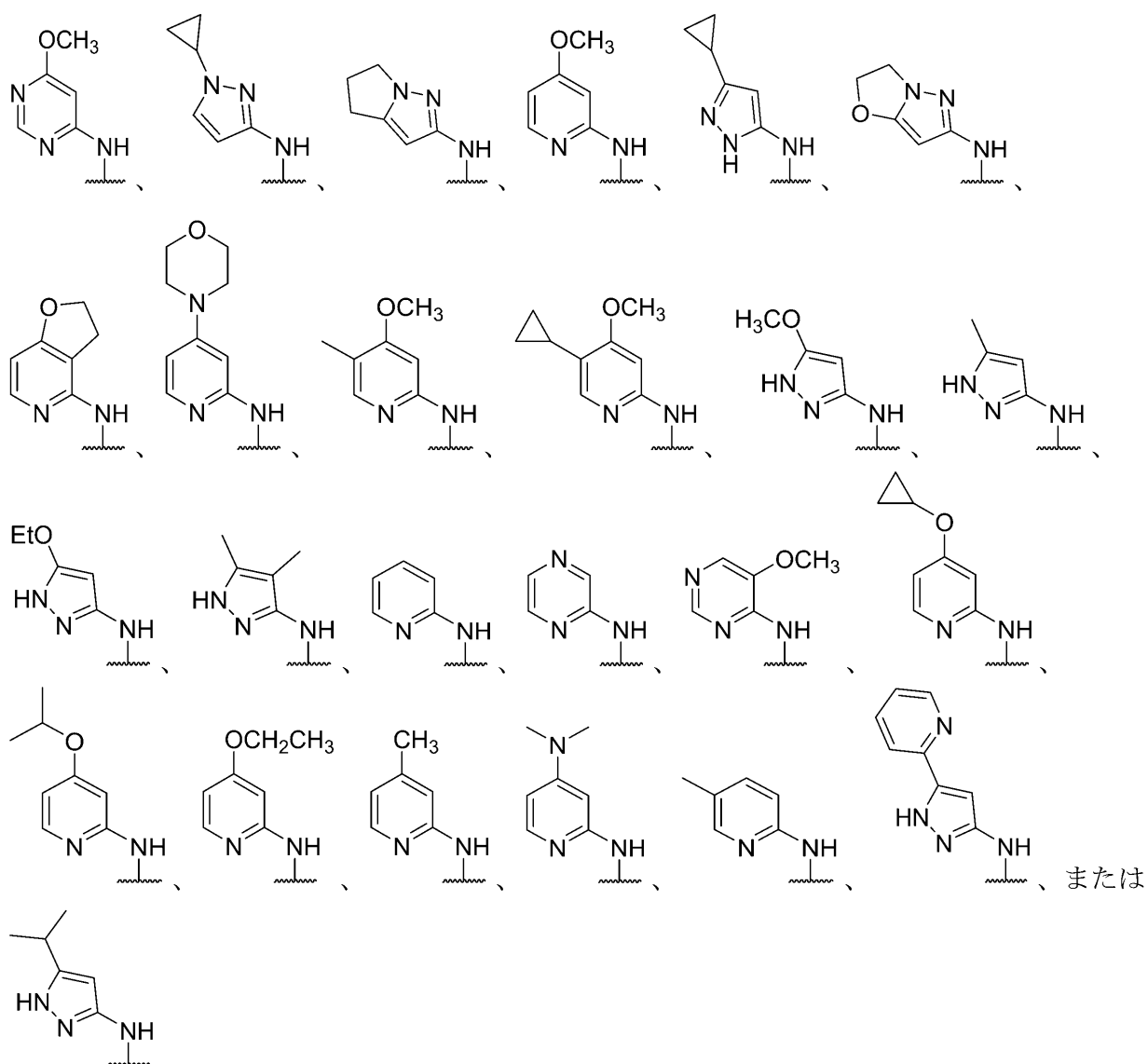
A 9 3. 2 個の独立した R^{8A} 置換基は、組み合わさって、各々が結合した原子（複数可）を含む 5 員シクロアルキルまたは 5 員ヘテロシクロアルキルを形成する、実施形態 A 8 5～A 9 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 6 2】

A 9 4. R^{1A} 及び R^{2A} は、それらが結合した窒素と一緒に、

50

【化 2 0 1】



10

20

30

の構造を有する、実施形態 A 7 8 ~ A 9 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

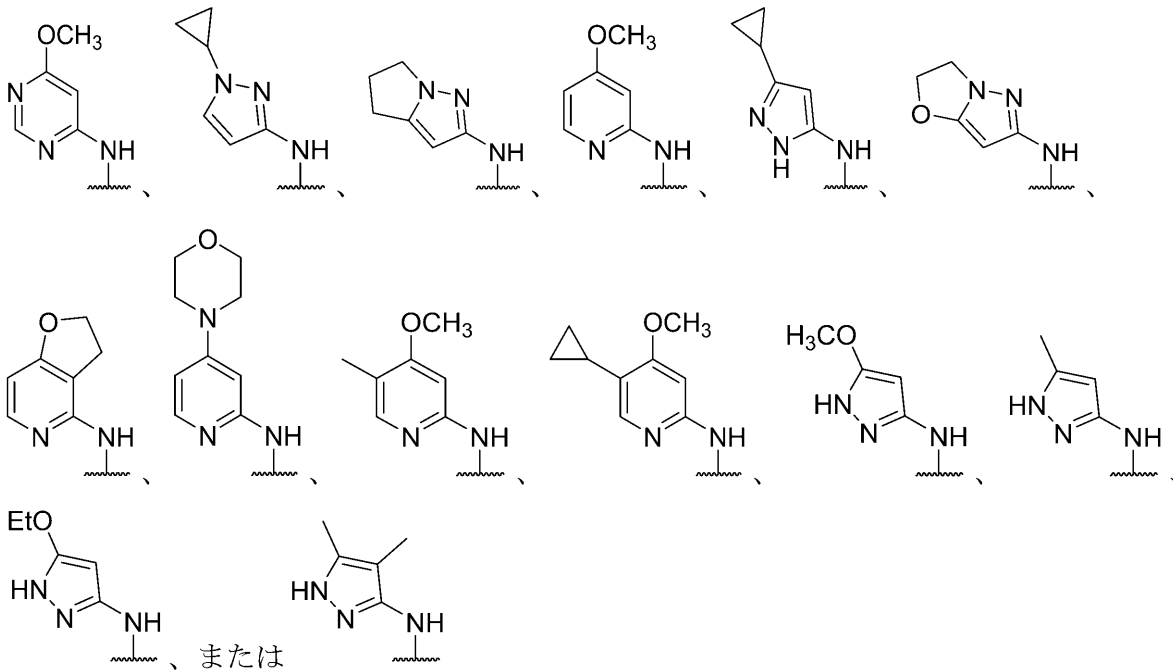
【 1 3 6 3】

A 9 5 . $R^1 A$ 及び $R^2 A$ は、それらが結合した窒素と一緒に、

40

50

【化 2 0 2】



10

20

の構造を有する、実施形態 A 7 8 ~ A 9 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 6 4】

A 9 6 . 前記化合物は、化合物 6、5 7、5 8、6 2、6 3、6 4、6 8、8 4、9 1、1 0 0、1 0 2、1 0 4、1 0 7、1 2 4、1 2 6、1 3 6、1 3 7、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 4 4、1 4 5、1 5 7、2 2 1、2 2 2、2 2 6、2 3 5、2 3 8、2 5 2、2 5 5、2 6 0、2 6 5、2 6 7、及び 2 6 8 からなる群から選択される、実施形態 A 7 8 ~ A 9 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 6 5】

A 9 7 . 前記化合物は、化合物 6、8 4、1 0 0、1 0 2、1 0 4、1 2 4、2 2 1、2 2 2、2 3 5、2 3 8、2 5 2、2 5 5、2 6 0、及び 2 6 7 からなる群から選択される、実施形態 A 7 8 ~ A 9 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 6 6】

A 9 8 . 前記化合物は、1, 0 0 0 g / m o l 以下の MW を有する、実施形態 A 1 ~ A 9 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 6 7】

A 9 9 . 前記化合物は、9 0 0 g / m o l 以下、8 0 0 g / m o l 以下、7 0 0 g / m o l 以下、6 0 0 g / m o l 以下、または 5 0 0 g / m o l 以下の MW を有する、実施形態 A 1 ~ A 9 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 6 8】

A 1 0 0 . 前記化合物は、6 0 0 g / m o l 以下の MW を有する、実施形態 A 1 ~ A 9 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 6 9】

A 1 0 1 . 前記化合物は、5 0 0 g / m o l 以下の MW を有する、実施形態 A 1 ~ A 1 0 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 7 0】

A 1 0 2 . 前記化合物は、化合物 1、2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7、1 8、1 9、2 0、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、2 6、2 7、2 8、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 4、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 5、4 6、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、

30

40

50

52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、275、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、請求項A1～A101のいずれか1つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【1371】

A103. 前記化合物は、化合物6、17、22、32、34、37、42、43、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、167、169、170、172、173、174、175、176、177、178、179、186、187、188、196、200、202、208、211、212、213、214、215、216、217、220、221、222、223、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A102のいずれか1つに記載の化合物。

【1372】

A104. 前記化合物は、化合物6、17、22、37、44、45、46、48、49、50、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、72、73、75、76、77、78、79、81、82、83、84、86、89、90、91、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、104、105、107、108、109、110、111、113、114、116、118、119、120、121、122、123、124、125、127、135、136、137、138、139、140、141、14

2、143、144、145、146、147、149、150、151、152、153、154、156、157、158、165、166、169、170、173、175、176、177、178、179、186、187、188、196、202、208、211、212、213、214、215、216、217、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、254、255、256、257、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A103のいずれか1つに記載の化合物。

10

【1373】

A105. 前記化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、36、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A104のいずれか1つに記載の化合物。

【1374】

A106. 前記化合物は、化合物3、4、20、23、26、29、30、31、32、33、34、42、43、53、58、67、93、203、209、210、219、266、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A105のいずれか1つに記載の化合物。

20

【1375】

A107. 前記化合物は、化合物49、68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、130、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A104のいずれか1つに記載の化合物。

30

【1376】

A108. 前記化合物は、化合物68、69、71、72、73、74、77、78、79、80、83、84、86、87、89、90、91、94、95、97、98、99、100、104、107、113、116、118、120、121、124、126、127、128、129、135、136、138、143、145、148、149、151、154、156、157、165、174、175、176、177、178、179、183、190、191、192、193、194、196、197、198、199、200、201、202、204、205、207、208、213、216、217、218、224、227、230、231、233、234、236、239、243、247、248、249、250、253、254、257、267、268、及び276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A104またはA107のいずれか1つに記載の化合物。

40

【1377】

A109. 前記化合物は、化合物17、20、23、25、29、30、31、32、33、34、42、203、209、210、219、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態

50

A 1 ～ A 1 0 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 7 8】

A 1 1 0 . 前記化合物は、化合物 1、2、1 8、1 9、2 1、4 7、4 8、4 9、5 0、5 1、5 7、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、7 6、7 7、7 8、7 9、8 0、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 1、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8、1 0 0、1 0 1、1 0 2、1 0 3、1 0 4、1 0 6、1 0 7、1 0 8、1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 8、1 1 9、1 2 2、1 2 4、1 2 5、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 3 0、1 3 5、1 3 6、1 3 7、1 3 8、1 4 3、1 4 5、1 4 9、1 5 1、1 5 6、1 5 7、1 5 8、1 6 5、1 6 6、1 6 9、1 7 0、1 7 3、1 7 4、1 7 5、1 7 6、1 7 8、1 7 9、1 8 7、1 9 0、1 9 1、1 9 2、1 9 3、1 9 4、1 9 5、1 9 6、2 0 4、2 0 5、2 0 7、2 0 8、2 1 3、2 1 7、2 1 8、2 2 1、2 2 2、2 2 4、2 2 6、2 2 7、2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 3 1、2 3 2、2 3 3、2 3 4、2 3 5、2 3 7、2 3 8、2 4 0、2 4 1、2 4 2、2 4 3、2 4 4、2 4 5、2 4 6、2 4 7、2 4 8、2 4 9、2 5 0、2 5 2、2 5 3、2 5 4、2 5 5、2 5 6、2 5 7、2 5 9、2 6 0、2 6 3、2 6 4、2 6 5、2 6 6、2 6 7、2 6 8、2 7 5、及び 2 7 6、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1 ～ A 1 0 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【1 3 7 9】

A 1 1 1 . 前記化合物は、化合物 2 7、2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 6、4 3、4 4、4 7、5 1、5 2、5 5、5 9、8 5、9 6、9 7、9 8、9 9、1 1 6、1 4 1、1 4 4、1 5 6、2 0 3、2 0 5、2 0 7、2 0 8、2 0 9、2 1 0、2 1 1、2 1 4、2 1 9、2 3 0、2 6 9、2 7 2、2 7 3、及び 2 7 4、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1 ～ A 1 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【1 3 8 0】

A 1 1 2 . 前記化合物は、化合物 2 9、3 0、3 1、3 2、3 3、3 6、4 4、4 7、5 9、8 5、9 7、9 8、9 9、1 1 6、1 4 1、1 4 4、1 5 6、2 0 3、2 0 5、2 0 7、2 0 8、2 0 9、2 1 0、2 1 1、2 1 4、2 1 9、2 3 0、2 6 9、2 7 2、2 7 3、及び 2 7 4、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1 ～ A 1 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【1 3 8 1】

A 1 1 3 . 前記化合物は、化合物 5 6、6 3、8 4、8 8、8 9、9 0、9 5、1 0 0、1 0 1、1 0 3、1 0 4、1 0 6、1 0 8、1 0 9、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 1 4、1 2 9、1 6 6、1 7 3、1 7 9、1 8 3、1 8 6、2 1 6、2 4 1、2 4 7、2 4 8、2 5 0、2 5 5、2 5 6、2 5 7、及び 2 6 6、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1 ～ A 1 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 8 2】

A 1 1 4 . 前記化合物は、化合物 2 9、3 0、3 2、3 3、及び 3 4、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1 ～ A 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【1 3 8 3】

A 1 1 5 . 前記化合物は、化合物 2 9、3 2、3 3、及び 3 4、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1 ～ A 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 8 4】

A 1 1 6 . 前記化合物は、化合物 2 9、3 2、及び 3 4、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1 ～ A 1 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 8 5】

50

A 1 1 7 . 前記化合物は、化合物 1、2、3、4、6、7、8、9、11、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 8 6】

A 1 1 8 . 前記化合物は、化合物 3、4、6、7、11、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 1 3 または A 1 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【1 3 8 7】

A 1 1 9 . 前記化合物は、化合物 3、6、7、13、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、46、47、51、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 1 3、A 1 1 7、または A 1 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【1 3 8 8】

A 1 2 0 . 前記化合物は、化合物 29、30、32、33、34、46、47、188、196、197、203、205、207、208、209、210、212、213、214、215、217、及び 220、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 8 9】

A 1 2 1 . 前記化合物は、化合物 29、32、33、34、46、207、及び 209、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 2 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 3 9 0】

A 1 2 2 . 前記化合物は、化合物 1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、93、及び 218、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 1 9 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【1 3 9 1】

A 1 2 3 . 前記化合物は、化合物 1、2、3、4、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 1 9 または A 1 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【1 3 9 2】

A 1 2 4 . 前記化合物は、化合物 1、2、3、7、8、12、13、14、15、16、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、31、35、36、42、43、44、45、51、53、54、55、56、59、60、61、62、63、64、65、66、67、69、70、71、72、及び 93、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 1 1 9、A 1 2 2 または A 1 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

50

【1393】

A 1 2 5. 前記化合物は、化合物 6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、45、46、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、213、214、217、219、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、270、271、274、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 124 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【1394】

A 1 2 6. 前記化合物は、化合物 6、13、22、26、29、30、32、33、34、42、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、61、62、63、64、65、68、72、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、149、156、157、158、165、169、170、173、174、175、176、196、203、209、210、213、217、219、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、253、255、257、263、264、265、266、267、268、269、270、271、274、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 125 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

30

【1395】

A 1 2 7. 前記化合物は、化合物 6、13、22、32、34、48、49、50、53、54、55、56、57、58、59、62、63、64、65、68、73、74、76、78、79、81、82、83、84、86、89、91、93、94、95、96、97、98、100、101、102、104、106、107、110、111、112、113、114、115、116、117、118、120、122、123、124、125、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、156、157、158、165、169、170、174、175、196、209、221、222、224、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、246、247、248、249、250、252、255、257、263、264、265、266、267、268、270、271、274、及び 276、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態 A 1～A 126 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【1396】

A 1 2 8. 前記化合物は、化合物 6、48、49、50、53、54、55、57、5

50

8、62、63、64、65、68、73、76、79、82、84、89、91、94、95、97、98、100、102、104、106、107、110、112、113、114、115、117、118、120、122、123、124、126、127、128、129、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、156、157、158、165、169、170、196、221、222、224、226、227、228、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、243、244、245、248、249、250、252、255、257、263、265、266、267、及び268、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A127のいずれか1つに記載の化合物。

10

【1397】

A129. 前記化合物は、化合物1、4、6、13、19、20、22、23、27、29、30、31、32、33、34、40、42、45、46、67、81、82、85、86、89、93、99、104、105、111、113、143、149、160、161、163、164、166、173、175、176、177、192、193、194、196、199、201、203、204、206、207、208、209、210、217、219、238、247、248、249、250、257、260、263、264、265、268、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A128のいずれか1つに記載の化合物。

20

【1398】

A130. 前記化合物は、化合物4、23、29、30、31、32、33、42、45、46、93、99、149、166、196、203、207、209、210、219、269、270、271、272、273、及び274、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A129のいずれか1つに記載の化合物。

【1399】

A131. 前記化合物は、化合物53、55、57、58、84、91、100、102、116、118、124、137、141、142、145、158、221、222、255、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A130のいずれか1つに記載の化合物。

30

【1400】

A132. 前記化合物は、化合物91、102、118、及び255、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A131のいずれか1つに記載の化合物。

【1401】

A133. 前記化合物は、化合物6、102、104、124、126、128、129、137、141、142、144、145、156、157、224、226、227、235、238、248、255、265、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A132のいずれか1つに記載の化合物。

40

【1402】

A134. 前記化合物は、化合物6、58、84、100、102、104、124、221、222、235、238、252、255、及び267、またはその薬学的に許容可能な形態からなる群から選択される、実施形態A1～A133のいずれか1つに記載の化合物。

【1403】

A135. 前記化合物の前記薬学的に許容可能な形態は、前記化合物の異性体、同位体バリエーション、薬学的に許容可能な塩、多形、または溶媒和物である、実施形態A1～A134のいずれか1つに記載の化合物。

50

【1404】

A136. 前記化合物の前記薬学的に許容可能な形態は、塩形態を除く、実施形態A1～A134のいずれか1つに記載の化合物。

【1405】

A137. 前記化合物の前記異性体は、前記化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマーである、実施形態A1～A136のいずれか1つに記載の化合物。

【1406】

A138. 前記化合物は、前記化合物の互変異性体である、実施形態A1～A137のいずれか1つに記載の化合物。

【1407】

A139. 前記化合物は、ラセミ体またはジアステレオマーの混合物である、実施形態A1～A138のいずれか1つに記載の化合物。

【1408】

A140. 前記化合物は、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマーである、実施形態A1～A138のいずれか1つに記載の化合物。

【1409】

A141. 前記化合物は、(R)－エナンチオマーである、実施形態A140に記載に記載の化合物。

【1410】

A142. 前記化合物は、前記(R)－エナンチオマーの10%超のエナンチオマー過剰を有する、実施形態A140または実施形態A141に記載の化合物。

【1411】

A143. 前記化合物は、前記(R)－エナンチオマーの15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、98%以上、または99%以上のエナンチオマー過剰を有する、実施形態A140～A142のいずれか1つに記載の化合物。

【1412】

A144. 前記化合物は、前記(R)エナンチオマーの約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%のエナンチオマー過剰を有する、実施形態A140～A143のいずれか1つに記載の化合物。

【1413】

A145. 前記化合物は、(S)－エナンチオマーである、実施形態A140に記載に記載の化合物。

【1414】

A146. 前記化合物は、前記(S)－エナンチオマーの10%超のエナンチオマー過剰を有する、実施形態A140または実施形態A145に記載の化合物。

【1415】

A147. 前記化合物は、前記(S)－エナンチオマーの15%以上、20%以上、25%以上、30%以上、35%以上、40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、98%以上、または99%以上のエナンチオマー過剰を有する、実施形態A140、A145、またはA146のいずれか1つに記載の化合物。

【1416】

A148. 前記化合物は、前記(S)エナンチオマーの約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99%のエナンチオマー過剰を有する、実施形態A140、またはA145～A147のいずれか1つに記載の化合物。

【1417】

10

20

30

40

50

A 1 4 9 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、R a s スーパーファミリー活性アッセイに従ってR a s スーパーファミリー活性の調節剤である、実施形態 A 1 ~ A 1 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 1 8】

A 1 5 0 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、1 つ以上の G T P アーゼの R a s スーパーファミリー活性を R a s スーパーファミリー活性アッセイに従って 2 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上調節する、実施形態 A 1 4 9 に記載の化合物。

【1 4 1 9】

A 1 5 1 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って阻害する、実施形態 A 1 ~ A 1 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 2 0】

A 1 5 2 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上阻害する、実施形態 A 1 5 1 に記載の化合物。

【1 4 2 1】

A 1 5 3 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って活性化する、実施形態 A 1 ~ A 1 5 0 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 2 2】

A 1 5 4 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、E r k 1 / 2 のリン酸化を E r k 1 / 2 リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、9 5 % 以上、または 1 0 0 % 以上活性化する、実施形態 1 5 3 に記載の化合物。

【1 4 2 3】

A 1 5 5 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って阻害する、実施形態 A 1 ~ A 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 2 4】

A 1 5 6 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上阻害する、実施形態 A 1 5 5 に記載の化合物。

【1 4 2 5】

A 1 5 7 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って活性化する、実施形態 A 1 ~ A 1 5 4 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 2 6】

A 1 5 8 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、A k t のリン酸化を A k t リン酸化アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、9 5 % 以上、または 1 0 0 % 以上活性化する、実施形態 A 1 5 7 に記載の化合物。

【1 4 2 7】

A 1 5 9 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って阻害する、実施形態 A 1 ~ A 1 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 2 8】

10

20

30

40

50

A 1 6 0 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上阻害する、実施形態 A 1 5 9 に記載の化合物。

【1 4 2 9】

A 1 6 1 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って活性化する、実施形態 A 1 ~ A 1 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 3 0】

A 1 6 2 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、S m a d 2 / 3 のリン酸化を P h o s p h o - S m a d 2 / 3 阻害アッセイに従って 1 0 μ M で 5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、9 5 % 以上、または 1 0 0 % 以上活性化する、実施形態 A 1 6 1 に記載の化合物。

10

【1 4 3 1】

A 1 6 3 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K を J N K 活性化アッセイに従って阻害する、実施形態 A 1 ~ A 1 6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 3 2】

A 1 6 4 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K を J N K 活性化アッセイに従って 1 0 μ M で 2 5 % 以上、3 0 % 以上、3 5 % 以上、4 0 % 以上、4 5 % 以上、5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上阻害する、実施形態 A 1 6 3 に記載の化合物。

20

【1 4 3 3】

A 1 6 5 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K を J N K 活性化アッセイに従って活性化する、実施形態 A 1 ~ A 1 6 2 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 3 4】

A 1 6 6 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、J N K を J N K 活性化アッセイに従って 1 0 μ M で 2 5 % 以上、3 0 % 以上、3 5 % 以上、4 0 % 以上、4 5 % 以上、5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、9 5 % 以上、または 1 0 0 % 以上活性化する、実施形態 A 1 6 5 に記載の化合物。

30

【1 4 3 5】

A 1 6 7 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M A P K p 3 8 を M A P K p 3 8 活性化アッセイに従って阻害する、実施形態 A 1 ~ A 1 6 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 3 6】

A 1 6 8 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M A P K p 3 8 を M A P K p 3 8 活性化アッセイに従って 1 0 μ M で 2 5 % 以上、3 0 % 以上、3 5 % 以上、4 0 % 以上、4 5 % 以上、5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上、7 5 % 以上、8 0 % 以上、8 5 % 以上、9 0 % 以上、または 9 5 % 以上阻害する、実施形態 A 1 6 7 に記載の化合物。

40

【1 4 3 7】

A 1 6 9 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M A P K p 3 8 を M A P K p 3 8 活性化アッセイに従って活性化する、実施形態 A 1 ~ A 1 6 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【1 4 3 8】

A 1 7 0 . 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、M A P K p 3 8 を M A P K p 3 8 活性化アッセイに従って 1 0 μ M で 2 5 % 以上、3 0 % 以上、3 5 % 以上、4 0 % 以上、4 5 % 以上、5 0 % 以上、5 5 % 以上、6 0 % 以上、6 5 % 以上、7 0 % 以上

50

上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、95%以上、または100%以上活性化する、実施形態A169に記載の化合物。

【1439】

A171. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って阻害する、実施形態A1～A170のいずれか1つに記載の化合物。

【1440】

A172. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MiaPaca2の増殖を増殖アッセイに従って1 μ M以下、0.9 μ M以下、0.8 μ M以下、0.75 μ M以下、0.7 μ M以下、0.6 μ M以下、0.5 μ M以下、0.4 μ M以下、0.3 μ M以下、0.25 μ M以下、0.2 μ M以下、0.15 μ M以下、または0.1 μ M以下のIC₅₀値で阻害する、実施形態A171に記載の化合物。

10

【1441】

A173. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って阻害する、実施形態A1～A172のいずれか1つに記載の化合物。

【1442】

A174. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、IL-6をIL-6定量アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する、実施形態A173に記載の化合物。

20

【1443】

A175. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF- α をTNF- α 定量アッセイに従って阻害する、実施形態A1～A174のいずれか1つに記載の化合物。

【1444】

A176. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、TNF- α をTNF- α 定量アッセイに従って10 μ Mで50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上阻害する、実施形態A175に記載の化合物。

【1445】

A177. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、マウス肝臓ミクロソーム代謝安定性アッセイに従ってマウス肝臓ミクロソームにおいて10分以上、20分以上、30分以上、40分以上、または50分以上の半減期を有する、実施形態A1～A176のいずれか1つに記載の化合物。

30

【1446】

A178. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、動力学的溶解度アッセイに従って2% DMSOを含むpH7.4緩衝液中で10 μ M以上、20 μ M以上、30 μ M以上、40 μ M以上、50 μ M以上、60 μ M以上、70 μ M以上、80 μ M以上、90 μ M以上、100 μ M以上、150 μ M以上、または200 μ M以上の動力学的溶解度を有する、実施形態A1～A177のいずれか1つに記載の化合物。

40

【1447】

A179. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って阻害する、実施形態A1～A178のいずれか1つに記載の化合物。

【1448】

A180. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、NCI-H358、A375、GP2d、BT549、またはMM.R1の増殖を増殖アッセイに従って50 nM以下、40 nM以下、30 nM以下、20 nM以下、10 nM以下、1 nM以下、0.1 nM以下、または0.01 nM以下のIC₅₀値で阻害する、実施形態A179に記載の化合物。

50

【1449】

A181. 前記化合物またはその薬学的に許容可能な形態は、MM. R1の増殖を増殖アッセイに従って1 nM以下、0.1 nM以下、または0.01 nM以下のIC₅₀値で阻害する、実施形態A180に記載の化合物。

【1450】

A182. 実施形態A1～A181のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な形態、及び薬学的に許容可能な担体、賦形剤または希釈剤を含む薬学的組成物。

【1451】

A183. Rasスーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、前記Rasスーパーファミリータンパク質を有効量の実施形態A1～A181のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

10

【1452】

A184. Rasスーパーファミリータンパク質を調節する方法であって、前記Rasスーパーファミリータンパク質を有効量の実施形態A182に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【1453】

A185. 前記Rasスーパーファミリータンパク質は、細胞に存在する、実施形態A183または実施形態A184に記載の方法。

【1454】

A186. 前記方法は、Rasスーパーファミリータンパク質を阻害する、実施形態A183～A185のいずれか1つに記載の方法。

20

【1455】

A187. 前記Rasスーパーファミリータンパク質は、Rasタンパク質、またはその変異体である、実施形態A183～A186のいずれか1つに記載の方法。

【1456】

A188. 前記Rasタンパク質は、DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; HRAS; KRAS; MRAS; NKIRASI; NKIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAPIA; RAPIB; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASLI1A; RASLI1B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS; またはRRAS2である、実施形態A187に記載の方法。

30

【1457】

A189. 前記Rasタンパク質は、HRAS; KRAS; もしくはNRAS、またはその変異体である、実施形態A187または実施形態A188に記載の方法。

【1458】

A190. 前記Rasタンパク質は、KRAS変異体である、実施形態A187～A189のいずれか1つに記載の方法。

【1459】

A191. 前記KRAS変異体は、KRAS G12D変異体、KRAS G12C変異体、またはKRAS Q61H変異体である、実施形態A190に記載の方法。

40

【1460】

A192. 前記Rasタンパク質は、HRASまたはその変異体である、実施形態A187～A189のいずれか1つに記載の方法。

【1461】

A193. 前記Rasタンパク質は、NRASまたはその変異体である、実施形態A187～A189のいずれか1つに記載の方法。

【1462】

A194. 前記Rasスーパーファミリータンパク質は、Racタンパク質、またはその変異体である、実施形態A183～A186のいずれか1つに記載の方法。

50

【1463】

A195. 前記Racタンパク質は、RAC1; RAC2; RAC3; RHOG、またはその変異体である、実施形態A194に記載の方法。

【1464】

A196. 前記Racタンパク質は、野生型RAC1である、実施形態A194または実施形態A195に記載の方法。

【1465】

A197. 前記Rasスーパーファミリータンパク質は、Rhoタンパク質、またはその変異体である、実施形態A183~A186のいずれか1つに記載の方法。

【1466】

A198. 前記Rhoタンパク質は、RHOA; RHOB; RHOBTB1; RHOBTB2; RHOBTB3; RHOC; RHOD; RHOF; RHOH; RHOJ; RHQQ; RHOU; RHOV; RND1; RND2; RND3; CDC42、またはその変異体である、実施形態A197に記載の方法。

【1467】

A199. 前記Rhoタンパク質は、野生型RHOAである、実施形態A197または実施形態A198に記載の方法。

【1468】

A200. 前記Rasスーパーファミリータンパク質は、Cdc42タンパク質、またはその変異体である、実施形態A183~A186のいずれか1つに記載の方法。

【1469】

A201. 前記Rasスーパーファミリータンパク質は、Rhebタンパク質、またはその変異体である、実施形態A183~A186のいずれか1つに記載の方法。

【1470】

A202. 前記Rasスーパーファミリータンパク質の前記接触は、細胞において行われる、実施形態A183~A201のいずれか1つに記載の方法。

【1471】

A203. 前記細胞は、対象におけるものである、実施形態A202に記載の方法。

【1472】

A204. 前記細胞は、哺乳動物細胞である、実施形態A202または実施形態A203に記載の方法。

【1473】

A205. 前記細胞は、ヒト細胞である、実施形態A202~A204のいずれか1つに記載の方法。

【1474】

A206. 前記対象は、がん罹患している、実施形態A203~A205のいずれか1つに記載の方法。

【1475】

A207. 前記調節は、がん罹患している対象において行われる、実施形態A183~A206のいずれか1つに記載の方法。

【1476】

A208. 前記がんは、固形腫瘍であり、または血液媒介腫瘍（または血液癌）である、実施形態A206または実施形態A207に記載の方法。

【1477】

A209. 前記がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である、実施形態A206~A208のいずれか1つに記載の方法。

【1478】

A210. 前記がんは、膵臓癌である、実施形態A209に記載の方法。

【1479】

10

20

30

40

50

- A 2 1 1 . 前記がんは、結腸癌である、実施形態 A 2 0 9 に記載の方法。
【 1 4 8 0 】
- A 2 1 2 . 前記がんは、トリプルネガティブ乳癌である、実施形態 A 2 0 9 に記載の方法。
【 1 4 8 1 】
- A 2 1 3 . 前記がんは、多発性骨髄腫である、実施形態 A 2 0 9 に記載の方法。
【 1 4 8 2 】
- A 2 1 4 . 前記がんは、R a s スーパーファミリータンパク質に依存性のがんである、実施形態 A 2 0 6 ～ A 2 1 3 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 8 3 】 10
- A 2 1 5 . 前記対象は、ヒトである、実施形態 A 2 0 2 ～ A 2 1 4 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 8 4 】
- A 2 1 6 . カスパーゼ活性を調節する方法であって、前記カスパーゼを有効量の実施形態 A 1 ～ A 1 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。
【 1 4 8 5 】
- A 2 1 7 . カスパーゼ活性を調節する方法であって、前記カスパーゼを有効量の実施形態 A 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。
【 1 4 8 6 】 20
- A 2 1 8 . 前記方法は、カスパーゼを活性化する、実施形態 A 2 1 6 または実施形態 A 2 1 7 に記載の方法。
【 1 4 8 7 】
- A 2 1 9 . 前記カスパーゼは、カスパーゼ 3、カスパーゼ 6、またはカスパーゼ 9 である、実施形態 A 2 1 6 ～ A 2 1 8 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 8 8 】
- A 2 2 0 . 前記カスパーゼの前記接触は、細胞において行われる、実施形態 A 2 1 6 ～ A 2 1 9 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 8 9 】
- A 2 2 1 . 前記調節カスパーゼ活性は、前記細胞のアポトーシスを誘導する、実施形態 A 2 2 0 に記載の方法。
【 1 4 9 0 】 30
- A 2 2 2 . 前記細胞は、対象におけるものである、実施形態 A 2 2 0 または A 2 2 1 に記載の方法。
【 1 4 9 1 】
- A 2 2 3 . 前記細胞は、哺乳動物細胞である、実施形態 A 2 2 0 ～ A 2 2 2 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 9 2 】
- A 2 2 4 . 前記細胞は、ヒト細胞である、実施形態 A 2 2 0 ～ A 2 2 3 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 9 3 】 40
- A 2 2 5 . 前記対象は、がんに罹患している、実施形態 A 2 2 0 ～ A 2 2 4 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 9 4 】
- A 2 2 6 . 前記調節は、がんに罹患している対象において行われる、実施形態 A 2 1 6 ～ A 2 2 5 のいずれか 1 つに記載の方法。
【 1 4 9 5 】
- A 2 2 7 . 前記がんは、固形腫瘍であり、または血液媒介腫瘍（または血液癌）である、実施形態 A 2 2 5 または実施形態 A 2 2 6 に記載の方法。
【 1 4 9 6 】 50

A 2 2 8 . 前記がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である、実施形態 A 2 2 5 ～ A 2 2 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 1 4 9 7 】

A 2 2 9 . 前記がんは、膵臓癌である、実施形態 A 2 2 8 に記載の方法。

【 1 4 9 8 】

A 2 3 0 . 前記がんは、結腸癌である、実施形態 A 2 2 8 に記載の方法。

【 1 4 9 9 】

A 2 3 1 . 前記がんは、トリプルネガティブ乳癌である、実施形態 A 2 2 8 に記載の方法。

10

【 1 5 0 0 】

A 2 3 2 . 前記がんは、多発性骨髄腫である、実施形態 A 2 2 8 に記載の方法。

【 1 5 0 1 】

A 2 3 3 . 前記対象は、ヒトである、実施形態 A 2 2 2 ～ A 2 3 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 1 5 0 2 】

A 2 3 4 . 対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有効量の実施形態 A 1 ～ A 1 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、がんを有する前記対象に投与することを含む、前記方法。

20

【 1 5 0 3 】

A 2 3 5 . 対象におけるがんを処置する方法であって、治療的有効量の実施形態 A 1 8 2 に記載の薬学的組成物をがんを有する前記対象に投与することを含む、前記方法。

【 1 5 0 4 】

A 2 3 6 . 前記がんは、固形腫瘍であり、または血液媒介腫瘍（または血液癌）である、実施形態 A 2 3 4 または実施形態 A 2 3 5 に記載の方法。

【 1 5 0 5 】

A 2 3 7 . 前記がんは、肝細胞癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、小腸癌、胆道癌、子宮内膜癌、皮膚癌（黒色腫）、子宮頸癌、尿路癌、膠芽腫、または多発性骨髄腫である、実施形態 A 2 3 4 ～ A 2 3 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【 1 5 0 6 】

A 2 3 8 . 前記がんは、膵臓癌である、実施形態 A 2 3 7 に記載の方法。

【 1 5 0 7 】

A 2 3 9 . 前記がんは、結腸癌である、実施形態 A 2 3 7 に記載の方法。

【 1 5 0 8 】

A 2 4 0 . 前記がんは、トリプルネガティブ乳癌である、実施形態 A 2 3 7 に記載の方法。

【 1 5 0 9 】

A 2 4 1 . 前記がんは、多発性骨髄腫である、実施形態 A 2 3 7 に記載の方法。

【 1 5 1 0 】

A 2 4 2 . 前記がんは、R a s スーパーファミリータンパク質に依存性のがんである、実施形態 A 2 3 4 ～ A 2 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【 1 5 1 1 】

A 2 4 3 . 前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R a s タンパク質、またはその変異体である、実施形態 A 2 4 2 に記載の方法。

【 1 5 1 2 】

A 2 4 4 . 前記 R a s タンパク質は、D I R A S I ; D I R A S 2 ; D I R A S 3 ; E R A S ; G E M ; H R A S ; K R A S ; M R A S ; N K I R A S I ; N K I R A S 2 ; N R A S ; R A L A ; R A L B ; R A P I A ; R A P I B ; R A P 2 A ; R A P 2 B ; R A P 2 C ; R A S D I ; R A S D 2 ; R A S L I O A ; R A S L I O B ; R A S L I I A ; R A S L I I B ; R A S L 1 2 ; R E M I ; R E M 2 ; R E R G ; R E R G L ; R R

50

A D ; R R A S ; または R R A S 2 である、実施形態 A 2 4 3 に記載の方法。

【 1 5 1 3 】

A 2 4 5 . 前記 R a s タンパク質は、H R A S ; K R A S ; もしくは N R A S 、またはその変異体である、実施形態 A 2 4 4 に記載の方法。

【 1 5 1 4 】

A 2 4 6 . 前記 R a s タンパク質は、K R A S 変異体である、実施形態 A 2 4 5 に記載の方法。

【 1 5 1 5 】

A 2 4 7 . 前記 K R A S 変異体は、K R a s G 1 2 D 変異体、K R a s G 1 2 C 変異体、または K R a s Q 6 1 H 変異体である、実施形態 A 2 4 6 に記載の方法。

【 1 5 1 6 】

A 2 4 8 . 前記 R a s タンパク質は、H R A S またはその変異体である、実施形態 A 2 4 5 に記載の方法。

【 1 5 1 7 】

A 2 4 9 . 前記 R a s タンパク質は、N R A S またはその変異体である、実施形態 A 2 4 5 に記載の方法。

【 1 5 1 8 】

A 2 5 0 . 前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R a c タンパク質、またはその変異体である、実施形態 A 2 4 2 に記載の方法。

【 1 5 1 9 】

A 2 5 1 . 前記 R a c タンパク質は、R A C 1 ; R A C 2 ; R A C 3 ; R H O G 、またはその変異体である、実施形態 A 2 5 0 に記載の方法。

【 1 5 2 0 】

A 2 5 2 . 前記 R a c タンパク質は、野生型 R A C 1 である、実施形態 A 2 5 1 に記載の方法。

【 1 5 2 1 】

A 2 5 3 . 前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R h o タンパク質、またはその変異体である、実施形態 A 2 4 2 に記載の方法。

【 1 5 2 2 】

A 2 5 4 . 前記 R h o タンパク質は、R H O A ; R H O B ; R H O B T B 1 ; R H O B T B 2 ; R H O B T B 3 ; R H O C ; R H O D ; R H O F ; R H O H ; R H O J ; R H O Q ; R H O U ; R H O V ; R N D 1 ; R N D 2 ; R N D 3 ; C D C 4 2 、またはその変異体である、実施形態 A 2 5 3 に記載の方法。

【 1 5 2 3 】

A 2 5 5 . 前記 R h o タンパク質は、野生型 R H O A である、実施形態 A 2 5 4 に記載の方法。

【 1 5 2 4 】

A 2 5 6 . 前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、C d c 4 2 タンパク質、またはその変異体である、実施形態 A 2 4 2 に記載の方法。

【 1 5 2 5 】

A 2 5 7 . 前記 R a s スーパーファミリータンパク質は、R h e b タンパク質、またはその変異体である、実施形態 A 2 4 2 に記載の方法。

【 1 5 2 6 】

A 2 5 8 . 前記投与は、前記対象のがん細胞におけるカスパーゼ活性を活性化する、実施形態 A 2 3 4 ~ A 2 4 0 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 1 5 2 7 】

A 2 5 9 . 前記活性化は、前記がん細胞のアポトーシスを誘導する、実施形態 A 2 5 8 に記載の方法。

【 1 5 2 8 】

A 2 6 0 . 前記対象は、ヒトである、実施形態 A 2 3 4 ~ A 2 5 9 のいずれか 1 つに記

10

20

30

40

50

載の方法。

【1529】

A261. E r k 1 / 2 活性を調節する方法であって、E r k 1 / 2 タンパク質を有効量の実施形態 A 1 ~ A 1 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【1530】

A262. E r k 1 / 2 活性を調節する方法であって、E r k 1 / 2 タンパク質を有効量の実施形態 A 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【1531】

A263. 前記方法は、前記 E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を阻害する、実施形態 A 2 6 1 または実施形態 A 2 6 2 に記載の方法。

10

【1532】

A264. 前記方法は、前記 E r k 1 / 2 タンパク質のリン酸化を活性化する、実施形態 A 2 6 1 または実施形態 A 2 6 2 に記載の方法。

【1533】

A265. A k t 活性を調節する方法であって、A k t タンパク質を有効量の実施形態 A 1 ~ A 1 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【1534】

A266. A k t 活性を調節する方法であって、A k t タンパク質を有効量の実施形態 A 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

20

【1535】

A267. 前記方法は、前記 A k t タンパク質のリン酸化を阻害する、実施形態 A 2 6 5 または実施形態 A 2 6 6 に記載の方法。

【1536】

A268. 前記方法は、前記 A k t タンパク質のリン酸化を活性化する、実施形態 A 2 6 5 または実施形態 A 2 6 6 に記載の方法。

【1537】

A269. S m a d 2 / 3 活性を調節する方法であって、S m a d 2 / 3 タンパク質を有効量の実施形態 A 1 ~ A 1 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

30

【1538】

A270. S m a d 2 / 3 活性を調節する方法であって、S m a d 2 / 3 タンパク質を有効量の実施形態 A 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【1539】

A271. 前記方法は、前記 S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を阻害する、実施形態 A 2 6 9 または実施形態 A 2 7 0 に記載の方法。

【1540】

A272. 前記方法は、前記 S m a d 2 / 3 タンパク質のリン酸化を活性化する、実施形態 A 2 6 9 または実施形態 A 2 7 0 に記載の方法。

40

【1541】

A273. J N K 活性を調節する方法であって、J N K タンパク質を有効量の実施形態 A 1 ~ A 1 8 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【1542】

A274. J N K 活性を調節する方法であって、J N K タンパク質を有効量の実施形態 A 1 8 2 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【1543】

A275. 前記方法は、前記 J N K タンパク質のリン酸化を阻害する、実施形態 A 2 7 3 または実施形態 A 2 7 4 に記載の方法。

50

【1544】

A276. 前記方法は、前記 JNK タンパク質のリン酸化を活性化する、実施形態 A273 または実施形態 A274 に記載の方法。

【1545】

A277. MAPK p38 活性を調節する方法であって、MAPK p38 タンパク質を有効量の実施形態 A1～A181 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

【1546】

A278. MAPK p38 活性を調節する方法であって、MAPK p38 タンパク質を有効量の実施形態 A182 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

10

【1547】

A279. 前記方法は、前記 MAPK p38 タンパク質のリン酸化を阻害する、実施形態 A277 または実施形態 A278 に記載の方法。

【1548】

A280. 前記方法は、前記 MAPK p38 タンパク質のリン酸化を活性化する、実施形態 A277 または実施形態 A278 に記載の方法。

【1549】

A281. IL-6 活性を調節する方法であって、IL-6 タンパク質を有効量の実施形態 A1～A181 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

20

【1550】

A282. IL-6 活性を調節する方法であって、IL-6 タンパク質を有効量の実施形態 A182 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【1551】

A283. 前記方法は、IL-6 活性を阻害する、実施形態 A281 または実施形態 A282 に記載の方法。

【1552】

A284. TNF-α 活性を調節する方法であって、TNF-α タンパク質を有効量の実施形態 A1～A181 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態と接触させることを含む、前記方法。

30

【1553】

A285. TNF-α 活性を調節する方法であって、TNF-α タンパク質を有効量の実施形態 A182 に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【1554】

A286. 前記方法は、TNF-α 活性を阻害する、実施形態 A284 または実施形態 A285 に記載の方法。

【1555】

A287. 対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有效量の実施形態 A1～A181 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、前記対象に投与することを含む、前記方法。

40

【1556】

A288. 対象における線維性疾患を処置する方法であって、治療的有效量の実施形態 A182 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【1557】

A289. 対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有效量の実施形態 A1～A181 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な形態を、前記対象に投与することを含む、前記方法。

【1558】

50

A 2 9 0 . 対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療的有効量の実施形態 A 1 8 2 に記載の薬学的組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【 1 5 5 9 】

本開示は、個々の態様の単一の説明として意図される実施例に開示される実施形態によって範囲が限定されるべきではなく、機能的に同等である任意の方法は、本開示の範囲内である。実際に、本明細書に示され、記載されるものに加えて様々な修飾が、前述の記載から当業者に明らかになる。そのような修飾は、添付の特許請求の範囲の範囲に入ることが意図される。本開示は、読み手の利便性のためにのみ提供される任意の小見出しの使用によってどのようにも範囲が限定されず、区分もされるべきではない。

【 1 5 6 0 】

本明細書で言及されるすべての参考文献、例えば、刊行物、特許、及び特許出願は、各々の個々の刊行物、特許、及び特許出願がその全体が参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されているのと同じ程度までそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065530

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P29/00 A61P35/00 A61P43/00 C07D487/04 A61K31/53
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022/007966 A1 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 13 January 2022 (2022-01-13) paragraph [0083]; claim 1; examples 30-33, 37-38	1, 182
X	WO 2017/015425 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO [US]) 26 January 2017 (2017-01-26) claim 1; examples 16, 113	1, 182
Y	WO 2008/021924 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO [US]; FINK BRIAN E [US] ET AL.) 21 February 2008 (2008-02-21) claims 1, 15-18; table 3	1-290
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2023

Date of mailing of the international search report

26/05/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/065530

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/009601 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO [US]; BHIDE RAJEEV [US] ET AL.) 29 January 2004 (2004-01-29) Page 9 heterocycle includes pyridyl or imidazolyl; claim 1	1-290
A	WO 2008/021859 A1 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO [US]; FINK BRIAN E [US]; CHEN PING [US]) 21 February 2008 (2008-02-21) claims 1,16	1-290
A	WO 2006/012422 A1 (OSI PHARM INC [US]; CREW ANDREW PHILIP [US] ET AL.) 2 February 2006 (2006-02-02) claims 1,113	1-290

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/065530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022007966 A1	13-01-2022	CN 115698011 A	03-02-2023
		EP 4180434 A1	17-05-2023
		TW 202202500 A	16-01-2022
		WO 2022007966 A1	13-01-2022
WO 2017015425 A1	26-01-2017	CN 108026105 A	11-05-2018
		EP 3325484 A1	30-05-2018
		JP 2018520201 A	26-07-2018
		KR 20180032611 A	30-03-2018
		US 2018215761 A1	02-08-2018
		WO 2017015425 A1	26-01-2017
WO 2008021924 A1	21-02-2008	EP 2051980 A1	29-04-2009
		US 2008045496 A1	21-02-2008
		WO 2008021924 A1	21-02-2008
WO 2004009601 A1	29-01-2004	AR 040500 A1	06-04-2005
		AT 505471 T	15-04-2011
		AT 537843 T	15-01-2012
		AU 2003254017 A1	09-02-2004
		AU 2003254088 A1	09-02-2004
		BR 0312801 A	26-06-2007
		BR 0312940 A	21-06-2005
		CA 2492665 A1	29-01-2004
		CA 2492804 A1	29-01-2004
		CN 1681508 A	12-10-2005
		CN 1681818 A	12-10-2005
		CN 101880283 A	10-11-2010
		CO 5680407 A2	29-09-2006
		CY 1112628 T1	10-02-2016
		DK 1534290 T3	10-04-2012
		EP 1534290 A2	01-06-2005
		EP 1539763 A1	15-06-2005
		EP 2280012 A2	02-02-2011
		ES 2377963 T3	03-04-2012
		GE P20074124 B	11-06-2007
		GE P20074213 B	10-10-2007
		HK 1072545 A1	02-09-2005
		HR P20050058 A2	31-08-2005
		HR P20050059 A2	30-04-2005
		IL 166129 A	30-04-2015
		IS 7646 A	12-01-2005
		IS 7647 A	12-01-2005
		JP 4361485 B2	11-11-2009
		JP 4381978 B2	09-12-2009
		JP 2005538989 A	22-12-2005
		JP 2005538990 A	22-12-2005
		KR 20080095906 A	29-10-2008
		MX PA05000715 A	22-02-2006
		MX PA05000716 A	08-04-2005
		MY 134848 A	31-12-2007
		NO 330132 B1	21-02-2011
		NZ 537523 A	31-08-2007
		PE 20040680 A1	08-10-2004
		PL 216663 B1	30-04-2014
		PT 1534290 E	05-03-2012
		RS 20050041 A	04-06-2007
		RS 20050042 A	04-06-2007

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/065530

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RU 2331642 C2	20-08-2008
		SI 1534290 T1	31-05-2012
		TW I329112 B	21-08-2010
		UA 82846 C2	26-05-2008
		US 2004063707 A1	01-04-2004
		US 2004072832 A1	15-04-2004
		US 2005124621 A1	09-06-2005
		US 2006058304 A1	16-03-2006
		US 2007299075 A1	27-12-2007
		US 2009170853 A1	02-07-2009
		WO 2004009601 A1	29-01-2004
		WO 2004009784 A2	29-01-2004
WO 2008021859 A1	21-02-2008	EP 2049542 A1	22-04-2009
		ES 2393410 T3	21-12-2012
		US 2008058337 A1	06-03-2008
		WO 2008021859 A1	21-02-2008
WO 2006012422 A1	02-02-2006	AR 053090 A1	25-04-2007
		AU 2005267120 A1	02-02-2006
		BR PI0513565 A	06-05-2008
		CA 2574594 A1	02-02-2006
		CN 101084218 A	05-12-2007
		EA 200700220 A1	31-08-2007
		EP 1781660 A1	09-05-2007
		JP 4918038 B2	18-04-2012
		JP 2008507546 A	13-03-2008
		KR 20070035087 A	29-03-2007
		MY 139689 A	30-10-2009
		RU 2007106068 A	27-08-2008
		TW 200613306 A	01-05-2006
		US 2006019957 A1	26-01-2006
		WO 2006012422 A1	02-02-2006

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 519/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)

F I

A 6 1 P 29/00
C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K 31/5377

テーマコード (参考)

,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,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P
H,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,
UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

(72)発明者 テレサ エム. ウィリアムズ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 3 8 ハーレーズヴィル シャディ ヌーク ロード 2 6 0

(72)発明者 キャロリーナ ビガラ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 2 3 エルムズフォード タウン グリーン ドライブ 3 7
2 0 1

(72)発明者 ルカ カルタ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 8 3 スカーズデール 3エイチ番 ファウンテン エルエヌ 2

(72)発明者 レベッカ ハッチソン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 9 0 6 スタンフォード アプト 1エー コートランド アヴ
エ 3 8 9

(72)発明者 スファング ザング

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 0 5 1 0 ブライアクリフ マナー アプト 2シー シュレーデ
ロード 2 1 5

(72)発明者 チャールズ エイチ. レイノルズ

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 3 0 オースティン ブリットリンズ コート 5 8 2 4

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB22 CB28 MA01 MA04 NA14 ZB11
ZB21 ZB26