

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-519078

(P2016-519078A)

(43) 公表日 平成28年6月30日 (2016.6.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 239/42 (2006.01)	C 0 7 D 239/42	C S P Z 4 B O 2 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C O 5 O
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	Z N A 4 C O 6 3
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	4 C O 6 5
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	4 C O 7 1
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 461 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-502796 (P2016-502796)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月14日 (2014.3.14)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年11月4日 (2015.11.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/028463
 (87) 国際公開番号 W02014/144169
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)
 (31) 優先権主張番号 61/794,442
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/937,333
 (32) 優先日 平成26年2月7日 (2014.2.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513137330
 エビザイム、インコーポレイティド
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ O 2
 1 3 9, ケンブリッジ、テクノロジー ス
 クエア 4 0 0, フォース フロア
 (74) 代理人 100169904
 弁理士 村井 康司
 (74) 代理人 100117422
 弁理士 堀川 かおり
 (72) 発明者 リチャード チェスウォース
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 1 7 4 2, コンコード、ストロベリー ヒ
 ル ロード 5 8 4

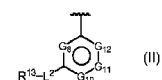
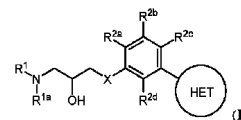
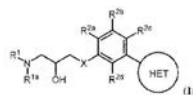
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CARM1阻害剤およびその使用

(57) 【要約】

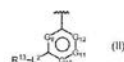
式 (I) :

【化1】



(式中、X、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、
 R^{2d}が、本明細書において定義されたとおりであり、
 環HETが、式 (II) :

【化2】



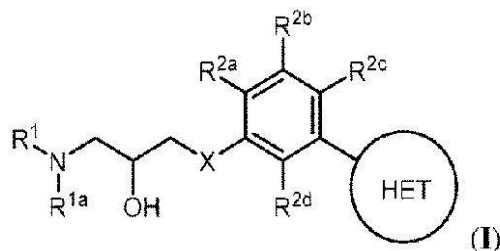
の6員単環式ヘテロアリアル環系であり、式中、L²、
 R¹³、G₈、G₁₀、G₁₁、およびG₁₂が、本明
 細書において定義されたとおりである) の化合物および
 その薬学的に許容できる塩、およびその医薬組成物が本
 明細書に提供される。本発明の化合物は、CARM1活

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

(式中、

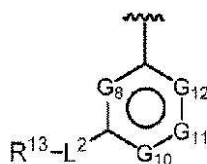
 X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ であり； R^1 が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり； R^{1a} が水素であり；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-C(=O)OR^{A2}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、 R^{A2} の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

20

環 HET が、式：

【化 2】



30

の6員単環式ヘテロアリール環系であり、式中、

 G_8 が、 $C-R^8$ または N であり； G_{10} が、 $C-R^{10}$ または N であり； G_{11} が、 $C-R^{11}$ または N であり； G_{12} が、 $C-R^{12}$ または N であり；ただし、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、または G_{12} の少なくとも1つの例が N であり；

40

R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の各例が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、および $-L^1-R^3$ からなる群から選択され；

R' の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される2つの R' 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

 L^1 および L^2 の各例が、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C-$

50

$\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、任意選択的に置換される $\text{C}_{1\sim 10}$ 飽和または不飽和炭化水素鎖であり、ここで、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{S})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の部分が、任意選択的にかつ独立して、前記炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に存在し、任意選択的にかつ独立して、前記炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在し；

10

各 R^{L} が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または R^{L} および R^3 が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または R^{L} および $\text{R}^{1\sim 3}$ が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

20

R^3 が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、ただし、 R^3 が水素である場合、 L^1 が結合でなく；および

$\text{R}^{1\sim 3}$ が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、ここで、特に規定されない限り、

30

ヘテロシクリルまたは複素環式が、環炭素原子および 1～4 個の環ヘテロ原子を有する 3～10 員非芳香環系の基を指し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択され；

カルボシクリルまたは炭素環式が、前記非芳香環系中に 3～10 個の環炭素原子および 0 個のヘテロ原子を有する非芳香族環状炭化水素基の基を指し；

アリールが、単環式または多環式の $4n+2$ 個の芳香環系であって、前記芳香環系に提供される 6～14 個の環炭素原子および 0 個のヘテロ原子を有する単環式または多環式の $4n+2$ 個の芳香環系の基を指し；および

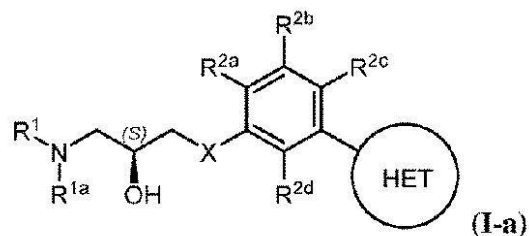
40

ヘテロアリールが、5～10 員単環式または二環式の $4n+2$ 個の芳香環系であって、前記芳香環系に提供される環炭素原子および 1～4 個の環ヘテロ原子を有する 5～10 員単環式または二環式の $4n+2$ 個の芳香環系の基を指し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される）の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 2】

式 (I) の前記化合物が、式 (I-a)：

【化 3】



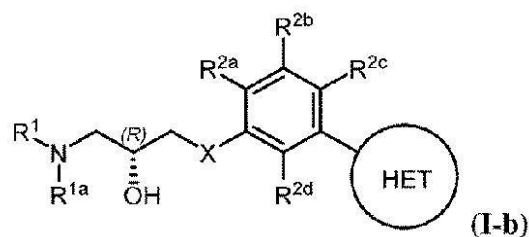
のものまたはその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

10

式 (I) の前記化合物が、式 (I-b) :

【化 4】



のものまたはその薬学的に許容できる塩である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

X が -O- である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

X が -S- である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

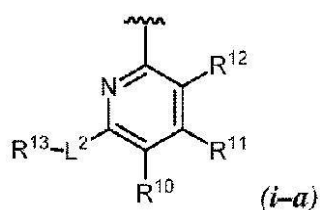
【請求項 6】

X が -CH₂- である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

環 HET が、

【化 5】



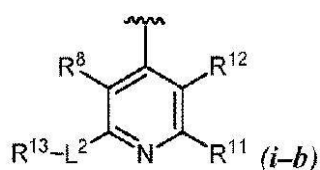
30

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

環 HET が、

【化 6】



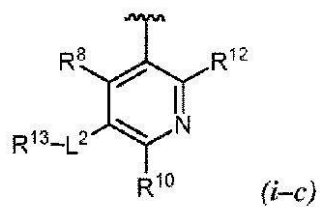
40

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

環 HET が、

【化 7】



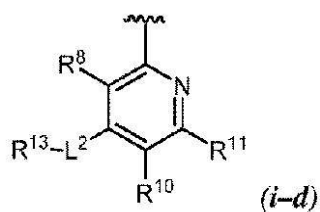
である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

10

環 H E T が、

【化 8】



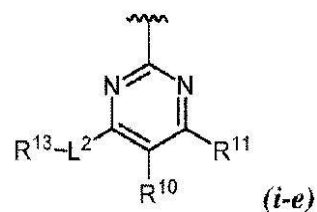
である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 11】

環 H E T が、

【化 9】



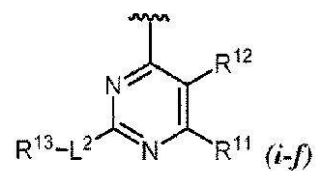
30

である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

環 H E T が、

【化 10】



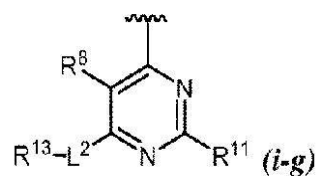
40

である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

環 H E T が、

【化 11】



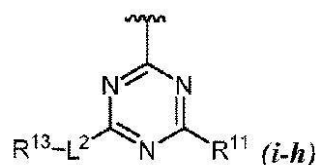
である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 14】

環 H E T が、

【化 12】



である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R¹ が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{2a}、R^{2c}、および R^{2d} が水素である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{2b} が、ハロゲンまたは -OR^{A2} である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

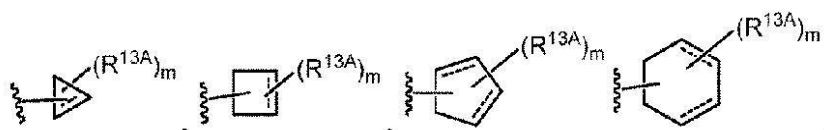
【請求項 18】

L² が、結合、-N(R^L)-、-NR^LC(O)O-、-NR^LC(O)N(R^L)-、-N(R^L)-、-N(R^L)SO₂N(R^L)-、-NR^L-(CH₂)_x-C(O)O-、-NR^L-(CH₂)_x-O-、-NR^LC(O)N(R^L)-、-NR^L-(CH₂)_x-、-(CH₂)_x-NR^L-、-NR^LC(O)O(CH₂)_x-、-NR^LC(O)NR^L(CH₂)_x-、または -NR^L(CH₂)_xNR^LC(O)- である、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R¹³ が、

【化 13】

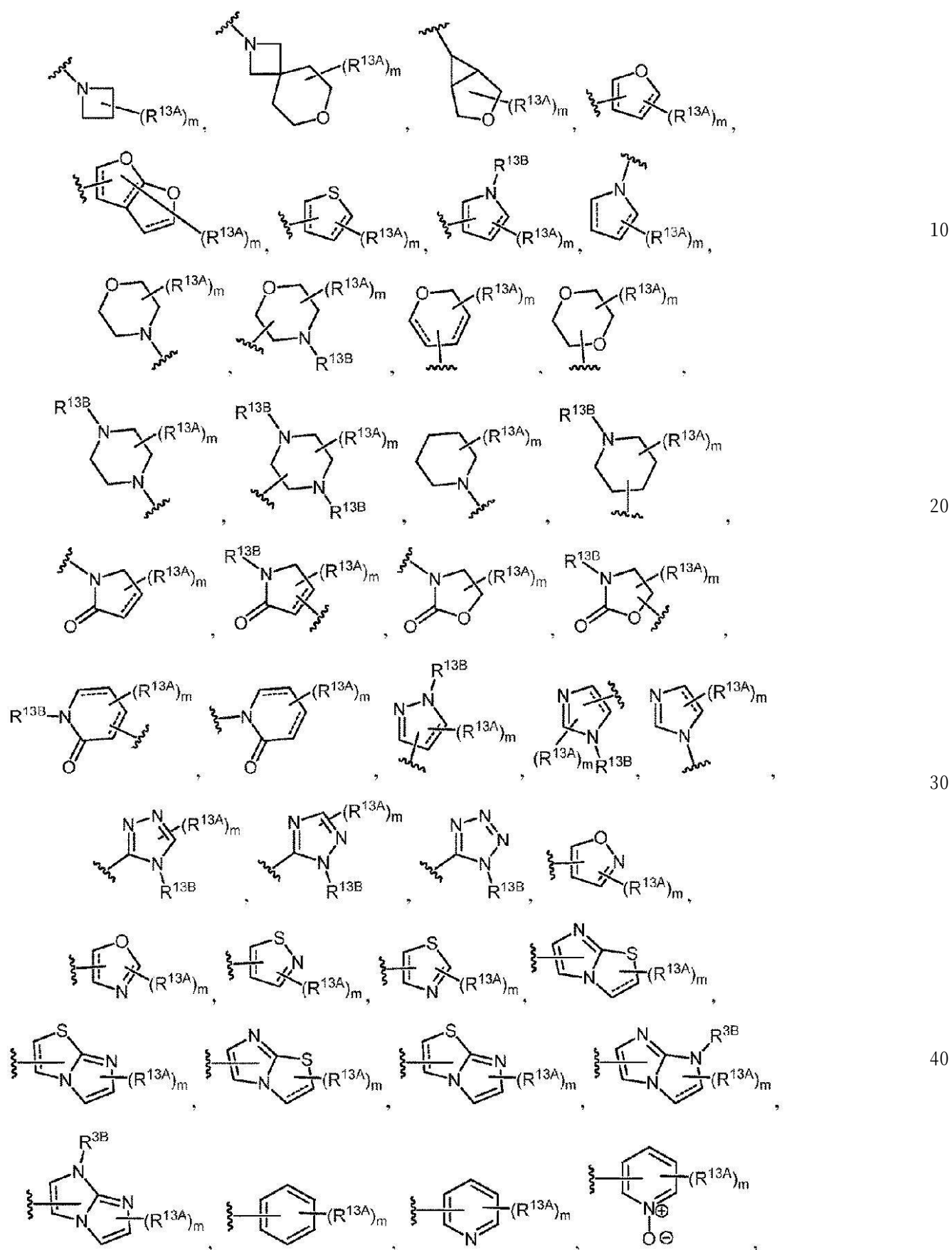


10

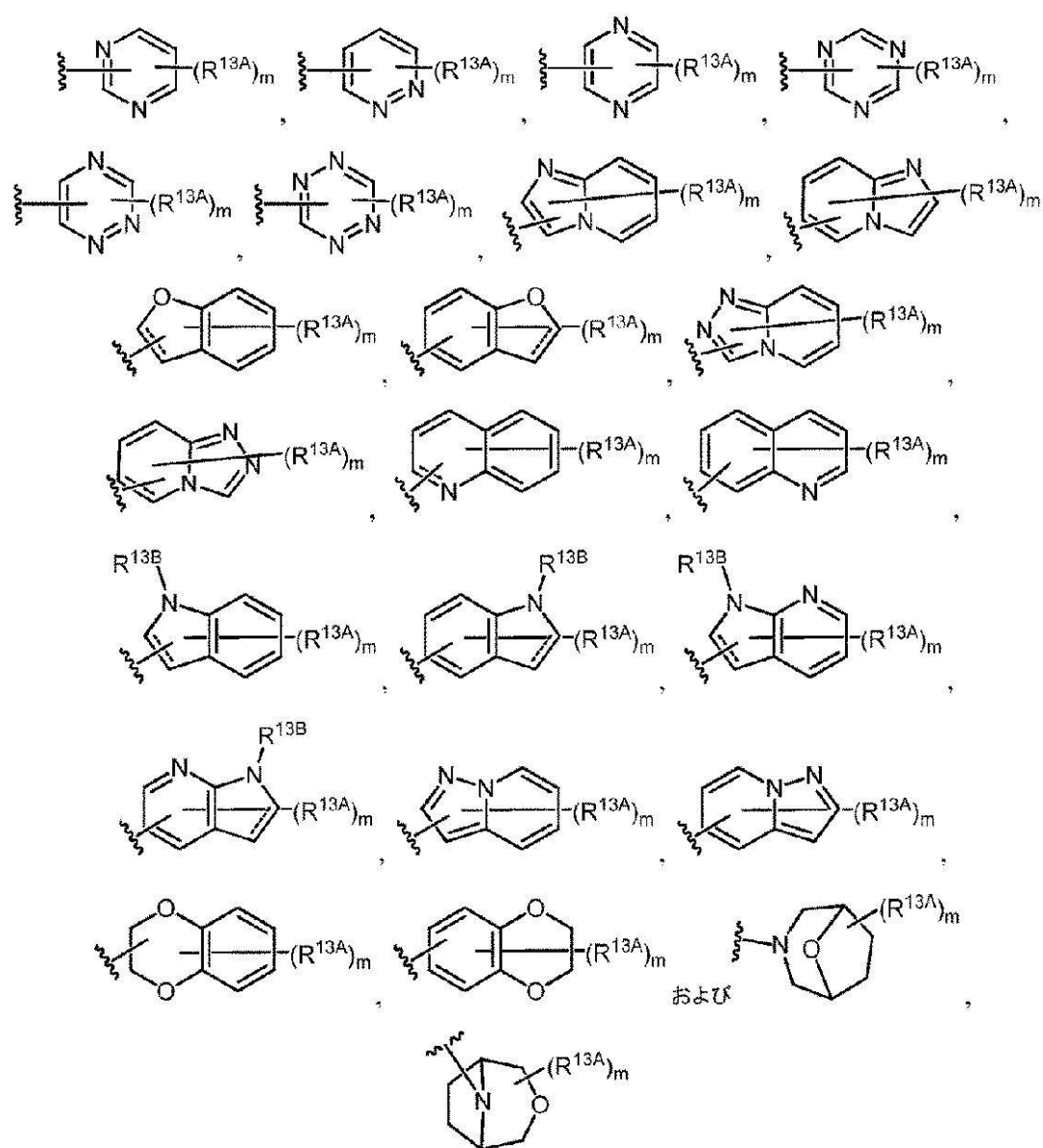
20

30

【化 1 4】



【化 1 5】



(式中、
【化 1 6】

の各例が、独立して、単結合または二重結合を表し；

m が、0、1、2、または3であり；

R^{13A} の各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つの R^{13A} 基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または R^{13A} および R^{13B} 基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；および

R^{13B} が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基である）からなる群から選択される、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

環 H E T が、それに結合された基 $-L^1-R^3$ を含む、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

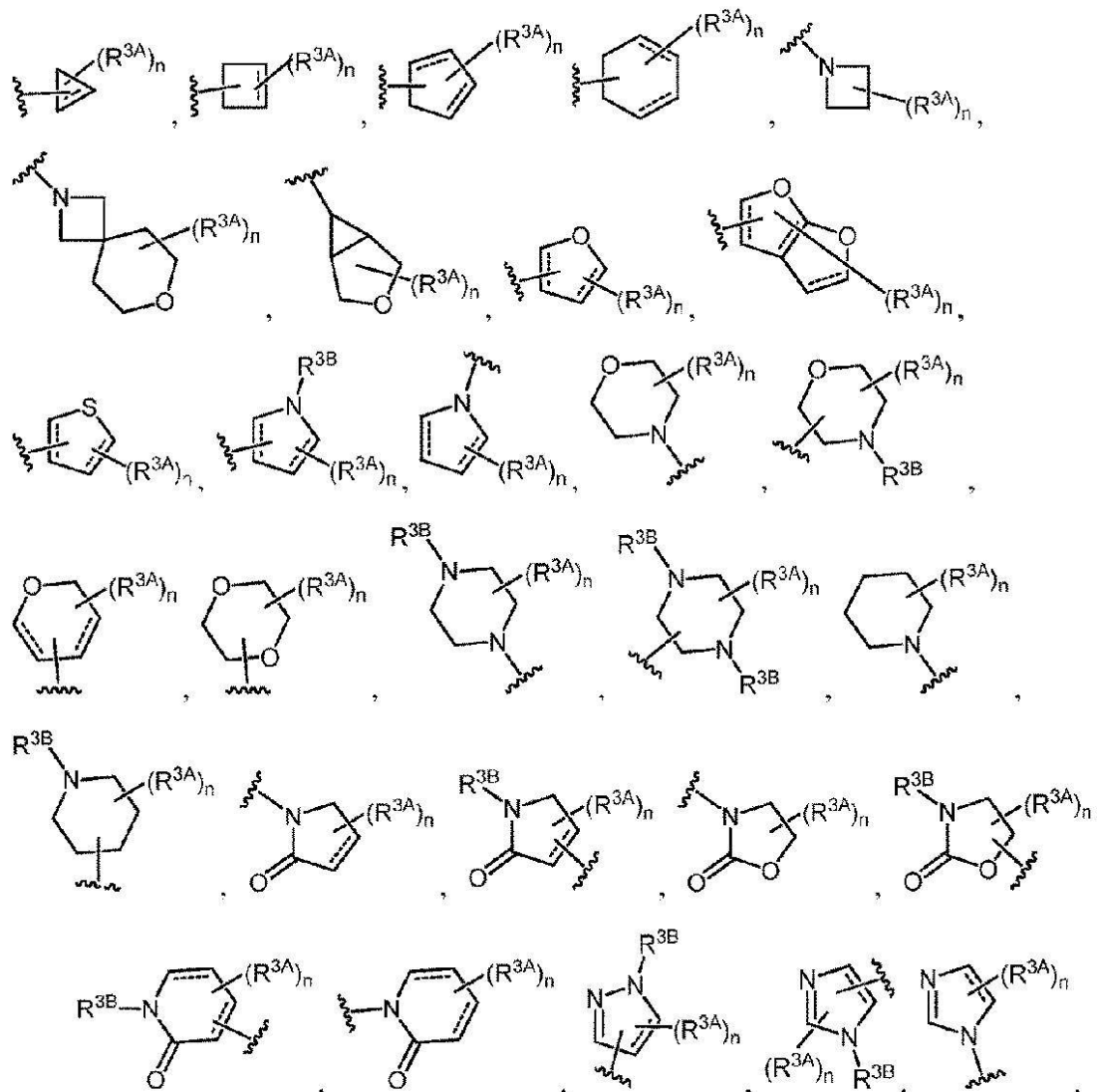
L^1 が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^L C(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または $-NR^L(CH_2)_xNR^L C(O)-$ である、請求項 20 に記載の化合物。

10

【請求項 22】

R^3 が、

【化 17】

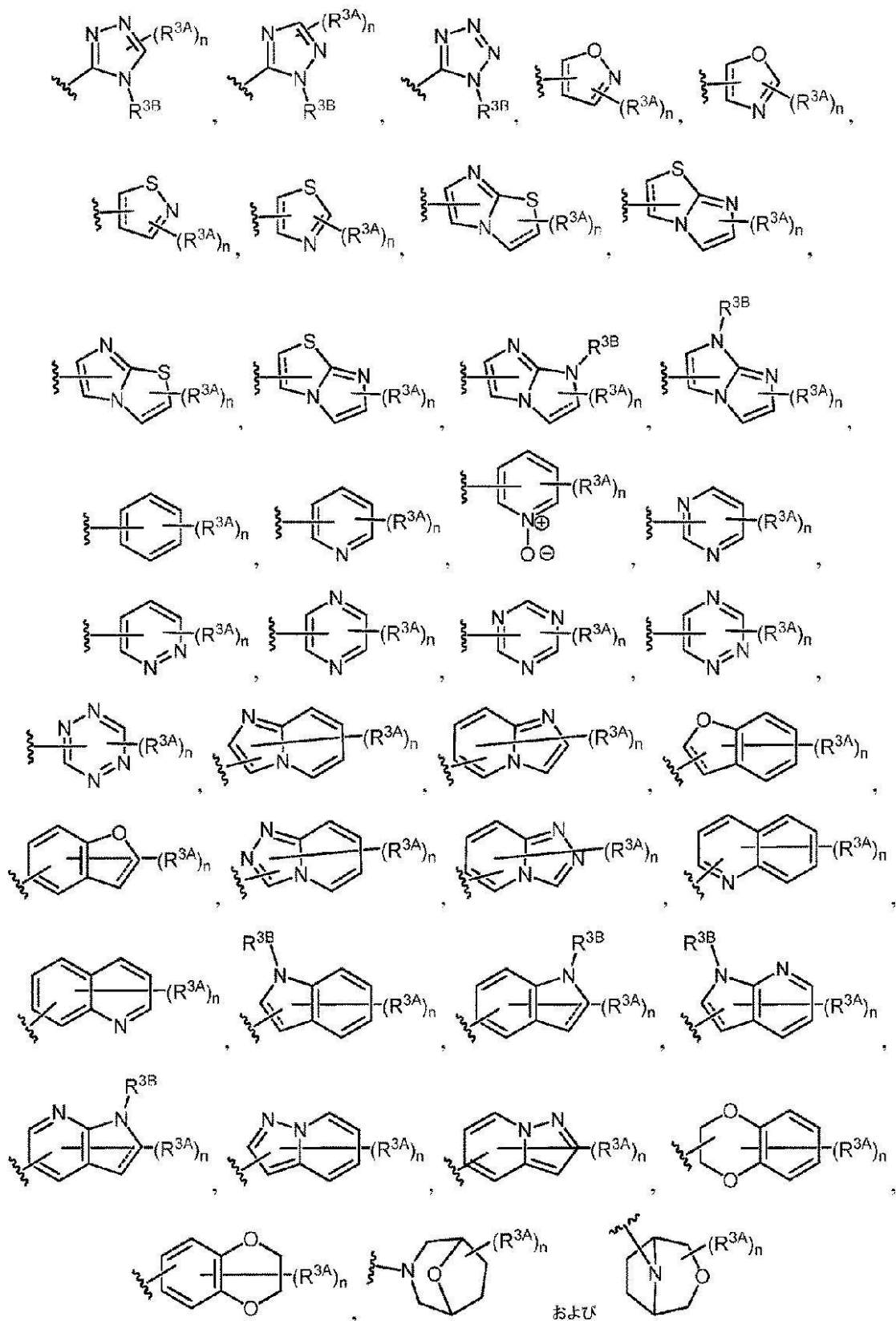


20

30

40

【化 1 8】



(式中、
【化 1 9】

====

の各例が、独立して、単結合または二重結合を表し；

10

20

30

40

50

n が、0、1、2、または3であり；

R^{3A} の各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、-CN、-NO₂、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つのR^{3A}基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、またはR^{3A}およびR^{3B}基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；および

R^{3B} が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基である）からなる群から選択される、請求項20または21に記載の化合物。

10

【請求項23】

表1Aおよび2に示される化合物からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項24】

請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項25】

請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩と、その使用説明書とを含むキットまたは包装された医薬品。

20

【請求項26】

CARM1媒介性疾患を治療する方法であって、有効量の請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、または請求項24に記載の医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む方法。

【請求項27】

前記疾患が増殖性疾患である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

前記疾患が癌である、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記癌が、E2F1上方制御に関連している、請求項28に記載の方法。

30

【請求項30】

前記癌が、異常なCARM1活性に関連している、請求項27または28に記載の方法。

【請求項31】

前記癌が、乳癌、前立腺癌、または大腸癌である、請求項28～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項32】

前記癌が、ERα依存性乳癌である、請求項28～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記癌が、去勢抵抗性前立腺癌である、請求項28～30のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項34】

前記癌が、WNT/β-カテニンシグナル伝達の調節不全に関連する大腸癌である、請求項28～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項35】

前記疾患が代謝障害である、請求項26に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

50

本出願は、内容全体が参照により本明細書に援用される、2013年3月15日に出願された米国仮特許出願第61/794,442号明細書、および2014年2月7日に提出された米国仮特許出願第61/937,333号明細書の優先権を米国特許法第119条(e)の下で主張するものである。

【背景技術】

【0002】

遺伝子発現のエピジェネティック制御は、タンパク質産生および細胞分化の重要な生物学的決定因子であり、多くのヒトの疾患においてかなりの病因的役割を担う。

【0003】

エピジェネティック制御は、そのヌクレオチド配列を変化させずに、遺伝物質の遺伝的修飾に参与する。典型的に、エピジェネティック制御は、クロマチンの転写的に活性な状態と不活性な状態との間で立体配座転移を制御するDNAおよびタンパク質（例えば、ヒストン）の選択的かつ可逆的な修飾（例えば、メチル化）によって媒介される。これらの共有結合修飾は、メチルトランスフェラーゼ（例えば、CARM1（コアクチベーター会合アルギニンメチルトランスフェラーゼ1；PRMT4））などの酵素によって制御することができ、それらの多くは、ヒトの疾患を引き起こし得る特異的な遺伝子変異と関連している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

疾患に関連するクロマチン修飾酵素は、増殖性疾患、自己免疫疾患、筋疾患、および神経疾患などの疾患において役割を担う。したがって、CARM1の活性を阻害することが可能な小分子の開発が必要とされている。

【図面の簡単な説明】

【0005】

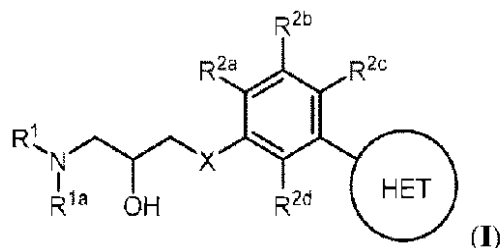
【図1A-1B】本発明の化合物の存在に応じた細胞増殖を示す。ヒト多発性骨髄腫細胞株NCI-H929（図1A）およびU266B1（図1B）を、14日間の増殖アッセイにおいて、様々な用量の304-1a（ミディアムグレーのデータ点）、23-3（薄い灰色のデータ点）、および113-3（黒色のデータ点）で処理した。実験の最後に、各細胞株について、異なる用量の304-1a、23-3、および113-3での総細胞数を測定した。以下に示されるように、試験された全ての化合物で、生化学的および細胞ベース（PABP1me2a）ICW（In Cell Western）アッセイで見られる有効性と一致する有効性で、これらの細胞株の増殖が低減された。

【発明を実施するための形態】

【0006】

CARM1は、多様な生物学的過程の制御におけるその役割を考えると、魅力的な修飾標的である。ここで、本明細書に記載される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩および組成物が、CARM1の阻害剤として有効であることが分かった。このような化合物は、一般式(I)：

【化1】



およびその薬学的に許容できる塩、およびその医薬組成物で表され；式中、X、R¹、R^{1a}、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}が、本明細書において定義されたとおりであり、環HETが、式：

10

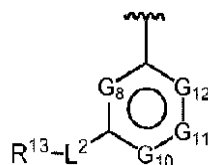
20

30

40

50

【化 2】



の 6 員単環式ヘテロアリール環系であり、式中、 L^2 、 R^{13} 、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、および G_{12} が、本明細書において定義されるとおりである。式 (I) の特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。式 (I) の特定の実施形態において、 R^1 が水素でなく、 R^{1a} が水素である。式 (I) の特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素でない。式 (I) の特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。本明細書において使用される際の、非水素基は、水素を除く該当する特定の基の可能性として示される任意の基を指す。

10

【0007】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物（例えば、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容できる塩）と、任意選択的に薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0008】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、 $CARM1$ の活性を阻害する。特定の実施形態において、 $CARM1$ を阻害する方法であって、 $CARM1$ を、有効量の、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と接触させる工程を含む方法が提供される。 $CARM1$ は、精製されていてもまたは粗製であってもよく、細胞、組織、または被験体中に存在し得る。したがって、このような方法は、インビトロおよびインビボの両方の $CARM1$ 活性の阻害を包含する。特定の実施形態において、 $CARM1$ は、野生型 $CARM1$ である。特定の実施形態において、 $CARM1$ は、過剰発現される。特定の実施形態において、 $CARM1$ は、突然変異体である。特定の実施形態において、 $CARM1$ は、細胞中にある。特定の実施形態において、 $CARM1$ は、組織中にある。特定の実施形態において、 $CARM1$ は、生体試料中にある。特定の実施形態において、 $CARM1$ は、動物、例えば、ヒト中にある。ある実施形態において、 $CARM1$ は、被験体中で通常のレベルで発現されるが、被験体には、 $CARM1$ 阻害が有効であり得る（例えば、被験体が、通常のレベルの $CARM1$ を有する基質のメチル化を増加させる、 $CARM1$ 基質における 1 つまたは複数の突然変異を有するため）。ある実施形態において、 $CARM1$ は、異常な $CARM1$ 活性（例えば、過剰発現）を有することが認識または確認された被験体中にある。ある実施形態において、 $CARM1$ は、異常な $CARM1$ 活性を有することが認識または確認された被験体中にある。ある実施形態において、提供される化合物は、他のメチルトランスフェラーゼより $CARM1$ に対して選択的である。特定の実施形態において、提供される化合物は、1 つまたは複数の他のメチルトランスフェラーゼと比べて、少なくとも約 10 倍選択的であり、少なくとも約 20 倍選択的であり、少なくとも約 30 倍選択的であり、少なくとも約 40 倍選択的であり、少なくとも約 50 倍選択的であり、少なくとも約 60 倍選択的であり、少なくとも約 70 倍選択的であり、少なくとも約 80 倍選択的であり、少なくとも約 90 倍選択的であり、または少なくとも約 100 倍選択的である。

20

30

40

【0009】

特定の実施形態において、細胞中の遺伝子発現または活性を修飾する方法であって、細胞を、有効量の、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物と接触させる工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、細胞は、インビトロで培養される。特定の実施形態において、細胞は、動物、例えば、ヒト中にある。

【0010】

特定の実施形態において、細胞中の転写を修飾する方法であって、細胞を、有効量の、

50

式（I）の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物と接触させる工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、細胞は、インビトロで培養される。特定の実施形態において、細胞は、動物、例えば、ヒト中にある。

【0011】

ある実施形態において、CARM1媒介性疾患を治療する方法であって、有効量の、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容できる塩）またはその医薬組成物を、CARM1媒介性疾患に罹患した被験体に投与する工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、CARM1媒介性疾患は、増殖性疾患である。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、癌を治療するのに有用である。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、乳癌または前立腺癌を治療するのに有用である。特定の実施形態において、CARM1媒介性疾患は、代謝障害である。

10

【0012】

本明細書に記載される化合物はまた、生物学的現象および病理学的現象におけるCARM1の調査、CARM1によって媒介される細胞内シグナル伝達経路の調査、および新規なCARM1阻害剤の比較評価に有用である。

【0013】

本出願は、様々な交付された特許、公開された特許出願、学術論文、および他の刊行物に言及しており、それらは全て、参照により本明細書に援用される。

【0014】

特定の官能基および化学用語の定義が、以下により詳細に記載される。化学元素は、元素周期表、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の表紙裏にしたがって特定され、特定の官能基は、一般に、その中に記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般的原理、ならびに特定の官能部分および反応性が、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, Inc., New York, 1989; および Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載される。

20

30

【0015】

本明細書に記載される化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含むことがあり、したがって、様々な異性体、例えば、鏡像異性体および／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載される化合物は、個々の鏡像異性体、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であり得、またはラセミ混合物および1つまたは複数の立体異性体が富化された混合物を含む、立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の方法によって混合物から単離され得；または好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN

40

50

1972)を参照されたい。本開示は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、あるいは、様々な異性体の混合物として、本明細書に記載される化合物をさらに包含する。

【0016】

特に記載しない限り、本明細書に示される構造は、1つまたは複数の同位体が濃縮された原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意図される。例えば、重水素または三重水素による水素の置換、 ^{18}F による ^{19}F の置換、または ^{13}C もしくは ^{14}C による炭素の置換を除いて本発明の構造を有する化合物が、本開示の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析手段またはプローブとして有用である。

10

【0017】

数値の範囲が列挙される場合、その範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば、「 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $\text{C}_1 \sim 6$ 、 $\text{C}_1 \sim 5$ 、 $\text{C}_1 \sim 4$ 、 $\text{C}_1 \sim 3$ 、 $\text{C}_1 \sim 2$ 、 $\text{C}_2 \sim 6$ 、 $\text{C}_2 \sim 5$ 、 $\text{C}_2 \sim 4$ 、 $\text{C}_2 \sim 3$ 、 $\text{C}_3 \sim 6$ 、 $\text{C}_3 \sim 5$ 、 $\text{C}_3 \sim 4$ 、 $\text{C}_4 \sim 6$ 、 $\text{C}_4 \sim 5$ 、および $\text{C}_5 \sim 6$ アルキルを包含することが意図される。

【0018】

「脂肪族」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環式基を指す。

【0019】

「アルキル」は、1～20個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状飽和炭化水素基の基（「 $\text{C}_1 \sim 20$ アルキル」）を指す。ある実施形態において、アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 9$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 7$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 5$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 3$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 C_1 アルキル」）。ある実施形態において、アルキル基は、2～6個の炭素原子を有する（「 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキル」）。 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基の例としては、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、 n -プロピル（ C_3 ）、イソプロピル（ C_3 ）、 n -ブチル（ C_4 ）、 t ert-ブチル（ C_4 ）、sec-ブチル（ C_4 ）、イソブチル（ C_4 ）、 n -ペンチル（ C_5 ）、3-ペンタニル（ C_5 ）、アミル（ C_5 ）、ネオペンチル（ C_5 ）、3-メチル-2-ブタニル（ C_5 ）、第三級アミル（ C_5 ）、および n -ヘキシル（ C_6 ）が挙げられる。アルキル基のさらなる例としては、 n -ヘプチル（ C_7 ）、 n -オクチル（ C_8 ）などが挙げられる。特定の実施形態において、アルキル基の各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換（「非置換アルキル」）であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される（「置換アルキル」）。特定の実施形態において、アルキル基は、非置換 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル（例えば、 $-\text{CH}_3$ ）である。特定の実施形態において、アルキル基は、置換 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキルである。

20

30

40

【0020】

「ハロアルキル」は、1個または複数のハロゲン原子、例えば、1、2、3、4、5、または6個のハロゲン原子で置換されるアルキル基を指す。ハロアルキルは、本明細書において定義されるように、パーハロアルキルを包含する。

【0021】

「パーハロアルキル」は、本明細書において定義される置換アルキル基であり、水素原子の全てが、独立して、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードで

50

置換される。ある実施形態において、アルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する（「C₁～₈ パーハロアルキル」）。ある実施形態において、アルキル部分は、1～6個の炭素原子を有する（「C₁～₆ パーハロアルキル」）。ある実施形態において、アルキル部分は、1～4個の炭素原子を有する（「C₁～₄ パーハロアルキル」）。ある実施形態において、アルキル部分は、1～3個の炭素原子を有する（「C₁～₃ パーハロアルキル」）である。ある実施形態において、アルキル部分は、1～2個の炭素原子を有する（「C₁～₂ パーハロアルキル」）。ある実施形態において、水素原子の全てが、フルオロで置換される。ある実施形態において、水素原子の全てが、クロロで置換される。パーハロアルキル基の例としては、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CFCl}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{Cl}$ などが挙げられる。

10

【0022】

「アルケニル」は、2～20個の炭素原子と、1つまたは複数の炭素－炭素二重結合（例えば、1, 2, 3、または4つの二重結合）と、任意選択的に1つまたは複数の三重結合（例えば、1, 2, 3、または4つの三重結合）とを有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基の基（「C₂～₂₀ アルケニル」）を指す。特定の実施形態において、アルケニルは三重結合を含まない。ある実施形態において、アルケニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「C₂～₁₀ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂～₉ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂～₈ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂～₇ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂～₆ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂～₅ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂～₄ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂～₃ アルケニル」）。ある実施形態において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂ アルケニル」）。1つまたは複数の炭素－炭素二重結合は、内部（2－ブテニル中など）または末端（1－ブテニル中など）にあり得る。C₂～₄ アルケニル基の例としては、エテニル（C₂）、1－プロペニル（C₃）、2－プロペニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などが挙げられる。C₂～₆ アルケニル基の例としては、上記のC₂～₄ アルケニル基ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）などが挙げられる。アルケニルのさらなる例としては、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などが挙げられる。特定の実施形態において、アルケニル基の各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換（「非置換アルケニル」）であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される（「置換アルケニル」）。特定の実施形態において、アルケニル基は、非置換C₂～₁₀ アルケニルである。特定の実施形態において、アルケニル基は、置換C₂～₁₀ アルケニルである。

20

30

【0023】

「アルキニル」は、2～20個の炭素原子と、1つまたは複数の炭素－炭素三重結合（例えば、1, 2, 3、または4つの三重結合）と、任意選択的に1つまたは複数の二重結合（例えば、1, 2, 3、または4つの二重結合）とを有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基の基（「C₂～₂₀ アルキニル」）を指す。特定の実施形態において、アルキニルは三重結合を含まない。ある実施形態において、アルキニル基は、2～10個の炭素原子を有する（「C₂～₁₀ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～9個の炭素原子を有する（「C₂～₉ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂～₈ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂～₇ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂～₆ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂～₅ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂～₄ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂～₃ アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂ アルキニル」）。1つまたは複数の炭素－炭素三重結合は、内部（2－ブテニル中など）または末端（1－ブテニル中など）にあり得る。C₂～₄ アルキニル基の例としては、エチニル（C₂）、1－プロピニル（C₃）、2－プロピニル（C₃）、1－ブテニル（C₄）、2－ブテニル（C₄）、ブタジエニル（C₄）などが挙げられる。C₂～₆ アルキニル基の例としては、上記のC₂～₄ アルキニル基ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）などが挙げられる。特定の実施形態において、アルキニル基の各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換（「非置換アルキニル」）であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換C₂～₁₀ アルキニルである。特定の実施形態において、アルキニル基は、置換C₂～₁₀ アルキニルである。

40

50

る（「C₂～₄アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂～₃アルキニル」）。ある実施形態において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルキニル」）。1つまたは複数の炭素－炭素三重結合は、内部（2－ブチニル中など）または末端（1－ブチニル中など）にあり得る。C₂～₄アルキニル基の例としては、限定はされないが、エチニル（C₂）、1－プロピニル（C₃）、2－プロピニル（C₃）、1－ブチニル（C₄）、2－ブチニル（C₄）などが挙げられる。C₂～₆アルケニル基の例としては、上記のC₂～₄アルキニル基ならびにペンチニル（C₅）、ヘキシニル（C₆）などが挙げられる。アルキニルのさらなる例としては、ヘプチニル（C₇）、オクチニル（C₈）などが挙げられる。特定の実施形態において、アルキニル基の各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換（「非置換アルキニル」）であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される（「置換アルキニル」）。特定の実施形態において、アルキニル基は、非置換C₂～₁₀アルキニルである。特定の実施形態において、アルキニル基は、置換C₂～₁₀アルキニルである。

10

【0024】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、非芳香環系中に3～14個の環炭素原子（「C₃～₁₄カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を有する非芳香族環状炭化水素基の基を指す。ある実施形態において、カルボシクリル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「C₃～₁₀カルボシクリル」）。ある実施形態において、カルボシクリル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃～₈カルボシクリル」）。ある実施形態において、カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃～₆カルボシクリル」）。ある実施形態において、カルボシクリル基は、3～7個の環炭素原子を有する（「C₃～₇カルボシクリル」）。ある実施形態において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅～₁₀カルボシクリル」）。例示的なC₃～₆カルボシクリル基としては、限定はされないが、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）などが挙げられる。例示的なC₃～₈カルボシクリル基としては、限定はされないが、上記のC₃～₆カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C₇）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C₈）などが挙げられる。例示的なC₃～₁₀カルボシクリル基としては、限定はされないが、上記のC₃～₈カルボシクリル基ならびにシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）、オクタヒドロ－1H－インデニル（C₉）、デカヒドロナフタレニル（C₁₀）、スピロ[4.5]デカニル（C₁₀）などが挙げられる。上記の例が示すように、特定の実施形態において、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）であるか、または二環系（「二環式カルボシクリル」）もしくは三環系（「三環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋またはスピロ環系を含有し、飽和または部分的に不飽和であり得る。「カルボシクリル」は、上に定義されるカルボシクリル環が1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール基と縮合され、結合点がカルボシクリル環上にある環系も含み、このような場合、炭素の数は、炭素環系中の炭素の数を引き続き表す。特定の実施形態において、カルボシクリル基の各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換（「非置換カルボシクリル」）であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される（「置換カルボシクリル」）。特定の実施形態において、カルボシクリル基は、非置換C₃～₁₀カルボシクリルである。特定の実施形態において、カルボシクリル基は、置換C₃～₁₀カルボシクリルである。

20

30

40

【0025】

ある実施形態において、「カルボシクリル」は、3～14個の環炭素原子を有する単環式、飽和カルボシクリル基（「C₃～₁₄シクロアルキル」）である。ある実施形態において、シクロアルキル基は、3～10個の環炭素原子を有する（「C₃～₁₀シクロアル

50

キル」)。ある実施形態において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「C₃～₈シクロアルキル」）。ある実施形態において、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する（「C₃～₆シクロアルキル」）。ある実施形態において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する（「C₅～₆シクロアルキル」）。ある実施形態において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する（「C₅～₁₀シクロアルキル」）。C₅～₆シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C₅）およびシクロヘキシル（C₆）が挙げられる。C₃～₆シクロアルキル基の例としては、上記のC₅～₆シクロアルキル基ならびにシクロプロピル（C₃）およびシクロブチル（C₄）が挙げられる。C₃～₈シクロアルキル基の例としては、上記のC₃～₆シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル（C₇）およびシクロオクチル（C₈）が挙げられる。特定の実施形態において、シクロアルキル基の各例は、独立して、非置換（「非置換シクロアルキル」）であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される（「置換シクロアルキル」）。特定の実施形態において、シクロアルキル基は、非置換C₃～₁₀シクロアルキルである。特定の実施形態において、シクロアルキル基は、置換C₃～₁₀シクロアルキルである。

10

【0026】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される3～14員非芳香環系の基（「3～14員ヘテロシクリル」）を指す。ある実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される3～10員非芳香環系の基（「3～10員ヘテロシクリル」）である。1つまたは複数の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、結合点は、原子価が許容される場合、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または二環系（「二環式ヘテロシクリル」）もしくは三環系（「三環式ヘテロシクリル」）などの縮合、架橋またはスピロ環系のいずれかであり得、飽和または部分的に不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は、一方または両方の環中に1つまたは複数のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」は、上に定義されるヘテロシクリル環が1つまたは複数のカルボシクリル基と縮合され、結合点がカルボシクリルまたはヘテロシクリル環上にある環系、または上に定義されるヘテロシクリル環が1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリール基と縮合され、結合点がヘテロシクリル環上にある環系も含み、このような場合、環員の数は、ヘテロシクリル環系中の環員の数を引き続き表す。特定の実施形態において、ヘテロシクリルの各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換（「非置換ヘテロシクリル」）であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される（「置換ヘテロシクリル」）。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、非置換3～10員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、置換3～10員ヘテロシクリルである。

20

30

【0027】

ある実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される5～10員非芳香環系（「5～10員ヘテロシクリル」）である。ある実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される5～8員非芳香環系（「5～8員ヘテロシクリル」）である。ある実施形態において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される5～6員非芳香環系（「5～6員ヘテロシクリル」）である。ある実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環ヘテロ原子を有する。ある実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環ヘテロ原子を有する。ある実施形態において、5～6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

40

50

【0028】

1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 3 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、アジリジニル、オキシラニル、およびチイラニル (thiiranyl) が挙げられる。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 4 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニル (thietanyl) が挙げられる。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2, 5-ジオンが挙げられる。2 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、ジオキサラニル、オキサスルフラニル (oxasulfuranyl)、ジスルフラニル (disulfuranyl)、およびオキサゾリジン-2-オンが挙げられる。3 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、トリアゾリニル (triazolinyl)、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルが挙げられる。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 6 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニル (thianyl) が挙げられる。2 個のヘテロ原子を含有する例示的な 6 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、ペペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、およびジオキサニルが挙げられる。3 個のヘテロ原子を含有する例示的な 6 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、トリアジナニル (triazinanyl) が挙げられる。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 7 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、アゼパニル、オキセパニル (oxepanyl) およびチエパニル (thiepanyl) が挙げられる。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 8 員ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、アゾカニル (azocanyl)、オキセカニル (oxecanyl)、およびチオカニル (thiocanyl) が挙げられる。 C_6 アリール環に縮合された例示的な 5 員ヘテロシクリル基 (本明細書において、5, 6-二環式複素環とも呼ばれる) としては、限定はされないが、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニルなどが挙げられる。アリール環に縮合された例示的な 6 員ヘテロシクリル基 (本明細書において、6, 6-二環式複素環とも呼ばれる) としては、限定はされないが、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどが挙げられる。

【0029】

「アリール」は、芳香環系中に提供される 6~14 個の環炭素原子および 0 個のヘテロ原子を有する単環式または多環式 (例えば、二環式または三環式) の $4n+2$ 個の芳香環系 (例えば、環状配置で共有される 6、10、または 14 個の π 電子を有する) の基 (「 $C_{6\sim 14}$ アリール」) を指す。ある実施形態において、アリール基は、6 個の環炭素原子を有する (「 C_6 アリール」; 例えば、フェニル)。ある実施形態において、アリール基は、10 個の環炭素原子を有する (「 C_{10} アリール」; 例えば、1-ナフチルおよび 2-ナフチルなどのナフチル)。ある実施形態において、アリール基は、14 個の環炭素原子を有する (「 C_{14} アリール」; 例えば、アントラシル (anthracyl))。 「アリール」は、上に定義されるアリール環が 1 つまたは複数のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合され、基または結合点がアリール環上にある環系も含み、このような場合、炭素原子の数は、アリール環系中の炭素原子の数を引き続き表す。特定の実施形態において、アリール基の各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換 (「非置換アリール」) であるかまたは 1 つまたは複数の置換基で置換される (「置換アリール」)。特定の実施形態において、アリール基は、非置換 $C_{6\sim 14}$ アリールである。特定の実施形態において、アリール基は、置換 $C_{6\sim 14}$ アリールである。

【0030】

「ヘテロアリール」は、芳香環系中に提供される環炭素原子および 1~4 個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される 5~14 員単環式または多環式 (例えば、二環式または三環式) の $4n+2$ 個の芳香環系 (例えば

、環状配置で共有される6または10個の π 電子を有する)の基(「5~14員ヘテロアリール」)を指す。ある実施形態において、ヘテロアリールは、芳香環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される5~10員単環式または二環式の $4n+2$ 個の芳香環系(例えば、環状配置で共有される6または10個の π 電子を有する)の基(「5~10員ヘテロアリール」)を指す。1つまたは複数の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、結合点は、原子価が許容される場合、炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は、一方または両方の環中に1つまたは複数のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上に定義されるヘテロアリール環が1つまたは複数のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合され、結合点がヘテロアリール環上にある環系を含み、このような場合、環員の数は、ヘテロアリール環系中の環員の数を引き続き表す。「ヘテロアリール」は、上に定義されるヘテロアリール環が1つまたは複数のアリール基と縮合され、結合点がアリールまたはヘテロアリール環のいずれかにある環系も含み、このような場合、環員の数は、縮合(アリール/ヘテロアリール)環系中の環員の数を表す。1つの環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基(例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど)において、結合点は、環、例えば、ヘテロ原子を担持する環(例えば、2-インドリル)またはヘテロ原子を含有しない環(例えば、5-インドリル)のいずれかにあり得る。

10

【0031】

ある実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される5~10員芳香環系(「5~10員ヘテロアリール」)である。ある実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される5~8員芳香環系(「5~8員ヘテロアリール」)である。ある実施形態において、ヘテロアリール基は、芳香環系中に提供される環炭素原子および1~4個の環ヘテロ原子を有し、各ヘテロ原子が、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される5~6員芳香環系(「5~6員ヘテロアリール」)である。ある実施形態において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。ある実施形態において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。ある実施形態において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。特定の実施形態において、ヘテロアリール基の各例は、独立して、任意選択的に置換され、例えば、非置換(「非置換ヘテロアリール」)であるかまたは1つまたは複数の置換基で置換される(「置換ヘテロアリール」)。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、非置換5~14員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、ヘテロアリール基は、置換5~14員ヘテロアリールである。

20

30

【0032】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、ピロリル、フラニルおよびチオフェニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルが挙げられる。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。4個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、テトラゾリルが挙げられる。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、ピリジニルが挙げられる。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルが挙げられる。3個または4個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、それぞれトリアジニルおよびテトラジニルが挙げら

40

50

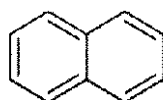
れる。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 7 員ヘテロアリール基としては、限定はされないが、アゼピニル、オキセピニル (oxepiny l)、およびチエピニル (thie piny l) が挙げられる。例示的な 5, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定はされないが、インドリル、イソインドリル、インドゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルが挙げられる。例示的な 6, 6-二環式ヘテロアリール基としては、限定はされないが、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルが挙げられる。

10

【0033】

「縮合」または「オルト縮合」は、本明細書において同義的に使用され、2 つの原子および 1 つの結合を共有する 2 つの環、例えば、

【化 3】



ナフタレン

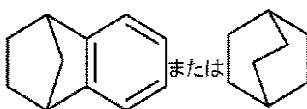
を指す。

20

【0034】

「架橋」は、(1) 架橋された原子または同じ環の 2 つ以上の非隣接位置を結合する原子の基；または (2) 架橋された原子または環系の異なる環の 2 つ以上の位置を結合し、それによって、オルト縮合環、例えば、

【化 4】



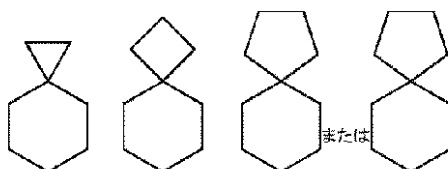
を形成しない原子の基を含有する環系を指す。

30

【0035】

「スピロ」または「スピロ縮合」は、炭素環系または複素環系の同じ原子に結合し (ジエミナル結合)、それによって、環、例えば、

【化 5】



40

を形成する原子の基を指す。架橋された原子におけるスピロ縮合も考えられる。

【0036】

「部分的に不飽和」は、少なくとも 1 つの二重結合または三重結合を含む基を指す。「部分的に不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含するが、本明細書において定義される芳香族基 (例えば、アリールまたはヘテロアリール基) を含むことは意図されない。同様に、「飽和」は、二重結合または三重結合を含有しない、すなわち、全て単結合を含有する基を指す。

【0037】

ある実施形態において、本明細書において定義される、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、任意選

50

択的に置換される（例えば、「置換」または「非置換」アルキル、「置換」または「非置換」アルケニル、「置換」または「非置換」アルキニル、「置換」または「非置換」カルボシクリル、「置換」または「非置換」ヘテロシクリル、「置換」または「非置換」アリーールあるいは「置換」または「非置換」ヘテロアリーール基）。一般に、「置換」という用語は、「任意選択的に」という用語が前にあるか否かにかかわらず、基（例えば、炭素または窒素原子）に存在する少なくとも1つの水素が、許容できる置換基、例えば、置換により、安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などによって自然に変換を起こさない化合物をもたらす置換基で置換されることを意味する。特に示されない限り、「置換」基は、基の1つまたは複数の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造中の2つ以上の位置が置換される場合、置換基は、各位置において同じかまたは異なる。「置換」という用語は、安定した化合物の形成をもたらす本明細書に記載される置換基のいずれかを含む、有機化合物の全ての許容できる置換基による置換を含むものと考えられる。本開示は、安定した化合物に到達するためにあらゆるこのような組成物を想定している。本開示の趣旨では、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満たし、安定した部分の形成をもたらす本明細書に記載される任意の好適な置換基を有し得る。

10

【0038】

例示的な炭素原子置換基としては、以下に限定はされないが、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^3 + \text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{c}})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{c}})^2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{a}})^3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{a}})^3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a}})^2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a}})^2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})^2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})^2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b}})^2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c}})^2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c}})^3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c}})^2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c}})^3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{a}})^2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{c}})^2$ 、 $-\text{BR}^{\text{a}}(\text{OR}^{\text{c}})$ 、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ パーハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリーール、および5～14員ヘテロアリーールが挙げられ、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの R^{d} 基で置換され；

20

30

40

または炭素原子上の2つのジェミナル水素が、基 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NN}(\text{R}^{\text{b}})^2$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $=\text{NNR}^{\text{b}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $=\text{NR}^{\text{b}}$ 、または $=\text{NOR}^{\text{c}}$ で置換され；

R^{a} の各例が、独立して、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ パーハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_6\sim 14$ アリーール、および5～14員ヘテロアリーールから選択され、または2つの R^{a} 基が、結合されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリーール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘ

50

テロシクリル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^{d d}$ 基で置換され；

$R^{b b}$ の各例が、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{a a}$ 、 $-N(R^{c c})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{a a}$ 、 $-C(=O)N(R^{c c})_2$ 、 $-CO_2R^{a a}$ 、 $-SO_2R^{a a}$ 、 $-C(=NR^{c c})OR^{a a}$ 、 $-C(=NR^{c c})N(R^{c c})_2$ 、 $-SO_2N(R^{c c})_2$ 、 $-SO_2R^{c c}$ 、 $-SO_2OR^{c c}$ 、 $-SOR^{a a}$ 、 $-C(=S)N(R^{c c})_2$ 、 $-C(=O)SR^{c c}$ 、 $-C(=S)SR^{c c}$ 、 $-P(=O)_2R^{a a}$ 、 $-P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{c c})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{c c})_2$ 、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ パーハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択され、または2つの $R^{b b}$ 基が、結合されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^{d d}$ 基で置換され；

$R^{c c}$ の各例が、独立して、水素、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ パーハロアルキル、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択され、または2つの $R^{c c}$ 基が、結合されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^{d d}$ 基で置換され；

$R^{d d}$ の各例が、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{e e}$ 、 $-ON(R^{f f})_2$ 、 $-N(R^{f f})_2$ 、 $-N(R^{f f})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{e e})R^{f f}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{e e}$ 、 $-SSR^{e e}$ 、 $-C(=O)R^{e e}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{e e}$ 、 $-OC(=O)R^{e e}$ 、 $-OCO_2R^{e e}$ 、 $-C(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}C(=O)R^{e e}$ 、 $-NR^{f f}CO_2R^{e e}$ 、 $-NR^{f f}C(=O)N(R^{f f})_2$ 、 $-C(=NR^{f f})OR^{e e}$ 、 $-OC(=NR^{f f})R^{e e}$ 、 $-OC(=NR^{f f})OR^{e e}$ 、 $-C(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-OC(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}C(=NR^{f f})N(R^{f f})_2$ 、 $-NR^{f f}SO_2R^{e e}$ 、 $-SO_2N(R^{f f})_2$ 、 $-SO_2R^{e e}$ 、 $-SO_2OR^{e e}$ 、 $-OSO_2R^{e e}$ 、 $-S(=O)R^{e e}$ 、 $-Si(R^{e e})_3$ 、 $-OSi(R^{e e})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{f f})_2$ 、 $-C(=O)SR^{e e}$ 、 $-C(=S)SR^{e e}$ 、 $-SC(=S)SR^{e e}$ 、 $-P(=O)_2R^{e e}$ 、 $-P(=O)(R^{e e})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{e e})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{e e})_2$ 、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ パーハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^{g g}$ 基で置換され、または2つのジェミナル $R^{d d}$ 置換基が結合されて、 $=O$ または $=S$ を形成することができ；

$R^{e e}$ の各例が、独立して、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ パーハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、および3～10員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^{g g}$ 基で置換され；

$R^{f f}$ の各例が、独立して、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ パーハロアルキル、 $C_{2 \sim 6}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 6}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 10}$ アリールおよび5～10員ヘテロアリールから選択され、または2つの $R^{f f}$ 基が結合されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシ

10

20

30

40

50

クリル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つのR^{g g}基で置換され；

R^{g g}の各例が、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC_{1~6}アルキル、-ON(C_{1~6}アルキル)₂、-N(C_{1~6}アルキル)₂、-N(C_{1~6}アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C_{1~6}アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C_{1~6}アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC_{1~6}アルキル)(C_{1~6}アルキル)、-N(OH)(C_{1~6}アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC_{1~6}アルキル、-SS(C_{1~6}アルキル)、-C(=O)(C_{1~6}アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C_{1~6}アルキル)、-OC(=O)(C_{1~6}アルキル)、-OCO₂(C_{1~6}アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C_{1~6}アルキル)₂、-OC(=O)NH(C_{1~6}アルキル)、-NHC(=O)(C_{1~6}アルキル)、-N(C_{1~6}アルキル)C(=O)(C_{1~6}アルキル)、-NHCO₂(C_{1~6}アルキル)、-NHC(=O)N(C_{1~6}アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C_{1~6}アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C_{1~6}アルキル)、-OC(=NH)(C_{1~6}アルキル)、-OC(=NH)OC_{1~6}アルキル、-C(=NH)N(C_{1~6}アルキル)₂、-C(=NH)NH(C_{1~6}アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C_{1~6}アルキル)₂、-OC(NH)NH(C_{1~6}アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C_{1~6}アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂(C_{1~6}アルキル)、-SO₂N(C_{1~6}アルキル)₂、-SO₂NH(C_{1~6}アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C_{1~6}アルキル、-SO₂OC_{1~6}アルキル、-OSO₂C_{1~6}アルキル、-SOC_{1~6}アルキル、-Si(C_{1~6}アルキル)₃、-OSi(C_{1~6}アルキル)₃-C(=S)N(C_{1~6}アルキル)₂、C(=S)NH(C_{1~6}アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C_{1~6}アルキル)、-C(=S)SC_{1~6}アルキル、-SC(=S)SC_{1~6}アルキル、-P(=O)₂(C_{1~6}アルキル)、-P(=O)(OC_{1~6}アルキル)₂、C_{1~6}アルキル、C_{1~6}パーハロアルキル、C_{2~6}アルケニル、C_{2~6}アルキニル、C_{3~10}カルボシクリル、C_{6~10}アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールであり；または2つのジェミナルR^{g g}置換基が、結合されて、=Oまたは=Sを形成することができ；ここで、X⁻が対イオンである。

【0039】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中立性を維持するために、カチオン性第四級アミノ基と結合される負の電荷を帯びた基である。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン（例えば、F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻）、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、p-トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、10-カンファースルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホネート、エタン-1-スルホン酸-2-スルホネートなど）、およびカルボン酸イオン（例えば、アセテート、エタノエート、プロパノエート、ベンゾエート、グリセレート、ラクテート、タートレート、グリコレートなど）が挙げられる。

【0040】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、またはヨウ素（ヨード、-I）を指す。

【0041】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基-OHを指す。さらに進めると、「置換ヒドロキシ」または「置換ヒドロキシル」は、親分子に直接結合される酸素原子が水素以外の基で置換されるヒドロキシル基を指し、-OR^{a a}、-ON(R^{b b})₂、-OC(=O)SR^{a a}、-OC(=O)R^{a a}、-OCO₂R^{a a}、-OC(=O)N(R^{b b})₂、-OC(=NR^{b b})R^{a a}、-OC(=NR^{b b})OR^{a a}、-OC(=NR^b

b) $N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含み、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} が、本明細書において定義されたとおりである。

【0042】

「チオール」または「チオ」は、基 $-SH$ を指す。さらに進めると、「置換チオール」または「置換チオ」は、親分子に直接結合される硫黄原子が水素以外の基で置換されるチオール基を指し、 $-SR^{aa}$ 、 $-S=SR^{cc}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、および $-SC(=O)R^{aa}$ から選択される基を含み、ここで、 R^{aa} および R^{cc} が、本明細書において定義されたとおりである。

10

【0043】

「アミノ」は、基 $-NH_2$ を指す。さらに進めると、「置換アミノ」は、本明細書において定義されるように、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。特定の実施形態において、「置換アミノ」は、一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【0044】

「一置換アミノ」は、親分子に直接結合される窒素原子が、1つの水素および水素以外の1つの基で置換されるアミノ基を指し、 $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHSO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含み、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} および R^{cc} が、本明細書において定義されたとおりであり、基 $-NH(R^{bb})$ の R^{bb} が水素でない。

20

【0045】

「二置換アミノ」は、親分子に直接結合される窒素原子が、水素以外の2つの基で置換されるアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ から選択される基を含み、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} が、本明細書において定義されたとおりであり、ただし、親分子に直接結合される窒素原子が、水素で置換されない。

30

【0046】

「三置換アミノ」は、親分子に直接結合される窒素原子が、3つの基で置換されるアミノ基を指し、 $-N(R^{bb})_3$ および $-N(R^{bb})_3^+X^-$ から選択される基を含み、ここで、 R^{bb} および X^- が、本明細書において定義されたとおりである。

【0047】

「スルホニル」は、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、および $-SO_2OR^{aa}$ から選択される基を指し、ここで、 R^{aa} および R^{bb} が、本明細書において定義されたとおりである。

【0048】

「スルフィニル」は、基 $-S(=O)R^{aa}$ を指し、ここで、 R^{aa} が、本明細書において定義されたとおりである。

40

【0049】

「カルボニル」は、親分子に直接結合される炭素が、 sp^2 混成され、酸素、窒素または硫黄原子で置換される基、例えば、ケトン($-C(=O)R^{aa}$)、カルボン酸($-CO_2H$)、アルデヒド($-CHO$)、エステル($-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$)、アミド($-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$)、およびイミド($-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$)から選択される基を指し、ここで、 R^{aa} および R^{bb} が、本明細書において定義されたとおりである。

50

【0050】

窒素原子は、原子価が許容される場合、置換または非置換であり得、第一級、第二級、第三級、および第四級窒素原子を含み得る。例示的な窒素原子置換基としては、以下に限定はされないが、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b b}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{c c}})_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ パーハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6\sim 14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールが挙げられ、または窒素原子に結合される2つの $\text{R}^{\text{c c}}$ 基が、結合されて、3～14員ヘテロシクリルまたは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $\text{R}^{\text{d d}}$ 基で置換され、 $\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b b}}$ 、 $\text{R}^{\text{c c}}$ および $\text{R}^{\text{d d}}$ が上に定義されるとおりである。

10

【0051】

特定の実施形態において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（アミノ保護基とも呼ばれる）である。窒素保護基としては、以下に限定はされないが、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6\sim 14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリール基が挙げられ、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールが、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $\text{R}^{\text{d d}}$ 基で置換され、 $\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $\text{R}^{\text{b b}}$ 、 $\text{R}^{\text{c c}}$ 、および $\text{R}^{\text{d d}}$ が、本明細書において定義されたとおりである。窒素保護基は、当該技術分野において周知であり、参照により本明細書に援用される *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されるものを含む。

20

30

【0052】

アミド窒素保護基（例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ ）としては、以下に限定はされないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロシンナミド (nitrocinnamide)、N-アセチルメチオニン、o-ニトロベンズアミド、およびo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドが挙げられる。

40

【0053】

カルバメート窒素保護基（例えば、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a a}}$ ）としては、以下に限定はされないが、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、9-フルオレニルメチルカルバメ

50

ート (Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバメート、9-(2, 7-ジプロモ)フルオレニルメチルカルバメート、2, 7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10, 10-ジオキソ-10, 10, 10, 10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバメート (DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバメート (Phenoc)、2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート (Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバメート (Teoc)、2-フェニルエチルカルバメート (hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバメート (Adpoc)、1, 1-ジメチル-2-ハロエチルカルバメート、1, 1-ジメチル-2, 2-ジプロモエチルカルバメート (DB-*t*-BOC)、1, 1-ジメチル-2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート (TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エチルカルバメート (Bpoc)、1-(3, 5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバメート (*t*-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバメート (Pyoc)、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバメート、カルバミン酸-*t*-ブチル (BOC)、1-アダマンチルカルバメート (Adoc)、カルバミン酸ビニル (Voc)、カルバミン酸アリル (Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバメート (Ipaoc)、カルバミン酸シンナミル (Coc)、4-ニトロシンナミルカルバメート (Noc)、8-キノリルカルバメート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、カルバミン酸ベンジル (Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバメート (Moz)、*p*-ニトロベンジルカルバメート、*p*-プロモベンジルカルバメート、*p*-クロロベンジルカルバメート、2, 4-ジクロロベンジルカルバメート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバメート (MsZ)、9-アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、2-メチルチオエチルカルバメート、2-メチルスルホニルエチルカルバメート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバメート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバメート (Dmoc)、4-メチルチオフエニルカルバメート (Mtpc)、2, 4-ジメチルチオフエニルカルバメート (Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバメート (Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート (Ppoc)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバメート、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジルカルバメート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバメート、5-ベンズイソオキサゾリルメチルカルバメート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバメート (Tcroc)、*m*-ニトロフェニルカルバメート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバメート、*o*-ニトロベンジルカルバメート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバメート、フェニル(*o*-ニトロフェニル)メチルカルバメート、*t*-アミルカルバメート、*S*-ベンジルチオカルバメート、*p*-シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、*p*-デシルオキシベンジルカルバメート、2, 2-ジメトキシシアシルビニルカルバメート、*o*-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバメート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバメート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバメート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバメート、2-フラニルメチルカルバメート、2-ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イノニコチニルカルバメート、*p*-(*p*'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバメート、1-メチルシクロブチルカルバメート、1-メチルシクロヘキシルカルバメート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバメート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-(*p*-フェニルアゾフェニル)エチルカルバメート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバメート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバメート、カルバミン酸フェニル、*p*-(フェニルアゾ)ベンジルカルバメート、2, 4, 6-トリ-*t*-ブチルフェニルカルバメート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバメート、および2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバメートが挙げられる。

10

20

30

40

スルホンアミド窒素保護基（例えば、 $-S(=O)_2R^{aa}$ ）としては、以下に限定はされないが、p-トリエンスルホンアミド（Ts）、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6, -トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mtr）、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Mtb）、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Pme）、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mte）、4-メトキシベンゼンスルホンアミド（Mbs）、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド（Mts）、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド（iMds）、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド（Pmc）、メタンスルホンアミド（Ms）、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド（SES）、9-アントラセンスルホンアミド、4-（4', 8'-ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（DNMBS）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドが挙げられる。

【0055】

他の窒素保護基としては、以下に限定はされないが、フェノチアジニル-（10）-アシル誘導体、N'-p-トリエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド（Dts）、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（STABASE）、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-（トリメチルシリル）エトキシ]メチルアミン（SEM）、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-（1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル）アミン、第四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ（4-メトキシフェニル）メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン（Tr）、N-[（4-メトキシフェニル）ジフェニルメチル]アミン（MMTr）、N-9-フェニルフルオレニルアミン（PhF）、N-2, 7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ（Fcm）、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1, 1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[（2-ピリジル）メチル]メチレンアミン、N-（N', N'-ジメチルアミノメチレン）アミン、N, N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-（5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-（5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル）アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボリン酸誘導体、N-[フェニル（ペンタアシルクロム-またはタングステン）アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Dpp）、ジメチルチオホスフィンアミド（Mpt）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ppt）、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド（Nps）、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および3-ニトロピリジンスルフェンアミド（Npys）が挙げられる。

【0056】

特定の実施形態において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（ヒドロキシル保護基とも呼ばれる）である。酸素保護基としては、以下に限定はされないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、

10

20

30

40

50

$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および
 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられ、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} が、本明
 細書において定義されるとおりである。酸素保護基は、当該技術分野において周知であり、
 参照により本明細書に援用される *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts
 , 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載
 されるものを含む。

【0057】

例示的な酸素保護基としては、以下に限定はされないが、メチル、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-AOM)、グアイアコールメチル (guaiacolmethyl) (GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブromotetraヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテ
 トラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S-ジオキシド、
 1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフ
 ラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル
 -4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエト
 キシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチ
 ル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエ
 チル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、ア
 リル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジ
 ル (Bn)、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル
 、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベン
 ジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル
 N-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンズス
 ベリル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジ
 フェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェ
 ニル)メチル、4-(4'-ブromofenasilオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,
 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''
 -トリス(レブリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイル
 オキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシ
 フェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、
 9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキ
 ソ)アントリル、1, 3-ベンゾジスルフラン-2-イル、ベンズイソチアゾリル S, S-
 ジオキシド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリイソ
 プロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、ジエチルイソ
 プロピルシリル (DEIPS)、ジメチルテキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ
 -*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル (DPMS)、*t*-
 ブチルメトキシフェニルシリル (TBMPs)、ホルメート、ベンゾイルホルメート、
 アセテート、クロロアセテート、ジクロロアセテート、トリクロロアセテート、トリフル
 オロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシア

10

20

30

40

50

セテート、p-クロロフェノキシアセテート、3-フェニルプロピオネート、4-オキソペンタノエート（レプリネート）、4, 4-（エチレンジチオ）ペンタノエート（レプリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート（adamant o a t e）、クロトネート、4-メトキシクロトネート、ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、2, 4, 6-トリメチルベンゾエート（メシトエート）、メチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート（F m o c）、エチルカーボネート、ブチルカーボネート（B o c）、2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート（T r o c）、2-（トリメチルシリル）エチルカーボネート（T M S E C）、2-（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（P s e c）、2-（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（P e o c）、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-メトキシベンジルカーボネート、3, 4-ジメトキシベンジルカーボネート、o-ニトロベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート、4-エトキシ-1-ナフチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、2-ヨードベンゾエート、4-アジドブチレート、4-ニトロ-4-メチルペンタノエート、o-（ジプロモメチル）ベンゾエート、2-ホルミルベンゼンスルホネート、2-（メチルチオメトキシ）エチル、4-（メチルチオメトキシ）ブチレート、2-（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシアセテート、2, 6-ジクロロ-4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、2, 4-ビス（1, 1-ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート（monosuccinoate）、（E）-2-メチル-2-ブテノエート、o-（メトキシアシル）ベンゾエート、α-ナフトエート、ニトレート、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルN-フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルフェネート、サルフェート、メタスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート、およびトシレート（Ts）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0058】

特定の実施形態において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（チオール保護基とも呼ばれる）である。硫黄保護基としては、以下に限定はされないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{bb})_2$ が挙げられ、ここで、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} が、本明細書において定義されるとおりである。硫黄保護基は、当該技術分野において周知であり、参照により本明細書に援用されるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されるものを含む。

【0059】

これらのおよび他の例示的な置換基は、詳細な説明、実施例、および特許請求の範囲により詳細に説明される。本開示は、置換基の上記の例示的なリストによって決して限定されることは意図されない。

【0060】

「薬学的に許容できる塩」は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずにヒトおよび他の動物の組織と接触した状態で使用するのに好適であり、かつ妥当なベネフィット／リスク比に見合う塩を指す。薬学的に許容できる塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Bergeらが、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19において詳細に薬学的に許容

できる塩を説明している。本明細書に記載される化合物の薬学的に許容できる塩は、好適な無機および有機酸および塩基から誘導されるものを含む。薬学的に許容できる非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸とともに、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸とともに、あるいはイオン交換などの当該技術分野において使用される他の方法を用いることによって形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容できる塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロピオネート、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル)₄ 塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらなる薬学的に許容できる塩としては、適切な場合、第四級塩が挙げられる。

10

20

【0061】

投与が想定される「被験体」としては、以下に限定はされないが、ヒト（例えば、任意の年齢層の男性または女性、例えば、小児の被験体（例えば、乳児、幼児、青年）または成人の被験体（例えば、若年成人、中高年））および／または他の非ヒト動物、例えば、非ヒト哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル）；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および／またはイヌなどの商業に関連する哺乳動物）、鳥類（例えば、ニワトリ、カモ、ガチョウ、および／またはシチメンチョウなどの商業に関連する鳥類）、げっ歯類（例えば、ラットおよび／またはマウス）、は虫類、両生類、および魚類が挙げられる。特定の実施形態において、非ヒト動物は、哺乳動物である。非ヒト動物は、任意の発育段階の雄または雌であり得る。非ヒト動物は、トランスジェニック動物であり得る。

30

【0062】

「病態」、「疾患」、および「障害」は、本明細書において同義的に使用される。

【0063】

「治療する」、「治療すること」および「治療」は、病態の重症度を軽減し、または病態の進行を遅延させまたは遅らせる、被験体が病態に罹患している間に行われる行動（「治療的処置」）を包含する。「治療する」、「治療すること」および「治療」は、病態の重症度を抑制または軽減する、被験体が病態に罹患し始める前に行われる行動（「予防的処置」）も包含する。

40

【0064】

化合物の「有効量」は、所望の生体反応を引き起こす、例えば、病態を治療するのに十分な量を指す。当業者によって理解されるように、本明細書に記載される化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、治療される病態、投与方法、ならびに被験体の年齢および健康などの要因に応じて変化し得る。有効量は、治療的処置および予防的処置を包含する。

【0065】

化合物の「治療的に有効な量」は、病態の処置に有効な治療を提供するか、または病態に関連する1つまたは複数の症状を遅延させるかまたは最小限に抑えるのに十分な量であ

50

る。化合物の治療的に有効な量は、単独でまたは他の治療と組み合わせて、病態の処置に有効な治療を提供する、治療剤の量を意味する。「治療的に有効な量」という用語は、全体的な治療を改善し、症状または病態の原因を軽減または回避し、または別の治療剤の治療効果を促進する量を包含し得る。

【0066】

化合物の「予防的に有効な量」は、病態、または病態に関連する1つまたは複数の症状を予防するかまたはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防的に有効な量は、単独でまたは他の剤と組み合わせて、病態の予防における予防効果を提供する、治療剤の量を意味する。「予防的に有効な量」という用語は、全体的な予防を改善し、または別の予防薬の予防効果を促進する量を包含し得る。

10

【0067】

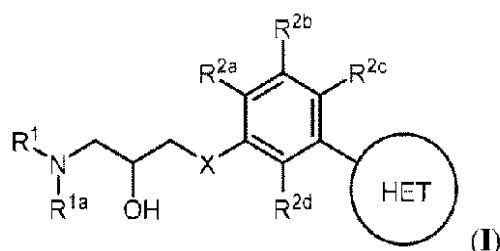
本明細書において使用される際、「メチルトランスフェラーゼ」という用語は、供与体分子から受容体分子、例えば、タンパク質のアミノ酸残基またはDNA分子の核酸塩基へとメチル基を転移することができるトランスフェラーゼクラス酵素を表す。メチルトランスフェラーゼは、典型的に、メチル供与体としてのS-アデノシルメチオニン(SAM)中の硫黄に結合された反応性メチル基を使用する。ある実施形態において、本明細書に記載されるメチルトランスフェラーゼは、タンパク質メチルトランスフェラーゼである。ある実施形態において、本明細書に記載されるメチルトランスフェラーゼは、ヒストンメチルトランスフェラーゼである。ヒストンメチルトランスフェラーゼ(HMT)は、ヒストンタンパク質のリジンおよびアルギニン残基への1つまたは複数のメチル基の転移を触媒する、ヒストン修飾酵素(ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼおよびヒストン-アルギニンN-メチルトランスフェラーゼを含む)である。特定の実施形態において、本明細書に記載されるメチルトランスフェラーゼは、ヒストン-アルギニンN-メチルトランスフェラーゼである。

20

【0068】

一般に上述されるように、本明細書に提供されるのは、CARM1阻害剤として有用な化合物である。ある実施形態において、本開示は、式(I)：

【化6】



30

(式中、

Xが、-O-、-S-、または-CH₂-であり；

R¹およびR^{1a}がそれぞれ、独立して、水素または任意選択的に置換されるC₁~4脂肪族であり、またはR¹およびR^{1a}が、結合して、置換または非置換複素環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成してもよく；

40

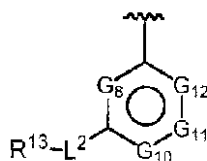
R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、およびR^{2d}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(=O)R^{A2}、-C(=O)OR^{A2}、-C(=O)N(R^{A2})₂、-OR^{A2}、-SR^{A2}、-N(R^{A2})₂、-S(=O)R^{A2}、-S(=O)₂R^{A2}、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、R^{A2}の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリー

50

ルであり、または同じ窒素原子に結合される 2 つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

環 HET が、式：

【化 7】



10

の 6 員単環式ヘテロアリール環系であり、式中、

G_8 が、 $C-R^8$ または N であり；

G_{10} が、 $C-R^{10}$ または N であり；

G_{11} が、 $C-R^{11}$ または N であり；

G_{12} が、 $C-R^{12}$ または N であり；

ただし、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、または G_{12} の少なくとも 1 つの例が N であり；

R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の各例が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、および $-L^1$ 、 $-R^3$ からなる群から選択され；

20

R' の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される 2 つの R' 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

L^1 および L^2 の各例が、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、任意選択的に置換される $C_1 \sim 10$ 飽和または不飽和炭化水素鎖であり、ここで、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、および $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の部分が、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に存在し、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在し；

30

40

各 R^L が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または R^L および R^3 が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または R^L および R^{13} が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテ

50

ロアリール環を形成し；

R^3 が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、ただし、 R^3 が水素である場合、 L^1 が結合でなく；および

R^{13} が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールである）の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

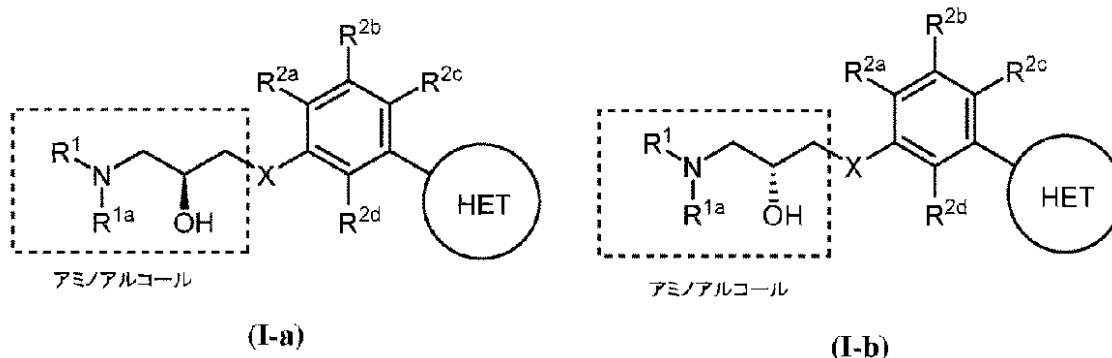
【0069】

式（I）の特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。式（I）の特定の実施形態において、 R^{1a} が水素でない。式（I）の特定の実施形態において、 R^1 が水素でなく（例えば、 $-CH_3$ ）、 R^{1a} が水素である。式（I）の特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素でない（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。式（I）の特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。

【0070】

本明細書に記載される、式（I）の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含み、したがって、様々な異性体、例えば、鏡像異性体および／またはジアステレオマー形態で存在し得ることが一般に理解される。特定の実施形態において、式（I）の化合物は、以下の立体化学（I-a）または（I-b）：

【化8】



を有する。

【0071】

式（I-a）または（I-b）の特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。式（I-a）または（I-b）の特定の実施形態において、 R^{1a} が水素でない。式（I-a）または（I-b）の特定の実施形態において、 R^1 が水素でなく（例えば、 $-CH_3$ ）、 R^{1a} が水素である。式（I-a）または（I-b）の特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素でない（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。式（I-a）または（I-b）の特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。

【0072】

例えば、特定の実施形態において、本明細書に記載される属（genera）または化合物のいずれかにおいて提供されるアミノアルコール部分のヒドロキシル基は、（S）立体化学を有する。特定の実施形態において、本明細書に記載される属または化合物のいずれかにおいて提供されるアミノアルコール部分のヒドロキシル基は、（R）立体化学を有する。

【0073】

本明細書において一般に定義されるように、 X が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。特定の実施形態において、 X が $-S-$ である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。

【0074】

本明細書において一般に定義されるように、 R^1 が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^1 が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族、例えば、任意選択的に置換される C_1 脂肪族、任意選択的に置換される C_2 脂肪族、任意選択的に置換される C_3 脂肪族、または任意選択的に置換される C_4 脂肪族である。本明細書において使用される際の脂肪族が、アルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環式基を包含することが理解される。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルである。特定の実施形態において、 R^1 が、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換 C_1 アルキル、非置換 C_2 アルキル、非置換 C_3 アルキル、または非置換 C_4 アルキルである。例示的な $C_1 \sim 4$ アルキル基としては、限定はされないが、メチル(C_1)、エチル(C_2)、*n*-プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、*n*-ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、またはイソブチル(C_4)が挙げられ、そのそれぞれが、置換されているかまたは非置換であり得る。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される C_2 アルケニル、任意選択的に置換される C_3 アルケニル、または任意選択的に置換される C_4 アルケニルである。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、任意選択的に置換される C_3 アルキニル、または任意選択的に置換される C_4 アルキニルである。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される C_3 カルボシクリル、例えば、任意選択的に置換されるシクロプロピルである。特定の実施形態において、 R^1 が、水素または非置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり、例えば、例として、特定の実施形態において、 R^1 が、水素、メチル($-CH_3$)、エチル($-CH_2CH_3$)、*n*-プロピル($-CH_2CH_2CH_3$)、イソプロピル($-CH(CH_3)_2$)、またはシクロプロピル($-C_3H_5$)である。

【0075】

本明細書において一般に定義されるように、 R^{1a} が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^{1a} が水素でない。特定の実施形態において、 R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族、例えば、任意選択的に置換される C_1 脂肪族、任意選択的に置換される C_2 脂肪族、任意選択的に置換される C_3 脂肪族、または任意選択的に置換される C_4 脂肪族である。本明細書において使用される際の脂肪族が、アルキル、アルケニル、アルキニル、および炭素環式基を包含することが理解される。特定の実施形態において、 R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、非置換 $C_1 \sim 2$ アルキル、非置換 $C_2 \sim 3$ アルキル、非置換 $C_3 \sim 4$ アルキル、非置換 C_1 アルキル、非置換 C_2 アルキル、非置換 C_3 アルキル、または非置換 C_4 アルキルである。例示的な $C_1 \sim 4$ アルキル基としては、限定はされないが、メチル(C_1)、エチル(C_2)、*n*-プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、*n*-ブチル(C_4)、*tert*-ブチル(C_4)、*sec*-ブチル(C_4)、またはイソブチル(C_4)が挙げられ、そのそれぞれが、置換されているかまたは非置換であり得る。特定の実施形態にお

いて、 R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される C_2 アルケニル、任意選択的に置換される C_3 アルケニル、または任意選択的に置換される C_4 アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、任意選択的に置換される C_3 アルキニル、または任意選択的に置換される C_4 アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が、任意選択的に置換される C_3 カルボシクリル、例えば、任意選択的に置換されるシクロプロピルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が、水素または非置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり、例えば、例えば、特定の実施形態において、 R^{1a} が、水素、メチル($-CH_3$)、エチル($-CH_2CH_3$)、 n -プロピル($-CH_2CH_2CH_3$)、イソプロピル($-CH(CH_3)_2$)、またはシクロプロピル($-C_3H_5$)である。

10

【0076】

特定の実施形態において、 R^1 が水素であり、 R^{1a} が水素である。

【0077】

特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族、例えば、任意選択的に置換される C_1 脂肪族、任意選択的に置換される C_2 脂肪族、任意選択的に置換される C_3 脂肪族、または任意選択的に置換される C_4 脂肪族であり； R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルであり； R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される C_2 アルケニル、任意選択的に置換される C_3 アルケニル、または任意選択的に置換される C_4 アルケニルであり； R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、任意選択的に置換される C_3 アルキニル、または任意選択的に置換される C_4 アルキニルであり； R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される C_3 カルボシクリル、例えば、任意選択的に置換されるシクロプロピルであり； R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、非置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり、例えば、例えば、特定の実施形態において、 R^1 が、メチル($-CH_3$)、エチル($-CH_2CH_3$)、 n -プロピル($-CH_2CH_2CH_3$)、イソプロピル($-CH(CH_3)_2$)、またはシクロプロピル($-C_3H_5$)であり； R^{1a} が水素である。

20

30

【0078】

特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、独立して、非水素基である。

40

【0079】

特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族、例えば、任意選択的に置換される C_1 脂肪族、任意選択的に置換される C_2 脂肪族、任意選択的に置換される C_3 脂肪族、または任意選択的に置換される C_4 脂肪族であり； R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族、例えば、任意選択的に置換される C_1 脂肪族、任意選択的に置換される C_2 脂肪族、任意選択的に置換される C_3 脂肪族、または任意選択的に置換される C_4 脂肪族である。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択

50

的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルであり； R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルである。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される C_2 アルケニル、任意選択的に置換される C_3 アルケニル、または任意選択的に置換される C_4 アルケニルであり； R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルである。特定の実施形態において、 R^1 が、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、任意選択的に置換される C_3 アルキニル、または任意選択的に置換される C_4 アルキニルであり； R^{1a} が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルである。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、独立して、非置換 $C_1 \sim 4$ 脂肪族基であり、例えば、例えば、特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、独立して、メチル ($-CH_3$)、エチル ($-CH_2CH_3$)、 n -プロピル ($-CH_2CH_2CH_3$)、イソプロピル ($-CH(CH_3)_2$)、またはシクロプロピル ($-C_3H_5$) である。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、メチル ($-CH_3$) である。

【0080】

あるいは、本明細書において一般に定義されるように、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換複素環、または置換または非置換ヘテロアリアル環を形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、3～6員置換または非置換複素環、例えば、3員、4員、5員、または6員の置換または非置換複素環を形成する。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、5～6員置換または非置換ヘテロアリアル環、例えば、5員または6員置換または非置換ヘテロアリアル環を形成する。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換アゼチジンを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換ピロリジンを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換ピペリジンを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換ピペラジンを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換モルホリンを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換ピロールを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換イミダゾールを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換ピラゾールを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合し

て、置換または非置換トリアゾールを形成し得る。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、結合して、置換または非置換テトラゾールを形成し得る。

【0081】

しかしながら、特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が両方ともメチル ($-CH_3$) でない。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、置換または非置換複素環、例えば、3員、4員、5員、または6員の置換または非置換複素環を形成するように結合されない。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、置換または非置換ピロリジン環を形成するように結合されない。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} が、置換または非置換ヘテロアリール環、例えば、5員または6員置換または非置換ヘテロアリール環を形成するように結合されない。

10

【0082】

本明細書において一般に定義されるように、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のそれぞれが、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-C(=O)OR^{A2}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、 R^{A2} の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成する。

20

【0083】

特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つ (例えば、1つ、2つ、3つ、それぞれ) が水素である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つがクロロである。しかしながら、特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のいずれも、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードでない。特定の実施形態において、 R^{2a} が、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードでない。特定の実施形態において、 R^{2a} がクロロでない。特定の実施形態において、 R^{2d} が、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨードでない。特定の実施形態において、 R^{2d} がフルオロでない。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが $-CN$ である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが $-NO_2$ である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、例えば、 $-C(=O)R^{A2}$ であり、ここで、 R^{A2} が、水素または任意選択的に置換されるアルキル (例えば、メチル) である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、 $-C(=O)OR^{A2}$ であり、例えば、ここで、 R^{A2} が、水素または任意選択的に置換されるアルキル (例えば、メチル) である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ であり、例えば、ここで、 R^{A2} の各例が、水素または任意選択的に置換されるアルキル (例えば、メチル) であり、または同じ窒素原子に結合される2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成する。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるアルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 ア

30

40

50

ルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルである。例示的な R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} $C_1 \sim 4$ アルキル基としては、限定はされないが、メチル (C_1)、エチル (C_2)、 n -プロピル (C_3)、イソプロピル (C_3)、 n -ブチル (C_4)、 $tert$ -ブチル (C_4)、 sec -ブチル (C_4)、およびイソブチル (C_4) が挙げられ、そのそれぞれが、置換されているかまたは非置換であり得る。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、ヒドロキシまたは置換ヒドロキシで置換されるアルキル、例えば、 $-(CH_2)_aOH$ または $-(CH_2)_aOCH_3$ であり、ここで、 a が、1、2、3、4、5、または6である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、ハロゲン (例えば、フルオロ) で置換されるアルキルであり、例えば、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが $-CF_3$ である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるアルケニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される C_2 アルケニル、任意選択的に置換される C_3 アルケニル、または任意選択的に置換される C_4 アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換される C_2 アルケニルまたは任意選択的に置換される C_3 アルケニル、例えば、ビニルまたはアリルである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるアルキニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、任意選択的に置換される C_3 アルキニル、または任意選択的に置換される C_4 アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、例えば、アセチレンである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるカルボシクリル、例えば、任意選択的に置換される $C_3 \sim 5$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、任意選択的に置換される C_3 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_4 カルボシクリル、または任意選択的に置換される C_5 カルボシクリルである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換される C_3 カルボシクリル、例えば、シクロプロピルである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、例えば、任意選択的に置換される 3~5 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される 3~4 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される 4~5 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される 3 員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される 4 員ヘテロシクリル、または任意選択的に置換される 5 員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、または $-N(R^{A2})_2$ であり、ここで、 R^{A2} が、本明細書において定義されたとおりである。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが、 $-S(=O)R^{A2}$ または $-S(=O)_2R^{A2}$ であり、ここで、 R^{A2} が、本明細書において定義されたとおりである。特定の実施形態において、少なくとも1つの R^{A2} が、例えば、例えば、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つを、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、または $-NHR^{A2}$ として提供するように水素である。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるアルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルであり、例えば、例えば、 R^{A2} の少なくとも1つが、式 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(C$

10

20

30

40

50

$H_3)_2$ 、または $-NCH_3R^{A2}$ の基 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} を提供するようにメチルである。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、例えば、式 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-NHCF_3$ 、 $-N(CF_3)_2$ 、または $-NCF_3R^{A2}$ の基 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} を提供するように、ハロゲン（例えば、フルオロ）で置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、例えば、式 $-OCH_2CH(OH)CH_2NHR^1$ 、 $-SCH_2CH(OH)CH_2NHR^1$ 、 $-NHCH_2CH(OH)CH_2NHR^1$ 、または $-N(R^{A2})CH_2CH(OH)CH_2NHR^1$ の基 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} を提供するように、式 $-CH_2CH(OH)CH_2NHR^1$ （ここで、 R^1 が、本明細書において定義されたとおりである）の基である。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、例えば、式 $-O(CH_2)_aAr$ 、 $-S(CH_2)_aAr$ 、 $-NH(CH_2)_aAr$ 、または $-N(R^{A2})(CH_2)_aAr$ の基 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} を提供するように、任意選択的に置換されるアリール（例えば、任意選択的に置換されるフェニル）または任意選択的に置換されるヘテロアリール（例えば、任意選択的に置換されるピリジニル）で置換されるアルキルであり、ここで、 a が、1、2、3、4、5、または6であり、 Ar が、任意選択的に置換されるアリール（例えば、任意選択的に置換されるフェニル）または任意選択的に置換されるヘテロアリール（例えば、任意選択的に置換されるピリジニル）である。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるアルケニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ ア

10

20

ルケニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される C_2 アルケニル、任意選択的に置換される C_3 アルケニル、または任意選択的に置換される C_4 アルケニルである。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるアルキニル、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキニル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、任意選択的に置換される C_3 アルキニル、または任意選択的に置換される C_4 アルキニルである。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるカルボシクリル、例えば、任意選択的に置換される $C_3 \sim 5$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $C_4 \sim 5$ カルボシクリル、任意選択的に置換される C_3 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_4 カルボシクリル、または任意選択的に置換される C_5 カルボシクリルである。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、例えば、任意選択的に置換される3～5員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される3～4員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される4～5員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される3員ヘテロシクリル、任意選択的に置換される4員ヘテロシクリル、または任意選択的に置換される5員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^{A2} の少なくとも1つが、任意選択的に置換されるアリール（例えば、任意選択的に置換されるフェニル）または任意選択的に置換されるヘテロアリール（例えば、任意選択的に置換されるピリジニル）である。特定の実施形態において、例えば、 $N(R^{A2})_2$ の2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成する。

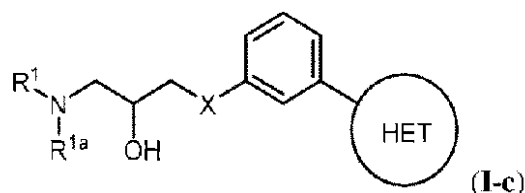
30

40

【0084】

特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが水素である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも2つが水素である。特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも3つが水素である。特定の実施形態において、例えば、式(I-c)：

【化 9】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供するように、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、例えば、メチルまたはエチルである。式 (I-c) の特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が、非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。

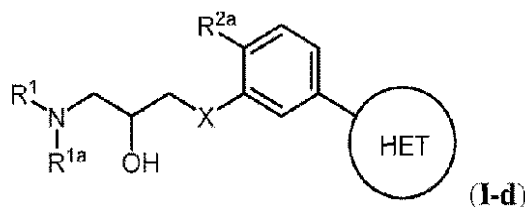
10

【0085】

しかしながら、特定の実施形態において、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} の少なくとも1つが非水素基である。例えば、特定の実施形態において、 R^{2a} が非水素基である。特定の実施形態において、 R^{2a} が非水素基であり、 R^{2b} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のそれぞれが、例えば、式 (I-d) :

20

【化 10】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供するように、水素である。特定の実施形態において、 R^{2a} が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、および任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニルからなる群から選択される非水素基であり、ここで、 R^{A2} が、水素、任意選択的に置換されるアルキルであり、または例えば、 $-N(R^{A2})_2$ の2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成する。特定の実施形態において、 R^1 が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、例えば、メチルまたはエチルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。

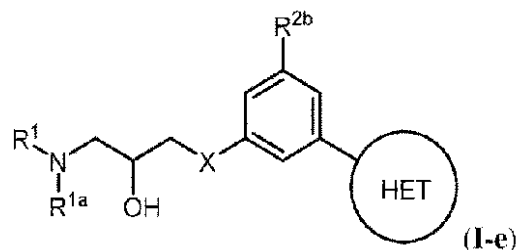
30

40

【0086】

特定の実施形態において、 R^{2b} が非水素基である。特定の実施形態において、 R^{2b} が非水素基であり、 R^{2a} 、 R^{2c} 、および R^{2d} のそれぞれが、例えば、式 (I-e) :

【化 1 1】

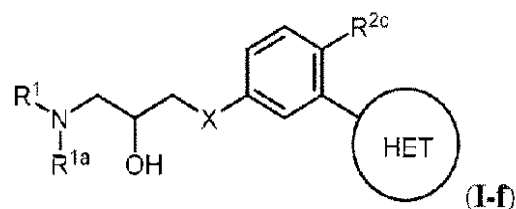


の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供するように、水素である。特定の実施形態において、 R^{2b} が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、および任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニルからなる群から選択される非水素基であり、ここで、 R^{A2} が、水素、任意選択的に置換されるアルキルであり、または例えば、 $-N(R^{A2})_2$ の2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成する。特定の実施形態において、 R^1 が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、例えば、メチルまたはエチルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。

【0087】

特定の実施形態において、 R^{2c} が非水素基である。特定の実施形態において、 R^{2c} が非水素基であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2d} のそれぞれが、例えば、式(I-f)：

【化 1 2】



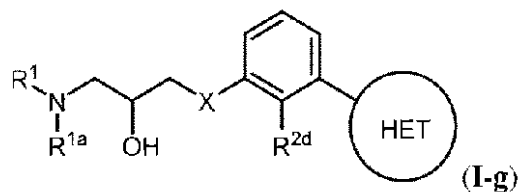
の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供するように、水素である。特定の実施形態において、 R^{2c} が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、および任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニルからなる群から選択される非水素基であり、ここで、 R^{A2} が、水素、任意選択的に置換されるアルキルであり、または例えば、 $-N(R^{A2})_2$ の2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成する。特定の実施形態において、 R^1 が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、例えば、メチルまたはエチルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。

【0088】

特定の実施形態において、 R^{2d} が非水素基である。特定の実施形態において、 R^{2d}

が非水素基であり、 R^{2a} 、 R^{2b} 、および R^{2c} のそれぞれが、例えば、式(I-g)

【化13】

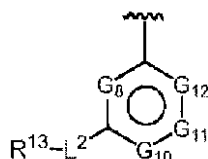


の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供するように、水素である。特定の実施形態において、 R^{2d} が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、および任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニルからなる群から選択される非水素基であり、ここで、 R^{A2} が、水素、任意選択的に置換されるアルキルであり、または例えば、 $-N(R^{A2})_2$ の2つの R^{A2} 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成する。特定の実施形態において、 R^{2d} が、ハロゲン、例えば、フルオロでない。特定の実施形態において、 R^1 が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、例えば、メチルまたはエチルである。特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。

【0089】

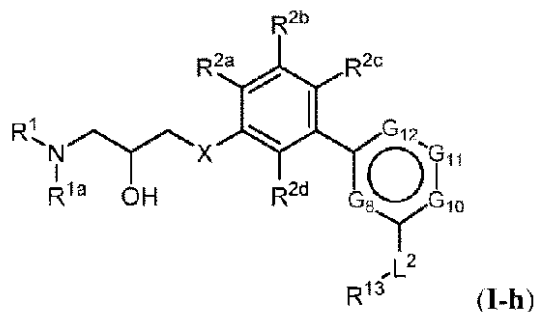
本開示から一般に理解されるように、環HETが、式：

【化14】



の6員単環式ヘテロアリール環系、すなわち、式(I-h)：

【化15】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供するように、6員単環式ヘテロアリール環系であり、式中、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、または G_{12} の少なくとも1つの例がNであり、例えば、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、または G_{12} の少なくとも1つ、2つ、または3つの例がNである。特定の実施形態において、 G_8 がNである。特定の実施形態において、 G_{10} がNである。特定の実施形態において、 G_{11} がNである。特定の実施形態において、 G_{12} がNである。特定の実施形態において、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、または G_{12} の2つの例がNである。特定の実施形態において、 G_8 および G_{10} が両方ともNである

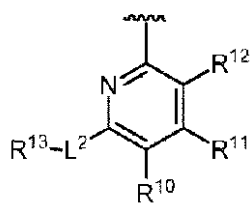
。特定の実施形態において、 G_8 および G_{11} が両方とも N である。しかしながら、特定の実施形態において、 G_8 および G_{11} が両方とも N でない。特定の実施形態において、 G_8 および G_{12} が両方とも N である。特定の実施形態において、 G_{10} および G_{12} が両方とも N である。特定の実施形態において、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、または G_{12} の 3 つの例が N である。特定の実施形態において、 G_8 、 G_{10} 、および G_{12} がそれぞれ N である。特定の実施形態において、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 R^{1a} が水素である。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 R^1 および R^{1a} のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 X が $-O-$ である。

10

【0090】

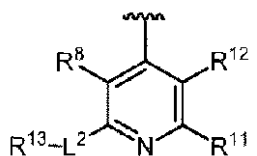
式 (i)、(ii)、または (iii) の例示的な環 HET 基としては、限定はされないが、以下の環系のいずれか 1 つが挙げられ、ここで、 G_8 、 G_{10} 、 G_{11} 、および G_{12} の 1 つ、2 つ、または 3 つの例が N である。

【化16】



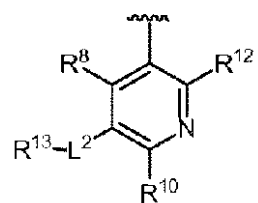
(i-a)

ピリジニル



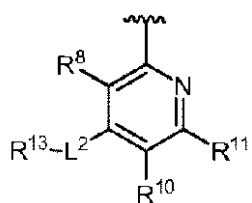
(i-b)

ピリジニル



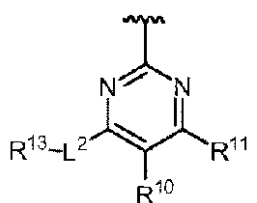
(i-c)

ピリジニル



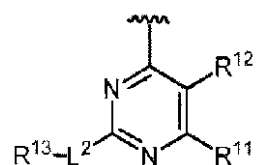
(i-d)

ピリジニル



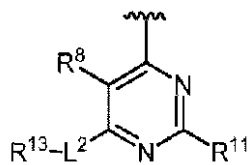
(i-e)

ピリミジニル



(i-f)

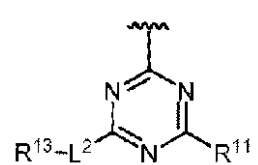
ピリミジニル



(i-g)

ピリミジニル

および



(i-h)

トリアジニル

20

30

40

【0091】

さらに、上に一般に定義されるように、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の各例が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキル、または $-L^1-R^3$ からなる群から選択され；ここで、 L^1 、 R^3 、および R' が、本明細書において定義されるとおりである。

【0092】

特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} のうちの 1 つが $-L^1-R^3$ である。あるいは、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} のいずれも $-L^1-R^3$ でない。特定の実施形態において、 R^8 が $-L^1-R^3$ である。特定の実施形態において

50

、 R^{10} が $-L^1-R^3$ である。特定の実施形態において、 R^{11} が $-L^1-R^3$ である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の1つの例が $-L^1-R^3$ であり、他の例（すなわち、1つまたは2つの例）が、水素またはハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、または任意選択的に置換されるアルキルからなる群から選択される非水素部分である。例えば、特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が、ハロ、例えば、フルオロ、クロロ、ブromo、またはヨードである。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が $-CN$ である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が $-NO_2$ である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、または $-C(=O)N(R')_2$ であり、ここで、 R' が本明細書において定義されるとおりである。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が、任意選択的に置換されるアルキル、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、または任意選択的に置換される C_4 アルキルである。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が、原子価が許容される場合、ハロアルキル、例えば、1つまたは複数のハロゲン原子、例えば、1、2、3、4、5、または6個のハロゲン原子で置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例がフルオロアルキルであり、ここで、アルキル鎖が、1つ、2つ、または3つのフルオロ基で置換される。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例がトリフルオロメチル($-CF_3$)である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例がジフルオロメチル($-CHF_2$)である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例がフルオロメチル($-CH_2F$)である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が、ヒドロキシルまたは置換ヒドロキシルで置換されるアルキルであり、例えば、特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が $-CH_2OH$ である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例がメチルである。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキル；例えば、任意選択的に置換されるシクロプロピルまたは任意選択的に置換されるシクロブチルである。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の各例が水素である。特定の実施形態において、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも1つの例が、水素またはメチルである。

【0093】

本開示から理解されるように、環HETが、任意選択的に、それに結合された基 $-L^1-R^3$ を含む。特定の実施形態において、環HETが、それに結合された式 $-L^1-R^3$ の基を含まないが、他の実施形態において、環HETが、それに結合された式 $-L^1-R^3$ の基を含む。特定の実施形態において、 $-L^1-R^3$ が、親部分への環HETの結合点に対してメタ位である。特定の実施形態において、 $-L^1-R^3$ が、 $-L^2-R^{13}$ に対してメタ位である。特定の実施形態において、 R^3 が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、または任意選択的に置換されるアルキニルからなる群から選択される非環状部分である。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、および任意選択的に置換されるヘテロアリールからなる群から選択される環状部分である。特定の実施形態において、 R^3 が、環HETに直接結合され、すなわち、ここで、 L^1 が結合であり、ただし、 R^3 がまた水素でない。他の実施形態に

において、 R^3 が、環 H E T に間接的に結合され、すなわち、ここで、 L^1 が連結基である。

【0094】

本明細書において一般に定義されるように、 L^1 が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、または任意選択的に置換される $C_{1 \sim 10}$ 飽和または不飽和炭化水素鎖であり、ここで、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、および $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ からなる群から選択される 1 つまたは複数の部分が、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に存在し、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する。 R^3 を環 H E T に結合するリンカーが、基 L^1 を形成するように組み合わせて上で列挙される部分の 1 つまたは複数を含み得ることが理解される。

【0095】

特定の実施形態において、 L^1 が結合である。特定の実施形態において、 L^1 が結合であり、 R^3 が、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、または任意選択的に置換されるアルキニルである。特定の実施形態において、 L^1 が結合であり、 R^3 が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、および任意選択的に置換されるヘテロアリールである。しかしながら、特定の実施形態において、 L^1 が結合である場合、 R^3 は、任意選択的に置換されるフェニルでない。

【0096】

特定の実施形態において、 L^1 が $-O-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-N(R^L)-$ である。しかしながら、特定の実施形態において、 L^1 が $-N(R^L)-$ でなく、ここで、 R^L および R^3 がそれぞれ水素である。特定の実施形態において、 L^1 が $-S-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(O)O-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(O)S-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-OC(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-OC(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-NR^LC(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-NR^LC(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-NR^LC(O)O-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-SC(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(=NR^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(=NNR^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(=NOR^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(=NR^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-NR^LC(=NR^L)-$ である。特定の実施形態において

、 L^1 が $-C(S)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-C(S)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-NR^LC(S)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-S(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-OS(O)_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-S(O)_2O-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-SO_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-N(R^L)SO_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-SO_2N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ である。

【0097】

特定の実施形態において、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 10}$ 飽和または不飽和炭化水素鎖であり、例えば、特定の実施形態において、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 10}$ アルキル鎖であり、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 10}$ アルケニル鎖であり、または L^1 が、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 10}$ アルキニル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 10}$ アルキル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 8}$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 6}$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 4}$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 3}$ アルキル鎖、または任意選択的に置換される $C_{1 \sim 2}$ アルキル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、式 $-(CH_2)_x-$ の非置換 $C_{1 \sim 10}n$ -アルキル鎖であり、ここで、 x が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。特定の実施形態において、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 10}$ アルケニル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 8}$ アルケニル鎖、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 6}$ アルケニル鎖、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 4}$ アルケニル鎖、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 3}$ アルケニル鎖、または任意選択的に置換される C_2 アルケニル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 10}$ アルキニル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 8}$ アルキニル鎖、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 6}$ アルキニル鎖、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 4}$ アルキニル鎖、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 3}$ アルキニル鎖、または任意選択的に置換される C_2 アルキニル鎖である。

【0098】

特定の実施形態において、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 10}$ 飽和または不飽和炭化水素鎖であり、ここで、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、または $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ からなる群から選択される1つまたは複数の部分が、炭化水素鎖の2個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する。この場合、特定の実施形態において、 L^1 が、少なくとも2個の原子の鎖であり、例えば、 L^1 が、1～10個の炭素原子（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子）、および2～20個の原子の鎖、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の鎖原子を提供するように、上に列挙される部分の1つまたは複数（例えば、1、2、3つ、またはそれ以上）を含む鎖である。特定の実施形態において、部分が、炭化水素鎖の2個の炭素原子の間に存在する。特定の実施形態において、部分が、炭化水素鎖の一方の端部に存在する。特定の実施形態において、部分が、独立して、炭化水素鎖の各端部に存在する。特定の実施形態において、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{1 \sim 10}$ アルキル鎖であり、 L^1 が、任意選択的に置換される $C_{2 \sim 10}$ アルケニル鎖であり、または L^1 が、炭化水素鎖の2個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の1つまたは複数を含む任意選択的

に置換される $C_2 \sim 10$ アルキニル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含み、任意選択的に置換される $C_1 \sim 10$ アルキル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_1 \sim 8$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_1 \sim 6$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_1 \sim 3$ アルキル鎖、または任意選択的に置換される $C_1 \sim 2$ アルキル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含み、式 $-(CH_2)_x-$ (ここで、 x が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である) の非置換 $C_1 \sim 10$ n-アルキル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含み、任意選択的に置換される $C_2 \sim 10$ アルケニル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 8$ アルケニル鎖、任意選択的に置換される $C_2 \sim 6$ アルケニル鎖、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル鎖、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルケニル鎖、または任意選択的に置換される C_2 アルケニル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含み、任意選択的に置換される $C_2 \sim 10$ アルキニル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_2 \sim 8$ アルキニル鎖、任意選択的に置換される $C_2 \sim 6$ アルキニル鎖、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニル鎖、任意選択的に置換される $C_2 \sim 3$ アルキニル鎖、または任意選択的に置換される C_2 アルキニル鎖である。

10

20

30

40

50

【0099】

上述されるように、特定の実施形態において、 L^1 が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含み、式 $-(CH_2)_x-$ (ここで、 x が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である) の非置換 $C_1 \sim 10$ n-アルキル鎖である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-O-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-O-$ 、または $-O-(CH_2)_x-O-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-N(R^L)-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-(CH_2)_x-N(R^L)-$ 、 $-O-(CH_2)_x-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、または $-OC(O)-(CH_2)_x-N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-S-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-S-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-C(O)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-C(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-C(O)O-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-C(O)O-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-C(O)S-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-C(O)S-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-C(O)N(R^L)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-C(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-OC(O)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-OC(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-OC(O)N(R^L)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-OC(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-NR^LC(O)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-NR^LC(O)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-NR^LC(O)N(R^L)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-NR^LC(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-NR^LC(O)O-(CH_2)_x-$ または $-(CH_2)_x-NR^LC(O)O-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-SC(O)-(CH_2)_x-$

—または— $(\text{CH}_2)_x-\text{SC}(\text{O})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(=\text{NNR}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(=\text{NOR}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{S})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{S})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{S}(\text{O})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{OS}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{OS}(\text{O})_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{SO}_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-(\text{CH}_2)_x-$ または $-(\text{CH}_2)_x-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ である。特定の実施形態において、 L^1 が、結合、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x-$ 、または $-\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})-$ である。

10

20

【0100】

特定の実施形態において、 R^3 が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、および任意選択的に置換されるアルキニルからなる群から選択される非環状部分である。特定の実施形態において、例えば、例えば、 L^1 が、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ または $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{\text{L}}-$ である場合、 R^3 が水素である。特定の実施形態において、例えば、例えば、 L^1 が、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、または $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-$ である場合、 R^3 が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、例えば、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 5$ アルキル、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 2$ アルキル、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 3$ アルキル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される C_1 アルキル、任意選択的に置換される C_2 アルキル、任意選択的に置換される C_3 アルキル、任意選択的に置換される C_4 アルキル、任意選択的に置換される C_5 アルキル、または任意選択的に置換される C_6 アルキルである。例示的な R^3 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル基としては、限定はされないが、メチル(C_1)、エチル(C_2)、 n -プロピル(C_3)、イソプロピル(C_3)、 n -ブチル(C_4)、 t ert-ブチル(C_4)、 sec -ブチル(C_4)、イソブチル(C_4)、 n -ペンチル(C_5)、3-ペンタニル(C_5)、アミル(C_5)、ネオペンチル(C_5)、3-メチル-2-ブタニル(C_5)、第三級アミル(C_5)、および n -ヘキシル(C_6)が挙げられる。特定の実施形態において、 R^3 が、 $-\text{CN}$ で置換されるアルキル、例えば、 $-(\text{CH}_2)_y\text{CN}$ であり、ここで、 y が、1、2、3、4、5、または6である。特定の実施形態において、 R^3 が、ヒドロキシまたは置換ヒドロキシで置換されるアルキル、例えば、 $-(\text{CH}_2)_y$

30

40

50

OCH_3 であり、ここで、 y が、1、2、3、4、5、または6である。特定の実施形態において、 R^3 が、アミノまたは置換置換アミノで置換されるアルキル、例えば、 $-(\text{CH}_2)_y\text{NH}_2$ であり、ここで、 y が、1、2、3、4、5、または6である。特定の実施形態において、例えば、例えば、 L^1 が結合である場合、 R^3 が、任意選択的に置換されるアルケニルである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、例えば、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 3$ アルケニル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される C_2 アルケニル、任意選択的に置換される C_3 アルケニル、または任意選択的に置換される C_4 アルケニルである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される C_2 アルケニルまたは C_3 アルケニル、例えば、任意選択的に置換されるビニルまたは任意選択的に置換されるアリルである。特定の実施形態において、例えば、例えば、 L^1 が結合である場合、 R^3 が、任意選択的に置換されるアルキニルである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、例えば、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 3$ アルキニル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 4$ アルキニル、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、任意選択的に置換される C_3 アルキニル、または任意選択的に置換される C_4 アルキニルである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される C_2 アルキニル、例えば、任意選択的に置換されるアセチレンである。

10

【0101】

あるいは、特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、および任意選択的に置換されるヘテロアリールからなる群から選択される環状部分である。 R^3 環状部分が、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）であり得ることが理解される。特定の実施形態において、 R^3 が、単環式の任意選択的に置換されるカルボシクリル、単環式の任意選択的に置換されるヘテロシクリル、単環式の任意選択的に置換されるアリール、または単環式の任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^3 が、二環式の任意選択的に置換されるカルボシクリル、二環式の任意選択的に置換されるヘテロシクリル、二環式の任意選択的に置換されるアリール、または二環式の任意選択的に置換されるヘテロアリールである。

20

【0102】

特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される単環式または二環式カルボシクリル、例えば、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 10$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 9$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 8$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 7$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 6$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 4$ カルボシクリル、任意選択的に置換される $\text{C}_5 \sim 10$ カルボシクリル、任意選択的に置換される C_3 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_4 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_5 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_6 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_7 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_8 カルボシクリル、任意選択的に置換される C_9 カルボシクリル、または任意選択的に置換される C_{10} カルボシクリルである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換されるシクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロペニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）、シクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘプテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクタニル（ C_8 ）、ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル（ C_7 ）、ビシクロ[2.2.2]オクタニル（ C_8 ）、シクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、またはスピロ[4.5]デカニル（ C_{10} ）環である。

30

40

【0103】

特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される単環式または二環式ヘテロ

50

シクリル、例えば、任意選択的に置換される 3～10 員ヘテロシクリル、3～8 員ヘテロシクリル、3～6 員ヘテロシクリル、3～5 員ヘテロシクリル、3～4 員ヘテロシクリル、3 員ヘテロシクリル、4 員ヘテロシクリル、5 員ヘテロシクリル、6 員ヘテロシクリル、7 員ヘテロシクリル、8 員ヘテロシクリル、9 員ヘテロシクリル、または 10 員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換されるアジリジニル、オキシラニル、チオレニル (thiorenilyl)、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、ピロリジン-2-オン、ピロリル-2, 5-ジオン、ジオキサラニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、オキサゾリジン-2-オン、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、チアジアゾリニル、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、チアニル、ペペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニル、トリアジナニル (triazinanyl)、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、アゾカニル、オキセカニル (oxecanyl)、チオカニル (thiocanyl)、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、フロ [2, 3-b] フラニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシニル、3-オキサ-8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、または 8-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル環である。

10

【0104】

特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される単環式または二環式アリール、例えば、任意選択的に置換されるフェニル、または任意選択的に置換されるナフチル環である。

20

【0105】

特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される単環式または二環式ヘテロアリール、例えば、任意選択的に置換される 5～10 員ヘテロアリール、任意選択的に置換される 5～8 員ヘテロアリール、任意選択的に置換される 5～6 員ヘテロアリール、任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリール、または任意選択的に置換される 6 員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換されるピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、またはキナゾリニル環である。

30

【0106】

特定の実施形態において、 R^3 が、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にスピロ縮合される任意選択的に置換される複素環を含む、任意選択的に置換されるスピロ縮合複素環系であり、ここで、結合点が、複素環または炭素環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される 3, 4-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3 員環または 4 員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される 3, 5-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3 員環または 5 員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される 3, 6-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3 員環または 6 員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される 4, 4-スピロ縮合複素環系である。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される 4, 5-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4 員環または 5 員環のいずれかの上

40

50

にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される4, 6-ススピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される5, 5-ススピロ縮合複素環系である。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される5, 6-ススピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、5員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される6, 6-ススピロ縮合複素環系である。上記の実施形態のいずれかにおいて、 R^3 が、N結合された、任意選択的に置換されるスピロ縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が窒素原子上にある。あるいは、上記の実施形態のいずれかにおいて、 R^3 が、C結合された、任意選択的に置換されるスピロ縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が炭素原子上にある。

10

【0107】

特定の実施形態において、 R^3 が、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される任意選択的に置換される複素環（ここで、結合点が、複素環または炭素環のいずれかの上にある）を含むか、または任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換される複素環（ここで、結合点が、複素環上にある）を含む、任意選択的に置換されるオルト縮合複素環系である。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される3, 4-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または4員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される3, 5-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または5員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される3, 6-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される4, 4-オルト縮合複素環系である。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される4, 5-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4員環または5員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される4, 6-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される5, 5-オルト縮合複素環系である。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される5, 6-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、5員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 R^3 が、任意選択的に置換される6, 6-オルト縮合複素環系である。上記の実施形態のいずれかにおいて、 R^3 が、N結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が窒素原子上にある。あるいは、上記の実施形態のいずれかにおいて、 R^3 が、C結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が炭素原子上にある。

20

30

【0108】

特定の実施形態において、 R^3 が、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環（ここで、結合点が、ヘテロアリール環上にある）を含むか、または任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環（ここで、結合点が、アリール環またはヘテロアリール環のいずれかの上にある）を含む、任意選択的に置換されるオルト縮合ヘテロアリール環系である。特定の実施形態において、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される R^3 ヘテロアリール環が、例えば、3, 5-, 4, 5-, 5, 5-, または6, 5-オルト縮合環系を提供するように、5員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される R^3 ヘテロアリール環が、例えば、3, 6-, 4, 6-, 5, 6-, または6, 6-オルト縮合環系を提供するように、6員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的に置換されるアリール環にオルト縮合

40

50

される、任意選択的に置換される R^3 ヘテロアリール環が、例えば、5, 6-オルト縮合環系を提供するように、5員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的に置換されるアリール環にオルト縮合される、任意選択的に置換される R^3 ヘテロアリール環が、例えば、6, 6-縮合環系を提供するように、6員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的にヘテロアリール環にオルト縮合される、任意選択的に置換される R^3 ヘテロアリール環が、例えば、6, 5-または5, 5-縮合環系を提供するように、5員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的にヘテロアリール環にオルト縮合される、任意選択的に置換される R^3 ヘテロアリール環が、例えば、6, 5-または5, 5-縮合環系を提供するように、6員ヘテロアリール環である。上記の実施形態のいずれかにおいて、 R^3 が、N結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合ヘテロアリール環系であり、すなわち、ここで、結合点が窒素原子上にある。あるいは、上記の実施形態のいずれかにおいて、 R^3 が、C結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合ヘテロアリール環系であり、すなわち、ここで、結合点が炭素原子上にある。

10

【0109】

特定の実施形態において、 R^3 が、例えば、3, 6-, 4, 6-, 5, 6-, または6, 6-オルト縮合環系を提供するように、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される任意選択的に置換される6員アリール環（ここで、結合点がアリール環上にある）を含む、任意選択的に置換されるオルト縮合アリール環系である。特定の実施形態において、 R^3 が、例えば、任意選択的に置換される6員アリール環にオルト縮合される任意選択的に置換される6員アリール環を含む、任意選択的に置換されるオルト縮合アリール環系である。

20

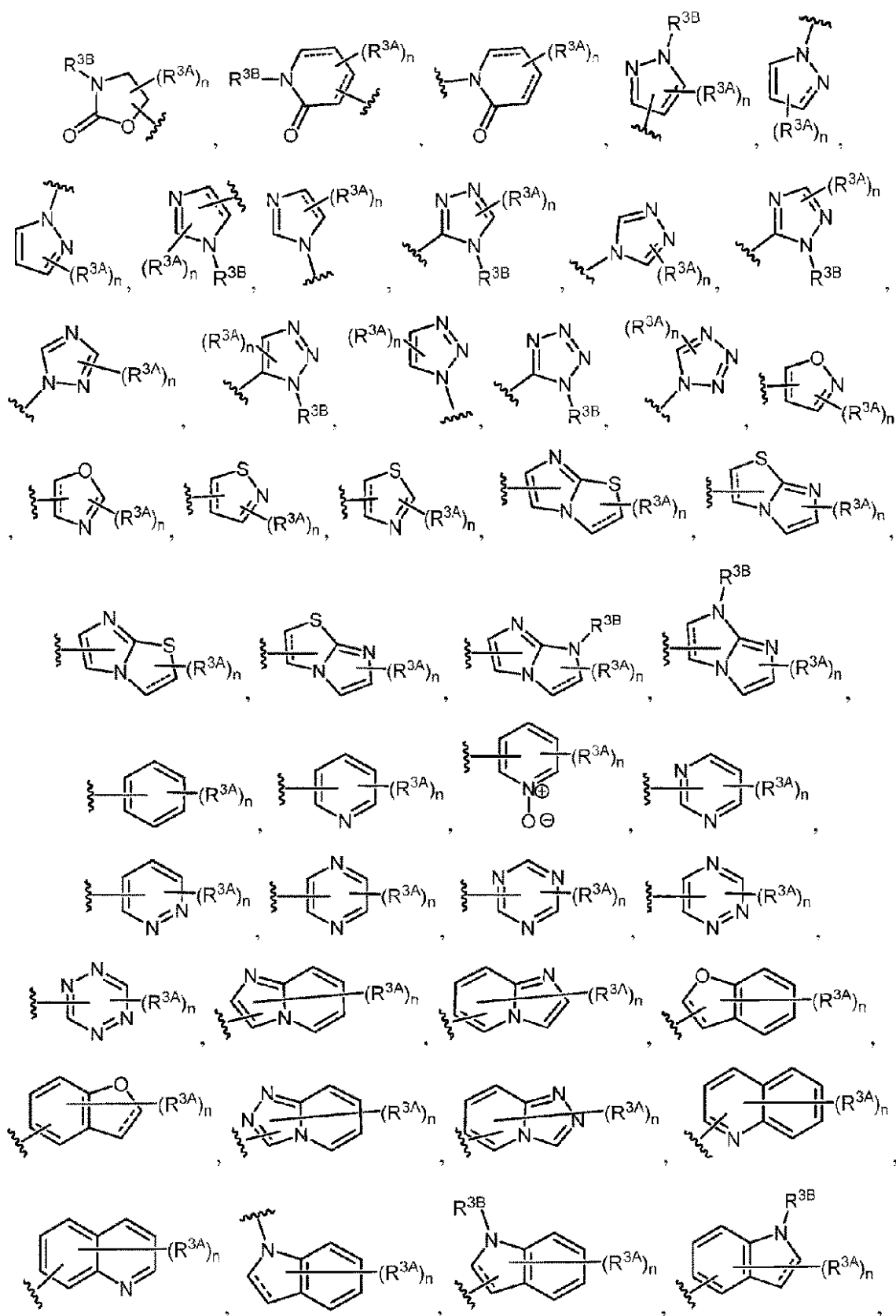
【0110】

特定の実施形態において、 R^3 が、

[illegible]

20

【化 18】



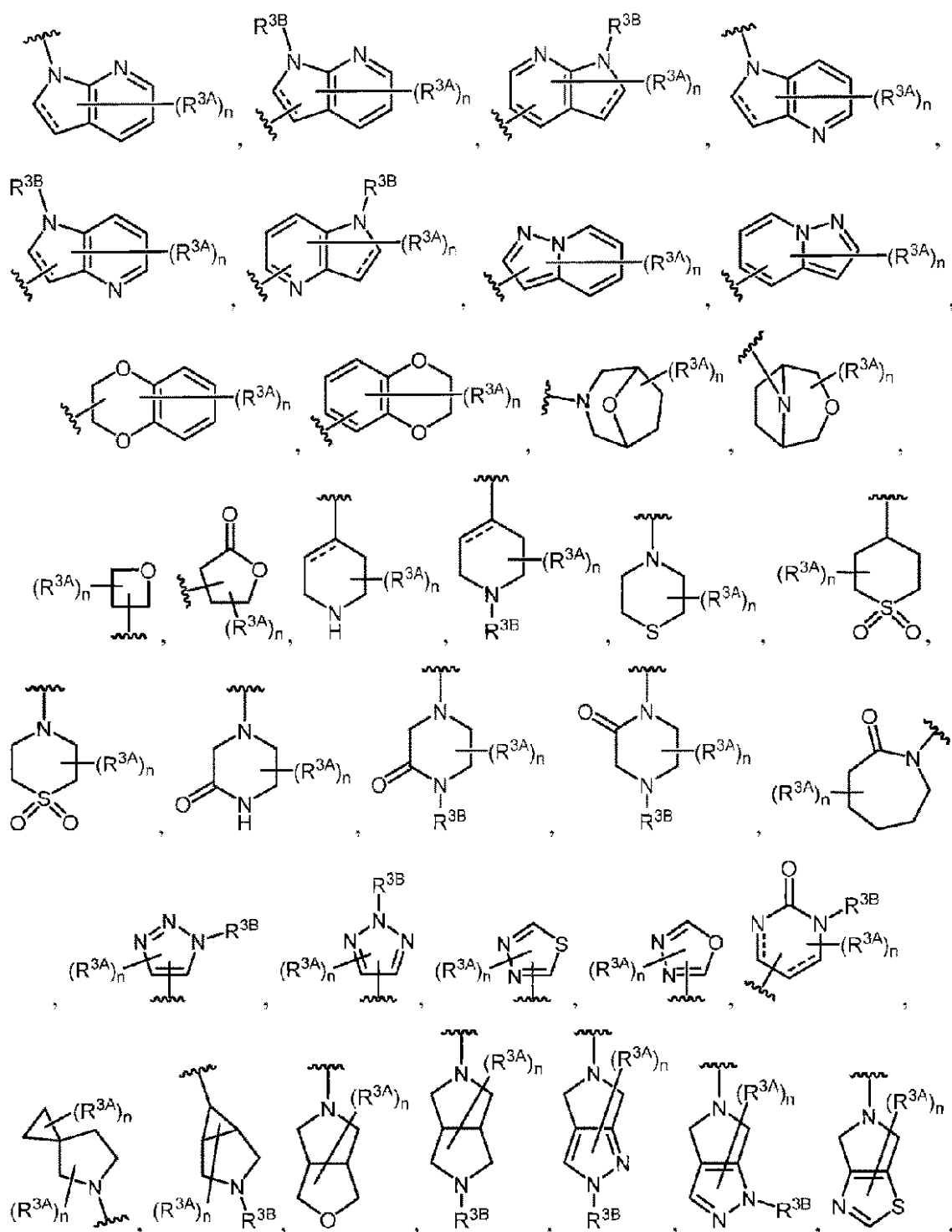
10

20

30

40

【化 19】



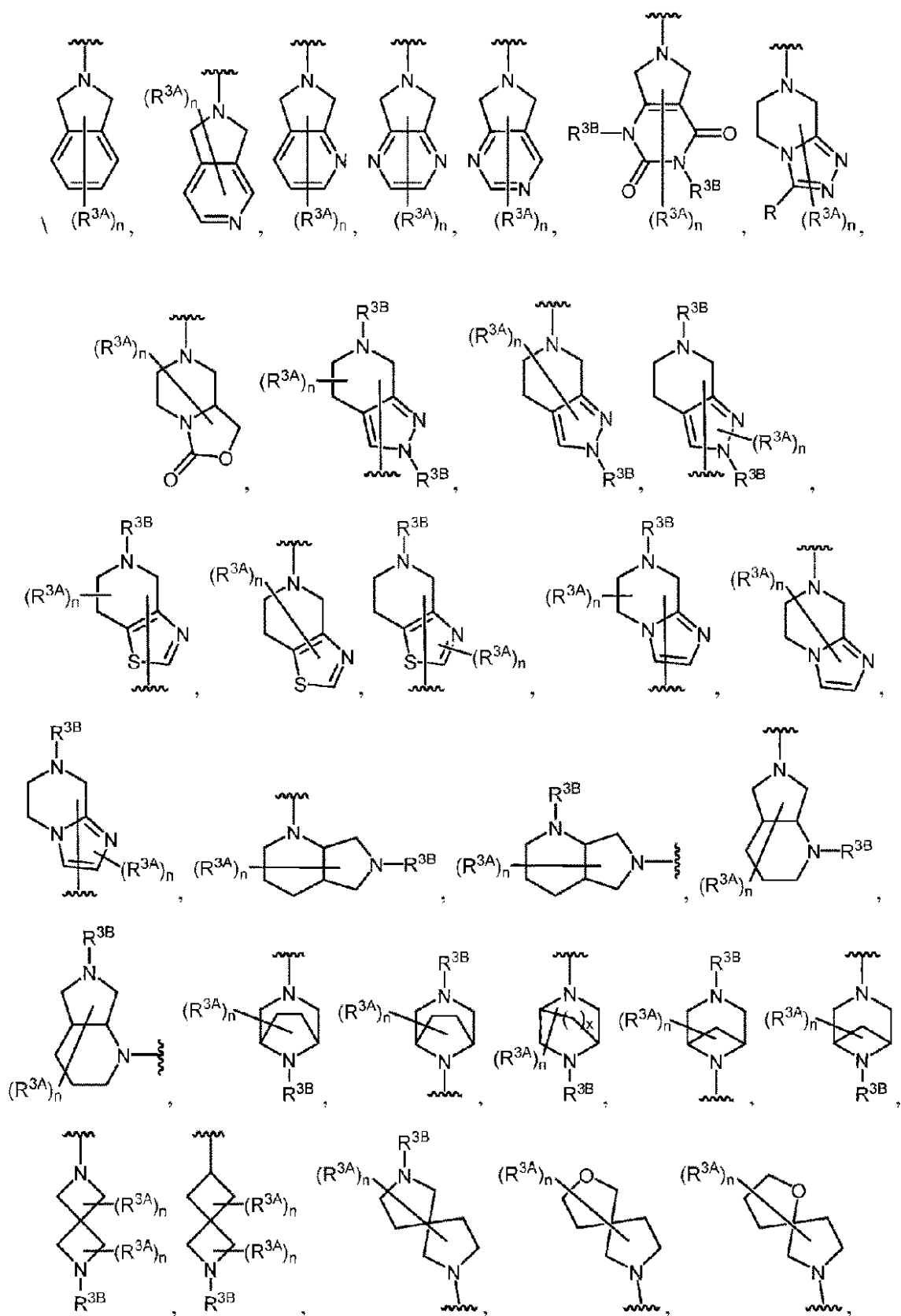
10

20

30

40

【化 20】



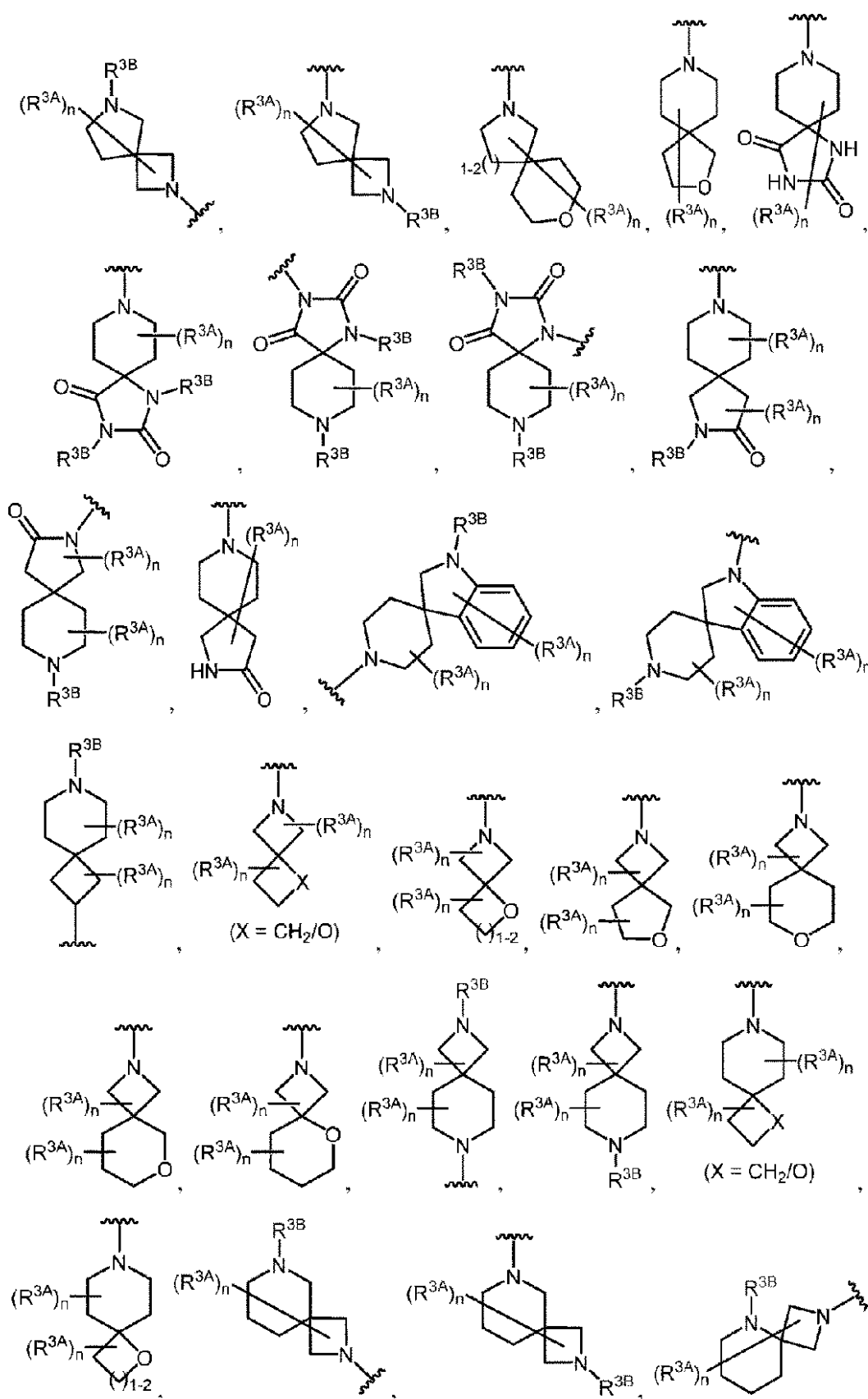
10

20

30

40

【化 2 1】



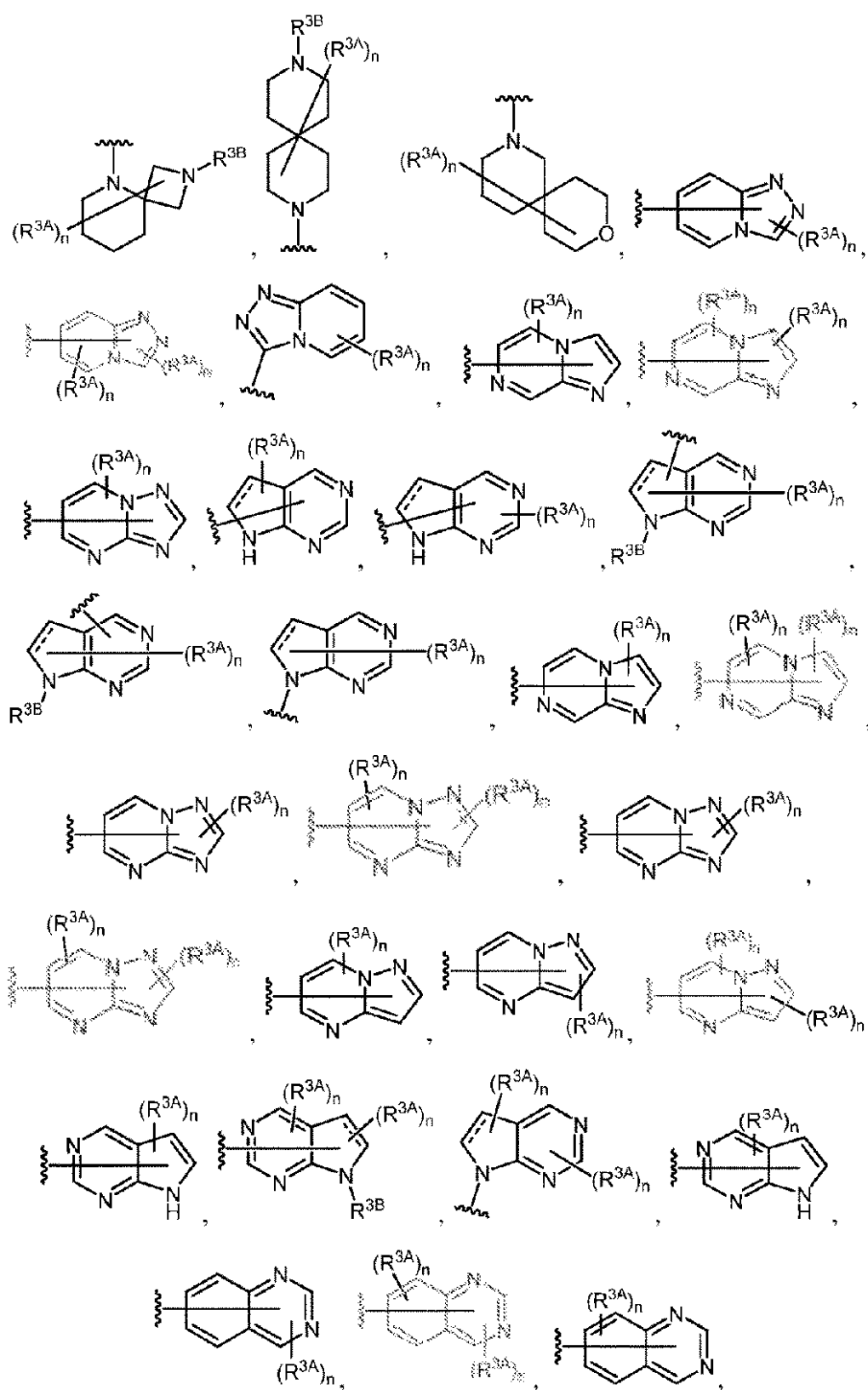
10

20

30

40

【化 2 2】



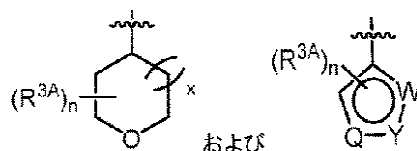
10

20

30

40

【化 2 3】



(式中、

【化 2 4】

~~~~~

10

の各例が、独立して、単結合または二重結合を表し；

$n$  が、0、1、2、または3であり；

$x$  が、0または1であり；

$Y$  が、O、S、N、または  $NR^{3B}$  であり、原子価が許容される場合、 $Q$  および  $W$  の各例が、独立して、CH、 $CR^{3A}$ 、N、または  $NR^{3B}$  であり；

$R^{3A}$  の各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または2つの  $R^{3A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、またはオキソ ( $=O$ ) 基を形成し、または  $R^{3A}$  および  $R^{3B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；および

20

$R^{3B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、または窒素保護基である）からなる群から選択される環状部分である。

30

## 【0111】

特定の実施形態において、 $n$  が0である。特定の実施形態において、 $n$  が1である。特定の実施形態において、 $n$  が2である。特定の実施形態において、 $n$  が3である。特定の実施形態において、 $R^{3A}$  の各例が、独立して、ヒドロキシル、 $-OCH_3$ 、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*ブチル、*tert*ブチル）、 $-CN$ 、またはスルホニル（例えば、 $-S(O)_2CH_3$ ）である。

## 【0112】

本明細書において一般に定義されるように、 $L^2$  が、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、または任意選択的に置換される  $C_1 \sim 10$  飽和または不飽和炭化水素鎖であり、ここで、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)$

40

50

$N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、および $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ からなる群から選択される1つまたは複数の部分が、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の2個の炭素原子の間に存在し、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する。 $R^{13}$ を環HETに結合するリンカーが、基 $L^2$ を形成するように組み合わせて上に列挙される部分の1つまたは複数を含み得ることが理解される。

10

### 【0113】

特定の実施形態において、 $L^2$ が結合である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-O-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-S-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(O)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(O)O-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(O)S-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(O)N(R^L)-$ である。しかしながら、特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(O)N(R^L)-$ でなく、ここで、 $R^{13}$ が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、例えば、任意選択的に置換されるアダマンタニルである。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-OC(O)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-OC(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-NR^LC(O)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-NR^LC(O)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-NR^LC(O)O-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-SC(O)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(=NR^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(=NNR^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(=NOR^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(=NR^L)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-NR^LC(=NR^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(S)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-C(S)N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-NR^LC(S)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-S(O)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-OS(O)_2-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-S(O)_2O-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-SO_2-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-N(R^L)SO_2-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-SO_2N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $L^2$ が $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ である。

20

30

### 【0114】

特定の実施形態において、 $L^2$ が、任意選択的に置換される $C_{1\sim 10}$ 飽和または不飽和炭化水素鎖であり、例えば、特定の実施形態において、 $L^2$ が、任意選択的に置換される $C_{1\sim 10}$ アルキル鎖であり、 $L^2$ が、任意選択的に置換される $C_{2\sim 10}$ アルケニル鎖であり、または $L^2$ が、任意選択的に置換される $C_{2\sim 10}$ アルキニル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$ が、任意選択的に置換される $C_{1\sim 10}$ アルキル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_{1\sim 8}$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_{1\sim 6}$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_{1\sim 4}$ アルキル鎖、任意選択的に置換される $C_{1\sim 3}$ アルキル鎖、または任意選択的に置換される $C_{1\sim 2}$ アルキル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$ が、式 $-(CH_2)_x-$ の非置換 $C_{1\sim 10}$ n-アルキル鎖であり、ここで、 $x$ が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。特定の実施形態において、 $L^2$ が、任意選択的に置換される $C_{2\sim 10}$ アルケニル鎖、例えば、任意選択的に置換される $C_{2\sim 8}$ アルケニル鎖、任意選択的に置換される $C_{2\sim 6}$ アルケニル鎖、任意選

40

50

択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 3$  アルケニル鎖、または任意選択的に置換される  $C_2$  アルケニル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 10$  アルキニル鎖、例えば、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 8$  アルキニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 6$  アルキニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 3$  アルキニル鎖、または任意選択的に置換される  $C_2$  アルキニル鎖である。

#### 【0115】

特定の実施形態において、 $L^2$  が、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 10$  飽和または不飽和炭化水素鎖であり、ここで、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、または  $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$  からなる群から選択される 1 つまたは複数の部分が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する。この場合、特定の実施形態において、 $L^2$  が、少なくとも 2 個の原子の鎖であり、例えば、 $L^2$  が、1～10 個の炭素原子（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 個の炭素原子）、および 2～20 個の原子の鎖、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または 20 個の鎖原子を提供するように、上に列挙される部分の 1 つまたは複数（例えば、1、2、3 つ、またはそれ以上）を含む鎖である。特定の実施形態において、部分が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に存在する。特定の実施形態において、部分が、炭化水素鎖の一方の端部に存在する。特定の実施形態において、部分が、独立して、炭化水素鎖の各端部に存在する。特定の実施形態において、 $L^2$  が、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 10$  アルキル鎖であり、 $L^2$  が、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 10$  アルケニル鎖であり、または  $L^2$  が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含む任意選択的に置換される  $C_2 \sim 10$  アルキニル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含む、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 10$  アルキル鎖、例えば、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 8$  アルキル鎖、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 6$  アルキル鎖、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル鎖、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 3$  アルキル鎖、または任意選択的に置換される  $C_1 \sim 2$  アルキル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含む、式  $-(CH_2)_x-$ （ここで、 $x$  が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 である）の非置換  $C_1 \sim 10$  n-アルキル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含む、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 10$  アルケニル鎖、例えば、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 8$  アルケニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 6$  アルケニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 3$  アルケニル鎖、または任意選択的に置換される  $C_2$  アルケニル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の 1 つまたは複数を含む、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 10$  アルキニル鎖、例えば、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 8$  アルキニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 6$  アルキニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキ

ニル鎖、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 3$  アルキニル鎖、または任意選択的に置換される  $C_2$  アルキニル鎖である。

【0116】

上述されるように、特定の実施形態において、 $L^2$  が、炭化水素鎖の2個の炭素原子の間に独立して存在するか、または炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在する上に列挙される部分の1つまたは複数を含む、式  $-(CH_2)_x-$  (ここで、 $x$  が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である) の非置換  $C_{1 \sim 10}n$ -アルキル鎖である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-O-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-O-$ 、または  $-O-(CH_2)_x-O-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-N(R^L)-$   $10$   
 $-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-(CH_2)_x-N(R^L)-$ 、 $-O-(CH_2)_x-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、または  $-OC(O)-(CH_2)_x-N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-S-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-S-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(O)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(O)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(O)O-$   $20$   
 $-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(O)O-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(O)S-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(O)S-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(O)N(R^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(O)N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(O)N(R^L)N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-OC(O)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-OC(O)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-OC(O)N(R^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-OC(O)N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-NR^LC(O)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-NR^LC(O)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-NR^LC(O)N(R^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-NR^LC(O)N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-(CH_2)_x-$   $30$   
または  $-(CH_2)_x-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-NR^LC(O)O-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-NR^LC(O)O-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-SC(O)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-SC(O)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(=NR^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(=NR^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(=NNR^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(=NNR^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(=NOR^L)-(CH_2)_x-$   $40$   
または  $-(CH_2)_x-C(=NOR^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(=NR^L)N(R^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(=NR^L)N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-NR^LC(=NR^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-NR^LC(=NR^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(S)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-C(S)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-C(S)N(R^L)-(CH_2)_x-$   $50$   
または  $-(CH_2)_x-C(S)N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-NR^LC(S)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-NR^LC(S)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-S(O)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-S(O)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-OS(O)_2-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-OS(O)_2-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-SO_2-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-SO_2-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-N(R^L)SO_2-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-N(R^L)SO_2-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、 $-SO_2N(R^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-SO_2N(R^L)-$  である。特定の実

施形態において、 $L^2$  が、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-(CH_2)_x-$  または  $-(CH_2)_x-N(R^L)SO_2N(R^L)-$  である。特定の実施形態において、 $L^2$  が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^LC(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または  $-NR^L(CH_2)_xNR^LC(O)-$  である。

#### 【0117】

本明細書において一般に定義されるように、環 HET に直接（ここで、 $L^2$  が結合である）または間接的に（ここで、 $L^2$  が連結基である）結合される  $R^{1,3}$  が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、および任意選択的に置換されるヘテロアリールからなる群から選択される環状部分である。 $R^{1,3}$  環状部分が、単環式または多環式（例えば、二環式または三環式）であり得ることが理解される。特定の実施形態において、 $R^{1,3}$  が、単環式の任意選択的に置換されるカルボシクリル、単環式の任意選択的に置換されるヘテロシクリル、単環式の任意選択的に置換されるアリール、または単環式の任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 $R^{1,3}$  が、二環式の任意選択的に置換されるカルボシクリル、二環式の任意選択的に置換されるヘテロシクリル、二環式の任意選択的に置換されるアリール、または二環式の任意選択的に置換されるヘテロアリールである。

#### 【0118】

特定の実施形態において、 $R^{1,3}$  が、任意選択的に置換される単環式または二環式カルボシクリル、例えば、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 10$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 9$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 8$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 7$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 6$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 4$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_5 \sim 10$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_3$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_4$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_5$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_6$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_7$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_8$  カルボシクリル、任意選択的に置換される  $C_9$  カルボシクリル、または任意選択的に置換される  $C_{10}$  カルボシクリルである。特定の実施形態において、 $R^{1,3}$  が、任意選択的に置換されるシクロプロピル ( $C_3$ )、シクロプロペニル ( $C_3$ )、シクロブチル ( $C_4$ )、シクロブテニル ( $C_4$ )、シクロペンチル ( $C_5$ )、シクロペンテニル ( $C_5$ )、シクロヘキシル ( $C_6$ )、シクロヘキセニル ( $C_6$ )、シクロヘキサジエニル ( $C_6$ )、シクロヘプチル ( $C_7$ )、シクロヘプテニル ( $C_7$ )、シクロヘプタジエニル ( $C_7$ )、シクロヘプタトリエニル ( $C_7$ )、シクロオクチル ( $C_8$ )、シクロオクテニル ( $C_8$ )、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル ( $C_7$ )、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル ( $C_8$ )、シクロノニル ( $C_9$ )、シクロノネニル ( $C_9$ )、シクロデシル ( $C_{10}$ )、シクロデセニル ( $C_{10}$ )、オクタヒドロ-1H-インデニル ( $C_9$ )、デカヒドロナフタレニル ( $C_{10}$ )、またはスピロ [4. 5] デカニル ( $C_{10}$ ) 環である。

#### 【0119】

特定の実施形態において、 $R^{1,3}$  が、任意選択的に置換される単環式または二環式ヘテロシクリル、例えば、任意選択的に置換される 3~10 員ヘテロシクリル、3~8 員ヘテロシクリル、3~6 員ヘテロシクリル、3~5 員ヘテロシクリル、3~4 員ヘテロシクリル、3 員ヘテロシクリル、4 員ヘテロシクリル、5 員ヘテロシクリル、6 員ヘテロシクリル、7 員ヘテロシクリル、8 員ヘテロシクリル、9 員ヘテロシクリル、または 10 員ヘテロシクリルである。特定の実施形態において、 $R^3$  が、任意選択的に置換されるアジリジニル、オキシラニル、チオレニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、ピロリジン-2-オン、ピロリル-2, 5-ジオン、



ジオキサニル、オキサスフラニル、ジスフラニル、オキサゾリジン-2-オン、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、チアジアゾリニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、チアニル、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニル、トリアジナニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、アゾカニル、オキセカニル、チオカニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、フロ[2, 3-b]フラニル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキシニル、3-オキサ-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル、または8-オキサ-3-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタニル環である。

#### 【0120】

10

特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にスピロ縮合される任意選択的に置換される複素環を含む、任意選択的に置換されるスピロ縮合複素環系であり、ここで、結合点が、複素環または炭素環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される3, 4-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または4員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される3, 5-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または5員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される3, 6-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される4, 4-スピロ縮合複素環系である。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される4, 5-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4員環または5員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される4, 6-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される5, 5-スピロ縮合複素環系である。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される5, 6-スピロ縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、5員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される6, 6-スピロ縮合複素環系である。上記の実施形態のいずれかにおいて、 $R^{1-3}$ が、N結合された、任意選択的に置換されるスピロ縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が窒素原子上にある。あるいは、上記の実施形態のいずれかにおいて、 $R^{1-3}$ が、C結合された、任意選択的に置換されるスピロ縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が炭素原子上にある。

20

30

#### 【0121】

特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される任意選択的に置換される複素環（ここで、結合点が、複素環または炭素環のいずれかの上にある）を含むか、または任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換される複素環（ここで、結合点が、複素環上にある）を含む、任意選択的に置換されるオルト縮合複素環系である。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される3, 4-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または4員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される3, 5-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または5員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される3, 6-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、3員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される4, 4-オルト縮合複素環系である。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される4, 5-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4員環または5員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される4, 6-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、4員環また

40

50

は6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される5, 5-オルト縮合複素環系である。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される5, 6-オルト縮合複素環系であり、例えば、ここで、結合点が、5員環または6員環のいずれかの上にある。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される6, 6-オルト縮合複素環系である。上記の実施形態のいずれかにおいて、 $R^{1-3}$ が、N結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が窒素原子上にある。あるいは、上記の実施形態のいずれかにおいて、 $R^{1-3}$ が、C結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合複素環系であり、すなわち、ここで、結合点が炭素原子上にある。

#### 【0122】

特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環（ここで、結合点が、ヘテロアリール環上にある）を含むか、または任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環（ここで、結合点が、アリール環またはヘテロアリール環のいずれかの上にある）を含む、任意選択的に置換されるオルト縮合ヘテロアリール環系である。特定の実施形態において、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合されるヘテロアリール環が、例えば、3, 5-, 4, 5-, 5, 5-, または6, 5-オルト縮合環系を提供するように、5員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合されるヘテロアリール環が、例えば、3, 6-, 4, 6-, 5, 6-, または6, 6-オルト縮合環系を提供するように、6員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的に置換されるアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環が、例えば、5, 6-オルト縮合環系を提供するように、5員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的に置換されるアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環が、例えば、6, 6-縮合環系を提供するように、6員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的にヘテロアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環が、例えば、6, 5-または5, 5-縮合環系を提供するように、5員ヘテロアリール環である。特定の実施形態において、任意選択的にヘテロアリール環にオルト縮合される任意選択的に置換されるヘテロアリール環が、例えば、6, 5-または5, 5-縮合環系を提供するように、6員ヘテロアリール環である。上記の実施形態のいずれかにおいて、 $R^{1-3}$ が、N結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合ヘテロアリール環系であり、すなわち、ここで、結合点が窒素原子上にある。あるいは、上記の実施形態のいずれかにおいて、 $R^{1-3}$ が、C結合された、任意選択的に置換されるオルト縮合ヘテロアリール環系であり、すなわち、ここで、結合点が炭素原子上にある。

#### 【0123】

特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される単環式または二環式アリール、例えば、任意選択的に置換されるフェニル、または任意選択的に置換されるナフチル環である。しかしながら、特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換される単環式または二環式アリールでない。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、任意選択的に置換されるフェニルでない。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、置換フェニルでない。

#### 【0124】

特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、例えば、3, 6-, 4, 6-, 5, 6-, または6, 6-オルト縮合環系を提供するように、例えば、任意選択的に置換される炭素環または任意選択的に置換される複素環にオルト縮合される任意選択的に置換される6員アリール環（ここで、結合点がアリール環上にある）を含む、任意選択的に置換されるオルト縮合アリール環系である。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$ が、例えば、任意選択的に置換される6員アリール環にオルト縮合される任意選択的に置換される6員アリール環を含む

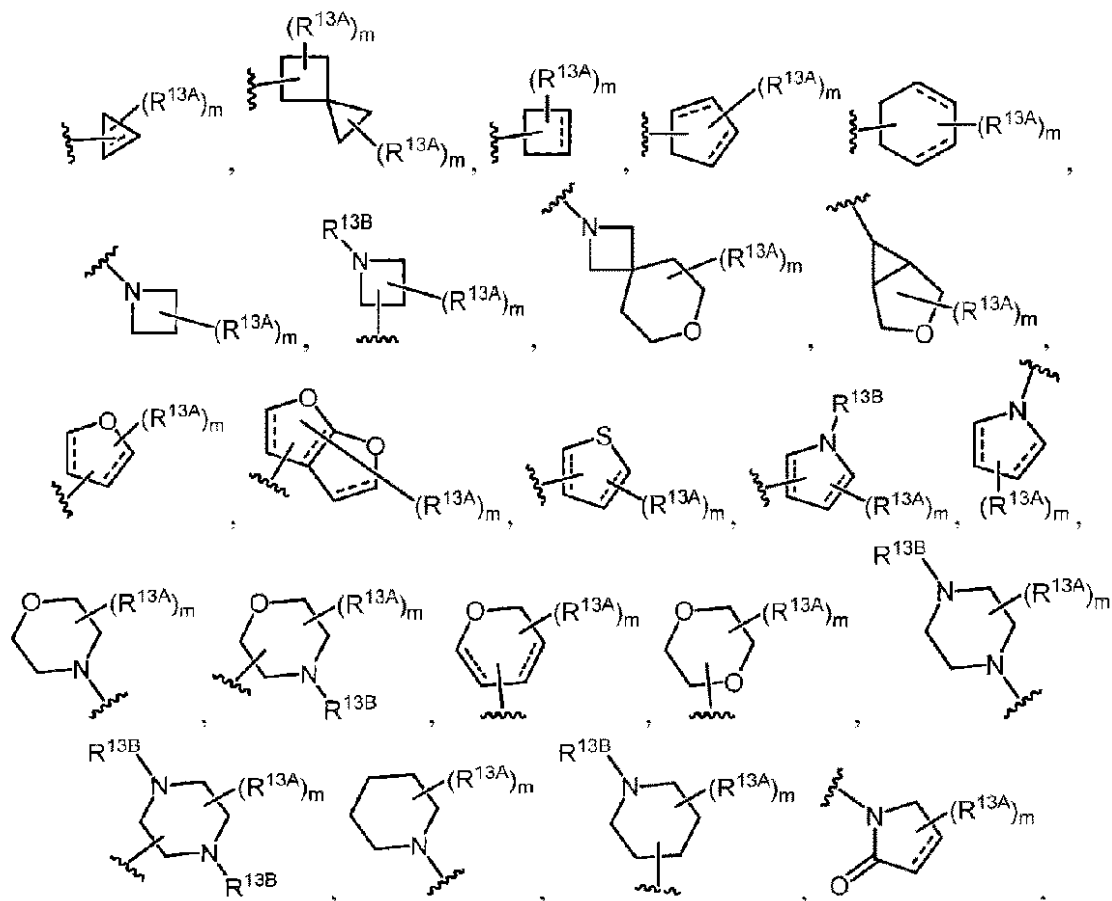
、任意選択的に置換されるオルト縮合アリール環系である。

【0125】

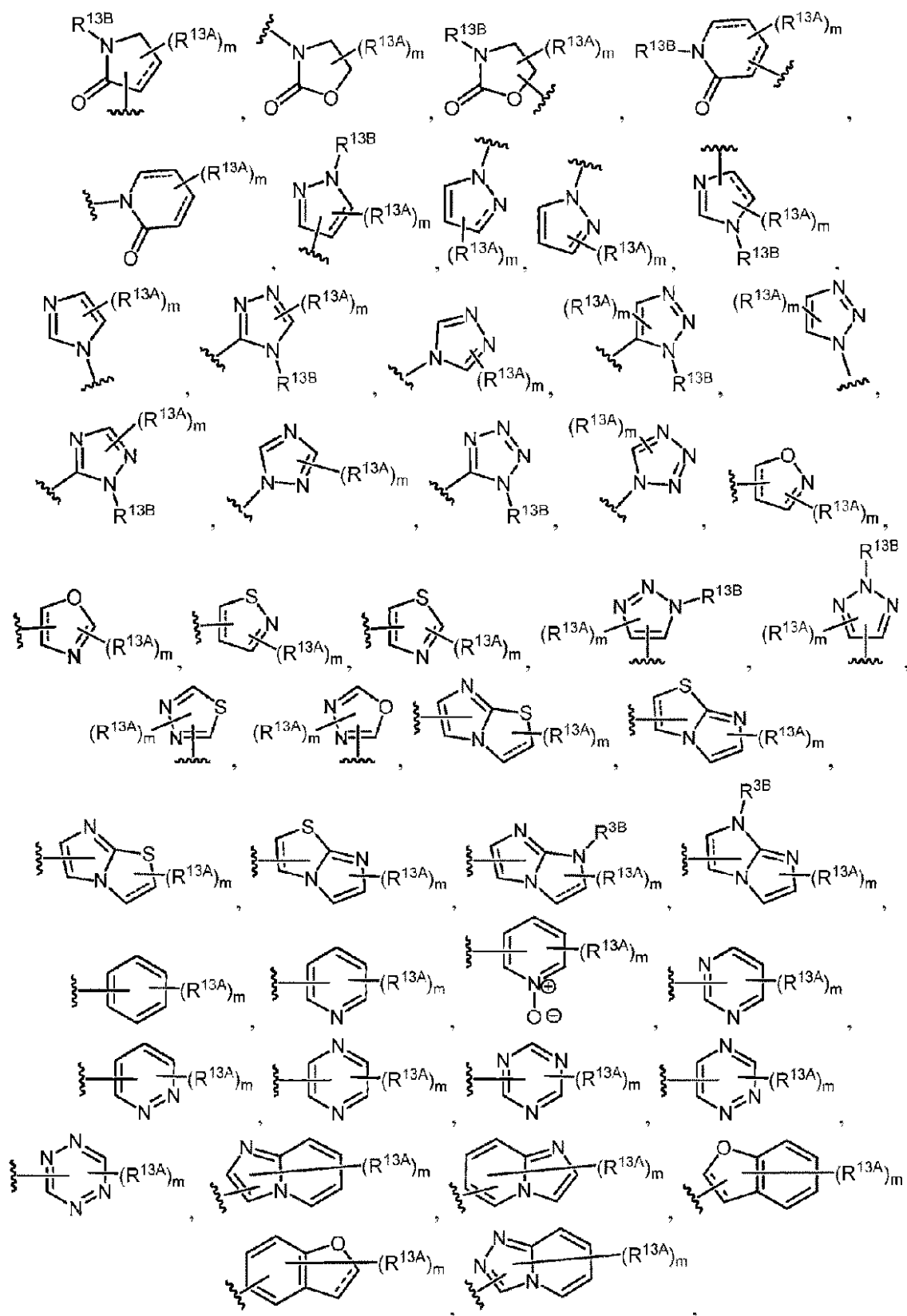
特定の実施形態において、 $R^{1-3}$  が、任意選択的に置換される単環式または二環式ヘテロアリール、例えば、任意選択的に置換される5～10員ヘテロアリール、任意選択的に置換される5～8員ヘテロアリール、任意選択的に置換される5～6員ヘテロアリール、任意選択的に置換される5員ヘテロアリール、または任意選択的に置換される6員ヘテロアリールである。特定の実施形態において、 $R^{1-3}$  が、任意選択的に置換されるピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、またはキナゾリニル環である。

【0126】

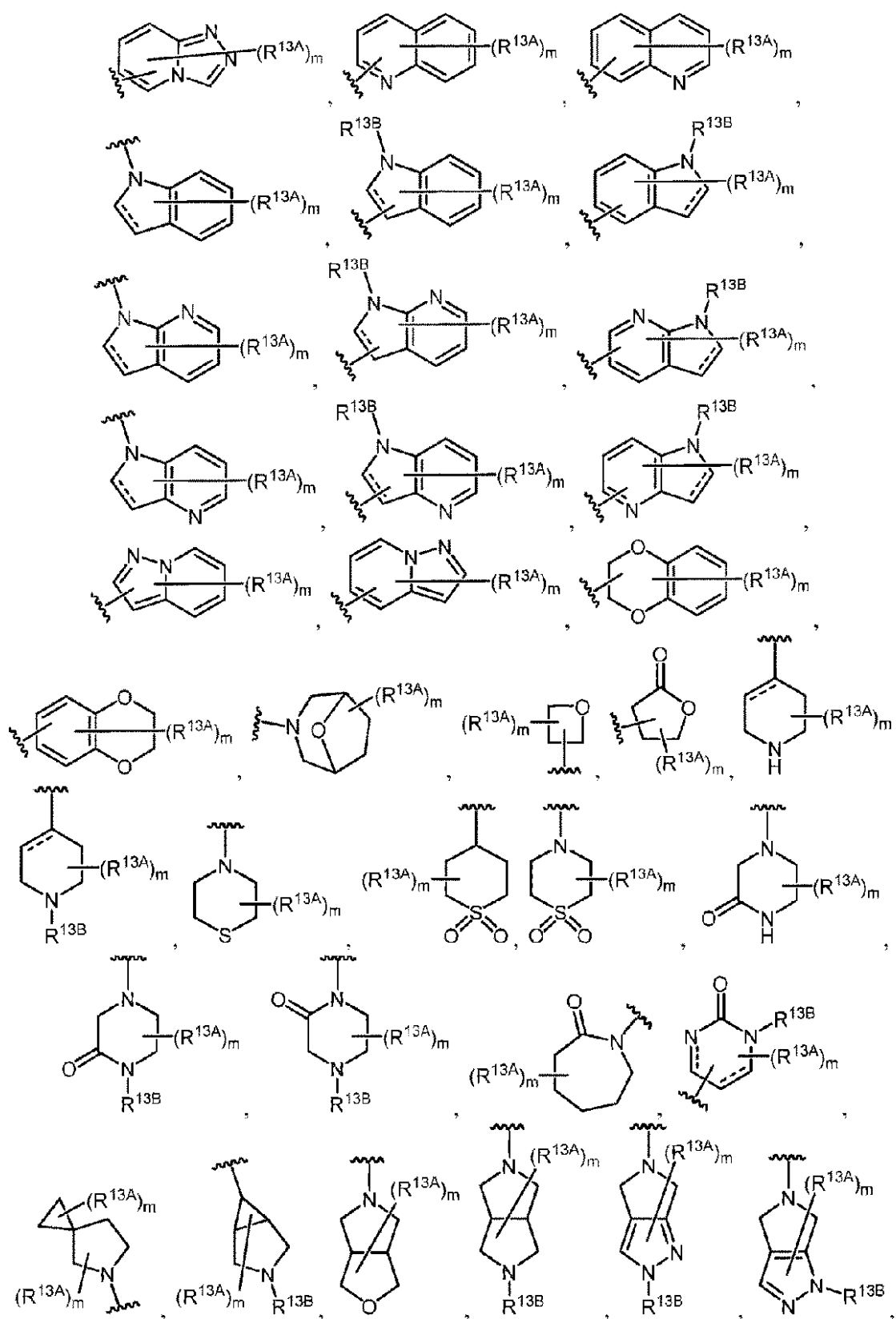
特定の実施形態において、 $R^{1-3}$  が、  
【化25】



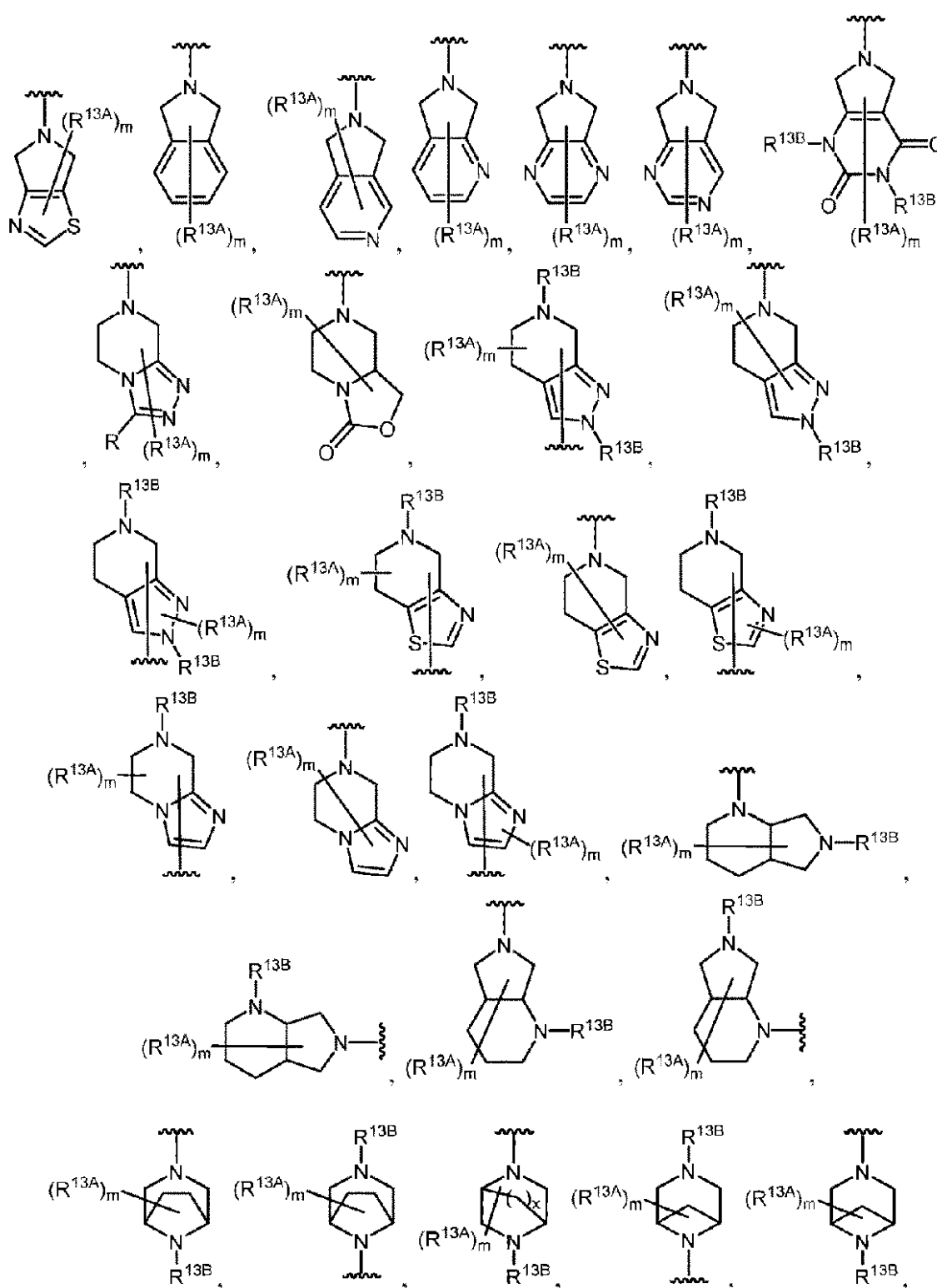
【化 26】



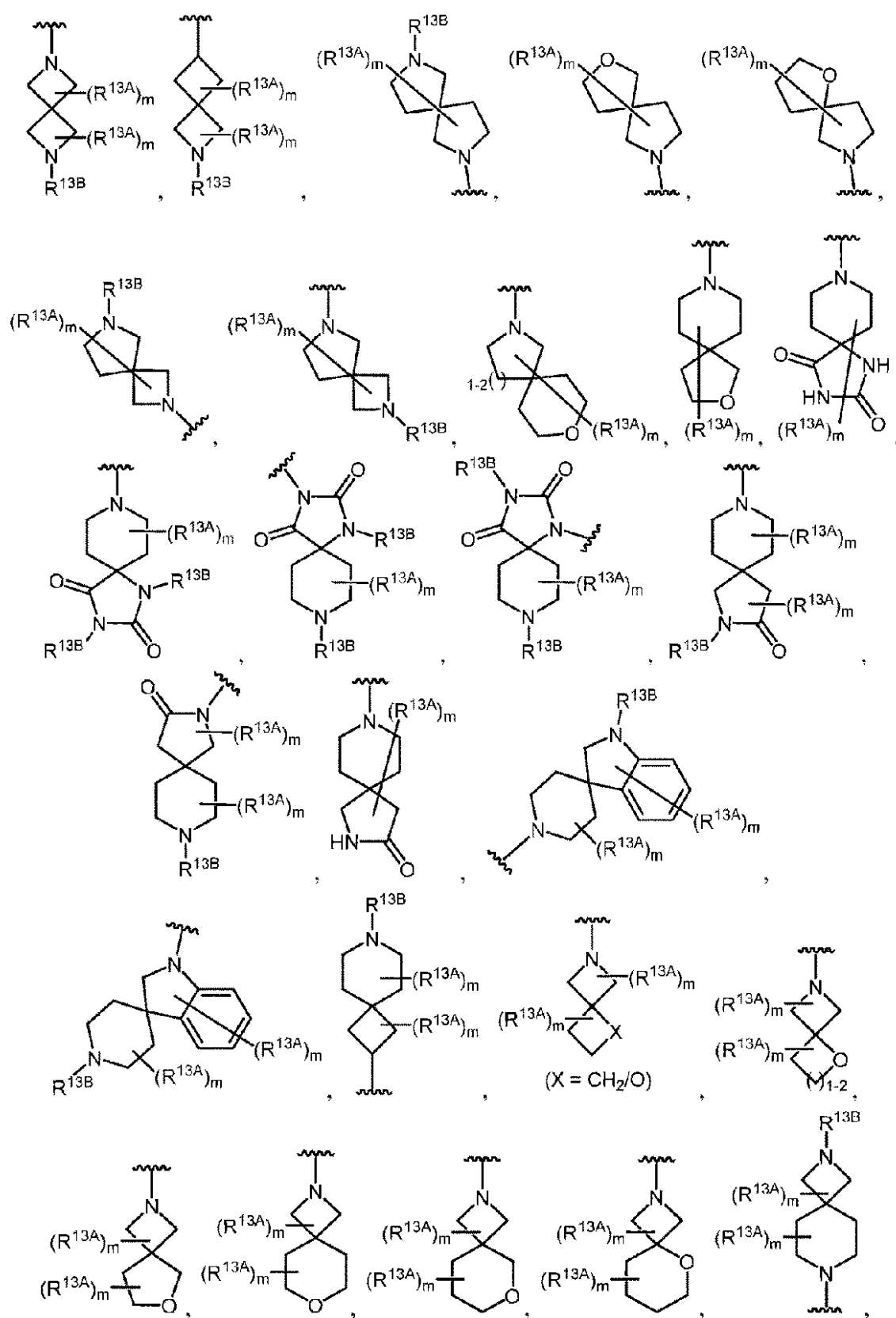
【化 27】



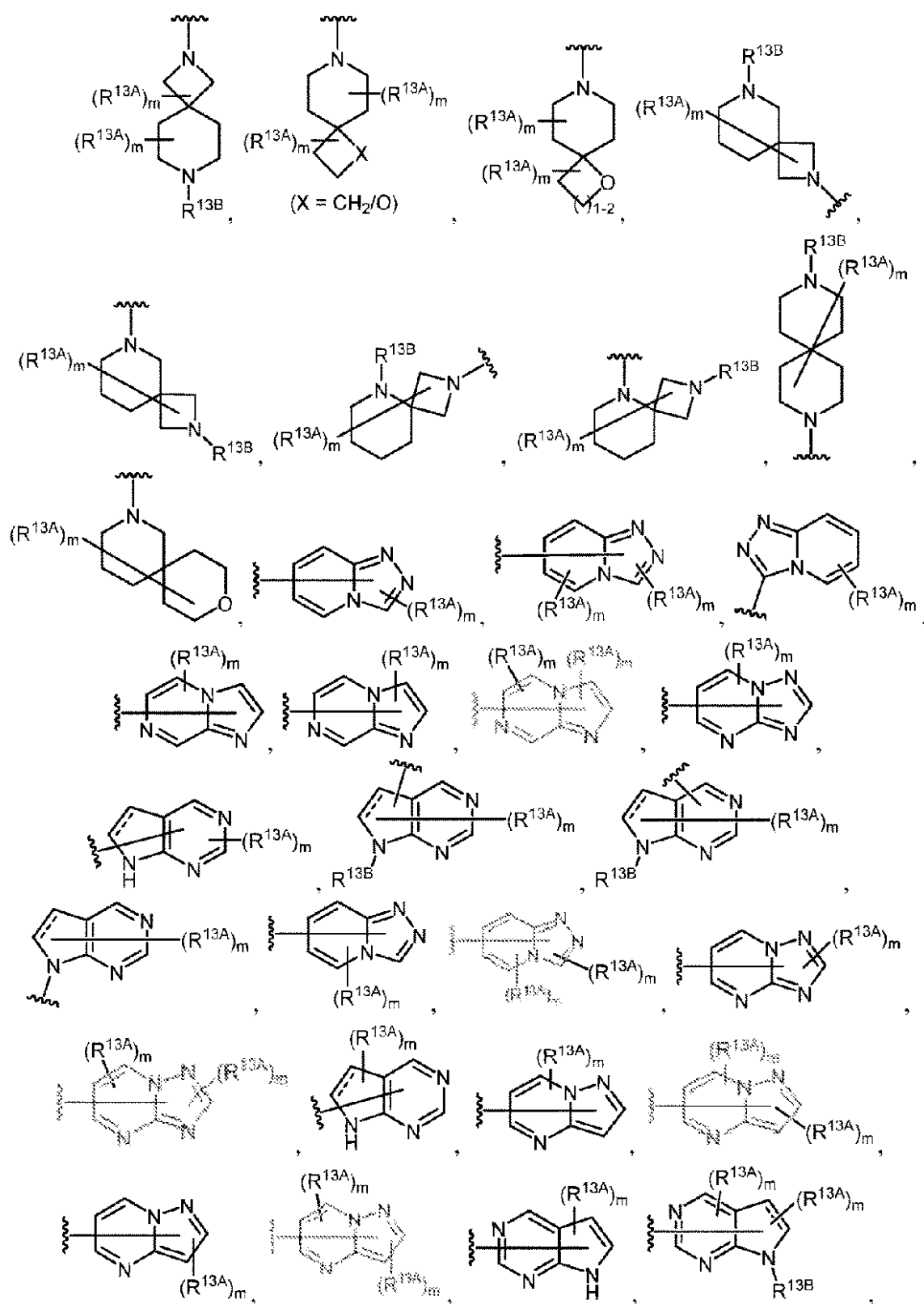
【化 28】



【化 29】

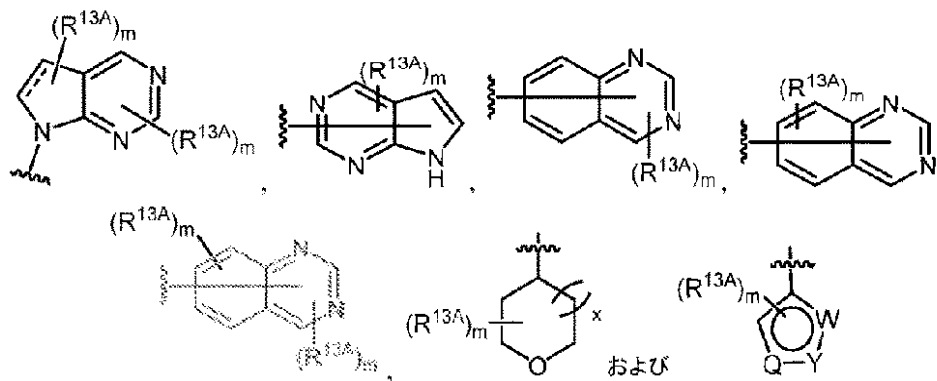


【化 30】





## 【化 3 1】



10

(式中、

## 【化 3 2】

====

の各例が、独立して、単結合または二重結合を表し；

x が、0 または 1 であり；

m が、0、1、2、または 3 であり；

Y が、O、S、N、または  $\text{NR}^{1\ 3\ B}$  であり、原子価が許容される場合、Q および W の各例が、独立して、CH、 $\text{CR}^{1\ 3\ A}$ 、N、または  $\text{NR}^{1\ 3\ B}$  であり；

20

$\text{R}^{1\ 3\ A}$  の各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または 2 つの  $\text{R}^{1\ 3\ A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、またはオキシ ( $=\text{O}$ ) 基を形成し、または  $\text{R}^{1\ 3\ A}$  および  $\text{R}^{1\ 3\ B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；および

30

$\text{R}^{1\ 3\ B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、または窒素保護基である）からなる群から選択される環状部分である。

## 【0127】

特定の実施形態において、m が 0 である。特定の実施形態において、m が 1 である。特定の実施形態において、m が 2 である。特定の実施形態において、m が 3 である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{1\ 3\ A}$  の各例が、独立して、ヒドロキシル、 $-\text{OCH}_3$ 、任意選択的に置換される  $\text{C}_{1\sim4}$  アルキル（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec ブチル、tert ブチル）、 $-\text{CN}$ 、またはスルホニル（例えば、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ）である。

40

## 【0128】

本明細書において一般に定義されるように、 $\text{L}^1$  および  $\text{L}^2$  において提供される各  $\text{R}^{\text{L}}$  が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または  $\text{R}^{\text{L}}$  および  $\text{R}^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $\text{R}^{\text{L}}$  および  $\text{R}^{1\ 3}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリー

50

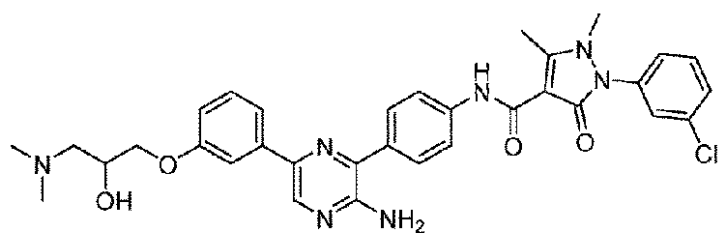
ル環を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$ の少なくとも1つの例が水素である。特定の実施形態において、 $R^L$ の各例が水素である。特定の実施形態において、 $R^L$ の少なくとも1つの例が、任意選択的に置換されるアルキル、例えば、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 6$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 5$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 2$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 3$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_1$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_3$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_5$  アルキル、または任意選択的に置換される  $C_6$  アルキルである。例示的な  $R^L$   $C_1 \sim 6$  アルキル基としては、限定はされないが、メチル ( $C_1$ )、エチル ( $C_2$ )、 $n$ -プロピル ( $C_3$ )、イソプロピル ( $C_3$ )、 $n$ -ブチル ( $C_4$ )、 $tert$ -ブチル ( $C_4$ )、 $sec$ -ブチル ( $C_4$ )、イソブチル ( $C_4$ )、 $n$ -ペンチル ( $C_5$ )、3-ペンタニル ( $C_5$ )、アミル ( $C_5$ )、ネオペンチル ( $C_5$ )、3-メチル-2-ブタニル ( $C_5$ )、第三級アミル ( $C_5$ )、および  $n$ -ヘキシル ( $C_6$ ) が挙げられる。特定の実施形態において、 $R^L$  が、 $-CN$  で置換されるアルキル、例えば、 $-(CH_2)_z CN$  であり、ここで、 $z$  が、1、2、3、4、5、または6である。特定の実施形態において、 $R^L$  が、ヒドロキシまたは置換ヒドロキシで置換されるアルキル、例えば、 $-(CH_2)_z OCH_3$  であり、ここで、 $z$  が、1、2、3、4、5、または6である。特定の実施形態において、 $R^L$  が、アミノまたは置換置換アミノで置換されるアルキル、例えば、 $-(CH_2)_z NH_2$  であり、ここで、 $z$  が、1、2、3、4、5、または6である。特定の実施形態において、 $R^L$  の少なくとも1つの例が窒素保護基である。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環、例えば、任意選択的に置換される 3~10 員ヘテロシクリル、3~8 員ヘテロシクリル、3~6 員ヘテロシクリル、3~5 員ヘテロシクリル、3~4 員ヘテロシクリル、3 員ヘテロシクリル、4 員ヘテロシクリル、5 員ヘテロシクリル、6 員ヘテロシクリル、7 員ヘテロシクリル、8 員ヘテロシクリル、9 員ヘテロシクリル、または 10 員ヘテロシクリル環を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロアリアル環、例えば、任意選択的に置換される 5~10 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換される 5~8 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換される 5~6 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリアル、または任意選択的に置換される 6 員ヘテロアリアルを形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^{1,3}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環、例えば、任意選択的に置換される 3~10 員ヘテロシクリル、3~8 員ヘテロシクリル、3~6 員ヘテロシクリル、3~5 員ヘテロシクリル、3~4 員ヘテロシクリル、3 員ヘテロシクリル、4 員ヘテロシクリル、5 員ヘテロシクリル、6 員ヘテロシクリル、7 員ヘテロシクリル、8 員ヘテロシクリル、9 員ヘテロシクリル、または 10 員ヘテロシクリル環を形成する。しかしながら、特定の実施形態において、 $L^2$  が  $-N(R^L)-$  である場合、 $R^L$  および  $R^{1,3}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環、例えば、6 員ヘテロシクリル、例えば、任意選択的に置換されるピペリジニル環を形成しない。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^{1,3}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロアリアル環、例えば、任意選択的に置換される 5~10 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換される 5~8 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換される 5~6 員ヘテロアリアル、任意選択的に置換される 5 員ヘテロアリアル、または任意選択的に置換される 6 員ヘテロアリアルを形成する。

#### 【0129】

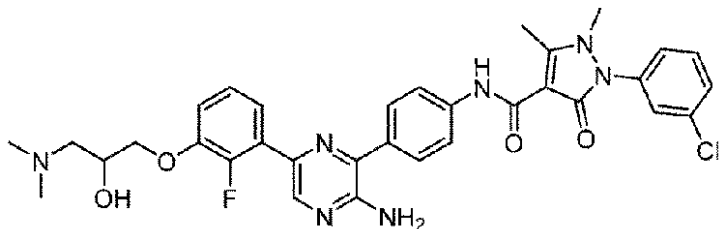
特定の実施形態において、 $R^{2d}$  が、水素またはフルオロであり、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2a}$  のそれぞれが水素であり、 $L^2$  が結合であり、 $R^{1,3}$  が、置換フェニルであり、または  $L^2$  が  $-N(R^L)-$  であり、 $R^L$  および  $R^{1,3}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるピペリジニル環を形成せず、 $G_8$  および  $G_{11}$  が両方とも  $N$  であり、 $G_{10}$  が  $L^1-R^3$  であり、ここで、 $L^1$  が  $-N(R^L)-$  であり、 $R^L$  および  $R^3$  がそれぞれ水素であり、 $G_{12}$  が  $N$  でない化合物が、特に除外される。特定の実施形態において、以

下の化合物が、特に除外される。

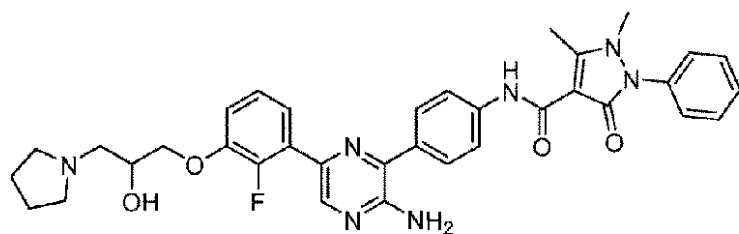
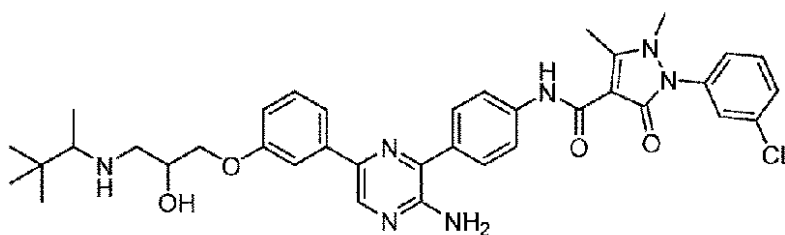
【化 3 3】



10

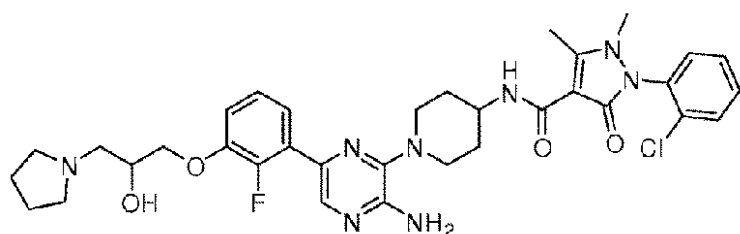


20



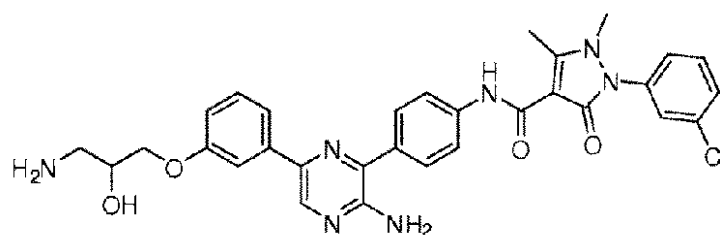
30

【化 3 4】



および

40



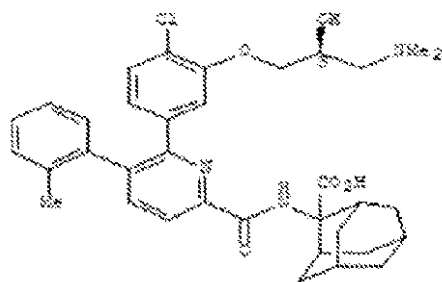
【0130】

特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  がそれぞれメチルであり、 $R^{2a}$  がクロロであり、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  のそれぞれが水素であり、 $G_8$  が N であり、 $G_{10}$  および  $G_{11}$  が N でなく、 $G^{12}$  が  $L^1-R^3$  であり、ここで、 $L^1$  が結合であり、 $R$

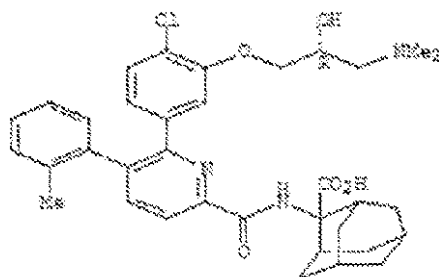
50

<sup>3</sup> が、任意選択的に置換されるフェニルであり、 $L^2$  が  $-C(O)N(R^L)-$  であり、 $R^{13}$  が、任意選択的に置換されるアダマンチルである化合物が、特に除外される。特定の実施形態において、以下の化合物が、特に除外される。

【化 3 5】



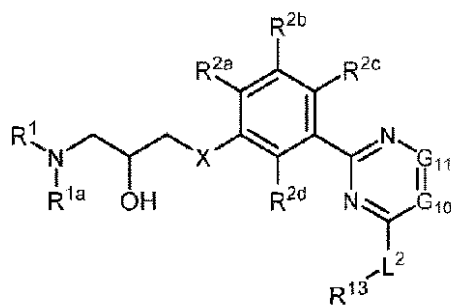
および



【0131】

上述される実施形態の様々な組合せが本明細書においてさらに考えられる。例えば、式 (I-h) (式中、 $G_8$  および  $G_{12}$  が両方とも N である) の特定の実施形態において、式 (I-i) :

【化 3 6】



(I-i)

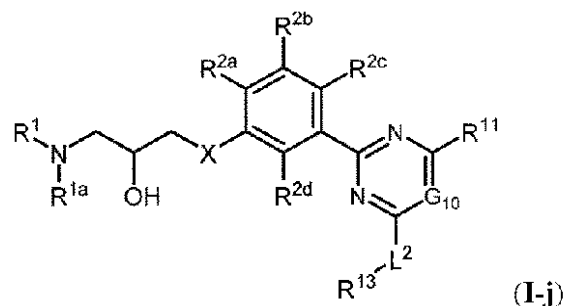
の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、X が  $-O-$  である。特定の実施形態において、 $R^1$  が、水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  が非水素 (例えば、 $-CH_3$ ) であり、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが、非水素である (例えば、それぞれが  $-CH_3$  である)。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$  が、ハロゲン (例えば、クロロ)、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$  が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $L^2$  が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、

—(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—NR<sup>L</sup>—、—NR<sup>L</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—、—NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—、または—NR<sup>L</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NR<sup>L</sup>C(O)—である。特定の実施形態において、R<sup>1 3</sup>が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。

【0132】

式(I-h)(式中、G<sub>8</sub>およびG<sub>1 2</sub>が両方ともNであり、G<sub>1 1</sub>が、式C—R<sup>1 1</sup>の基である)の特定の実施形態において、式(I-j)：

【化37】

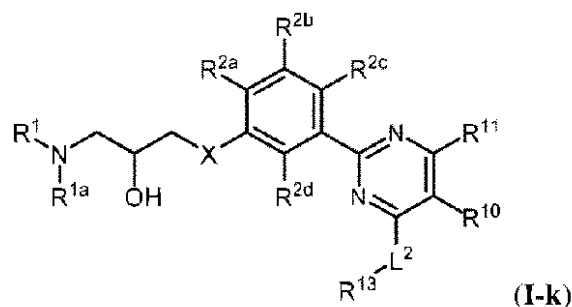


の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、R<sup>1 a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が非水素(例えば、—CH<sub>3</sub>)であり、R<sup>1 a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1 a</sup>のそれぞれが、非水素である(例えば、それぞれが—CH<sub>3</sub>である)。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1 a</sup>のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、R<sup>2 a</sup>、R<sup>2 c</sup>、およびR<sup>2 d</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>2 b</sup>が、ハロゲン(例えば、クロロ)、—CN、—C(=O)R<sup>A 2</sup>、—OR<sup>A 2</sup>、—SR<sup>A 2</sup>、—N(R<sup>A 2</sup>)<sub>2</sub>、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル、任意選択的に置換されるC<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニルであり、ここで、R<sup>A 2</sup>が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、L<sup>2</sup>が、結合、—N(R<sup>L</sup>)—、—NR<sup>L</sup>C(O)O—、—NR<sup>L</sup>C(O)N(R<sup>L</sup>)—、—N(R<sup>L</sup>)—、—N(R<sup>L</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>L</sup>)—、—NR<sup>L</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—C(O)O—、—NR<sup>L</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—O—、—NR<sup>L</sup>C(O)N(R<sup>L</sup>)—、—NR<sup>L</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—、—(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—NR<sup>L</sup>—、—NR<sup>L</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—、—NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>—、または—NR<sup>L</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NR<sup>L</sup>C(O)—である。特定の実施形態において、R<sup>1 3</sup>が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、R<sup>1 1</sup>が、水素または基—L<sup>1</sup>—R<sup>3</sup>である。

【0133】

式(I-h)(式中、G<sub>8</sub>およびG<sub>1 2</sub>が両方ともNであり、G<sub>1 1</sub>がC—R<sup>1 1</sup>であり、G<sub>1 0</sub>がC—R<sup>1 0</sup>である)の特定の実施形態において、式(I-k)：

【化38】



10

20

30

40

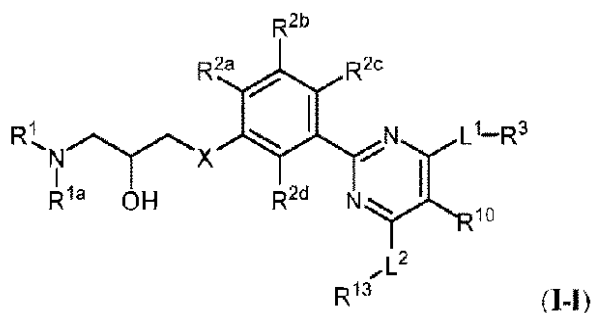
50

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素、メチル、またはエチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-\text{CH}_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-\text{CH}_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$ が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニルであり、ここで、 $\text{R}^{\text{A}2}$ が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $\text{L}^2$ が、結合、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x-$ 、または $-\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})-$ である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{13}$ が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 $\text{R}^{11}$ が、水素または基 $-\text{L}^1-\text{R}^3$ である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{10}$ が、水素、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CHF}_2$ ）、任意選択的に置換される $\text{C}_3 \sim 4$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、またはハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{10}$ が、水素、メチル、またはハロゲン（例えば、クロロ）である。

#### 【0134】

式(I-h)（式中、 $\text{G}_8$ および $\text{G}_{12}$ が両方ともNであり、 $\text{G}_{11}$ が $\text{C}-\text{R}^{11}$ であり、 $\text{R}^{11}$ が $-\text{L}^1-\text{R}^3$ であり、 $\text{G}_{10}$ が $\text{C}-\text{R}^{10}$ である）の特定の実施形態において、式(I-l)：

#### 【化39】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-\text{CH}_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-\text{CH}_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$ が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニルであり、ここで、 $\text{R}^{\text{A}2}$ が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $\text{L}^2$ が、結合、

$-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^L C(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または $-NR^L(CH_2)_xNR^L C(O)-$ である。特定の実施形態において、 $R^{13}$ が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 $L^1$ が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^L C(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または $-NR^L(CH_2)_xNR^L C(O)-$ である。特定の実施形態において、 $R^3$ が非環状部分である。特定の実施形態において、 $R^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル、エチル、 $-CH_2OH$ 、 $CHF_2$ ）、任意選択的に置換される $C_3 \sim 4$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、またはハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはハロゲン（例えば、クロロ）である。

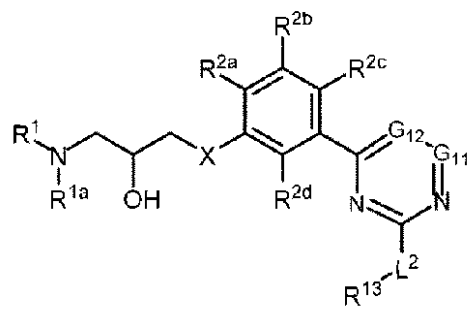
10

## 【0135】

式(I-h)（式中、 $G_8$ および $G_{10}$ が両方ともNである）の他の実施形態において、式(I-m)：

20

## 【化40】



30

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、 $X$ が $-O-$ である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$ が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ アルキル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルケニル、任意選択的に置換される $C_2 \sim 4$ アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$ が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $L^2$ が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^L C(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または $-NR^L(CH_2)_xNR^L C(O)-$ である。特定の実施形態において、 $R^{13}$ が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換

40

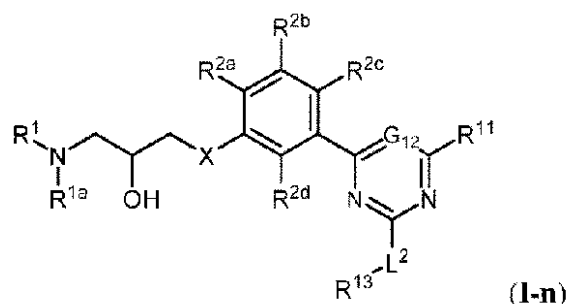
50

されるヘテロアリールである。

【0136】

式(I-h) (式中、 $G_8$  および  $G_{12}$  が両方とも N であり、 $G_{11}$  が  $C-R^{11}$  である) の特定の実施形態において、式(I-n)：

【化41】



10

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが-O-である。特定の実施形態において、 $R^1$  が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  が非水素 (例えば、 $-CH_3$ ) であり、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが、非水素である (例えば、それぞれが  $-CH_3$  である)。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$  が、ハロゲン (例えば、クロロ)、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$  が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $L^2$  が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^L C(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または  $-NR^L(CH_2)_xNR^L C(O)-$  である。特定の実施形態において、 $R^{13}$  が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 $R^{11}$  が、水素または基  $-L^1-R^3$  である。

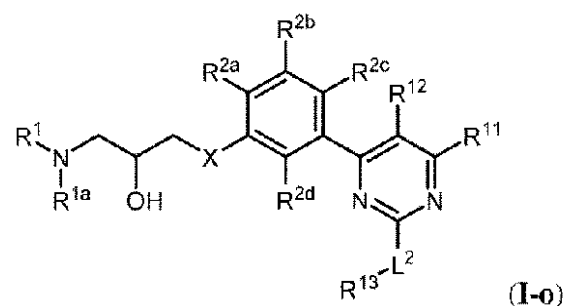
20

30

【0137】

式(I-h) (式中、 $G_8$  および  $G_{12}$  が両方とも N であり、 $G_{11}$  が  $C-R^{11}$  であり、 $G_{12}$  が  $C-R^{12}$  である) の特定の実施形態において、式(I-o)：

【化42】



40

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが-O-である。特定の実施形態において、 $R^1$  が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$  が水素

50



である。特定の実施形態において、 $R^1$  が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが  $-CH_3$  である）。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$  が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$  が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $L^2$  が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^LC(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または  $-NR^L(CH_2)_xNR^LC(O)-$  である。特定の実施形態において、 $R^{13}$  が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 $R^{11}$  が、水素または基  $-L^1-R^3$  である。特定の実施形態において、 $R^{12}$  が、水素またはメチルである。

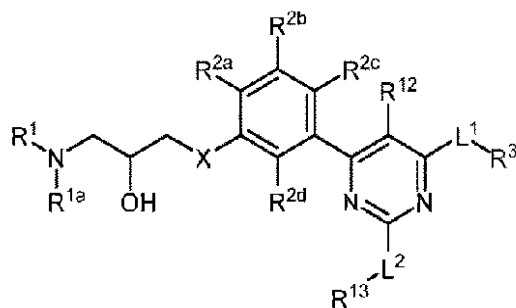
10

## 【0138】

式 (I-h) (式中、 $G_8$  および  $G_{12}$  が両方とも N であり、 $G_{11}$  が  $C-R^{11}$  であり、 $R^{11}$  が、式  $-L^1-R^3$  の基であり、 $G_{12}$  が  $C-R^{12}$  である) の特定の実施形態において、式 (I-p) :

20

## 【化43】



(I-p)

30

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、 $X$  が  $-O-$  である。特定の実施形態において、 $R^1$  が、水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが  $-CH_3$  である）。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$  が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$  が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $L^2$  が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^LC(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または  $-NR^L(CH_2)_xNR^LC(O)-$  である。特定の実施形態において、 $R^{13}$  が、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。特定の実施形態において、 $L^1$  が、結合、 $-N(R^L)-$

40

50

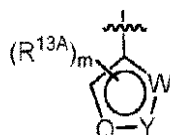
、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x-$ 、または $-\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})-$ である。特定の実施形態において、 $\text{R}^3$ が非環状部分である。特定の実施形態において、 $\text{R}^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{12}$ が、水素またはメチルである。

#### 【0139】

本明細書に記載される、上記の実施形態のいずれかにおいて、特定の実施形態において、 $\text{R}^{13}$ が、任意選択的に置換されるヘテロアリール、例えば、任意選択的に置換される5員ヘテロアリールである。例えば、本明細書に記載される、上記の実施形態のいずれかにおいて、 $\text{R}^{13}$ が、式：

10

#### 【化44】



の基であり、式中、Yが、O、S、N、または $\text{NR}^{13\text{B}}$ であり、原子価が許容される場合、QおよびWの各例が、独立して、CH、 $\text{CR}^{13\text{A}}$ 、N、または $\text{NR}^{13\text{B}}$ であり、mが、0または1であり、 $\text{R}^{13\text{A}}$ および $\text{R}^{13\text{B}}$ が、本明細書において定義されるとおりである。特定の実施形態において、YがOである。特定の実施形態において、YがSである。特定の実施形態において、Yが $\text{NR}^{13\text{B}}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、YがOであり、Wが、CHまたは $\text{CR}^{13\text{A}}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、YがSであり、Wが、CHまたは $\text{CR}^{13\text{A}}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、Yが $\text{NR}^{13\text{B}}$ であり、Wが、CHまたは $\text{CR}^{13\text{A}}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、YがOであり、WがNである。特定の実施形態において、QがNであり、YがSであり、WがNである。特定の実施形態において、QがNであり、Yが $\text{NR}^{13\text{B}}$ であり、WがNである。特定の実施形態において、QがNであり、YがNであり、Wが $\text{NR}^{13\text{B}}$ である。特定の実施形態において、Qが $\text{NR}^{13\text{A}}$ である場合、YもWもOでない。特定の実施形態において、Qが $\text{NR}^{13\text{A}}$ である場合、YもWもSでない。特定の実施形態において、Yが $\text{NR}^{13\text{A}}$ である場合、QもWもOでない。特定の実施形態において、Wが $\text{NR}^{13\text{A}}$ である場合、YもQもOでない。特定の実施形態において、Wが $\text{NR}^{13\text{A}}$ である場合、YもQもSでない。特定の実施形態において、Q、Y、およびWのうちの1つのみが $\text{NR}^{13\text{A}}$ である。これらの場合のいずれかにおいて、特定の実施形態において、 $\text{L}^2$ が結合である。

20

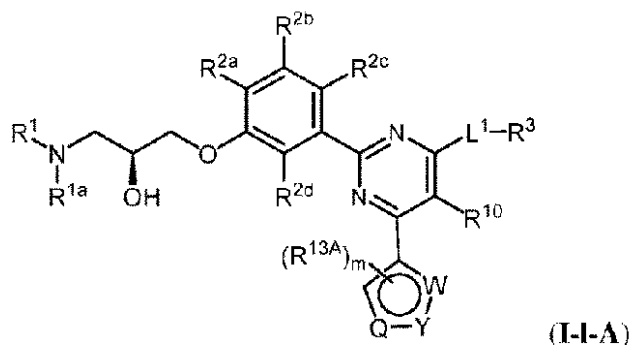
30

#### 【0140】

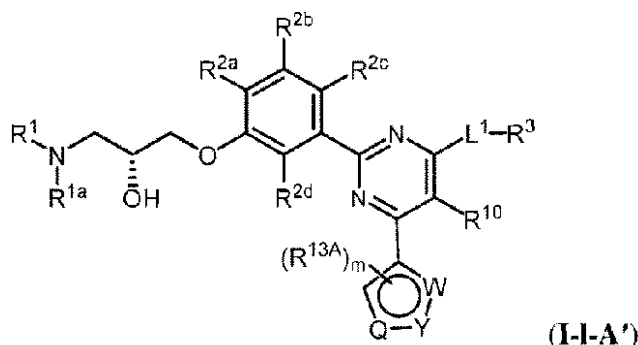
例えば、式(I-1)の特定の実施形態において、式(I-1-A)または(I-1-A')：

40

【化 4 5】



10



20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、 $X$ が  $-O-$ である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$ が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$ が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $R^{2b}$ が、水素またはハロゲン（例えば、クロロ、フルオロ）であり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、ハロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  アルキル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルケニル、任意選択的に置換される  $C_2 \sim 4$  アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$ が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素またはハロゲン（例えば、クロロ、フルオロ）であり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $L^1$ が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2 N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^L C(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または $-NR^L(CH_2)_xNR^L C(O)-$ である。特定の実施形態において、 $R^3$ が非環状部分である。特定の実施形態において、 $R^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル、エチル、 $-CH_2OH$ 、 $CHF_2$ ）、任意選択的に置換される  $C_3 \sim 4$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、またはハロ（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）である。特定の

30

40

50

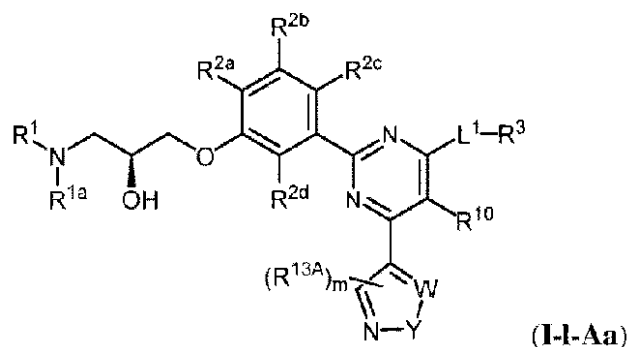
実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはハロゲン（例えば、クロロ）である。特定の実施形態において、YがOである。特定の実施形態において、YがSである。特定の実施形態において、Yが $NR^{13B}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、YがOであり、Wが、CHまたは $CR^{13A}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、YがSであり、Wが、CHまたは $CR^{13A}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、Yが $NR^{13B}$ であり、Wが、CHまたは $CR^{13A}$ である。特定の実施形態において、QがNであり、YがOであり、WがNである。特定の実施形態において、QがNであり、YがSであり、WがNである。特定の実施形態において、QがNであり、Yが $NR^{13B}$ であり、WがNである。特定の実施形態において、QがNであり、YがNであり、Wが $NR^{13B}$ である。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、 $R^{13A}$ が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。

10

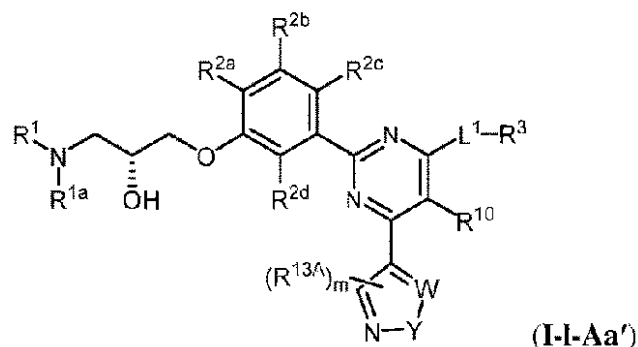
## 【0141】

式(I-1-A)または(I-1-A')（式中、QがNである）の特定の実施形態において、式(I-1-Aa)または(I-1-Aa')：

## 【化46】



20



30

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが-O-である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $L^1$ が、結合または $-N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $R^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたは $CR^{13A}$ である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、 $R^{13A}$ が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。

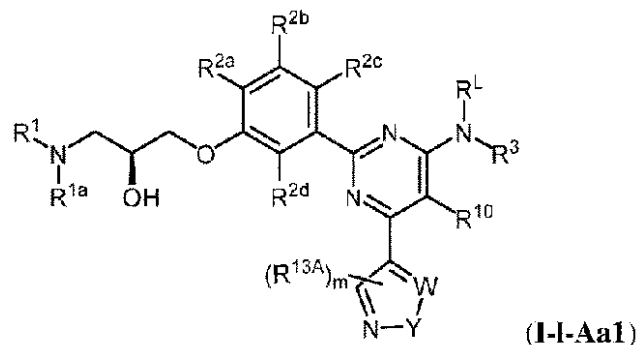
40

50

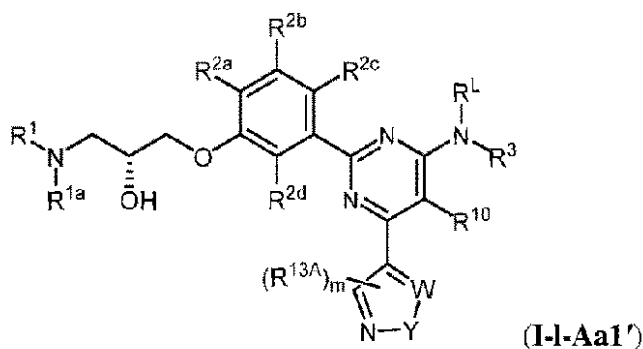
## 【0142】

式 (I-1-Aa) または (I-1-Aa') (式中、 $L^1$  が  $-N(R^L)-$  である) の特定の実施形態において、式 (I-1-Aa1) または (I-1-Aa1') :

## 【化47】



10



20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが  $-O-$  である。特定の実施形態において、 $R^1$  が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  が非水素 (例えば、 $-CH_3$ ) であり、 $R^{1a}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが、非水素である (例えば、それぞれが  $-CH_3$  である)。特定の実施形態において、 $R^1$  および  $R^{1a}$  のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および  $R^{2d}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$  が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および  $R^{2d}$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^L$  が水素である。特定の実施形態において、 $R^3$  が環状部分である。特定の実施形態において、 $R^{10}$  が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたは  $CR^{13A}$  である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、 $R^{13A}$  が、任意選択的に置換されるアルキル (例えば、メチル) である。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換される複素環を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換される芳香環に縮合される任意選択的に置換される複素環を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換される複素芳香環に縮合される任意選択的に置換される複素環を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換される二環式複素環系を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるオルト縮合複素環系を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるスピロ縮合複素環系を形成する。特定の実施形態において、 $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換される架橋複素環系を形成する。

30

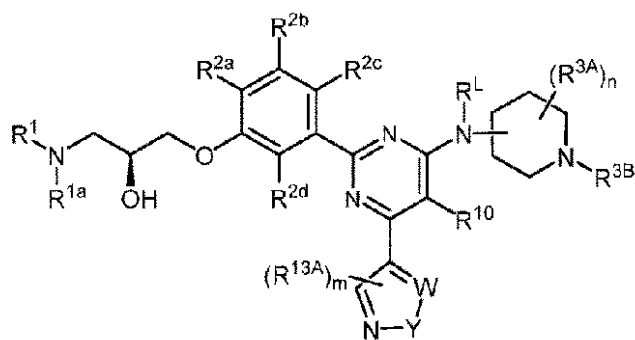
40

## 【0143】

式 (I-1-Aa) または (I-1-Aa') (式中、 $L^1$  が  $-N(R^L)-$  である)

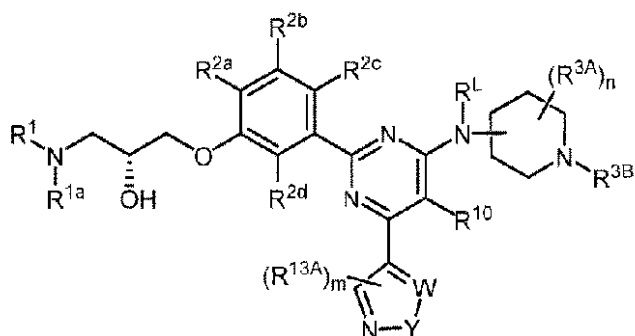
50

の特定の実施形態において、式 (I-1-Aa2) または (I-1-Aa2') :  
【化48】



(I-1-Aa2)

10



(I-1-Aa2')

20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、R<sup>1a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が非水素（例えば、—CH<sub>3</sub>）であり、R<sup>1a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが—CH<sub>3</sub>である）。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、およびR<sup>2d</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>2c</sup>が、水素、クロロ、またはフルオロであり、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、およびR<sup>2d</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>L</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が—CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>である。特定の実施形態において、R<sup>aa</sup>がC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が—CO<sub>2</sub>Meである。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が—CO<sub>2</sub>Etである。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が、窒素保護基である。特定の実施形態において、R<sup>10</sup>が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたはCR<sup>13A</sup>である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、R<sup>13A</sup>が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。特定の実施形態において、nが0である。特定の実施形態において、nが1である。特定の実施形態において、R<sup>3A</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>3A</sup>がメチルである。

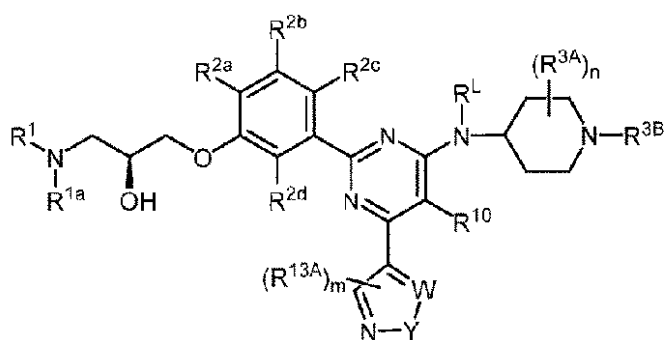
30

40

## 【0144】

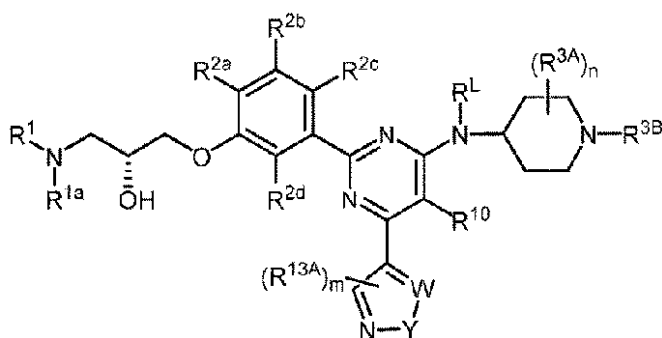
式 (I-1-Aa) または (I-1-Aa') (式中、L<sup>1</sup>が—N(R<sup>L</sup>)—である) の特定の実施形態において、式 (I-1-Aa3) または (I-1-Aa3') :

【化 4 9】



(I-I-Aa3)

10



(I-I-Aa3')

20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-CH_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-CH_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^L$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-CO_2R^{aa}$ である。特定の実施形態において、 $R^{aa}$ が $C_1 \sim 10$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-CO_2Me$ である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-CO_2Et$ である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が、窒素保護基である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたは $CR^{13A}$ である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、 $R^{13A}$ が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。特定の実施形態において、nが0である。特定の実施形態において、nが1である。特定の実施形態において、 $R^{3A}$ が、任意選択的に置換される $C_1 \sim 6$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R^{3A}$ がメチルである。

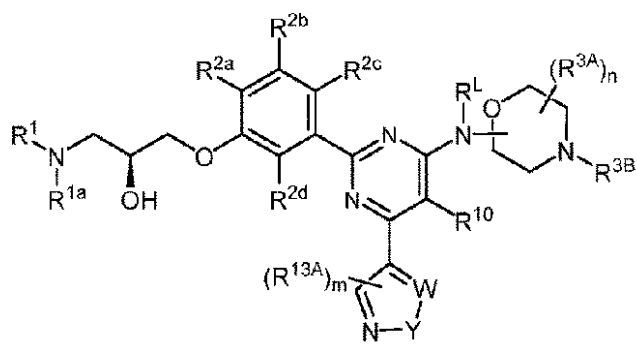
30

40

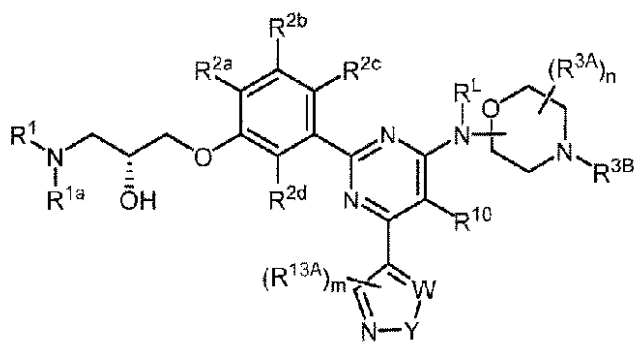
【0145】

式(I-I-Aa)または(I-I-Aa')（式中、 $L^1$ が $-N(R^L)-$ である）の特定の実施形態において、式(I-I-Aa4)または(I-I-Aa4')：

【化 5 0】



10



20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-\text{CH}_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-\text{CH}_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^L$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-\text{CO}_2\text{R}^{aa}$ である。特定の実施形態において、 $R^{aa}$ が $\text{C}_1 \sim 10$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-\text{CO}_2\text{Me}$ である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-\text{CO}_2\text{Et}$ である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が、窒素保護基である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたは $\text{CR}^{13A}$ である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、 $R^{13A}$ が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。特定の実施形態において、nが0である。特定の実施形態において、nが1である。特定の実施形態において、 $R^{3A}$ が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R^{3A}$ がメチルである。

30

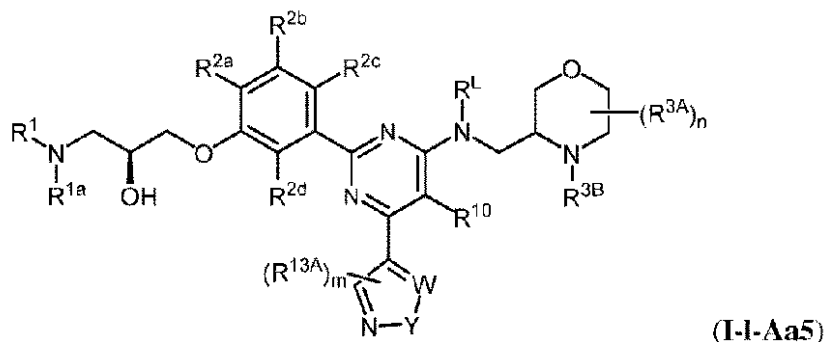
40

【0146】

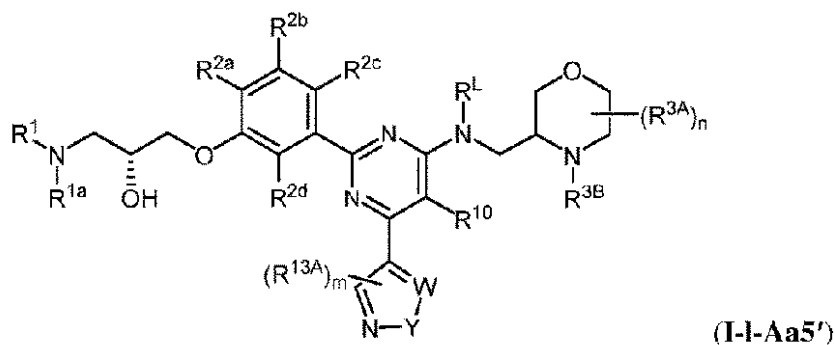
式(I-I-Aa)または(I-I-Aa')（式中、 $L^1$ が $-\text{N}(\text{R}^L)-$ である）の特定の実施形態において、式(I-I-Aa5)または(I-I-Aa5')：



## 【化 5 1】



10

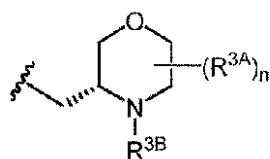


20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ が非水素（例えば、 $-\text{CH}_3$ ）であり、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが $-\text{CH}_3$ である）。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^L$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-\text{CO}_2\text{R}^{aa}$ である。特定の実施形態において、 $R^{aa}$ が $\text{C}_1 \sim 10$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-\text{CO}_2\text{Me}$ である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が $-\text{CO}_2\text{Et}$ である。特定の実施形態において、 $R^{3B}$ が、窒素保護基である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたは $\text{CR}^{13A}$ である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、 $R^{13A}$ が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。特定の実施形態において、nが0である。特定の実施形態において、nが1である。特定の実施形態において、 $R^{3A}$ が、任意選択的に置換される $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R^{3A}$ がメチルである。特定の実施形態において、モルホリン側鎖における立体化学が、

30

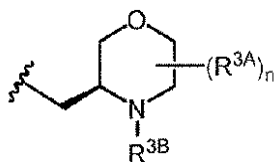
## 【化 5 2】



40

である。特定の実施形態において、モルホリン側鎖における立体化学が、

## 【化 5 3】



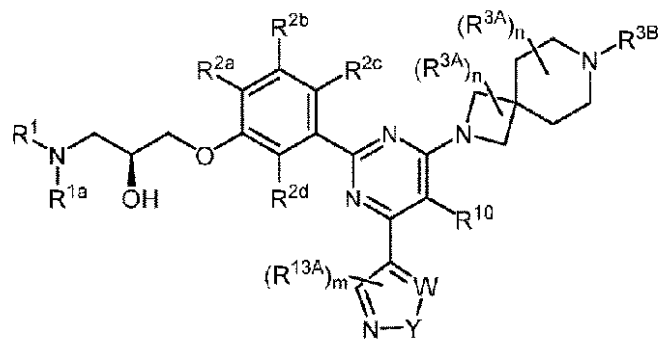
である。

## 【0147】

式 (I-1-Aa) または (I-1-Aa') (式中、L<sup>1</sup> が結合である) の特定の実施形態において、式 (I-1-Aa6) または (I-1-Aa6') :

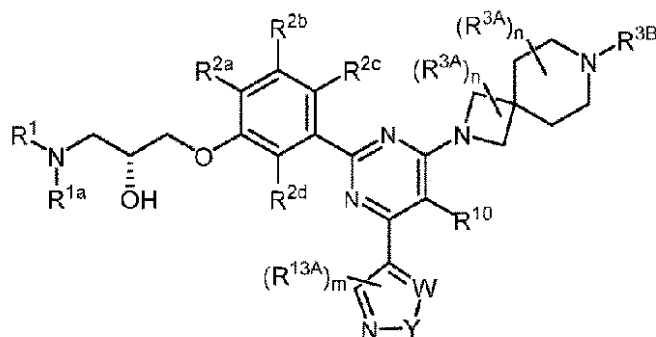
10

## 【化 5 4】



(I-1-Aa6)

20



(I-1-Aa6')

30

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、R<sup>1a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が非水素（例えば、—CH<sub>3</sub>）であり、R<sup>1a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが—CH<sub>3</sub>である）。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、およびR<sup>2d</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>2c</sup>が、水素、クロロ、またはフルオロであり、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、およびR<sup>2d</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が—CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>である。特定の実施形態において、R<sup>aa</sup>がC<sub>1</sub>~10アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が—CO<sub>2</sub>Meである。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が—CO<sub>2</sub>Etである。特定の実施形態において、R<sup>3B</sup>が、窒素保護基である。特定の実施形態において、R<sup>10</sup>が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたはCR<sup>13A</sup>である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、R<sup>13A</sup>が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。特定の実施形態において、nが0である。特定の実施形態において、nが1である。特定の実施形態において、R<sup>3A</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~6アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>3A</sup>がメチルである。

40

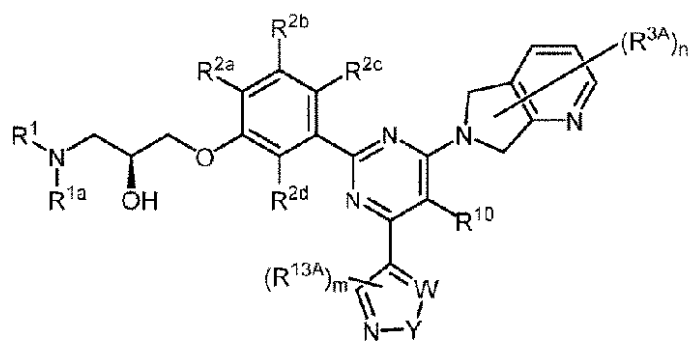
## 【0148】

式 (I-1-Aa) または (I-1-Aa') (式中、L<sup>1</sup> が結合である) の特定の実

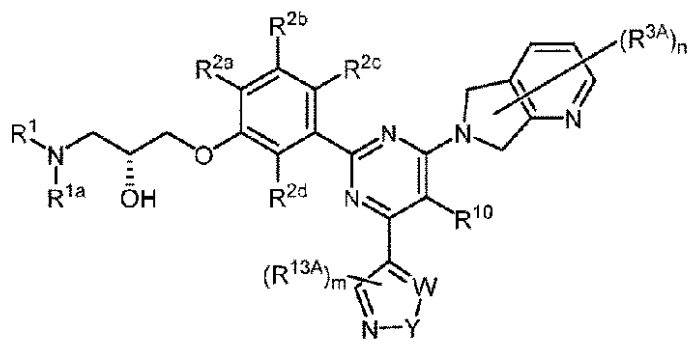
50

施形態において、式 (I-1-Aa7) または (I-1-Aa7') :

【化55】



10

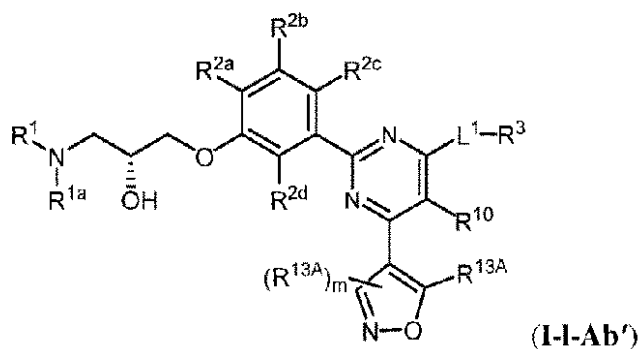
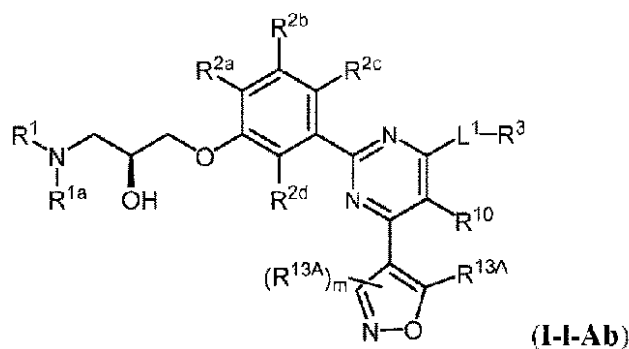


20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが-O-である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、R<sup>1a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>が非水素（例えば、-CH<sub>3</sub>）であり、R<sup>1a</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>のそれぞれが、非水素である（例えば、それぞれが-CH<sub>3</sub>である）。特定の実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>1a</sup>のそれぞれが水素である。特定の実施形態において、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、およびR<sup>2d</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>2c</sup>が、水素、クロロ、またはフルオロであり、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、およびR<sup>2d</sup>が水素である。特定の実施形態において、R<sup>10</sup>が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、Wが、CHまたはCR<sup>13A</sup>である。特定の実施形態において、WがNである。特定の実施形態において、mが0である。特定の実施形態において、mが1であり、R<sup>13A</sup>が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。特定の実施形態において、nが0である。特定の実施形態において、nが1である。特定の実施形態において、R<sup>3A</sup>が、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。特定の実施形態において、R<sup>3A</sup>がメチルである。式 (I-1-Aa) または (I-1-Aa')（式中、YがOであり、WがCR<sup>13A</sup>である）の特定の実施形態において、式 (I-1-Ab) または (I-1-Ab') :

30

【化 5 6】



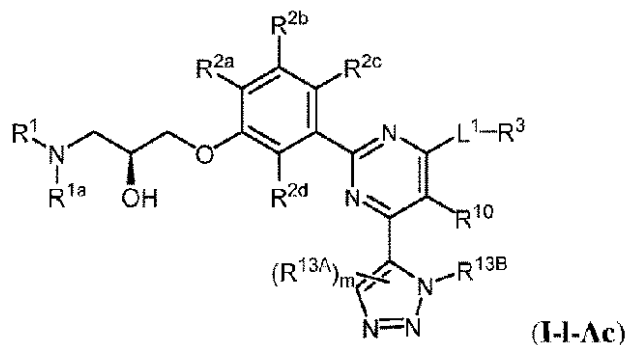
の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、 $X$ が  $-O-$ である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ が両方とも、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ が両方ともメチルである。特定の実施形態において、 $R^1$ がメチルであり； $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $L^1$ が、結合または  $-N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $R^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、 $m$ が0である。特定の実施形態において、 $m$ が1であり、 $R^{13A}$ が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。

30

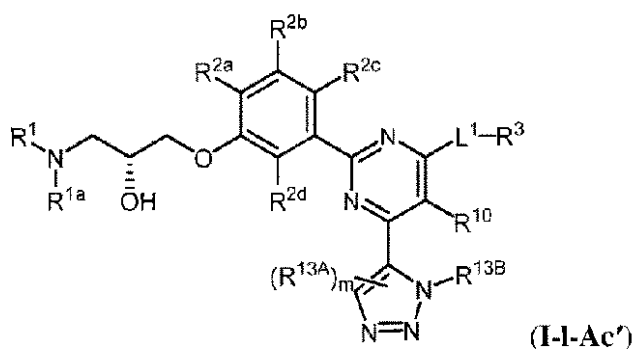
【0149】

式 (I-1-A) または (I-1-A') (式中、 $Q$ が $N$ であり、 $Y$ が $N$ であり、 $W$ が  $NR^{13B}$ である) の特定の実施形態において、式 (I-1-Ac) または (I-1-Ac') :

【化 5 7】



10



20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、 $X$ が  $-O-$ である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ が両方とも、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ が両方ともメチルである。特定の実施形態において、 $R^1$ がメチルであり； $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $L^1$ が、結合または  $-N(R^L)-$ である。特定の実施形態において、 $R^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、 $m$ が0である。特定の実施形態において、 $m$ が1であり、 $R^{13A}$ が、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。

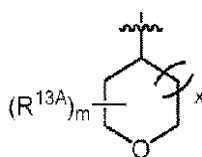
30

【0150】

本明細書に記載される、上記の実施形態のいずれかにおいて、特定の実施形態において、 $R^{13}$ が、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、例えば、任意選択的に置換される5～6員ヘテロシクリルである。例えば、本明細書に記載される、上記の実施形態のいずれかにおいて、特定の実施形態において、 $R^{13}$ が、式：

40

【化 5 8】



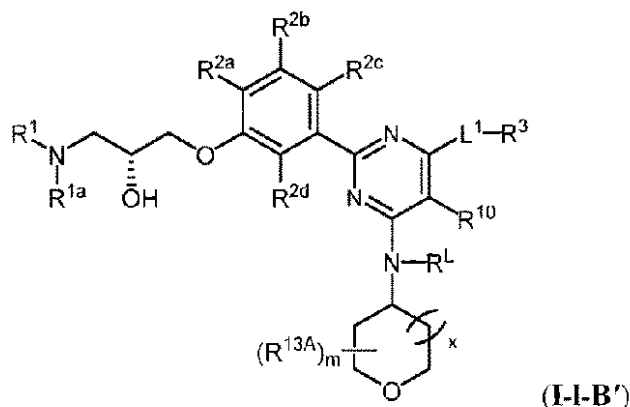
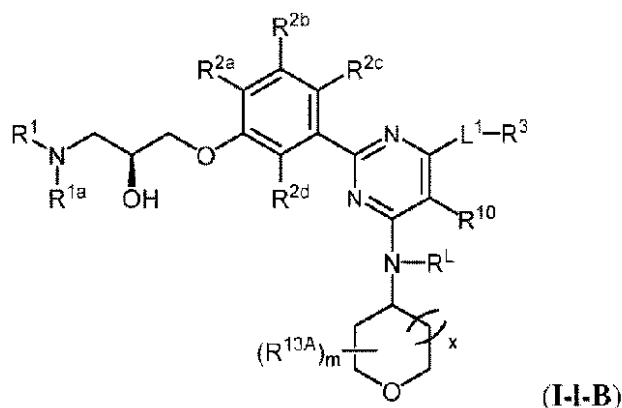
の基であり、式中、 $x$ が、0または1であり、 $m$ が、0、1、2、または3であり、 $R^{13A}$ が本明細書において定義されるとおりである。この場合、特定の実施形態において、 $L^2$ が  $-N(R^L)-$ である。

【0151】

50

例えば、式 (I-1) の特定の実施形態において、式 (I-1-B) または (I-1-B') :

【化 59】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが  
 -O-である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素、メチル、エチル、n-プロピル  
 、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が、水  
 素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。特定  
 の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$   
 が両方とも、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピ  
 ルである。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ が両方ともメチルである。特定  
 の実施形態において、 $R^1$ がメチルであり； $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において  
 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2b}$ が、ハ  
 ロゲン（例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $C_1$   
 ~4アルキル、任意選択的に置換される $C_2$ ~4アルケニル、任意選択的に置換される $C_2$ ~4  
 アルキニルであり、ここで、 $R^{A2}$ が、任意選択的に置換されるアルキルである。  
 特定の実施形態において、 $R^{2b}$ が、水素またはハロゲン（例えば、クロロ、フルオロ）  
 であり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$   
 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、ハロゲン（  
 例えば、クロロ）、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、任意選択的に置換されるシクロプロピル、任意選択的に置換される $C_1$ ~4アル  
 キル、任意選択的に置換される $C_2$ ~4アルケニル、任意選択的に置換される $C_2$ ~4アル  
 キニルであり、ここで、 $R^{A2}$ が、任意選択的に置換されるアルキルである。特定の実  
 施形態において、 $R^{2c}$ が、水素またはハロゲン（例えば、クロロ、フルオロ）であり、  
 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $L^1$ が、結合、  
 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)$

30

40

50

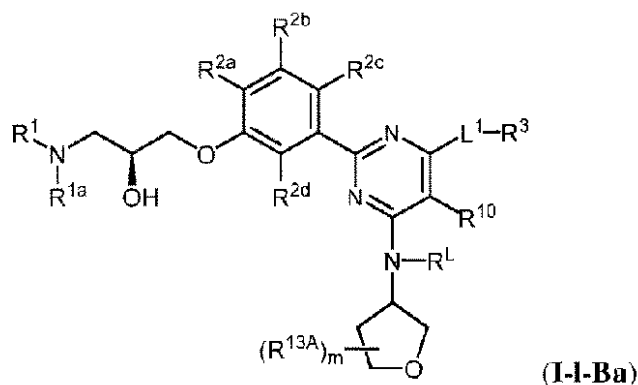
$-\text{N}(\text{R}^{\text{L}})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{L}})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-(\text{CH}_2)_x-\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_x-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x-$ 、または $-\text{NR}^{\text{L}}(\text{CH}_2)_x\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})-$ である。特定の実施形態において、 $\text{R}^3$ が非環状部分である。特定の実施形態において、 $\text{R}^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{10}$ が、水素、任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CHF}_2$ ）、任意選択的に置換される $\text{C}_3\sim 4$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル）、またはハロ（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード）である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{10}$ が、水素、メチル、またはハロゲン（例えば、クロロ）である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{10}$ がメチルである。特定の実施形態において、 $x$ が0である。特定の実施形態において、 $x$ が1である。特定の実施形態において、 $m$ が、0または1である。特定の実施形態において、 $\text{R}^{\text{L}}$ が、水素または任意選択的に置換されるアルキル（例えば、メチル）である。

10

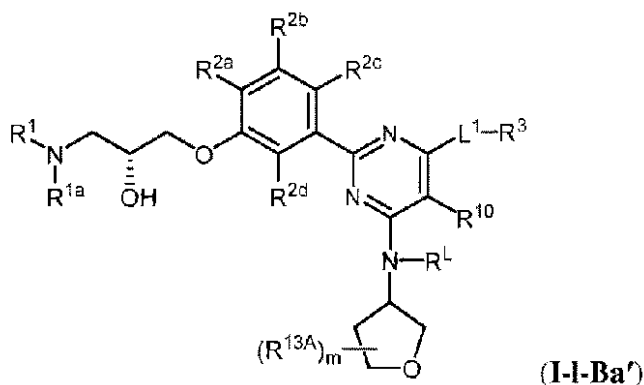
## 【0152】

式(I-1-B)または(I-1-B')（式中、 $x$ が、0または1である）の特定の実施形態において、式(I-1-Ba)または(I-1-Ba')または式(I-1-Bb)または(I-1-Bb')：

## 【化60】



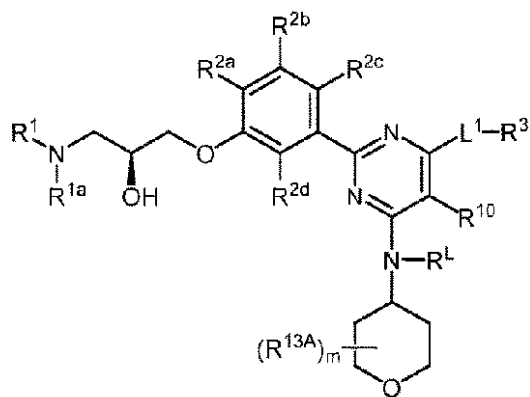
20



30

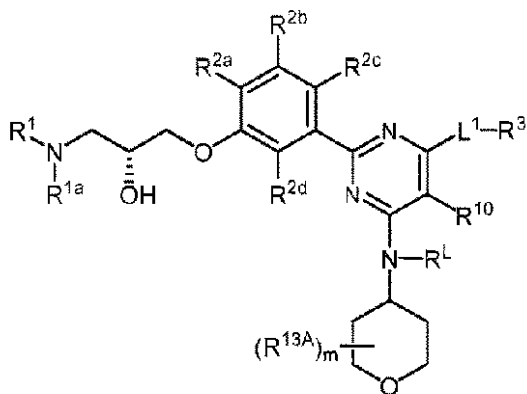
40

【化 6 1】



(I-l-Bb)

10



(I-l-Bb')

20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩が提供される。特定の実施形態において、Xが—O—である。特定の実施形態において、 $R^1$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ が両方とも、水素またはメチルである。特定の実施形態において、 $R^1$ および $R^{1a}$ が両方ともメチルである。特定の実施形態において、 $R^1$ がメチルであり； $R^{1a}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $R^{2c}$ が、水素、クロロ、またはフルオロであり、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、および $R^{2d}$ が水素である。特定の実施形態において、 $L^1$ が、結合または—N( $R^L$ )—である。特定の実施形態において、 $R^3$ が環状部分である。特定の実施形態において、 $R^{10}$ が、水素、メチル、またはクロロである。特定の実施形態において、mが、0または1である。特定の実施形態において、 $R^L$ が、水素またはメチルである。

30

【0153】

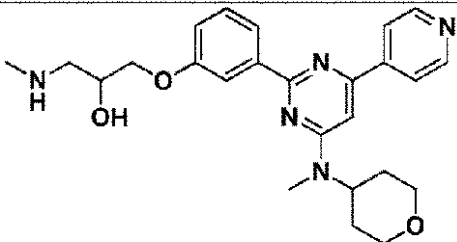
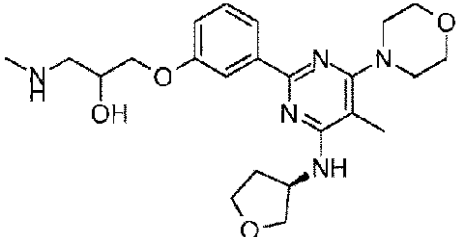
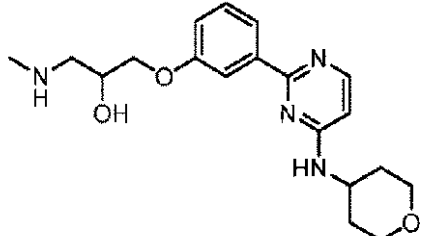
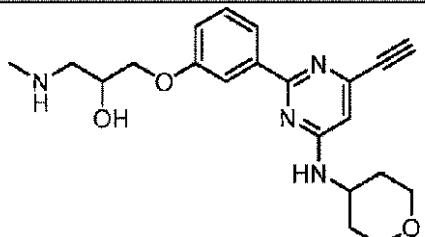
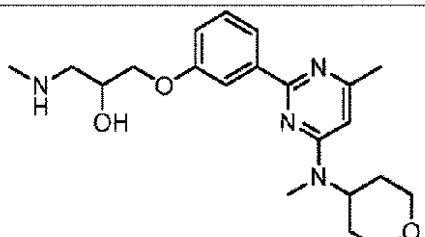
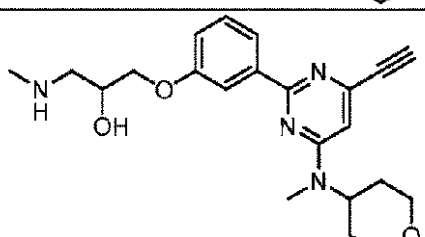
特定の実施形態において、式(I)の化合物が、表1A、1B、1C、および2において提供される化合物のいずれか1つ、およびその薬学的に許容できる塩から選択される。

【0154】

40



【表 1】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 1-1          |    | 450.3           |
| 3-1          |    | 444.3           |
| 4-1          |   | 359.2           |
| 5-1          |  | 383.2           |
| 6-1          |  | 387.2           |
| 7-1          |  | 397.2           |

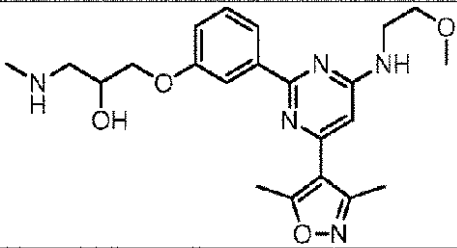
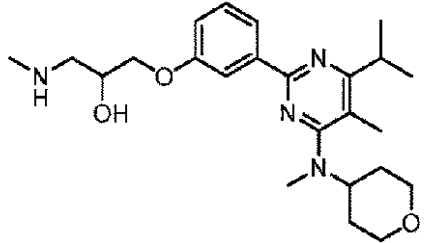
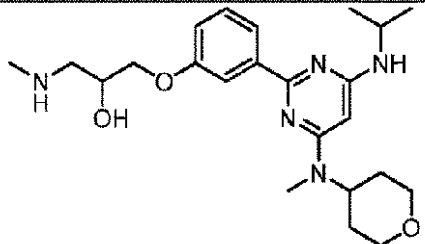
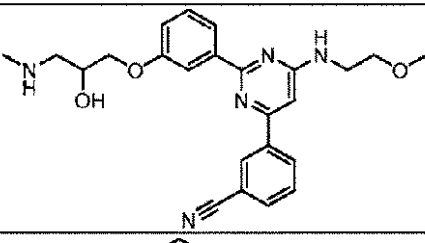
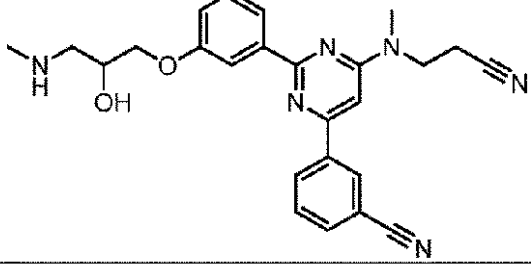
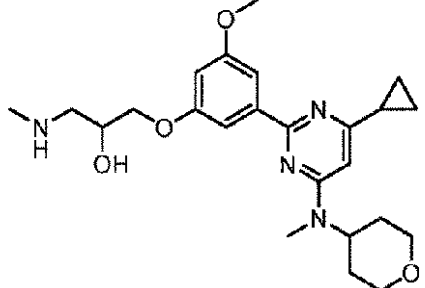
【表 2】

| 表1A. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 8-1          |     | 403.3           |
| 9-1          |     | 408.1           |
| 10-1         |     | 413.3           |
| 11-1         |     | 413.3           |
| 12-1         |     | 414.2           |
| 13-1         |     | 415.3           |

【表 3】

| 表1A. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 14-1         |     | 416.3           |
| 15-1         |     | 416.3           |
| 16-1         |     | 416.3           |
| 17-1         |     | 419.2           |
| 18-1         |     | 420.1           |
| 19-1         |     | 427.2           |

【表 4】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 20-1         |    | 428.3           |
| 21-1         |    | 429.3           |
| 22-1         |   | 430.3           |
| 23-1         |  | 434.2           |
| 24-1         |  | 443.2           |
| 25-1         |  | 443.3           |

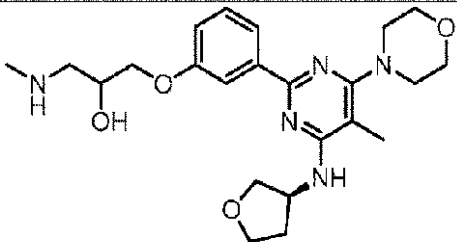
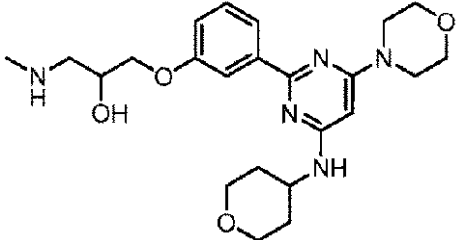
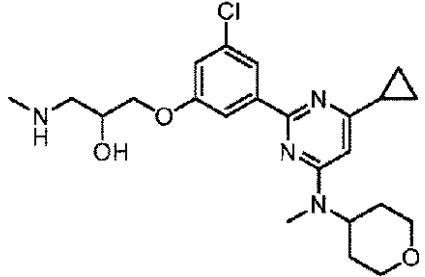
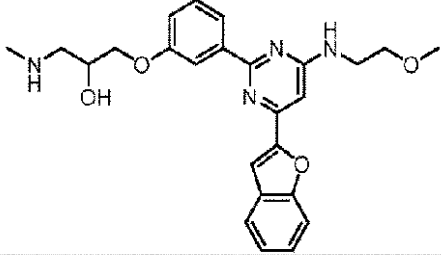
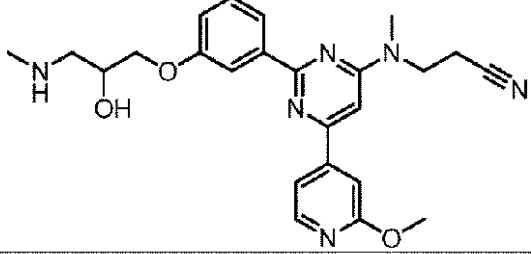
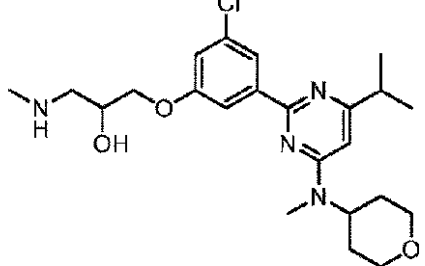
10

20

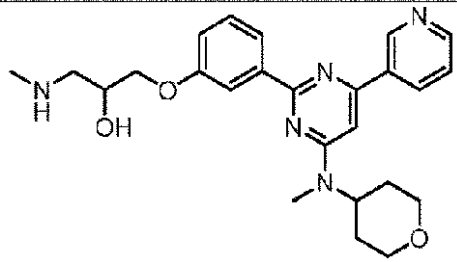
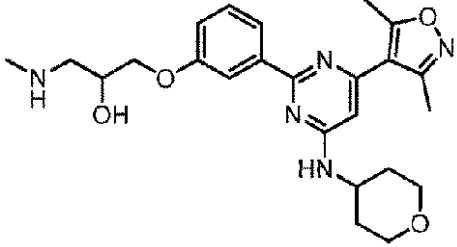
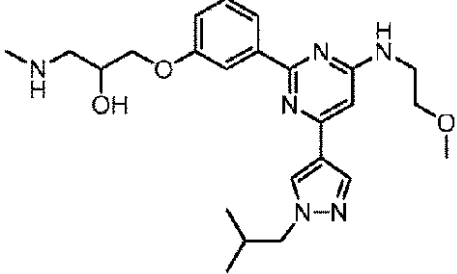
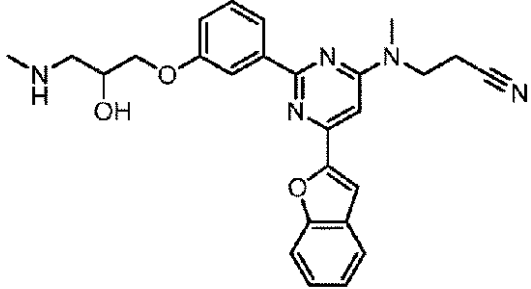
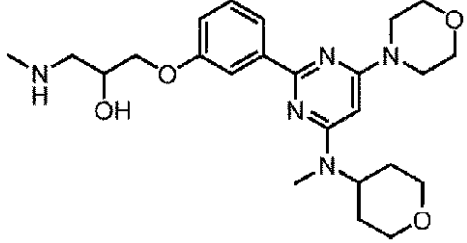
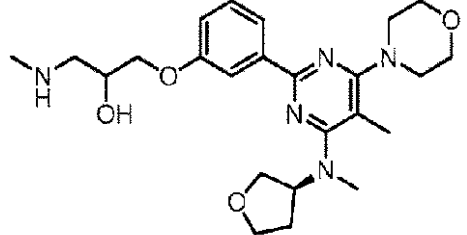
30

40

【表 5】

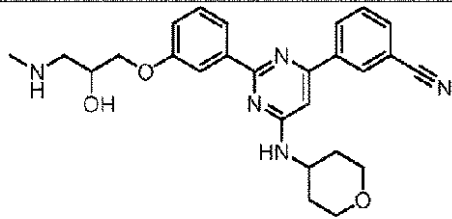
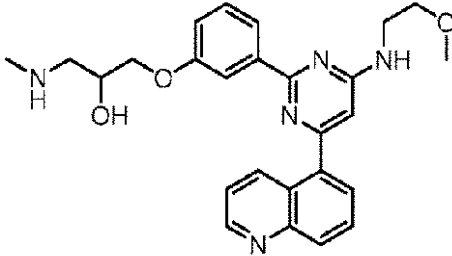
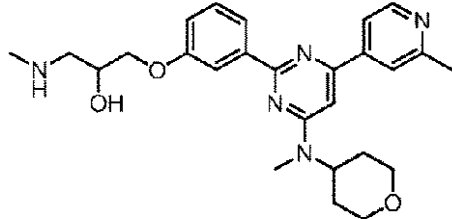
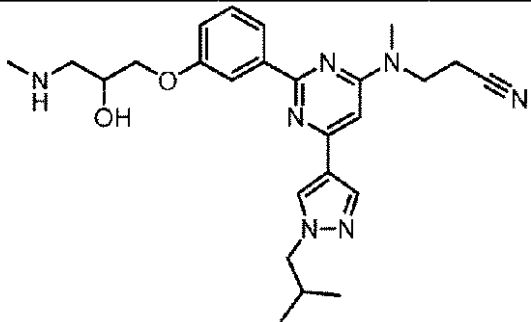
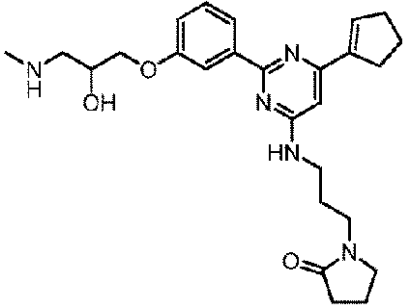
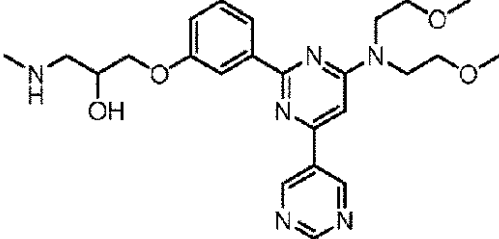
| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 26-1         |    | 444.3           |
| 27-1         |    | 444.4           |
| 28-1         |   | 447.3           |
| 29-1         |  | 449.2           |
| 30-1         |  | 449.2           |
| 31-1         |  | 449.2           |

【表 6】

| #    | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 32-1 |    | 450.2           |
| 33-1 |    | 454.3           |
| 34-1 |   | 455.3           |
| 35-1 |  | 458.2           |
| 36-1 |  | 458.4           |
| 37-1 |  | 458.3           |

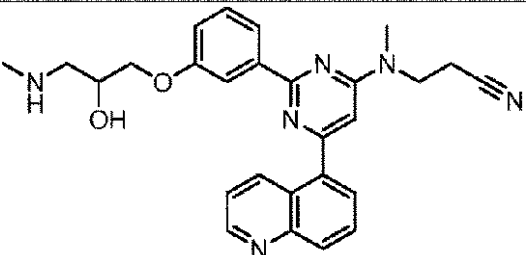
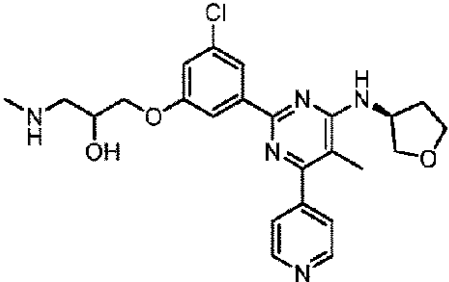
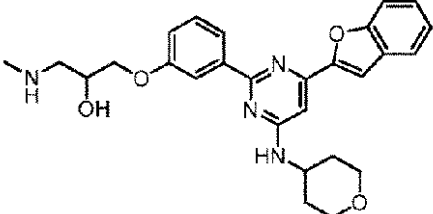
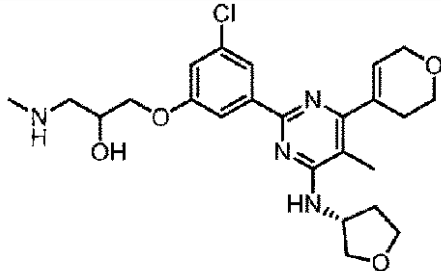
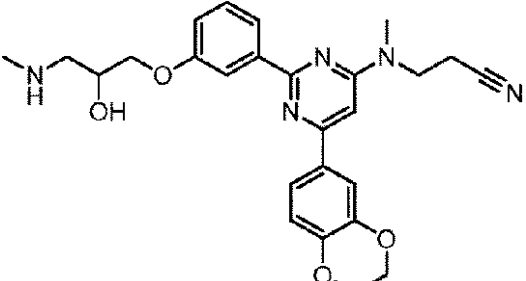
【 0 1 6 0 】

【表 7】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 38-1         |    | 460.2           |
| 39-1         |    | 460.2           |
| 40-1         |   | 464.3           |
| 41-1         |  | 464.2           |
| 42-1         |  | 466.1           |
| 43-1         |  | 469.0           |

【 0 1 6 1 】

【表 8】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 44-1         |    | 469.2           |
| 45-1         |    | 470.3           |
| 46-1         |   | 475.2           |
| 47-1         |  | 475.2           |
| 48-1         |  | 476.0           |

10

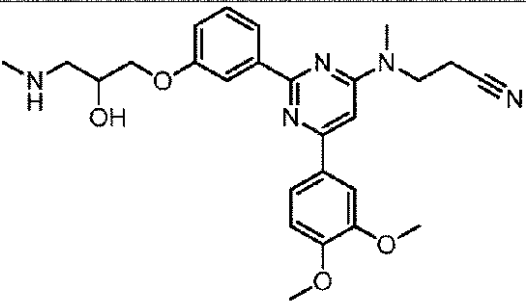
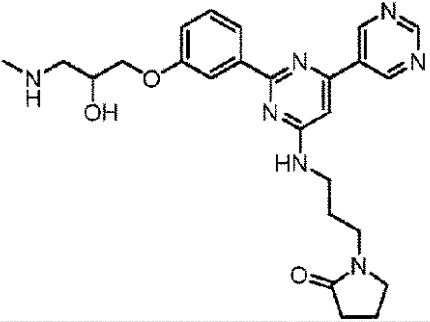
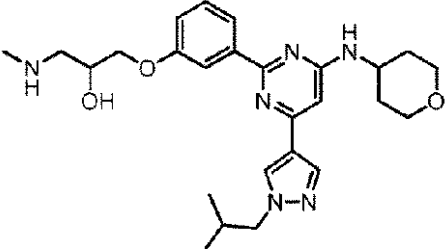
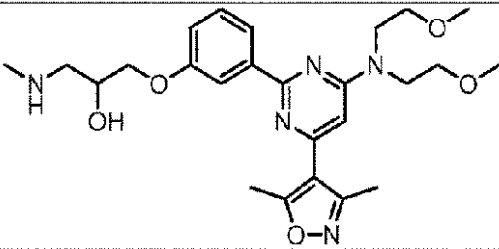
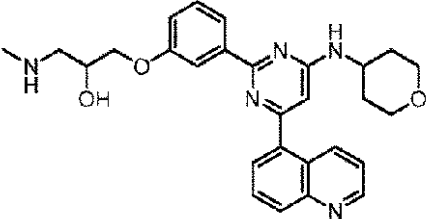
20

30

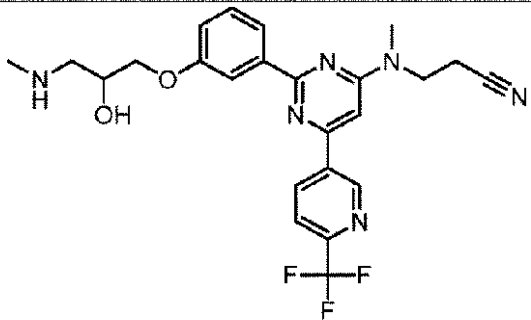
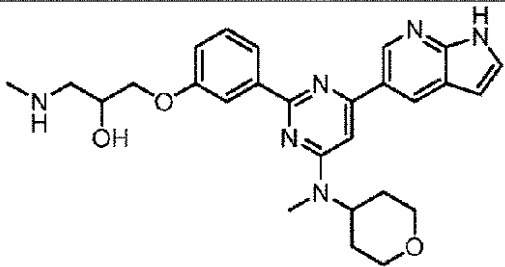
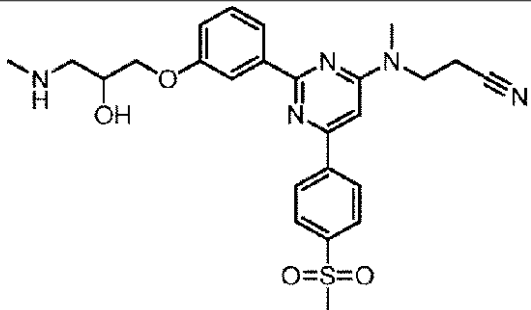
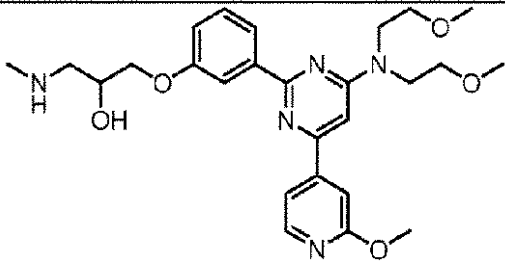
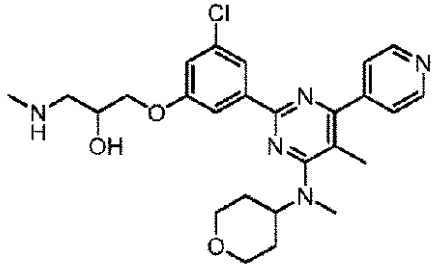
40



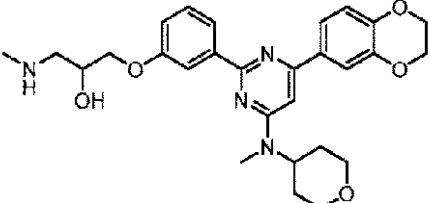
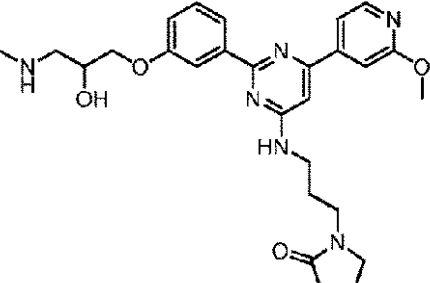
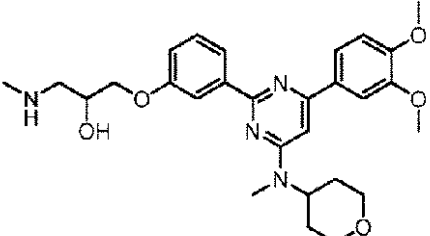
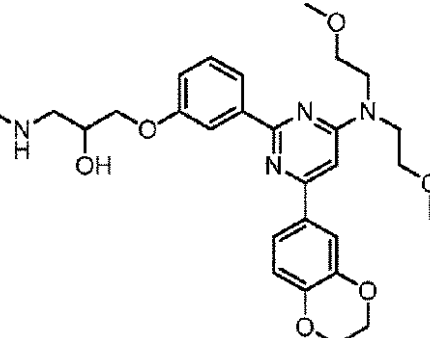
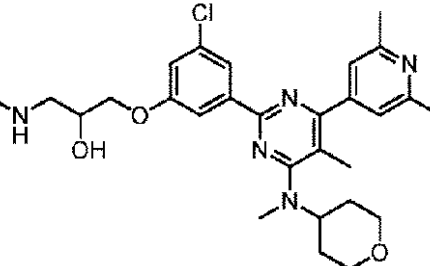
【表 9】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 49-1         |    | 478.2           |
| 50-1         |   | 478.1           |
| 51-1         |  | 481.3           |
| 52-1         |  | 486.3           |
| 53-1         |  | 486.2           |

【表 10】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 54-1         |    | 487.1           |
| 55-1         |    | 489.3           |
| 56-1         |   | 496.3           |
| 57-1         |  | 498.1           |
| 58-1         |  | 498.2           |

【表 1 1】

| #    | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 59-1 |    | 507.1           |
| 60-1 |    | 507.2           |
| 61-1 |   | 509.2           |
| 62-1 |  | 525.0           |
| 63-1 |  | 526.2           |

【表 1 2】

| #    | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
|------|-----|-----------------|
| 64-1 |     | 527.2           |
| 65-1 |     | 532.2           |
| 66-1 |     | 534.2           |
| 67-1 |     | 536.3           |

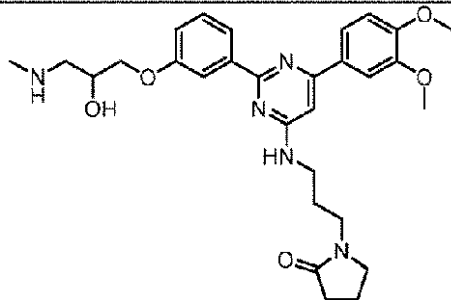
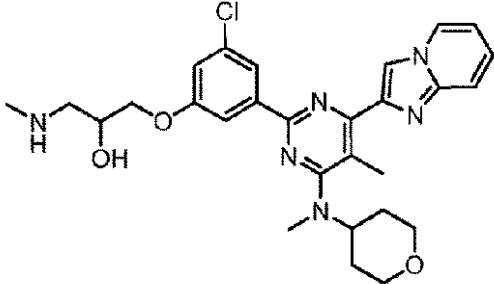
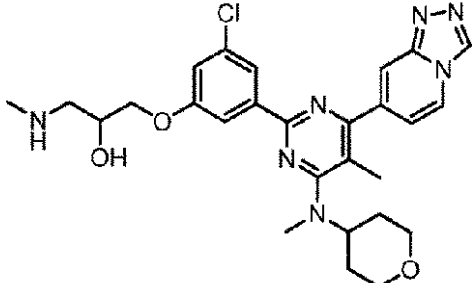
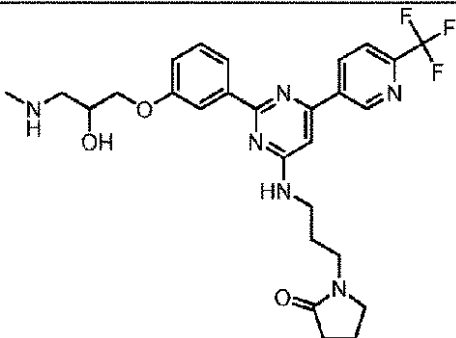
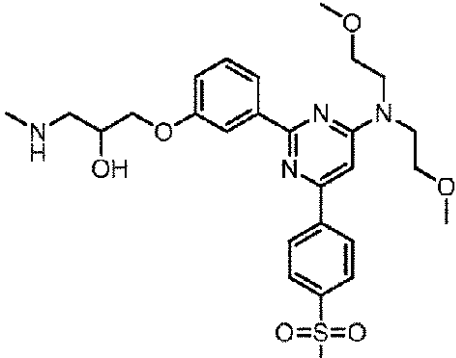
10

20

30

40

【表 1 3】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 68-1         |    | 536.3           |
| 69-1         |    | 537.3           |
| 70-1         |   | 538.3           |
| 71-1         |  | 545.2           |
| 72-1         |  | 545.2           |

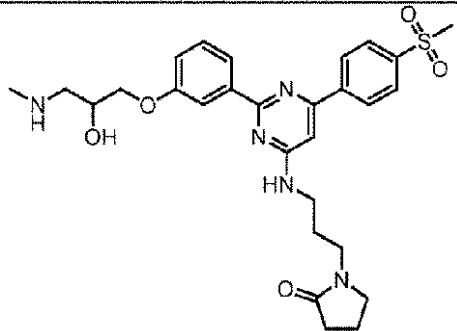
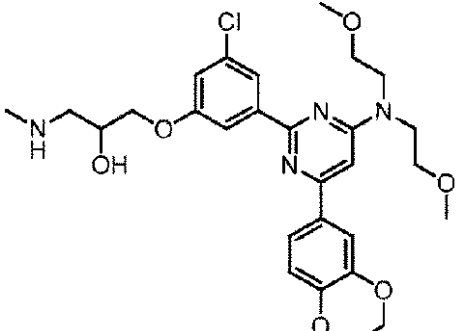
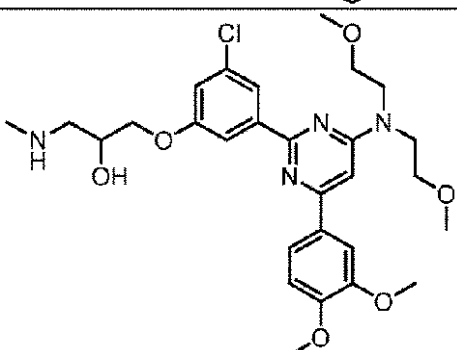
10

20

30

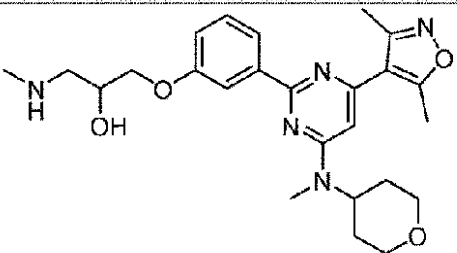
40

【表 1 4】

| 表1A. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 73-1         |    | 554.2           |
| 74-1         |   | 559.2           |
| 75-1         |  | 561.0           |

【0 1 6 8】

【表 1 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 1-1a         |  | 468.2           |

【0 1 6 9】

【表 16】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 2-1a         |     | 355.2           |
| 3-1a         |     | 450.2           |
| 4-1a         |     | 484.2           |
| 5-1a         |     | 437.1           |
| 6-1a         |     | 468.3           |
| 7-1a         |     | 488.2           |

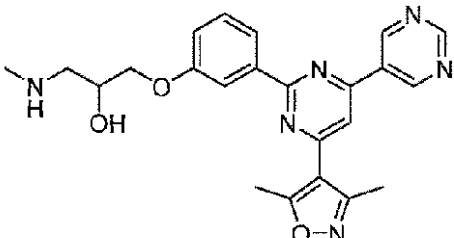
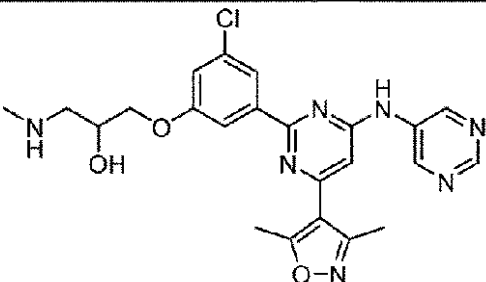
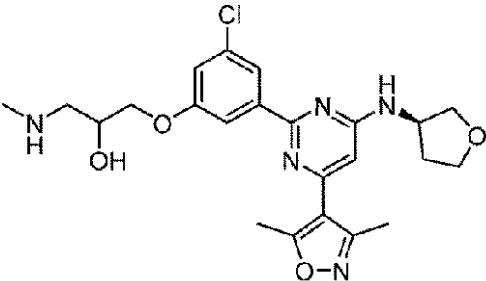
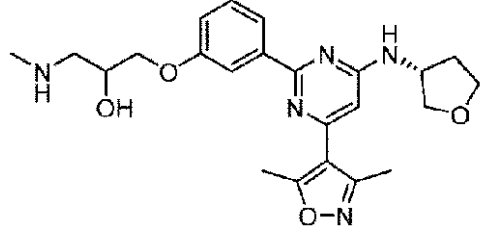
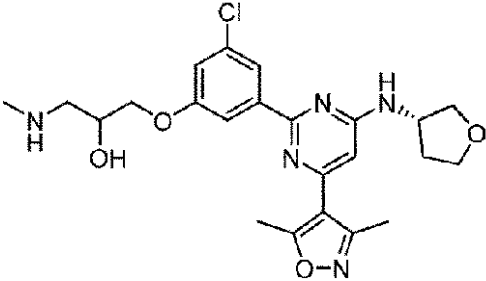
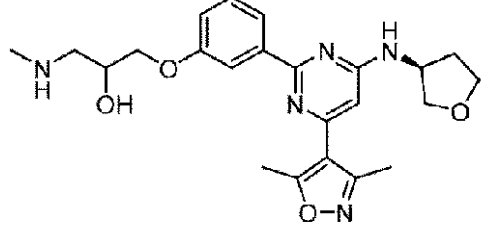
10

20

30

40

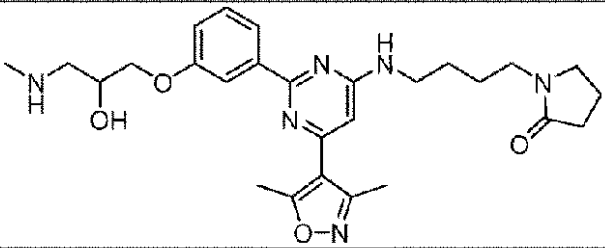
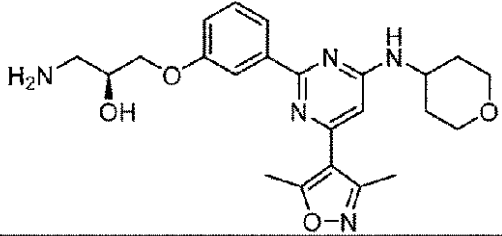
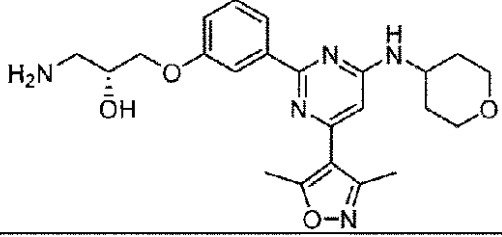
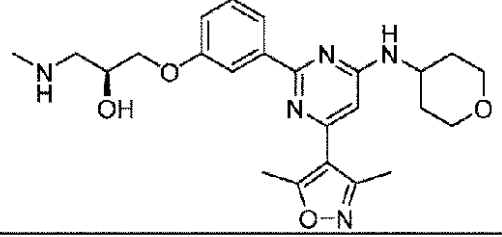
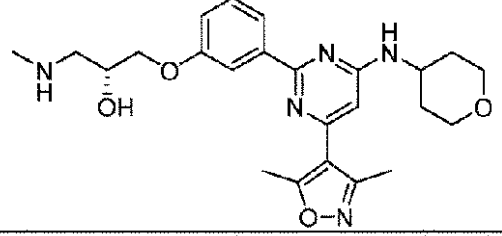
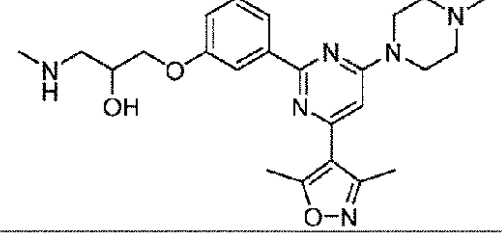
【表 17】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 8-1a         |    | 433.1           |
| 9-1a         |    | 482.1           |
| 10-1a        |   | 474.3           |
| 11-1a        |  | 440.2           |
| 12-1a        |  | 474.2           |
| 13-1a        |  | 440.2           |

【0171】



【表 1 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 14-1a        |    | 495.1           |
| 15-1a        |    | 440.2           |
| 16-1a        |   | 440.2           |
| 17-1a        |  | 454.2           |
| 18-1a        |  | 454.2           |
| 19-1a        |  | 452.9           |

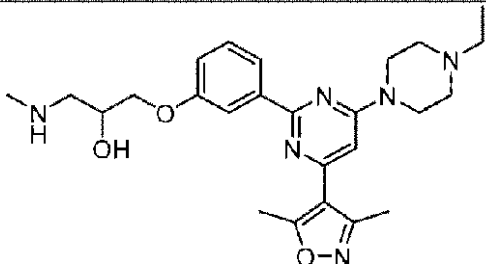
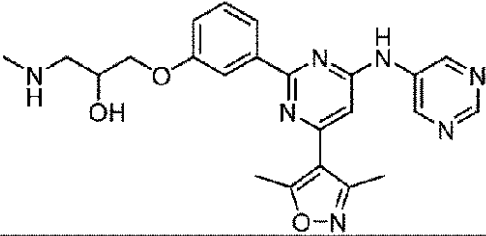
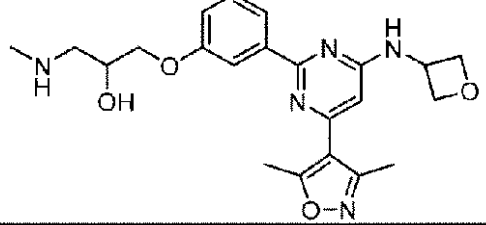
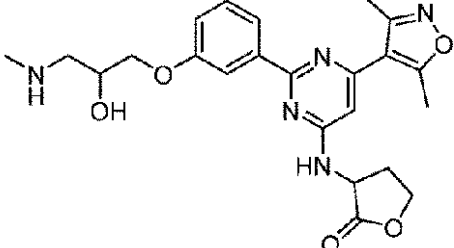
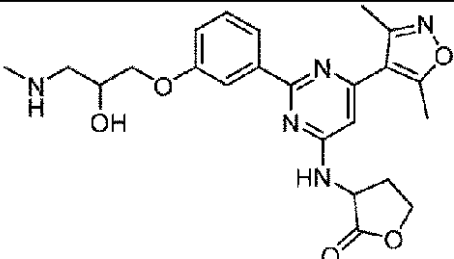
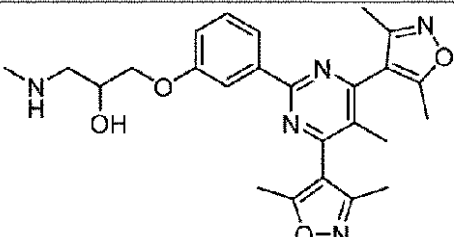
10

20

30

40

【表 19】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 20-1a        |    | 467.3           |
| 21-1a        |    | 448.3           |
| 22-1a        |   | 426.2           |
| 23-1a        |  | 454.3           |
| 24-1a        |  | 454.3           |
| 25-1a        |  | 463.3           |

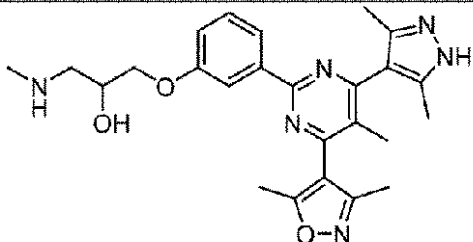
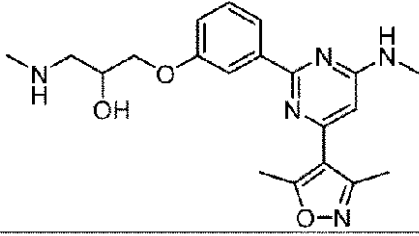
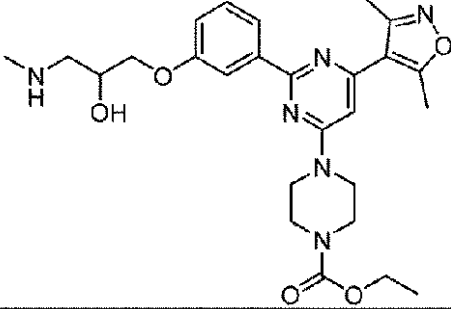
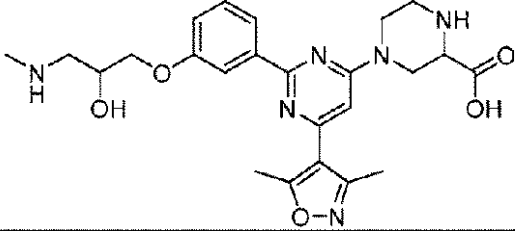
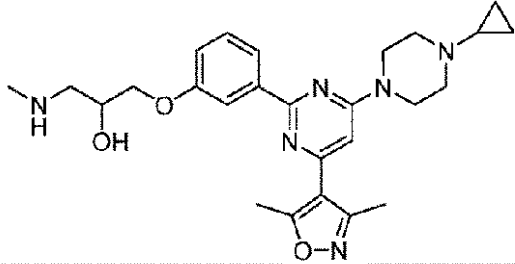
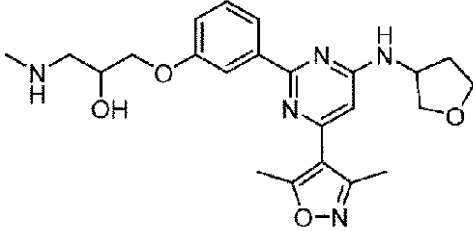
10

20

30

40

【表 20】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 26-1a        |    | 463.3           |
| 27-1a        |    | 384.2           |
| 28-1a        |   | 511.0           |
| 29-1a        |  | 482.9           |
| 30-1a        |  | 479.2           |
| 31-1a        |  | 440.0           |

【表 2 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 32-1a        |     | 467.9           |
| 33-1a        |     | 467.9           |
| 34-1a        |     | 482.3           |
| 35-1a        |     | 453.0           |
| 36-1a        |     | 467.0           |
| 37-1a        |     | 486.2           |

【表 2 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 38-1a        |     | 495.0           |
| 39-1a        |     | 495.3           |
| 40-1a        |     | 452.9           |
| 41-1a        |     | 440.2           |
| 42-1a        |     | 521.9           |

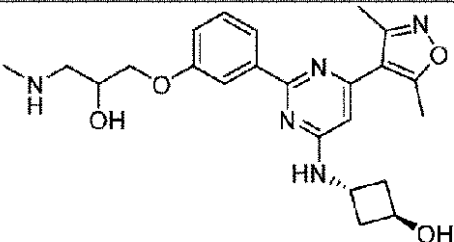
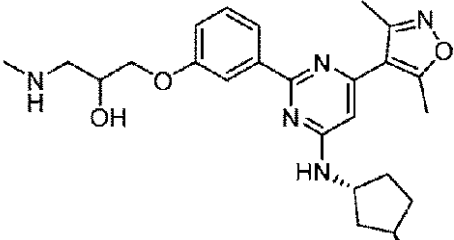
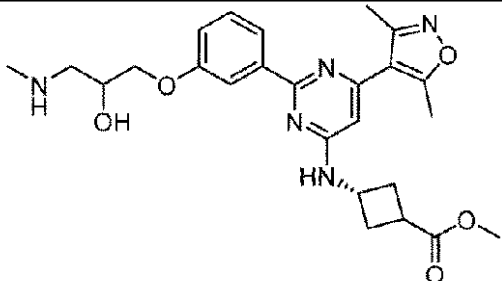
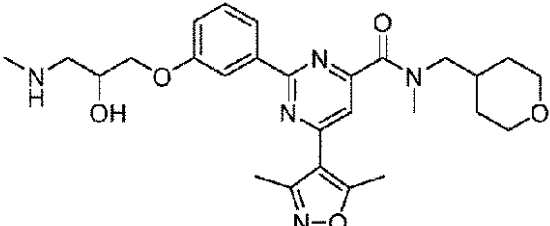
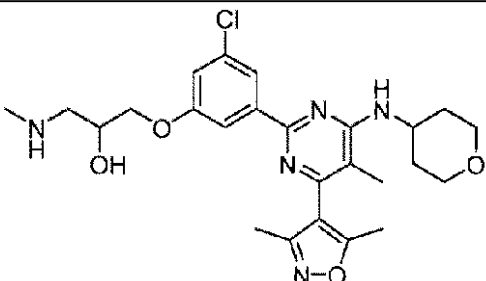
10

20

30

40

【表 2 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 43-1a        |    | 440.2           |
| 44-1a        |    | 454.0           |
| 45-1a        |   | 481.9           |
| 46-1a        |  | 510.2           |
| 47-1a        |  | 502.3           |

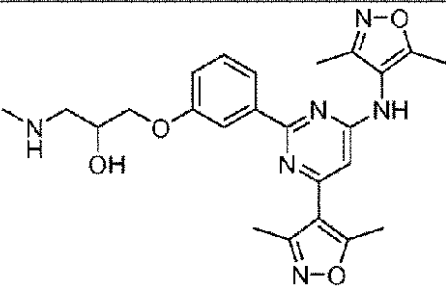
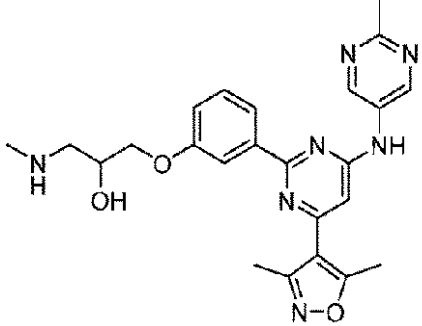
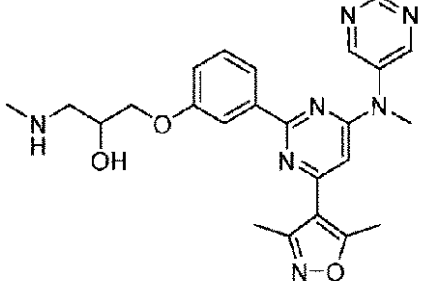
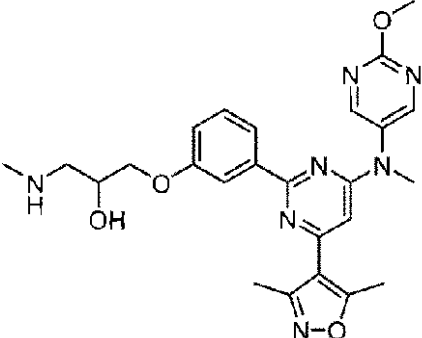
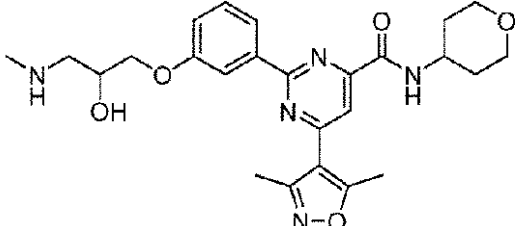
10

20

30

40

【表 2 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 48-1a        |    | 465.3           |
| 49-1a        |    | 462.3           |
| 50-1a        |  | 462.3           |
| 51-1a        |  | 492.3           |
| 52-1a        |  | 482.2           |

10

20

30

40

【表 2 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 53-1a        |     | 415.3           |
| 54-1a        |     | 454.3           |
| 55-1a        |     | 468.3           |
| 56-1a        |     | 468.3           |
| 57-1a        |     | 502.2           |
| 58-1a        |     | 530.2           |

10

20

30

40



【表 2 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 59-1a        |     | 516.2           |
| 60-1a        |     | 502.1           |
| 61-1a        |     | 476.1           |
| 62-1a        |     | 496.3           |
| 63-1a        |     | 426.2           |
| 64-1a        |     | 426.2           |

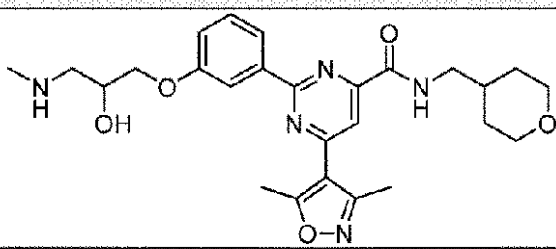
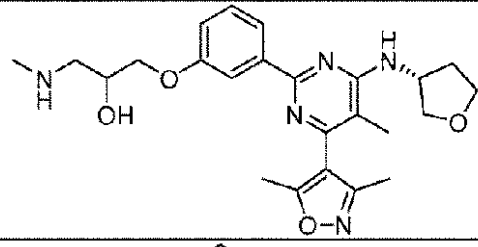
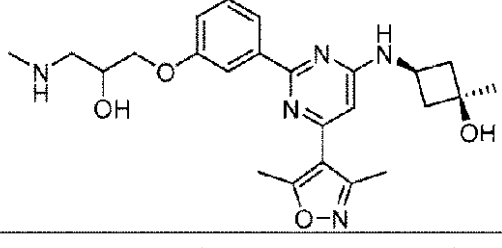
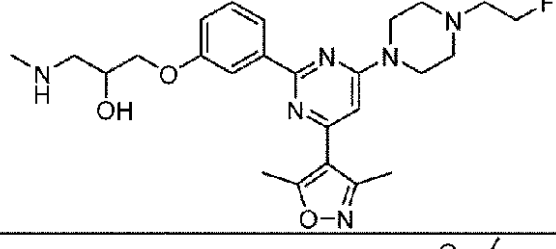
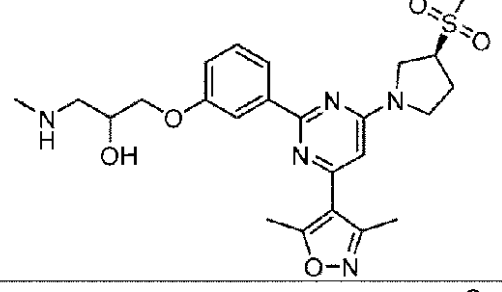
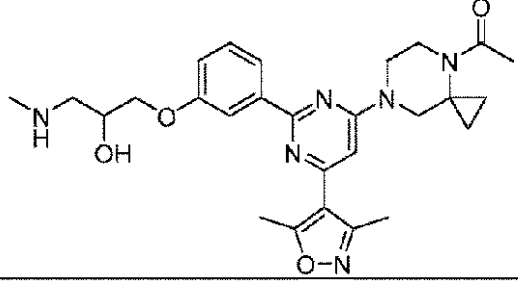
10

20

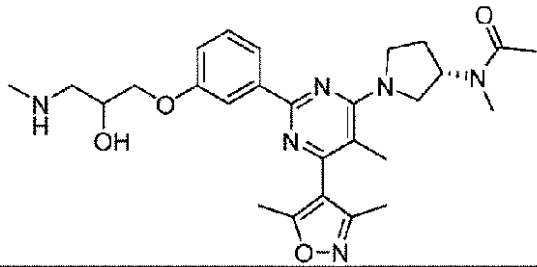
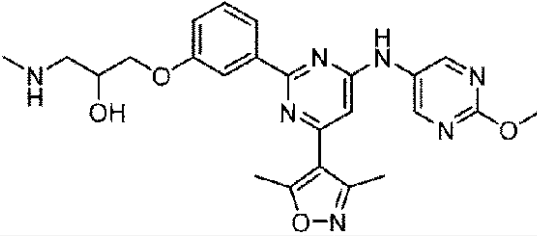
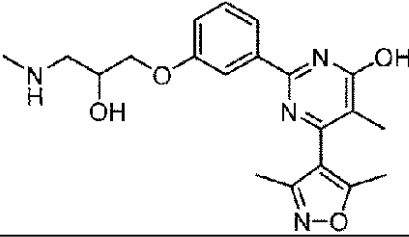
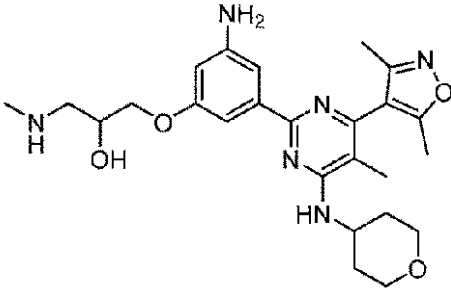
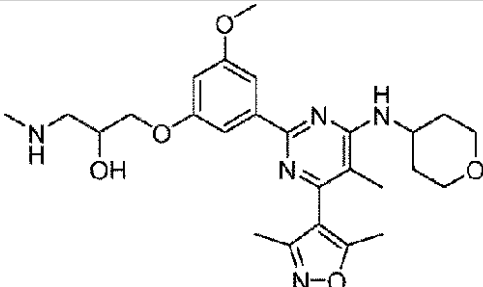
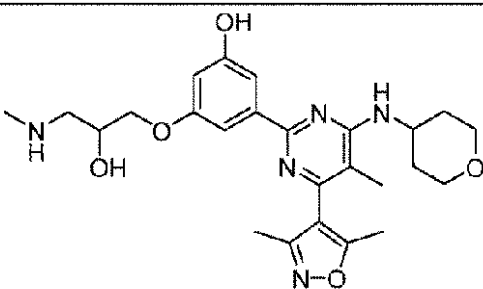
30

40

【表 2 7】

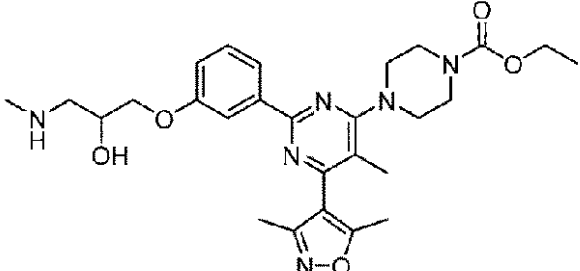
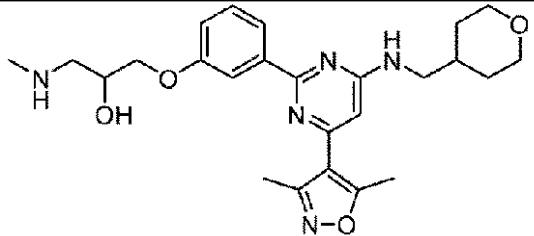
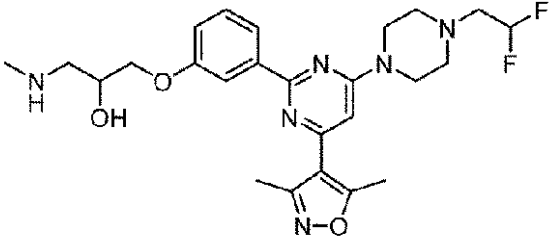
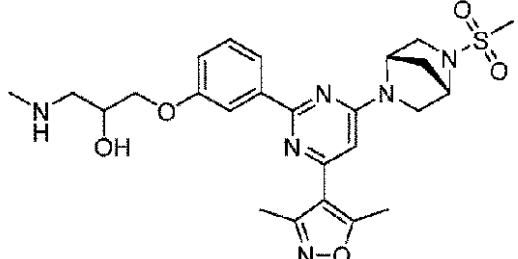
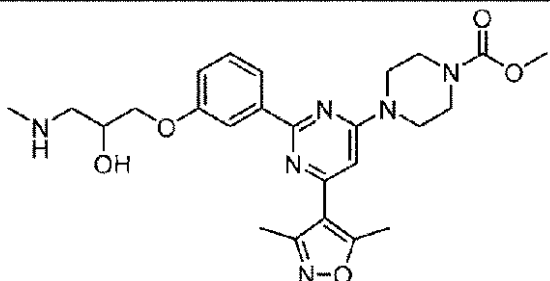
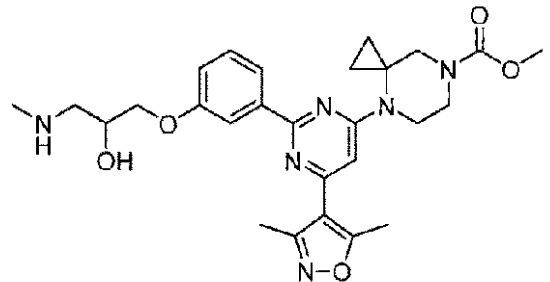
| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 65-1a        |    | 496.3           |
| 66-1a        |    | 454.2           |
| 67-1a        |   | 454.0           |
| 68-1a        |  | 485.0           |
| 69-1a        |  | 502.0           |
| 70-1a        |  | 507.0           |

【表 2 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 71-1a        |    | 509.3           |
| 72-1a        |    | 478.2           |
| 73-1a        |   | 385.2           |
| 74-1a        |  | 483.2           |
| 75-1a        |  | 498.3           |
| 76-1a        |  | 484.2           |

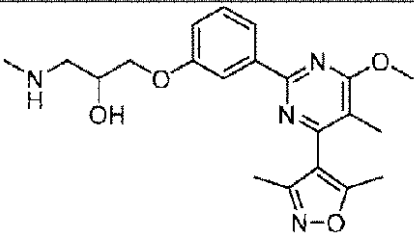
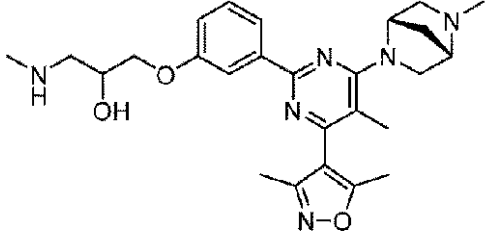
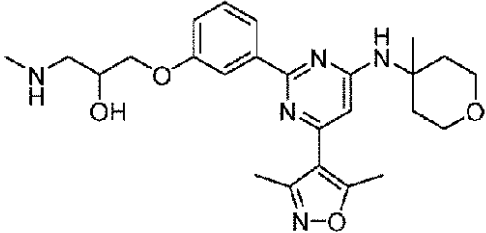
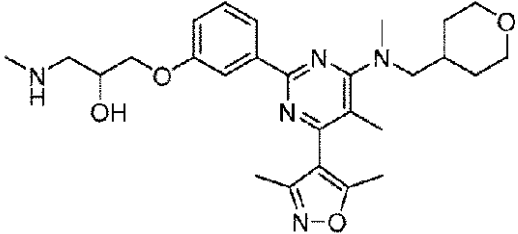
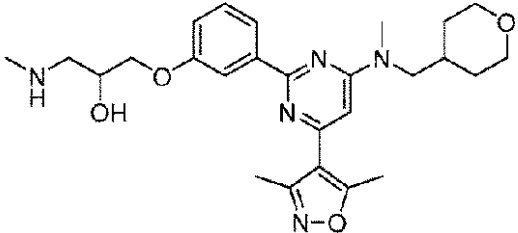
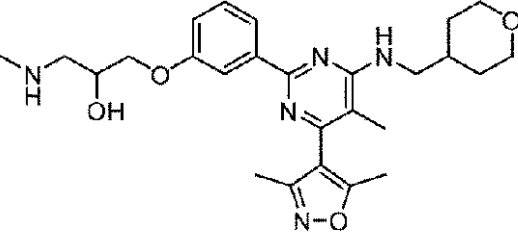
【0182】

【表 29】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 77-1a        |    | 525.0           |
| 78-1a        |    | 468.2           |
| 79-1a        |   | 503.0           |
| 80-1a        |  | 529.2           |
| 81-1a        |  | 497.0           |
| 82-1a        |  | 507.0           |

【0183】

【表 3 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 83-1a        |    | 399.2           |
| 84-1a        |    | 479.3           |
| 85-1a        |   | 468.0           |
| 86-1a        |  | 496.3           |
| 87-1a        |  | 482.3           |
| 88-1a        |  | 482.3           |

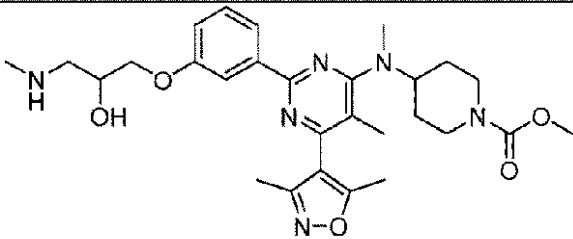
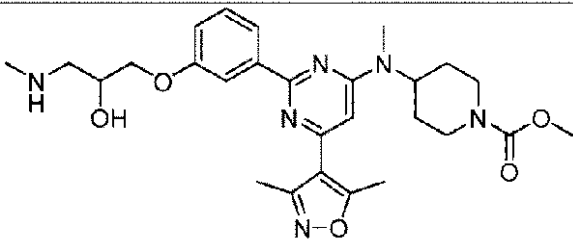
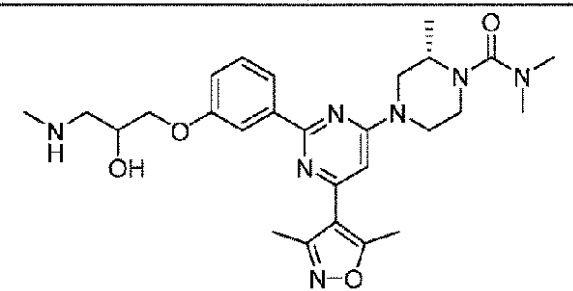
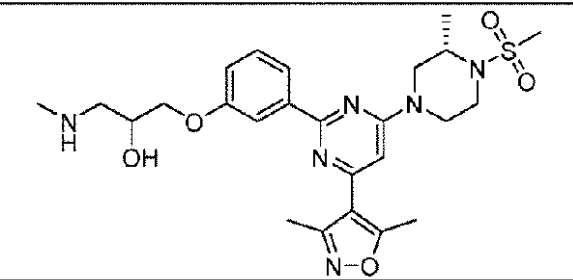
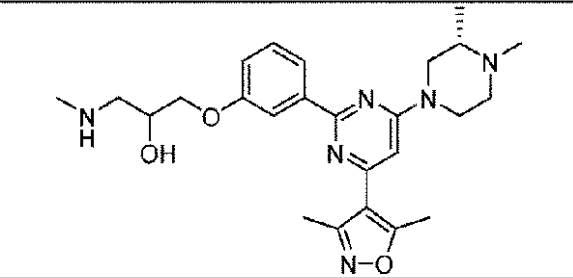
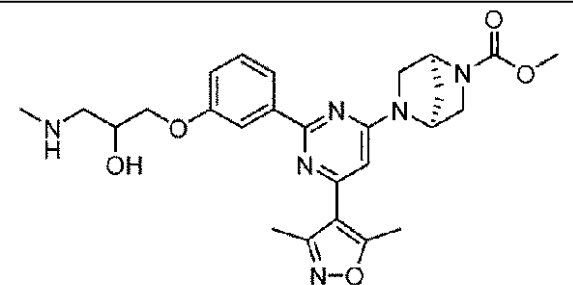
10

20

30

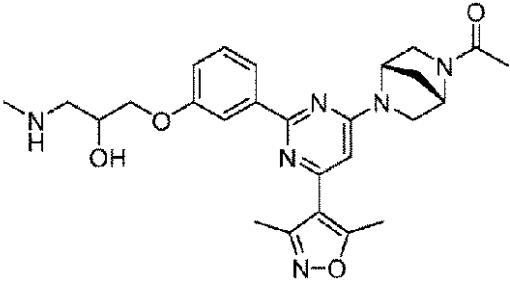
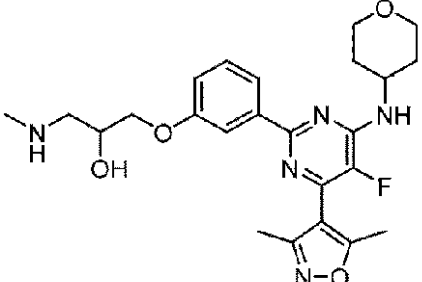
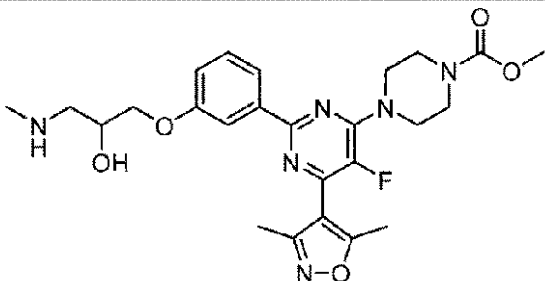
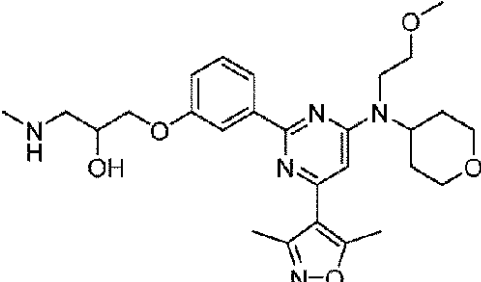
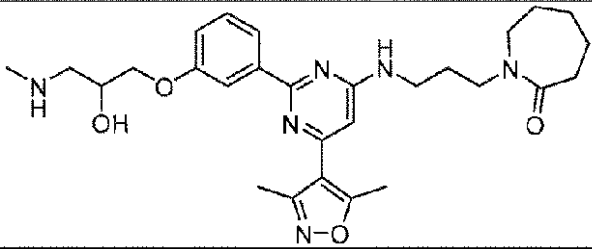
40

【表 3 1】

| #     | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 89-1a |    | 539.0           |
| 90-1a |    | 525.0           |
| 91-1a |   | 524.3           |
| 92-1a |  | 531.2           |
| 93-1a |  | 467.3           |
| 94-1a |  | 509.0           |

【 0 1 8 5 】

【表 3 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 95-1a        |    | 493.0           |
| 96-1a        |    | 472.0           |
| 97-1a        |   | 515.0           |
| 98-1a        |  | 512.0           |
| 99-1a        |  | 523.2           |

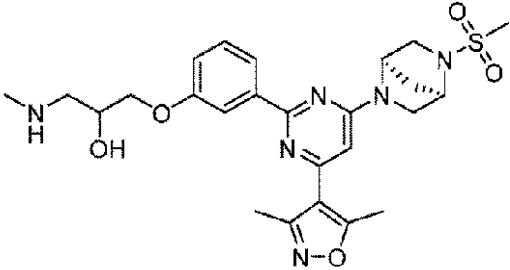
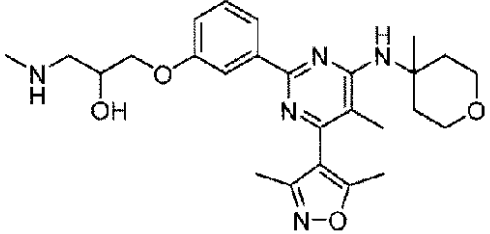
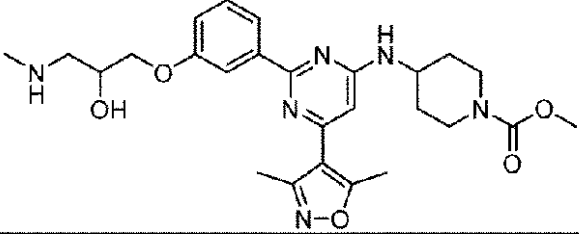
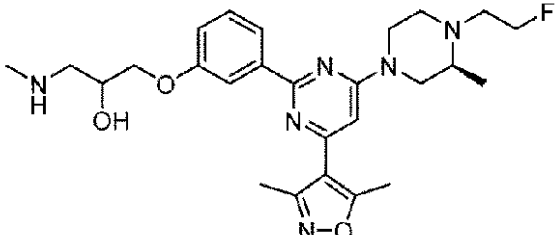
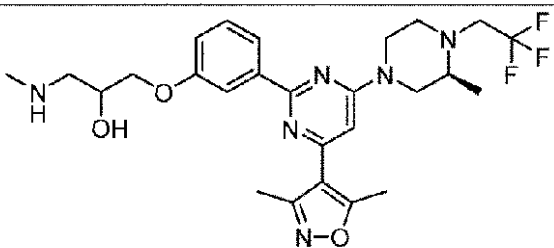
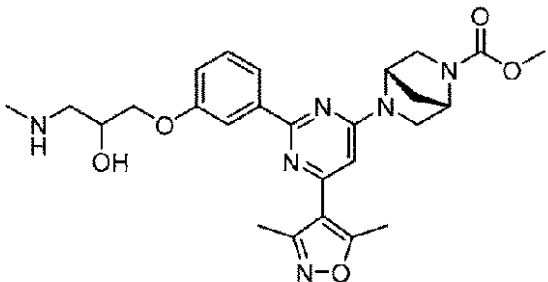
10

20

30

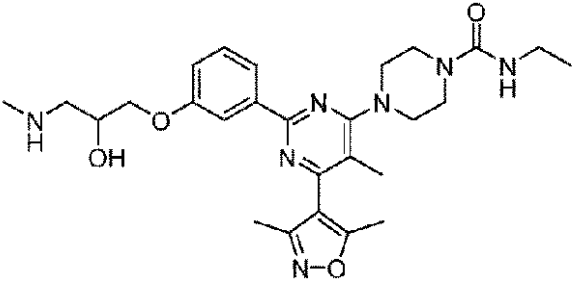
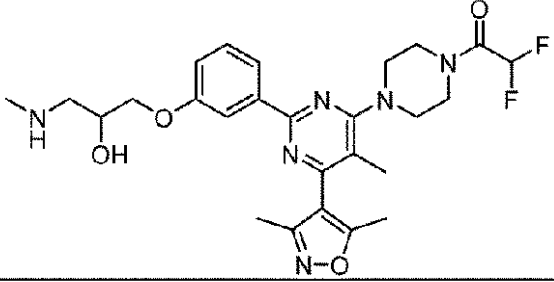
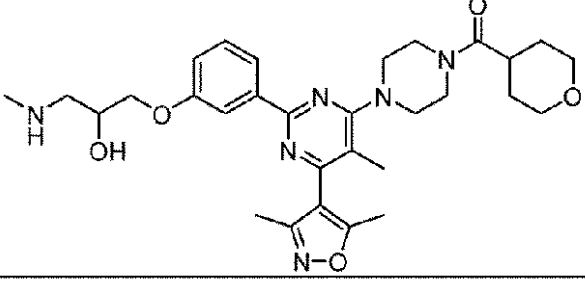
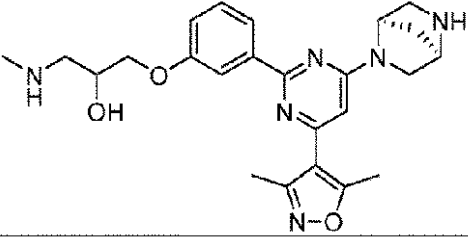
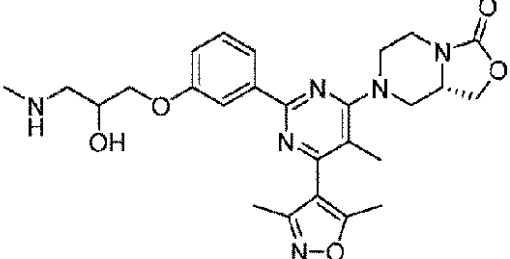
40

【表 3 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 100-1a       |    | 529.0           |
| 101-1a       |    | 482.0           |
| 102-1a       |   | 511.0           |
| 103-1a       |  | 499.2           |
| 104-1a       |  | 535.3           |
| 105-1a       |  | 509.1           |



【表 3 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 106-1a       |    | 524.2           |
| 107-1a       |    | 531.1           |
| 108-1a       |   | 565.2           |
| 109-1a       |  | 451.0           |
| 110-1a       |  | 509.1           |

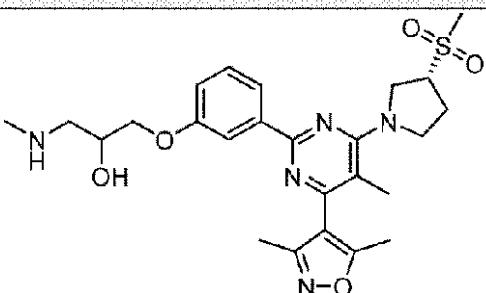
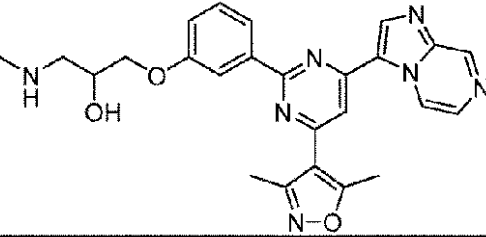
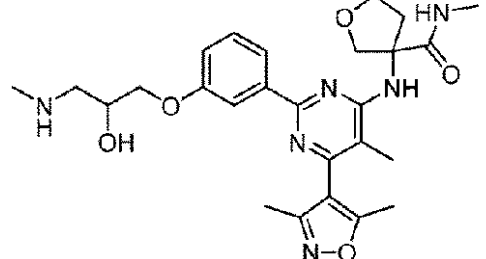
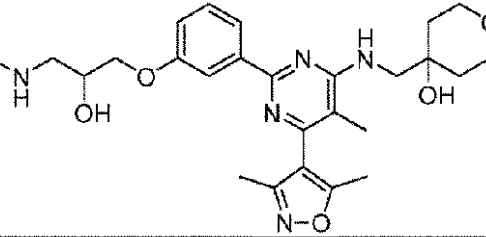
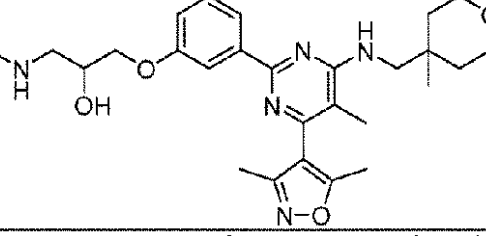
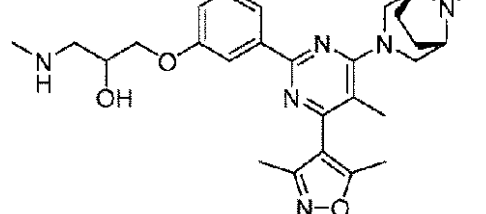
10

20

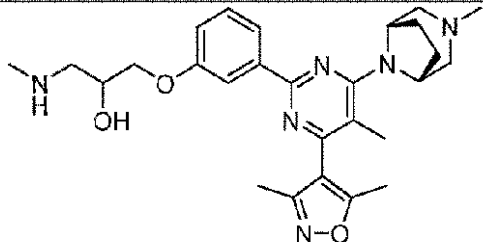
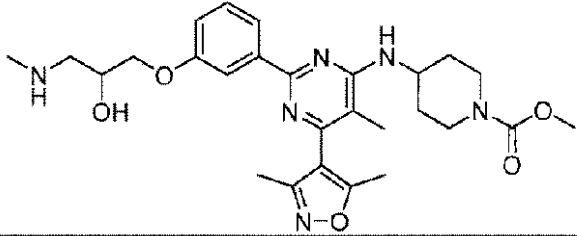
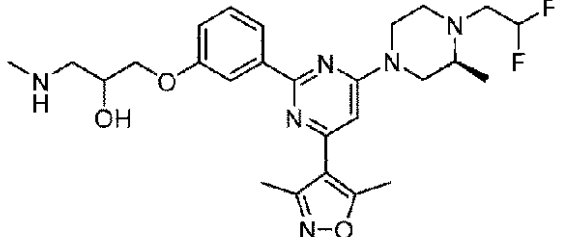
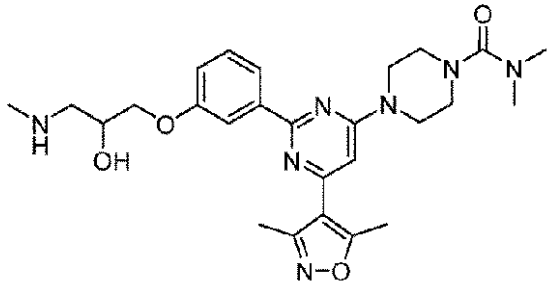
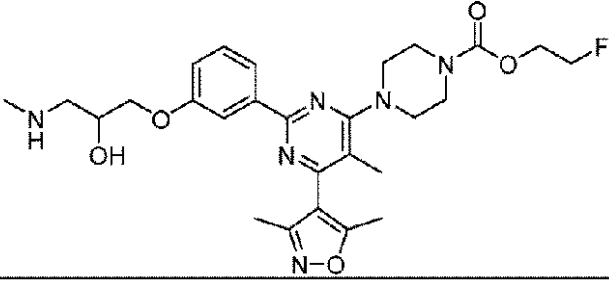
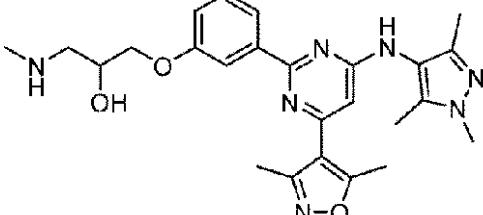
30

40

【表 3 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 111-1a       |    | 516.2           |
| 112-1a       |    | 472.0           |
| 113-1a       |   | 511.3           |
| 114-1a       |  | 498.2           |
| 115-1a       |  | 496.2           |
| 116-1a       |  | 493.3           |

【表 3 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 117-1a       |    | 493.0           |
| 118-1a       |    | 525.0           |
| 119-1a       |   | 517.3           |
| 120-1a       |  | 510.0           |
| 121-1a       |  | 543.2           |
| 122-1a       |  | 478.1           |

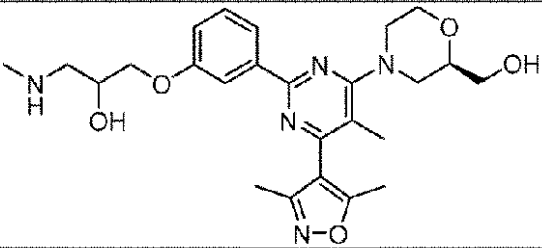
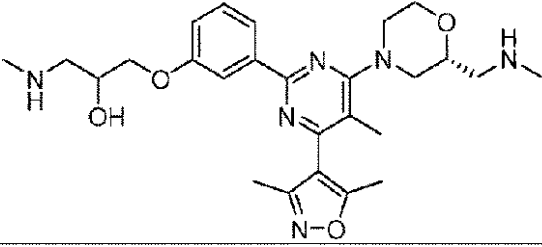
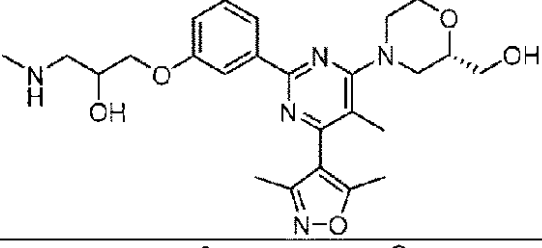
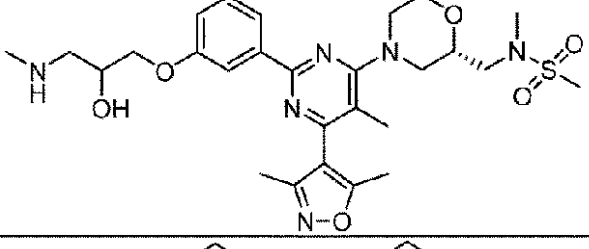
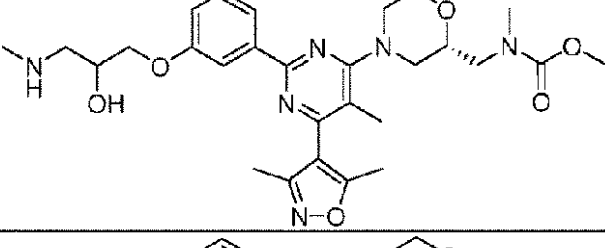
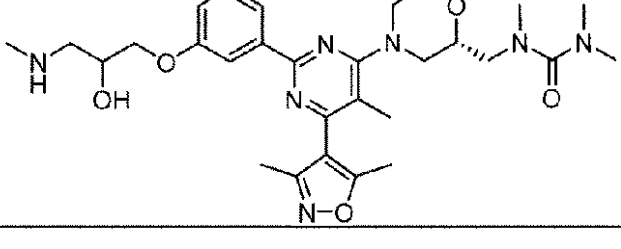
10

20

30

40

【表 3 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 123-1a       |    | 484.2           |
| 124-1a       |    | 497.3           |
| 125-1a       |   | 484.2           |
| 126-1a       |  | 575.2           |
| 127-1a       |  | 555.3           |
| 128-1a       |  | 568.3           |

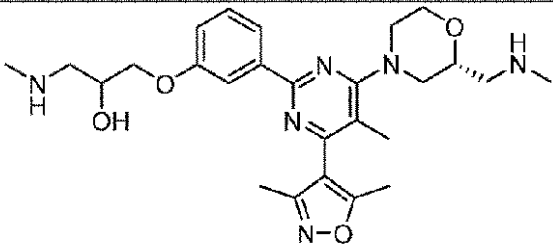
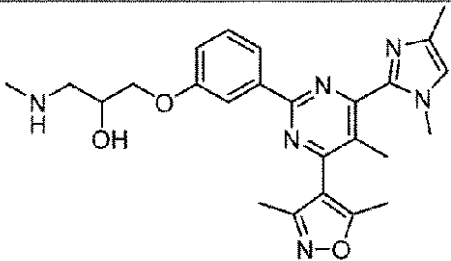
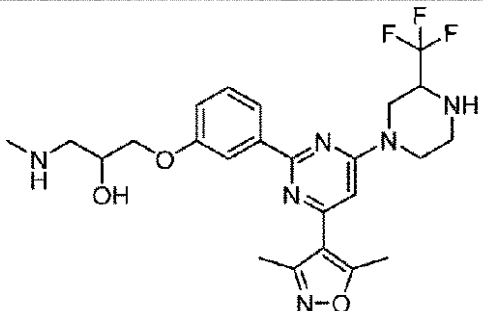
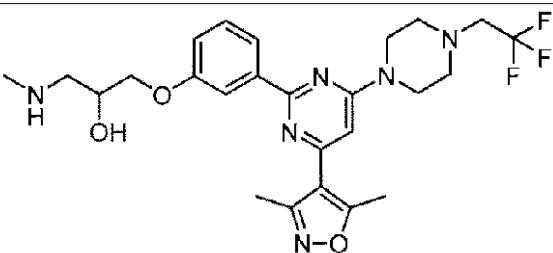
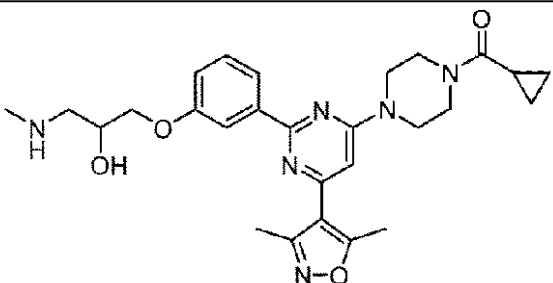
10

20

30

40

【表 3 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 129-1a       |    | 497.3           |
| 130-1a       |    | 463.3           |
| 131-1a       |   | 506.9           |
| 132-1a       |  | 521.0           |
| 133-1a       |  | 507.0           |

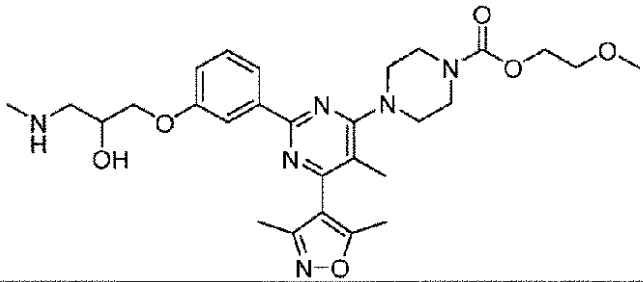
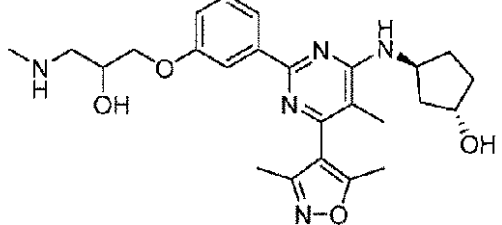
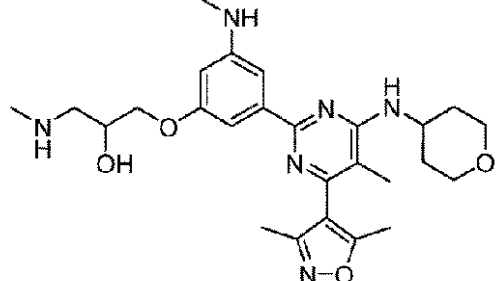
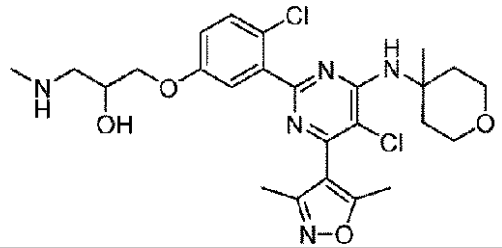
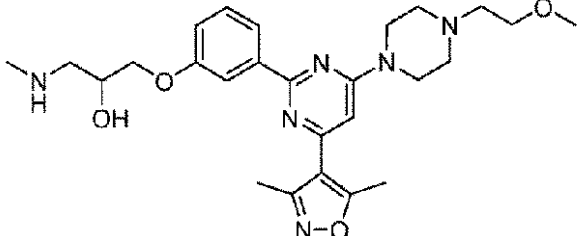
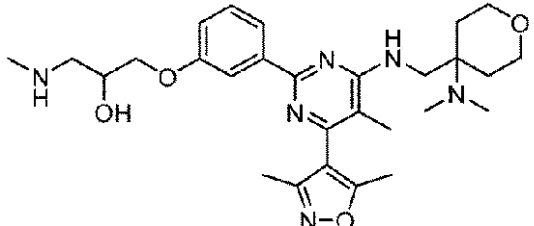
10

20

30

40

【表 3 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 134-1a       |   | 555.3           |
| 135-1a       |    | 468.1           |
| 136-1a       |   | 497.3           |
| 137-1a       |  | 536.2           |
| 139-1a       |  | 497.0           |
| 140-1a       |  | 525.3           |

【表 4 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 141-1a       |     | 510.3           |
| 142-1a       |     | 502.2           |
| 143-1a       |     | 486.3           |
| 144-1a       |     | 535.3           |
| 145-1a       |     | 499.3           |
| 146-1a       |     | 524.3           |

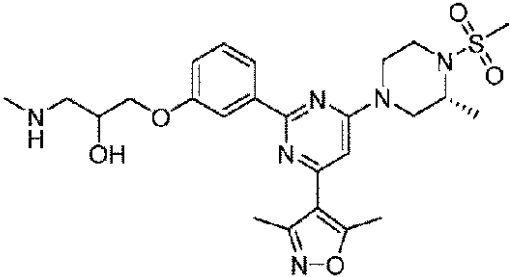
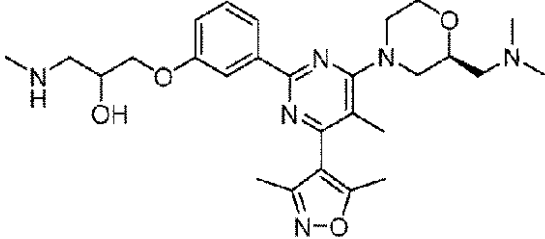
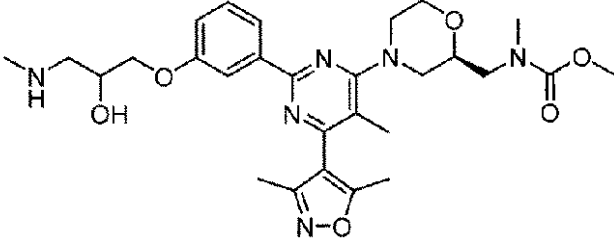
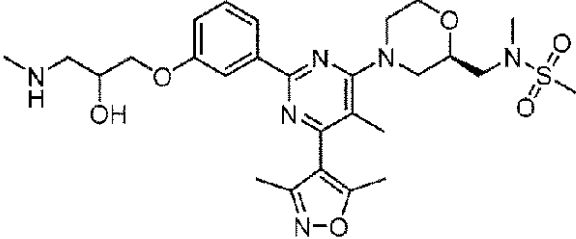
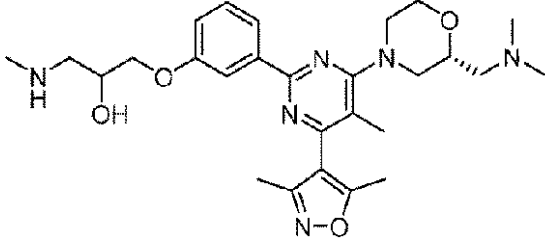
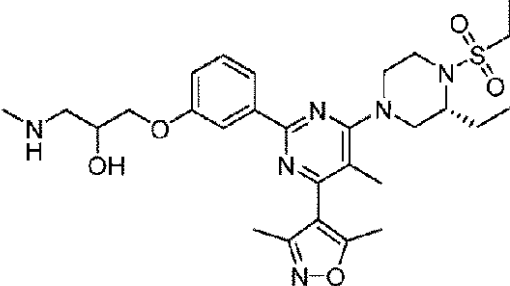
10

20

30

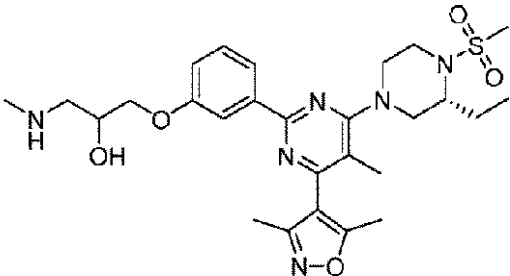
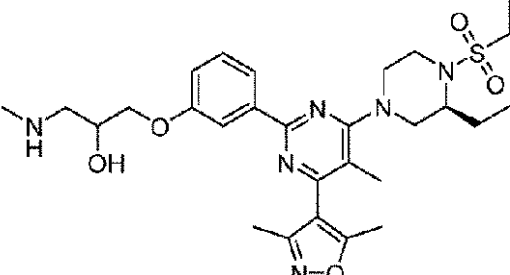
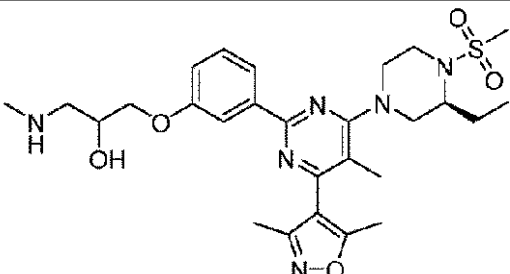
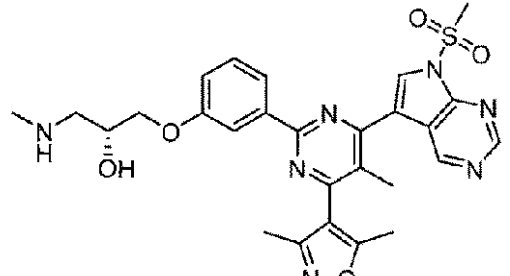
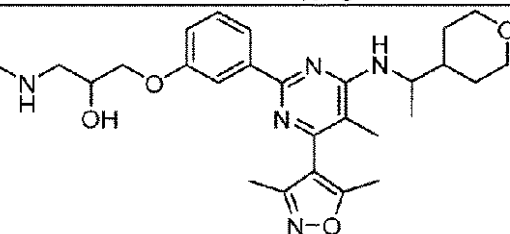
40

【表 4 1】

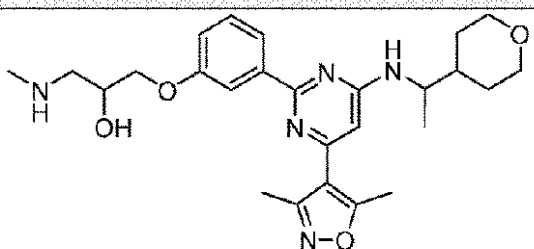
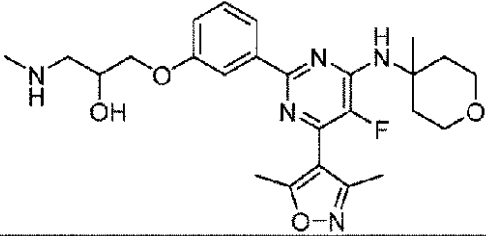
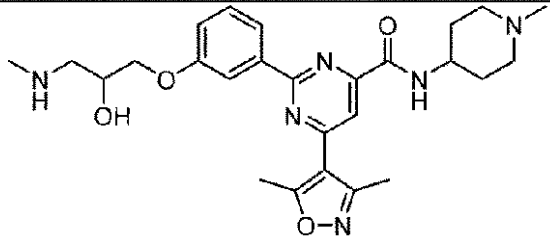
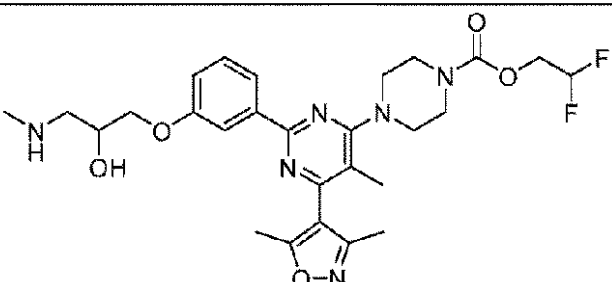
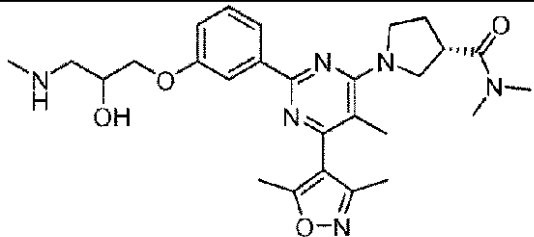
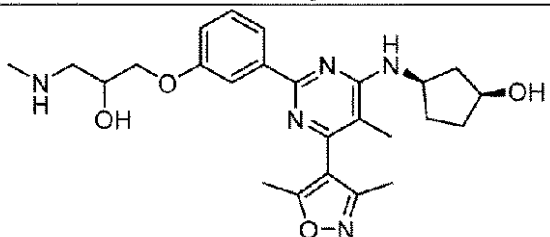
| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 147-1a       |    | 531.2           |
| 148-1a       |    | 511.4           |
| 149-1a       |   | 555.3           |
| 150-1a       |  | 575.3           |
| 151-1a       |  | 511.3           |
| 152-1a       |  | 573.3           |



【表 4 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 153-1a       |    | 559.3           |
| 154-1a       |    | 573.3           |
| 155-1a       |   | 559.2           |
| 156-1a       |  | 563.8           |
| 157-1a       |  | 496.4           |

【表 4 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 158-1a       |    | 482.3           |
| 159-1a       |    | 486.3           |
| 160-1a       |   | 495.3           |
| 161-1a       |  | 561.3           |
| 162-1a       |  | 509.0           |
| 163-1a       |  | 468.3           |

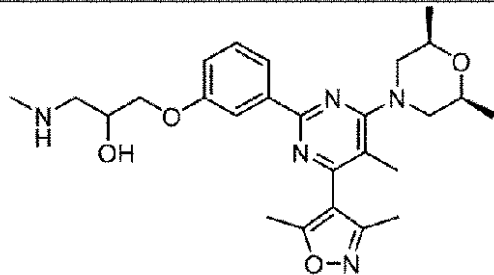
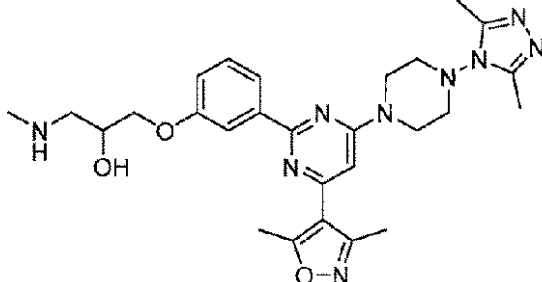
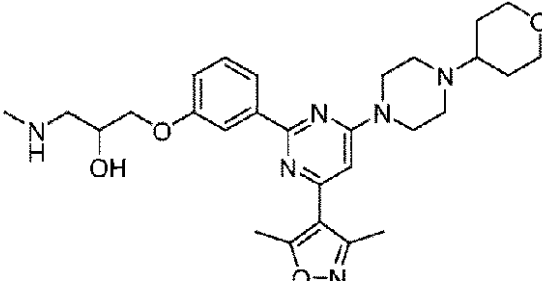
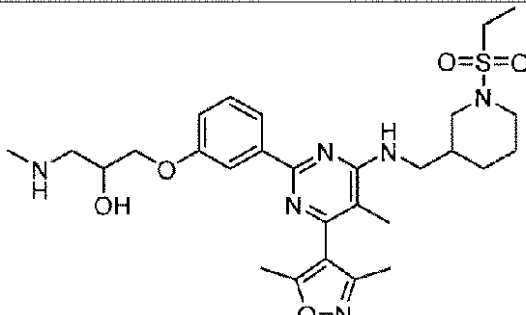
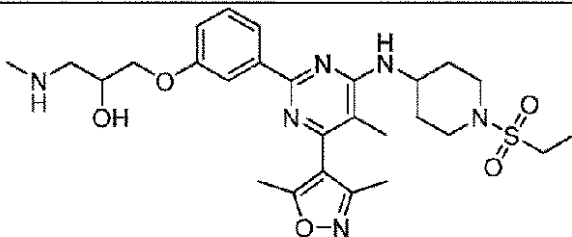
10

20

30

40

【表 4 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 164-1a       |    | 482.0           |
| 165-1a       |    | 534.0           |
| 166-1a       |   | 523.0           |
| 167-1a       |  | 573.3           |
| 168-1a       |  | 559.2           |

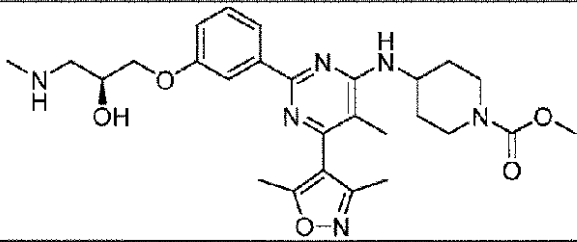
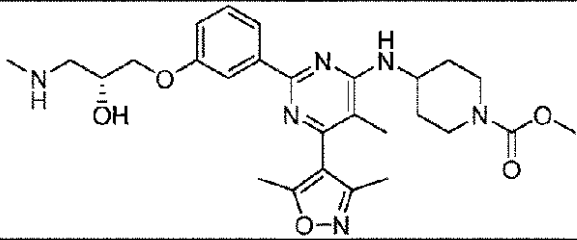
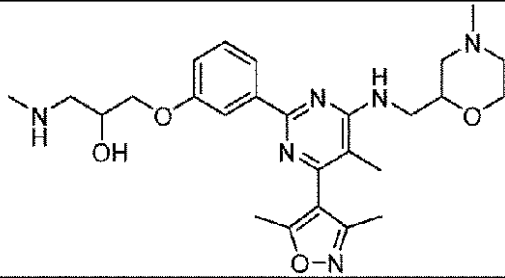
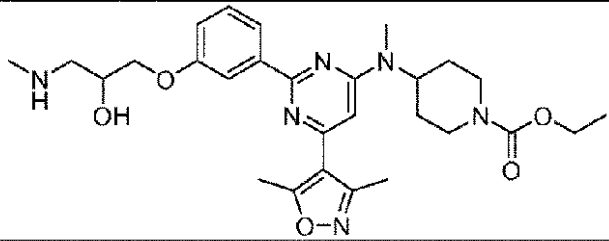
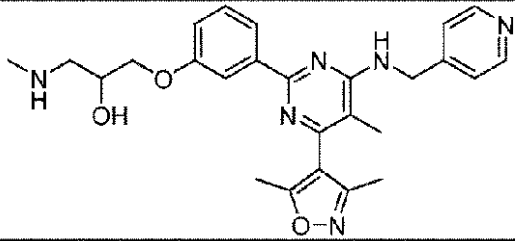
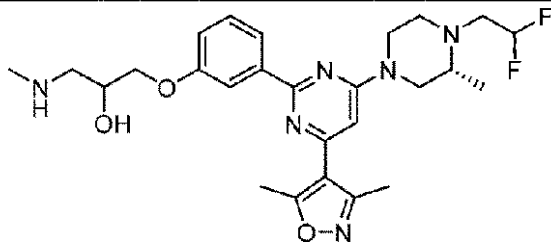
10

20

30

40

【表 4 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 169-1a       |    | 525.3           |
| 170-1a       |    | 525.3           |
| 171-1a       |   | 497.0           |
| 172-1a       |  | 539.3           |
| 173-1a       |  | 575.0           |
| 174-1a       |  | 517.3           |

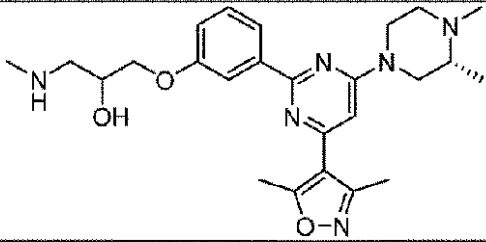
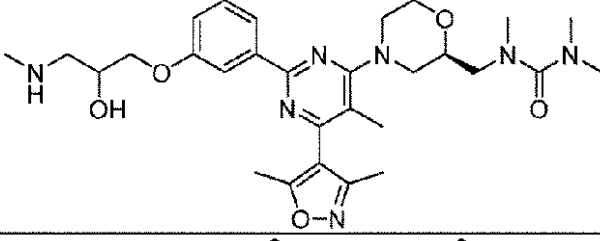
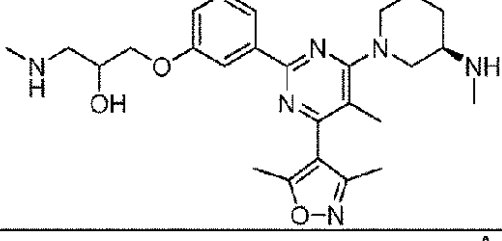
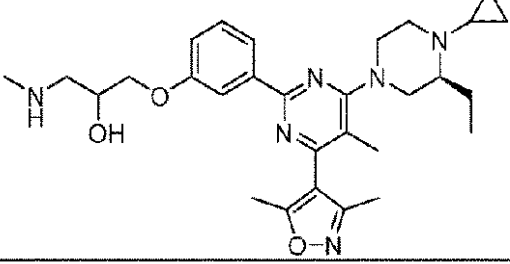
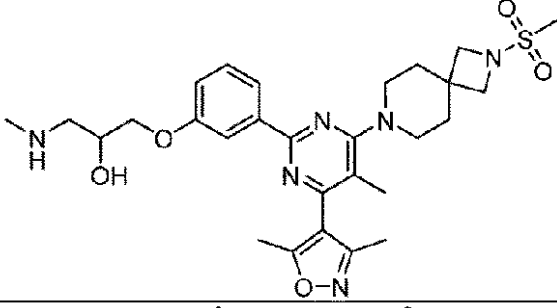
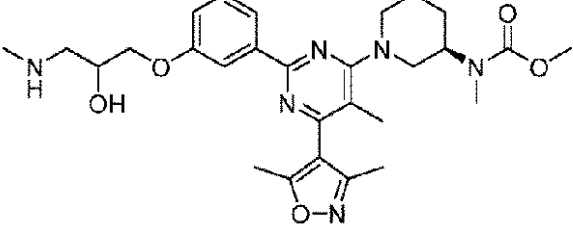
10

20

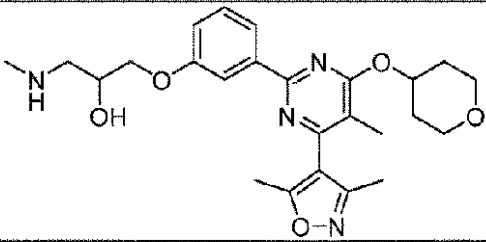
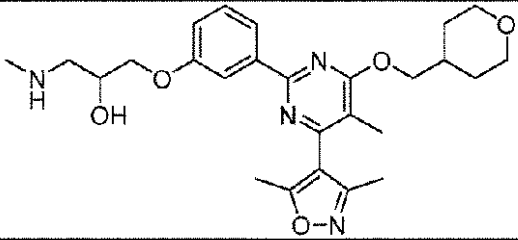
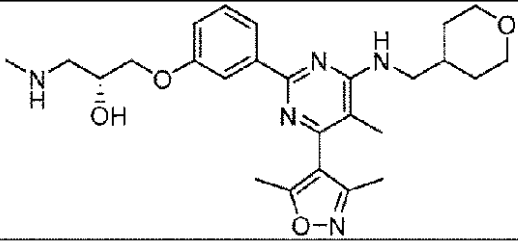
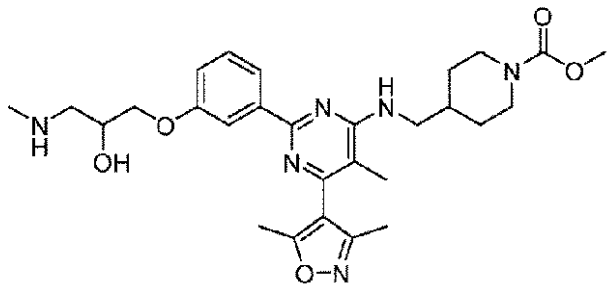
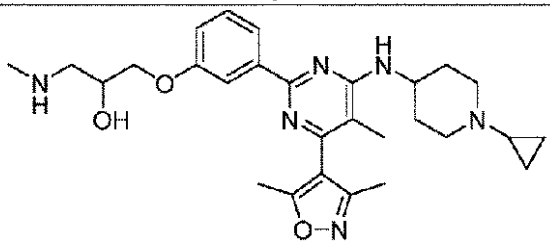
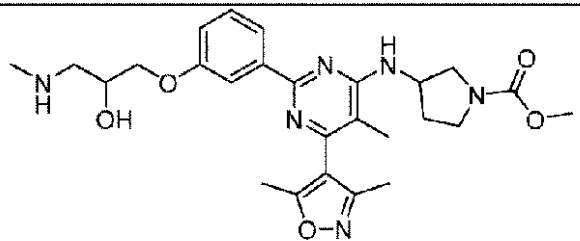
30

40

【表 4 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 175-1a       |    | 467.3           |
| 176-1a       |    | 568.3           |
| 177-1a       |   | 481.4           |
| 178-1a       |  | 521.4           |
| 179-1a       |  | 571.3           |
| 180-1a       |  | 539.3           |

【表 4 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 181-1a       |    | 469.0           |
| 182-1a       |    | 483.0           |
| 183-1a       |   | 482.3           |
| 184-1a       |  | 539.3           |
| 185-1a       |  | 507.3           |
| 186-1a       |  | 511.3           |

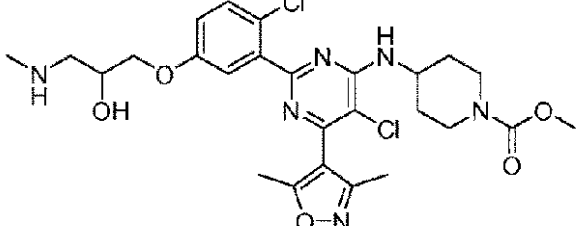
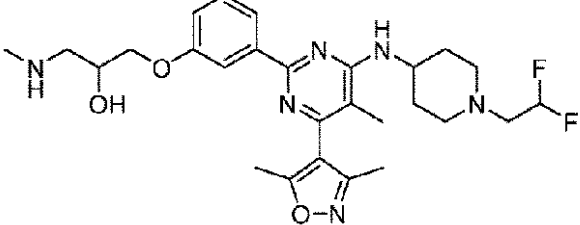
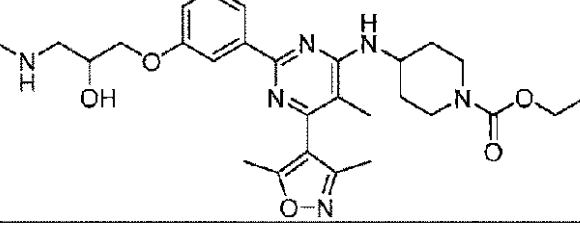
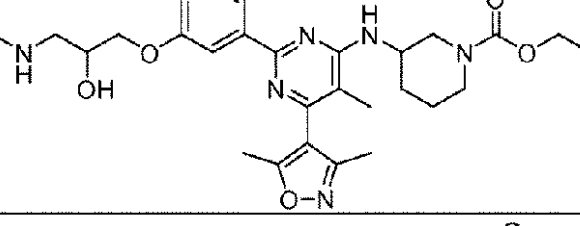
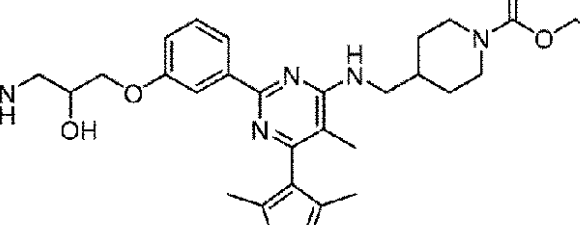
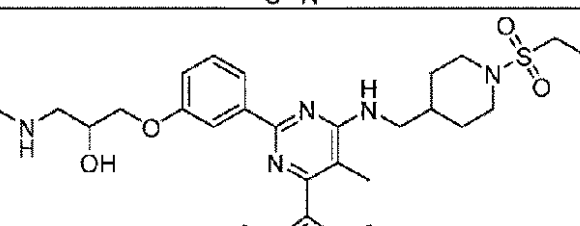
10

20

30

40

【表 4 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 187-1a       |    | 579.2           |
| 188-1a       |    | 531.0           |
| 189-1a       |   | 539.3           |
| 190-1a       |  | 539.3           |
| 191-1a       |  | 553.3           |
| 192-1a       |  | 573.3           |

10

20

30

40

【表 4 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 193-1a       |     | 545.3           |
| 194-1a       |     | 553.3           |
| 195-1a       |     | 517.3           |
| 196-1a       |     | 525.3           |
| 197-1a       |     | 545.3           |
| 198-1a       |     | 545.3           |

10

20

30

40



【表 5 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 199-1a       |     | 482.0           |
| 200-1a       |     | 482.0           |
| 201-1a       |     | 525.3           |
| 202-1a       |     | 544.8           |
| 203-1a       |     | 531.3           |
| 204-1a       |     | 559.3           |

10

20

30

40

【表 5 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 205-1a       |     | 545.3           |
| 206-1a       |     | 555.4           |
| 207-1a       |     | 485.3           |
| 208-1a       |     | 585.4           |
| 209-1a       |     | 468.0           |
| 210-1a       |     | 464.3           |

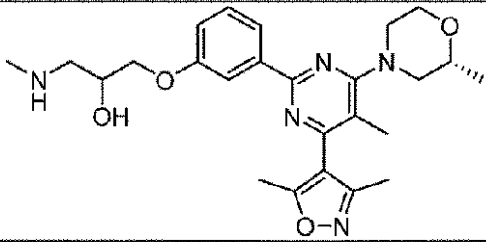
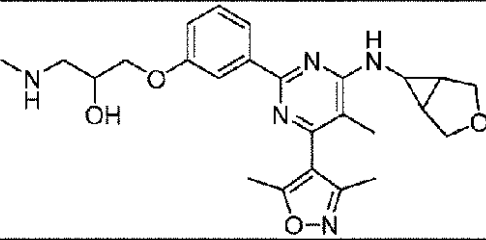
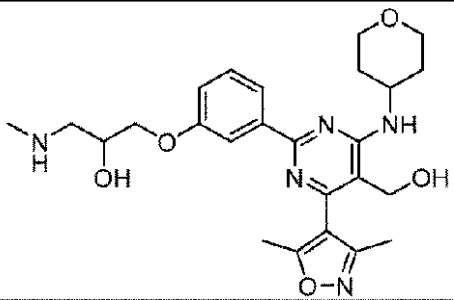
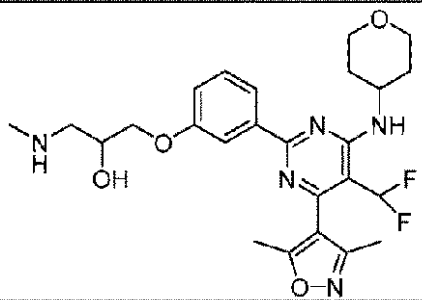
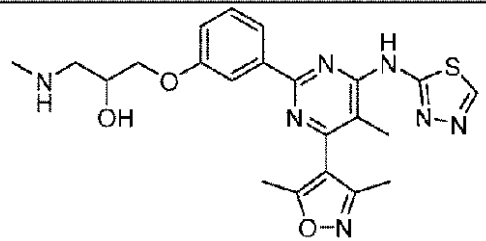
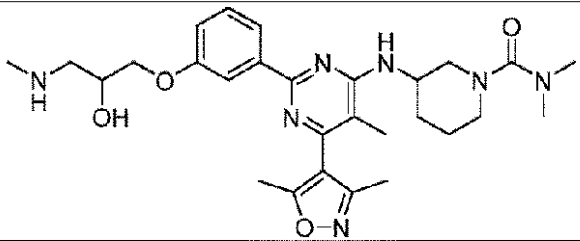
10

20

30

40

【表 5 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 211-1a       |    | 468.0           |
| 212-1a       |    | 466.0           |
| 213-1a       |   | 484.0           |
| 214-1a       |  | 504.0           |
| 215-1a       |  | 468.2           |
| 216-1a       |  | 538.3           |

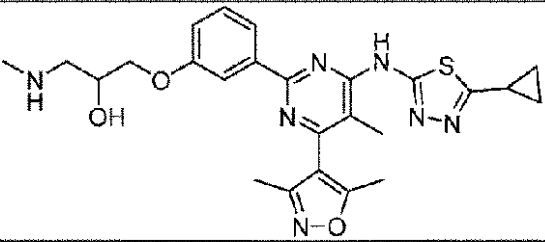
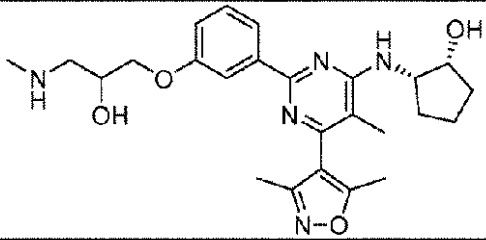
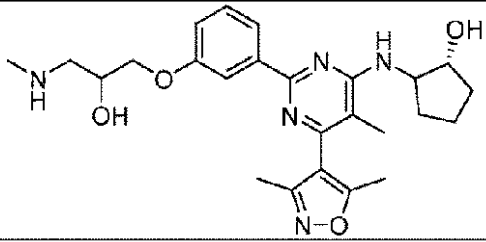
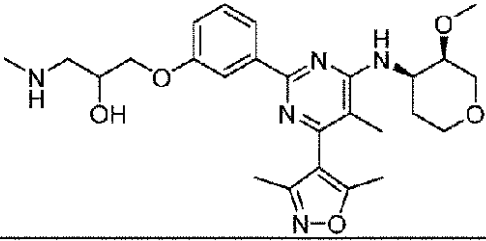
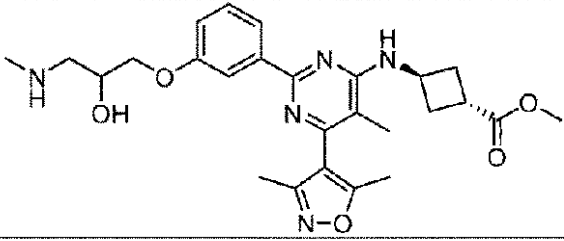
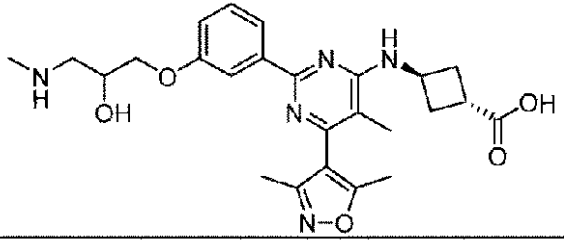
10

20

30

40

【表 5 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 217-1a       |    | 508.1           |
| 218-1a       |    | 468.0           |
| 219-1a       |   | 468.0           |
| 220-1a       |  | 498.0           |
| 221-1a       |  | 496.2           |
| 222-1a       |  | 482.3           |

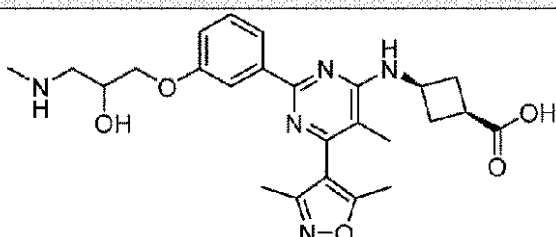
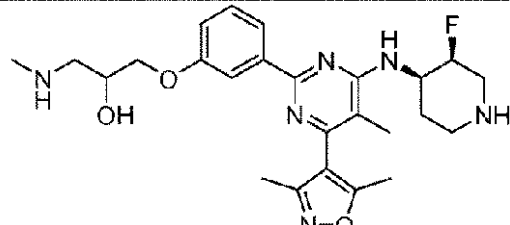
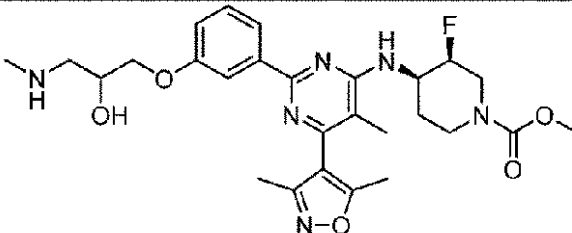
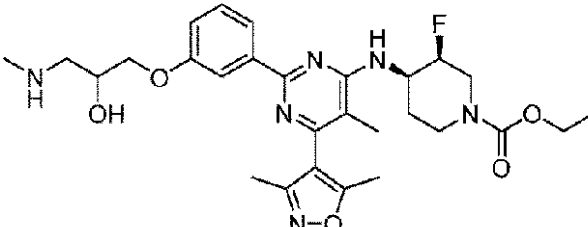
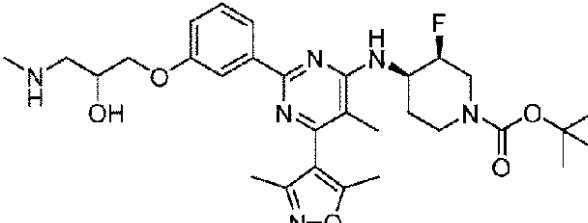
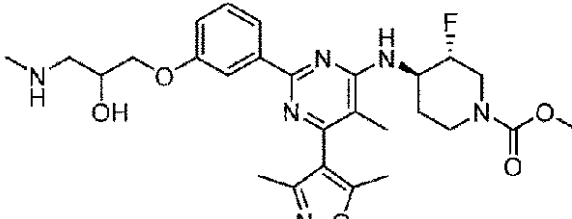
10

20

30

40

【表 5 4】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 223-1a |    | 482.1           |
| 224-1a |    | 485.3           |
| 225-1a |   | 543.3           |
| 226-1a |  | 557.3           |
| 227-1a |  | 585.3           |
| 228-1a |  | 543.3           |

10

20

30

40

【表 5 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 229-1a       |     | 557.2           |
| 230-1a       |     | 575.3           |
| 231-1a       |     | 496.3           |
| 232-1a       |     | 496.3           |
| 233-1a       |     | 465.2           |
| 234-1a       |     | 482.4           |

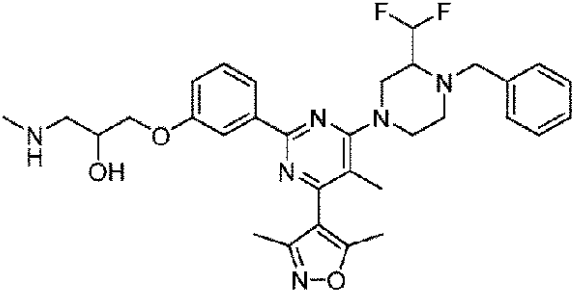
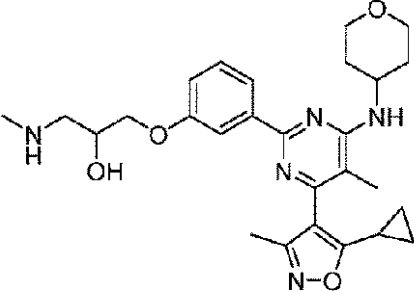
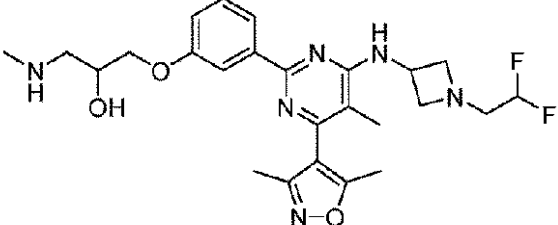
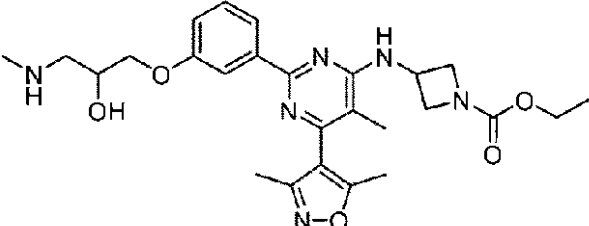
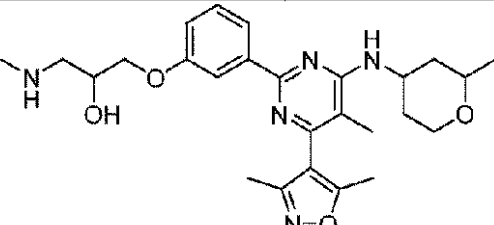
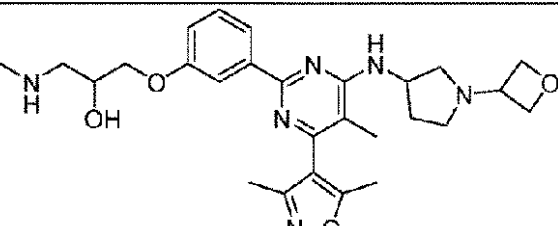
10

20

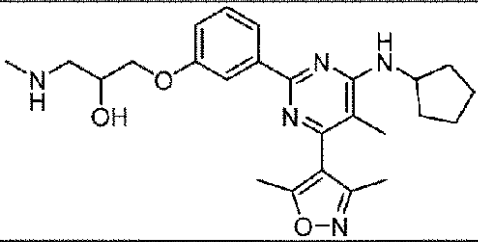
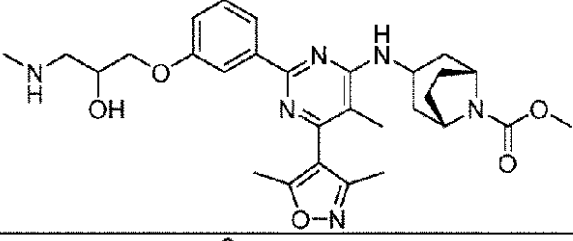
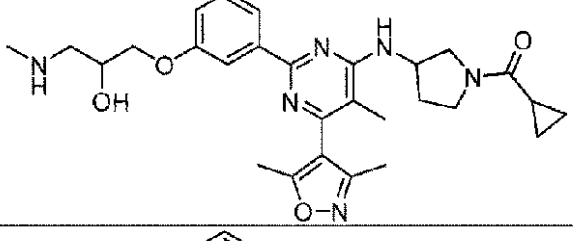
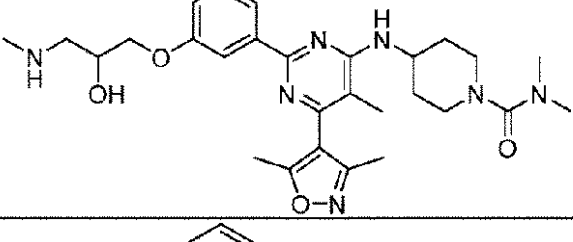
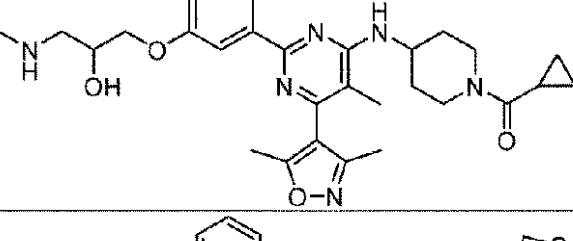
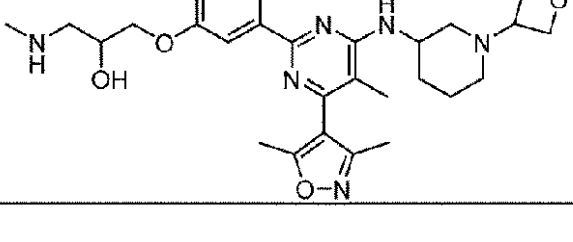
30

40

【表 5 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 235-1a       |    | 593.9           |
| 236-1a       |    | 494.3           |
| 237-1a       |   | 503.2           |
| 238-1a       |  | 511.3           |
| 239-1a       |  | 482.0           |
| 240-1a       |  | 509.3           |

【表 5 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 241-1a       |    | 452.0           |
| 242-1a       |    | 551.3           |
| 243-1a       |   | 521.3           |
| 244-1a       |  | 538.3           |
| 245-1a       |  | 535.3           |
| 246-1a       |  | 523.3           |

10

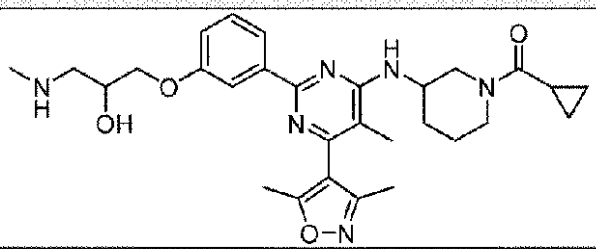
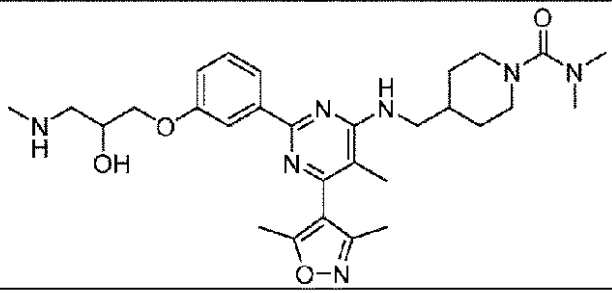
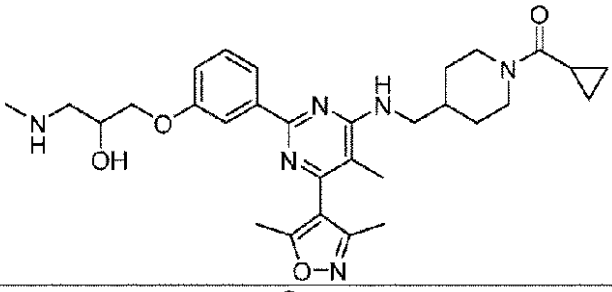
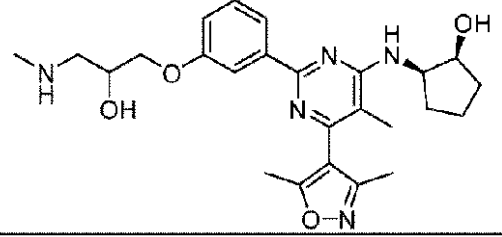
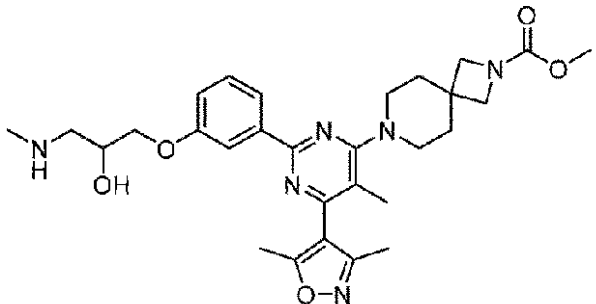
20

30

40



【表 5 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 247-1a       |    | 535.3           |
| 248-1a       |    | 552.3           |
| 249-1a       |   | 549.3           |
| 250-1a       |  | 468.0           |
| 251-1a       |  | 551.3           |

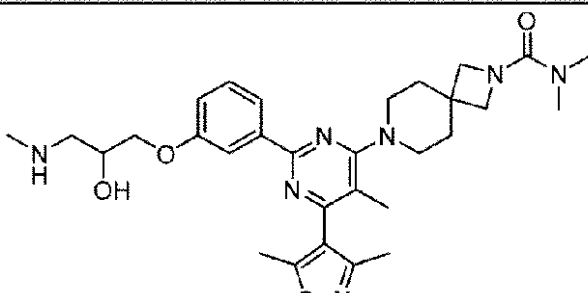
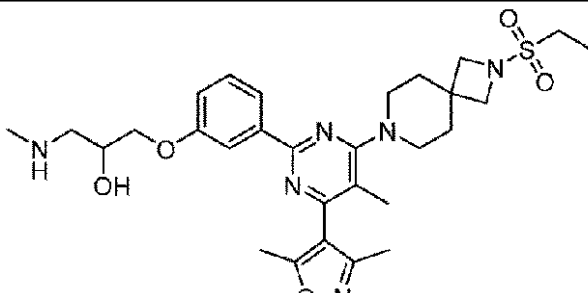
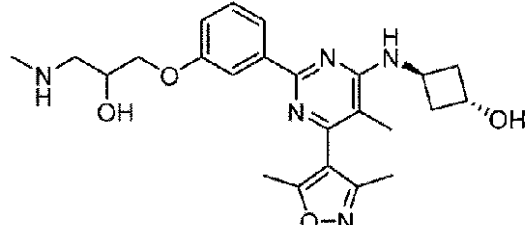
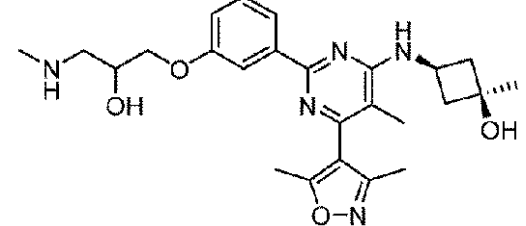
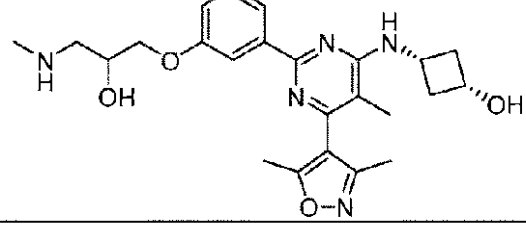
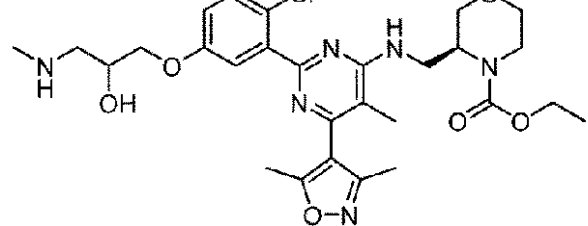
10

20

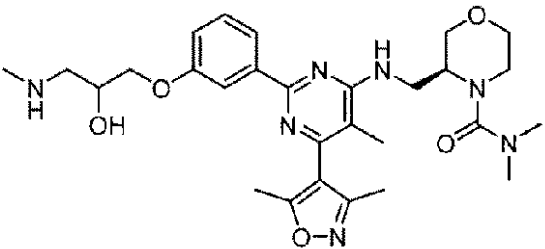
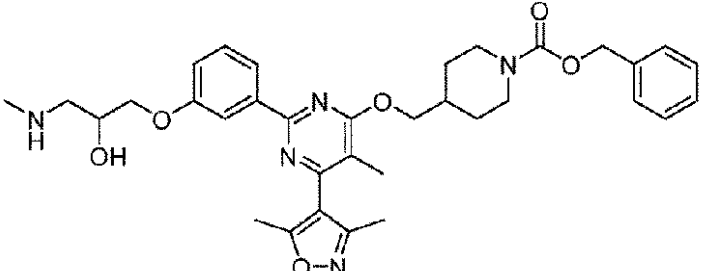
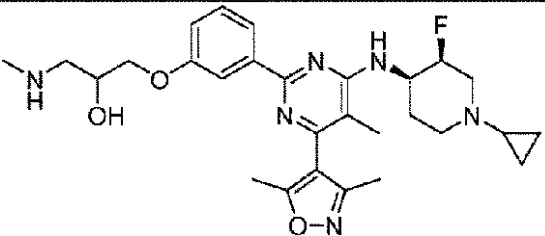
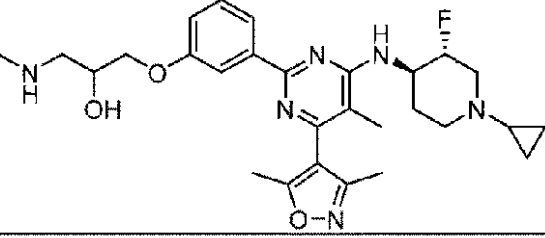
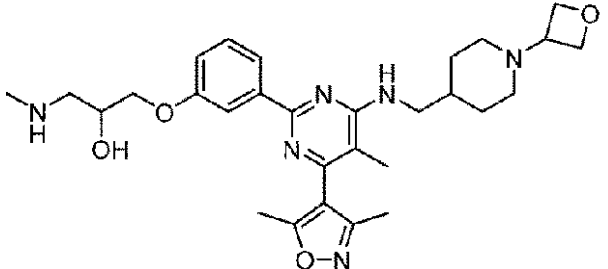
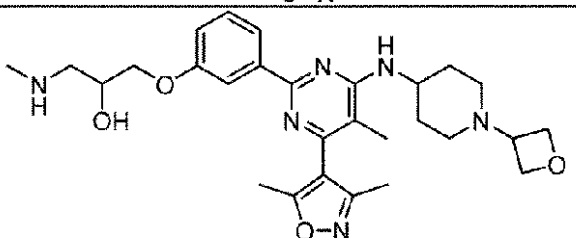
30

40

【表 5 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 252-1a       |    | 564.4           |
| 253-1a       |    | 585.3           |
| 254-1a       |   | 454.0           |
| 255-1a       |  | 468.0           |
| 256-1a       |  | 454.0           |
| 257-1a       |  | 488.9           |

【表 6 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 258-1a       |    | 554.3           |
| 259-1a       |   | 615.9           |
| 260-1a       |   | 525.3           |
| 261-1a       |  | 525.3           |
| 262-1a       |  | 537.3           |
| 263-1a       |  | 523.3           |

10

20

30

40

【表 6 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 264-1a       |     | 507.3           |
| 265-1a       |     | 551.0           |
| 266-1a       |     | 551.0           |
| 267-1a       |     | 467.9           |
| 268-1a       |     | 468.0           |
| 269-1a       |     | 482.0           |

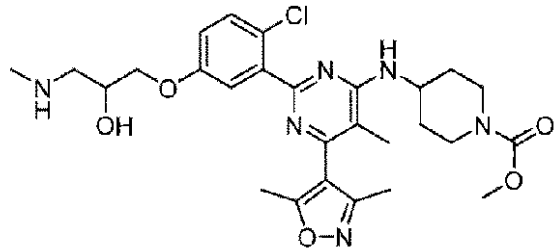
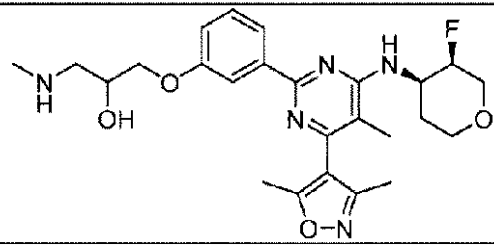
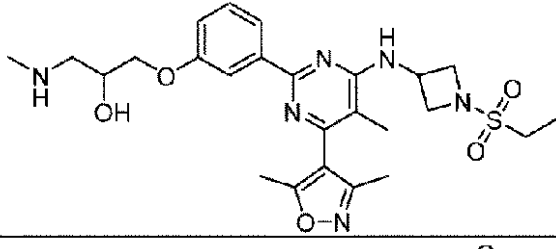
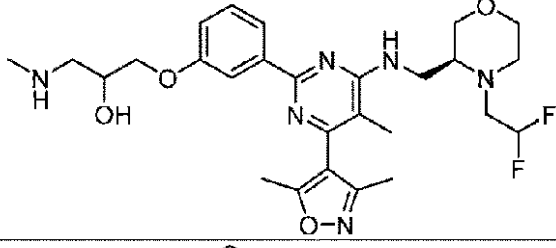
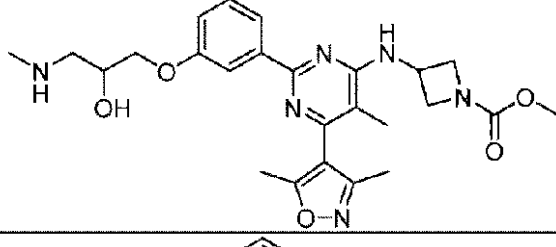
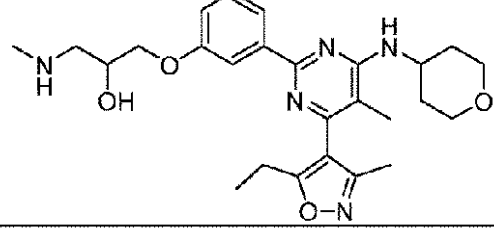
10

20

30

40

【表 6 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 270-1a       |    | 558.9           |
| 271-1a       |    | 486.2           |
| 273-1a       |   | 531.2           |
| 274-1a       |  | 547.3           |
| 275-1a       |  | 497.2           |
| 276-1a       |  | 482.3           |

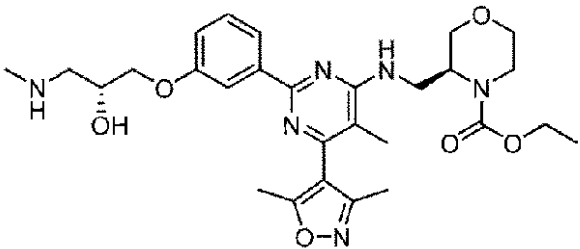
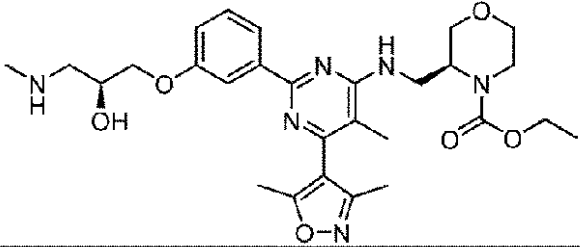
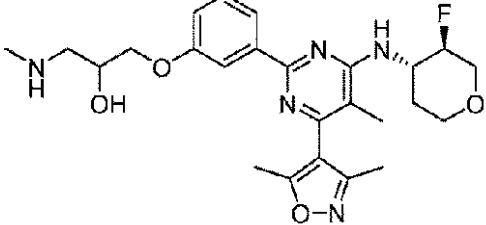
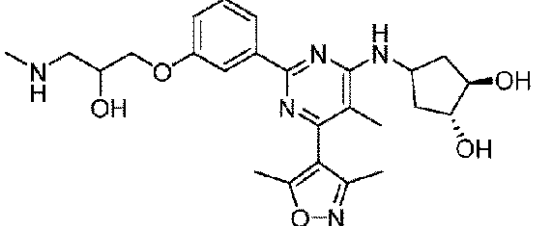
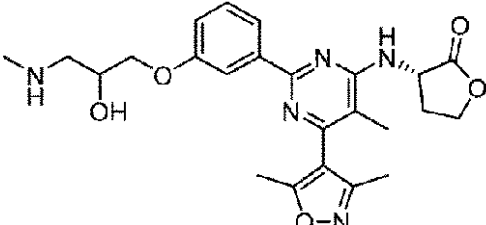
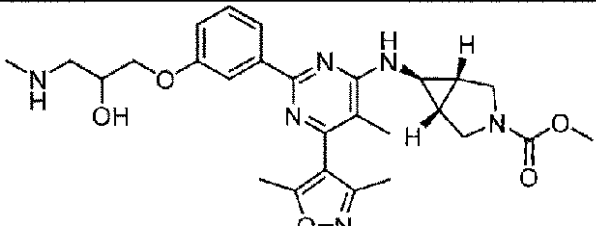
10

20

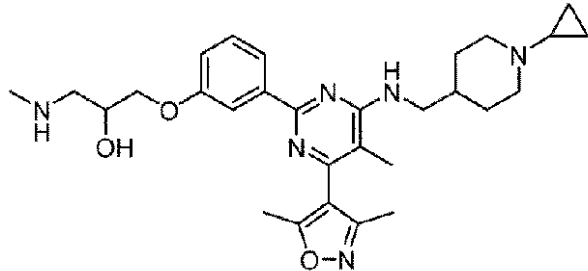
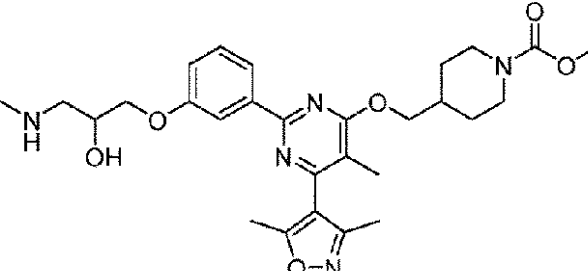
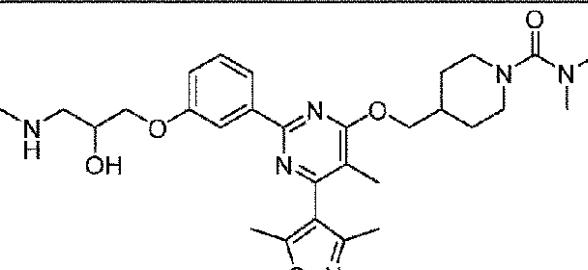
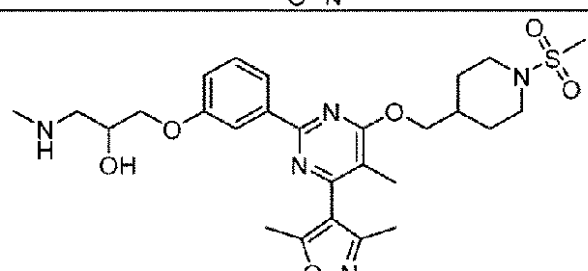
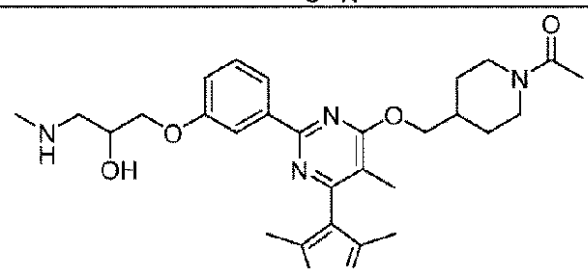
30

40

【表 6 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 277-1a       |    | 555.3           |
| 278-1a       |    | 555.3           |
| 279-1a       |   | 486.3           |
| 280-1a       |  | 484.2           |
| 281-1a       |  | 468.0           |
| 282-1a       |  | 523.3           |

【表 6 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 283-1a       |    | 521.3           |
| 284-1a       |    | 540.0           |
| 285-1a       |   | 553.0           |
| 286-1a       |  | 559.9           |
| 287-1a       |  | 524.0           |

10

20

30

40

【表 6 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 288-1a       |     | 546.0           |
| 289-1a       |     | 482.3           |
| 290-1a       |     | 496.0           |
| 291-1a       |     | 468.0           |
| 292-1a       |     | 438.3           |
| 293-1a       |     | 424.2           |

10

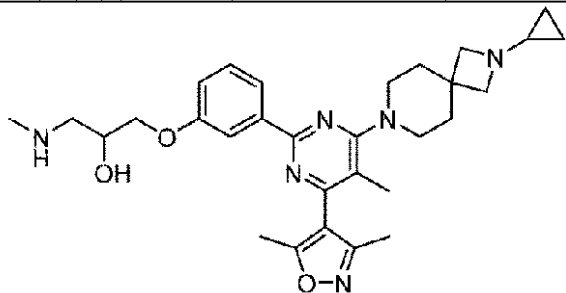
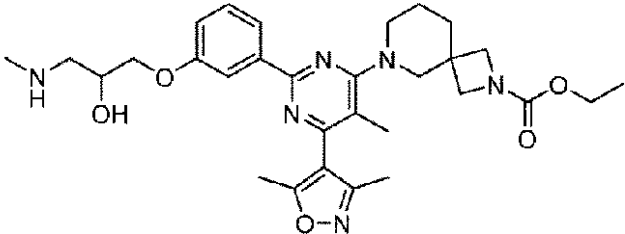
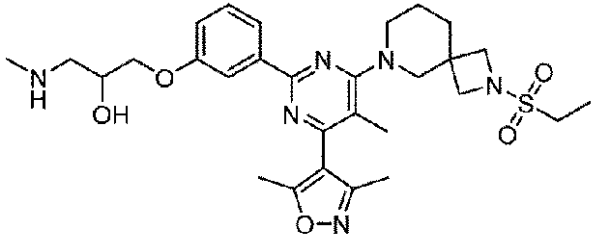
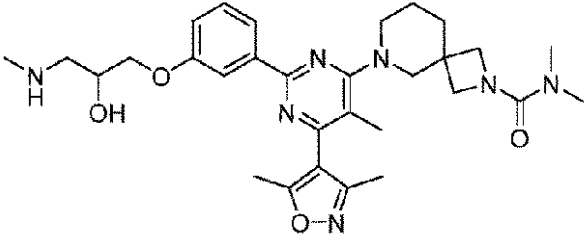
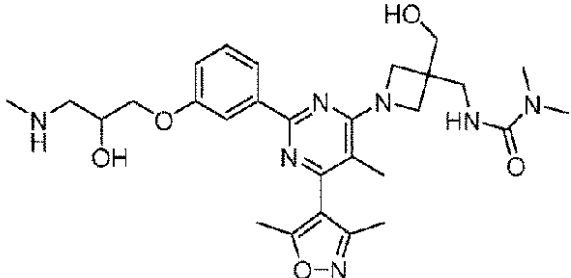
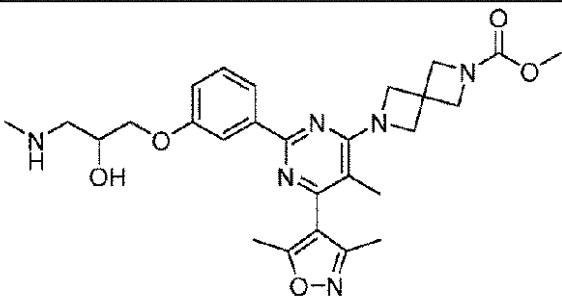
20

30

40



【表 6 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 294-1a       |    | 533.3           |
| 295-1a       |    | 565.2           |
| 296-1a       |   | 585.2           |
| 297-1a       |  | 564.3           |
| 298-1a       |  | 554.3           |
| 299-1a       |  | 523.3           |

10

20

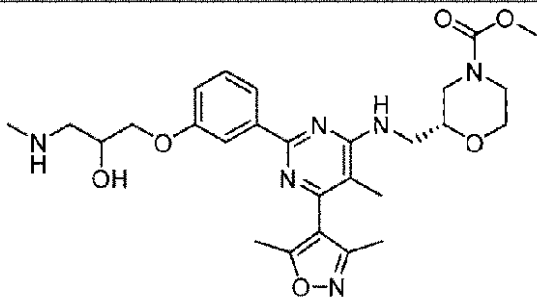
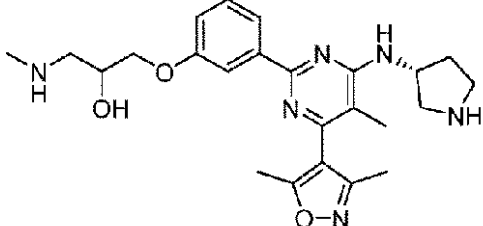
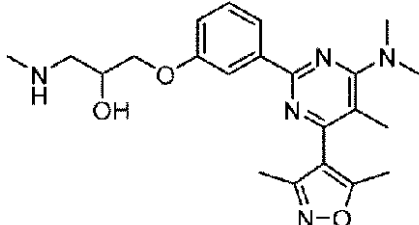
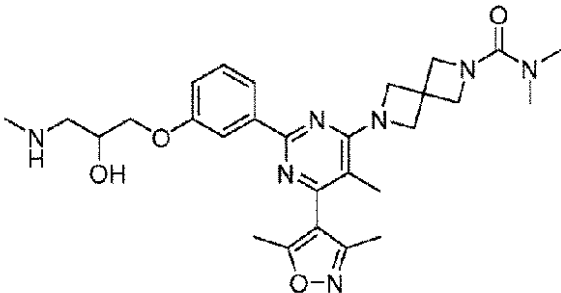
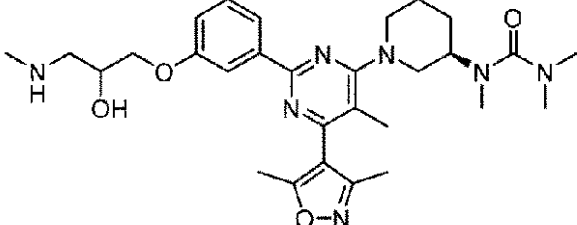
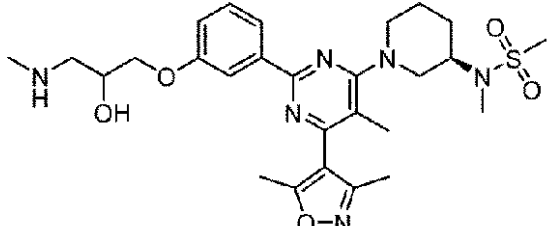
30

40

【表 6 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 300-1a       |     | 512.3           |
| 301-1a       |     | 537.3           |
| 302-1a       |     | 573.3           |
| 303-1a       |     | 522.0           |
| 304-1a       |     | 579.2           |
| 305-1a       |     | 579.2           |

【表 6 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 306-1a       |    | 541.3           |
| 307-1a       |    | 453.0           |
| 308-1a       |   | 412.3           |
| 309-1a       |  | 536.3           |
| 310-1a       |  | 552.4           |
| 311-1a       |  | 559.3           |

【 0 2 2 2 】

【表 6 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 312-1a       |     | 552.4           |
| 313-1a       |     | 565.0           |
| 314-1a       |     | 517.2           |
| 315-1a       |     | 521.3           |
| 316-1a       |     | 553.3           |
| 317-1a       |     | 488.0           |

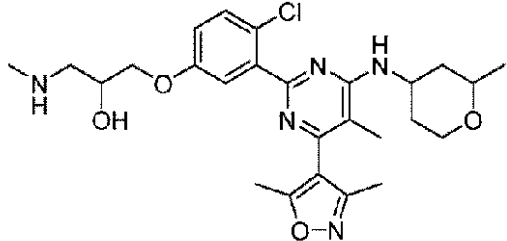
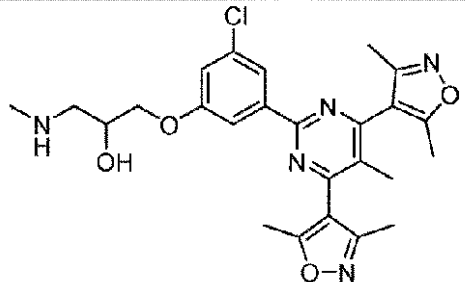
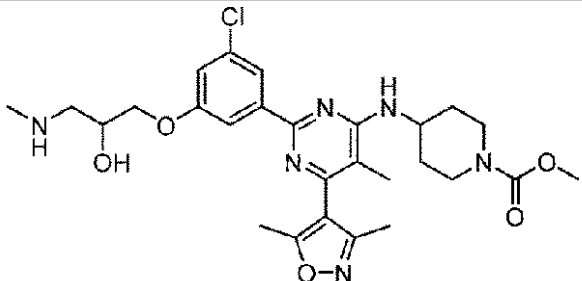
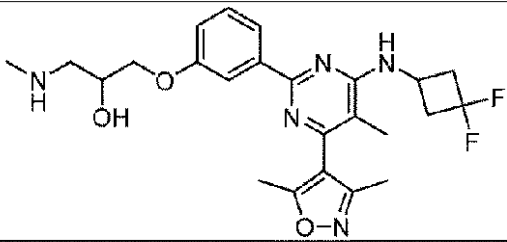
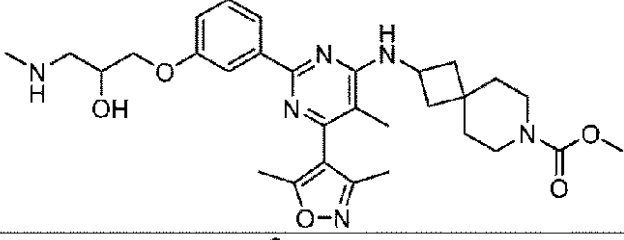
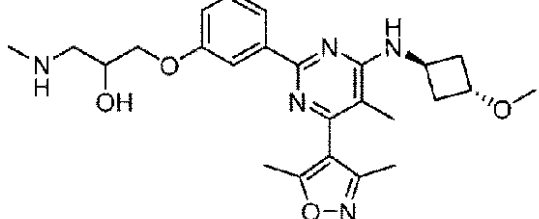
10

20

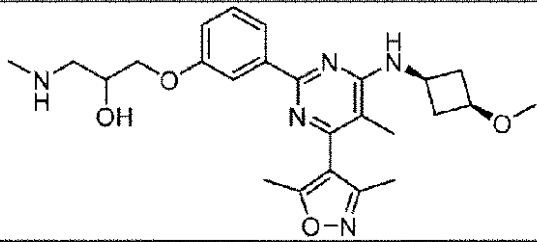
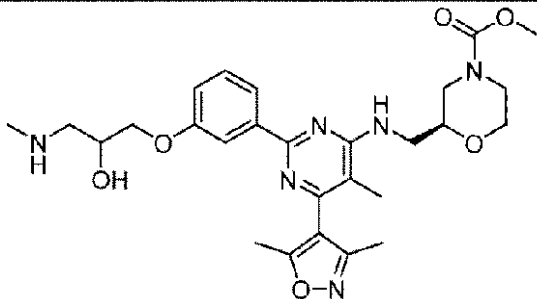
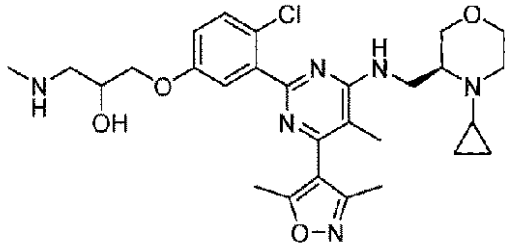
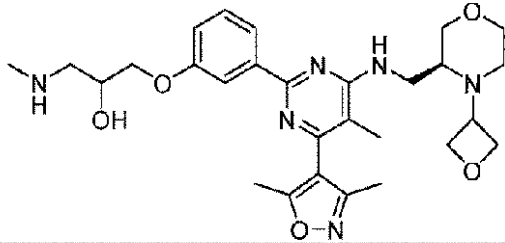
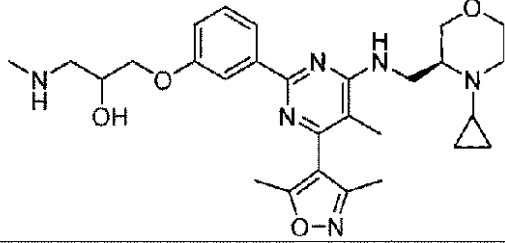
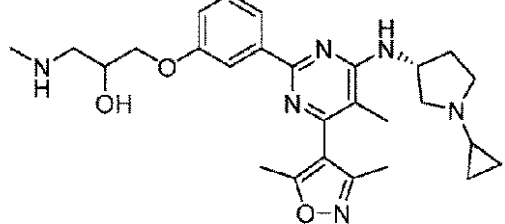
30

40

【表 7 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 318-1a       |    | 515.9           |
| 319-1a       |    | 498.2           |
| 320-1a       |   | 559.3           |
| 321-1a       |  | 474.0           |
| 322-1a       |  | 565.0           |
| 323-1a       |  | 468.0           |

【表 7 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 324-1a       |    | 468.0           |
| 325-1a       |    | 541.3           |
| 326-1a       |   | 557.3           |
| 327-1a       |  | 539.3           |
| 328-1a       |  | 523.3           |
| 329-1a       |  | 493.2           |

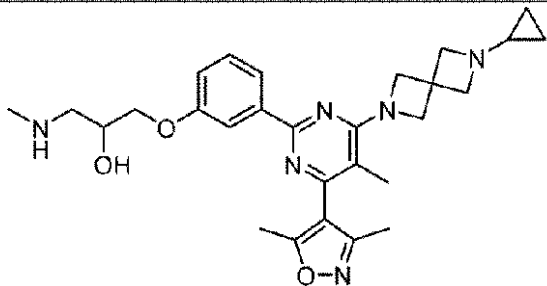
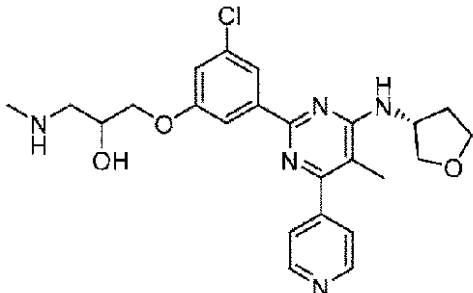
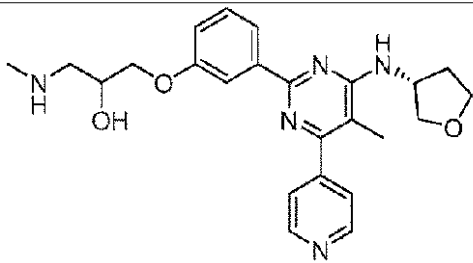
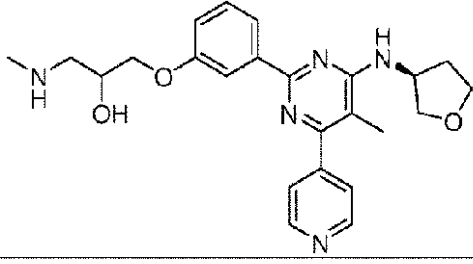
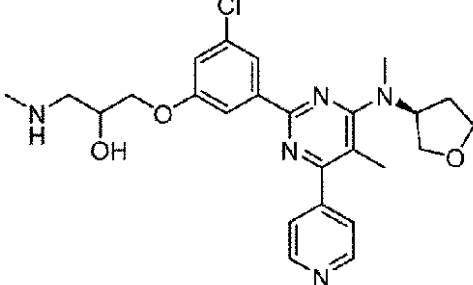
10

20

30

40

【表 7 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 330-1a       |    | 505.3           |
| 331-1a       |    | 470.7           |
| 332-1a       |   | 436.3           |
| 333-1a       |  | 436.3           |
| 334-1a       |  | 484.3           |

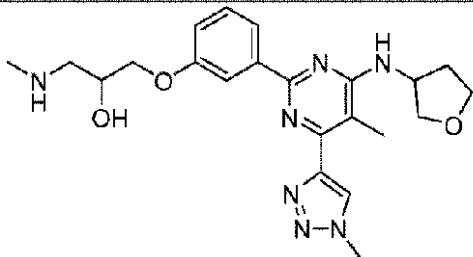
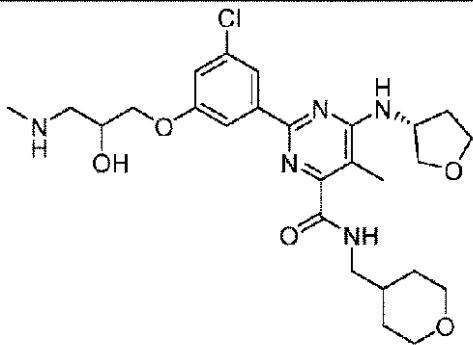
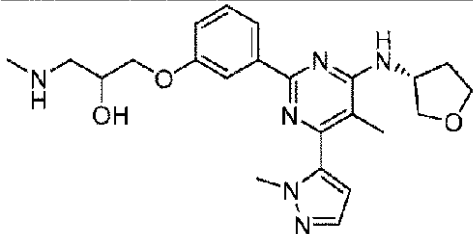
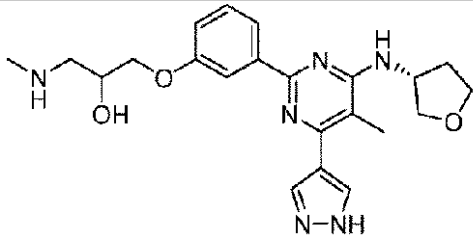
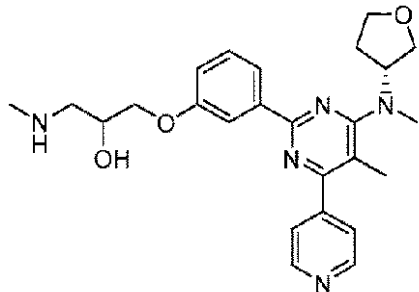
10

20

30

40

【表 7 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 335-1a       |    | 440.2           |
| 336-1a       |    | 534.3           |
| 337-1a       |   | 438.9           |
| 338-1a       |  | 425.2           |
| 339-1a       |  | 450.3           |

10

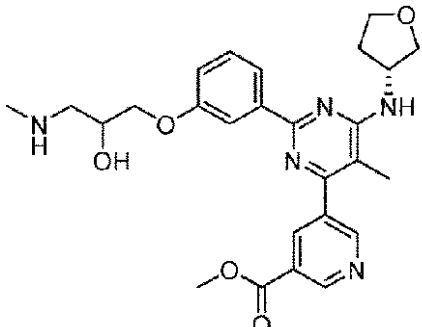
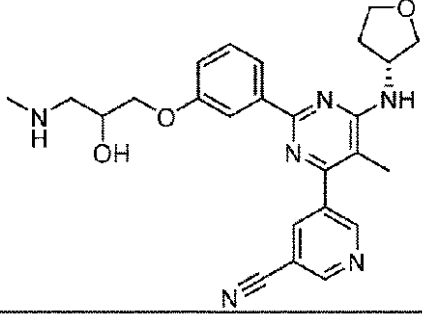
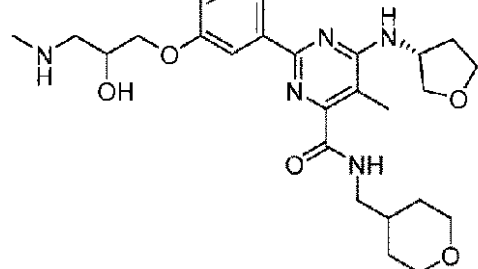
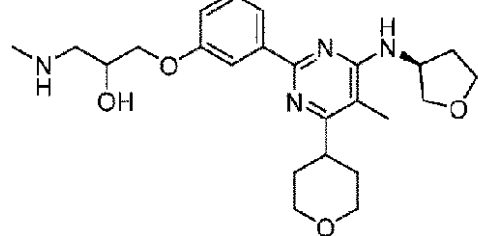
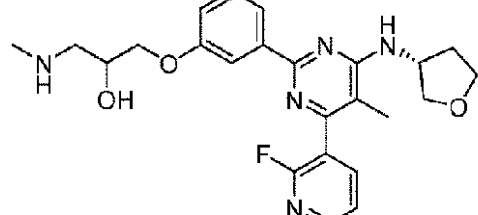
20

30

40



【表 7 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 340-1a       |    | 494.1           |
| 341-1a       |   | 461.2           |
| 346-1a       |  | 500.4           |
| 347-1a       |  | 443.3           |
| 348-1a       |  | 454.1           |

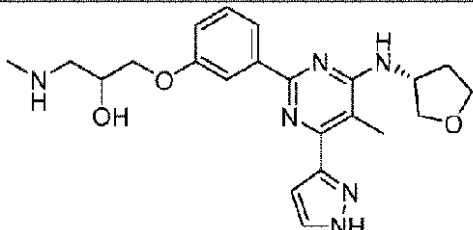
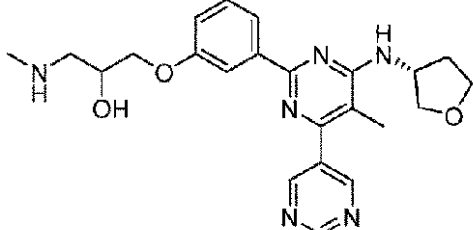
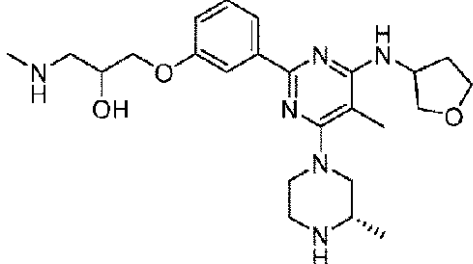
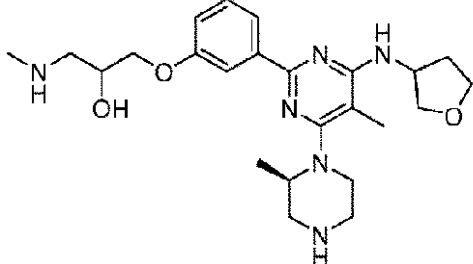
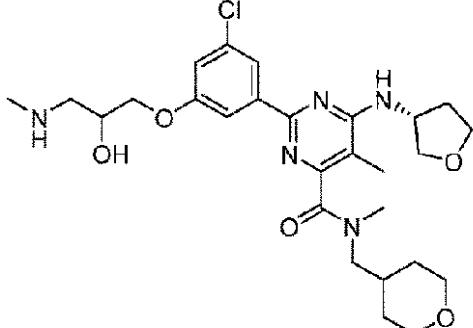
10

20

30

40

【表 7 5】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 349-1a |    | 424.9           |
| 350-1a |    | 437.1           |
| 351-1a |   | 457.0           |
| 352-1a |  | 457.0           |
| 353-1a |  | 547.8           |

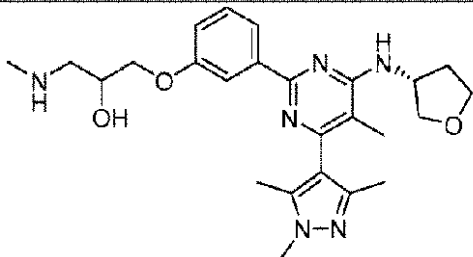
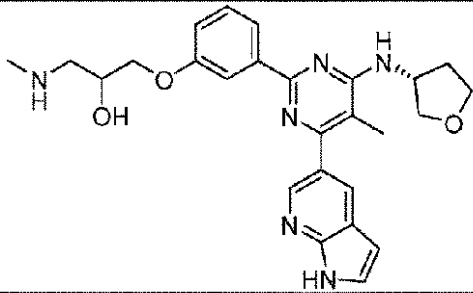
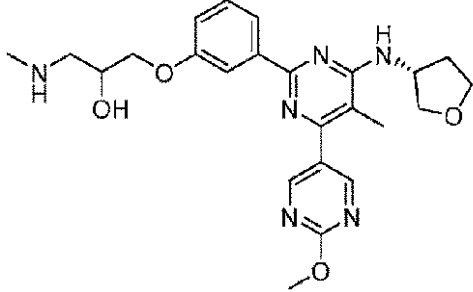
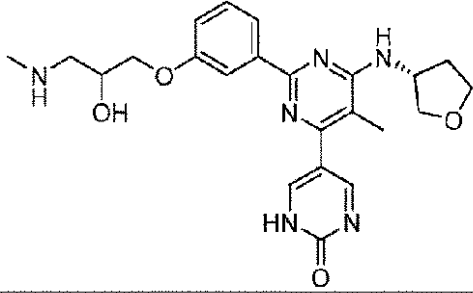
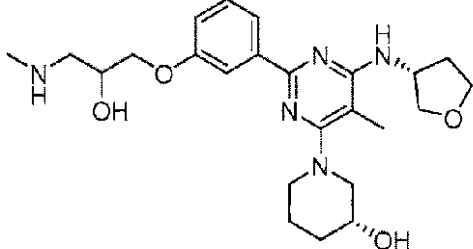
10

20

30

40

【表 7 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 354-1a       |    | 466.9           |
| 355-1a       |    | 475.1           |
| 356-1a       |   | 467.1           |
| 357-1a       |  | 453.1           |
| 358-1a       |  | 457.9           |

10

20

30

40

【表 7 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 359-1a       |     | 479.8           |
| 360-1a       |     | 470.4           |
| 361-1a       |     | 458.3           |
| 364-1a       |     | 514.2           |
| 365-1a       |     | 548.8           |

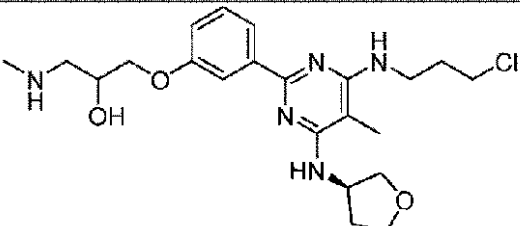
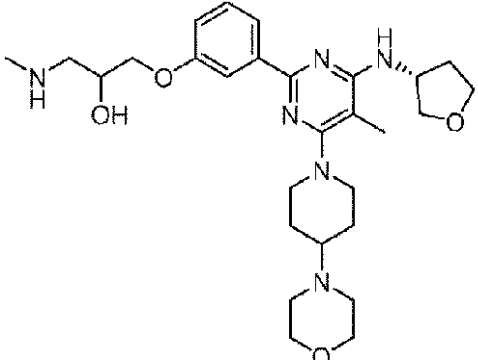
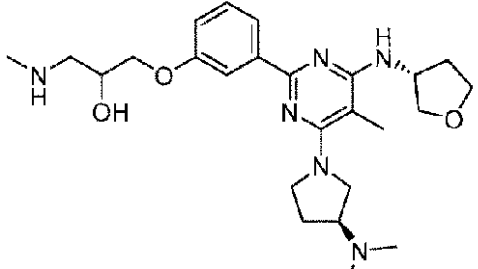
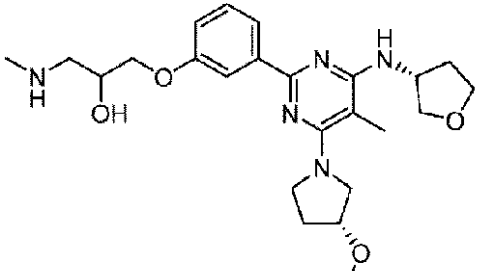
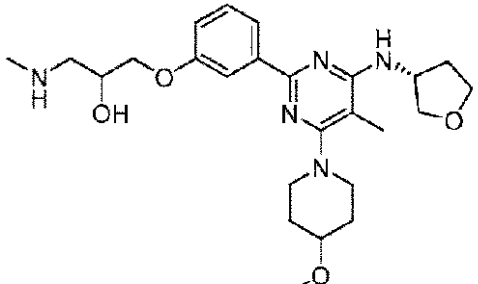
10

20

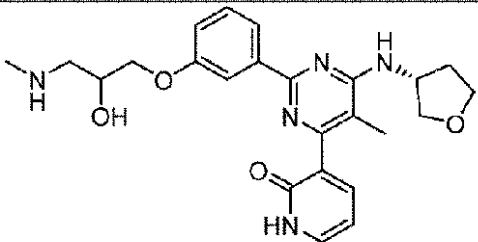
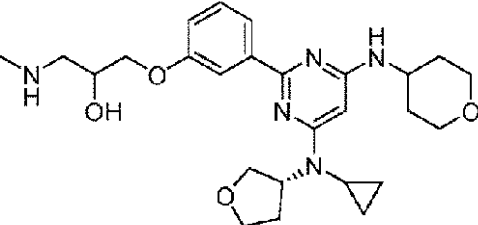
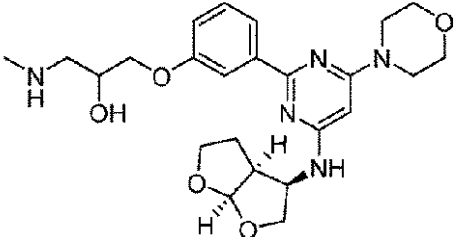
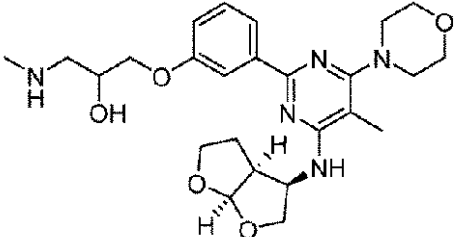
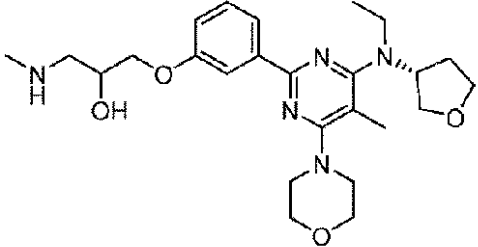
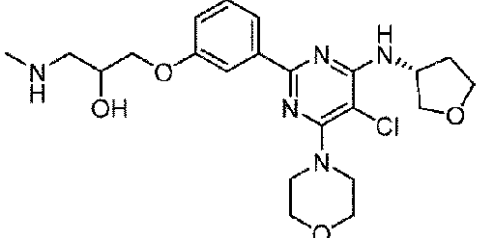
30

40

【表 7 8】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 366-1a |    | 450.2           |
| 367-1a |    | 527.2           |
| 368-1a |   | 471.3           |
| 369-1a |  | 457.9           |
| 370-1a |  | 472.1           |

【表 7 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 371-1a       |    | 451.7           |
| 372-1a       |    | 484.3           |
| 373-1a       |   | 472.3           |
| 374-1a       |  | 486.3           |
| 375-1a       |  | 472.4           |
| 376-1a       |  | 464.3           |

10

20

30

40

【表 8 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 377-1a       |     | 413.9           |
| 378-1a       |     | 572.8           |
| 379-1a       |     | 485.2           |
| 380-1a       |     | 456.9           |
| 382-1a       |     | 453.3           |
| 383-1a       |     | 486.3           |

【表 8 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 384-1a       |     | 416.3           |
| 385-1a       |     | 472.3           |
| 386-1a       |     | 516.3           |
| 387-1a       |     | 430.4           |
| 388-1a       |     | 465.2           |

10

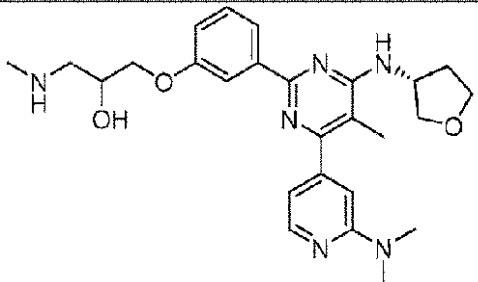
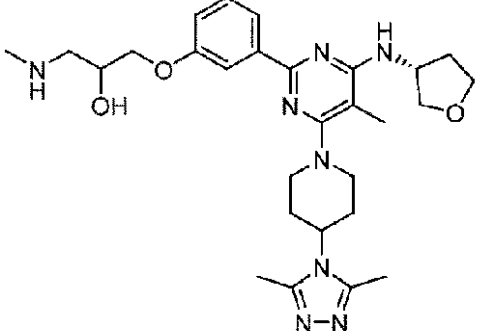
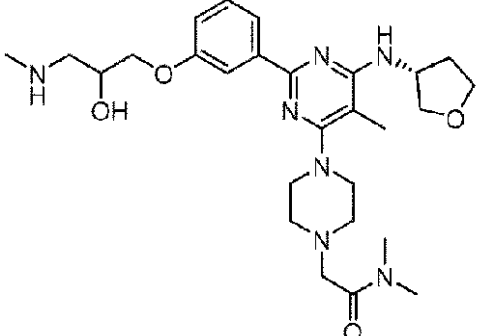
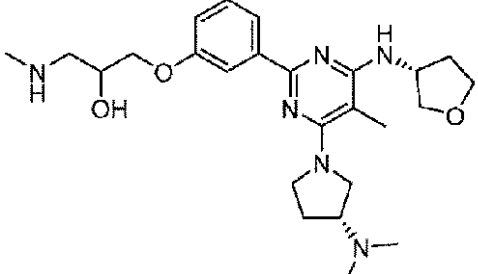
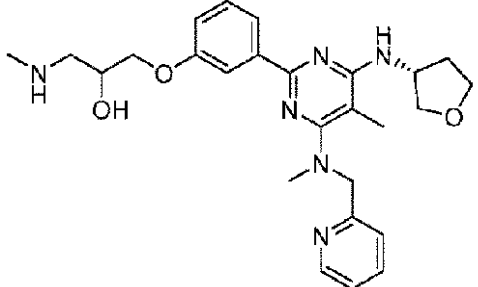
20

30

40



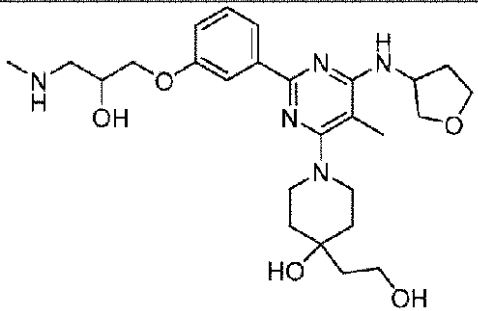
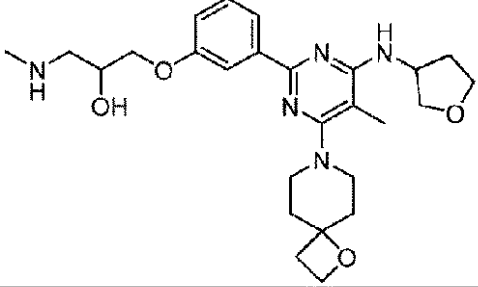
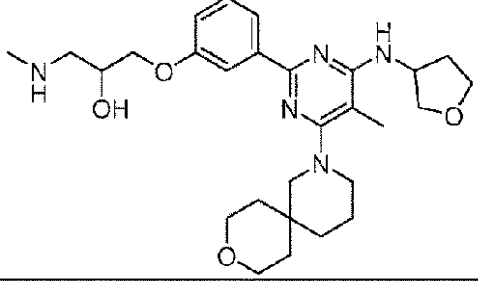
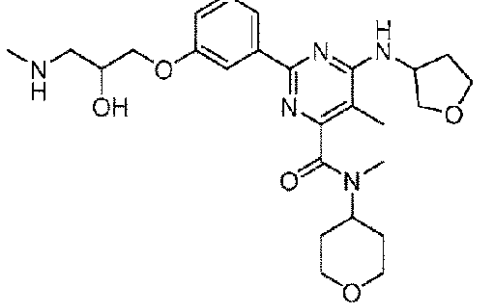
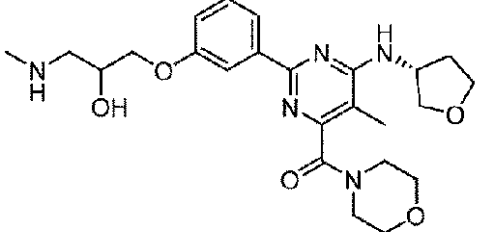
【表 8 2】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 389-1a |    | 479.2           |
| 390-1a |   | 538.3           |
| 391-1a |  | 527.9           |
| 392-1a |  | 471.3           |
| 393-1a |  | 478.9           |

【表 8 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 394-1a       |     | 476.8           |
| 395-1a       |     | 471.9           |
| 396-1a       |     | 499.3           |
| 397-1a       |     | 499.2           |
| 398-1a       |     | 544.9           |

【表 8 4】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 399-1a |    | 502.0           |
| 400-1a |    | 484.0           |
| 401-1a |   | 512.0           |
| 402-1a |  | 500.4           |
| 403-1a |  | 472.3           |

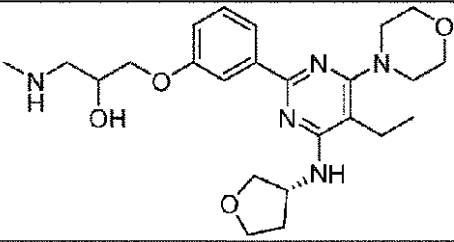
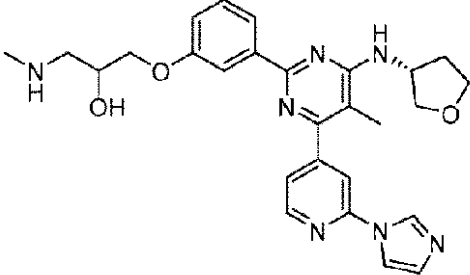
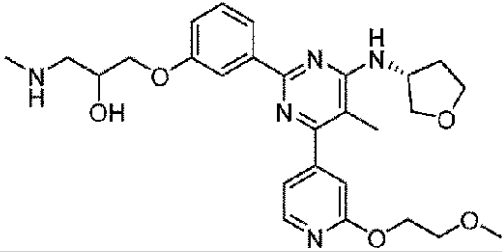
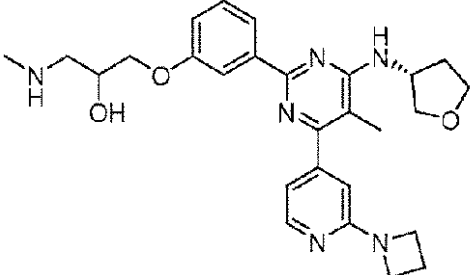
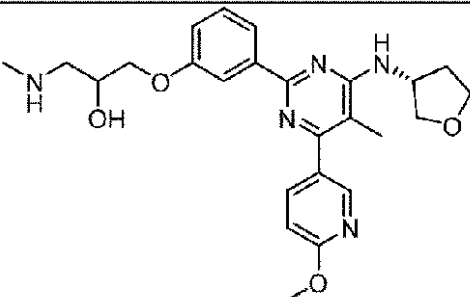
10

20

30

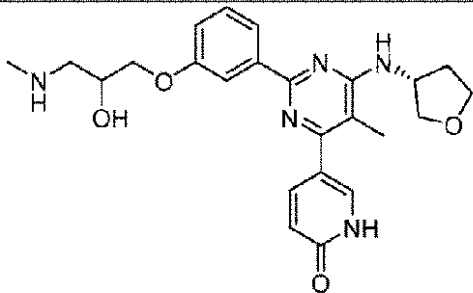
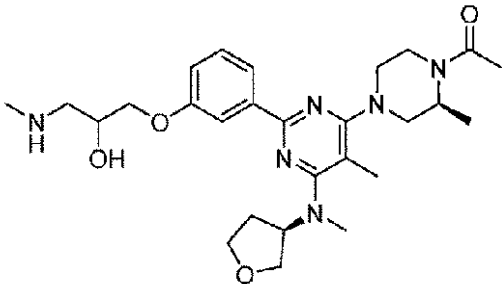
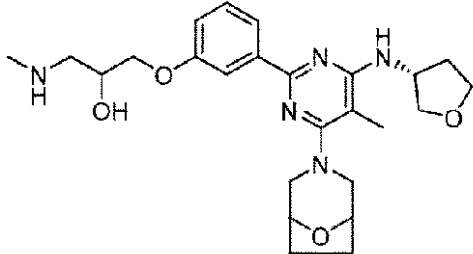
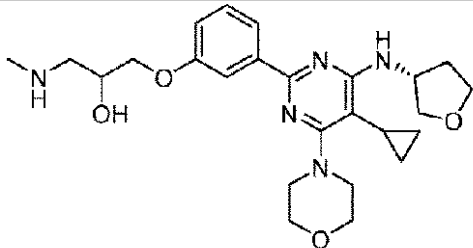
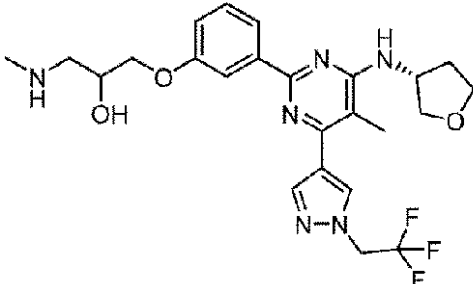
40

【表 8 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 404-1a       |    | 458.4           |
| 405-1a       |    | 502.8           |
| 406-1a       |   | 509.8           |
| 407-1a       |  | 490.9           |
| 408-1a       |  | 466.1           |

【 0 2 3 9 】

【表 8 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 409-1a       |    | 452.2           |
| 410-1a       |    | 513.3           |
| 412-1a       |   | 470.3           |
| 413-1a       |  | 470.0           |
| 414-1a       |  | 506.8           |

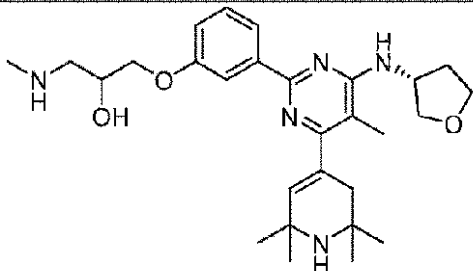
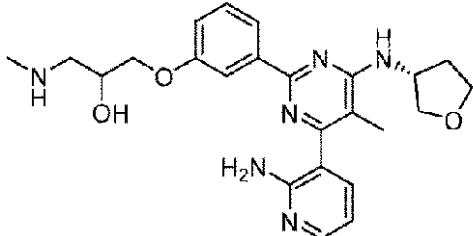
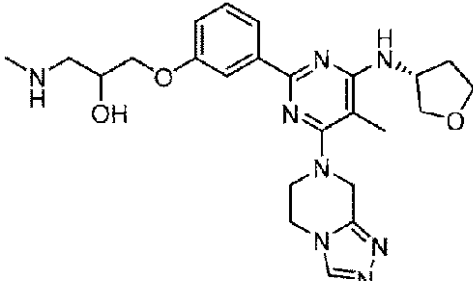
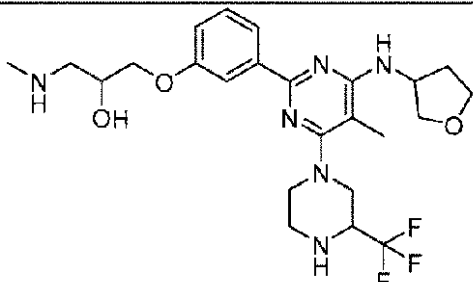
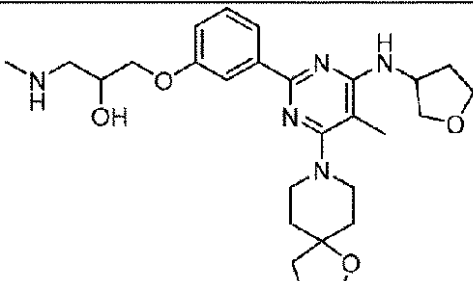
10

20

30

40

【表 8 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 415-1a       |    | 495.9           |
| 416-1a       |    | 451.2           |
| 418-1a       |   | 480.9           |
| 419-1a       |  | 511.0           |
| 420-1a       |  | 498.3           |

10

20

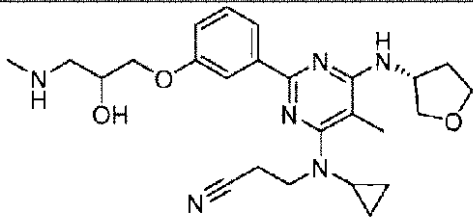
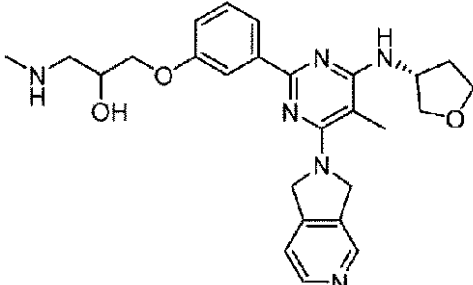
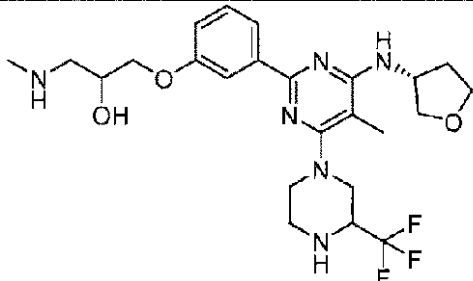
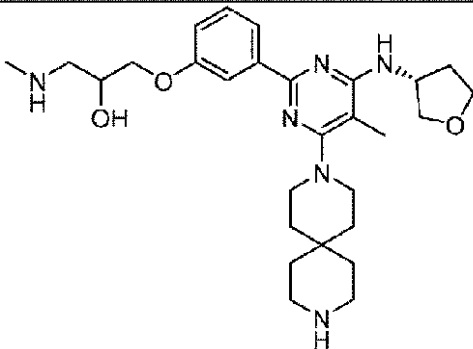
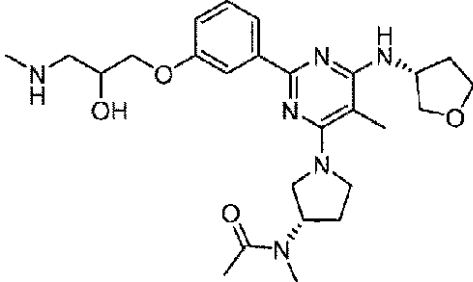
30

40

【表 8 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 421-1a       |     | 499.3           |
| 422-1a       |     | 443.3           |
| 423-1a       |     | 511.0           |
| 424-1a       |     | 511.3           |
| 425-1a       |     | 492.2           |

【表 8 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 426-1a       |    | 466.7           |
| 427-1a       |    | 477.8           |
| 428-1a       |   | 511.2           |
| 429-1a       |  | 511.3           |
| 430-1a       |  | 499.3           |

10

20

30

40



【表 9 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 431-1a       |     | 506.2           |
| 432-1a       |     | 529.3           |
| 433-1a       |     | 448.1           |
| 434-1a       |     | 521.0           |
| 435-1a       |     | 470.8           |

【表 9 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 436-1a       |     | 482.8           |
| 437-1a       |     | 443.8           |
| 438-1a       |     | 511.1           |
| 439-1a       |     | 513.3           |
| 440-1a       |     | 469.2           |

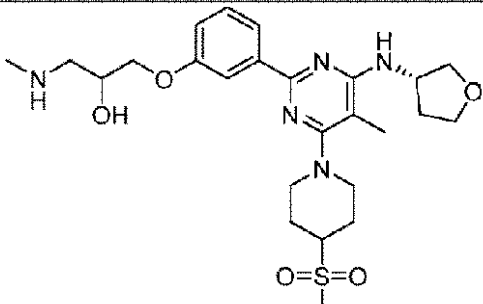
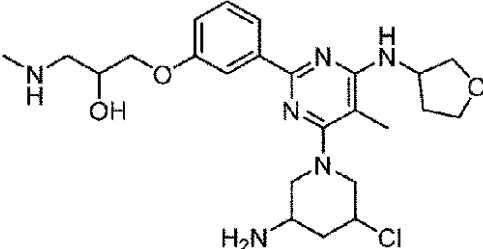
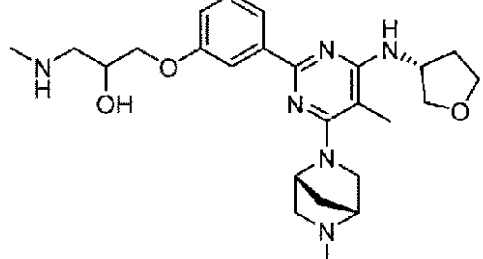
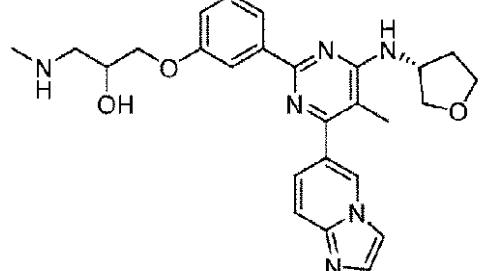
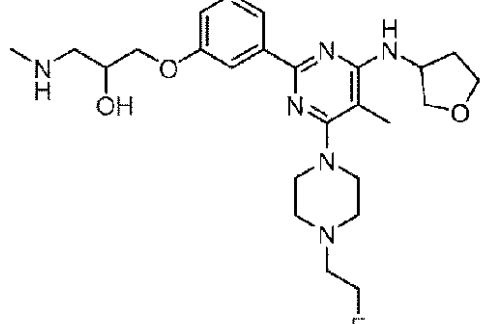
10

20

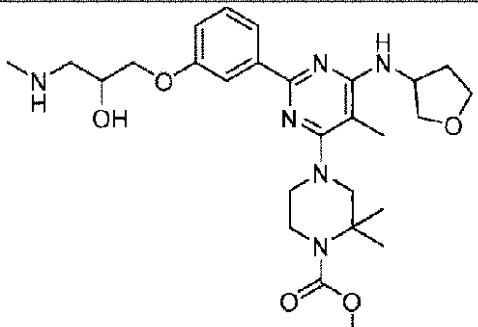
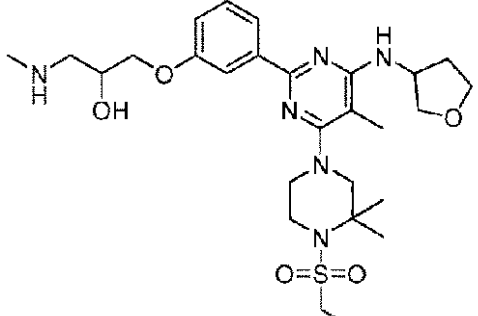
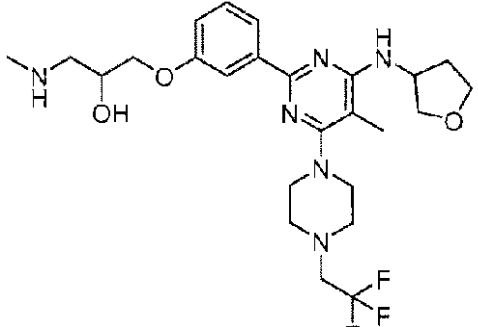
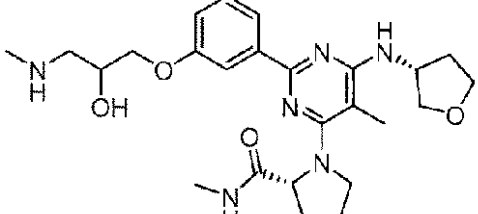
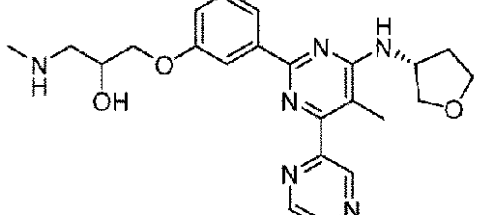
30

40

【表 9 2】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 441-1a |    | 519.8           |
| 442-1a |    | 491.3           |
| 443-1a |   | 469.3           |
| 445-1a |  | 476.0           |
| 446-1a |  | 489.3           |

【表 9 3】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 447-1a |    | 529.3           |
| 448-1a |   | 563.3           |
| 449-1a |  | 525.3           |
| 450-1a |  | 485.2           |
| 451-1a |  | 436.7           |

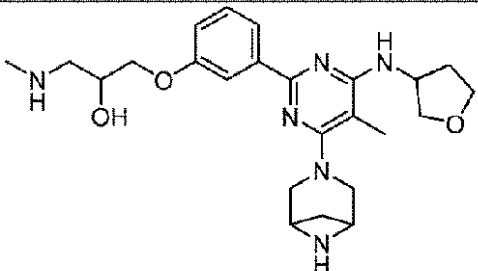
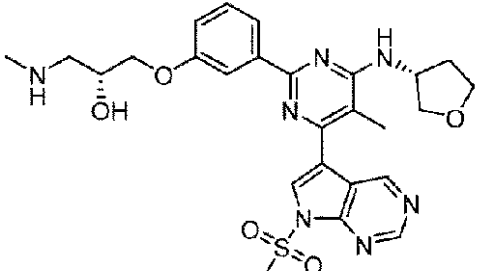
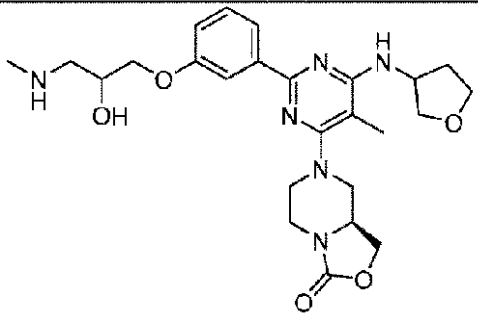
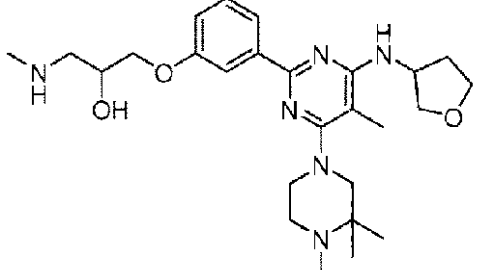
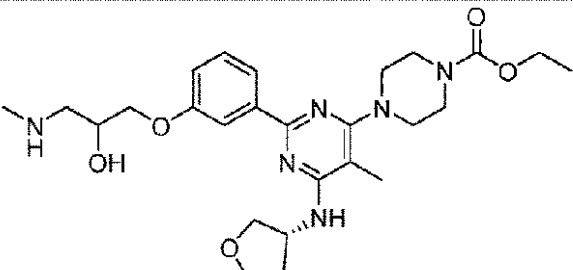
10

20

30

40

【表 9 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 452-1a       |    | 455.3           |
| 453-1a       |    | 554.2           |
| 454-1a       |   | 499.3           |
| 455-1a       |  | 485.4           |
| 456-1a       |  | 515.2           |

10

20

30

40

【表 9 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 457-1a       |     | 535.3           |
| 458-1a       |     | 507.3           |
| 459-1a       |     | 437.1           |
| 460-1a       |     | 465.3           |
| 461-1a       |     | 505.3           |

10

20

30

40

【表 9 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 462-1a       |     | 498.3           |
| 463-1a       |     | 471.2           |
| 464-1a       |     | 535.3           |
| 465-1a       |     | 497.2           |

【表 9 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 466-1a       |     | 497.2           |
| 467-1a       |     | 505.4           |
| 468-1a       |     | 522.3           |
| 469-1a       |     | 547.2           |

10

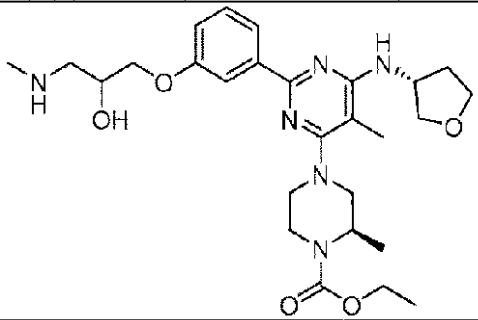
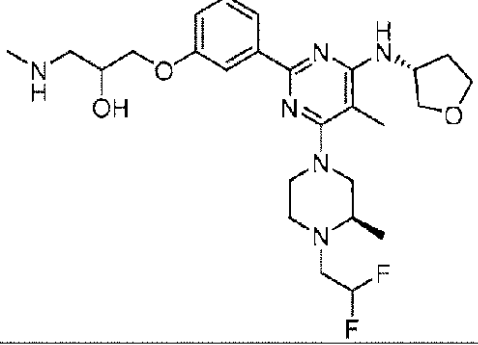
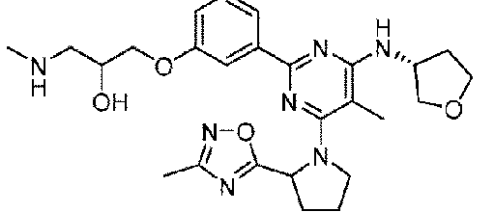
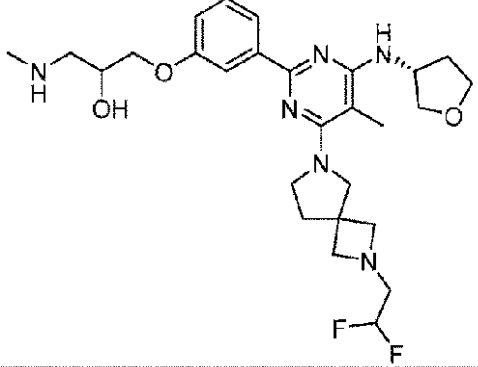
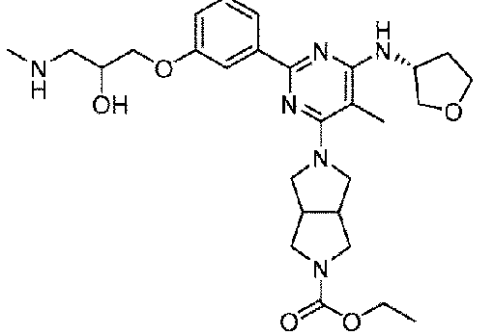
20

30

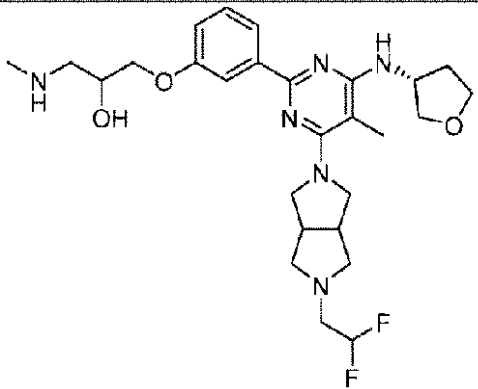
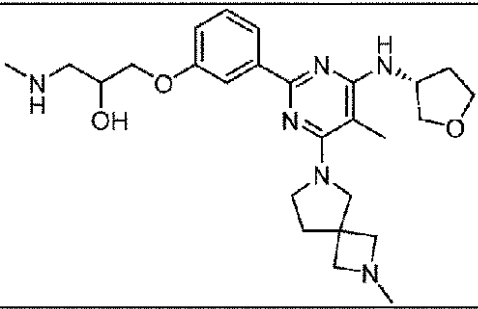
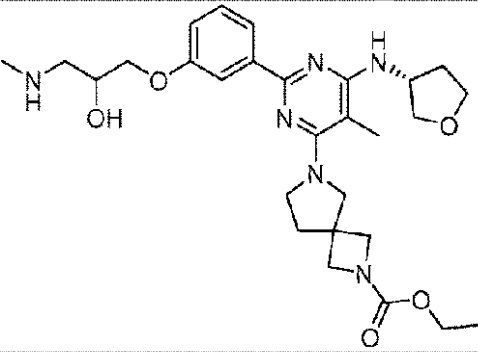
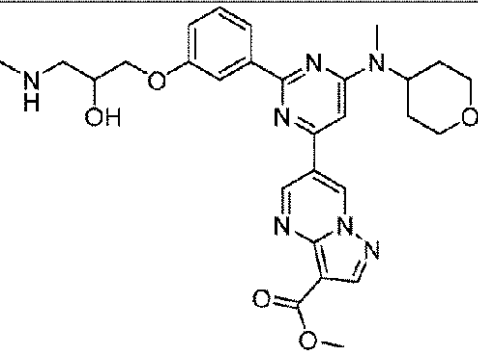
40



【表 9 8】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 470-1a |    | 529.1           |
| 471-1a |   | 521.3           |
| 472-1a |  | 510.3           |
| 475-1a |  | 533.2           |
| 478-1a |  | 541.3           |

【表 9 9】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 479-1a |    | 533.3           |
| 480-1a |   | 483.3           |
| 481-1a |  | 541.2           |
| 482-1a |  | 548.3           |

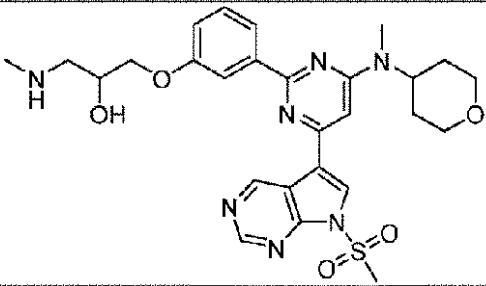
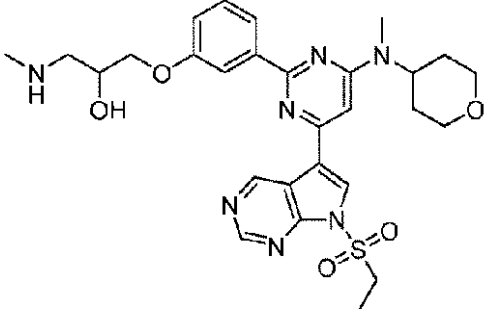
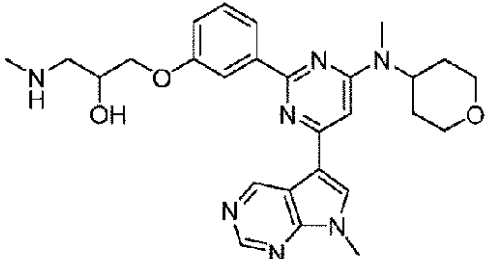
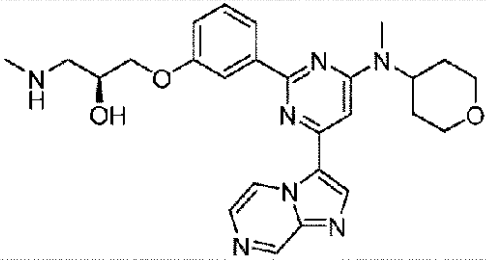
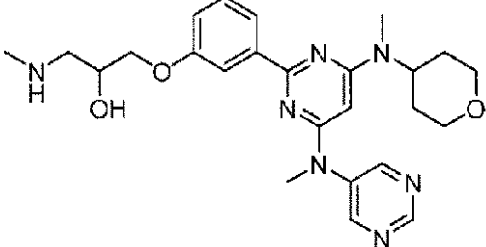
10

20

30

40

【表 100】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 483-1a       |    | 568.3           |
| 484-1a       |    | 583.3           |
| 485-1a       |   | 504.1           |
| 486-1a       |  | 490.0           |
| 487-1a       |  | 480.3           |

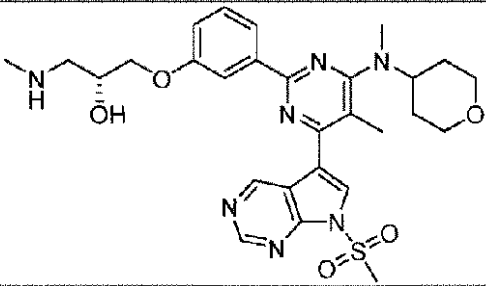
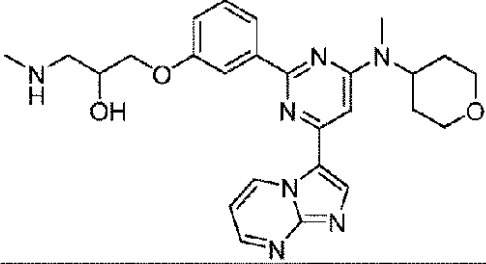
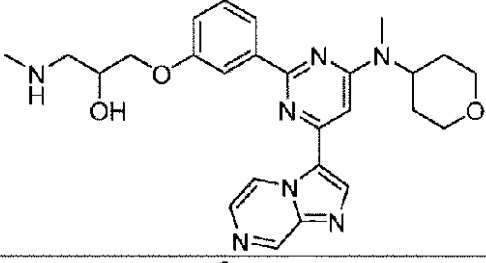
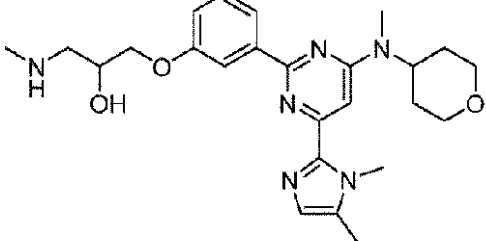
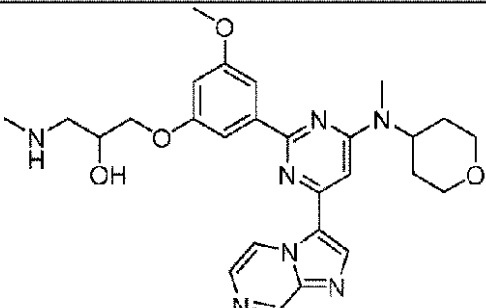
10

20

30

40

【表 101】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 488-1a       |    | 582.0           |
| 489-1a       |    | 490.3           |
| 490-1a       |   | 490.3           |
| 491-1a       |  | 467.4           |
| 492-1a       |  | 520.3           |

10

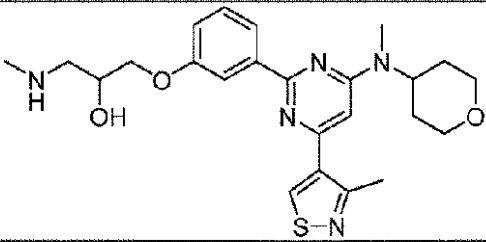
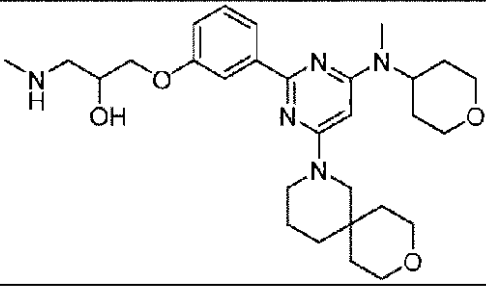
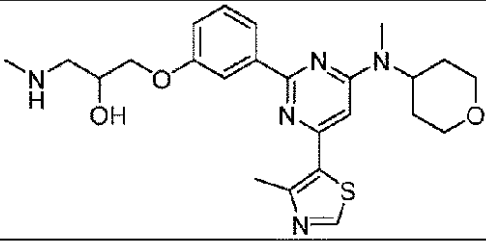
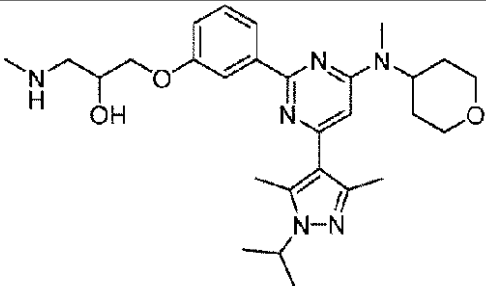
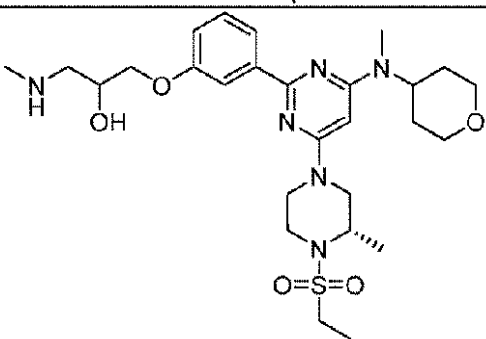
20

30

40

【0255】

【表 102】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 493-1a |    | 470.0           |
| 494-1a |    | 526.0           |
| 495-1a |   | 470.0           |
| 496-1a |  | 509.3           |
| 497-1a |  | 563.3           |

10

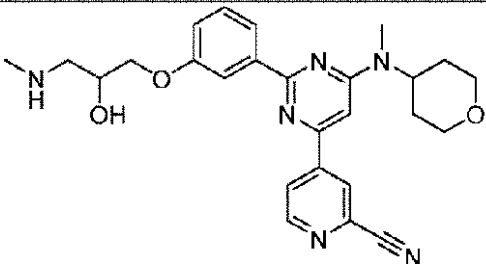
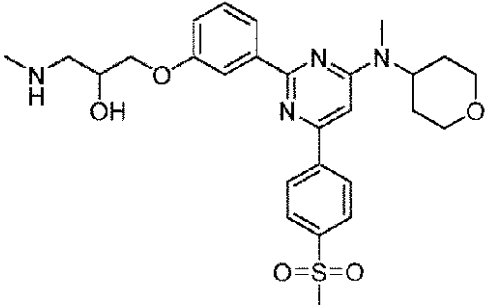
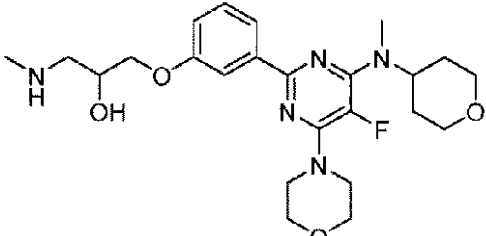
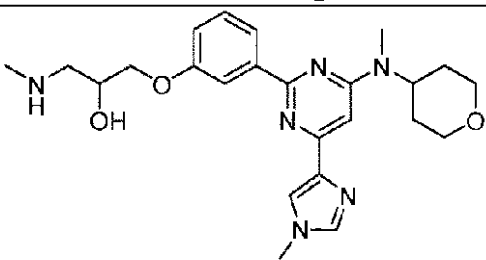
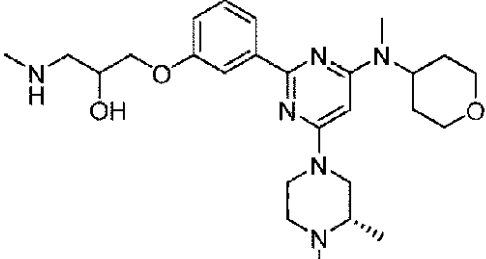
20

30

40

【0256】

【表 103】

| 表1B. 例示の化合物 |                                                                                     |                 |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #           | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 498-1a      |    | 475.3           |
| 499-1a      |    | 527.2           |
| 500-1a      |   | 476.0           |
| 501-1a      |  | 453.3           |
| 502-1a      |  | 485.3           |

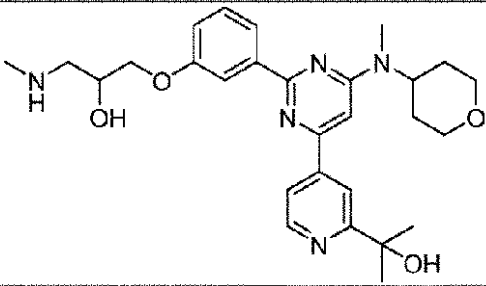
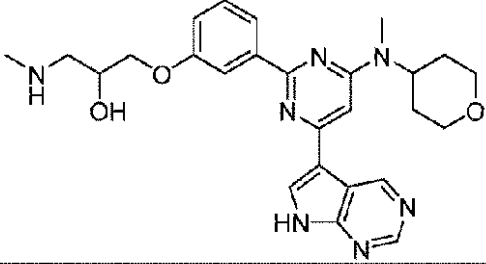
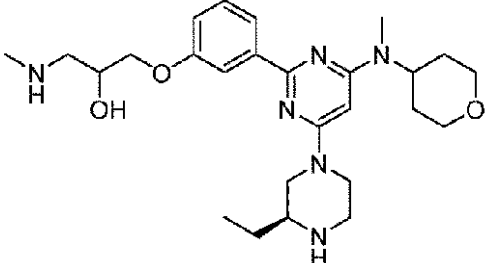
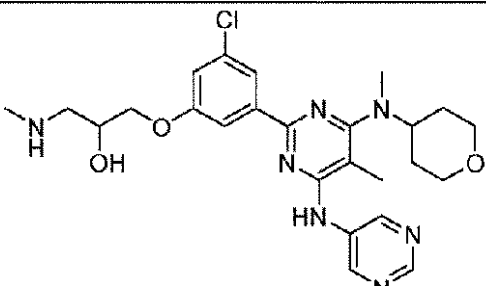
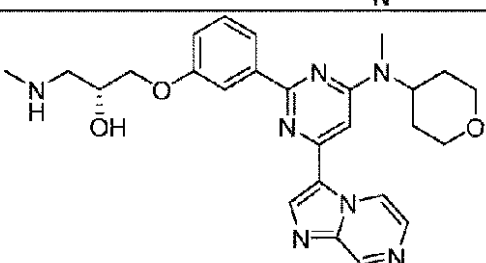
10

20

30

40

【表 104】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 503-1a       |    | 508.3           |
| 504-1a       |    | 490.2           |
| 505-1a       |   | 485.4           |
| 506-1a       |  | 514.2           |
| 507-1a       |  | 490.4           |

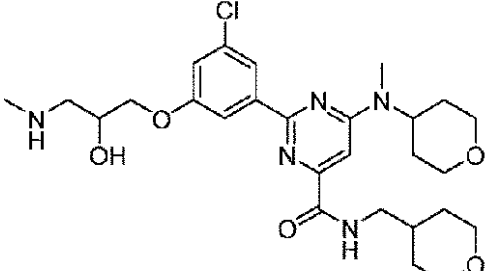
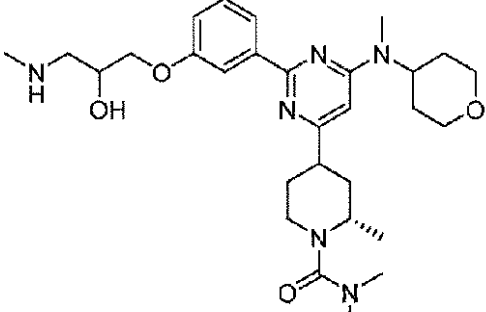
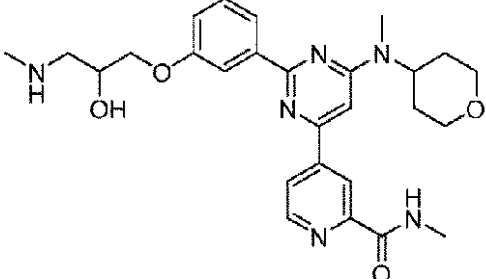
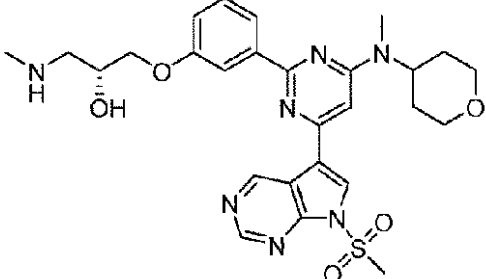
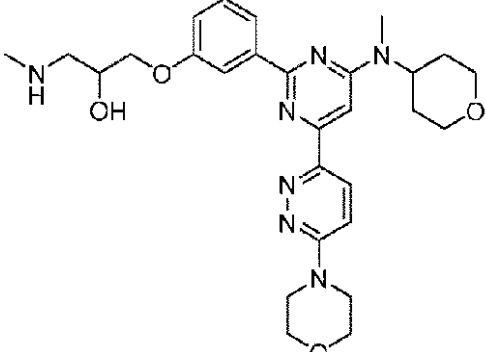
10

20

30

40

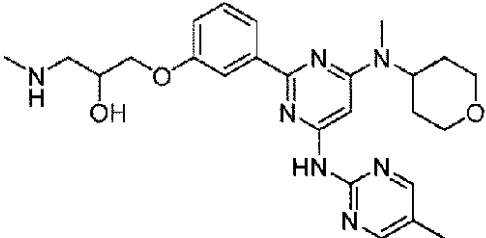
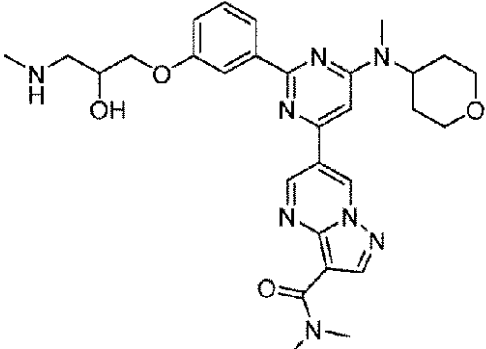
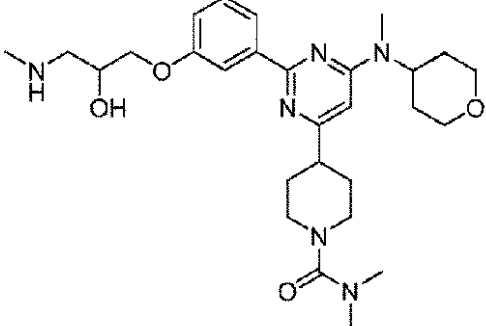
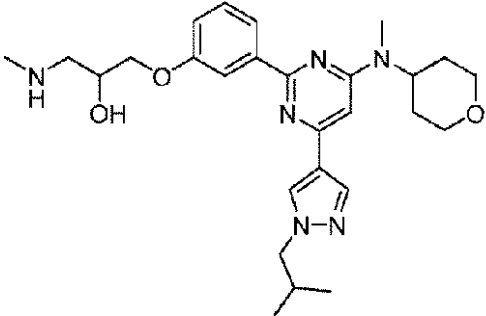
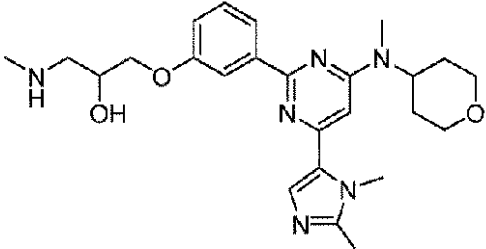
【表 105】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 508-1a |    | 548.2           |
| 509-1a |    | 542.3           |
| 510-1a |   | 507.3           |
| 511-1a |  | 567.9           |
| 512-1a |  | 536.4           |

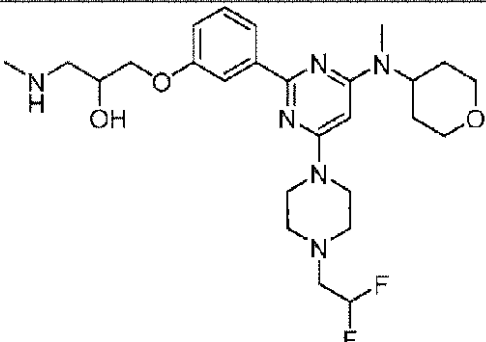
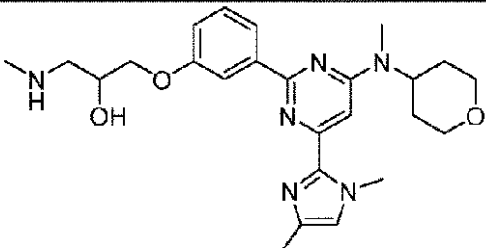
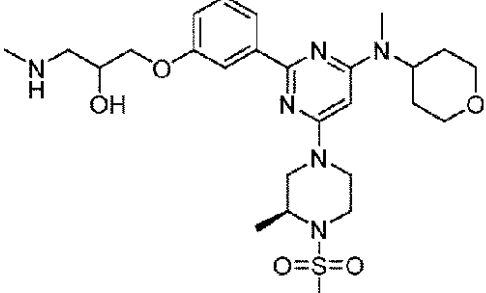
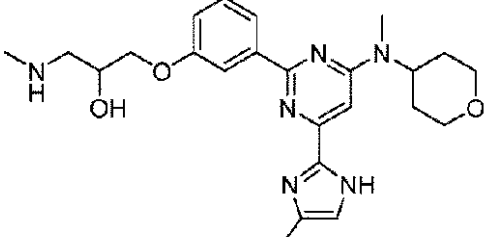
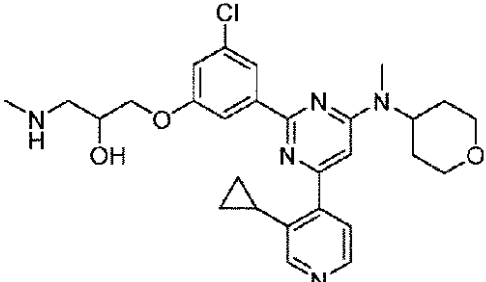
【0259】



【表 106】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 513-1a |    | 480.4           |
| 514-1a |    | 561.0           |
| 515-1a |   | 527.4           |
| 516-1a |  | 495.2           |
| 517-1a |  | 467.3           |

【表 107】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 518-1a |    | 521.2           |
| 519-1a |    | 467.4           |
| 520-1a |   | 549.3           |
| 521-1a |  | 453.3           |
| 522-1a |  | 524.3           |

10

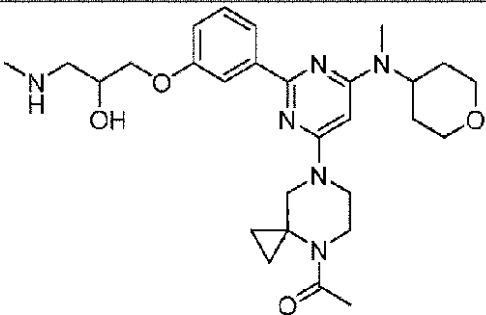
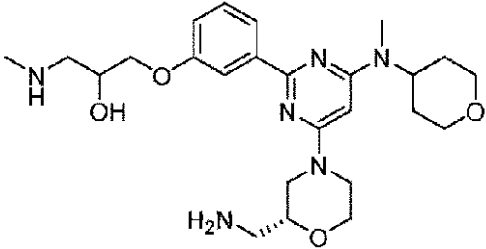
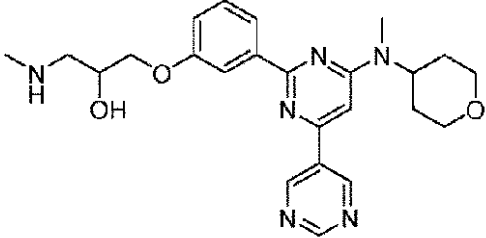
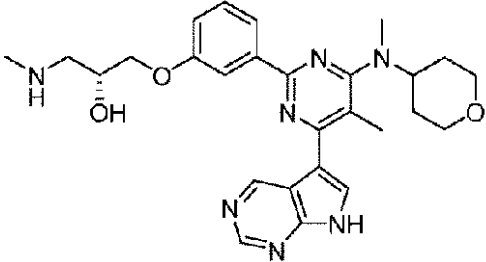
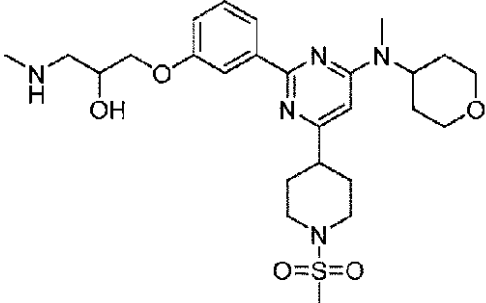
20

30

40

【0261】

【表 108】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 523-1a       |    | 525.0           |
| 524-1a       |    | 487.0           |
| 525-1a       |   | 451.1           |
| 526-1a       |  | 504.3           |
| 527-1a       |  | 534.3           |

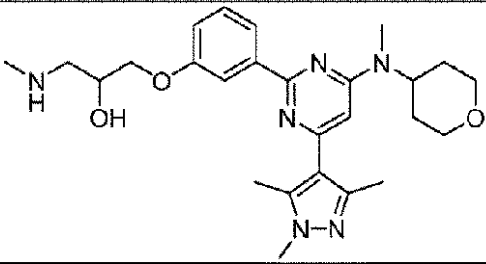
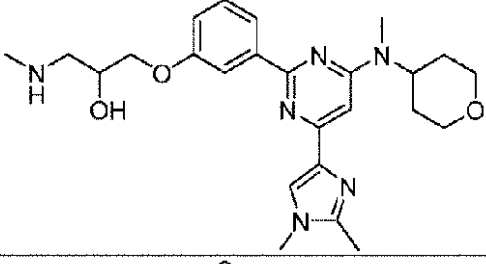
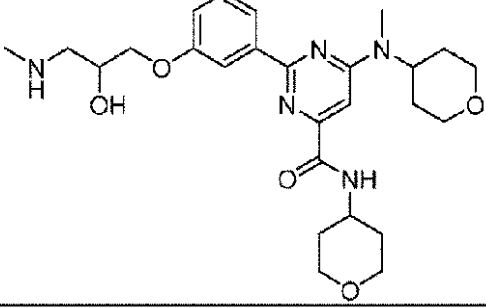
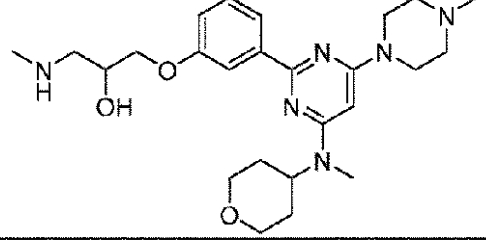
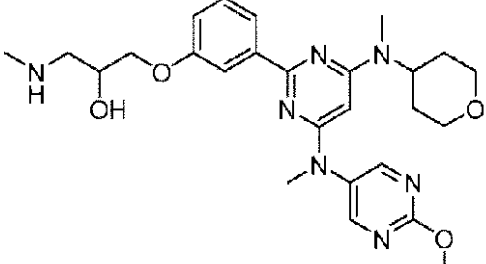
10

20

30

40

【表 109】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 528-1a       |    | 481.4           |
| 529-1a       |    | 467.4           |
| 530-1a       |   | 500.4           |
| 531-1a       |  | 471.4           |
| 532-1a       |  | 510.3           |

10

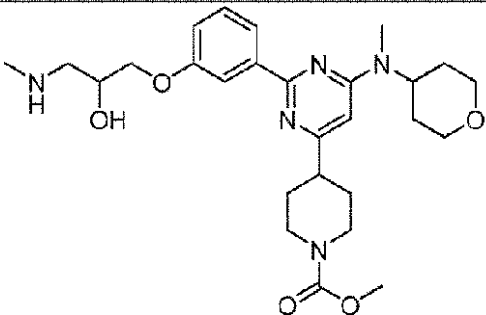
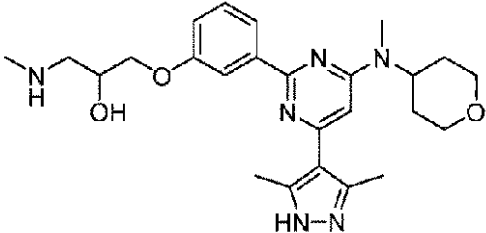
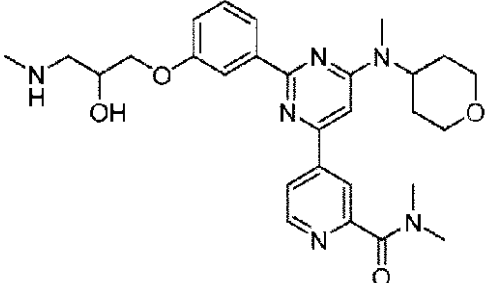
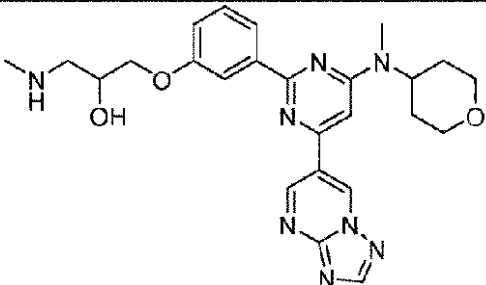
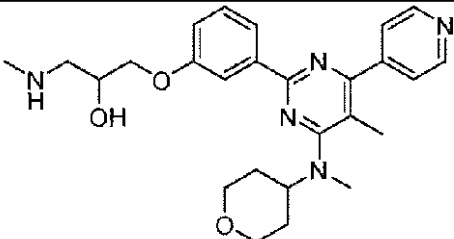
20

30

40

【0263】

【表 1 1 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 533-1a       |    | 514.3           |
| 534-1a       |    | 467.4           |
| 535-1a       |   | 521.3           |
| 536-1a       |  | 491.1           |
| 537-1a       |  | 464.3           |

10

20

30

40

【表 1 1 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 538-1a       |     | 472.4           |
| 539-1a       |     | 539.3           |
| 540-1a       |     | 486.4           |
| 541-1a       |     | 480.2           |
| 542-1a       |     | 439.2           |

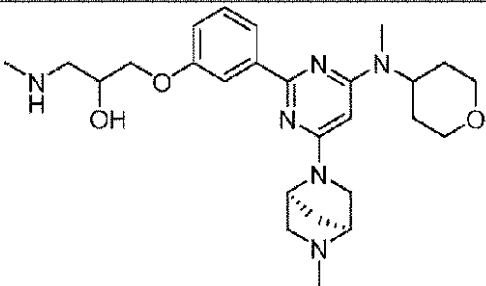
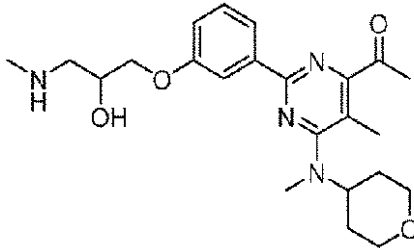
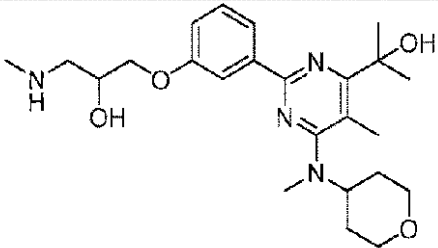
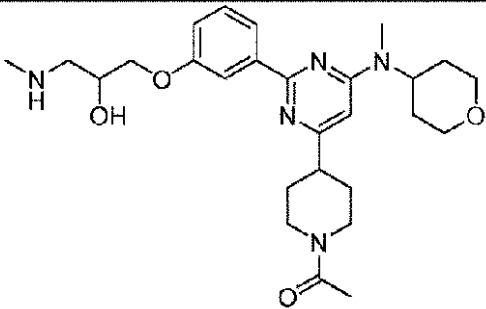
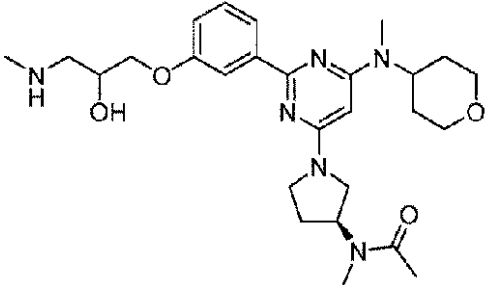
10

20

30

40

【表 1 1 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 543-1a       |    | 483.0           |
| 544-1a       |    | 429.3           |
| 545-1a       |   | 445.3           |
| 546-1a       |  | 498.4           |
| 547-1a       |  | 513.3           |

10

20

30

40

【表 1 1 3】

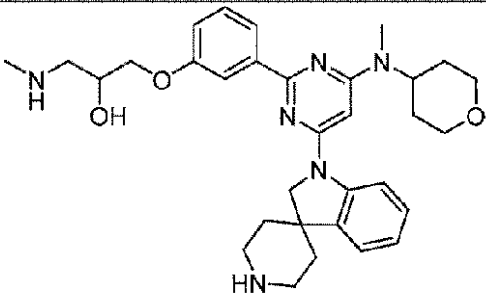
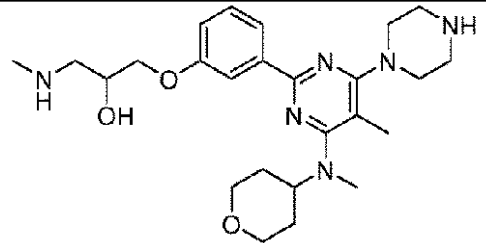
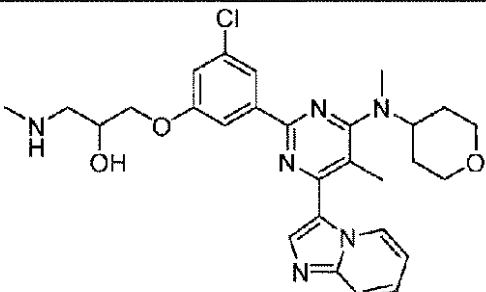
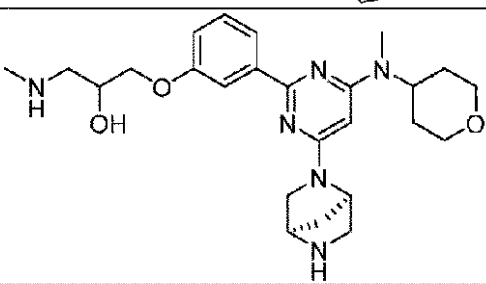
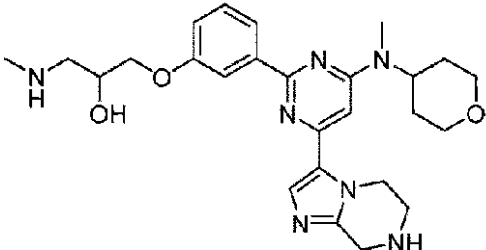
| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 548-1a       |     | 514.3           |
| 549-1a       |     | 485.4           |
| 550-1a       |     | 439.3           |
| 551-1a       |     | 496.3           |
| 552-1a       |     | 525.2           |



【表 1 1 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 553-1a       |     | 498.0           |
| 554-1a       |     | 430.3           |
| 555-1a       |     | 496.3           |
| 556-1a       |     | 479.1           |
| 557-1a       |     | 478.3           |

【表 1 1 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 559-1a       |    | 559.0           |
| 560-1a       |    | 471.3           |
| 561-1a       |   | 537.3           |
| 562-1a       |  | 469.4           |
| 563-1a       |  | 494.3           |

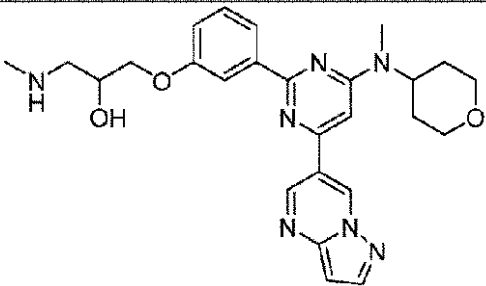
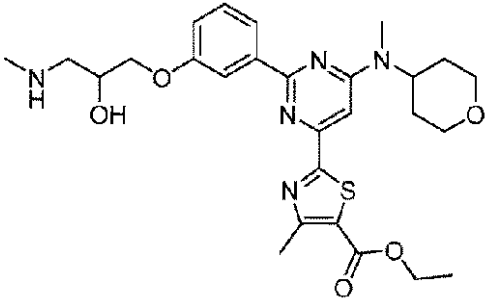
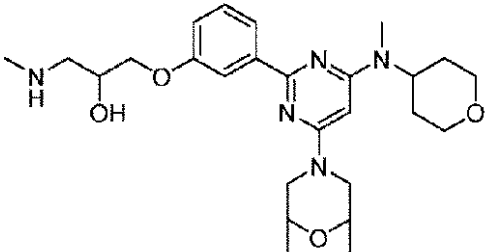
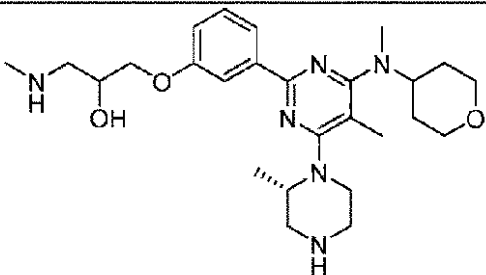
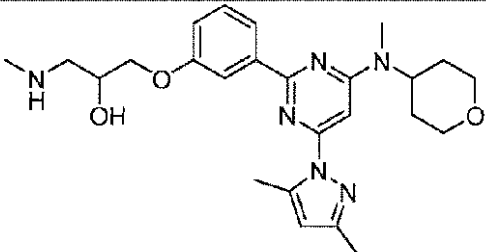
10

20

30

40

【表 1 1 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 564-1a       |    | 490.3           |
| 565-1a       |    | 541.9           |
| 566-1a       |   | 484.4           |
| 567-1a       |  | 485.3           |
| 568-1a       |  | 467.0           |

【表 1 1 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 569-1a       |     | 483.9           |
| 570-1a       |     | 488.8           |
| 571-1a       |     | 490.2           |
| 572-1a       |     | 483.3           |
| 573-1a       |     | 419.2           |

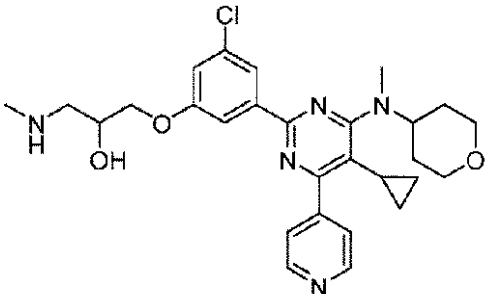
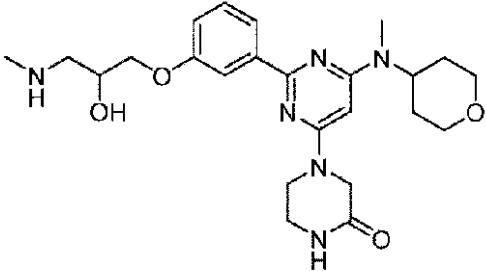
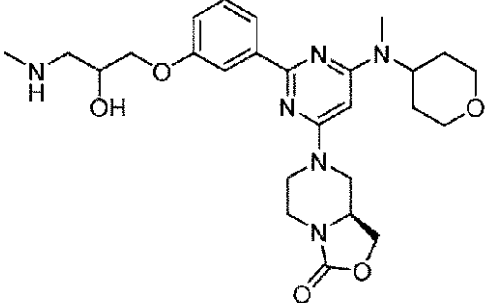
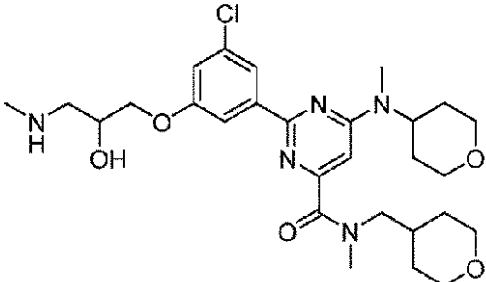
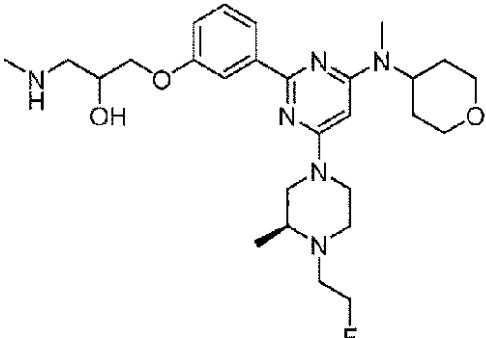
10

20

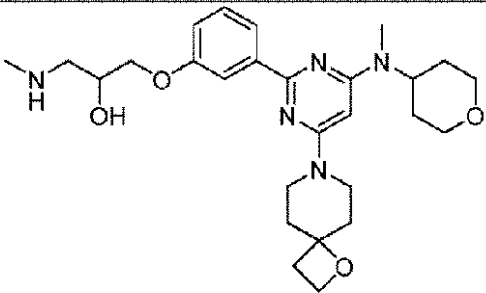
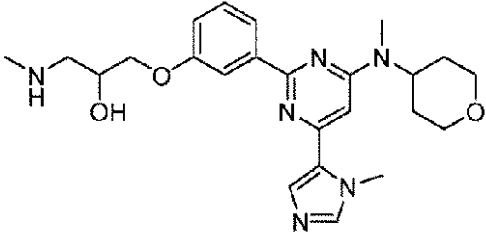
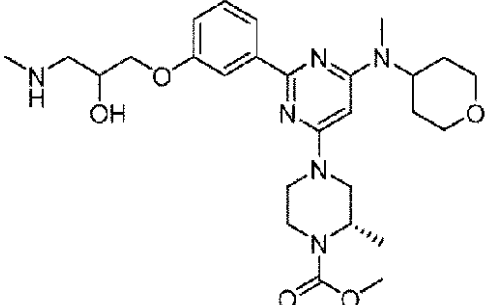
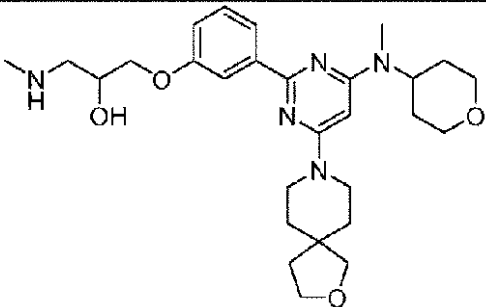
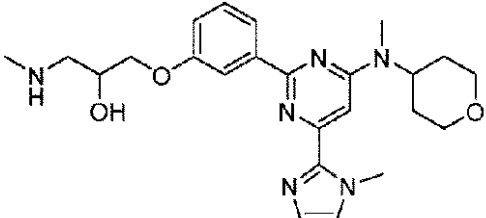
30

40

【表 1 1 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 574-1a       |    | 524.3           |
| 575-1a       |    | 471.3           |
| 576-1a       |   | 513.3           |
| 577-1a       |  | 562.3           |
| 578-1a       |  | 517.3           |

【表 1 1 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 579-1a       |    | 498.4           |
| 580-1a       |    | 453.4           |
| 581-1a       |   | 529.3           |
| 582-1a       |  | 512.0           |
| 583-1a       |  | 453.3           |

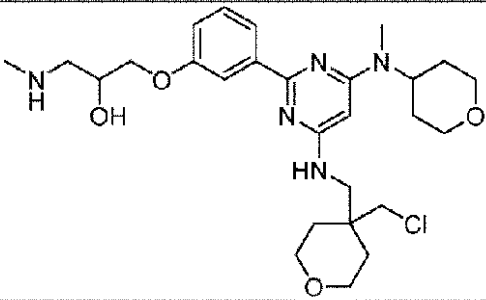
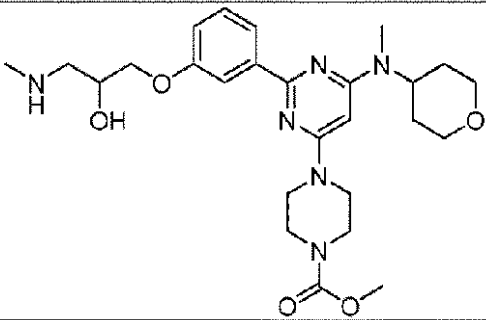
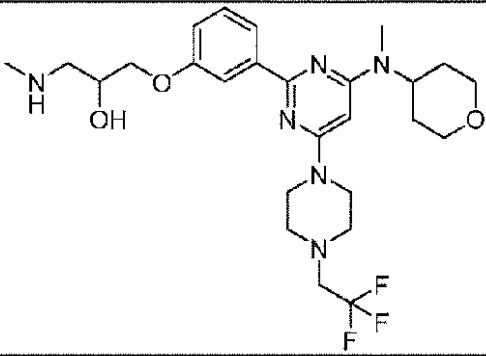
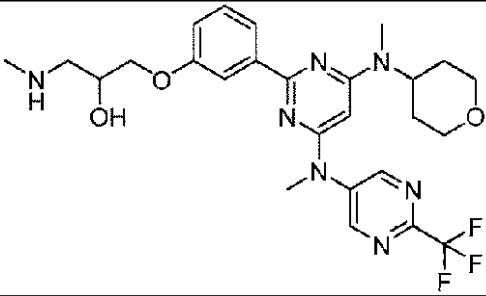
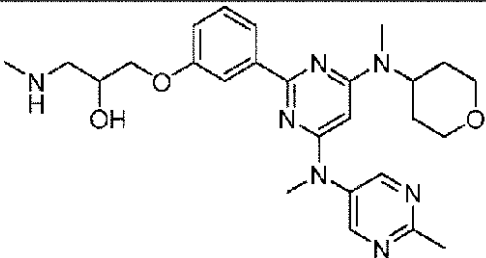
10

20

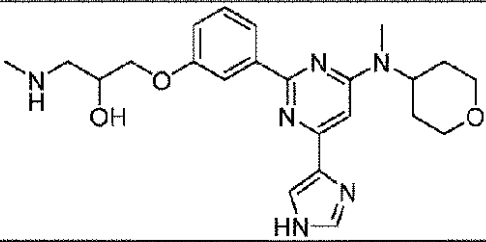
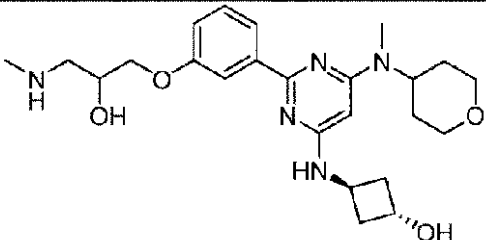
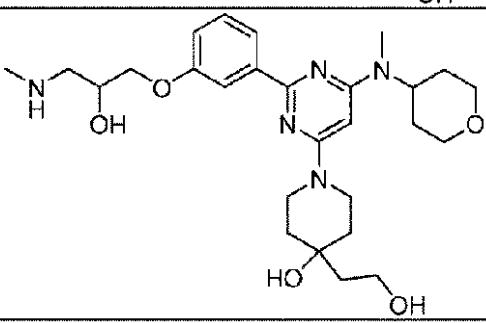
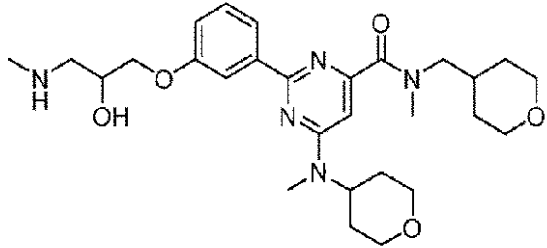
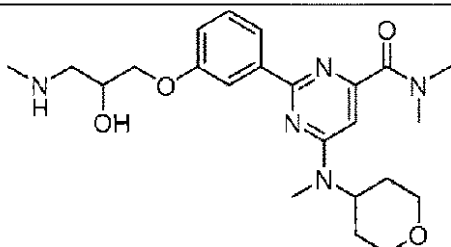
30

40

【表 120】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 584-1a |    | 535.0           |
| 585-1a |    | 515.4           |
| 586-1a |   | 539.2           |
| 587-1a |  | 548.2           |
| 588-1a |  | 494.2           |

【表 1 2 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 589-1a       |    | 439.3           |
| 590-1a       |    | 458.3           |
| 591-1a       |   | 516.4           |
| 592-1a       |  | 528.4           |
| 593-1a       |  | 444.3           |

10

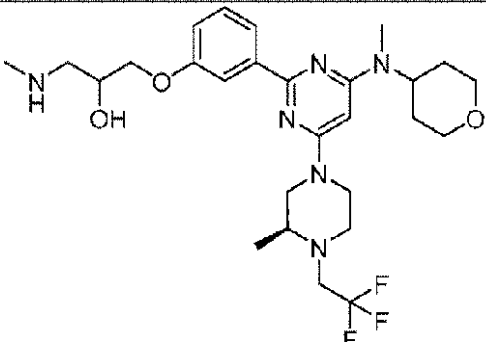
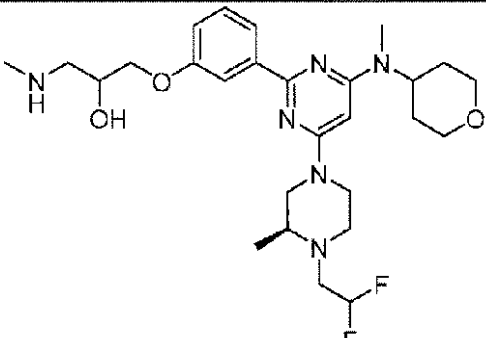
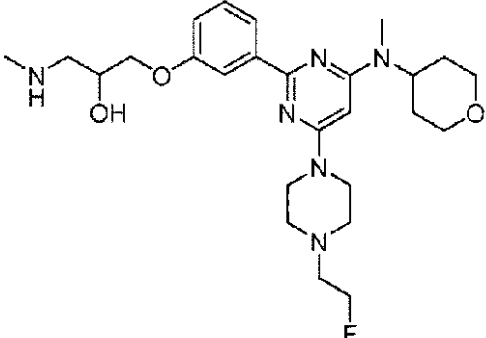
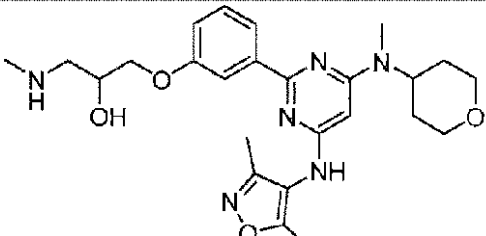
20

30

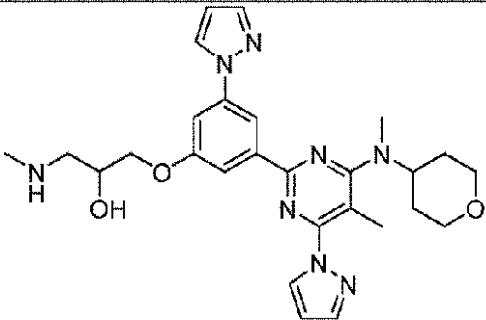
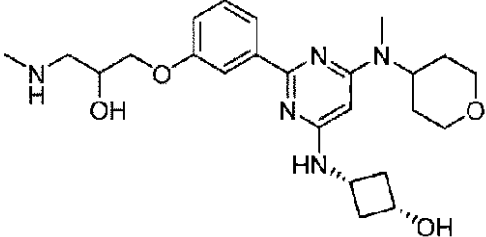
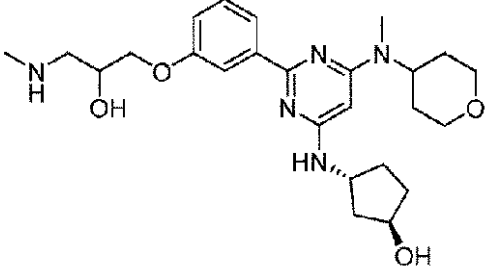
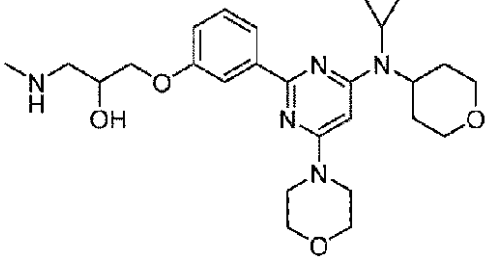
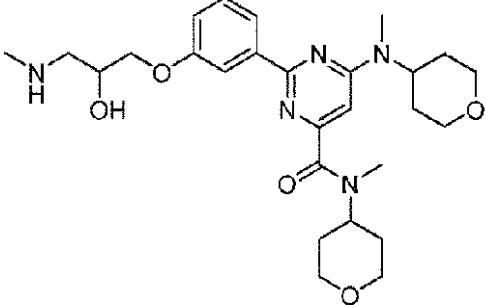
40



【表 1 2 2】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 594-1a |    | 553.3           |
| 595-1a |   | 535.3           |
| 596-1a |  | 504.3           |
| 597-1a |  | 483.4           |

【表 1 2 3】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 598-1a       |    | 518.9           |
| 599-1a       |    | 458.3           |
| 600-1a       |   | 472.4           |
| 601-1a       |  | 484.4           |
| 602-1a       |  | 514.3           |

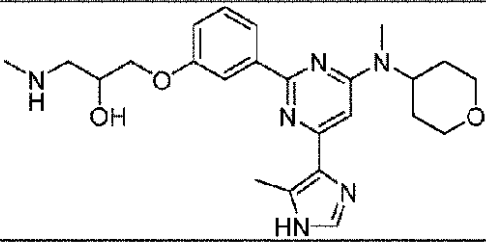
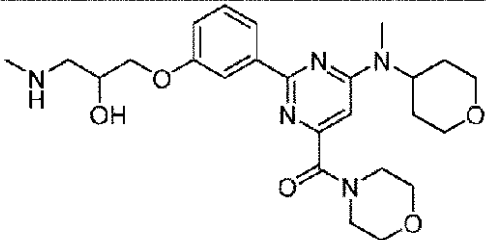
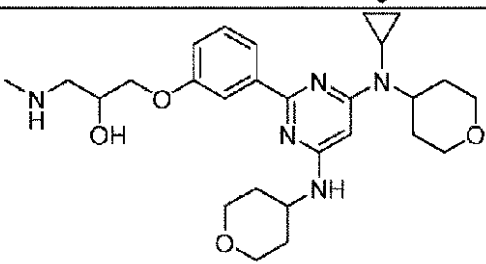
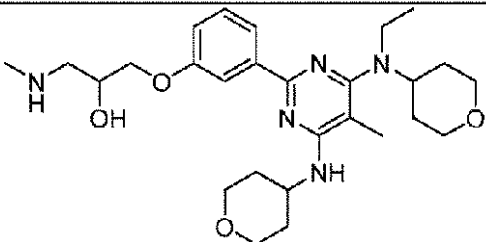
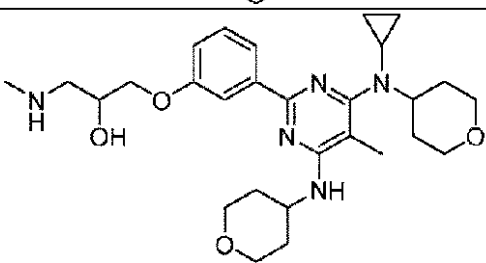
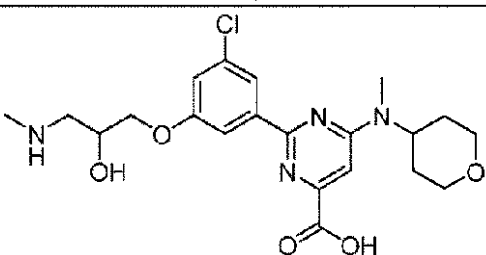
10

20

30

40

【表 1 2 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 603-1a       |    | 453.3           |
| 604-1a       |    | 486.3           |
| 605-1a       |   | 498.5           |
| 606-1a       |  | 500.4           |
| 607-1a       |  | 512.4           |
| 608-1a       |  | 451.3           |

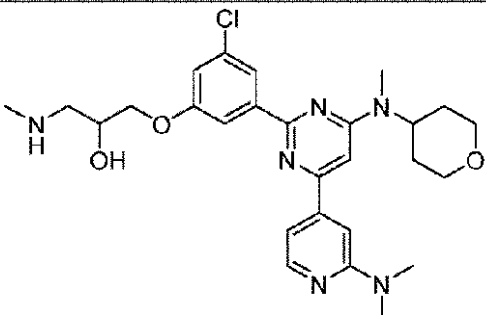
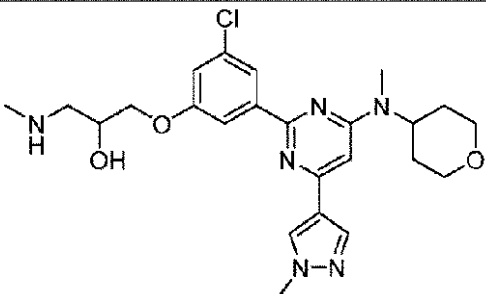
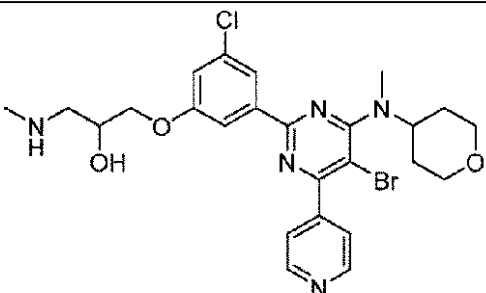
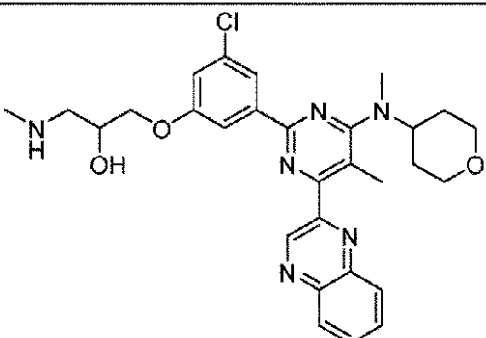
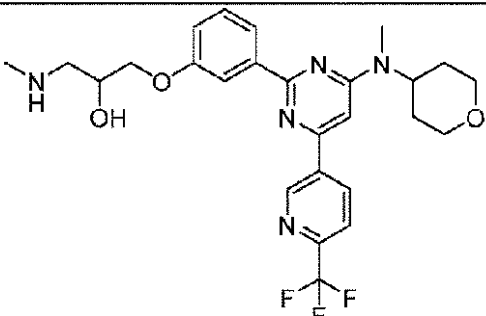
10

20

30

40

【表 1 2 5】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 609-1a |    | 527.3           |
| 610-1a |    | 487.3           |
| 611-1a |   | 564.2           |
| 612-1a |  | 548.8           |
| 613-1a |  | 518.2           |

【 0 2 7 9 】

【表 1 2 6】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 614-1a       |     | 541.3           |
| 615-1a       |     | 456.4           |
| 616-1a       |     | 499.9           |
| 617-1a       |     | 487.3           |
| 618-1a       |     | 486.9           |

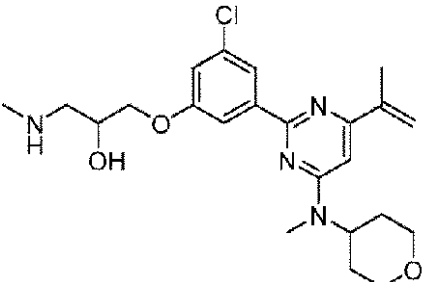
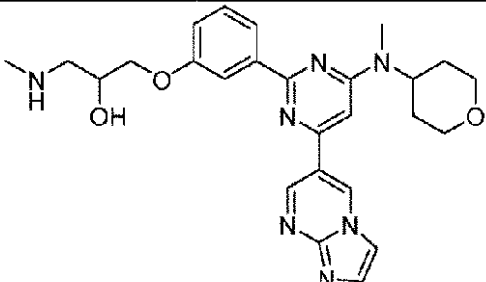
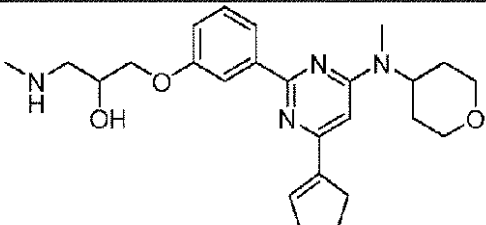
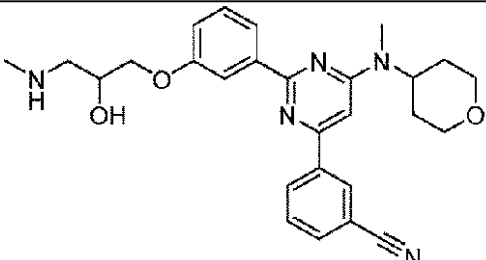
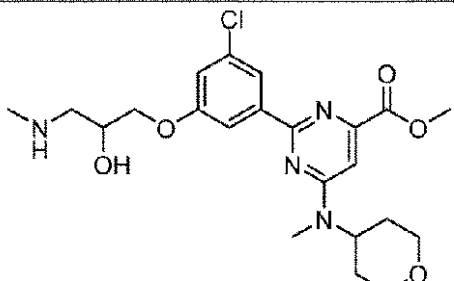
10

20

30

40

【表 1 2 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 619-1a       |    | 447.2           |
| 620-1a       |    | 490.2           |
| 621-1a       |   | 439.2           |
| 622-1a       |  | 473.9           |
| 623-1a       |  | 465.1           |

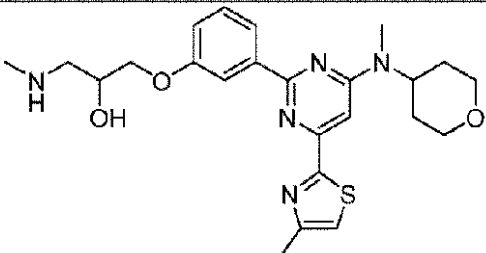
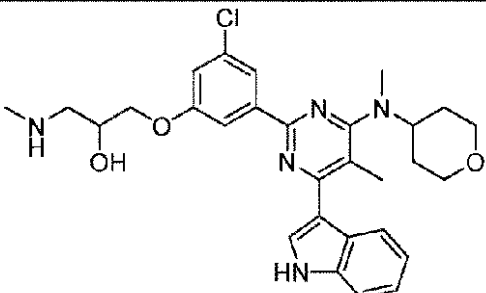
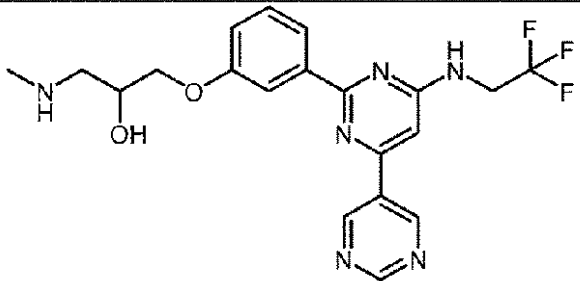
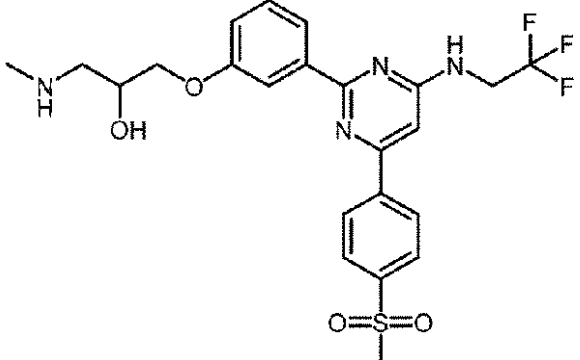
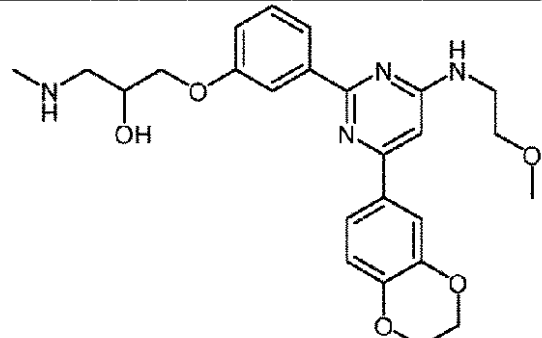
10

20

30

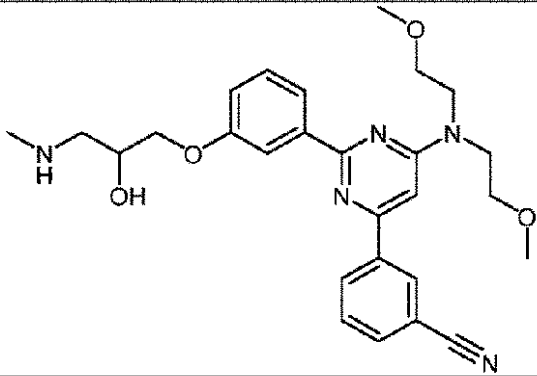
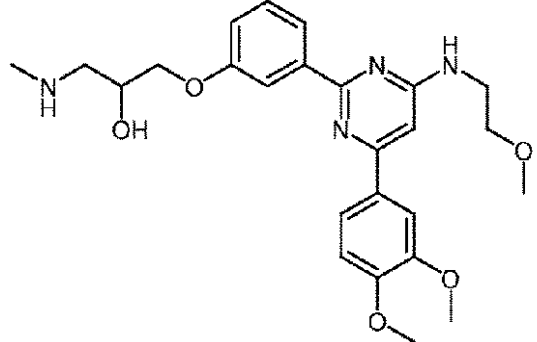
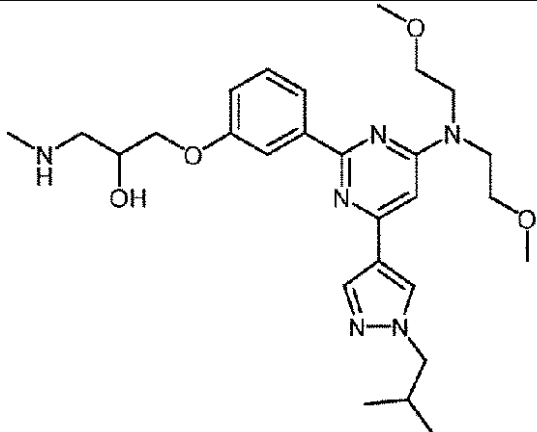
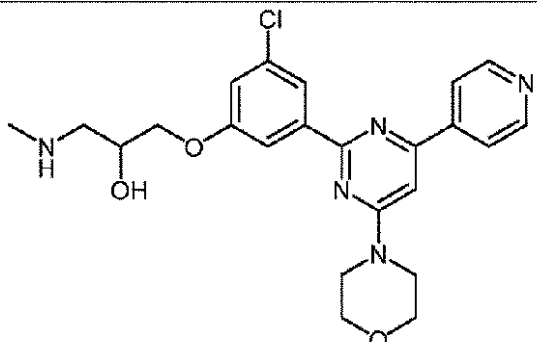
40

【表 1 2 8】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 624-1a       |    | 470.0           |
| 625-1a       |    | 536.3           |
| 626-1a       |   | 435.1           |
| 627-1a       |  | 511.0           |
| 628-1a       |  | 467.3           |

【 0 2 8 2】

【表 1 2 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 629-1a       |    | 491.9           |
| 630-1a       |   | 469.3           |
| 631-1a       |  | 512.9           |
| 632-1a       |  | 456.3           |

10

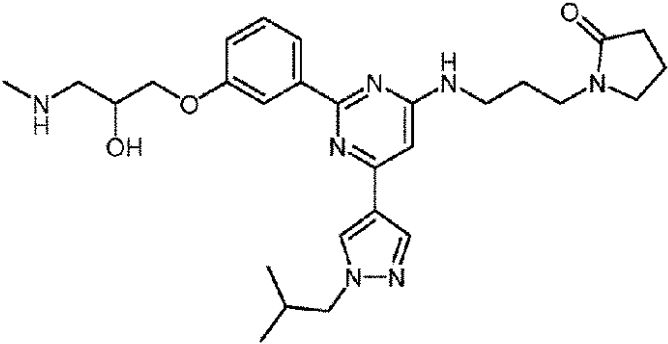
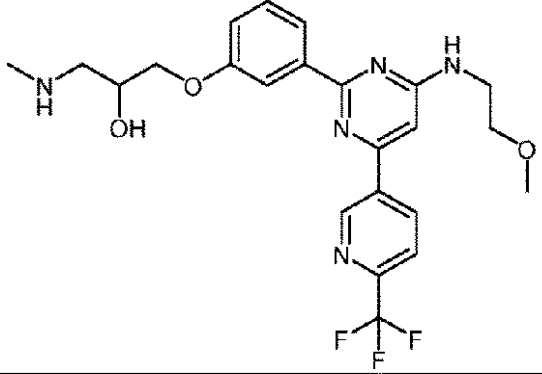
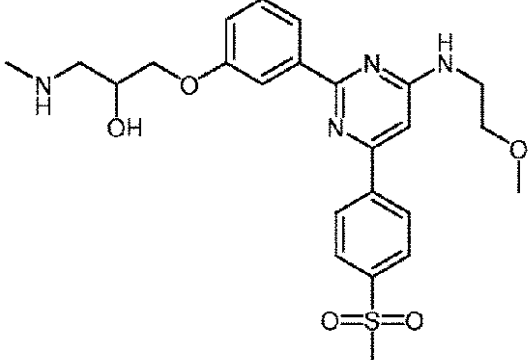
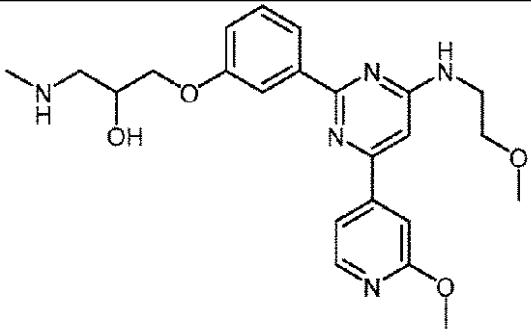
20

30

40



【表 1 3 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 635-1a       |   | 522.2           |
| 636-1a       |   | 477.9           |
| 637-1a       |  | 486.9           |
| 638-1a       |  | 440.0           |

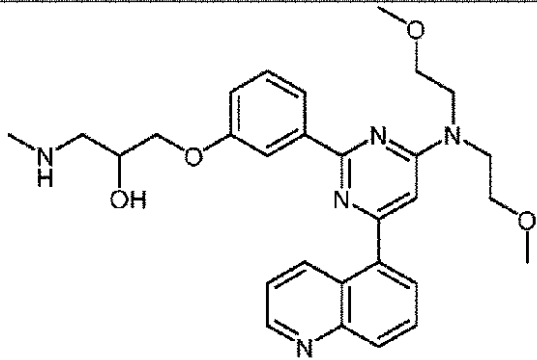
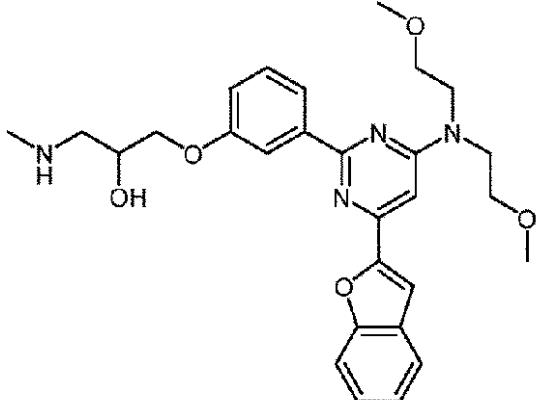
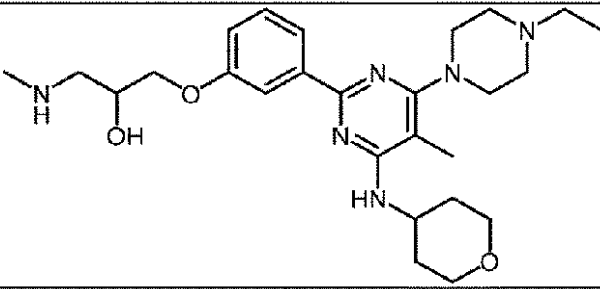
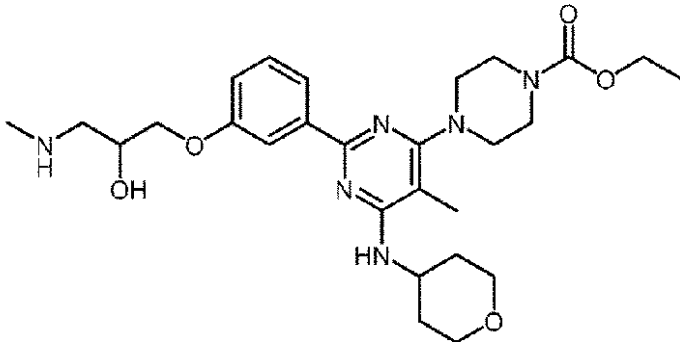
10

20

30

40

【表 1 3 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                      |                 |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                  | LC-MS m/z (M+H) |
| 639-1a       |     | 518.9           |
| 640-1a       |    | 506.8           |
| 641-1a       |   | 485.4           |
| 642-1a       |  | 529.4           |

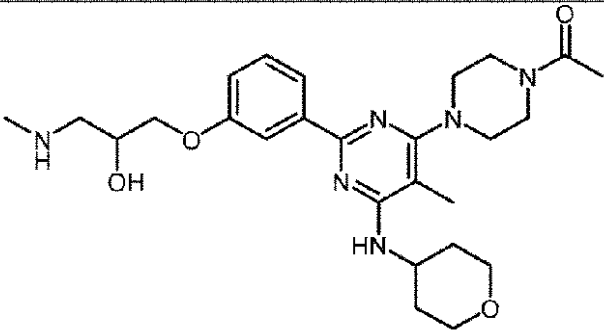
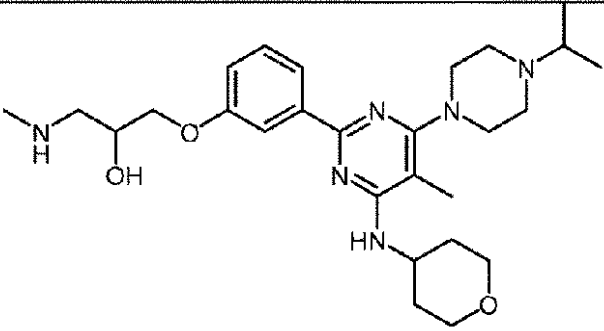
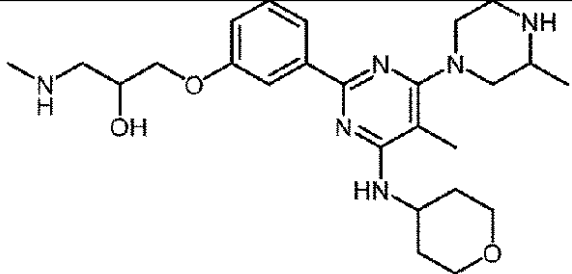
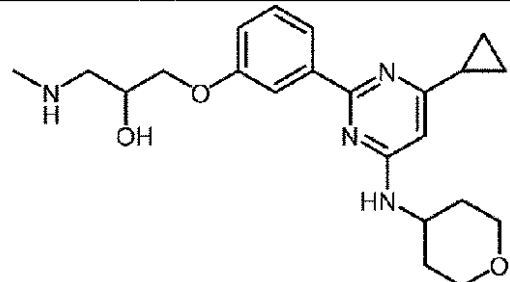
10

20

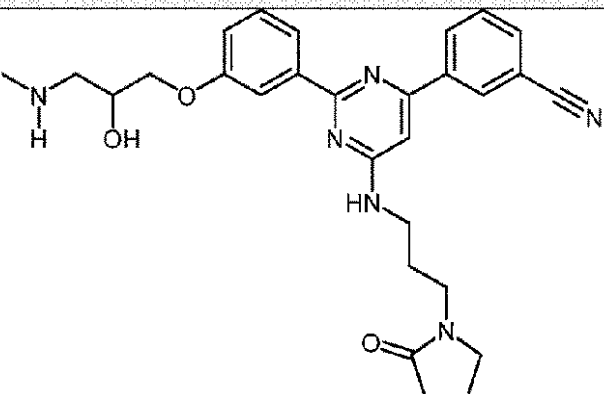
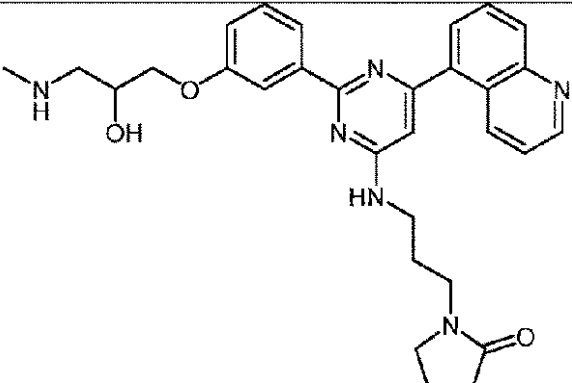
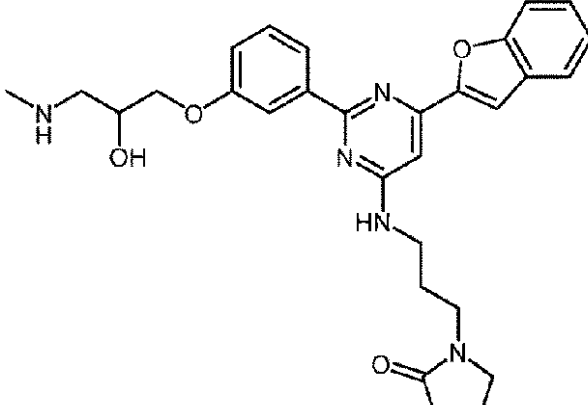
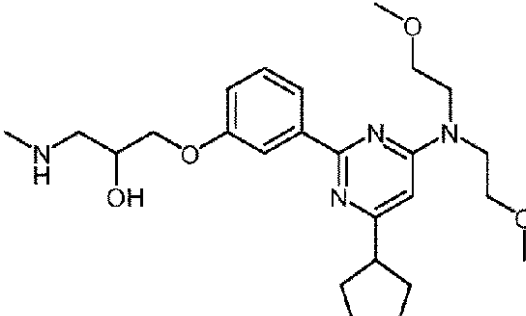
30

40

【表 1 3 2】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 643-1a       |    | 499.4           |
| 644-1a       |   | 499.4           |
| 645-1a       |  | 471.4           |
| 646-1a       |  | 399.3           |

【表 1 3 3】

| #      | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 647-1a |    | 501.2           |
| 648-1a |   | 527.2           |
| 649-1a |  | 515.8           |
| 650-1a |  | 458.9           |

10

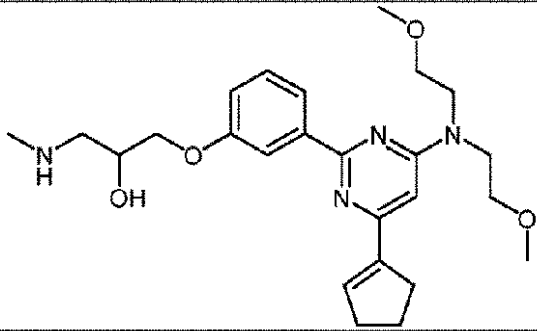
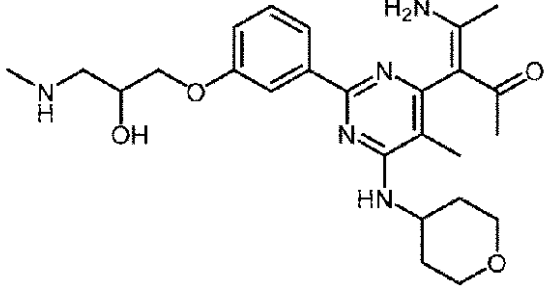
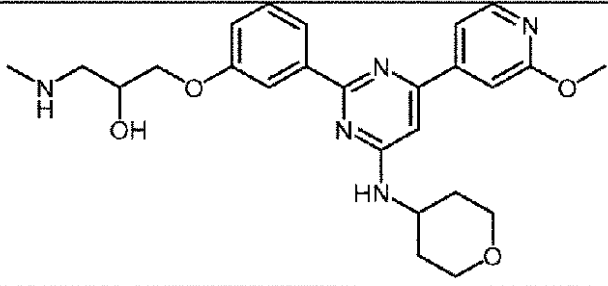
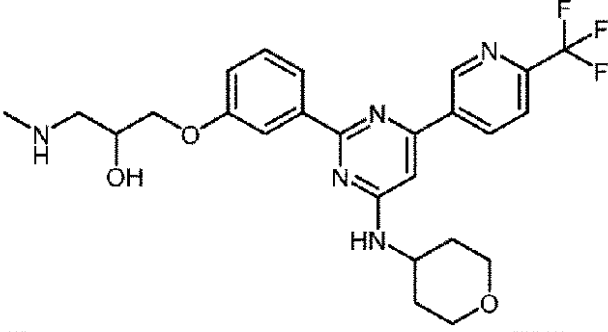
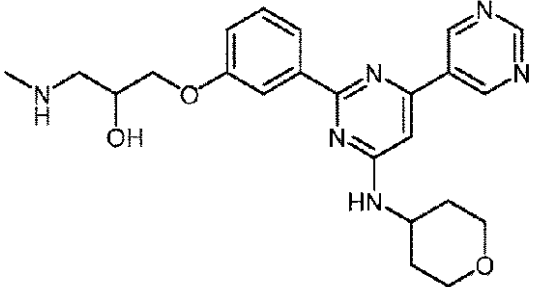
20

30

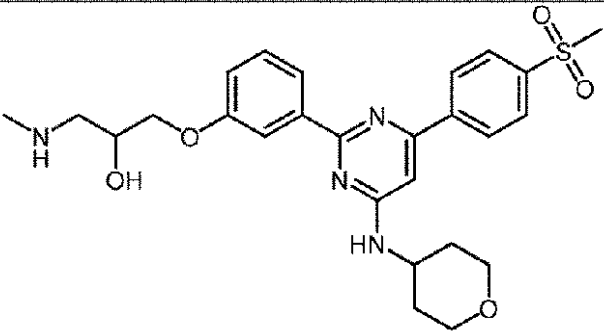
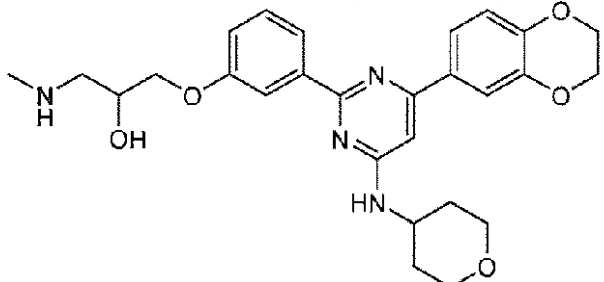
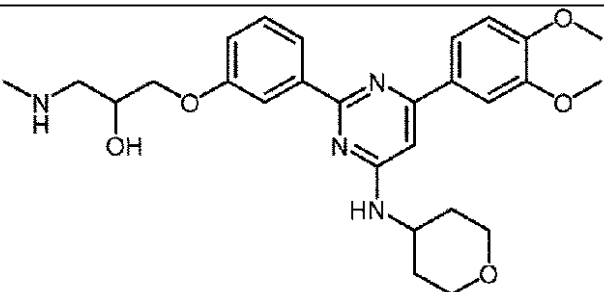
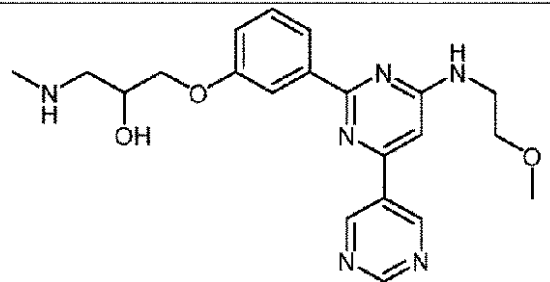
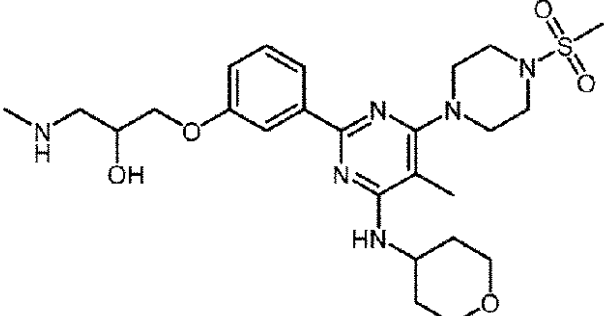
40

【 0 2 8 7 】

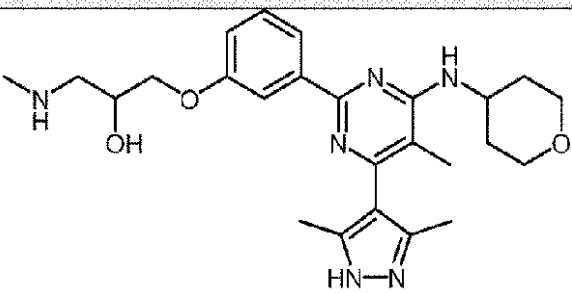
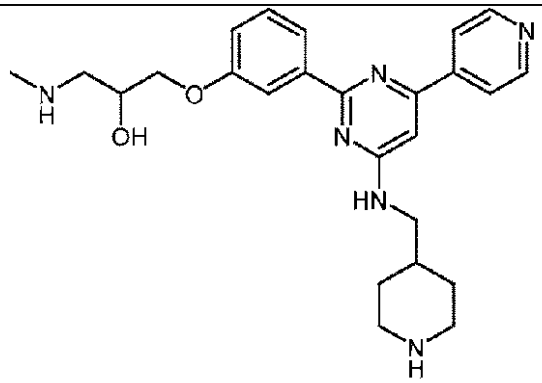
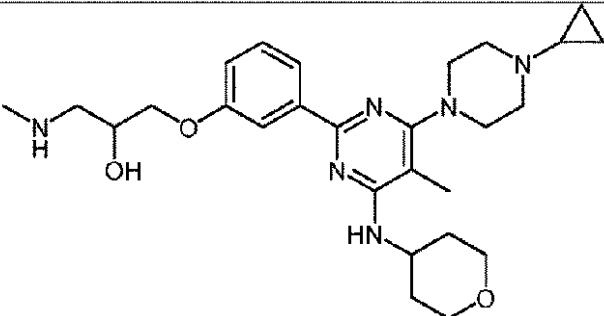
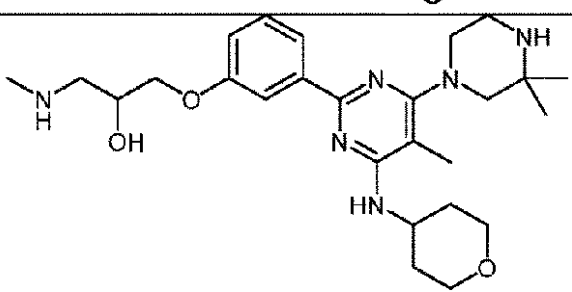
【表 1 3 4】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 651-1a       |    | 456.9           |
| 652-1a       |    | 470.4           |
| 653-1a       |  | 466.0           |
| 654-1a       |  | 503.9           |
| 655-1a       |  | 437.0           |

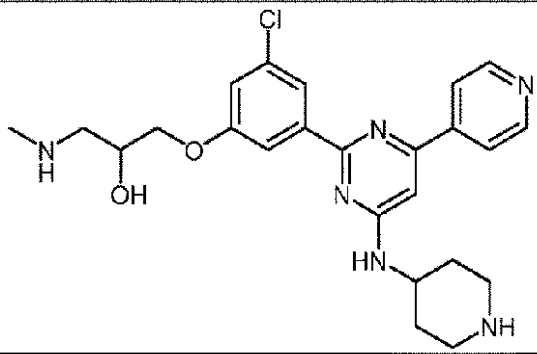
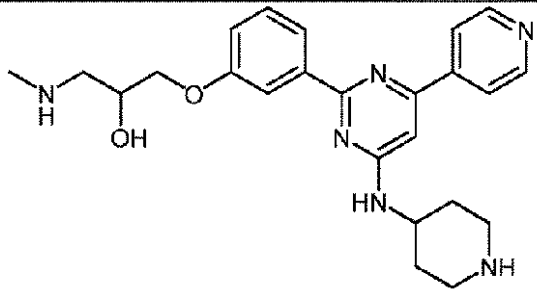
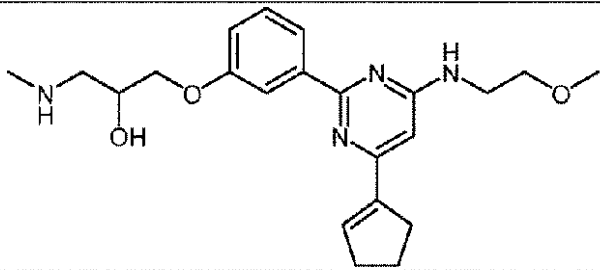
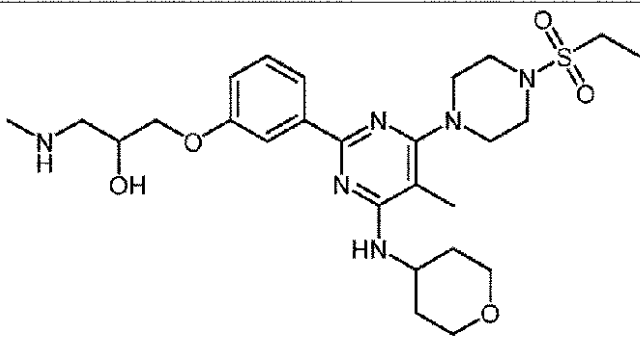
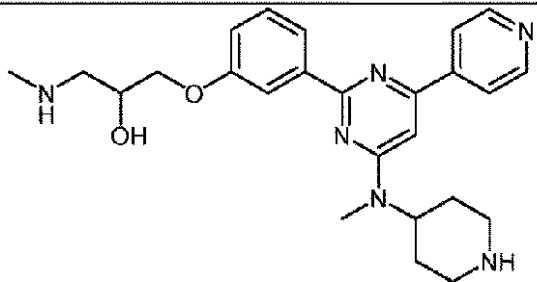
【表 1 3 5】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 656-1a       |    | 512.9           |
| 657-1a       |    | 492.9           |
| 658-1a       |  | 494.9           |
| 659-1a       |  | 410.9           |
| 660-1a       |  | 535.3           |

【表 1 3 6】

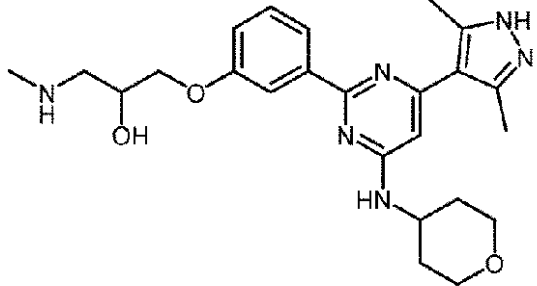
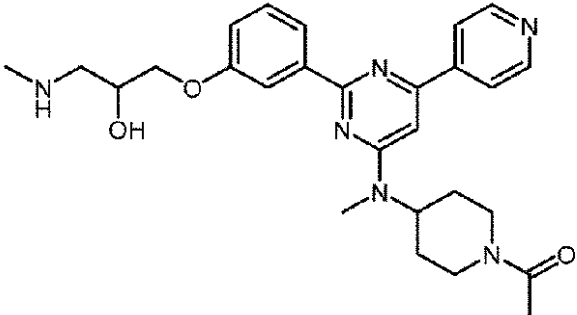
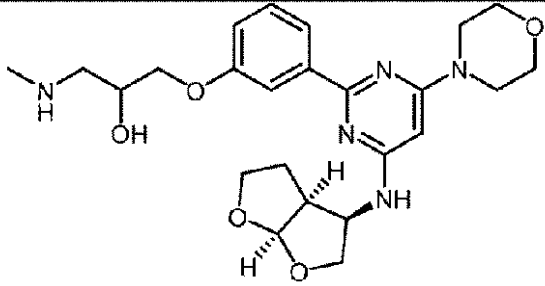
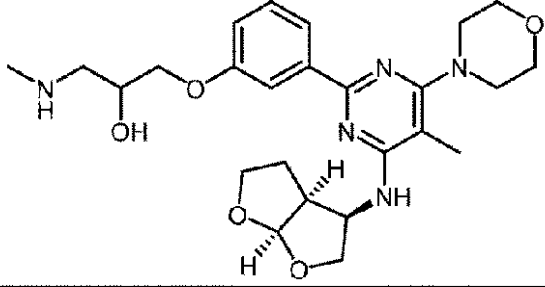
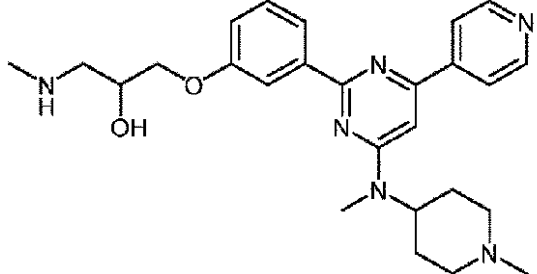
| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 661-1a       |    | 467.4           |
| 662-1a       |   | 449.0           |
| 663-1a       |  | 497.4           |
| 664-1a       |  | 485.4           |

【表 1 3 7】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                      |                 |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                  | LC-MS m/z (M+H) |
| 665-1a       |     | 469.3           |
| 666-1a       |    | 435.4           |
| 667-1a       |   | 398.9           |
| 668-1a       |  | 549.3           |
| 669-1a       |   | 449.0           |



【表 1 3 8】

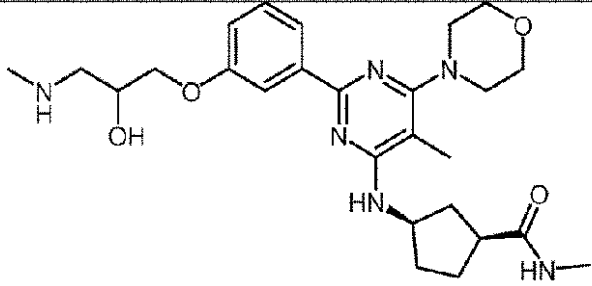
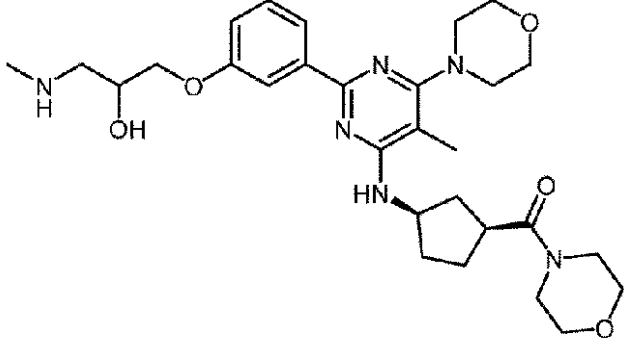
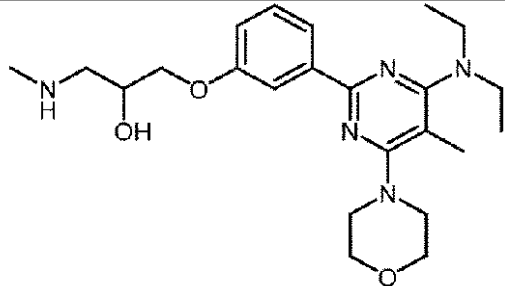
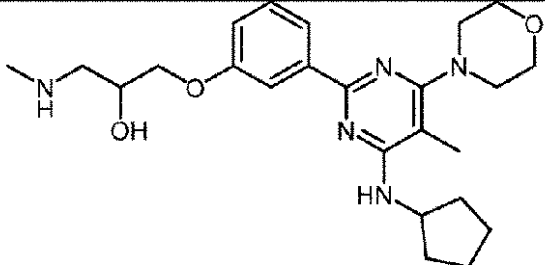
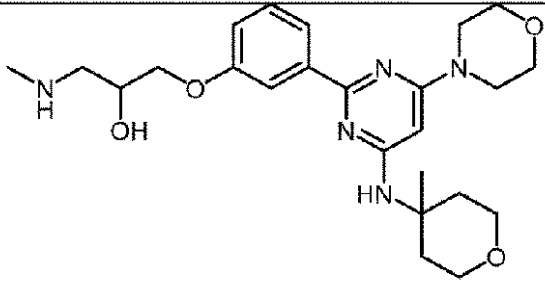
| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 670-1a       |    | 453.4           |
| 671-1a       |    | 491.0           |
| 672-1a       |   | 472.3           |
| 673-1a       |  | 486.3           |
| 674-1a       |  | 463.0           |

【表 1 3 9】

| 表1B. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 675-1a       |     | 467.4           |
| 676-1a       |     | 416.4           |
| 677-1a       |     | 528.2           |
| 678-1a       |     | 481.0           |
| 679-1a       |     | 458.0           |

【 0 2 9 3 】

【表 1 4 0】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 680-1a       |    | 499.4           |
| 681-1a       |   | 555.4           |
| 682-1a       |  | 430.3           |
| 683-1a       |  | 442.3           |
| 684-1a       |  | 458.3           |

10

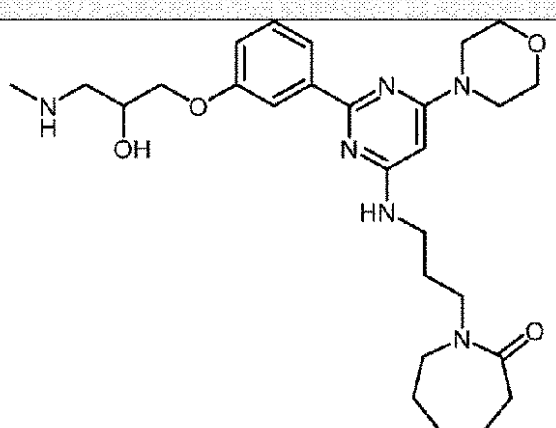
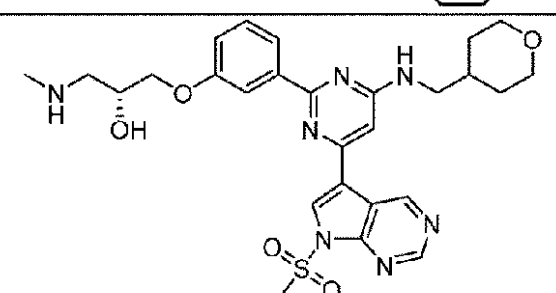
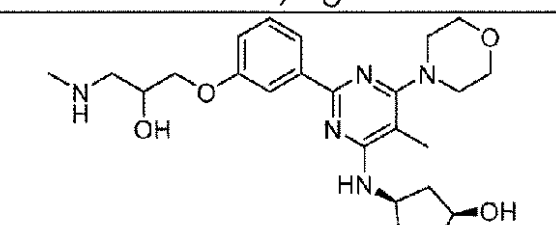
20

30

40

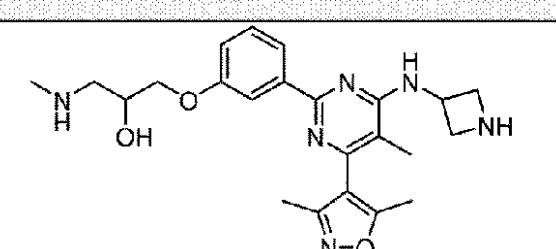
【 0 2 9 4】

【表 1 4 1】

| 表1B. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 685-1a       |    | 513.3           |
| 686-1a       |   | 567.8           |
| 687-1a       |  | 458.3           |

【 0 2 9 5】

【表 1 4 2】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 1-3          |  | 439.00          |

10

20

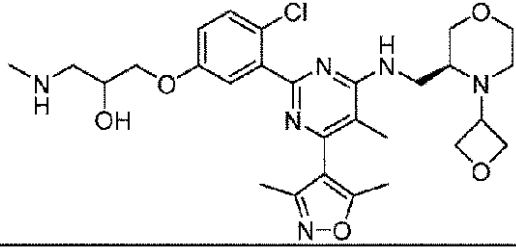
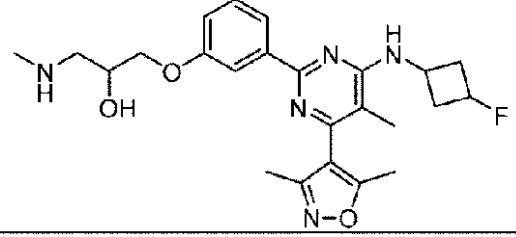
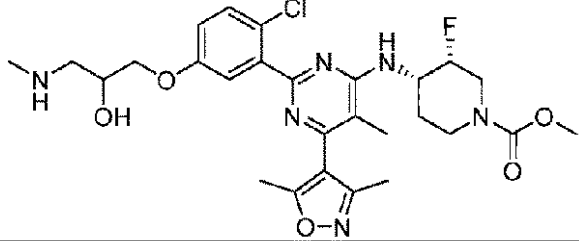
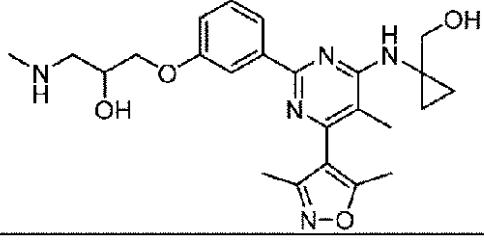
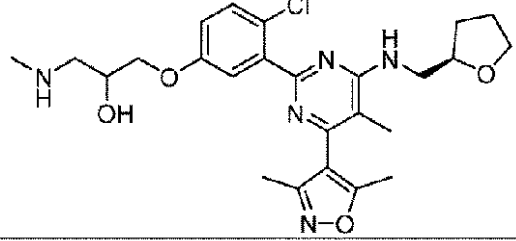
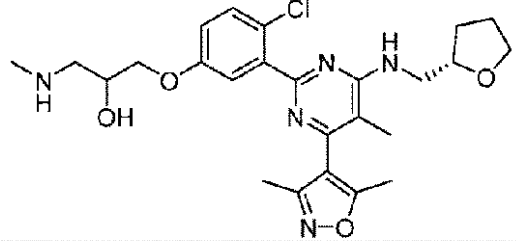
30

40

50

【 0 2 9 6 】

【 表 1 4 3 】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 2-3          |    | 573.20          |
| 3-3          |    | 456.00          |
| 4-3          |   | 577.00          |
| 5-3          |  | 454.20          |
| 6-3          |  | 502.20          |
| 7-3          |  | 502.20          |

10

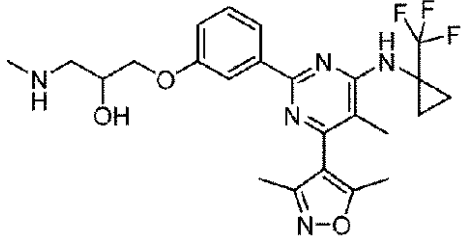
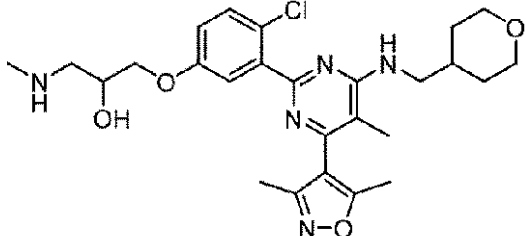
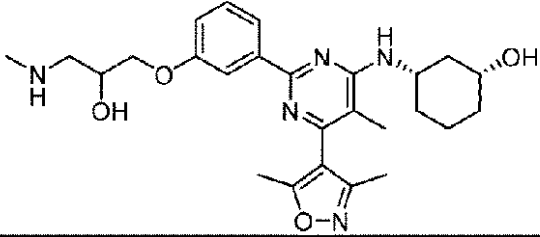
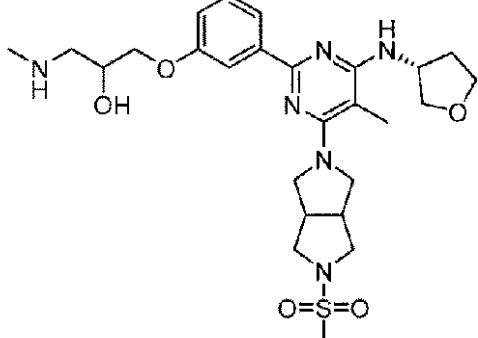
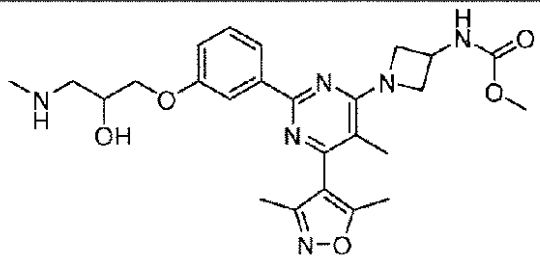
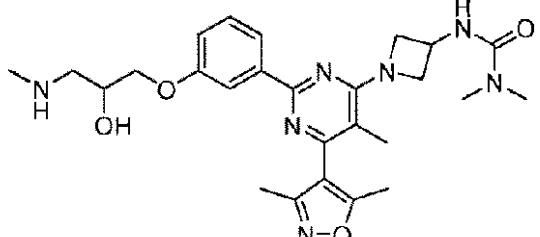
20

30

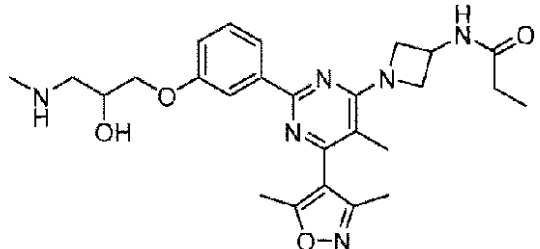
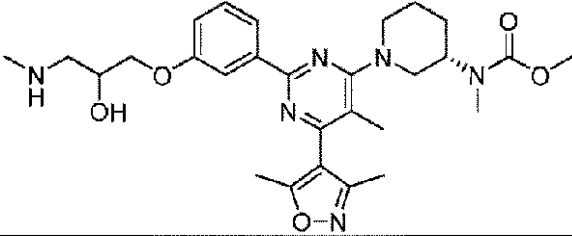
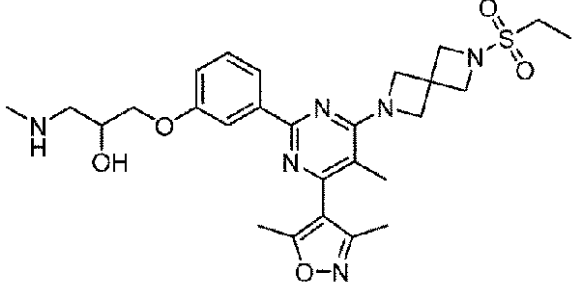
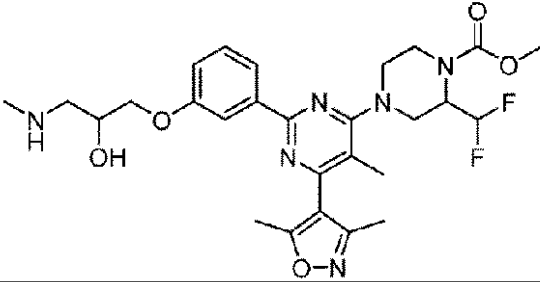
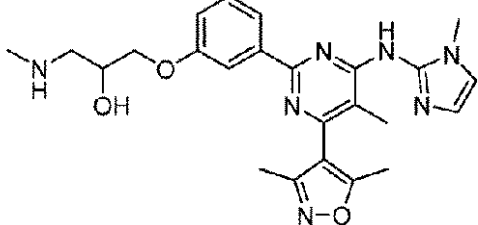
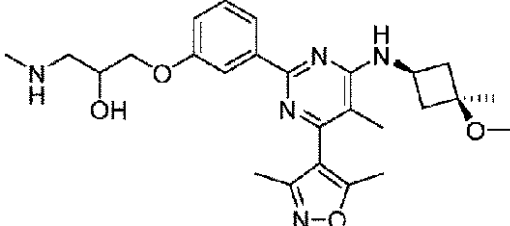
40

【 0 2 9 7 】

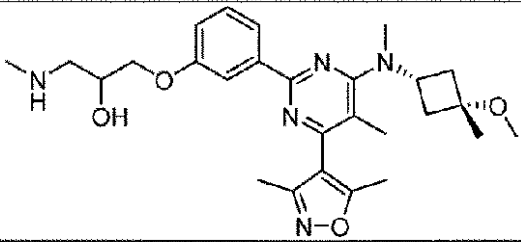
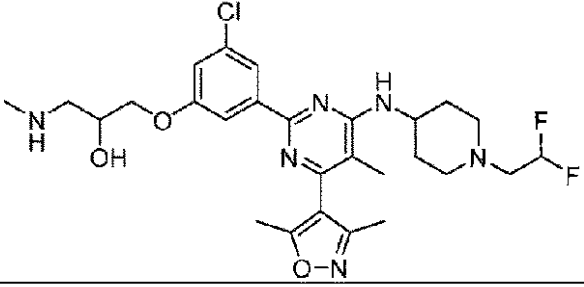
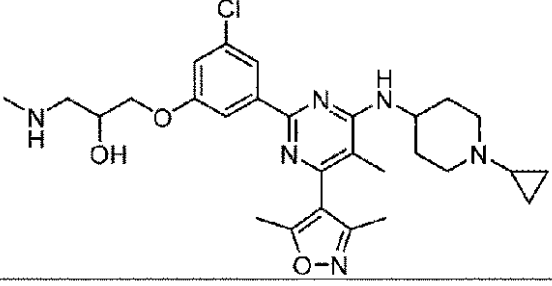
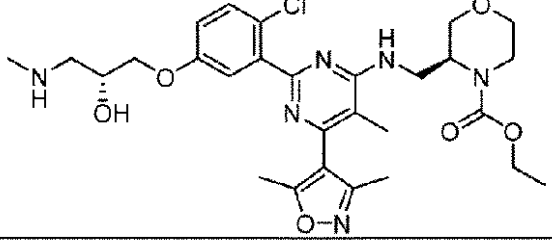
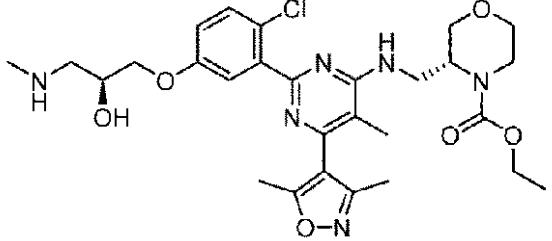
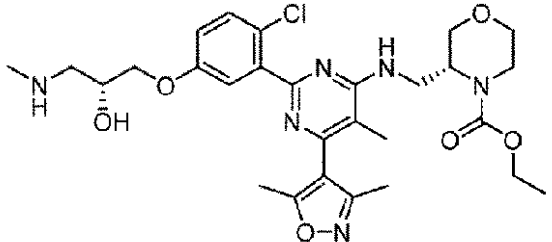
【表 1 4 4】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 8-3          |    | 492.30          |
| 9-3          |    | 516.30          |
| 10-3         |   | 482.00          |
| 11-3         |  | 547.2           |
| 12-3         |  | 497.20          |
| 13-3         |  | 510.20          |

【表 1 4 5】

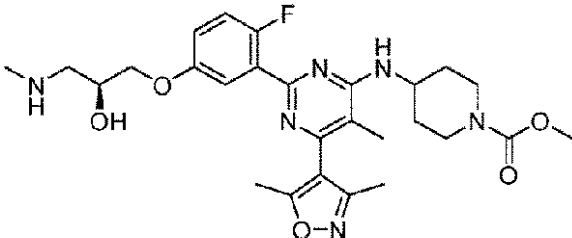
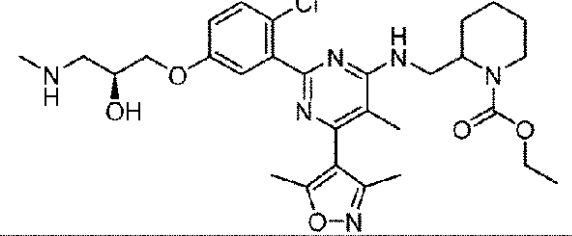
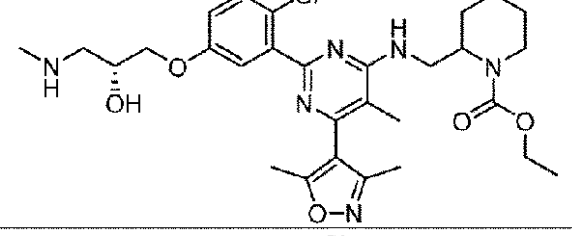
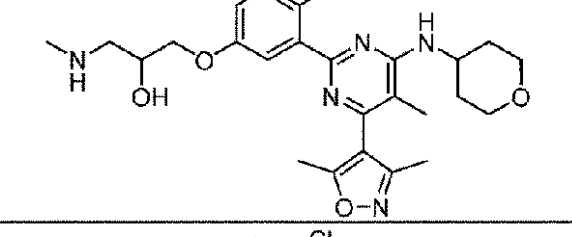
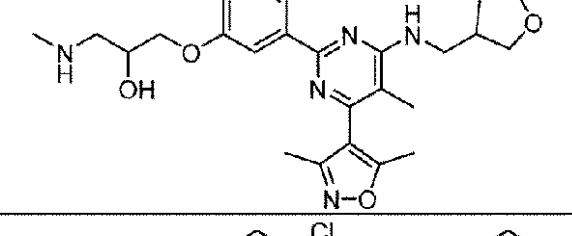
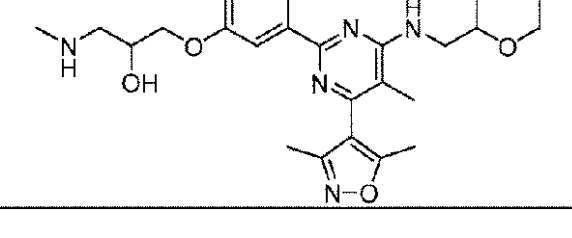
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 14-3         |    | 495.10          |
| 15-3         |    | 539.30          |
| 16-3         |   | 557.30          |
| 17-3         |  | 560.90          |
| 18-3         |  | 464.30          |
| 19-3         |  | 482.30          |

【表 1 4 6】

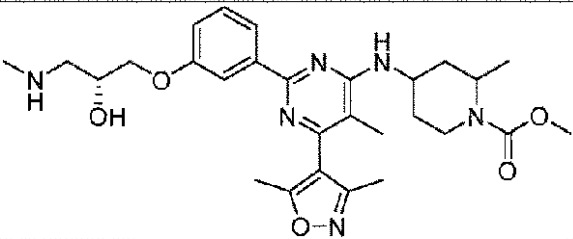
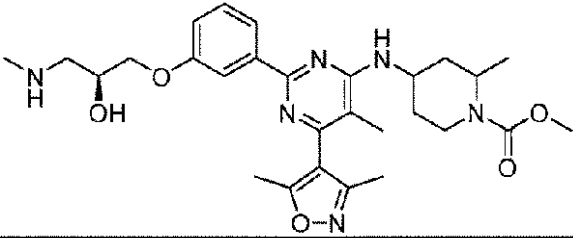
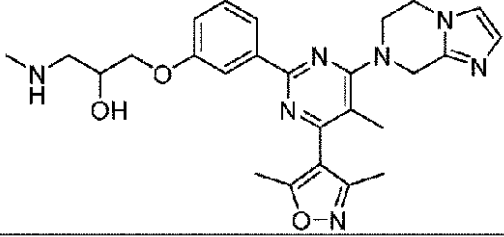
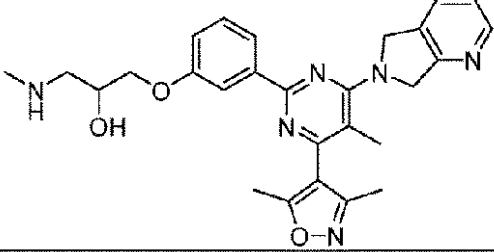
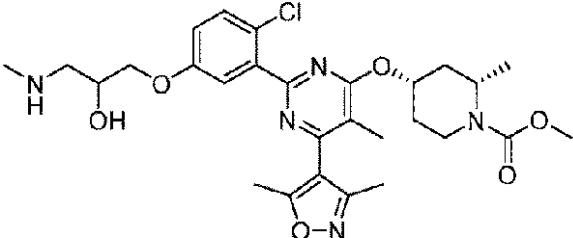
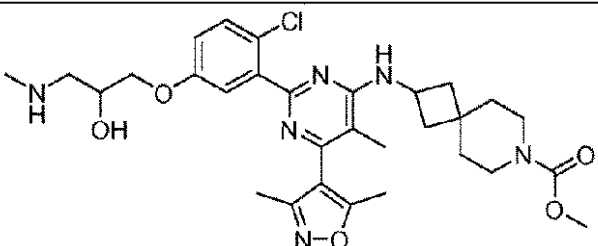
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 20-3         |    | 496.30          |
| 21-3         |    | 565.30          |
| 22-3         |   | 541.30          |
| 23-3         |  | 589.30          |
| 24-3         |  | 589.20          |
| 25-3         |  | 589.30          |



【表 1 4 7】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 26-3         |    | 543.20          |
| 27-3         |    | 587.30          |
| 28-3         |   | 587.30          |
| 29-3         |  | 502.20          |
| 30-3         |  | 502.20          |
| 31-3         |  | 516.30          |

【表 1 4 8】

| #    | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 32-3 |    | 539.30          |
| 33-3 |    | 539.30          |
| 34-3 |   | 490.00          |
| 35-3 |  | 487.00          |
| 36-3 |  | 574.20          |
| 37-3 |  | 599.00          |

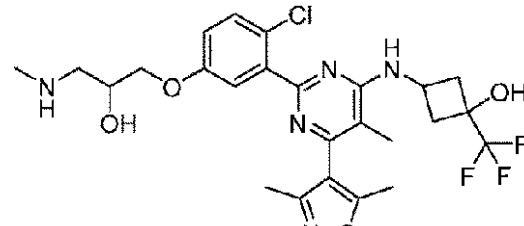
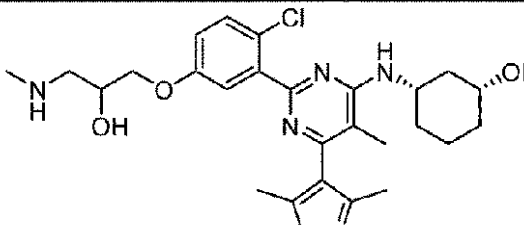
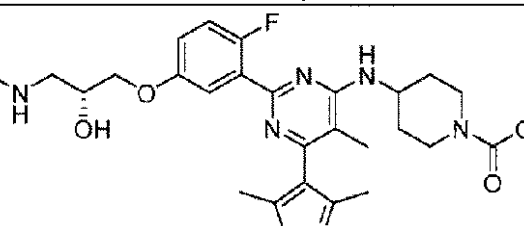
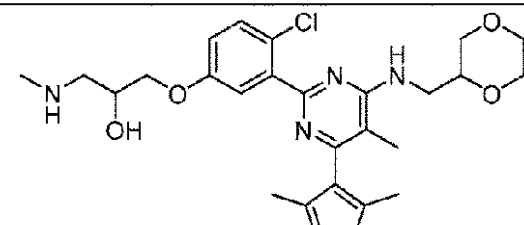
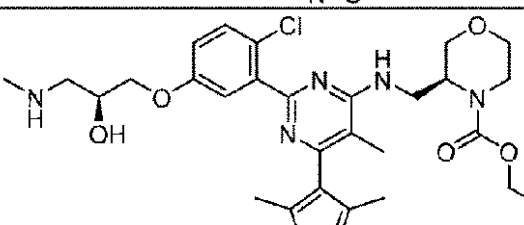
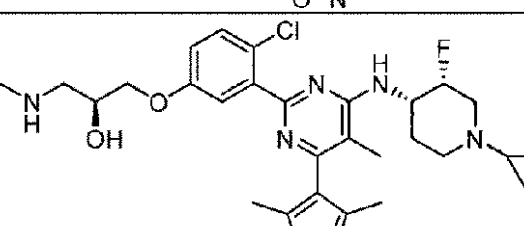
10

20

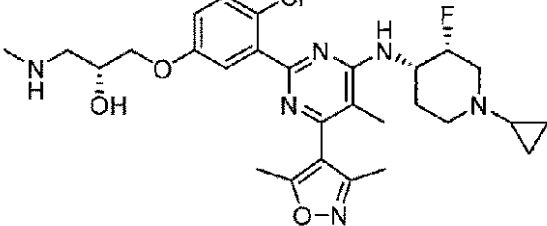
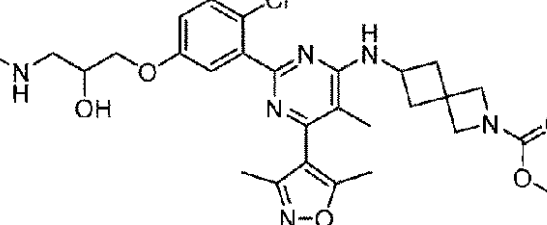
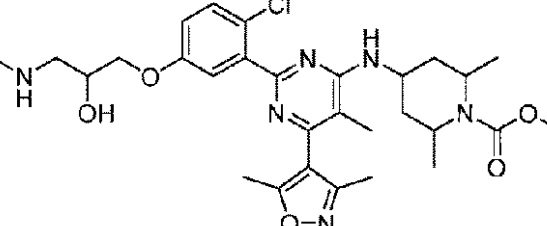
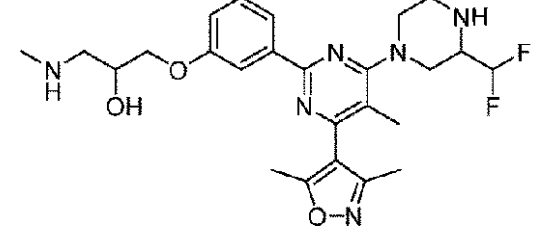
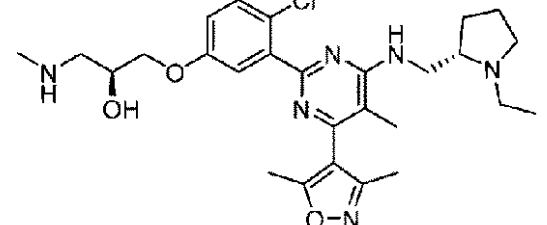
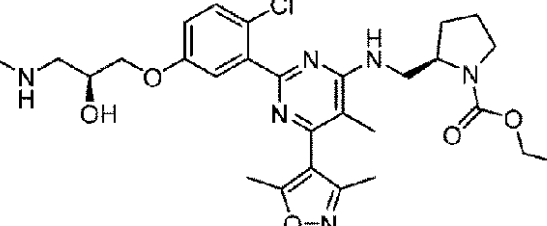
30

40

【表 1 4 9】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 38-3         |    | 556.00          |
| 39-3         |    | 516.30          |
| 40-3         |   | 543.30          |
| 41-3         |  | 518.00          |
| 42-3         |  | 589.20          |
| 43-3         |  | 559.20          |

【表 150】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 44-3         |    | 559.20          |
| 45-3         |    | 571.00          |
| 46-3         |   | 586.90          |
| 47-3         |  | 503.00          |
| 48-3         |  | 529.00          |
| 49-3         |  | 573.00          |

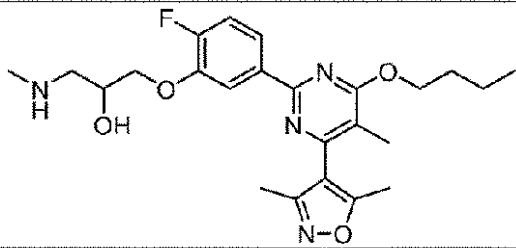
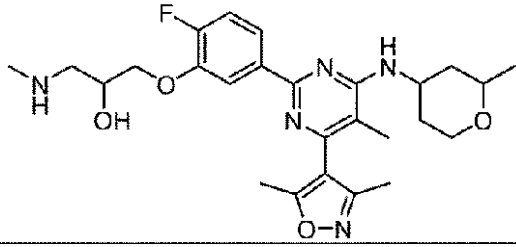
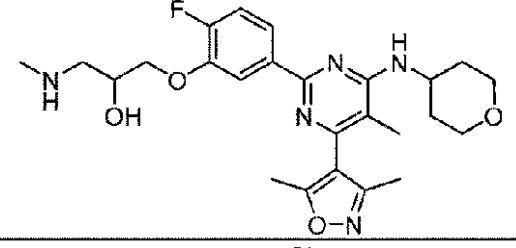
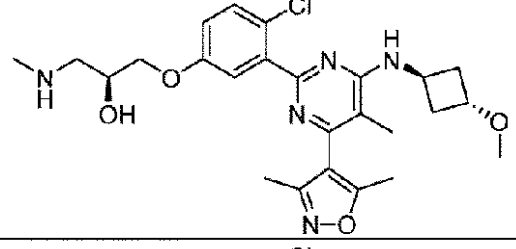
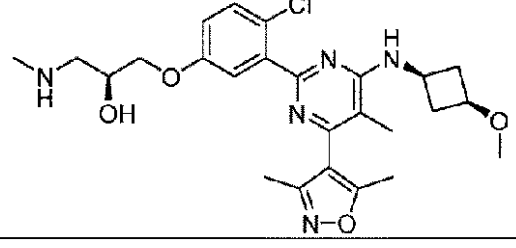
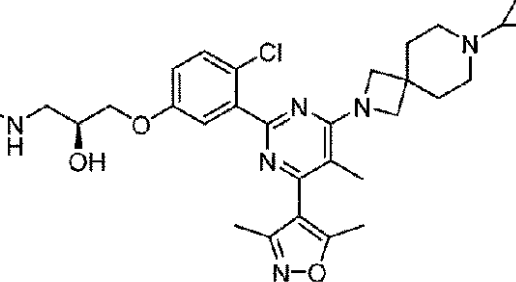
10

20

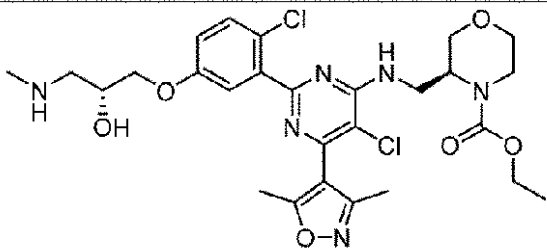
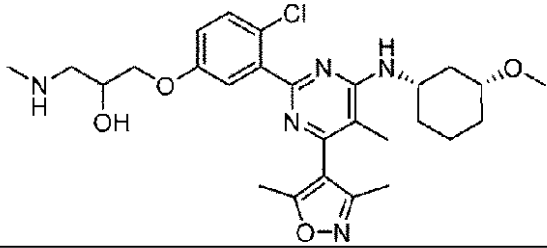
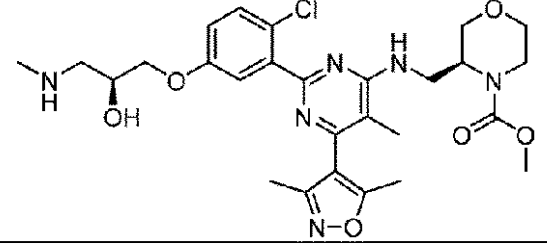
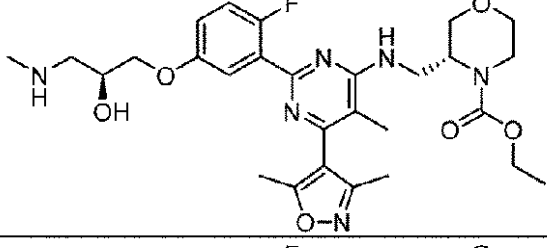
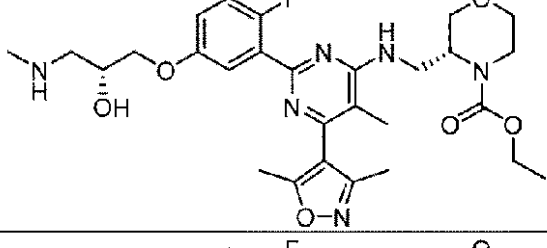
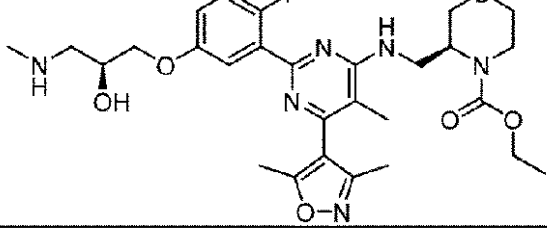
30

40

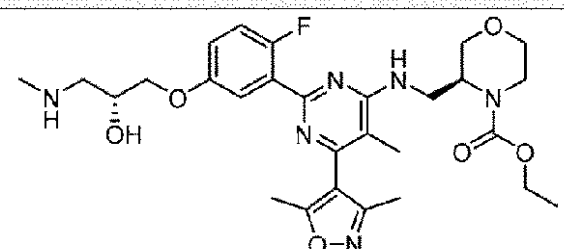
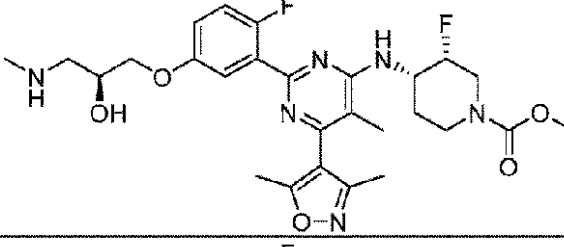
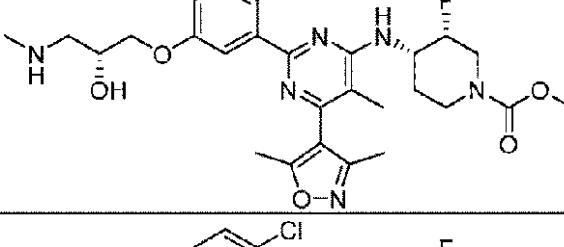
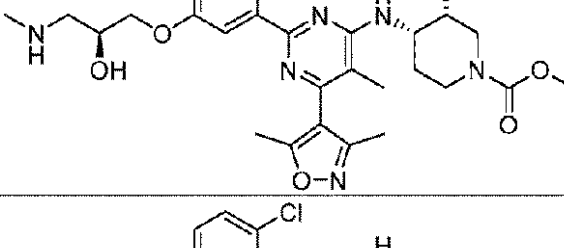
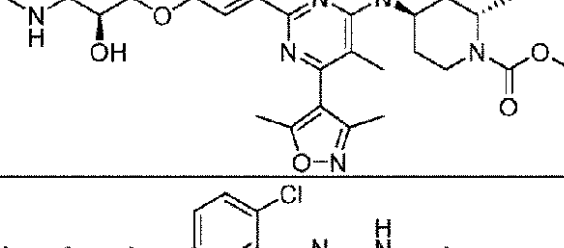
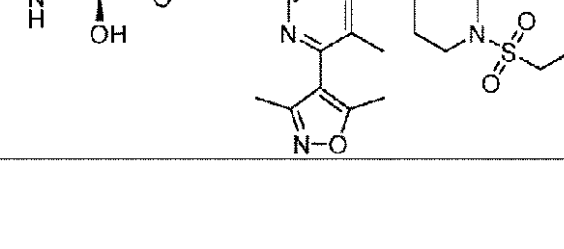
【表 1 5 1】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 50-3         |    | 459.20          |
| 51-3         |    | 500.30          |
| 52-3         |   | 486.20          |
| 53-3         |  | 502.00          |
| 54-3         |  | 502.00          |
| 55-3         |  | 567.30          |

【表 1 5 2】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 56-3         |    | 609.20          |
| 57-3         |    | 530.20          |
| 58-3         |   | 575.00          |
| 59-3         |  | 573.30          |
| 60-3         |  | 573.30          |
| 61-3         |  | 573.30          |

【表 1 5 3】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 62-3         |    | 573.30          |
| 63-3         |    | 561.00          |
| 64-3         |   | 561.00          |
| 65-3         |  | 576.90          |
| 66-3         |  | 573.00          |
| 67-3         |  | 593.20          |

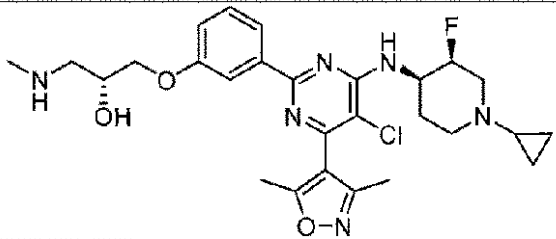
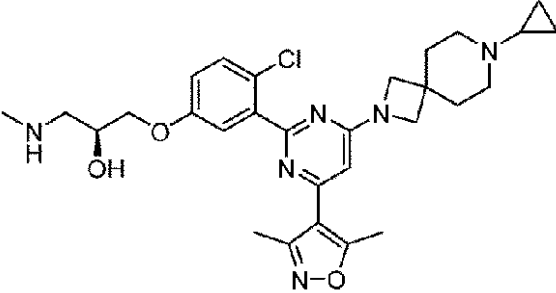
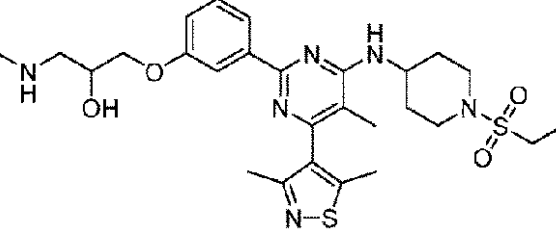
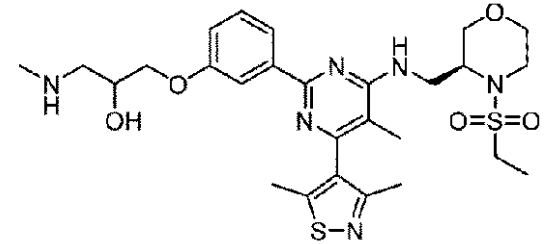
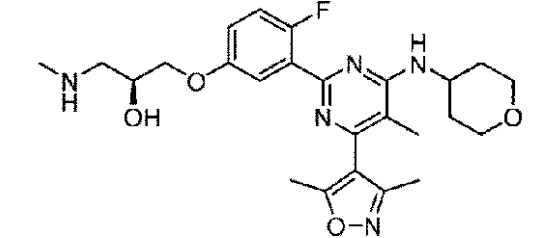
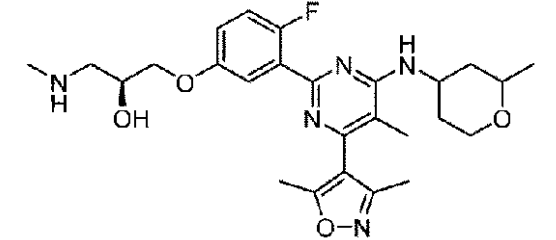
10

20

30

40

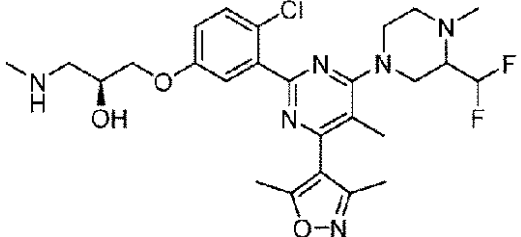
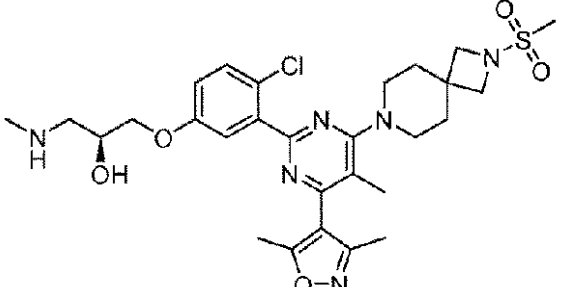
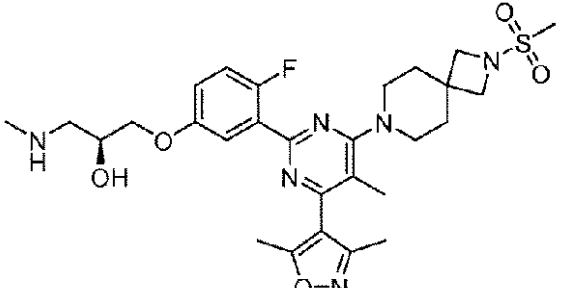
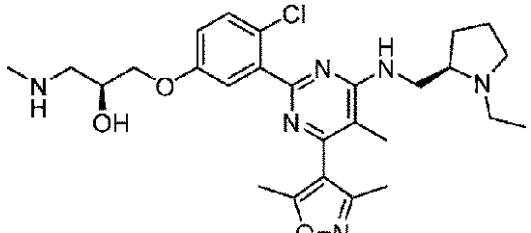
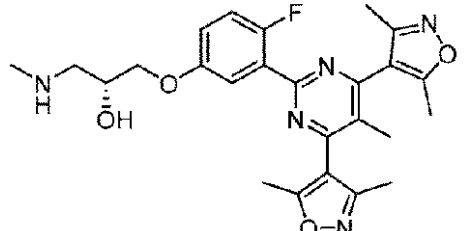
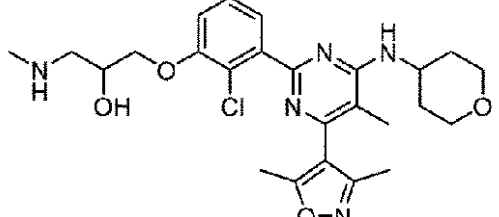
【表 1 5 4】

| #    | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 68-3 |    | 545.00          |
| 69-3 |    | 553.30          |
| 70-3 |   | 575.2           |
| 71-3 |  | 591.2           |
| 72-3 |  | 486.20          |
| 73-3 |  | 500.30          |

【0 3 0 8】



【表 1 5 5】

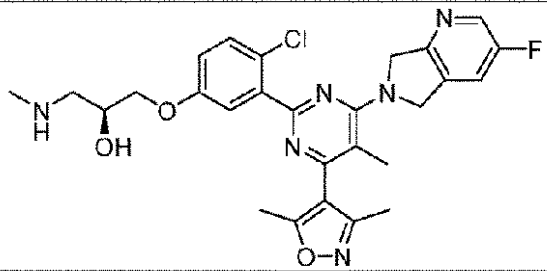
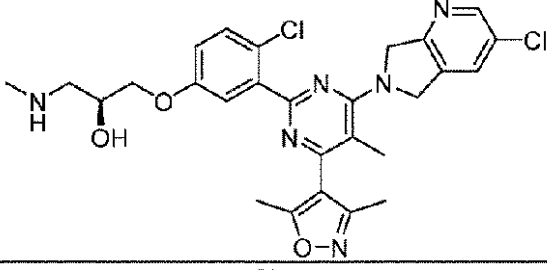
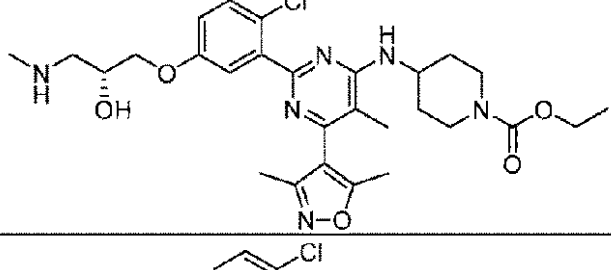
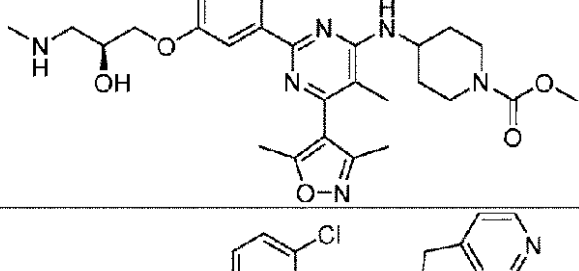
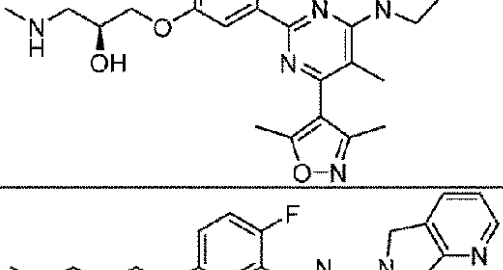
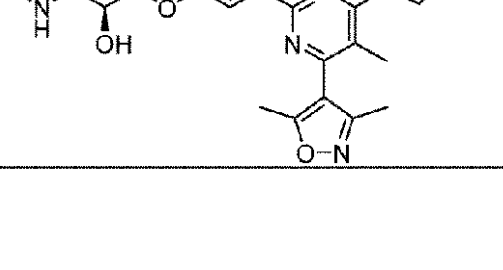
| #    | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 74-3 |    | 550.90          |
| 75-3 |    | 605.20          |
| 76-3 |   | 589.30          |
| 77-3 |  | 529.20          |
| 78-3 |  | 481.90          |
| 79-3 |  | 502.20          |

【表 1 5 6】

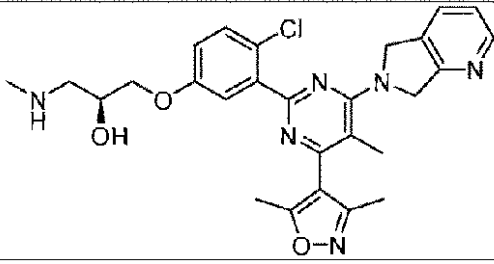
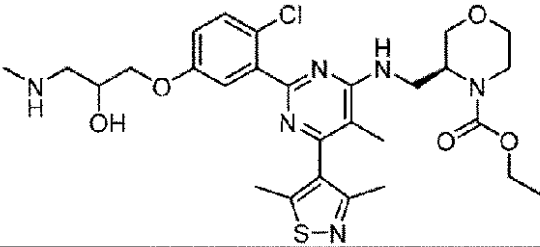
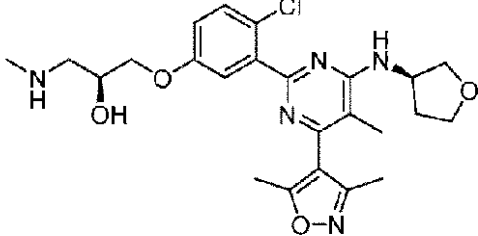
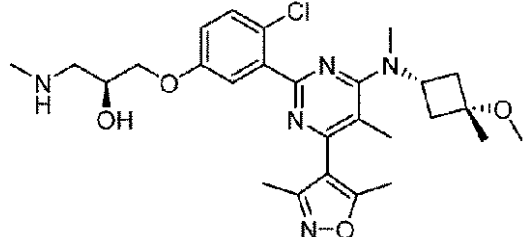
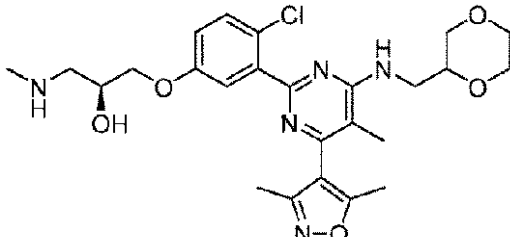
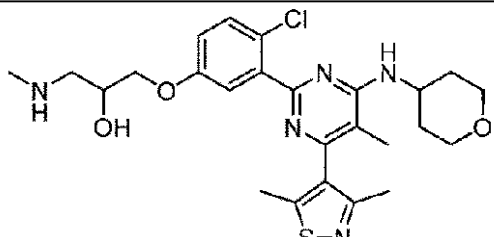
| 表1C. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 80-3         |     | 516.20          |
| 81-3         |     | 482.00          |
| 82-3         |     | 518.00          |
| 83-3         |     | 502.00          |
| 84-3         |     | 569.30          |
| 85-3         |     | 585.30          |

【 0 3 1 0 】

【表 1 5 7】

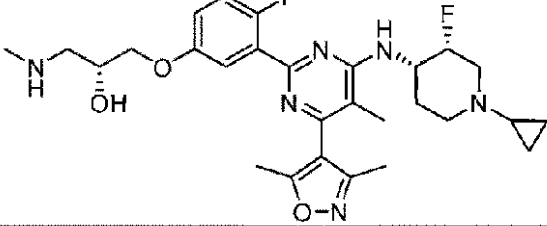
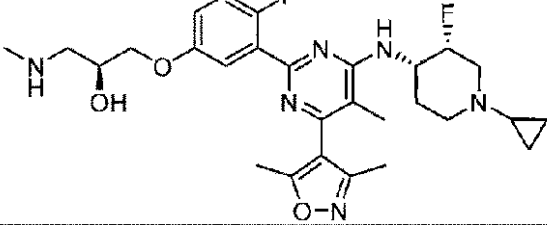
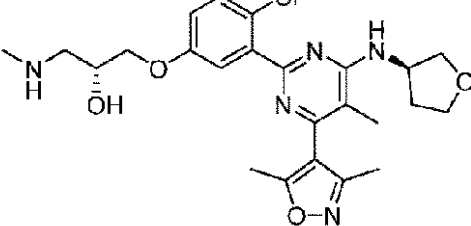
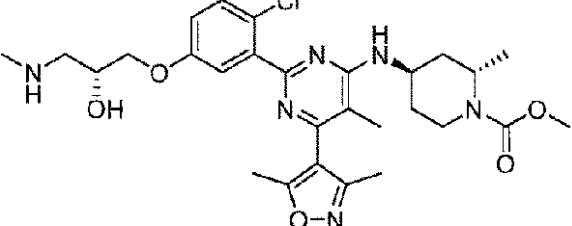
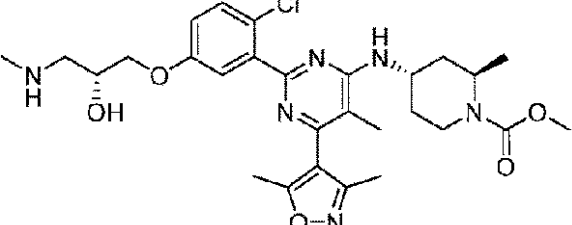
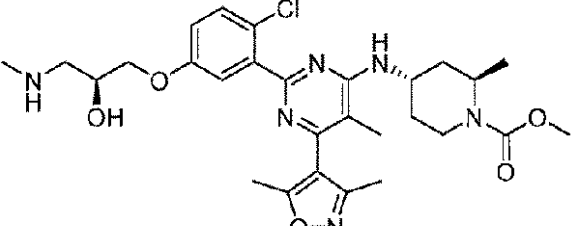
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 86-3         |    | 539.20          |
| 87-3         |    | 555.20          |
| 88-3         |   | 573.20          |
| 89-3         |  | 559.20          |
| 90-3         |  | 521.00          |
| 91-3         |  | 505.30          |

【表 1 5 8】

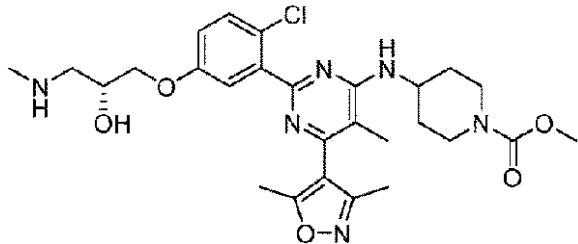
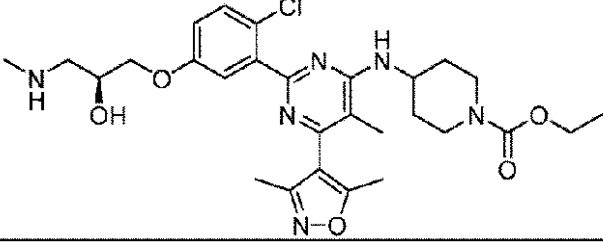
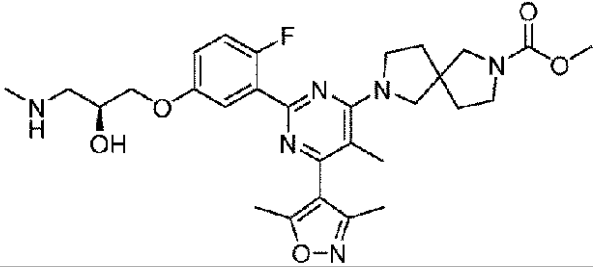
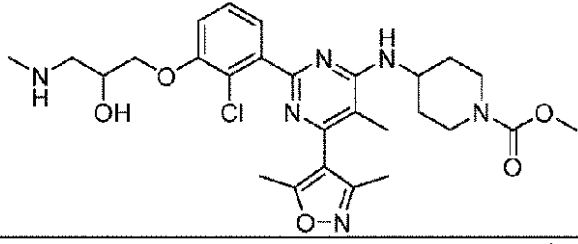
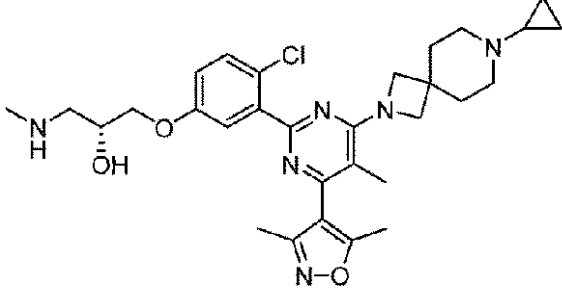
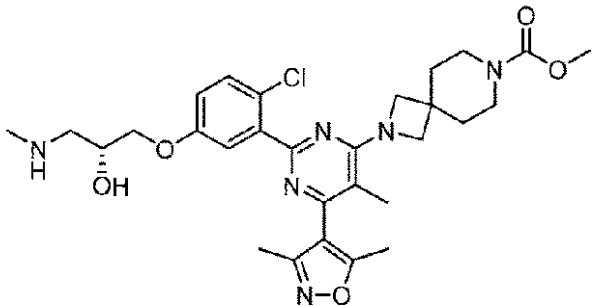
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 92-3         |    | 521.20          |
| 93-3         |    | 605.2           |
| 94-3         |   | 488.30          |
| 95-3         |  | 530.00          |
| 96-3         |  | 518.20          |
| 97-3         |  | 518.2           |

【0 3 1 2】

【表 1 5 9】

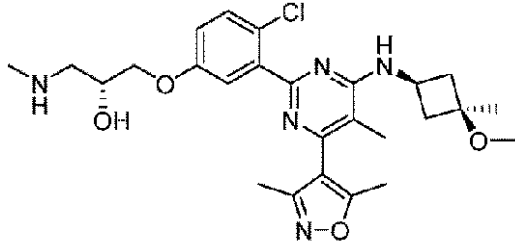
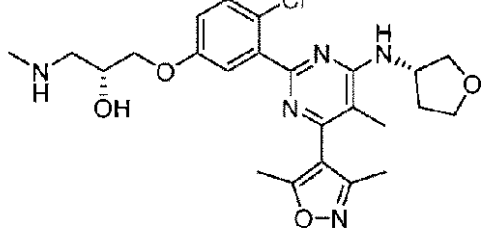
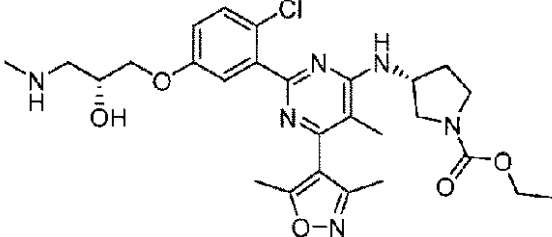
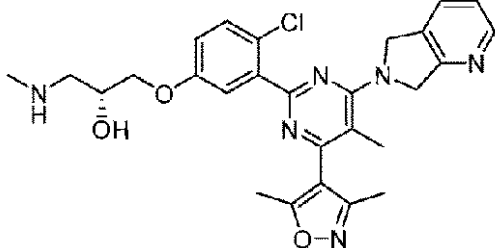
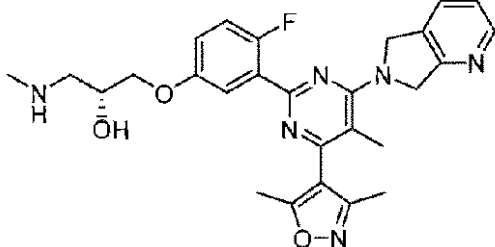
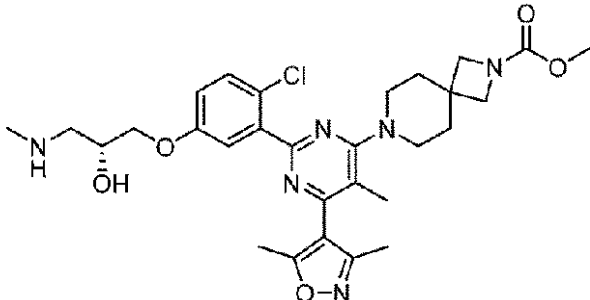
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 98-3         |    | 543.3           |
| 99-3         |    | 543.3           |
| 100-3        |   | 488             |
| 101-3        |  | 573.2           |
| 102-3        |  | 573.2           |
| 103-3        |  | 573.2           |

【表 160】

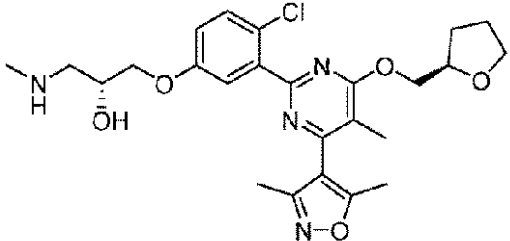
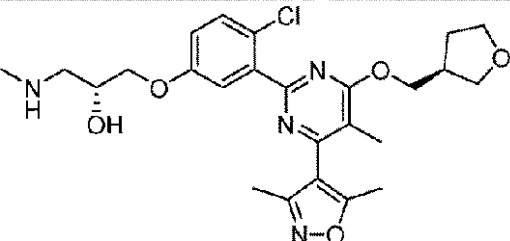
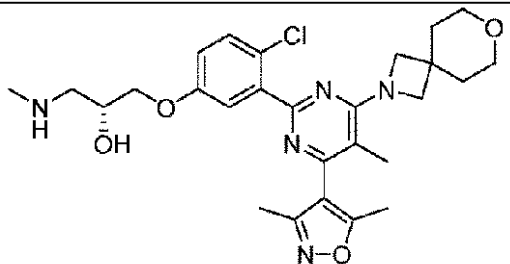
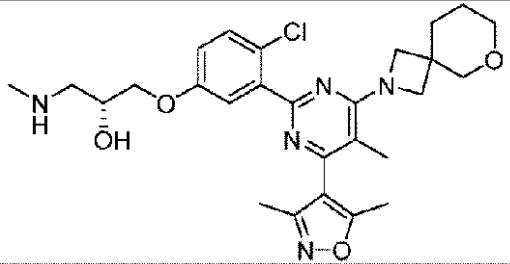
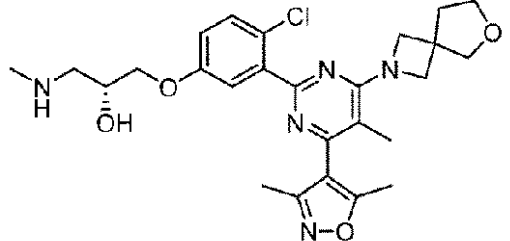
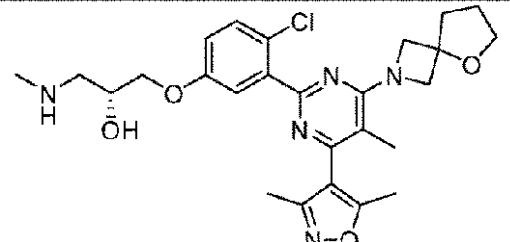
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 104-3        |    | 558.9           |
| 105-3        |    | 573.3           |
| 106-3        |   | 569.3           |
| 107-3        |  | 558.8           |
| 108-3        |  | 567.3           |
| 109-3        |  | 585.3           |

【0314】

【表 1 6 1】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 110-3        |    | 516.2           |
| 111-3        |    | 487.8           |
| 112-3        |   | 559.2           |
| 113-3        |  | 521.20          |
| 114-3        |  | 504.9           |
| 115-3        |  | 585.3           |

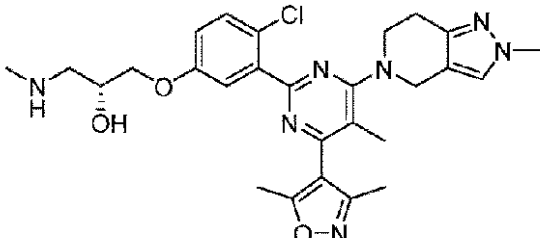
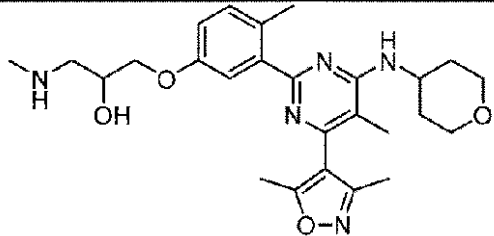
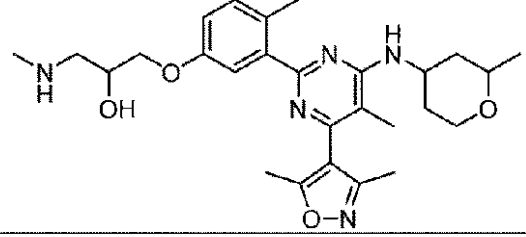
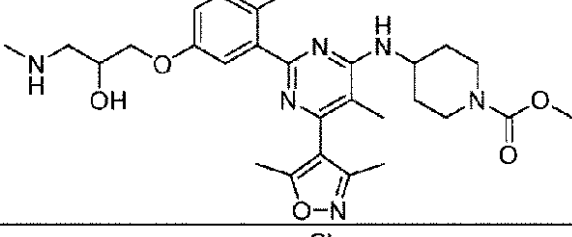
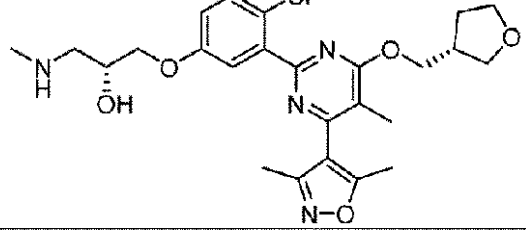
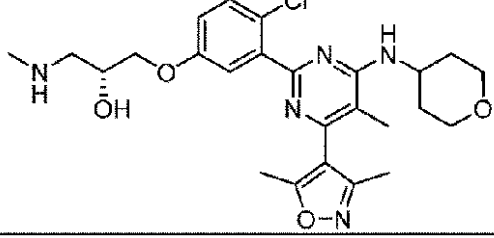
【表 1 6 2】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 116-3        |    | 503.3           |
| 117-3        |    | 503.3           |
| 118-3        |   | 528.3           |
| 119-3        |  | 528.2           |
| 120-3        |  | 514.3           |
| 121-3        |  | 514.2           |

【0 3 1 6】



【表 1 6 3】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 122-3        |    | 538             |
| 123-3        |    | 482.3           |
| 124-3        |   | 496.4           |
| 125-3        |  | 539.3           |
| 126-3        |  | 503.3           |
| 127-3        |  | 502.2           |

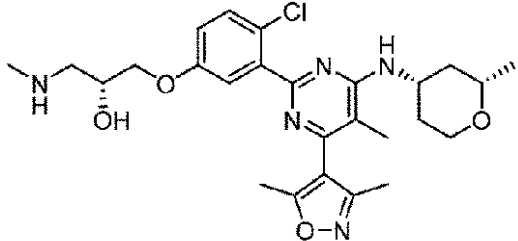
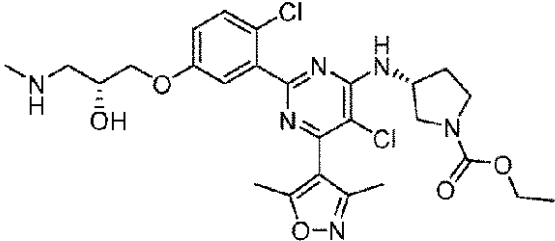
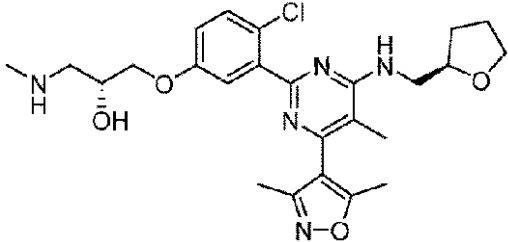
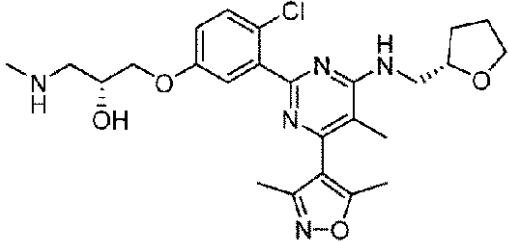
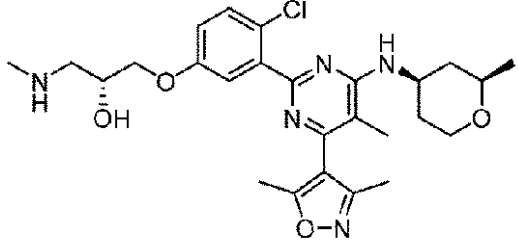
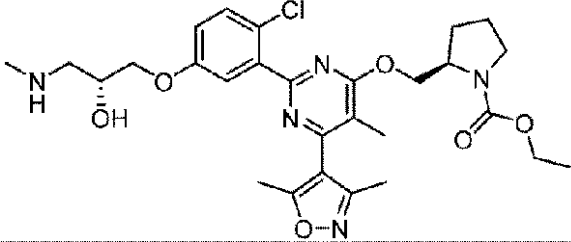
10

20

30

40

【表 1 6 4】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 128-3        |    | 515.8           |
| 129-3        |    | 579.2           |
| 130-3        |   | 502.2           |
| 131-3        |  | 502.2           |
| 132-3        |  | 515.8           |
| 133-3        |  | 574.2           |

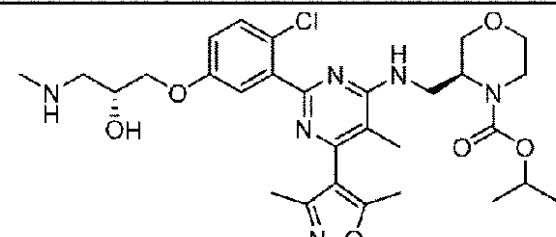
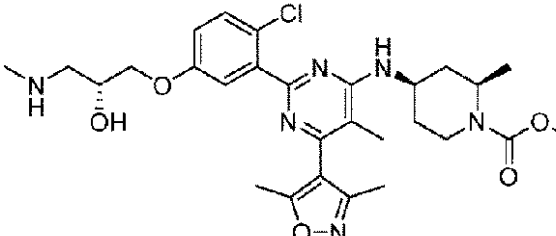
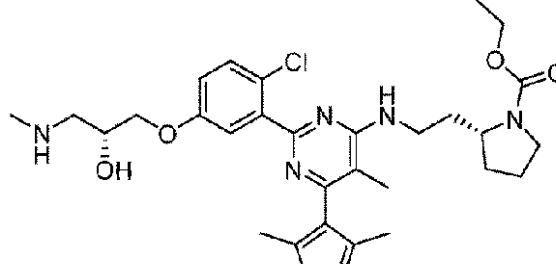
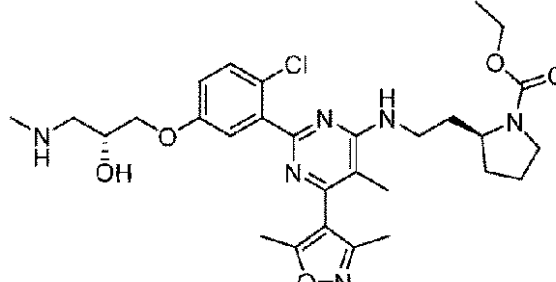
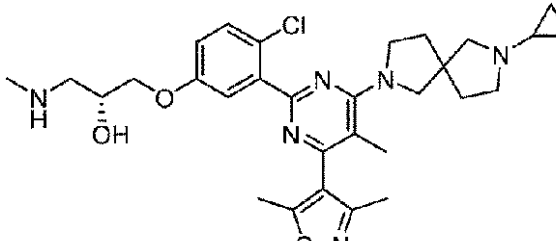
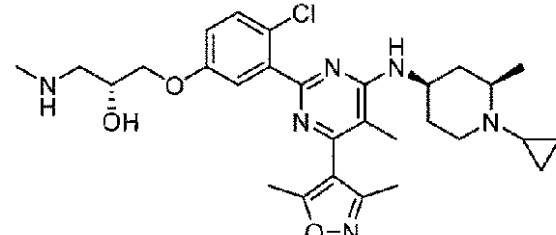
10

20

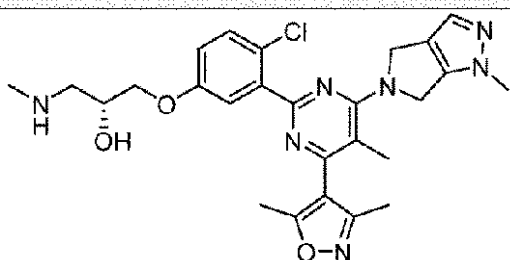
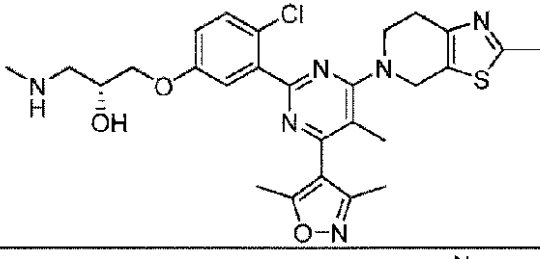
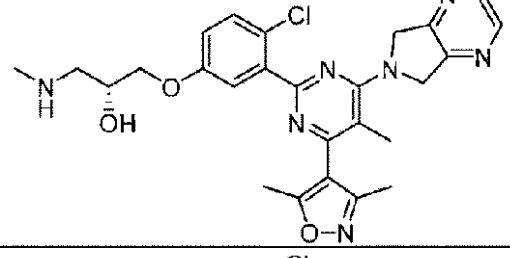
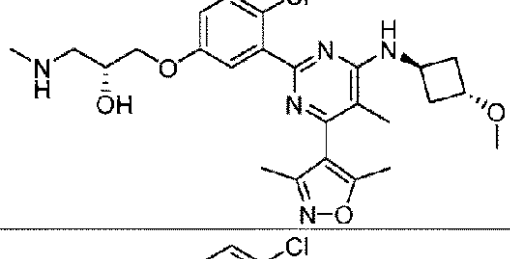
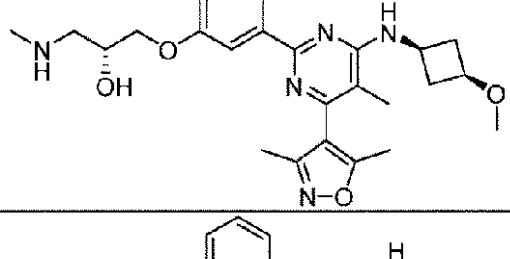
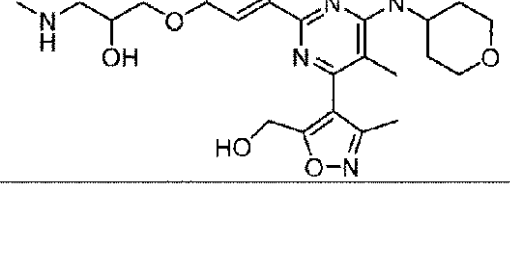
30

40

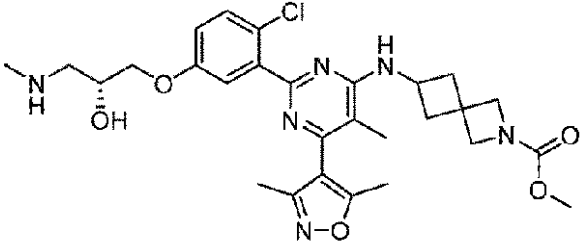
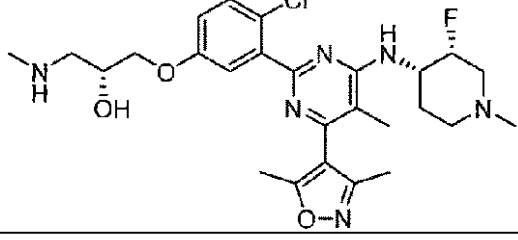
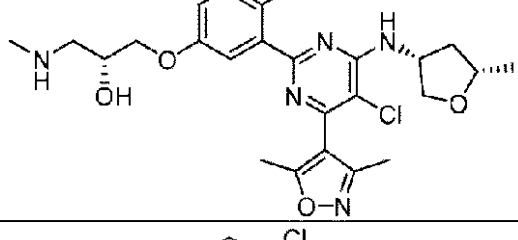
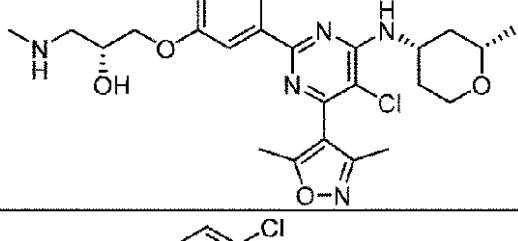
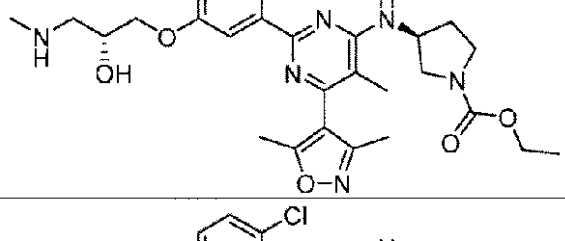
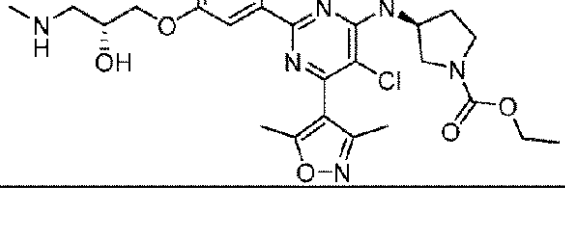
【表 165】

| #     | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 134-3 |    | 603.3           |
| 135-3 |    | 573.3           |
| 136-3 |   | 586.8           |
| 137-3 |  | 586.9           |
| 138-3 |  | 567.3           |
| 139-3 |  | 555             |

【表 1 6 6】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 140-3        |    | 524.2           |
| 141-3        |    | 555.2           |
| 142-3        |   | 522.2           |
| 143-3        |  | 501.9           |
| 144-3        |  | 501.9           |
| 145-3        |  | 484.2           |

【表 1 6 7】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 146-3        |    | 571.3           |
| 147-3        |    | 533.2           |
| 148-3        |   | 522.2           |
| 149-3        |  | 535.7           |
| 150-3        |  | 559.2           |
| 151-3        |  | 579.2           |

10

20

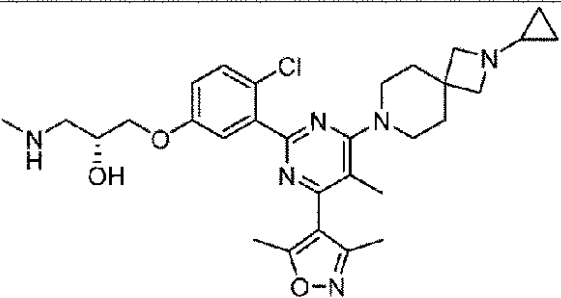
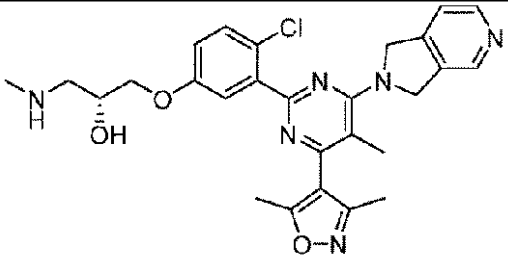
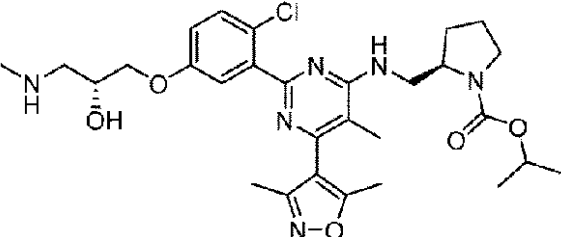
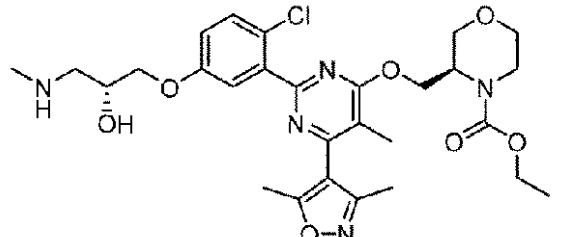
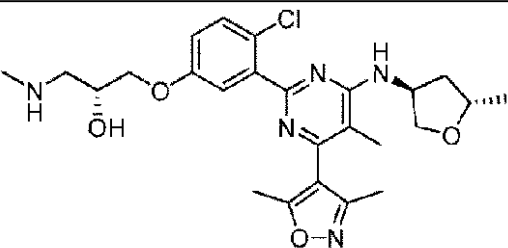
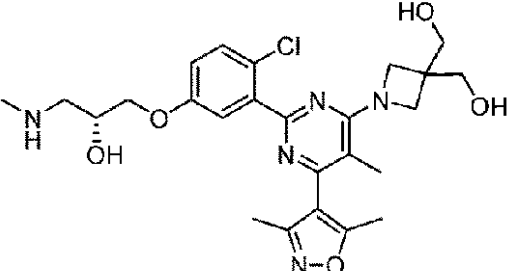
30

40

【表 168】

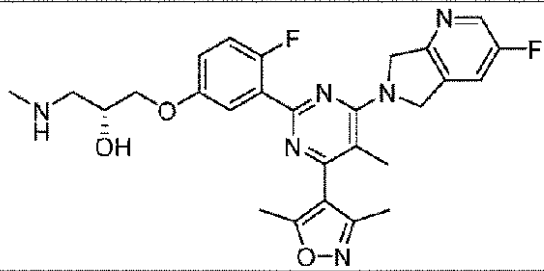
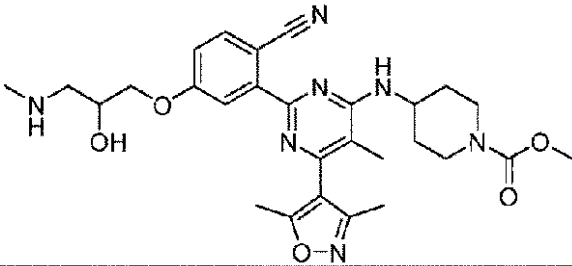
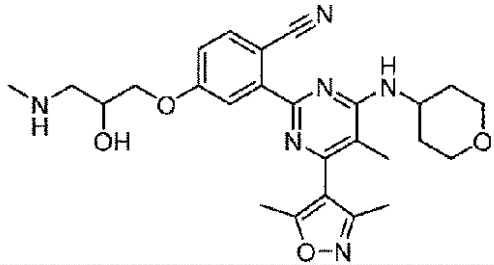
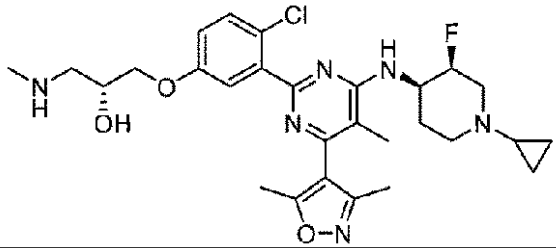
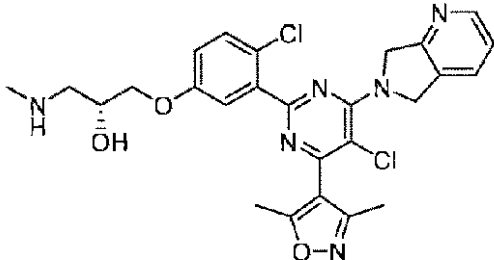
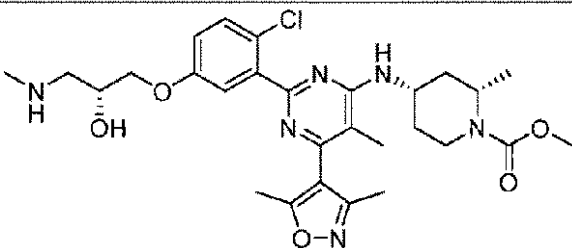
| 表1C. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 152-3        |     | 501.9           |
| 153-3        |     | 606.7           |
| 154-3        |     | 586.8           |
| 155-3        |     | 535.7           |
| 156-3        |     | 556.9           |
| 157-3        |     | 539.2           |

【表 169】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 158-3        |    | 567.3           |
| 159-3        |    | 520.9           |
| 160-3        |   | 587.3           |
| 161-3        |  | 589.7           |
| 162-3        |  | 502.2           |
| 163-3        |  | 518.2           |

【0323】

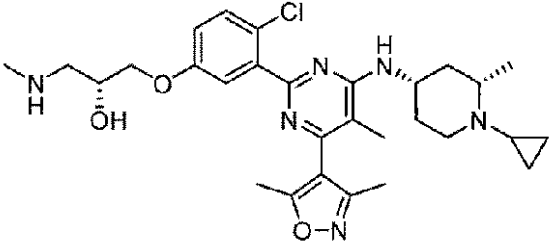
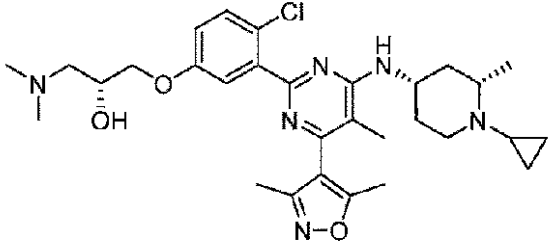
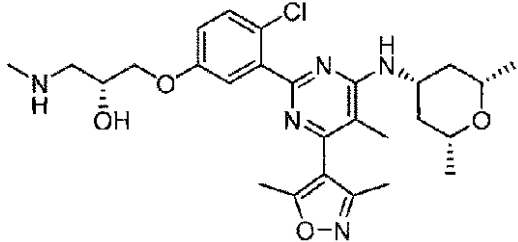
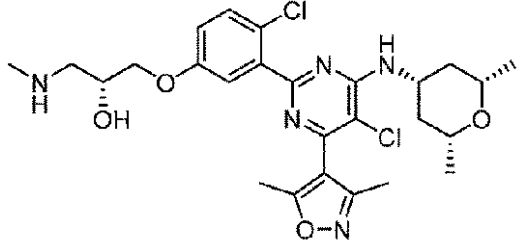
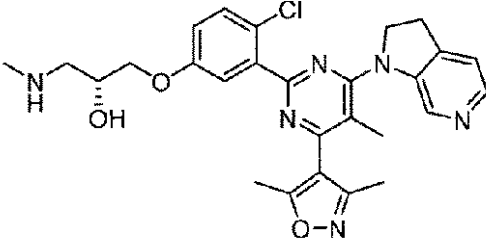
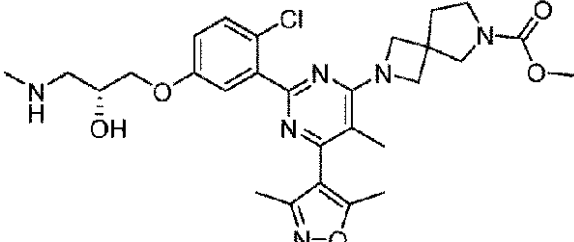
【表 170】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 164-3        |    | 523.2           |
| 165-3        |    | 550.3           |
| 166-3        |   | 493.3           |
| 167-3        |  | 559.2           |
| 168-3        |  | 541.2           |
| 169-3        |  | 573.3           |

【0324】



【表 171】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 170-3        |    | 554.8           |
| 171-3        |    | 568.9           |
| 172-3        |   | 529.8           |
| 173-3        |  | 549.8           |
| 174-3        |  | 520.8           |
| 175-3        |  | 571.2           |

10

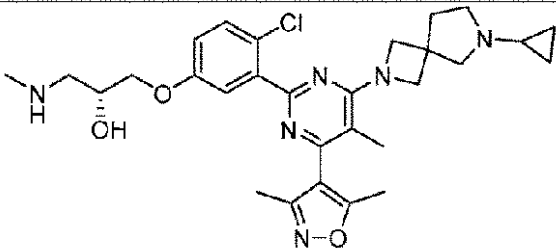
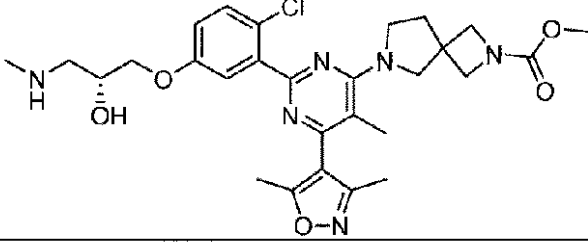
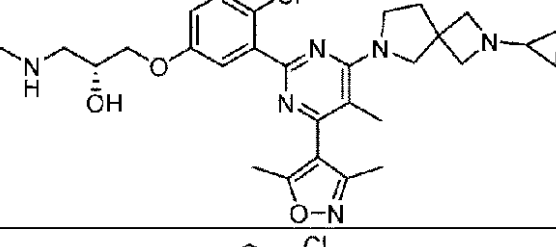
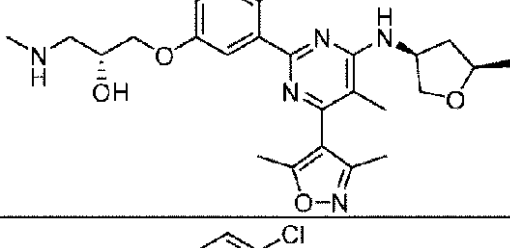
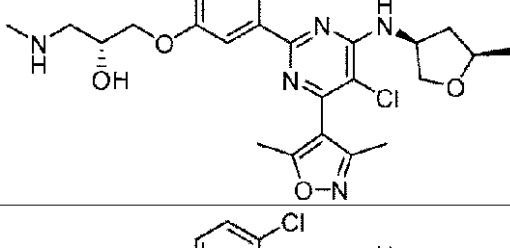
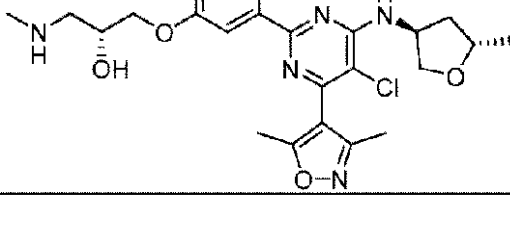
20

30

40

【0325】

【表 172】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 176-3        |    | 553.3           |
| 177-3        |    | 571.2           |
| 178-3        |   | 553.3           |
| 179-3        |  | 502.2           |
| 180-3        |  | 522.2           |
| 181-3        |  | 522.2           |

10

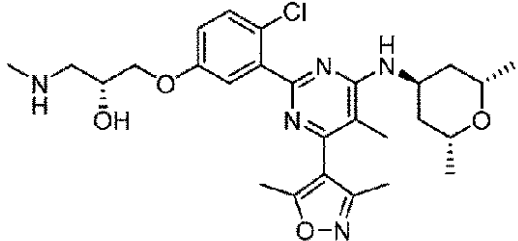
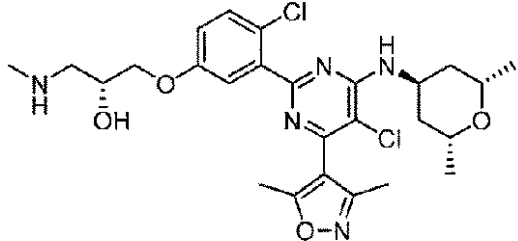
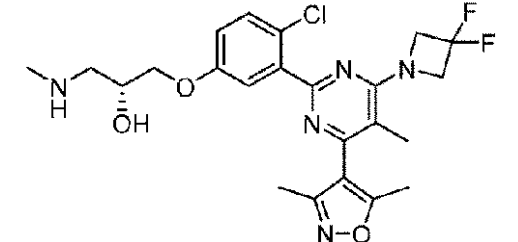
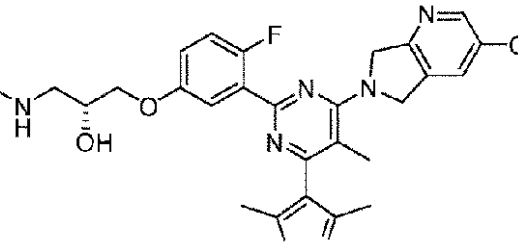
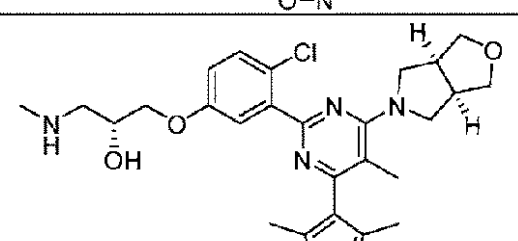
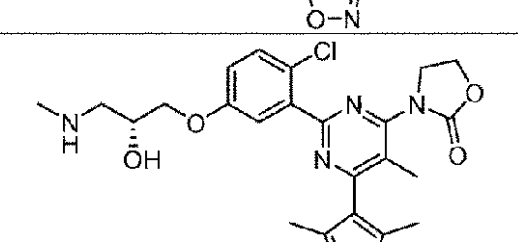
20

30

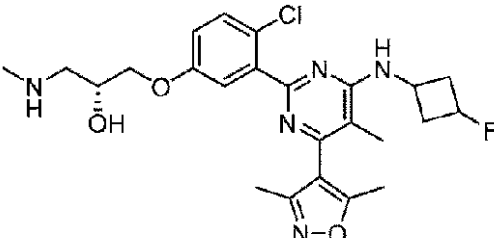
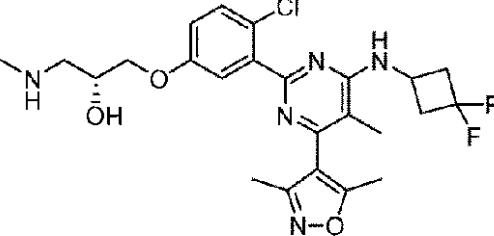
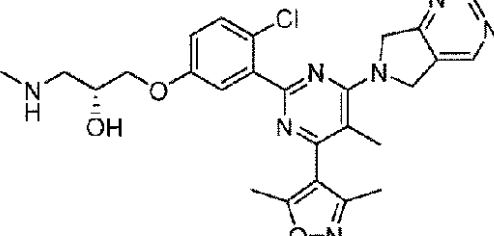
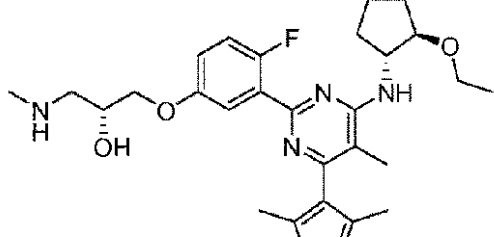
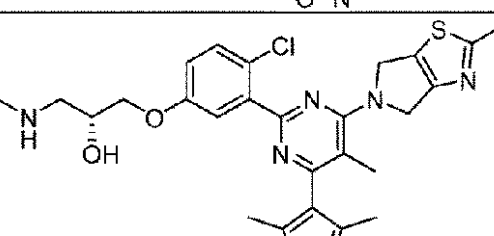
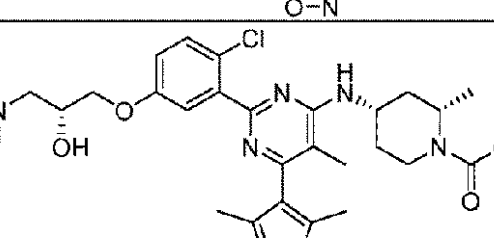
40

【0326】

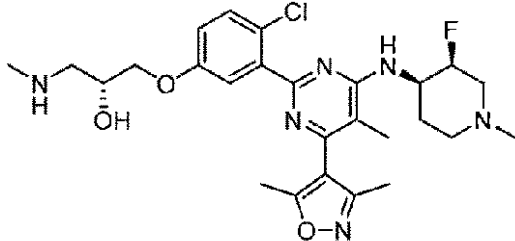
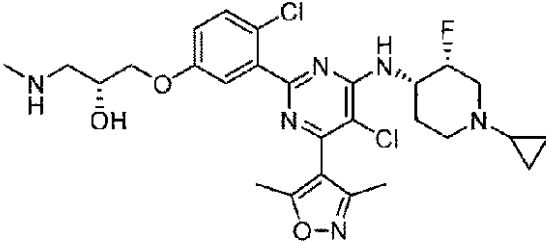
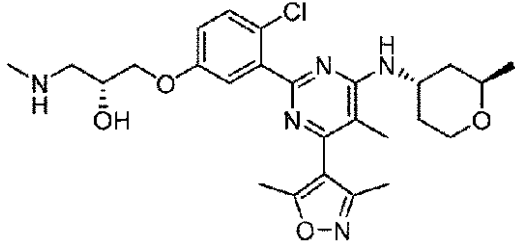
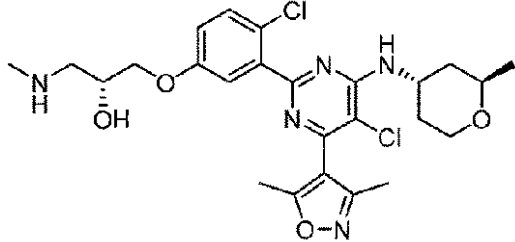
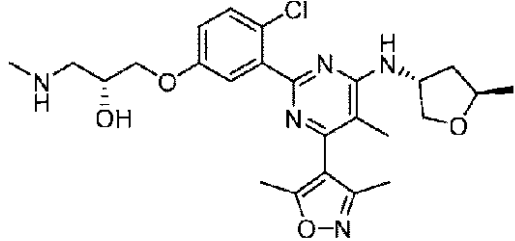
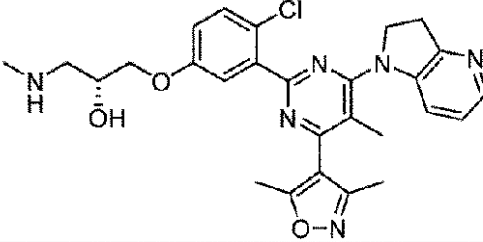
【表 173】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 182-3        |    | 529.8           |
| 183-3        |    | 549.8           |
| 184-3        |   | 494.2           |
| 185-3        |  | 539.2           |
| 186-3        |  | 513.9           |
| 187-3        |  | 487.7           |

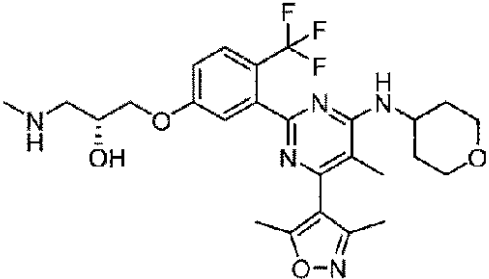
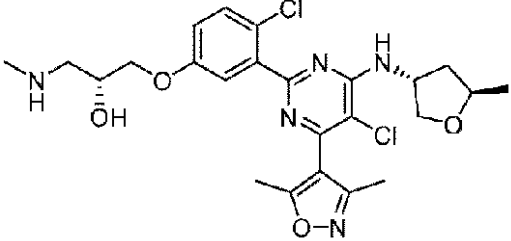
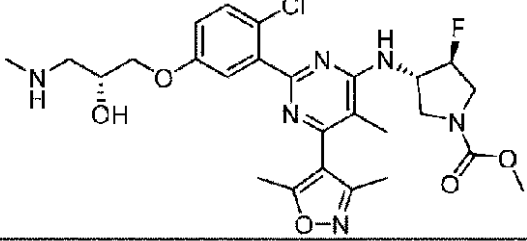
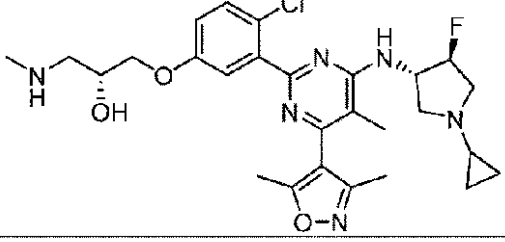
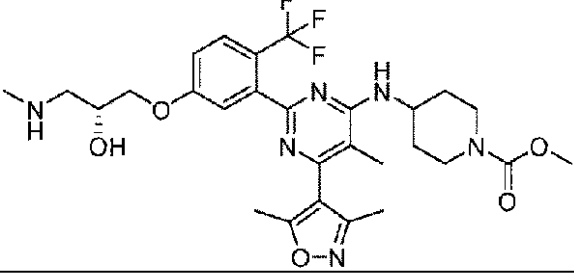
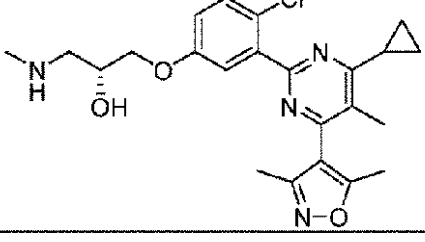
【表 174】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 188-3        |    | 490.2           |
| 189-3        |    | 508.2           |
| 190-3        |   | 521.9           |
| 191-3        |  | 514.3           |
| 192-3        |  | 540.8           |
| 193-3        |  | 587.3           |

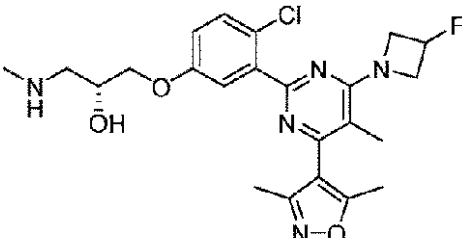
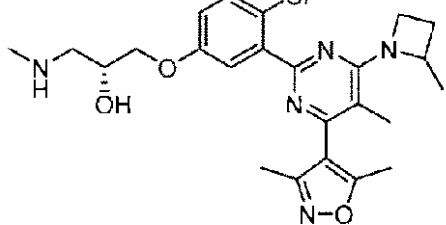
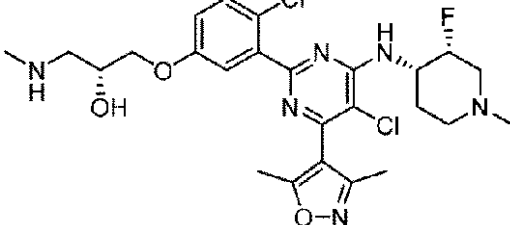
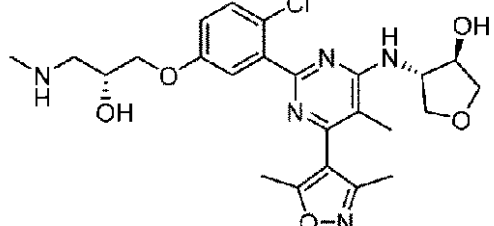
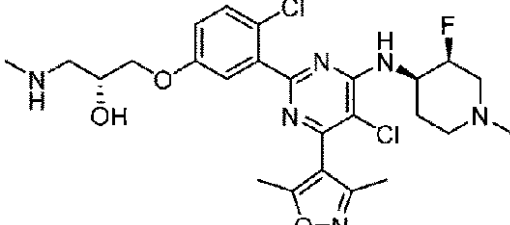
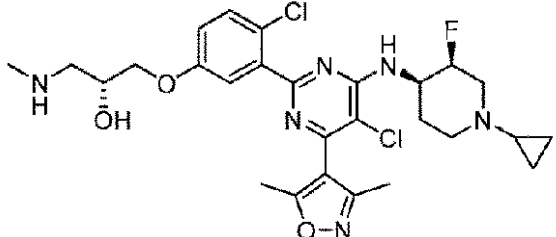
【表 175】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 194-3        |    | 533.2           |
| 195-3        |    | 579.2           |
| 196-3        |   | 516.30          |
| 197-3        |  | 535.7           |
| 198-3        |  | 502             |
| 199-3        |  | 521             |

【表 176】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 200-3        |    | 536.2           |
| 201-3        |    | 522.2           |
| 202-3        |   | 563.2           |
| 203-3        |  | 545.3           |
| 204-3        |  | 593.3           |
| 205-3        |  | 443.2           |

【表 177】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 206-3        |    | 475.8           |
| 207-3        |    | 472.3           |
| 208-3        |   | 553.2           |
| 209-3        |  | 504.2           |
| 210-3        |  | 553.2           |
| 211-3        |  | 579.2           |

【表 178】

| 表1C. 例示的な化合物 |     |                 |
|--------------|-----|-----------------|
| #            | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 212-3        |     | 516.3           |
| 213-3        |     | 530.2           |
| 214-3        |     | 541.1           |
| 215-3        |     | 521.7           |
| 216-3        |     | 521.8           |
| 217-3        |     | 521.8           |

10

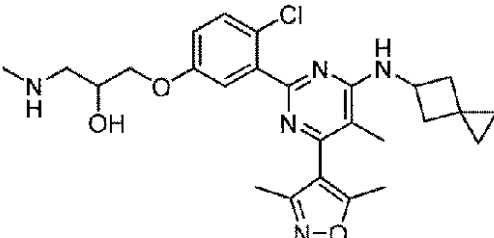
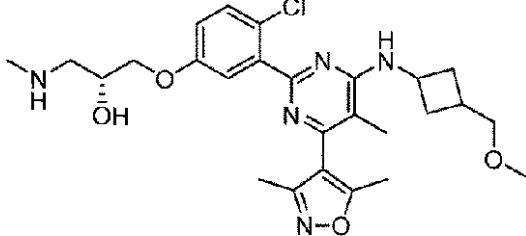
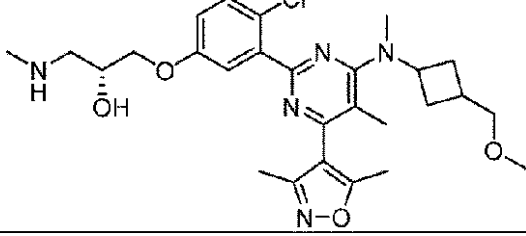
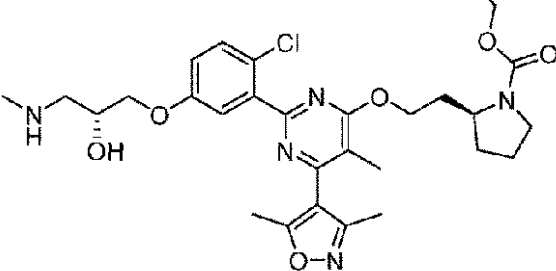
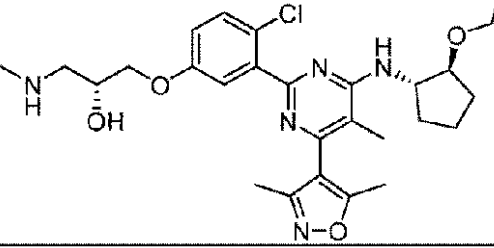
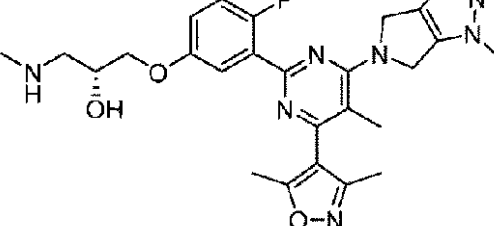
20

30

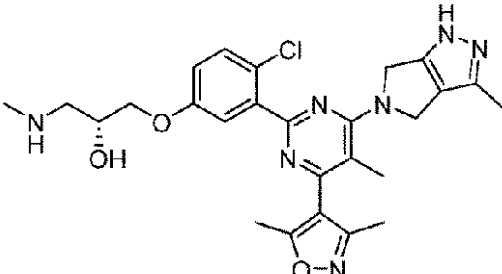
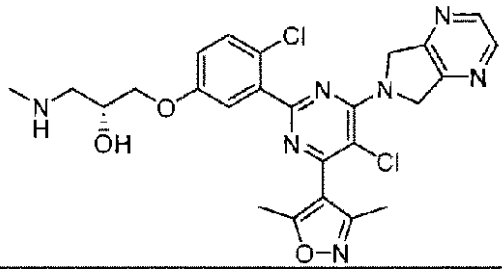
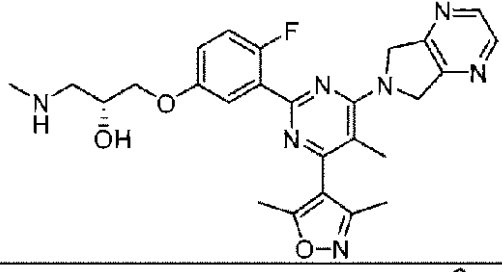
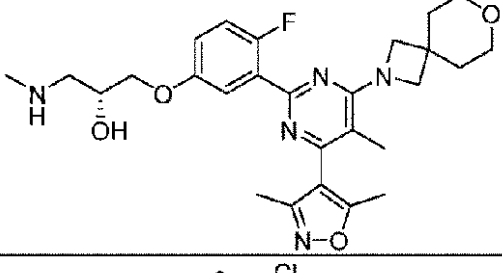
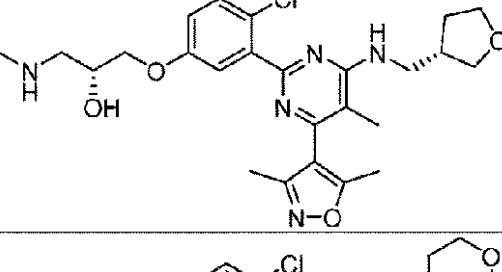
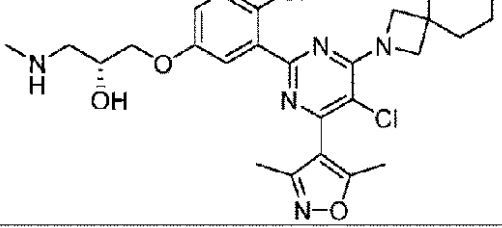
40



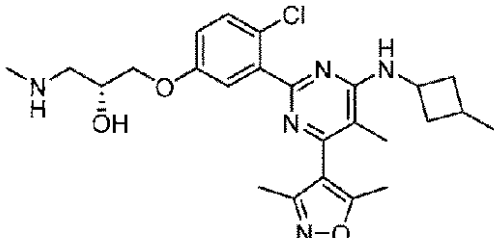
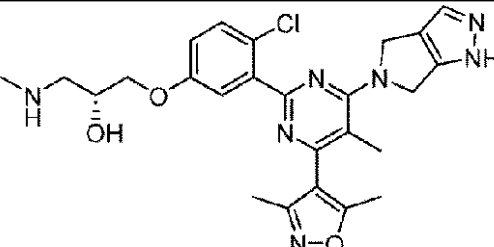
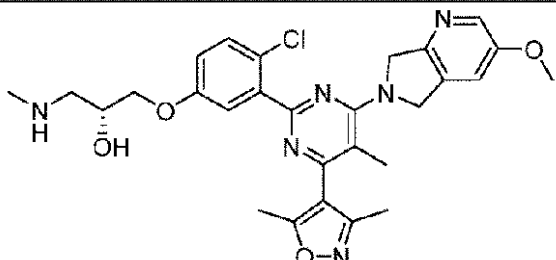
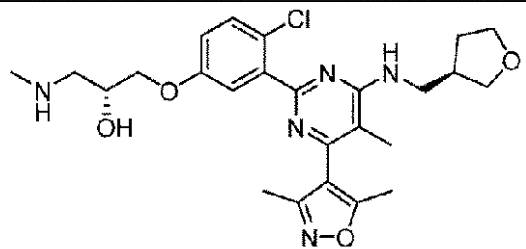
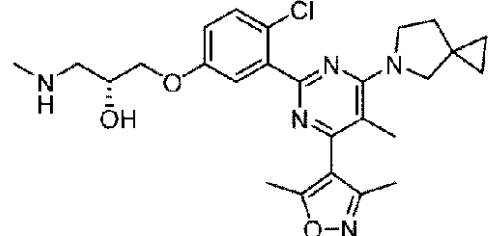
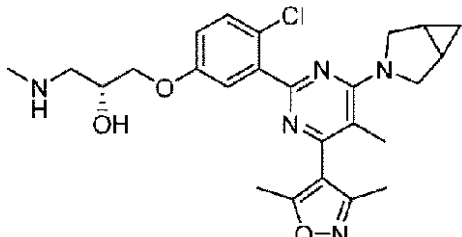
【表 179】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 218-3        |    | 498.2           |
| 219-3        |    | 515.8           |
| 220-3        |   | 529.9           |
| 221-3        |  | 587.8           |
| 222-3        |  | 530.3           |
| 223-3        |  | 508.2           |

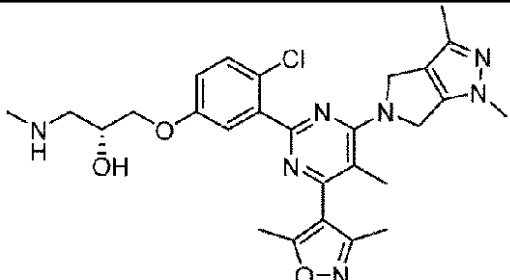
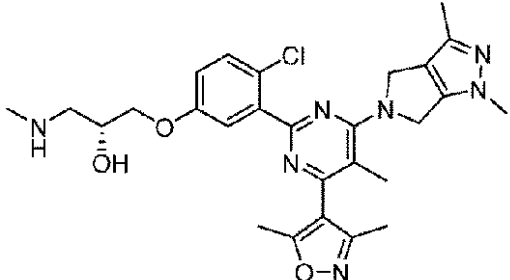
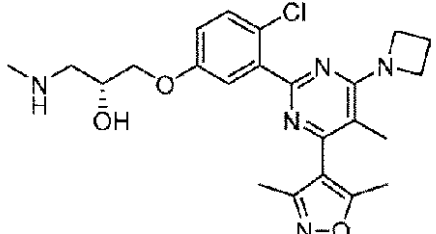
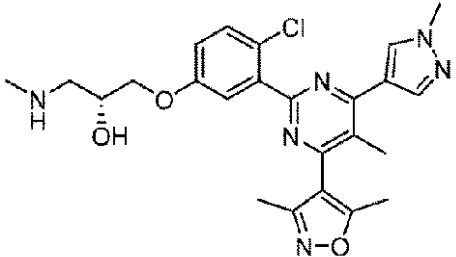
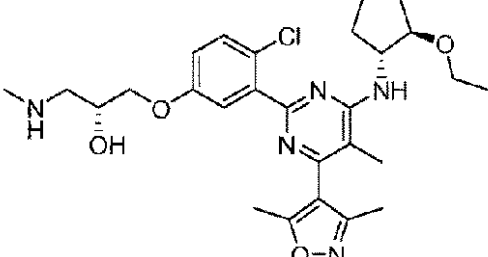
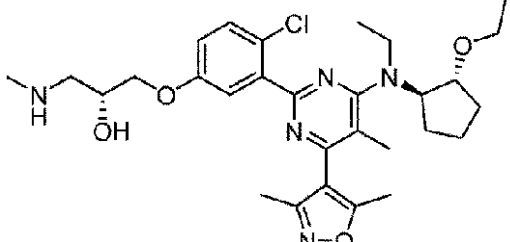
【表 180】

| #     | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 224-3 |    | 524.3           |
| 225-3 |    | 542.2           |
| 226-3 |   | 506.2           |
| 227-3 |  | 512.3           |
| 228-3 |  | 501.8           |
| 229-3 |  | 548.2           |

【表 181】

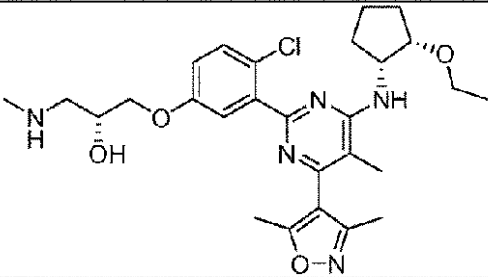
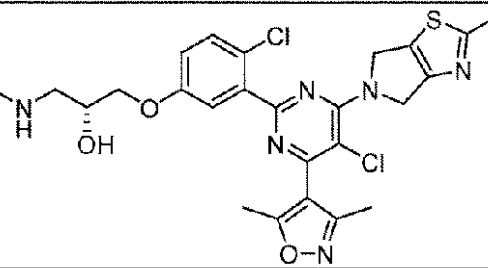
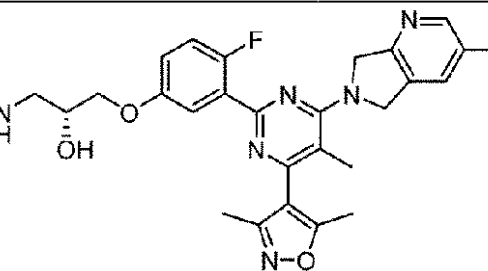
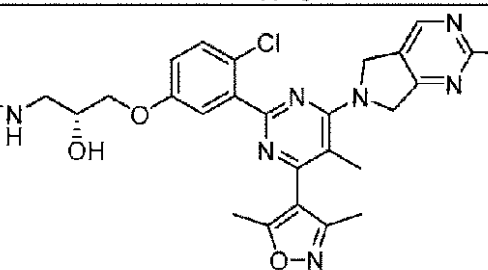
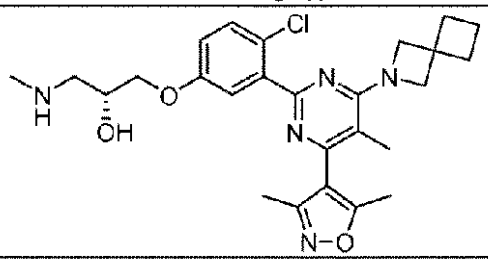
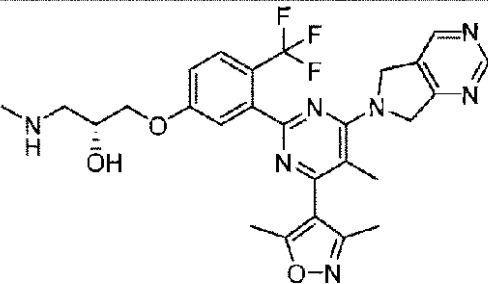
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 230-3        |    | 486.2           |
| 231-3        |    | 510.20          |
| 232-3        |   | 551.10          |
| 233-3        |  | 501.90          |
| 234-3        |  | 498.30          |
| 235-3        |  | 484.20          |

【表 182】

| #     | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 236-3 |    | 538.30          |
| 237-3 |    | 538.20          |
| 238-3 |   | 458.30          |
| 239-3 |  | 483.00          |
| 240-3 |  | 530.20          |
| 241-3 |  | 558.30          |

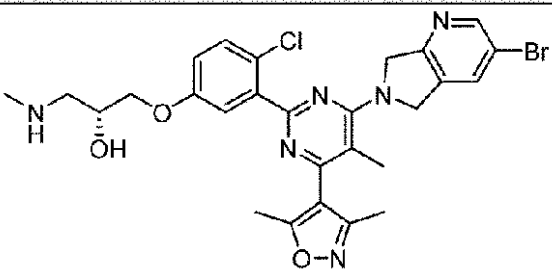
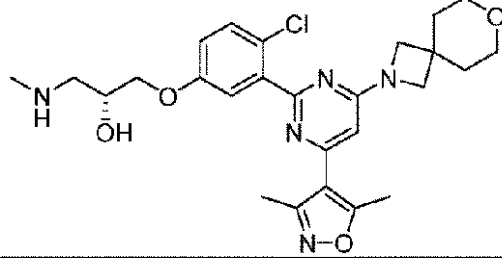
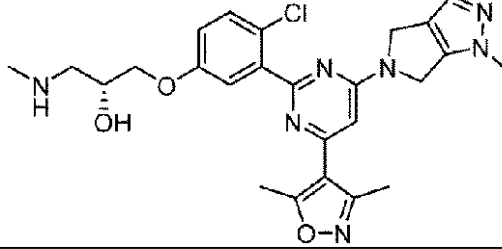
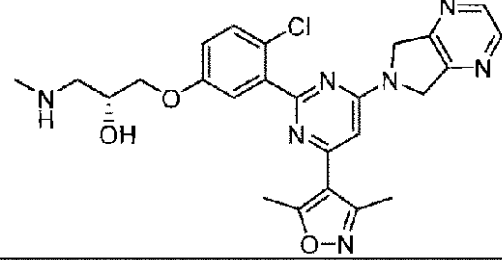
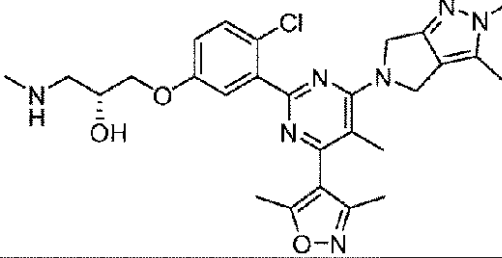
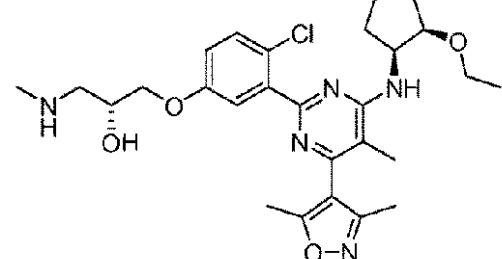
【0336】

【表 183】

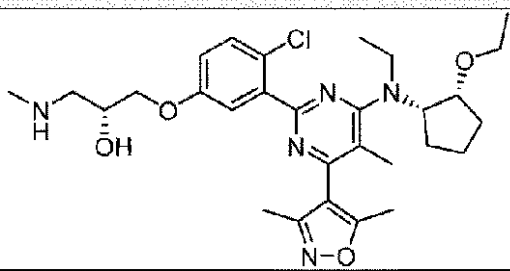
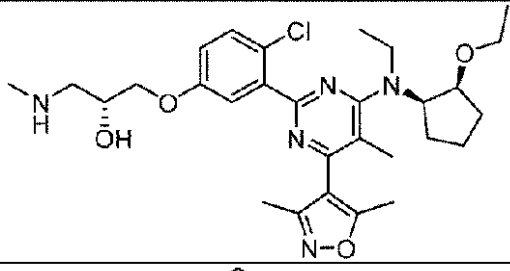
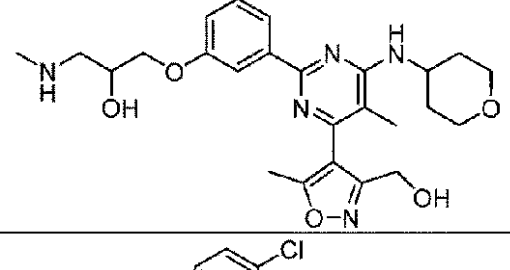
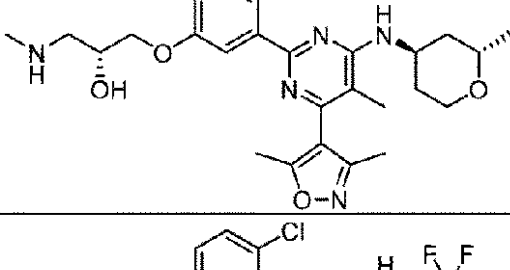
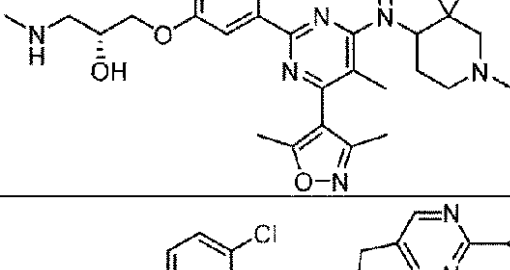
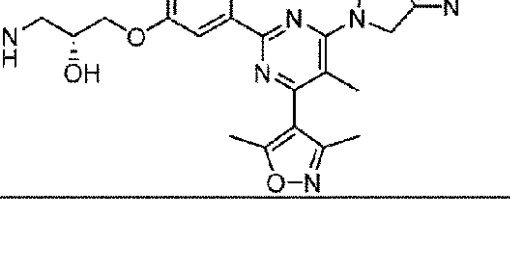
| #     | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 242-3 |    | 530.20          |
| 243-3 |    | 560.80          |
| 244-3 |   | 534.90          |
| 245-3 |  | 536.20          |
| 246-3 |  | 498.00          |
| 247-3 |  | 556.30          |

【0337】

【表 184】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 248-3        |    | 601.10          |
| 249-3        |    | 514.20          |
| 250-3        |   | 510.20          |
| 251-3        |  | 508.20          |
| 252-3        |  | 538.20          |
| 253-3        |  | 530.20          |

【表 185】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 254-3        |    | 558.30          |
| 255-3        |    | 558.30          |
| 256-3        |   | 484.20          |
| 257-3        |  | 516.30          |
| 258-3        |  | 550.80          |
| 259-3        |  | 561.70          |

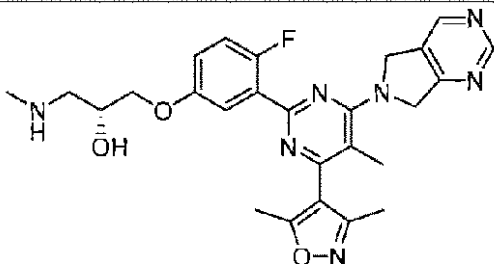
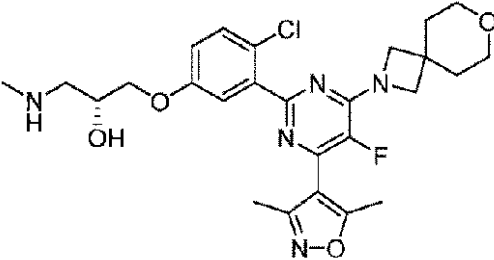
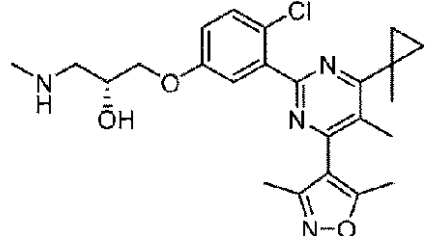
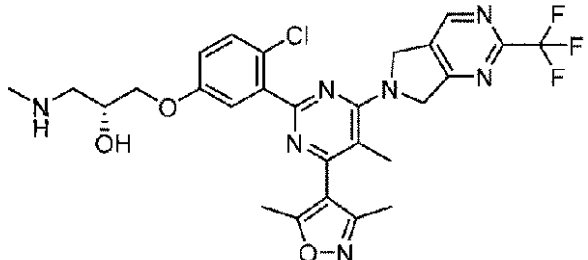
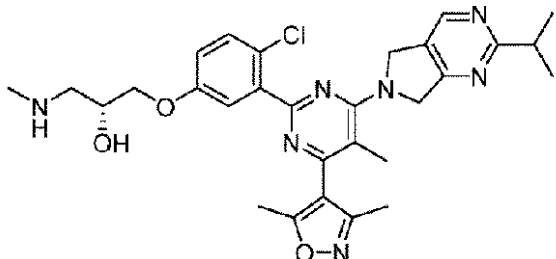
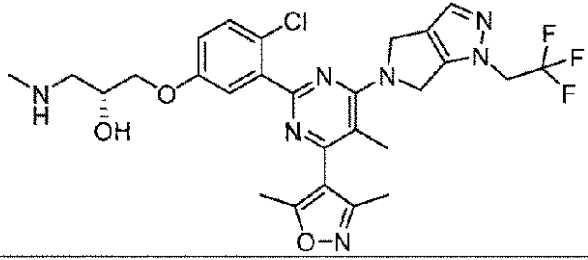
10

20

30

40

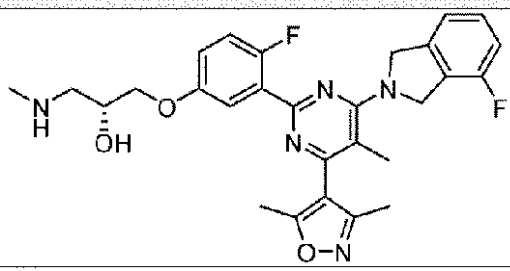
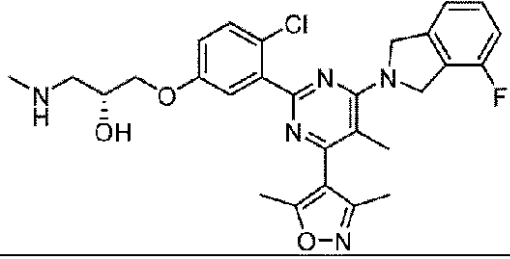
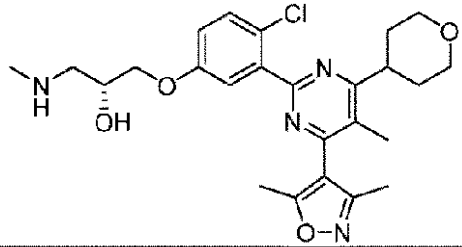
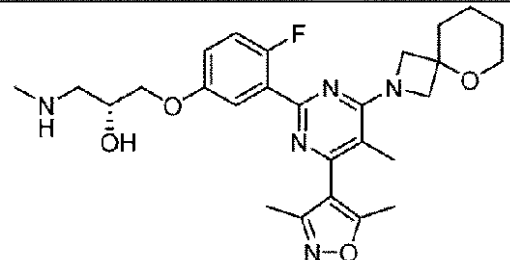
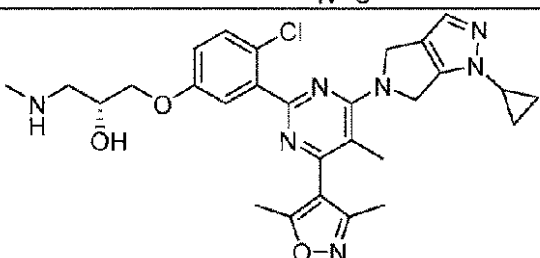
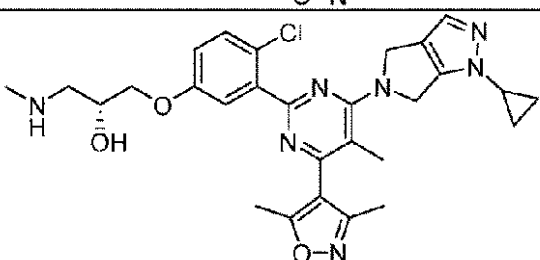
【表 186】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 260-3        |    | 506.30          |
| 261-3        |    | 532.20          |
| 262-3        |   | 457.20          |
| 263-3        |  | 590.20          |
| 264-3        |  | 564.20          |
| 265-3        |  | 592.20          |

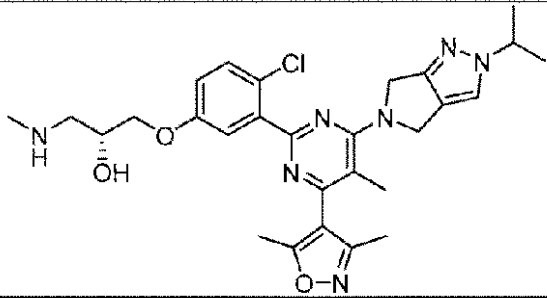
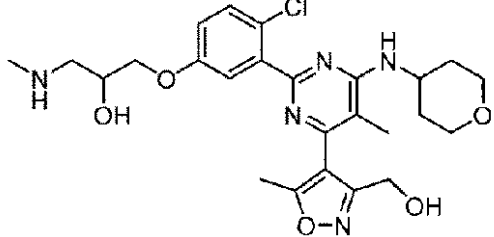
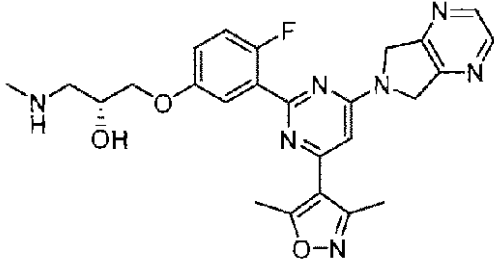
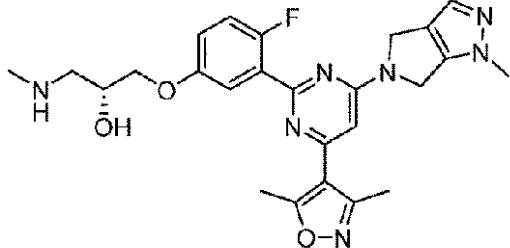
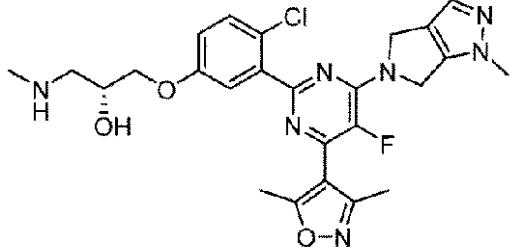
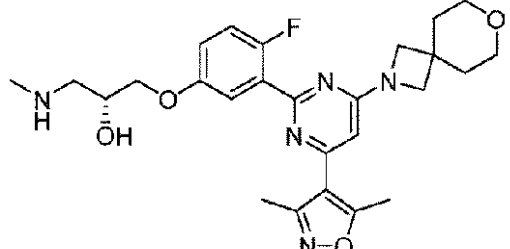
【0340】



【表 187】

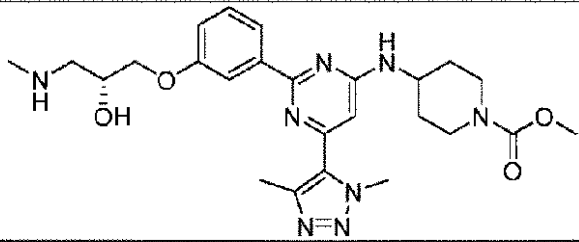
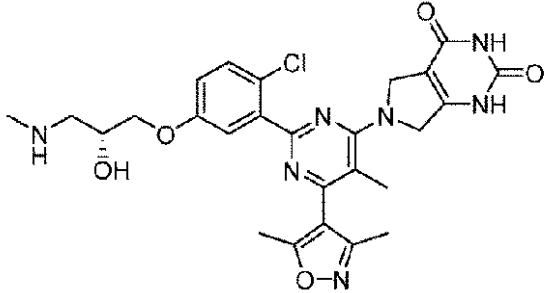
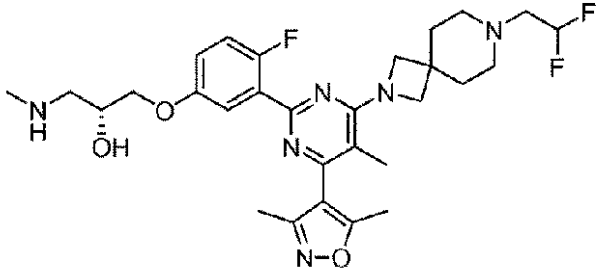
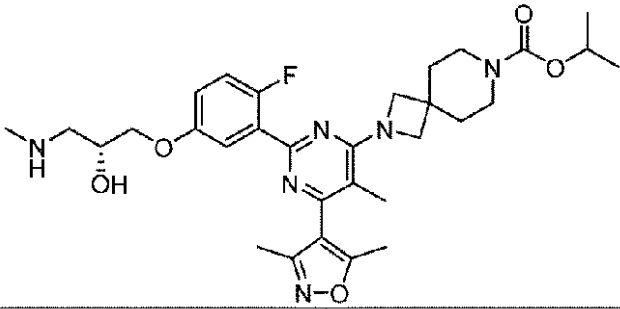
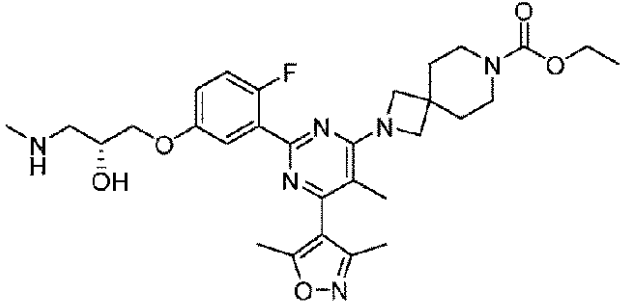
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 266-3        |    | 521.80          |
| 267-3        |    | 537.70          |
| 268-3        |   | 487.20          |
| 269-3        |  | 512.30          |
| 270-3        |  | 550.20          |
| 271-3        |  | 550.20          |

【表 188】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 272-3        |    | 552.20          |
| 273-3        |    | 518.20          |
| 274-3        |   | 492.20          |
| 275-3        |  | 494.20          |
| 276-3        |  | 528.20          |
| 277-3        |  | 498.20          |

【0342】

【表 189】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 278-3        |    | 511.2           |
| 279-3        |    | 554.00          |
| 280-3        |   | 575.20          |
| 281-3        |  | 597.40          |
| 282-3        |  | 583.30          |

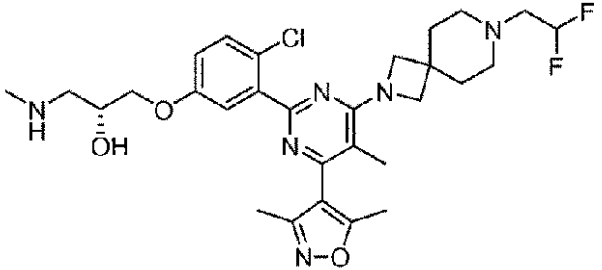
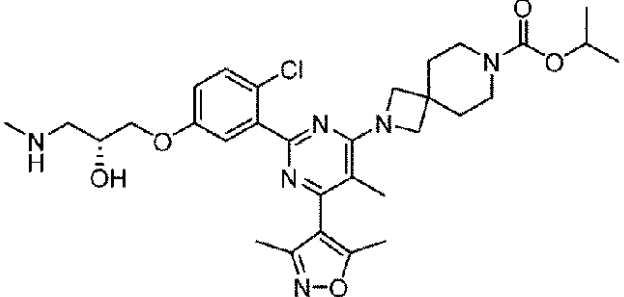
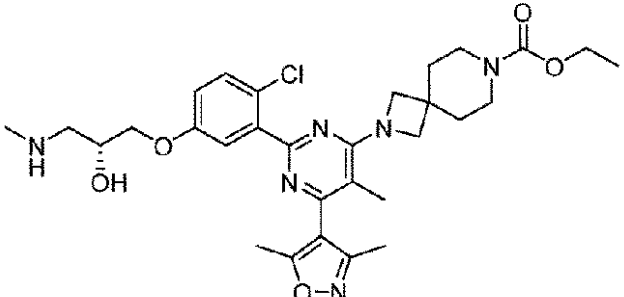
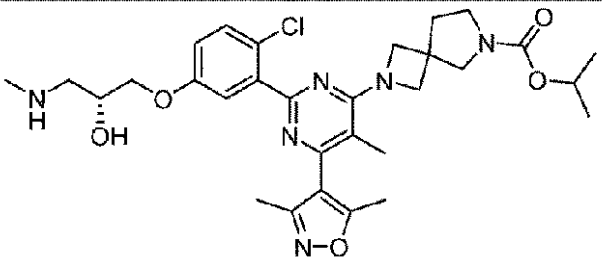
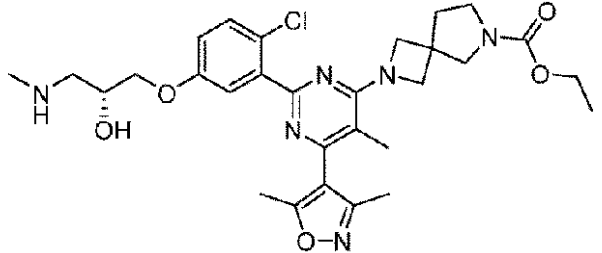
10

20

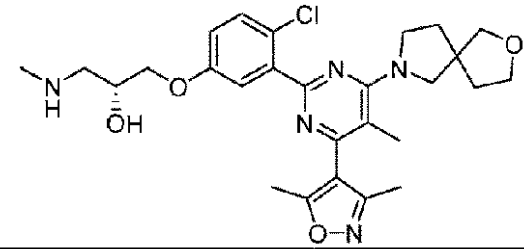
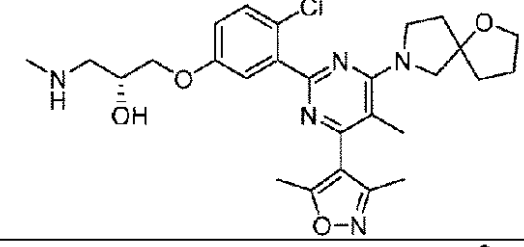
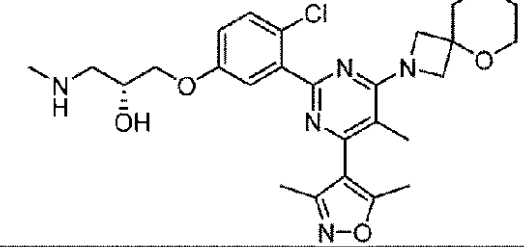
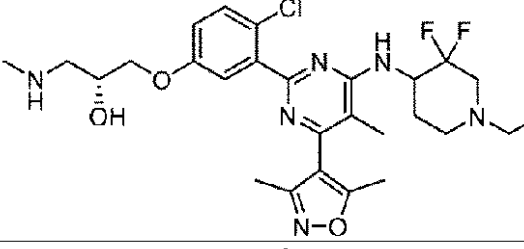
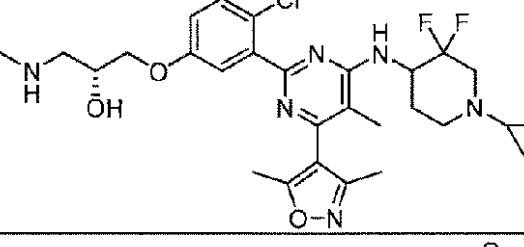
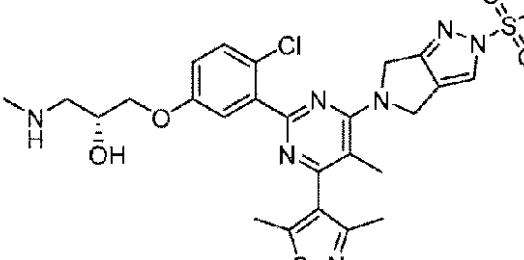
30

40

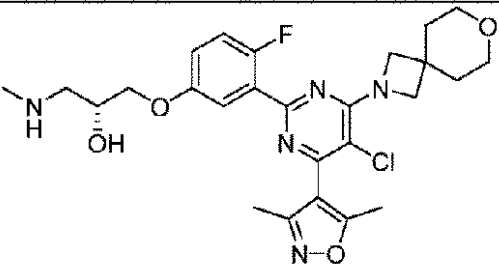
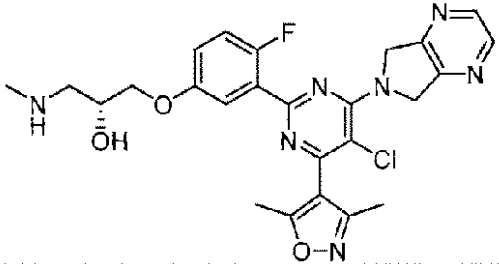
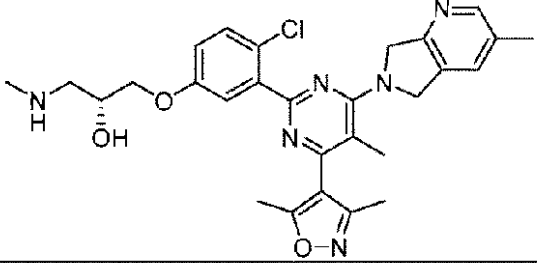
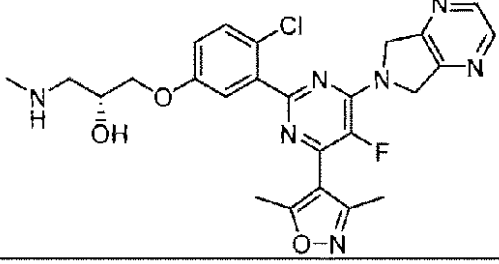
【表 190】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 283-3        |    | 591.20          |
| 284-3        |    | 613.30          |
| 285-3        |   | 599.20          |
| 286-3        |  | 599.30          |
| 287-3        |  | 585.30          |

【表 191】

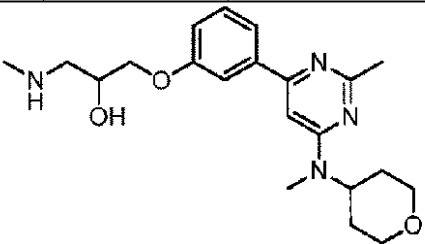
| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 288-3        |    | 527.80          |
| 289-3        |    | 528.00          |
| 290-3        |   | 528.20          |
| 291-3        |  | 564.70          |
| 292-3        |  | 576.70          |
| 293-3        |  | 588.20          |

【表 1 9 2】

| 表1C. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #            | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 294-3        |    | 532.30          |
| 295-3        |    | 526.20          |
| 296-3        |   | 535.20          |
| 297-3        |  | 526.30          |

【 0 3 4 6】

【表 1 9 3】

| 表2. 例示的な化合物 |                                                                                     |                 |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| #           | 構造式                                                                                 | LC-MS m/z (M+H) |
| 1-2         |  | 387.2           |

10

20

30

40

50

【 0 3 4 7 】

【 表 1 9 4 】

| 表2. 例示的な化合物 |     |                 |
|-------------|-----|-----------------|
| #           | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 2-2         |     | 401.3           |
| 3-2         |     | 402.2           |
| 4-2         |     | 413.2           |
| 5-2         |     | 413.3           |
| 6-2         |     | 415.3           |
| 7-2         |     | 416.3           |

10

20

30

40

【 0 3 4 8 】

【表 1 9 5】

| 表2. 例示的な化合物 |     |                 |
|-------------|-----|-----------------|
| #           | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 8-2         |     | 416.3           |
| 9-2         |     | 416.3           |
| 10-2        |     | 429.3           |
| 11-2        |     | 436.3           |
| 12-2        |     | 444.3           |
| 13-2        |     | 444.2           |



【表 196】

| 表2. 例示的な化合物 |     |                 |
|-------------|-----|-----------------|
| #           | 構造式 | LC-MS m/z (M+H) |
| 14-2        |     | 450.2           |
| 15-2        |     | 458.2           |
| 16-2        |     | 489.2           |
| 2-1         |     | 450.3           |

## 【0350】

特定の実施形態において、提供される化合物は、CARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、野生型CARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、突然変異体CARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、例えば、本明細書に記載されるアッセイにおいて測定した際に、CARM1を阻害する。特定の実施形態において、CARM1は、ヒトに由来する。特定の実施形態において、提供される化合物は、10 μM以下のIC<sub>50</sub>でCARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、1 μM以下のIC<sub>50</sub>でCARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、0.1 μM以下のIC<sub>50</sub>でCARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、10 μM以下のEC<sub>50</sub>で細胞中のCARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、1 μM以下のEC<sub>50</sub>で細胞中のCARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、0.1 μM以下のEC<sub>50</sub>で細胞中のCARM1を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、10 μM以下のEC<sub>50</sub>で細胞増殖を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、1 μM以下のEC<sub>50</sub>で細胞増殖を阻害する。特定の実施形態において、提供される化合物は、0.1 μM以下のEC<sub>50</sub>で細胞増殖を阻害する。ある実施形態において、提供される化合物は、他のメチルトラン

スフェラーゼより CARM1 に対して選択的である。特定の実施形態において、提供される化合物は、1 つまたは複数の他のメチルトランスフェラーゼと比べて、PRMT1 に対して、少なくとも約 10 倍選択的であり、少なくとも約 20 倍選択的であり、少なくとも約 30 倍選択的であり、少なくとも約 40 倍選択的であり、少なくとも約 50 倍選択的であり、少なくとも約 60 倍選択的であり、少なくとも約 70 倍選択的であり、少なくとも約 80 倍選択的であり、少なくとも約 90 倍選択的であり、または少なくとも約 100 倍選択的である。

#### 【0351】

CARM1 が、野生型 CARM1、または CARM1 の任意の突然変異体または変異体であり得ることが当業者によって理解されよう。

10

#### 【0352】

本開示は、本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に記載される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と、任意選択的に薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載される化合物、またはその塩が、非晶質、水和物、溶媒和物、または多形体などの様々な形態で存在し得ることが当業者によって理解されよう。特定の実施形態において、提供される組成物は、本明細書に記載される 2 つ以上の化合物を含む。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容できる塩は、医薬組成物中に有効量で提供される。特定の実施形態において、有効量は、治療的に有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、CARM1 を阻害するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、CARM1 媒介性疾患を治療するのに有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、予防的に有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、CARM1 媒介性疾患を予防するのに有効な量である。

20

#### 【0353】

薬学的に許容できる賦形剤は、所望の特定の剤形に適するように、あらゆる溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散体、懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤または乳化剤、保存料、固体結合剤、潤滑剤などを含む。医薬組成物の薬剤の製剤化および／または製造における一般的な考慮事項が、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)、および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005) に見ることができる。

30

#### 【0354】

本明細書に記載される医薬組成物は、薬理学の技術分野において公知の任意の方法によって調製され得る。一般に、このような調製方法は、本明細書に記載される化合物（「活性成分」）を、担体および／または 1 つまたは複数の他の補助的な成分と合わせる工程と、次に、必要であるかおよび／または望ましい場合、生成物を、所望の単回または複数回用量単位へと成形および／または包装する工程とを含む。

#### 【0355】

医薬組成物は、単回単位用量として、および／または複数の単回単位用量として、大量に調製、包装、および／または販売され得る。本明細書において使用される際、「単位用量」は、所定の量の活性成分を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は、一般に、被験体に投与され得る活性成分の投与量および／または例えば、このような投与量の 2 分の 1 または 3 分の 1 などの、このような投与量の好都合な割合に等しい。

40

#### 【0356】

本開示の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容できる賦形剤、および／または任意のさらなる成分の相対量は、治療される被験体の属性、サイズ、および／または病態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて変化することになる。例として、組成物は、0.1%～100% (w/w) の活性成分を含み得る。

50

## 【0357】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容できる賦形剤としては、不活性希釈剤、分散剤および／または造粒剤、表面活性剤および／または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存料、緩衝剤、平滑剤、および／または油が挙げられる。カカオ脂および坐薬ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料、および芳香剤も、組成物中に存在し得る。

## 【0358】

例示的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウムラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥でんぷん、トウモロコシでんぷん、粉砂糖、およびそれらの混合物が挙げられる。

10

## 【0359】

例示的な造粒剤および／または分散剤としては、ジャガイモでんぷん、トウモロコシでんぷん、タピオカでんぷん、でんぷんグリコール酸ナトリウム、粘土、アルギン酸、グアーガム、柑橘類の絞りかす、寒天、ベントナイト、セルロースおよび木材製品、天然海綿、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、シリケート、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスポビドン）、ナトリウムカルボキシメチルでんぷん（でんぷんグリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファでんぷん（スターチ 1500）、微結晶性でんぷん、水不溶性でんぷん、カルシウムカルボキシメチルセルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（V e e g u m）、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、およびそれらの混合物が挙げられる。

20

## 【0360】

例示的な表面活性剤および／または乳化剤としては、天然乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス（c h o n d r u x）、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン）、コロイド粘土（例えば、ベントナイト（ケイ酸アルミニウム）および V e e g u m（ケイ酸アルミニウムマグネシウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、モノステアリン酸グリセリル、およびプロピレングリコールモノステアレート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（c a r b o m e r）（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（T w e e n 2 0）、ポリオキシエチレンソルビタン（T w e e n 6 0）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（T w e e n 8 0）、ソルビタンモノパルミテート（S p a n 4 0）、ソルビタンモノステアレート（S p a n 6 0）、ソルビタントリスステアレート（S p a n 6 5）、グリセリルモノオレエート、ソルビタンモノオレエート（S p a n 8 0））、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアレート（M y r j 4 5）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアレート、および S o l u t o l）、スクロース脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、C r e m o p h o r（商標））、ポリオキシエチレンエーテル、（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（B r i j 3 0））、ポリ（ビニルピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、P l u r o n i c F 6 8、ボロキサマー 1 8 8、臭

30

40

50

化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサートナトリウム、および／またはそれらの混合物が挙げられる。

【0361】

例示的な結合剤としては、でんぷん（例えば、トウモロコシでんぷんおよびでんぷん糊）、ゼラチン、糖類（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど）、天然および合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワーガム（panwar gum）、ガティガム（ghattigum）、イサポール皮の粘液（mucilage of isapol husk）、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルーピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum）、およびカラマツアラビノガラクトタン）、アルギネート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリレート、ワックス、水、アルコール、および／またはそれらの混合物が挙げられる。

10

【0362】

例示的な保存料としては、酸化防止剤、キレート剤、抗菌性保存料、抗真菌性保存料、アルコール保存料、酸性保存料、および他の保存料が挙げられる。

【0363】

例示的な酸化防止剤としては、 $\alpha$ トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

20

【0364】

例示的なキレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）ならびにその塩および水和物（例えば、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウムなど）、クエン酸ならびにその塩および水和物（例えば、クエン酸一水和物）、フマル酸ならびにその塩および水和物、リンゴ酸ならびにその塩および水和物、リン酸ならびにその塩および水和物、ならびに酒石酸ならびにその塩および水和物が挙げられる。例示的な抗菌性保存料としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサルが挙げられる。

30

【0365】

例示的な抗真菌性保存料としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸が挙げられる。

40

【0366】

例示的なアルコール保存料としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾエート、およびフェニルエチルアルコールが挙げられる。

【0367】

例示的な酸性保存料としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、 $\beta$ -カロテン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸が挙げられる。

【0368】

50

他の保存料としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム（*deteroxime mesylate*）、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant Plus、Phenonip、メチルパラベン、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon、およびEuxylが挙げられる。特定の実施形態において、保存料は、酸化防止剤である。他の実施形態において、保存料は、キレート剤である。

#### 【0369】

例示的な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルコヘプトン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、第二リン酸カルシウム、リン酸、第三リン酸カルシウム、水酸化カルシウムリン酸塩、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、第二リン酸カリウム、第一リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、第二リン酸ナトリウム、第一リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱性物質除去水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、およびそれらの混合物が挙げられる。

#### 【0370】

例示的な平滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水添植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物が挙げられる。

#### 【0371】

例示的な天然油としては、アーモンド油、キョウニン油、アボカド油、ババス油、ベルガモット油、カシス種子油、ボラジ油、カデ油、カミツレ油、キャノーラ油、カラウエー油、カルナバ油、ヒマシ油、ケイ皮油、カカオ脂、ヤシ油、タラ肝油、コーヒー油、トウモロコシ油、綿実油、エミュー油、ユーカリ油、月見草油、魚油、アマニ油、ゲラニオール、ヒョウタン（*gourd*）油、ブドウ種油、ヘーゼルナッツ油、ヒソップ油、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ油、ククイナッツ油、ラバンジン油、ラベンダー油、レモン油、アオモジ（*littsea cubeba*）油、マカデミアナッツ油、ゼニアオイ油、マンゴー種子油、メドウフォーム種子油、ミンク油、ニクズク油、オリーブ油、オレンジ油、オレンジラフィー油、パーム油、パーム核油、トウニン油、ピーナッツ油、ケシ油、カボチャ種子油、菜種油、ぬか油、ローズマリー油、ベニバナ油、ジャクダン油、サザンカ（*sasquana*）油、セイバリー油、シーバックソーン油、ゴマ油、シアバター、シリコーン油、ダイズ油、ヒマワリ油、ティーツリー油、アザミ油、椿油、ベチバー油、クルミ油、および小麦胚芽油が挙げられる。例示的な合成油としては、以下に限定はされないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鈹油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびそれらの混合物が挙げられる。

#### 【0372】

経口および非経口投与用の液体剤形としては、薬学的に許容できる乳剤、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤およびエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,

10

20

30

40

50

3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの乳化剤、およびそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香味料、および芳香剤などの補助剤を含み得る。非経口投与の特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、C r e m o p h o r（商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびそれらの混合物などの可溶化剤と混合される。

#### 【0373】

注射用製剤、例えば、滅菌した注射用水性または油性懸濁液が、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術にしたがって製剤化され得る。滅菌した注射用製剤が、非毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中で、例えば、1，3-ブタンジオール中の溶液としての、滅菌した注射用溶液、懸濁液または乳剤であり得る。用いられ得る許容できるビヒクルおよび溶媒は、中でも特に、水、リンゲル液、米国薬局方（U．S．P．）グレードおよび等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として好都合に用いられる。このために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激固定油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用製剤に使用される。

#### 【0374】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタを介したろ過によって、または使用前に、滅菌水または他の滅菌した注射用媒体に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。

#### 【0375】

薬剤の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅らせるのが望ましいことが多い。これは、難水溶性の結晶性または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次に、薬剤の吸収速度は、その溶解速度に応じて決まり、溶解速度は、今度は、結晶サイズおよび結晶形態に応じて決まり得る。あるいは、非経口投与される薬剤形態の遅延吸収は、薬剤を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって行われる。

#### 【0376】

直腸または腔内投与用の組成物は、典型的に、本明細書に記載される化合物を、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または腔腔内で溶融し、活性成分を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製され得る坐薬である。

#### 【0377】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸薬、粉剤、および顆粒が挙げられる。このような固体剤形において、活性成分は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な薬学的に許容できる賦形剤または担体および／またはa) でんぷん、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカでんぷん、アルギン酸、特定のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤（solution retarding agent）、f) 第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、およびi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの潤滑剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸薬の場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。

#### 【0378】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いられ得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬、および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬品製剤化の技術分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。それらは、乳白剤を任意選択的に含んでいてもよく、腸管の特定の部分のみでまたはそこで優先的に、任意選択的に、遅延させるように、活性成分を放出する組成物でできていてもよい。使用され得る埋め込み型組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いられ得る。

10

#### 【0379】

活性成分は、上述される1つまたは複数の賦形剤を含むマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸薬、および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬品製剤化の技術分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。このような固体剤形において、活性成分は、スクロース、ラクトース、またはでんぶんなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合され得る。このような剤形は、通常の慣行どおりに、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどの、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化助剤を含み得る。カプセル剤、錠剤、および丸薬の場合、剤形は、緩衝剤を含み得る。それらは、乳白剤を任意選択的に含んでいてもよく、腸管の特定の部分のみでまたはそこで優先的に、任意選択的に、遅延させるように、活性成分を放出する組成物でできていてもよい。使用され得る埋め込み型組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

20

#### 【0380】

提供される化合物の局所および／または経皮投与用の剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、粉剤、液剤、噴霧剤、吸入剤および／または貼付剤を含み得る。一般に、活性成分は、薬学的に許容できる担体および／または必要とされ得る際に任意の所望の保存料および／または緩衝液と、滅菌条件下で混合される。さらに、本開示は、経皮パッチの使用を包含し、経皮パッチは、身体への活性成分の制御された送達を提供する追加の利点を有することが多い。このような剤形は、例えば、活性成分を適切な媒体中に溶解および／または分散させることによって調製され得る。その代わりにまたはそれに加えて、速度が、速度制御膜を提供することによって、および／または活性成分をポリマーマトリックスおよび／またはゲル中に分散させることによって制御され得る。

30

#### 【0381】

局所投与に適した製剤としては、以下に限定はされないが、塗布剤、ローション、クリーム、軟膏および／またはペーストなどの水中油型および／または油中水型乳剤、および／または液剤および／または懸濁液などの、液体および／または半液体製剤が挙げられる。局所投与可能な製剤は、例えば、約1%～約10% (w/w) の活性成分を含み得るが、活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限度程度の高さであり得る。局所投与用の製剤は、本明細書に記載されるさらなる成分の1つまたは複数をさらに含み得る。

40

#### 【0382】

提供される医薬組成物は、口腔を介して経肺投与に適した製剤中で調製、包装、および／または販売され得る。このような製剤は、活性成分を含み、かつ約0.5～約7ナノメートルまたは約1～約6ナノメートルの範囲の直径を有する乾燥粒子を含み得る。このような組成物は、噴射剤の流れを、粉末を分散させるように導くことができる乾燥粉末リザーバを含むデバイスを用いた、および／または密閉容器中の低沸点の噴射剤に溶解および／または懸濁された活性成分を含むデバイスなどの自己推進型の (self propelling) 溶媒／粉末分注容器を用いた投与のために、乾燥粉末の形態であるのが好都合である。このような粉末は、重量で粒子の少なくとも98%が0.5ナノメートル超の直径を有し、数で粒子の少なくとも95%が7ナノメートル未満の直径を有する粒子を含

50

む。あるいは、重量で粒子の少なくとも95%が1ナノメートル超の直径を有し、数で粒子の少なくとも90%が6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を含んでいてもよく、単位用量形態で提供されるのが好都合である。

#### 【0383】

低沸点の噴射剤は、一般に、大気圧で65°F未満の沸点を有する液体噴射剤を含む。一般に、噴射剤は、組成物の50~99.9%(w/w)を占めてもよく、活性成分は、組成物の0.1~20%(w/w)を占め得る。噴射剤は、液体非イオン性および／または固体アニオン性界面活性剤および／または固体希釈剤（これは、活性成分を含む粒子と同程度の粒度を有し得る）などのさらなる成分をさらに含み得る。

#### 【0384】

肺送達用に製剤化された医薬組成物は、液剤および／または懸濁液の液滴の形態で活性成分を提供し得る。このような製剤は、活性成分を含む、任意選択的に滅菌した水性および／または希アルコール液剤および／または懸濁液として調製、包装、および／または販売され得、任意の噴霧および／または霧化デバイスを用いて好都合に投与され得る。このような製剤は、以下に限定はされないが、サッカリンナトリウムなどの着香料、揮発性油、緩衝剤、表面活性剤、および／またはヒドロキシ安息香酸メチルなどの保存料を含む1つまたは複数のさらなる成分をさらに含み得る。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1~約200ナノメートルの範囲の平均直径を有し得る。

#### 【0385】

肺送達に有用であると本明細書に記載される製剤は、医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適した別の製剤は、活性成分を含み、約0.2~500マイクロメートルの平均粒子を有する粗粉末である。このような製剤は、鼻孔に近接して保持された粉末の容器から鼻道を通して急速吸入によって投与される。

#### 【0386】

経鼻投与用の製剤は、例えば、約0.1%(w/w)程度から100%(w/w)もの活性成分を含んでいてもよく、本明細書に記載されるさらなる成分の1つまたは複数を含み得る。提供される医薬組成物は、口腔投与用の製剤中で、調製、包装、および／または販売され得る。このような製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製される錠剤および／または舐剤の形態であってもよく、例えば、0.1~20%(w/w)の活性成分、口腔で溶解可能および／または分解可能な組成物を含む残りの部分および、任意選択的に、本明細書に記載されるさらなる成分の1つまたは複数を含み得る。代わりに、口腔投与用の製剤は、活性成分を含む、粉剤および／またはエアロゾル化および／または霧化された液剤および／または懸濁液を含み得る。このような粉末化、エアロゾル化、および／または霧化された製剤は、分散された場合、約0.1~約200ナノメートルの範囲の平均粒度および／または液滴径を有していてもよく、本明細書に記載されるさらなる成分の1つまたは複数を含み得る。

#### 【0387】

提供される医薬組成物は、眼内投与用の製剤中で、調製、包装、および／または販売され得る。このような製剤は、例えば、水性または油性液体担体中に、液剤および／または懸濁液の例えば0.1/1.0%(w/w)の活性成分を含む点眼剤の形態であり得る。このような液滴は、緩衝剤、塩、および／または1つまたは複数の他の本明細書に記載されるさらなる成分をさらに含み得る。有用な他の眼内投与可能な製剤としては、微結晶形態および／またはリポソーム製剤で活性成分を含むものが挙げられる。点耳剤および／または点眼剤は、本開示の範囲内であると考えられる。

#### 【0388】

本明細書に提供される医薬組成物の説明は、主に、ヒトへの投与に適した医薬組成物に関するが、このような組成物が、一般に、あらゆる種類の動物への投与に適していることが当業者によって理解されよう。組成物を様々な動物への投与に適するようにするための、ヒトへの投与に適した医薬組成物の改変は、よく理解されており、通常の技能を有する獣医学的薬理学者は、通常の実験によりこのような改変を設計および／または実行するこ

10

20

30

40

50



とができる。

#### 【0389】

本明細書に提供される化合物は、典型的に、投与の容易さおよび投薬の均一性のために、投薬単位形態で製剤化される。しかしながら、提供される組成物の一日の総使用量が、妥当な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の被験体または生物の特定の治療的に有効な用量レベルは、治療される疾患、障害、または病態および障害の重症度；用いられる特定の活性成分の活性；用いられる特定の組成物；被験体の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；投与の時間、投与経路、および用いられる特定の活性成分の排出速度；治療の持続時間；用いられる特定の活性成分と組み合わせるまたは同時に使用される薬剤；および医学技術分野で周知の類似の要因を含む、様々な要因に応じて決まる。

10

#### 【0390】

本明細書に提供される化合物および組成物は、腸内（例えば、経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、経直腸、腔内、腹腔内、局所（粉剤、軟膏、クリーム、および／または点滴剤などによる）、経粘膜、経鼻、口腔、舌下；気管内注入、気管支内注入、および／または吸入による；および／または経口噴霧、経鼻噴霧、および／またはエアゾールとしてなどを含む任意の経路によって投与され得る。特に考えられる経路は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身性静脈注射）、血液および／またはリンパ液供給による局所的な投与、および／または患部への直接投与である。一般に、最も適切な投与経路は、薬剤の性質（例えば、胃腸管の環境内でのその安定性）、および／または被験体の病態（例えば、被験体が経口投与に耐えられるかどうか）を含む様々な要因に応じて決まる。

20

#### 【0391】

有効量を達成するのに必要とされる化合物の正確な量は、例えば、被験体の種、年齢、および全身状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物の属性、投与方法などに応じて、被験体ごとに変化することになる。所望の投薬量は、1日に3回、1日に2回、1日に1回、2日に1回、3日に1回、週に1回、2週間に1回、3週間に1回、または4週間に1回送達され得る。特定の実施形態において、所望の投薬量は、複数回投与（例えば、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、またはそれを超える回数の投与）を用いて送達され得る。

30

#### 【0392】

特定の実施形態において、70 kgの成人への1日に1回または複数回の投与のための化合物の有効量は、単位剤形当たり、約0.0001 mg～約3000 mg、約0.0001 mg～約2000 mg、約0.0001 mg～約1000 mg、約0.001 mg～約1000 mg、約0.01 mg～約1000 mg、約0.1 mg～約1000 mg、約1 mg～約1000 mg、約1 mg～約100 mg、約10 mg～約1000 mg、または約100 mg～約1000 mgの化合物を含み得る。

#### 【0393】

特定の実施形態において、所望の治療効果を得るために、本明細書に記載される化合物は、1日に1回または複数回、1日当たり被験体体重の、約0.001 mg/kg～約1000 mg/kg、約0.01 mg/kg～約mg/kg、約0.1 mg/kg～約40 mg/kg、約0.5 mg/kg～約30 mg/kg、約0.01 mg/kg～約10 mg/kg、約0.1 mg/kg～約10 mg/kg、または約1 mg/kg～約25 mg/kgを送達するのに十分な投薬レベルで投与され得る。

40

#### 【0394】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1日に1回または複数回、複数日にわたって投与される。ある実施形態において、投与計画は、数日間、数週間、数ヶ月間、または数年間にわたって継続される。

#### 【0395】

本明細書に記載される用量範囲が、提供される医薬組成物の成人への投与のための指針

50

を提供することが理解されよう。例えば、子供または青年に投与される量は、医師または当業者が決定することができ、成人に投与される量より少ないかまたは同じであり得る。

#### 【0396】

本明細書に記載される化合物または組成物が、1つまたは複数のさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせて投与され得ることも理解されよう。特定の実施形態において、本明細書に提供される化合物または組成物は、その生物学的利用能を改善し、その代謝を軽減および／または改変し、その排出を阻害し、および／または身体内でのその分布を改変する1つまたは複数のさらなる治療効果のある薬剤と組み合わせて投与される。用いられる治療法は、同じ障害に対する所望の効果を達成することができ、および／またはそれは、異なる効果を達成することができることも理解されよう。

10

#### 【0397】

化合物または組成物は、1つまたは複数のさらなる治療効果のある薬剤と同時に、その前に、またはその後に投与され得る。特定の実施形態において、さらなる治療効果のある薬剤は、式(I)の化合物である。特定の実施形態において、さらなる治療効果のある薬剤は、式(I)の化合物でない。一般に、各薬剤は、その薬剤のために決定された用量および／またはタイムスケジュールで投与される。この組合せに用いられるさらなる治療効果のある薬剤が、単一の組成物中で一緒に投与されるかまたは異なる組成物中で別個に投与され得ることがさらに理解されよう。投与計画において用いるための特定の組合せは、提供される化合物と、さらなる治療効果のある薬剤との適合性および／または達成される所望の治療効果を考慮に入れることになる。一般に、併用されるさらなる治療効果のある薬剤が、それらが個別に用いられるレベルを超えないレベルで用いられることが予測される。ある実施形態において、併用されるレベルは、個別の用いられるレベルより低くなる。

20

#### 【0398】

例示的なさらなる治療効果のある薬剤としては、以下に限定はされないが、薬剤化合物（例えば、連邦規制基準（the Code of Federal Regulations (CFR)）によって示されるように、米国食品医薬品局（U. S. Food and Drug Administration）によって承認される化合物）などの有機小分子、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖類、オリゴ糖、多糖類、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合される小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞が挙げられる。

30

#### 【0399】

キット（例えば、医薬品包装（pharmaceutical pack））も本開示によって包含される。提供されるキットは、提供される医薬組成物または化合物および容器（例えば、バイアル、アンプル、瓶、注射器、および／またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器）を含み得る。ある実施形態において、提供されるキットは、任意選択的に、提供される医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための医薬品用賦形剤を含む第2の容器をさらに含み得る。ある実施形態において、容器および第2の容器中に提供される、提供される医薬組成物または化合物は、組み合わされて、1つの単位剤形が形成される。ある実施形態において、提供されるキットは、使用説明書をさらに含む。

40

#### 【0400】

本明細書に記載される化合物および組成物は、一般に、CARM1の阻害に有用である。ある実施形態において、CARM1はヒトCARM1である。ある実施形態において、被験体のCARM1媒介性疾患を治療する方法であって、有効量の本明細書に記載される化合物（例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩）を、治療を必要とする被験体に投与する工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、有効量は、治療的に有効な量である。特定の実施形態において、有効量は、予防的に有効な量であ

50

る。特定の実施形態において、被験体は、CARM1 媒介性疾患に罹患している。特定の実施形態において、被験体は、CARM1 媒介性疾患に罹患しやすい。

#### 【0401】

本明細書において使用される際、「CARM1 媒介性疾患」という用語は、CARM1 が関与することが知られている任意の疾患、障害、または他の病態を意味する。したがって、ある実施形態において、本開示は、CARM1 が関与することが知られている1つまたは複数の疾患を治療し、またはその重症度を軽減することに関する。

#### 【0402】

ある実施形態において、本開示は、CARM1 を阻害する方法であって、CARM1 を、有効量の本明細書に記載される化合物、例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩と接触させる工程を含む方法を提供する。CARM1 は、精製されていてもまたは粗製であってもよく、細胞、組織、または被験体中に存在し得る。したがって、このような方法は、インビトロおよびインビボのCARM1 活性の両方の阻害を包含する。特定の実施形態において、本方法は、例えば、アッセイ方法などのインビトロの方法である。CARM1 の阻害が、CARM1 の全てが阻害剤によって一度に占められることを必ずしも必要としないことが、当業者によって理解されよう。CARM1 の阻害の例示的なレベルは、少なくとも10%の阻害、約10%~約25%の阻害、約25%~約50%の阻害、約50%~約75%の阻害、少なくとも50%の阻害、少なくとも75%の阻害、約80%の阻害、約90%の阻害、および90%超の阻害を含む。

#### 【0403】

ある実施形態において、治療を必要とする被験体のCARM1 活性を阻害する方法であって、有効量の本明細書に記載される化合物（例えば、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩、またはその医薬組成物を被験体に投与する工程を含む方法が提供される。

#### 【0404】

特定の実施形態において、細胞中の遺伝子発現または活性を修飾する方法であって、細胞を、有効量の、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩と接触させる工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、細胞は、インビトロの培養物中にある。特定の実施形態において、細胞は、動物、例えば、ヒト中にある。特定の実施形態において、細胞は、治療を必要とする被験体中にある。

#### 【0405】

特定の実施形態において、細胞中の転写を修飾する方法であって、細胞を、有効量の、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容できる塩と接触させる工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、細胞は、インビトロの培養物中にある。特定の実施形態において、細胞は、動物、例えば、ヒト中にある。特定の実施形態において、細胞は、治療を必要とする被験体中にある。

#### 【0406】

特定の実施形態において、CARM1 媒介性疾患または突然変異に関連する疾患に罹患した被験体のための治療法を選択する方法であって、CARM1 媒介性疾患またはCARM1 遺伝子の遺伝子突然変異の存在を決定する工程、またはおよびCARM1 媒介性疾患、CARM1 遺伝子の遺伝子突然変異の存在に基づいて、提供される化合物の投与を含む治療法を選択する工程を含む方法が提供される。特定の実施形態において、疾患は、癌である。

#### 【0407】

特定の実施形態において、治療を必要とする被験体のための治療の方法であって、CARM1 媒介性疾患またはCARM1 遺伝子の遺伝子突然変異の存在を決定する工程と、CARM1 媒介性疾患またはCARM1 遺伝子の遺伝子突然変異の存在に基づいて、提供される化合物の投与を含む治療法を用いて、治療を必要とする被験体を治療する工程とを含む方法が提供される。特定の実施形態において、被験体は、癌患者である。

#### 【0408】

ある実施形態において、本明細書に提供される化合物は、癌などの増殖性疾患を治療するのに有用である。例えば、何らかの特定の機序に制約されるものではないが、CARM1によるタンパク質アルギニンのメチル化が、特に、シグナル伝達、遺伝子転写、DNA修復およびmRNAスプライシングに関与している修飾であり；これらの経路内のCARM1の過剰発現が、様々な癌に関連していることが多い。したがって、本明細書に提供される、PRMT、特に、CARM1の作用を阻害する化合物が、癌の治療に有効である。

#### 【0409】

ある実施形態において、本明細書に提供される化合物は、CARM1の阻害によって癌を治療するのに有効である。例えば、CARM1レベルが、去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）（例えば、Di Lorenzo et al., *Drugs* (2010) 70:983-1000を参照）、ならびに悪性の乳房腫瘍において上昇されることが示されている（Hong et al., *Cancer* 2004 101, 83-89; El Messaoudi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006, 103, 13351-13356; Majumder et al., *Prostate* 2006 66, 1292-1301）。したがって、ある実施形態において、本明細書に記載される、CARM1の阻害剤は、異常なCARM1活性、例えば、CARM1過剰発現または異常なタンパク質メチル化に関連する癌を治療するのに有用である。例えば、異常なCARM1活性が、前立腺癌において見られており（例えば、Hong et al., *Cancer* (2004), 101:83-89を参照）；大腸癌における $\beta$ -カテニン活性の調節不全において活性化補助因子の役割を果たし（例えば、Ou et al., *Mol. Cancer Res.* (2011) 9:660を参照）；エストロゲンシグナル伝達および乳癌などのエストロゲンに関連する癌に関連があるとされている（例えば、Teyssie et al., *Trends in Endocrinology and Metabolism* (2010) 21:181-189を参照）。CARM1が、エストロゲン受容体 $\alpha$ （ER- $\alpha$ ）依存性乳癌の細胞分化および増殖に影響を与えることも示されており（Al-Dhaheri et al., *Cancer Res.* 2011 71, 2118-2128）、したがって、ある態様において、本明細書に記載される、CARM1阻害剤は、細胞分化および増殖を阻害することによって、ER $\alpha$ 依存性乳癌を治療するのに有用である。別の例において、CARM1が、転写活性化補助因子としての（細胞周期調節因子をコードする）E2F1のプロモーターに動員されることが示されている（Frietze et al., *Cancer Res.* 2008 68, 301-306）。したがって、E2F1発現のCARM1に仲介される上方制御は、癌の進行の一因となり得、E2F1の量の増加としての化学療法抵抗性が、増殖受容体シグナル伝達経路を活性化し、それにより、抗アポトーシス腫瘍環境を促進することによって、浸潤および転移を引き起こす（Engelmann and Puetzner, *Cancer Res* 2012 72; 571）。したがって、ある実施形態において、例えば、本明細書に提供される化合物による、CARM1の阻害は、例えば、肺癌（例えば、Eymine et al., *Oncogene* (2001) 20:1678-1687を参照）、および乳癌（例えば、Brietz et al., *Cancer Res.* (2008) 68:301-306を参照）などの、E2F1上方制御に関連する癌を治療するのに有用である。したがって、何らかの特定の機序に制約されるものではないが、例えば、本明細書に記載される化合物による、CARM1の阻害は、癌の治療に有益である。CARM1過剰発現が、大腸癌の75%において上昇されることも実証されている（Kim et al., *BMC Cancer*, 10, 197）。WNT/ $\beta$ -カテニン調節不全大腸癌におけるCARM1の減少が、足場非依存性増殖を抑制したことがさらに分かっている（Ou et al., *Mol. Cancer Res.*, 2011 9, 660-670）。したがって、ある実施形態において、例えば、本明細書に提供される化合物による、CARM1の阻害は、CARM1発現の上昇またはWNT/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達の調節不全に関連する大腸癌に有用である。

#### 【0410】

10

20

30

40

50

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、以下に限定はされないが、聴神経腫、腺癌、副腎癌、肛門癌、血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、血管内皮腫）、虫垂癌、良性単クローン性免疫グロブリン血症、胆道癌（例えば、胆管癌）、膀胱癌、乳癌（例えば、乳腺腺癌、乳頭癌、乳癌、乳房の髄様癌）、脳腫瘍（例えば、髄膜腫；神経膠腫、例えば、星細胞腫、乏突起膠腫；髄芽腫）、気管支癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌（例えば、子宮頸部腺癌）、絨毛腫、脊索腫、頭蓋咽頭腫、結腸直腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌）、上皮癌、上衣腫、内皮肉腫（例えば、カボジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）、子宮内膜癌（例えば、子宮癌、子宮肉腫）、食道癌（例えば、食道腺癌、バレット腺癌）、ユーイング肉腫、眼癌（例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）、家族性過好酸球増加症、胆嚢癌、胃癌（例えば、胃腺癌）、消化管間質性腫瘍（GIST）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌、口腔癌（例えば、口腔扁平上皮細胞癌（OSCC）、喉の癌（例えば、喉頭癌、咽頭癌、上咽頭癌、口咽頭癌））、造血器癌（例えば、急性リンパ性白血病（ALL）（例えば、B細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えば、B細胞CML、T細胞CML）、および慢性リンパ性白血病（CLL）（例えば、B細胞CLL、T細胞CLL）などの白血病；ホジキンリンパ腫（HL）（例えば、B細胞HL、T細胞HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL））、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、外套細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ系組織（MALT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫）、縦隔原発B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、「ワルデンストレーママクログロブリン血症」）、有毛細胞白血病（HCL）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫および原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫などのB細胞NHL；および前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）（例えば、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸症型T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫）などのT細胞NHLなどのリンパ腫；上述される1つまたは複数の白血病／リンパ腫の混合；および多発性骨髄腫（MM）、重鎖病（例えば、α鎖病、γ鎖病、μ鎖病）、血管芽腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、免疫細胞性アミロイドーシス、腎臓癌（例えば、腎芽腫（別名、ウィルムス腫瘍）、腎細胞癌）、肝臓癌（例えば、肝細胞癌（HCC）、悪性肝細胞癌）、肺癌（例えば、気管支原性癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌）、平滑筋肉腫（LMS）、肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）、骨髄異形成症候群（MDS）、中皮腫、骨髄増殖性疾患（MPD）（例えば、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板血症（ET）、特発性骨髄化生（AMM）（別名、骨髄線維症（MF））、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、特発性好酸球増加症候群（HES））、神経芽細胞腫、神経繊維腫（例えば、神経線維腫症（NF）1型または2型、シュワン細胞腫）、神経内分泌癌（例えば、胃腸膵管系神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）、骨肉腫、卵巣癌（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）、乳頭腺癌、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵島細胞腫瘍）、陰茎癌（例えば、乳房外ページェット病）、松果体腫、原始神経外胚葉性腫瘍（PNT）、前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）、直腸癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌（例えば、扁平上皮細胞癌（SCC）、角化棘細胞腫（KA）、黒色腫、基底細胞癌（BCC））、小腸癌（例えば、虫垂癌）、軟組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）、脂腺癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌（例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌）、甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺髄様癌）、尿道癌、陰癌、および外陰癌（例えば、外陰ページェット病）を含む癌を治療するのに有用である。

10

20

30

40

50

## 【0411】

特定の実施形態において、癌は、固形癌である。特定の実施形態において、癌は、液体癌である。

## 【0412】

特定の実施形態において、癌は、乳癌、前立腺癌、大腸癌、または造血器癌（例えば、多発性骨髄腫）である。

## 【0413】

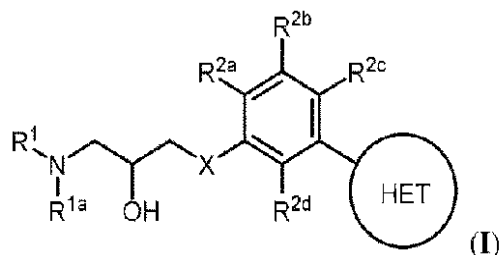
CARM1はまた、骨格筋細胞において発現される最も多いPRMTであり、グリコーゲン代謝、および関連するAMPK（AMP活性化プロテインキナーゼ）およびp38MAPK（分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ）発現を調節する経路を選択的に制御することが分かっている。例えば、Wang et al., Biochem (2012) 444:323-331を参照されたい。したがって、ある実施形態において、本明細書に記載される、CARM1の阻害剤は、代謝障害、例えば、例えば骨格筋代謝障害、例えば、グリコーゲンおよびグルコース代謝障害を治療するのに有用である。例示的な骨格筋代謝障害としては、限定はされないが、酸性マルターゼ欠損症（糖原病II型；ポンペ病）、脱分枝酵素欠損症（糖原病III型）、ホスホリラーゼ欠損症（マッカードル病；GSD 5）、X連鎖症候群（GSD 9D）、常染色体劣性症候群（GSD 9B）、垂井病（糖原病VII型；GSD 7）、ホスホグリセリン酸ムターゼ欠損症（糖原病X型；GSD X；GSD 10）、乳酸脱水素酵素A欠損症（GSD 11）、糖原分枝酵素欠損症（GSD 4）、アルドラーゼA（筋型）欠損症、 $\beta$ -エノラーゼ欠損症、トリオースリン酸イソメラーゼ（TIM）欠損症、ラフォラ病（進行性ミオクロノステんかん2型）、糖原病（筋型、0型、ホスホグルコムターゼ1欠損症（GSD 14））、およびグリコゲニン欠損症（GSD 15）が挙げられる。

## 【0414】

本発明の他の態様

態様1は、式（I）：

## 【化62】



の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し；

式中、

$X$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ であり；

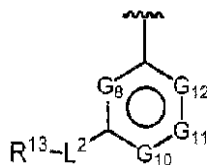
$R^1$ が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

$R^{1a}$ が、水素または任意選択的に置換される $C_1 \sim 4$ 脂肪族であり；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および $R^{2d}$ のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-C(=O)OR^{A2}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、 $R^{A2}$ の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される2つの $R^{A2}$ 基が、結合して、任意選択的に

置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；  
環 H E T が、式：

【化 6 3】



の 6 員単環式ヘテロアリール環系であり、式中、

$G_8$  が、 $C-R^8$  または N であり；

$G_{10}$  が、 $C-R^{10}$  または N であり；

$G_{11}$  が、 $C-R^{11}$  または N であり；

$G_{12}$  が、 $C-R^{12}$  または N であり；

ただし、 $G_8$ 、 $G_{10}$ 、 $G_{11}$ 、または  $G_{12}$  の少なくとも 1 つの例が N であり；

$R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および  $R^{12}$  の各例が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、および  $-L^1-R^3$  からなる群から選択され；

$R'$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される 2 つの  $R'$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$L^1$  および  $L^2$  の各例が、独立して、結合、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、任意選択的に置換される  $C_{1 \sim 10}$  飽和または不飽和炭化水素鎖であり、ここで、 $-O-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)S-$ 、 $-C(O)N(R^L)-$ 、 $-C(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)N(R^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-SC(O)-$ 、 $-C(=NR^L)-$ 、 $-C(=NNR^L)-$ 、 $-C(=NOR^L)-$ 、 $-C(=NR^L)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(=NR^L)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(S)N(R^L)-$ 、 $-NR^LC(S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^L)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^L)-$ 、および  $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$  からなる群から選択される 1 つまたは複数の部分が、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の 2 個の炭素原子の間に存在し、任意選択的にかつ独立して、炭化水素鎖の一方または両方の端部に存在し；

各  $R^L$  が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または  $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^L$  および  $R^{13}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^3$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル

10

20

30

40

50

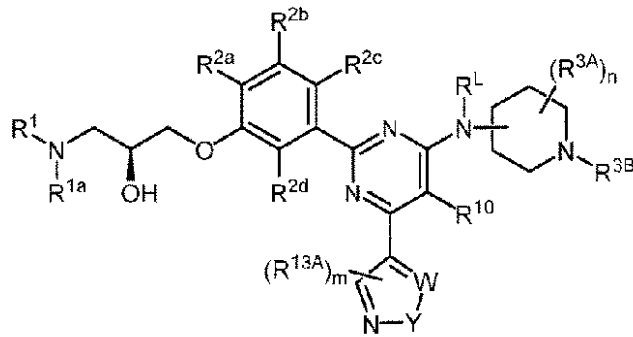
、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、ただし、 $R^3$  が水素である場合、 $L^1$  が結合でなく；および

$R^{13}$  が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールである。

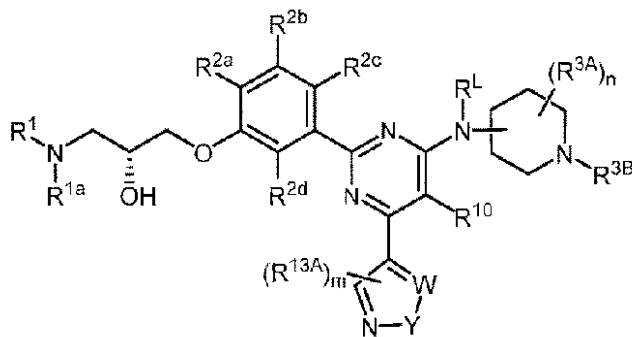
【0415】

態様 2 は、式 (I-1-Aa2) または (I-1-Aa2') :

【化 6 4】



(I-I-Aa2)



(I-I-Aa2')

の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し；

式中、

$R^1$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_{1 \sim 4}$  脂肪族であり；

$R^{1a}$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_{1 \sim 4}$  脂肪族であり；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-C(=O)OR^{A2}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、 $R^{A2}$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される 2 つの  $R^{A2}$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{10}$  が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、および  $-L^1 - R^3$  からなる群から選択され；

$R'$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、



または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される2つのR'基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

各R<sup>L</sup>が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、またはR<sup>L</sup>およびR<sup>3</sup>が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、またはR<sup>L</sup>およびR<sup>1 3</sup>が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

R<sup>1 3</sup>が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり；

R<sup>3 A</sup>が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、-CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つのR<sup>3 A</sup>基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、またはR<sup>3 A</sup>およびR<sup>3 B</sup>基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

R<sup>3 B</sup>が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

R<sup>1 3 A</sup>のR<sup>1 3 A</sup>各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、-CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つのR<sup>1 3 A</sup>基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、またはR<sup>1 3 A</sup>およびR<sup>1 3 B</sup>基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

R<sup>1 3 B</sup>が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

Yが、O、S、N、またはNR<sup>1 3 B</sup>であり；

原子価が許容される場合、Wが、CH、CR<sup>1 3 A</sup>、N、またはNR<sup>1 3 B</sup>であり；

mが、0、1、2、または3であり；および

nが、0、1、2、または3である。

#### 【0416】

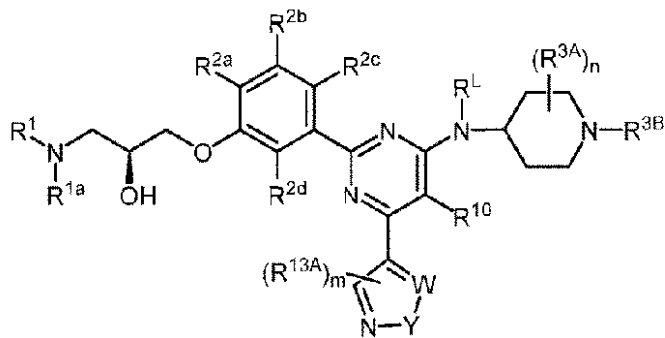
態様3は、式(I-1-Aa3)または(I-1-Aa3')：

10

20

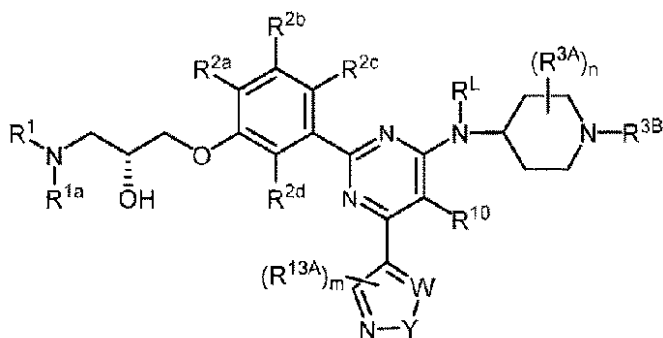
30

【化 6 5】



(I-I-Aa3)

10



(I-I-Aa3')

20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し；  
式中、

R<sup>1</sup> が、水素または任意選択的に置換される C<sub>1</sub> ~ 4 脂肪族であり；

R<sup>1a</sup> が、水素または任意選択的に置換される C<sub>1</sub> ~ 4 脂肪族であり；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、および R<sup>2d</sup> のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A2</sup>、-C(=O)OR<sup>A2</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>A2</sup>、-SR<sup>A2</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>A2</sup>、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、R<sup>A2</sup> の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される 2 つの R<sup>A2</sup> 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

30

R<sup>10</sup> が、独立して、水素、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>'</sup>、-C(=O)OR<sup>'</sup>、-C(=O)N(R<sup>'</sup>)<sub>2</sub>、任意選択的に置換されるアルキル、および -L<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> からなる群から選択され；

R<sup>'</sup> の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される 2 つの R<sup>'</sup> 基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

40

各 R<sup>L</sup> が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または R<sup>L</sup> および R<sup>3</sup> が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または R<sup>L</sup> および R<sup>13</sup> が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

R<sup>13</sup> が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシ

50

クリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり；

$R^{3A}$  が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つの  $R^{3A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{3A}$  および  $R^{3B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

10

$R^{3B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$R^{13A}$  の  $R^{13A}$  各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つの  $R^{13A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{13A}$  および  $R^{13B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{13B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

20

Y が、O、S、N、または  $NR^{13B}$  であり；

原子価が許容される場合、W が、CH、 $CR^{13A}$ 、N、または  $NR^{13B}$  であり；

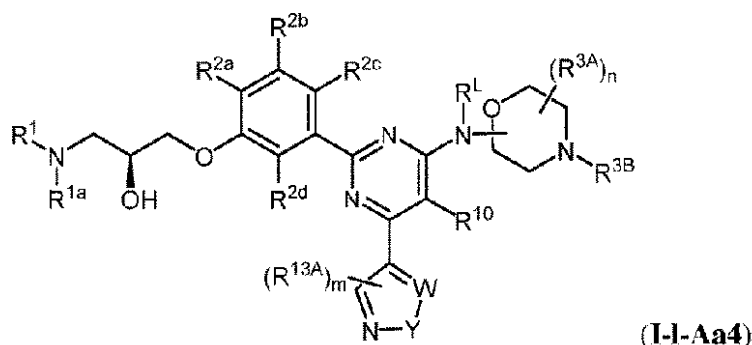
m が、0、1、2、または3であり；および

n が、0、1、2、または3である。

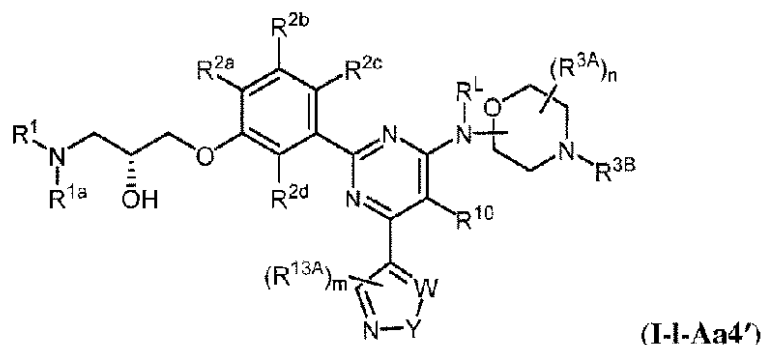
#### 【0417】

態様4は、式 (I-1-Aa4) または (I-1-Aa4')：

#### 【化66】



30



40

の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し；

式中、

$R^1$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  脂肪族であり；

50

$R^{1a}$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_{1 \sim 4}$  脂肪族であり；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-C(=O)OR^{A2}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、 $R^{A2}$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される 2 つの  $R^{A2}$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{10}$  が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、および  $-L^1$ 、 $-R^3$  からなる群から選択され；

$R'$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される 2 つの  $R'$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

各  $R^L$  が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または  $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^L$  および  $R^{13}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{13}$  が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり；

$R^{3A}$  が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または 2 つの  $R^{3A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{3A}$  および  $R^{3B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{3B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$R^{13A}$  の  $R^{13A}$  各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または 2 つの  $R^{13A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{13A}$  および  $R^{13B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{13B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$Y$  が、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、または  $NR^{13B}$  であり；

原子価が許容される場合、 $W$  が、 $CH$ 、 $CR^{13A}$ 、 $N$ 、または  $NR^{13B}$  であり；

$m$  が、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり；および

10

20

30

40

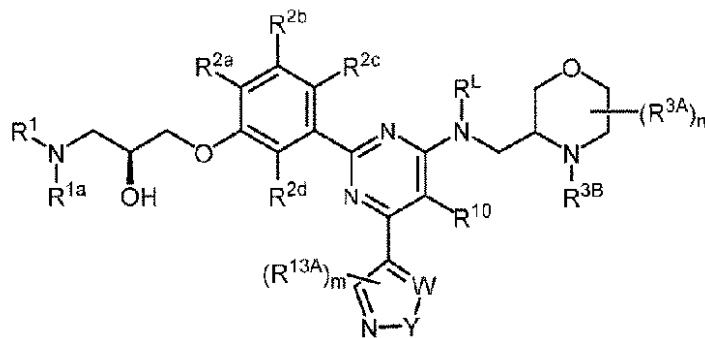
50

nが、0、1、2、または3である。

【0418】

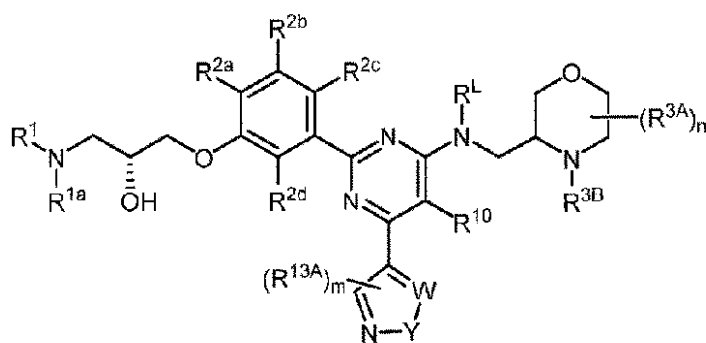
態様5は、式(I-1-Aa5)または(I-1-Aa5')：

【化67】



(I-1-Aa5)

10



(I-1-Aa5')

20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し；  
式中、

R<sup>1</sup>が、水素または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族であり；

R<sup>1a</sup>が、水素または任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>脂肪族であり；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、およびR<sup>2d</sup>のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、  
CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R<sup>A2</sup>、-C(=O)OR<sup>A2</sup>、-C(=O)N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、  
-OR<sup>A2</sup>、-SR<sup>A2</sup>、-N(R<sup>A2</sup>)<sub>2</sub>、-S(=O)R<sup>A2</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>A2</sup>、  
任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意  
選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に  
置換されるヘテロシクリルであり、ここで、R<sup>A2</sup>の各例が、独立して、水素、任意選択  
的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換される  
アルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシ  
クリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリ  
ールであり、または同じ窒素原子に結合される2つのR<sup>A2</sup>基が、結合して、任意選択的に  
置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

30

R<sup>10</sup>が、独立して、水素、ハロ、-CN、-NO<sub>2</sub>、-C(=O)R'、-C(=O)  
OR'、-C(=O)N(R')<sub>2</sub>、任意選択的に置換されるアルキル、および-L<sup>1</sup>  
-R<sup>3</sup>からなる群から選択され；

40

R'の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換  
されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカル  
ボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリ  
ール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合さ  
れる2つのR'基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意  
選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

各R<sup>L</sup>が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であ  
り、またはR<sup>L</sup>およびR<sup>3</sup>が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルま

50

たは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^L$  および  $R^{13}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{13}$  が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり；

$R^{3A}$  が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つの  $R^{3A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{3A}$  および  $R^{3B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{3B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$R^{13A}$  の  $R^{13A}$  各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つの  $R^{13A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{13A}$  および  $R^{13B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{13B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

Yが、O、S、N、または  $NR^{13B}$  であり；

原子価が許容される場合、Wが、CH、 $CR^{13A}$ 、N、または  $NR^{13B}$  であり；

mが、0、1、2、または3であり；および

nが、0、1、2、または3である。

#### 【0419】

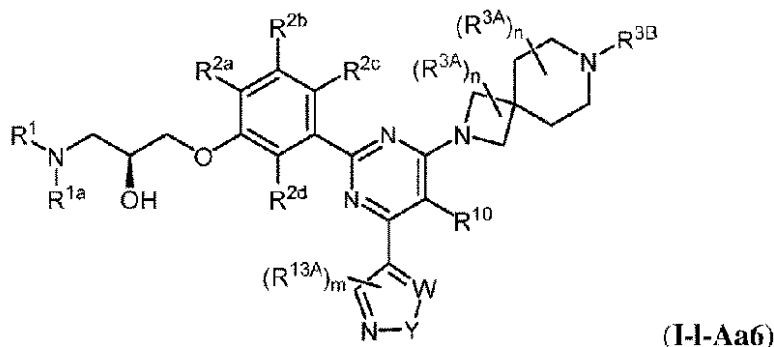
態様6は、式 (I-1-Aa6) または (I-1-Aa6') ；

10

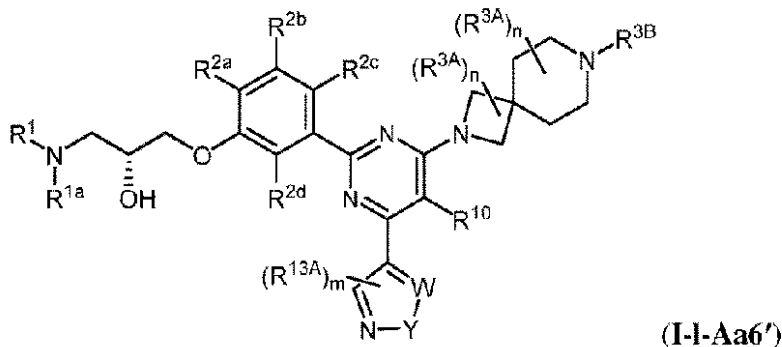
20

30

【化 6 8】



10



20

の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し；  
式中、

$R^1$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  脂肪族であり；

$R^{1a}$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_1 \sim 4$  脂肪族であり；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-C(=O)OR^{A2}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、 $R^{A2}$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される 2 つの  $R^{A2}$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

30

$R^{10}$  が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、および  $-L^1 - R^3$  からなる群から選択され；

$R'$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される 2 つの  $R'$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

40

各  $R^L$  が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または  $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^L$  および  $R^{13}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

50

$R^{13}$  が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり；

$R^{3A}$  が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つの  $R^{3A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{3A}$  および  $R^{3B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

10

$R^{3B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$R^{13A}$  の  $R^{13A}$  各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または2つの  $R^{13A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{13A}$  および  $R^{13B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

20

$R^{13B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$Y$  が、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、または  $NR^{13B}$  であり；

原子価が許容される場合、 $W$  が、 $CH$ 、 $CR^{13A}$ 、 $N$ 、または  $NR^{13B}$  であり；

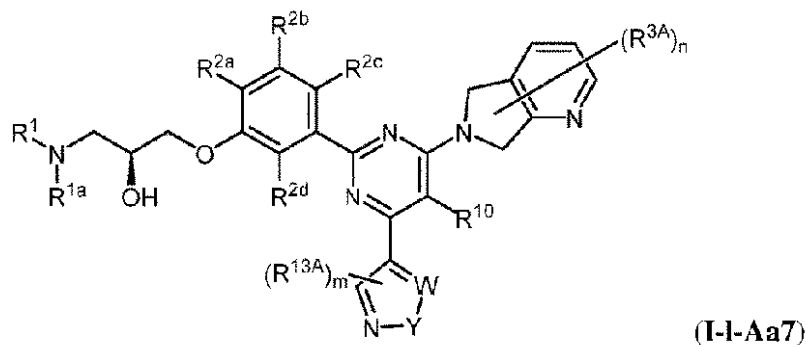
$m$  が、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり；および

$n$  が、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  である。

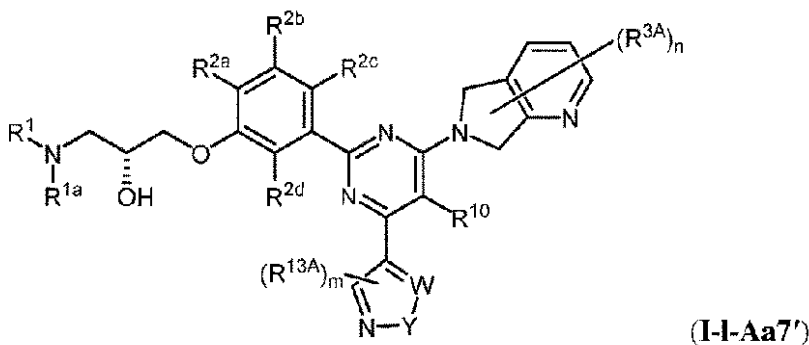
【0420】

態様7は、式 (I-1-Aa7) または (I-1-Aa7')：

【化69】



30



40

の化合物またはその薬学的に許容できる塩を提供し；

式中、

$R^1$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_{1-4}$  脂肪族であり；

50



$R^{1a}$  が、水素または任意選択的に置換される  $C_{1 \sim 4}$  脂肪族であり；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R^{A2}$ 、 $-C(=O)OR^{A2}$ 、 $-C(=O)N(R^{A2})_2$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-SR^{A2}$ 、 $-N(R^{A2})_2$ 、 $-S(=O)R^{A2}$ 、 $-S(=O)_2R^{A2}$ 、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリルであり、ここで、 $R^{A2}$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素原子に結合される 2 つの  $R^{A2}$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{10}$  が、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、任意選択的に置換されるアルキル、および  $-L^1$ 、 $-R^3$  からなる群から選択され；

$R'$  の各例が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または同じ窒素に結合される 2 つの  $R'$  基が、結合して、任意選択的に置換されるヘテロシクリル環または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

各  $R^L$  が、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり、または  $R^L$  および  $R^3$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^L$  および  $R^{13}$  が、一緒になって、任意選択的に置換されるヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{13}$  が、任意選択的に置換されるカルボシクリル、任意選択的に置換されるヘテロシクリル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり；

$R^{3A}$  が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または 2 つの  $R^{3A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{3A}$  および  $R^{3B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{3B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$R^{13A}$  の  $R^{13A}$  各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキルであり、または 2 つの  $R^{13A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し、または  $R^{13A}$  および  $R^{13B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；

$R^{13B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または窒素保護基であり；

$Y$  が、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、または  $NR^{13B}$  であり；

原子価が許容される場合、 $W$  が、 $CH$ 、 $CR^{13A}$ 、 $N$ 、または  $NR^{13B}$  であり；

$m$  が、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、または  $3$  であり；および

10

20

30

40

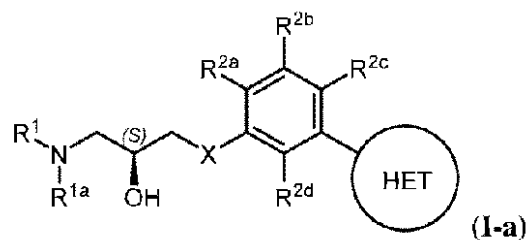
50

n が、0、1、2、または3である。

【0421】

態様8は、態様1の化合物を提供し、ここで、式(I)の化合物は、式(I-a)：

【化70】



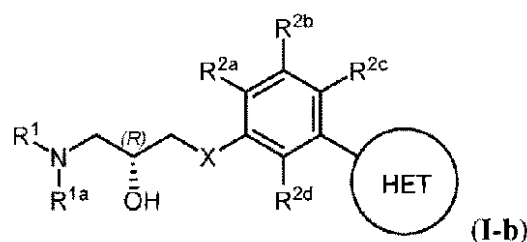
10

のものまたはその薬学的に許容できる塩である。

【0422】

態様9は、態様1の化合物を提供し、ここで、式(I)の化合物は、式(I-b)：

【化71】



20

のものまたはその薬学的に許容できる塩である。

【0423】

態様10は、態様1、8、および9のいずれかの化合物を提供し、ここで、Xが-O-である。

【0424】

態様11は、態様1、8、および9のいずれかの化合物を提供し、ここで、Xが-S-である。

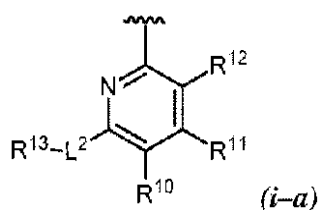
【0425】

態様12は、態様1、8、および9のいずれかの化合物を提供し、ここで、Xが-CH<sub>2</sub>-である。

【0426】

態様13は、態様1、および8～12のいずれかの化合物を提供し、ここで、環HETが、

【化72】



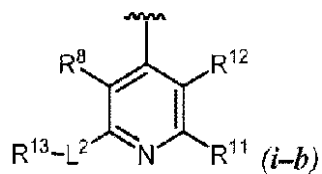
40

である。

【0427】

態様14は、態様1、および8～12のいずれかの化合物を提供し、ここで、環HETが、

【化 7 3】



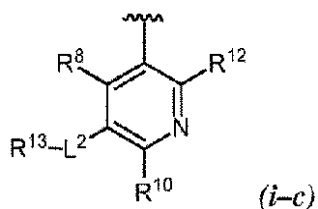
である。

【0 4 2 8】

態様 1 5 は、態様 1、および 8 ~ 1 2 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 H E T  
が、

10

【化 7 4】



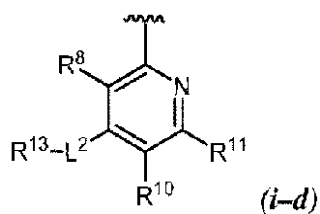
である。

【0 4 2 9】

態様 1 6 は、態様 1、および 8 ~ 1 2 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 H E T  
が、

20

【化 7 5】



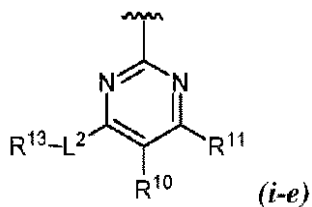
である。

【0 4 3 0】

態様 1 7 は、態様 1、および 8 ~ 1 2 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 H E T  
が、

30

【化 7 6】



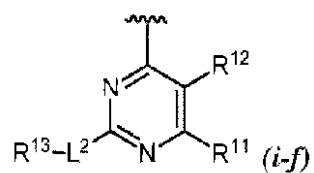
である。

【0 4 3 1】

態様 1 8 は、態様 1、および 8 ~ 1 2 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 H E T  
が、

40

【化 7 7】



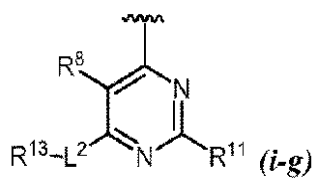
である。

【0 4 3 2】

態様 19 は、態様 1、および 8 ~ 12 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 H E T

10

【化 7 8】



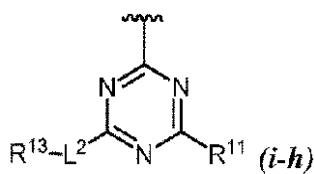
である。

【0 4 3 3】

態様 20 は、態様 1、および 8 ~ 12 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 H E T

20

【化 7 9】



である。

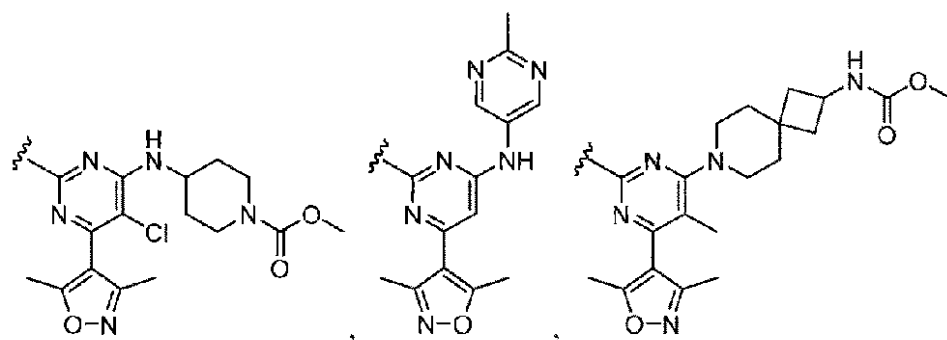
【0 4 3 4】

態様 21 は、態様 1、および 8 ~ 12 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 H E T

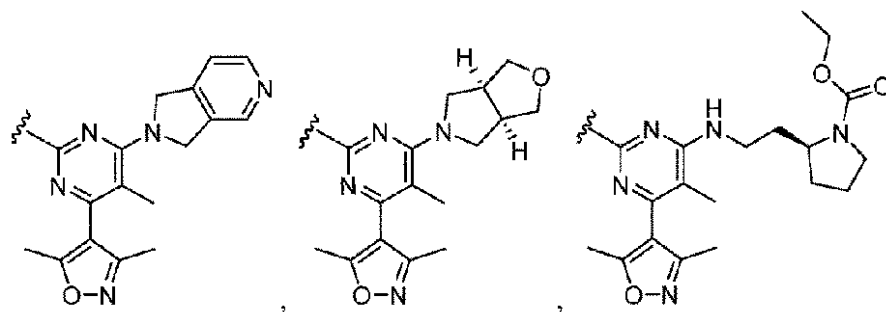
30

が、

【化 8 0】

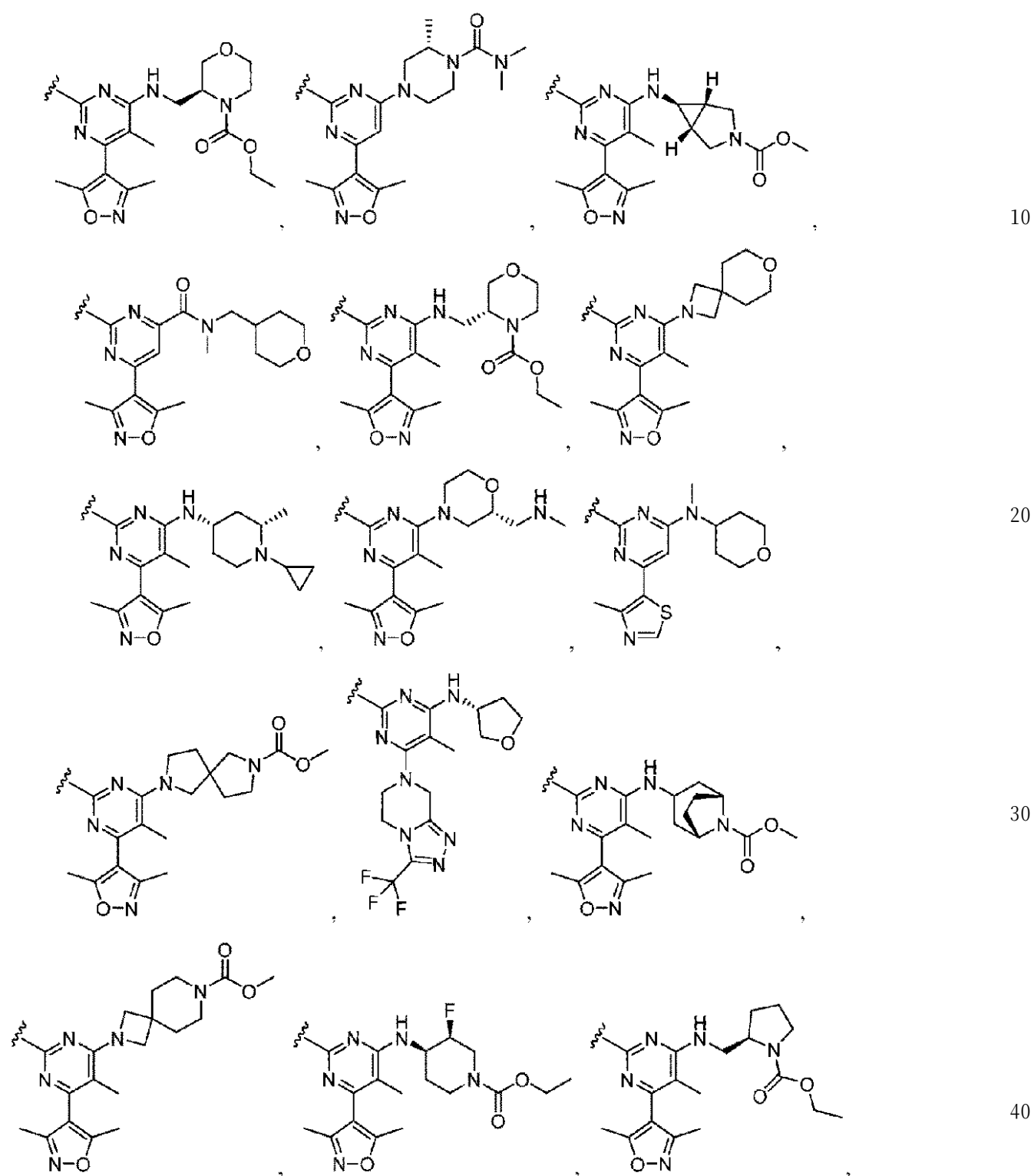


10

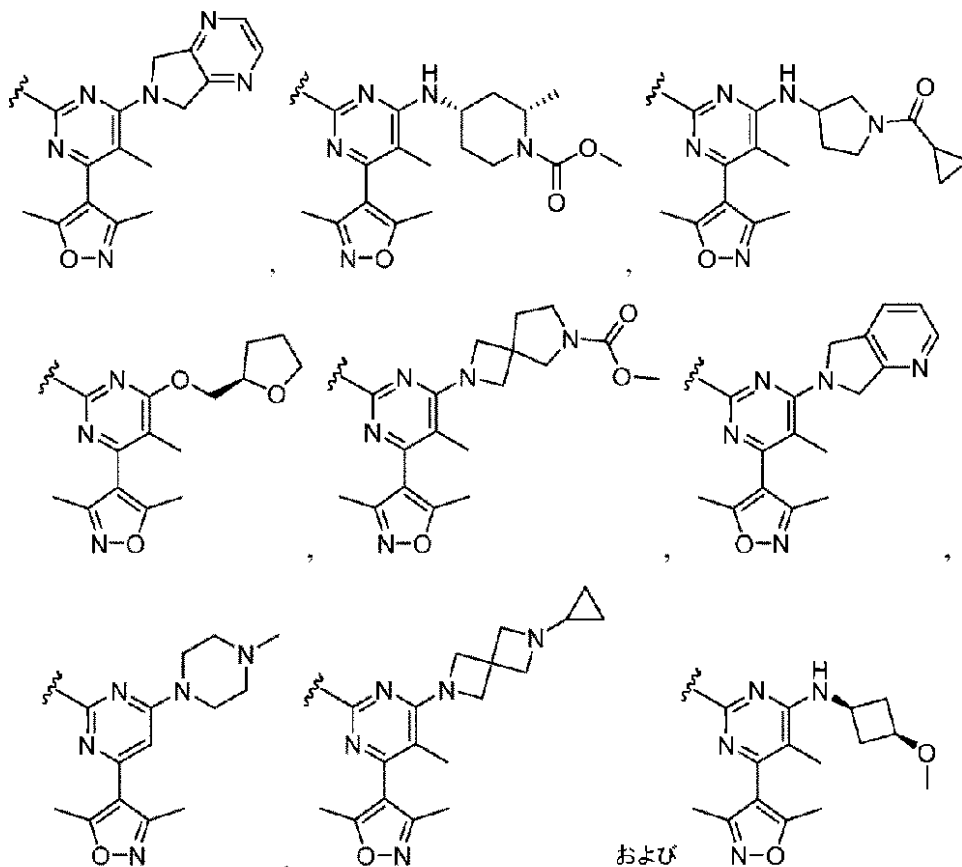


20

【化 8 1】



【化 8 2】



10

20

30

40

50

からなる群から選択される。

【0435】

態様 22 は、態様 1～21 のいずれかの化合物を提供し、ここで、 $R^1$  が、水素、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【0436】

態様 23 は、態様 1～22 のいずれかの化合物を提供し、ここで、 $R^{2a}$ 、 $R^{2c}$ 、および  $R^{2d}$  が水素である。

【0437】

態様 24 は、態様 1～23 のいずれかの化合物を提供し、ここで、 $R^{2b}$  が、ハロゲンまたは  $-OR^{A2}$  である。

【0438】

態様 25 は、態様 1、8～20、および 22～24 のいずれかの化合物を提供し、ここで、 $L^2$  が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C(O)O-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-$ 、 $-(CH_2)_x-NR^L-$ 、 $-NR^L C(O)O(CH_2)_x-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L(CH_2)_x-$ 、または  $-NR^L(CH_2)_xNR^L C(O)-$  である。

【0439】

態様 26 は、態様 1、8～20、および 22～24 のいずれかの化合物を提供し、ここで、環 HET が、それに結合された基  $-L^1-R^3$  を含む。

【0440】

態様 27 は、態様 1、8～20、および 22～24 のいずれかの化合物を提供し、ここで、 $L^1$  が、結合、 $-N(R^L)-$ 、 $-NR^L C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)-$ 、 $-N(R^L)SO_2N(R^L)-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_x-C$

(O) O-、-NR<sup>L</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-O-、-NR<sup>L</sup>C(O)N(R<sup>L</sup>)-、-NR<sup>L</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-NR<sup>L</sup>-、-NR<sup>L</sup>C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-、-NR<sup>L</sup>C(O)NR<sup>L</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-、または-NR<sup>L</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>NR<sup>L</sup>C(O)-である。

【0441】

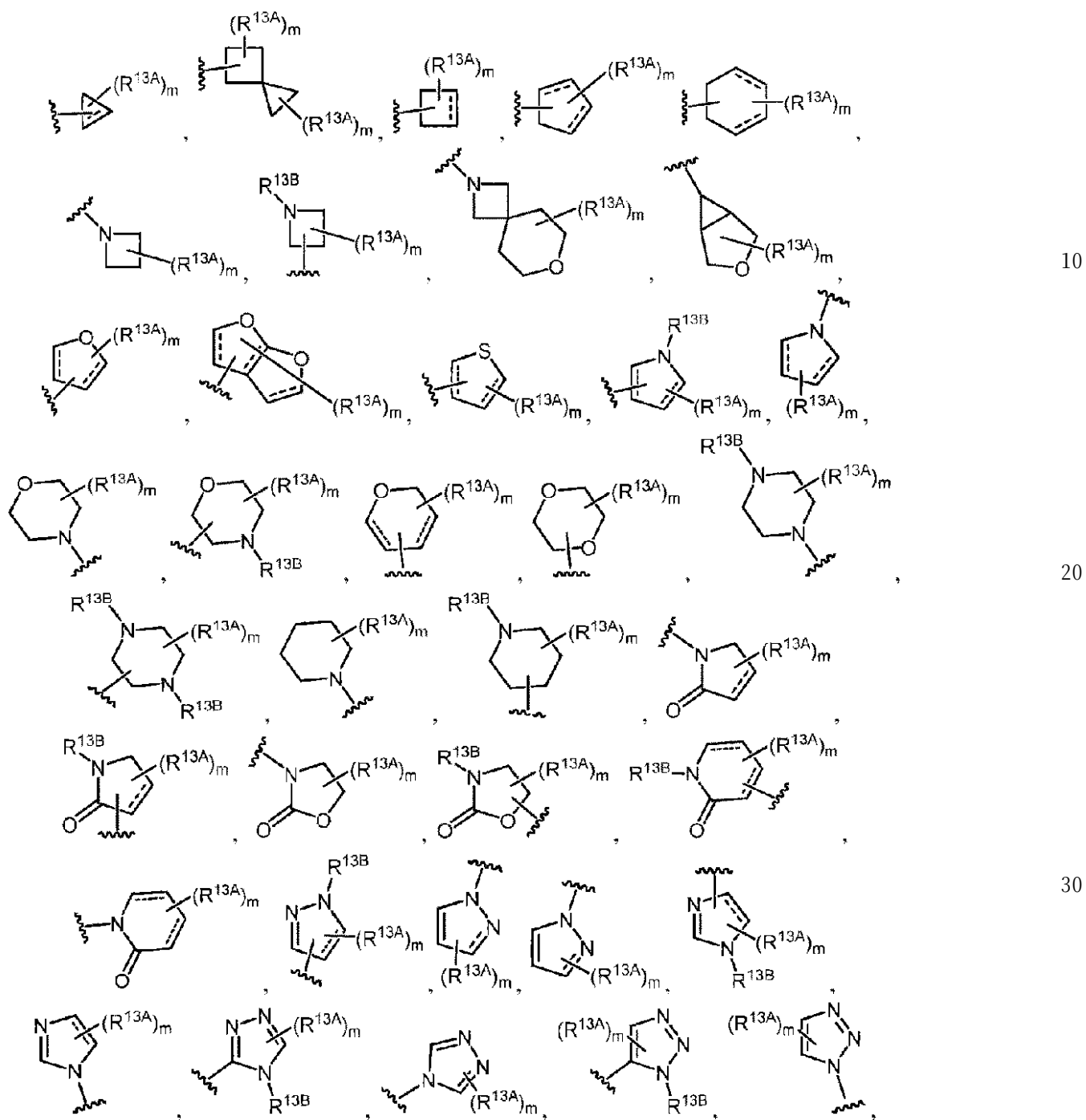
態様28は、態様1～27のいずれかの化合物を提供し、ここで、R<sup>1a</sup>が、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【0442】

態様29は、態様1、8～20、および22～28のいずれかの化合物を提供し、ここで、R<sup>13</sup>基が存在し、



【化 8 3】



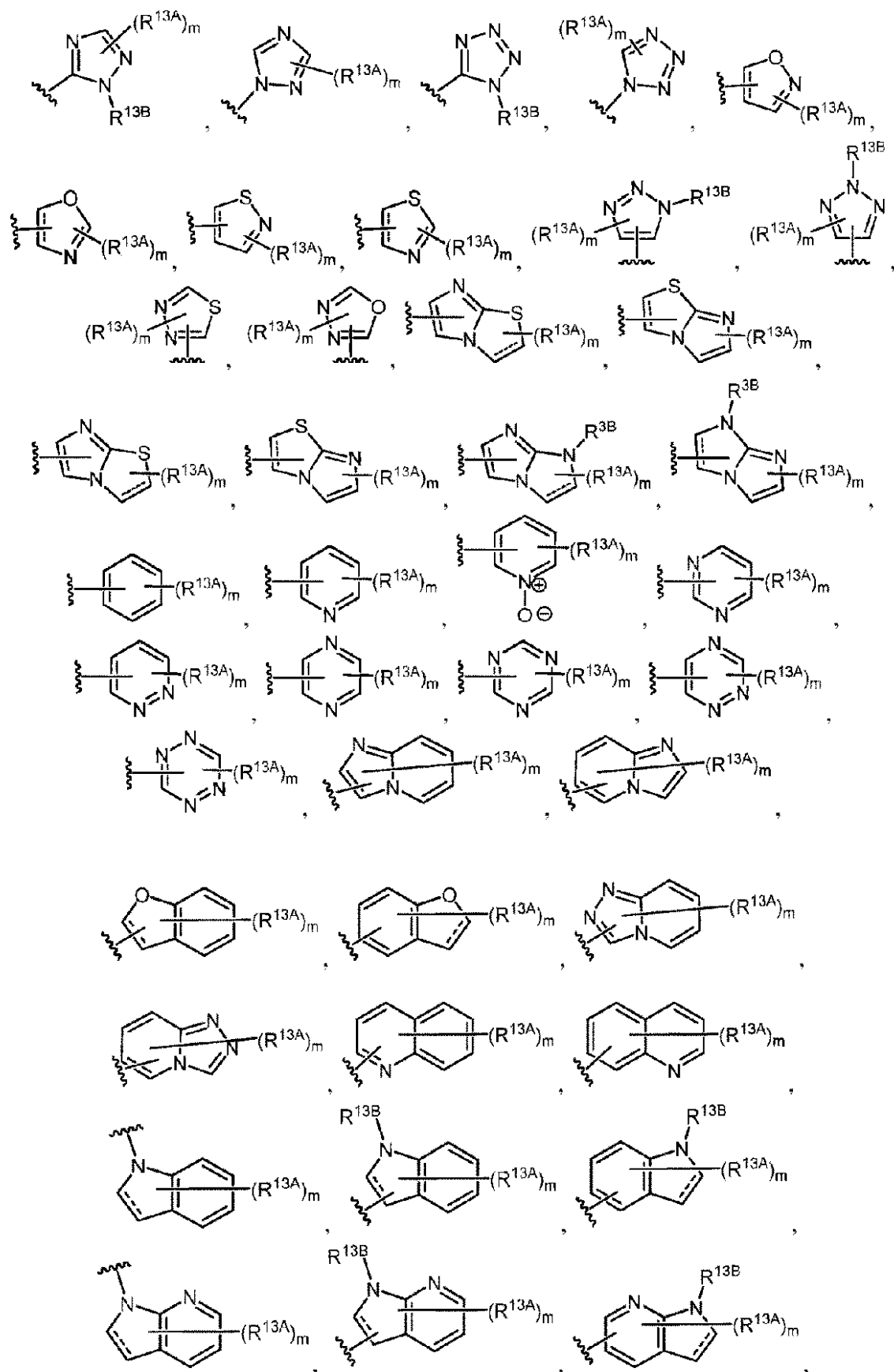
10

20

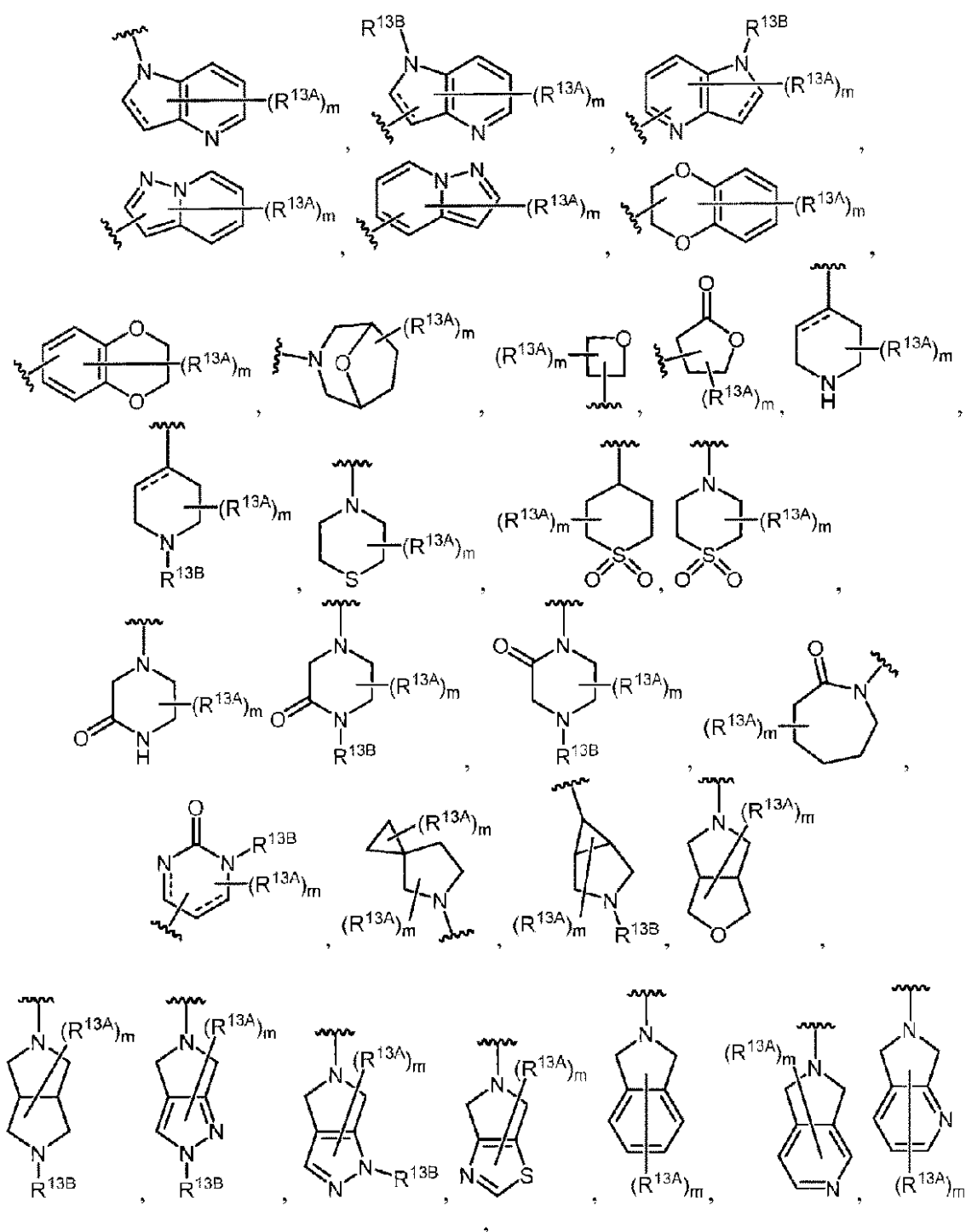
30

40

【化 8 4】



【化 8 5】



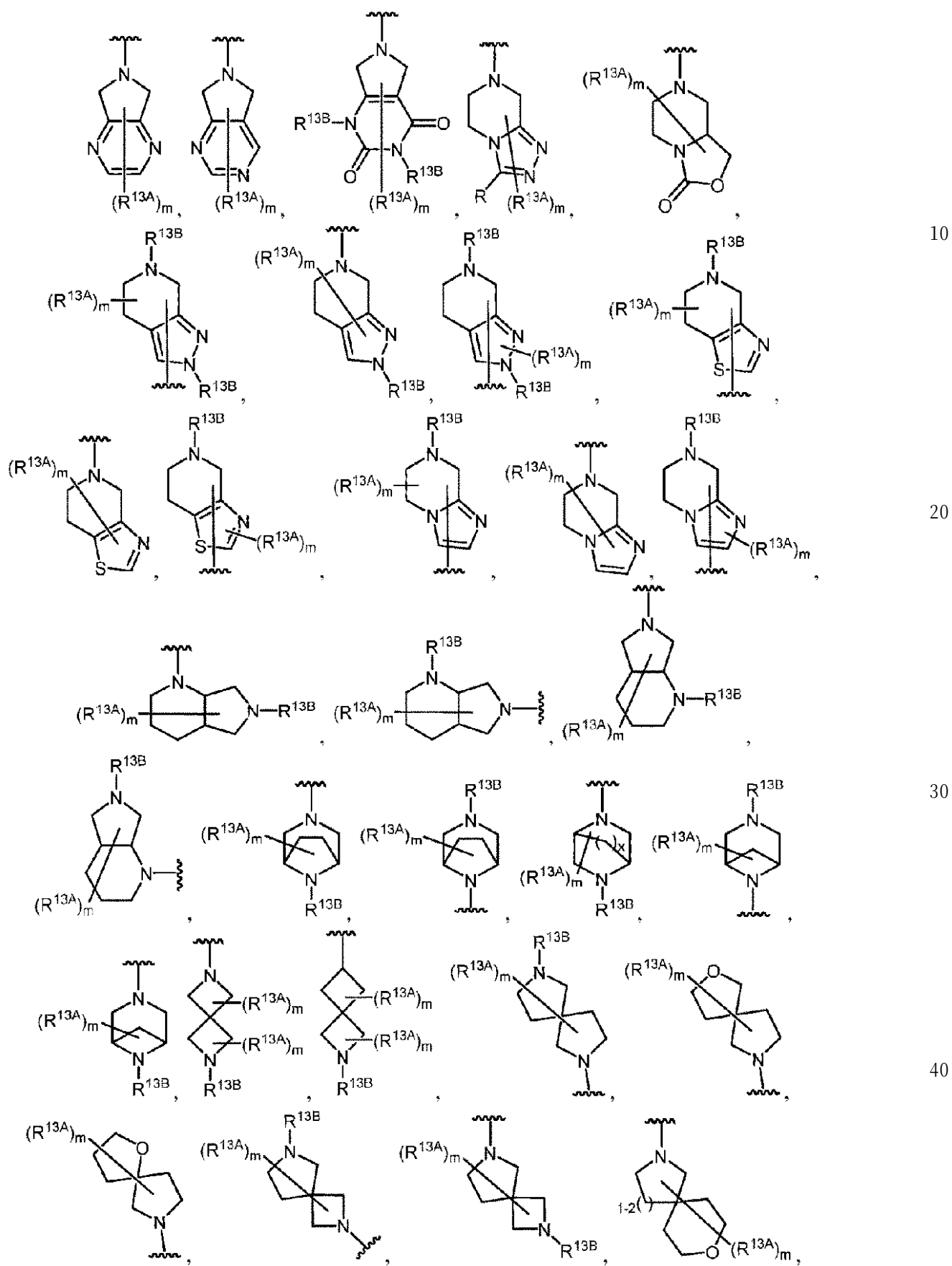
10

20

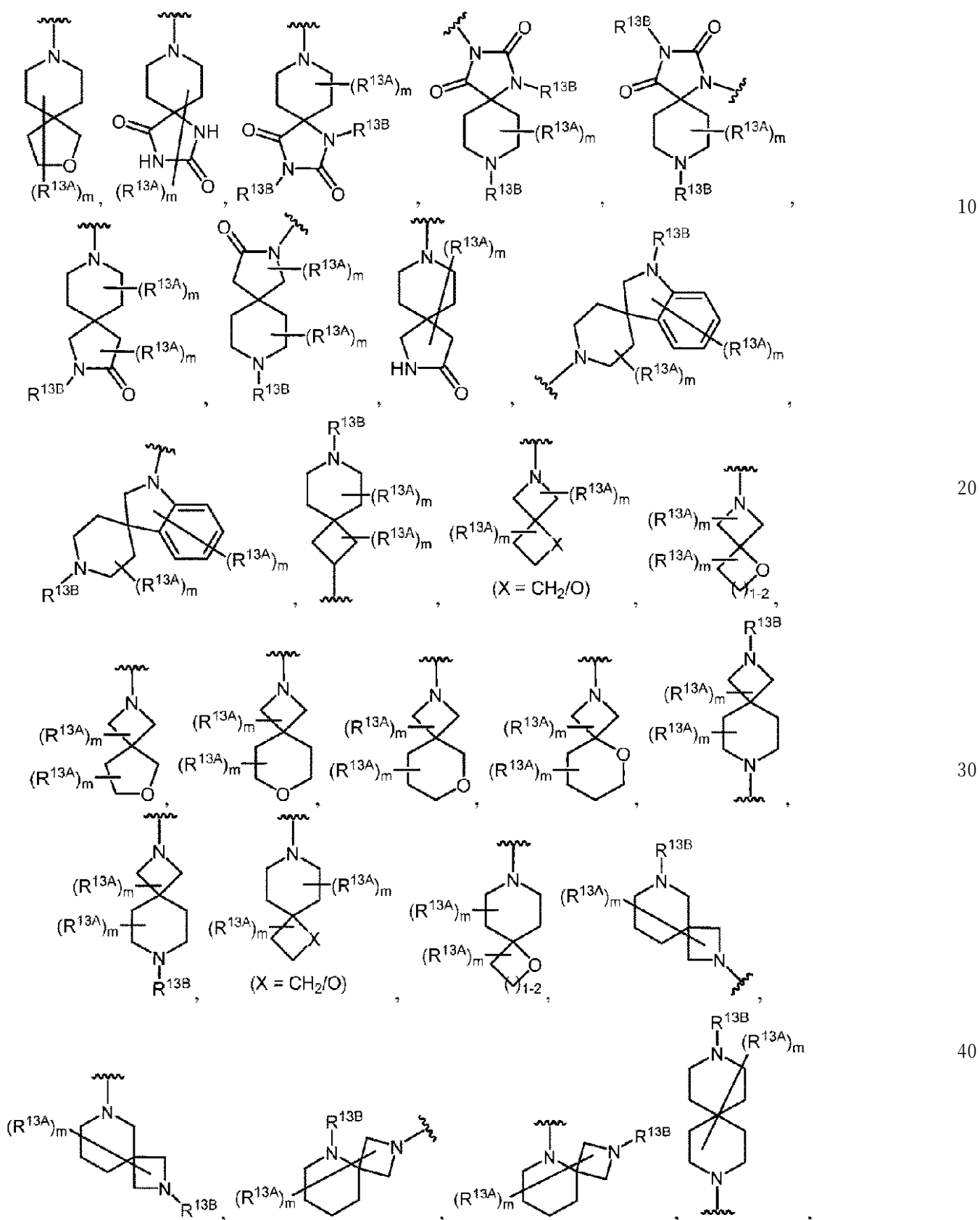
30

40

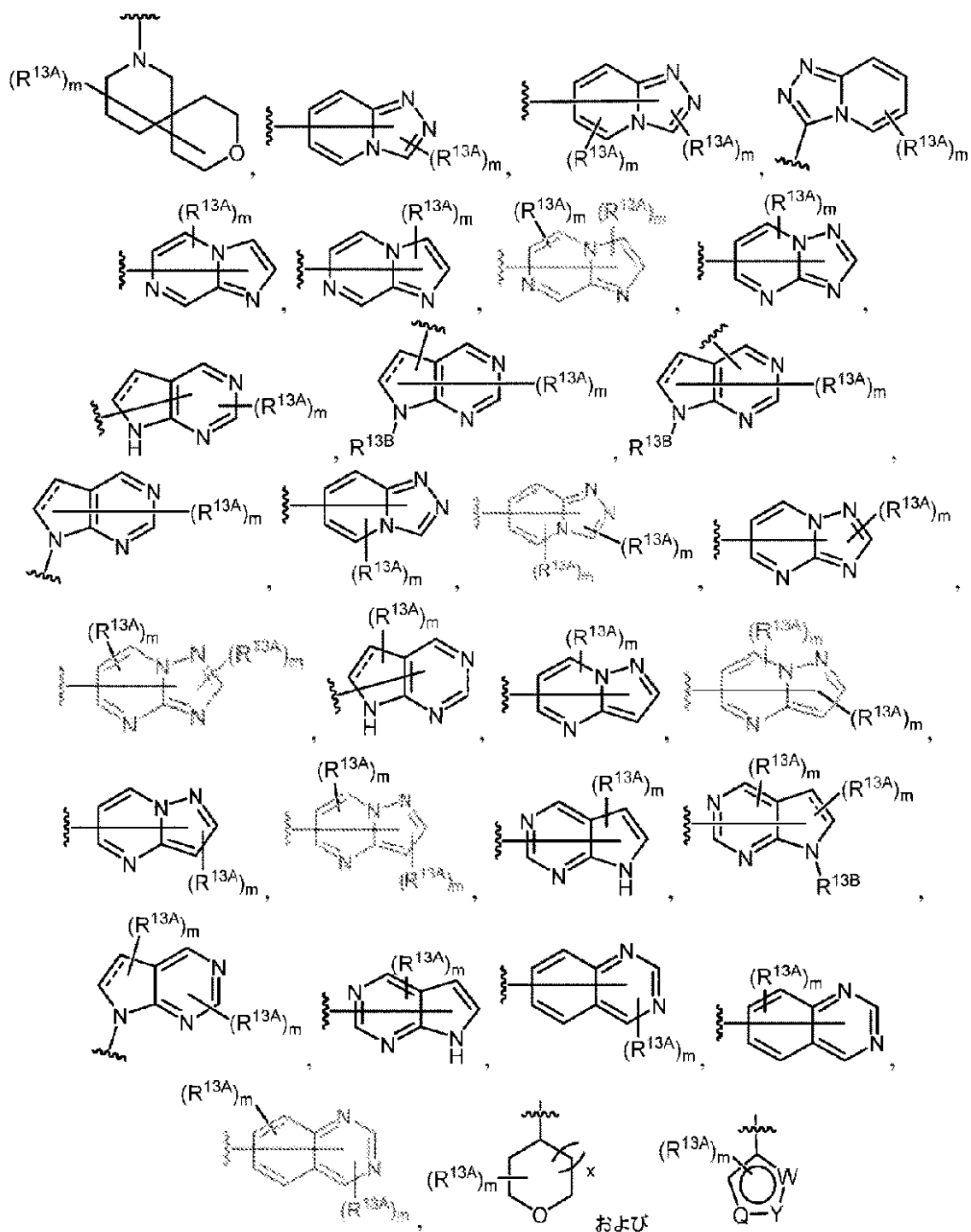
【化 8 6】



【化 87】



【化 8 8】



からなる群から選択され、式中、

【化 8 9】

----

の各例が、独立して、単結合または二重結合を表し；

$x$  が、0 または 1 であり；

$m$  が、0、1、2、または 3 であり；

$Y$  が、O、S、N、または  $NR^{13B}$  であり、原子価が許容される場合、 $Q$  および  $W$  の各例が、独立して、CH、 $CR^{13A}$ 、N、または  $NR^{13B}$  であり；

$R^{13A}$  の各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$

10

20

30

40

50

、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または2つの  $R^{1\ 3\ A}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、またはオキシ(=O)基を形成し、または  $R^{1\ 3\ A}$  および  $R^{1\ 3\ B}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；および

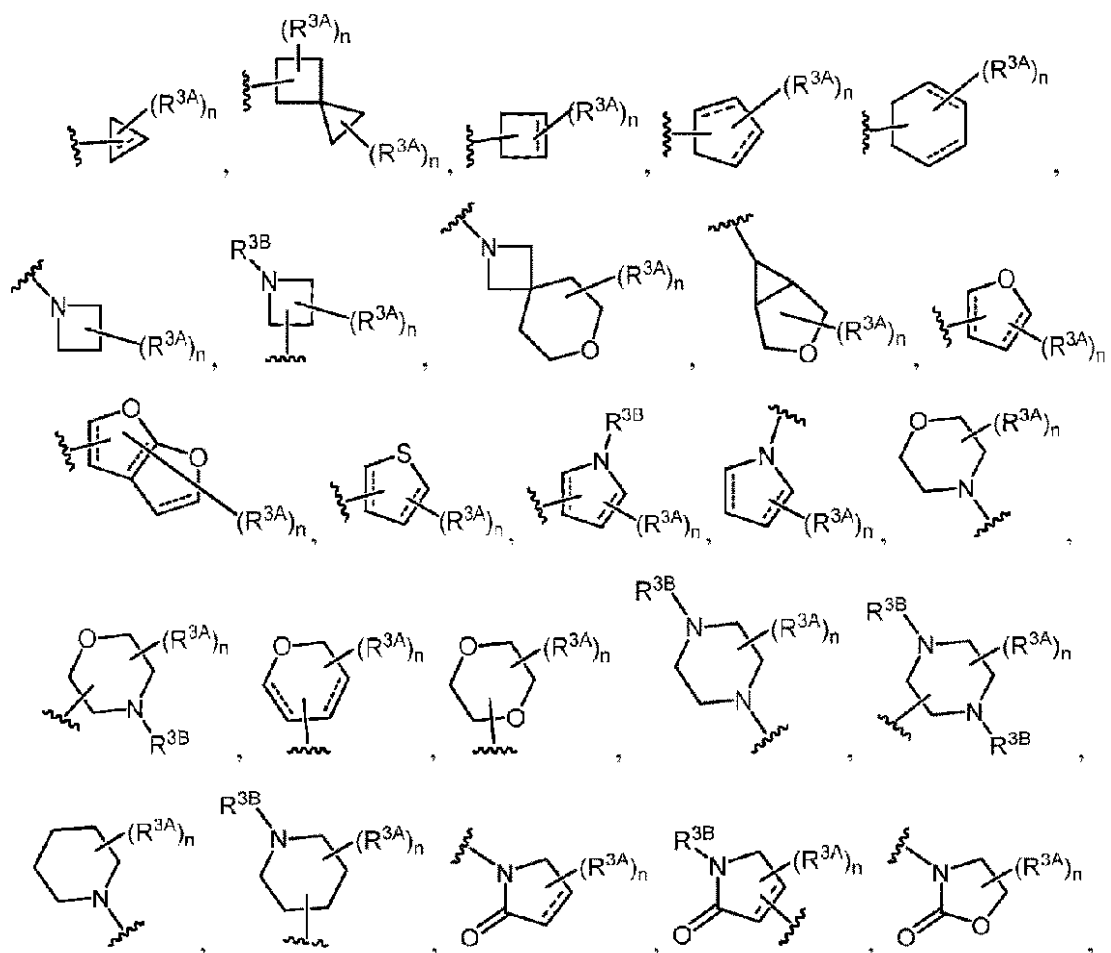
$R^{1\ 3\ B}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、または窒素保護基である。

10

#### 【0443】

態様30は、態様1、8～20、および22～28のいずれかの化合物を提供し、ここで、 $R^3$  基が存在し、

#### 【化90】

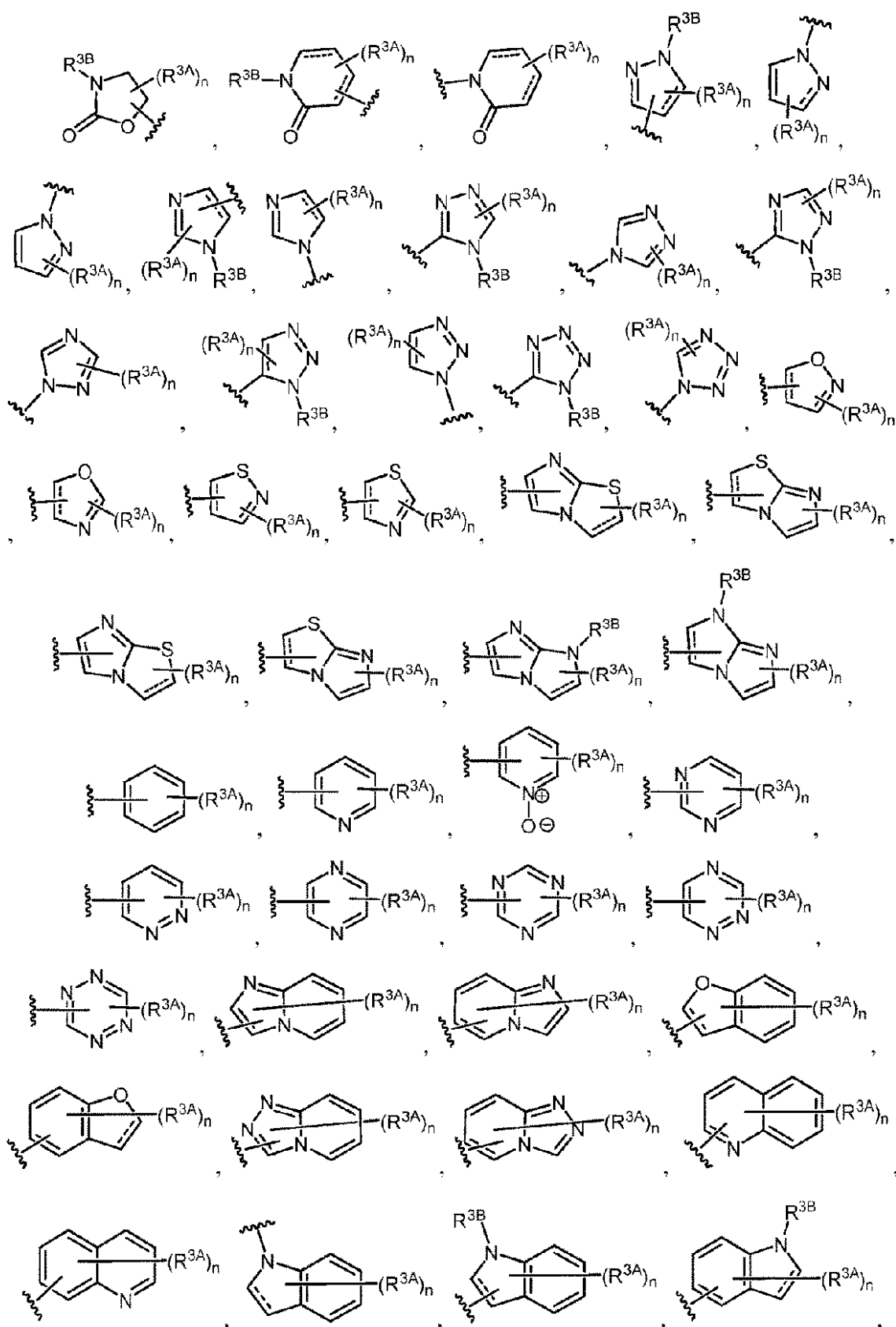


20

30

40

【化 9 1】



10

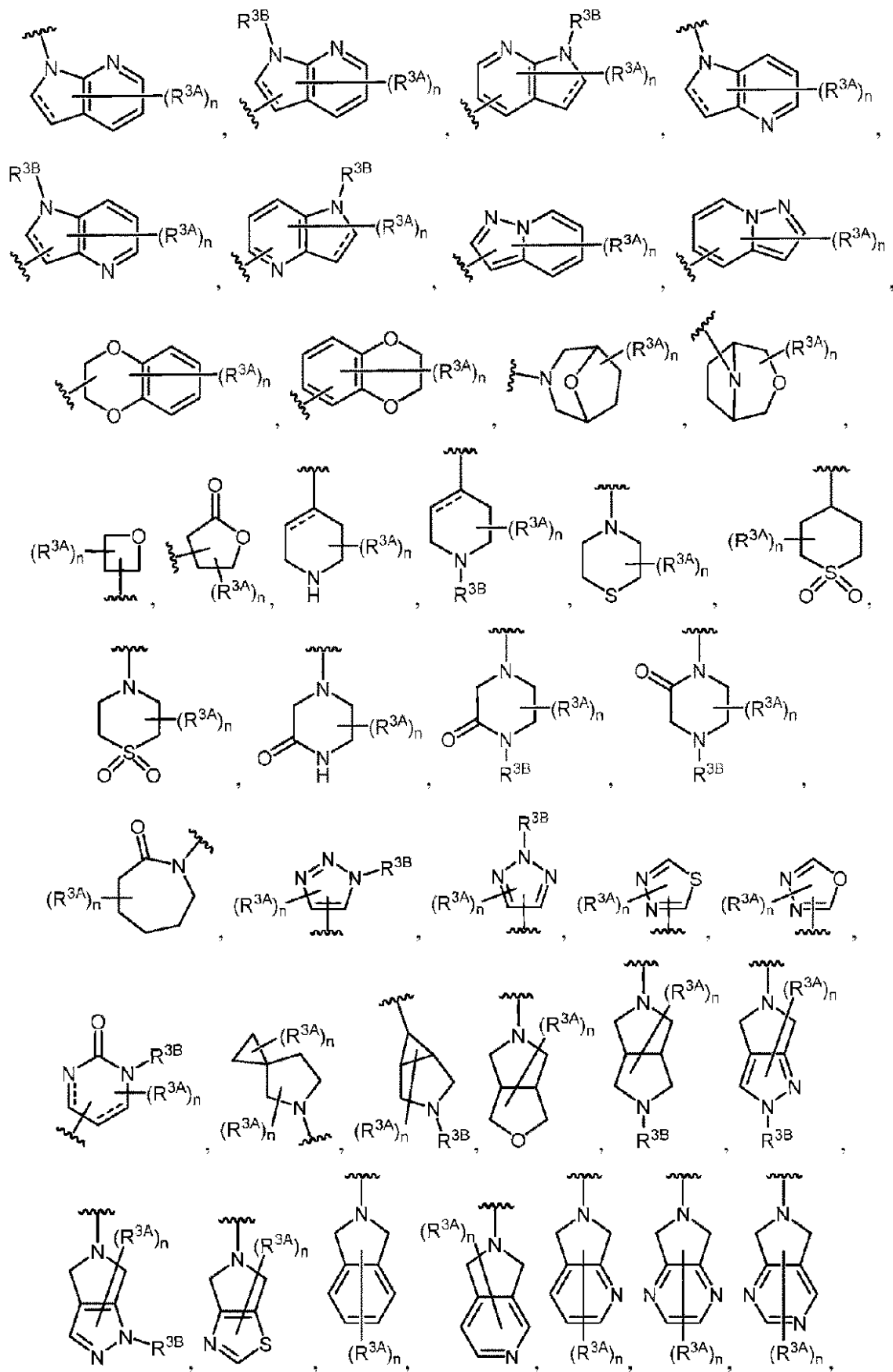
20

30

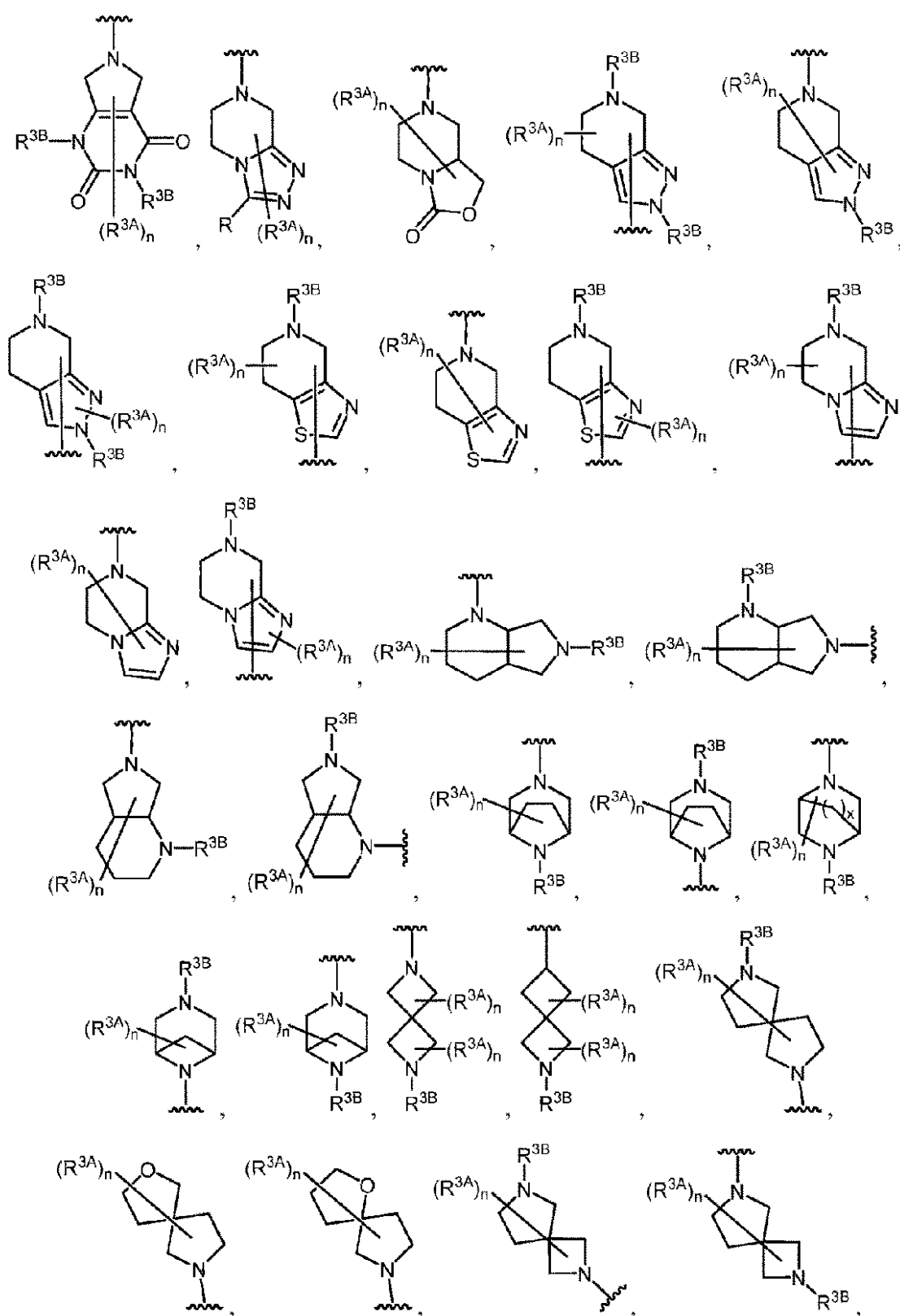
40



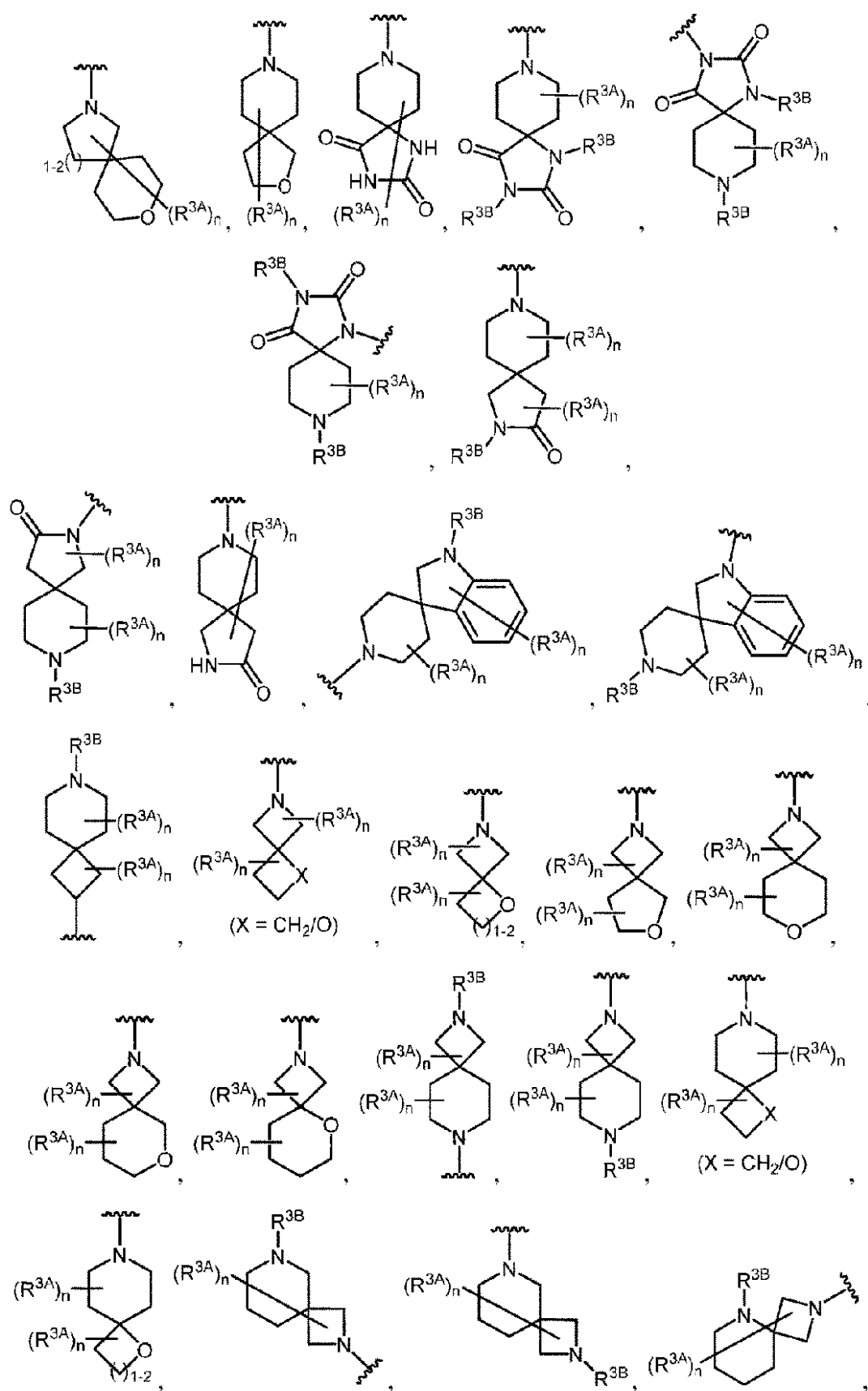
【化 9 2】



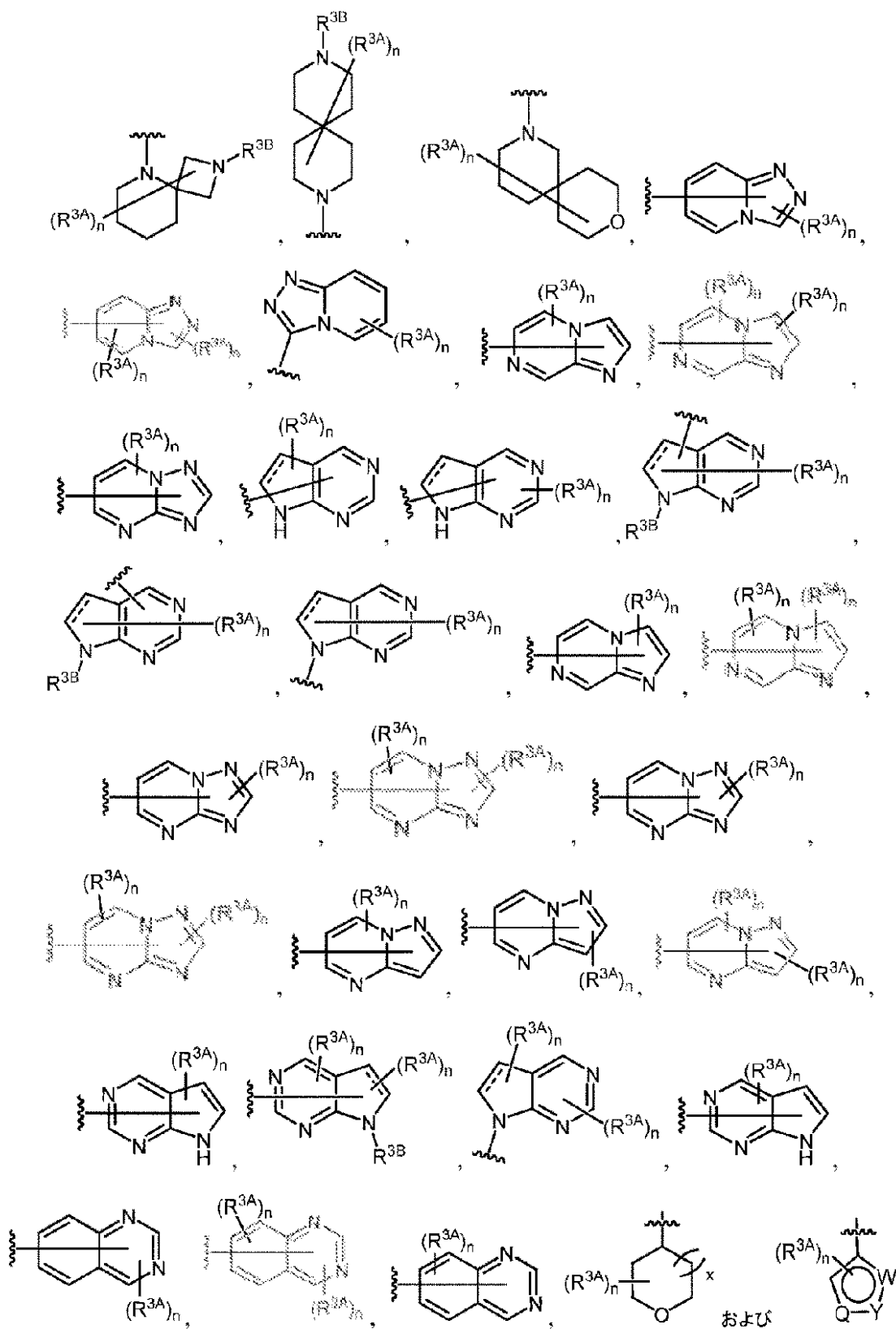
【化 9 3】



【化 9 4】



【化 9 5】



からなる群から選択され、式中、

【化 9 6】

----

の各例が、独立して、単結合または二重結合を表し；

 $n$ が、0、1、2、または3であり；

10

20

30

40

50

x が、0 または 1 であり；

Y が、O、S、N、または  $\text{NR}^{3\text{B}}$  であり、原子価が許容される場合、Q および W の各例が、独立して、CH、 $\text{CR}^{3\text{A}}$ 、N、または  $\text{NR}^{1\text{3B}}$  であり；

$\text{R}^{3\text{A}}$  の各例が、独立して、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、スルフィニル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアルケニル、任意選択的に置換されるアルキニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、または 2 つの  $\text{R}^{3\text{A}}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、またはオキソ (=O) 基を形成し、または  $\text{R}^{3\text{A}}$  および  $\text{R}^{3\text{B}}$  基が、結合して、任意選択的に置換される炭素環、任意選択的に置換される複素環、任意選択的に置換されるアリール環、または任意選択的に置換されるヘテロアリール環を形成し；および

$\text{R}^{3\text{B}}$  が、水素、任意選択的に置換されるアルキル、ヒドロキシル、置換ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、カルボニル、スルホニル、任意選択的に置換される炭素環式、任意選択的に置換される複素環式、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、または窒素保護基である。

【0444】

態様 31 は、表 1 A、1 B、1 C、および 2 に示される化合物からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容できる塩を提供する。

【0445】

態様 32 は、以下のリスト：77-1a、304-1a、102-1a、187-1a、226-1a、257-1a、277-1a、278-1a、304-1a、305-1a、2-3、4-3、23-3、17-3、22-3、24-3、25-3、26-3、27-3、28-3、32-3、33-3、35-3、36-3、37-3、40-3、42-3、55-3、56-3、58-3、59-3、60-3、61-3、62-3、63-3、64-3、65-3、66-3、69-3、84-3、85-3、86-3、87-3、88-3、89-3、90-3、91-3、92-3、93-3、101-3、102-3、103-3、104-3、105-3、107-3、108-3、109-3、113-3、114-3、115-3、125-3、134-3、135-3、153-3、154-3、158-3、159-3、161-3、165-3、204-3、278-3、282-3、および 285-3 から選択される化合物を提供する。

【0446】

態様 33 は、態様 1～32 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容できる塩と、薬学的に許容できる賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0447】

態様 34 は、態様 1～32 のいずれか 1 つの化合物またはその薬学的に許容できる塩と、その使用説明書とを含むキットまたは包装された医薬品を提供する。

【0448】

態様 35 は、CARM1 媒介性疾患を治療する方法であって、有効量の請求項態様 1～32 のいずれか 1 つの化合物、またはその薬学的に許容できる塩、または請求項 33 に記載の医薬組成物を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む方法を提供する。

【0449】

態様 36 は、態様 35 の方法を提供し、ここで、疾患が増殖性疾患である。

【0450】

態様 37 は、態様 36 の方法を提供し、ここで、疾患が癌である。

【0451】

態様 38 は、態様 37 の方法を提供し、ここで、癌が、E2F1 上方制御に関連している。

10

20

30

40

50

## 【0452】

態様39は、態様36または37の方法を提供し、ここで、癌が、異常なCARM1活性に関連している。

## 【0453】

態様40は、態様37～39のいずれか1つの方法を提供し、ここで、癌が、乳癌、前立腺癌、または大腸癌である。

## 【0454】

態様41は、態様37～39のいずれか1つの方法を提供し、ここで、癌が、ER $\alpha$ 依存性乳癌である。

## 【0455】

態様42は、態様37～39のいずれか1つの方法を提供し、ここで、癌が、去勢抵抗性前立腺癌である。

## 【0456】

態様43は、態様37～39のいずれか1つの方法を提供し、ここで、癌が、WNT/ $\beta$ -カテニンシグナル伝達の調節不全に関連する大腸癌である。

## 【0457】

態様44は、態様37～39のいずれか1つの方法を提供し、ここで、癌が、多発性骨髄腫である。

## 【0458】

態様45は、態様35の方法を提供し、ここで、疾患が代謝障害である。

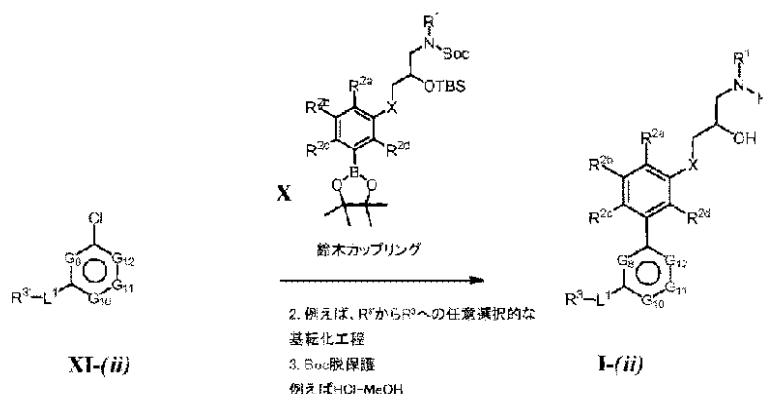
## 【0459】

化合物の合成

スキーム1は、式I-(ii)の化合物の一般的合成経路を示し、式中、R<sup>3'</sup>が、上に定義されるようにR<sup>3</sup>と同じであり、またはR<sup>3</sup>に転化され得る好適な前駆体である。この方法は、一般式XI-(ii)の塩化ヘテロアリール中間体と、一般式Xのピナコールボラン中間体との鈴木カップリング反応に基づくものである。第1の工程において、これらの中間体の鈴木カップリング反応は、典型的に、高温で、有機溶媒（例えばトルエン）中で、パラジウム触媒（例えばPdCl<sub>2</sub>(dppf)）および塩基（例えば炭酸カリウム）の存在下で行われる。第2の任意選択的な一連の工程において、分子中のR<sup>3'</sup>基ならびに他の基が、式I-(ii)中の所定の最終的な置換基に転化され得る。最後の脱保護工程において、N-Boc保護が、例えば、好適な有機溶媒（例えばエタノール）中で、酸（例えばHCl）を用いることによって除去されて、式I-(ii)の化合物の特定の対応する実施形態が得られる。

## 【化97】

スキーム1



## 【0460】

一般式XI-(ii)の化合物が、スキーム2に示されるように、一般式XX-(ii)の二塩化ヘテロアリールから調製され得る。特定の実施形態において、Lが、-N(R

$L$ ) —、—C(O)N( $R^L$ )—、または—OC(O)N( $R^L$ )—、—NR $L$ C(O)N( $R^L$ )—である場合、XX—(ii)と、活性アミン $R^{3'}N(R^L)H$ 、アミド $R^{3'}C(O)N(R^L)H$ 、カルバメート—OC(O)N( $R^L$ )H、または尿素—NR $L$ C(O)N( $R^L$ )Hのそれぞれとのブッフバルトカップリングが、第1の工程において行われ得る。

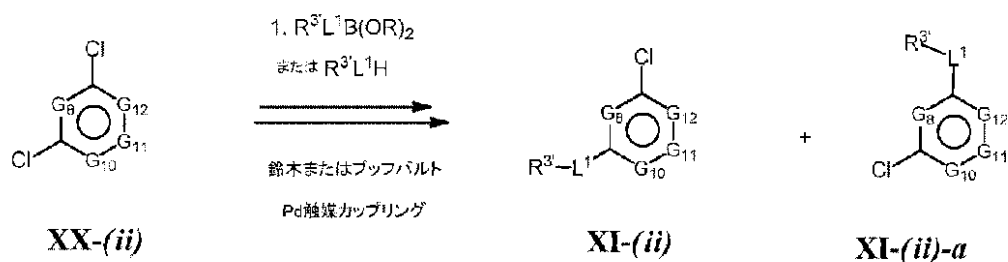
#### 【0461】

特定の実施形態において、 $L^1$ が結合であり、単環式複素環コア構造が、炭素—炭素結合によって $R^{3'}$ に直接結合される場合、XXI—(i)と、ボロン酸またはエステル中間体 $R^{3'}B(OH)_2$ との鈴木カップリングが行われて、XI—(ii)の対応する特定の実施形態が得られる。特定の実施形態において、上述される方法を用いた式XI—(ii)の化合物の形成には、式XI—(ii)—aの位置異性体中間化合物の形成が伴い得る。特定の実施形態において、XI—(ii)およびXI—(ii)—位置異性体の混合物が形成される場合、それらは、クロマトグラフィーによって分離され得る。ここで、式XI—(ii)—aの中間体が、スキーム1に記載されるのと同じ一般的な方法を用いて、本発明の化合物を調製するように実施され得る。

10

#### 【化98】

スキーム2



20

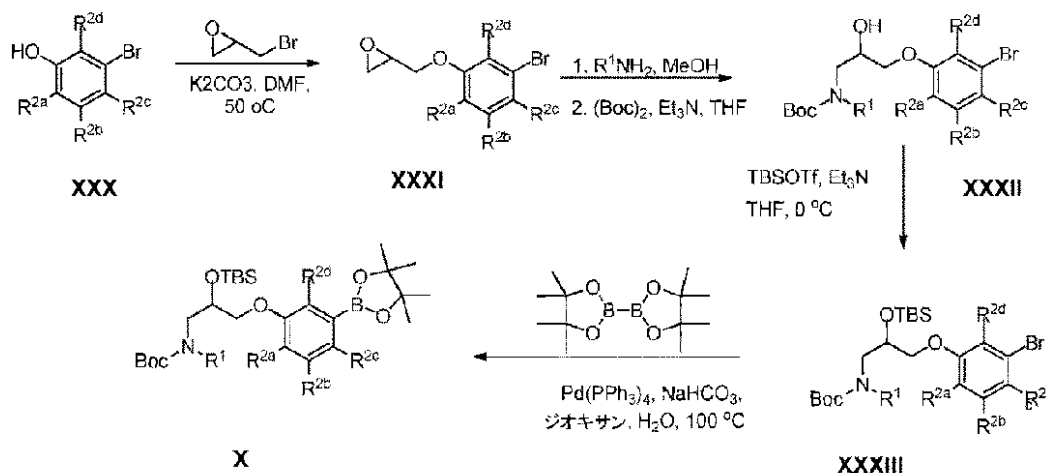
#### 【0462】

一般式I—(ii)中のXがOである特定の実施形態において、一般式Xのピナコールボラン中間体が、スキーム3に示されるように、標準的な方法を用いて調製され得る。したがって、第1の工程において、一般構造XXXの3-ブロモフェノールが、エピプロモヒドリンで処理されて、エポキシドXXXIが得られる。必要に応じて加熱しながらの、有機溶媒中の式 $R^1NH_2$ のアミンによる中間体XXXIのエポキシド基の開環、続いて、得られたアミンの、Boc無水物による保護により、中間体XXXIIが得られる。t-ブチルジメチルシリルトリフレートを用いた次の工程におけるアルコール基のTBS保護により、中間体臭化物XXXIIIが得られる。最後の工程において、Br基が、ピナコールボラン官能基に転化されて、標準的な鈴木—宮浦条件下で、中間体XXが得られる。

30

## 【化 9 9】

## スキーム3



10

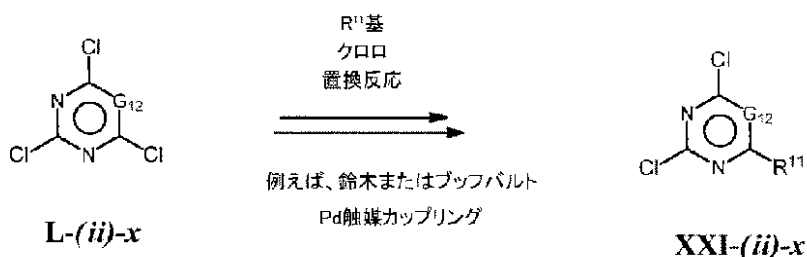
## 【0 4 6 3】

一般式  $XX-(ii)$  の特定の二塩化ヘテロアリールは、市販されている。一般構造  $XX-(ii)$  の特定の実施形態が、公知の方法によって調製され得る。例えば、一般構造  $XX-(ii)-x$  の中間体の実施形態が、スキーム 4 に示されるように、トリクロロピリミジン中間体  $L-(ii)-x$  から調製され得る。特定の実施形態において、アリールまたはヘテロアリールボロネートによる  $L-(ii)-x$  の鈴木カップリングにより、式  $L-(ii)-xa$  の中間化合物が得られ、式中、 $R^{11}$  が、アリールまたはヘテロアリールである。特定の実施形態において、第一級または第二級環状（例えばモルホリン）または非環状アミンによる  $L-(ii)-x$  のブッフバルトカップリングにより、式  $L-(ii)-xa$  の中間化合物が得られ、式中、 $R^{11}$  が、非環状または環状アミノ基である。

20

## 【化 1 0 0】

## スキーム4



30

## 【実施例】

## 【0 4 6 4】

本明細書に記載される本発明が、より十分に理解され得るために、以下の実施例が記載される。これらの実施例が、あくまでも例示のためのものであり、決して本発明を限定するものと解釈されるものではないことを理解されたい。

40

## 【0 4 6 5】

## 合成方法

例示的な一連の式 (I) の化合物の合成が以下に提供される。これらの化合物は、以下の表 1 A、1 B、1 C、および 2 にも列挙される。表 1 A、1 B、1 C、および 2 において提供される化合物は、実施例 1 ~ 3 にしたがって調製された。

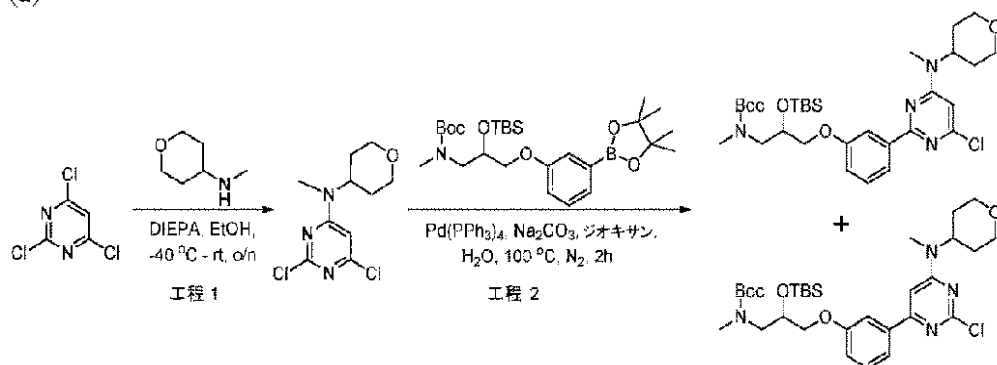
## 【0 4 6 6】

50



実施例 1. 1-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-6-(ピリジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の調製  
【化 101】

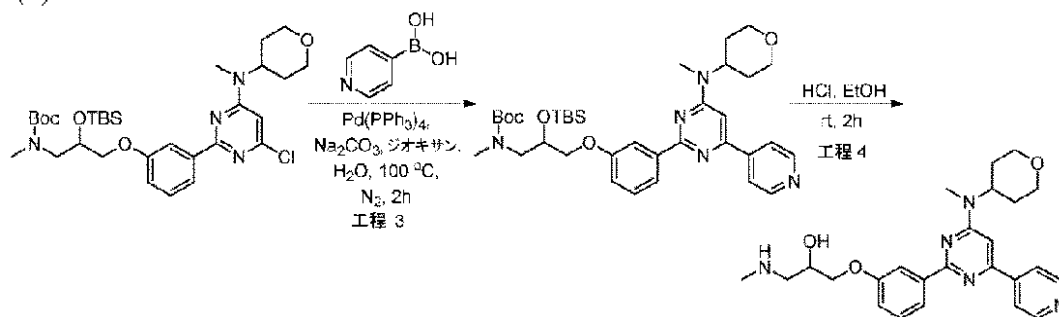
(a)



10

【化 102】

(b)



20

工程 1 : (2, 6-ジクロロピリミジン-4-イル)-N-メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミンの合成

30

EtOH (100 mL) 中の 2, 4, 6-トリクロロピリミジン (9.2 g、50 mmol) およびトリエチルアミン (10.1 g、100 mmol) の溶液に、N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (5.17 g、45 mmol) を -40 °C で滴下して加えた。混合物を室温まで温め、次に、14 時間攪拌し、H<sub>2</sub>O (25 mL) でクエンチし、濃縮し、残渣を EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。組み合わせられた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 30/1 ~ 2/1) によって精製したところ、(2, 6-ジクロロピリミジン-4-イル)-N-メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)アミンが白色の固体 (7.8 g、60% の収率) として得られた。ESI-MS (m/z) : 263.14 [M+1]<sup>+</sup>

40

【0467】

工程 2 : [2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{4-クロロ-6-[メチル(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)アミノ]-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル および [2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{2-クロロ-6-[メチル(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)アミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

脱気したジオキサソランおよび H<sub>2</sub>O (4/1、25 mL) 中の (2, 6-ジクロロピリ

50

ミジン-4-イル)-メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミン(0.4 g、1.5 mmol)の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (315 mg、3.0 mmol)； $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (86 mg、0.075 mmol)および{2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-[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)-フェノキシ]-プロピル}-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(703 mg、1.35 mmol)を加えた。系を $\text{N}_2$ 流でパージし、混合物を100℃で2時間攪拌し、室温に冷まし、水(50 mL)で希釈し、 $\text{EtOAc}$ (50 mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、主要生成物としての[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{4-クロロ-6-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(373 mg、40%の収率)(ESI-LCMS(m/z): 411.2 [M+1]<sup>+</sup>)ならびに副生成物[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{2-クロロ-6-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-ピリミジン-4-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(140 mg、15%の収率)(ESI-LCMS(m/z): 411.2 [M+1]<sup>+</sup>)が得られた。

10

#### 【0468】

工程3：[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

20

脱気したジオキサンおよび $\text{H}_2\text{O}$ (4/1、25 mL)中の[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{4-クロロ-6-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(160 mg、0.26 mmol)の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (83 mg、0.78 mmol)； $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg、0.026 mmol)およびピリジン-4-イルボロン酸(64 mg、0.52 mmol)を加えた。系を $\text{N}_2$ 流でパージし、混合物を100℃で2時間攪拌し、室温に冷まし、水(25 mL)で希釈し、 $\text{EtOAc}$ (25 mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/ $\text{EtOAc}$ =10/1~1/1)によって精製したところ、[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(128 mg、75%の収率)が得られた。ESI-LCMS(m/z): 664.4 [M+1]<sup>+</sup>。

30

#### 【0469】

工程4：1-メチルアミノ-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロパン-2-オール

40

[2-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(135 mg、0.20 mmol)の溶液を、メタノール(10 mL)中2.5 NのHCl溶液で処理し、混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製したところ、1-メチルアミノ-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロパン-2-オールが白色の固体(49 mg、56%の収率)と

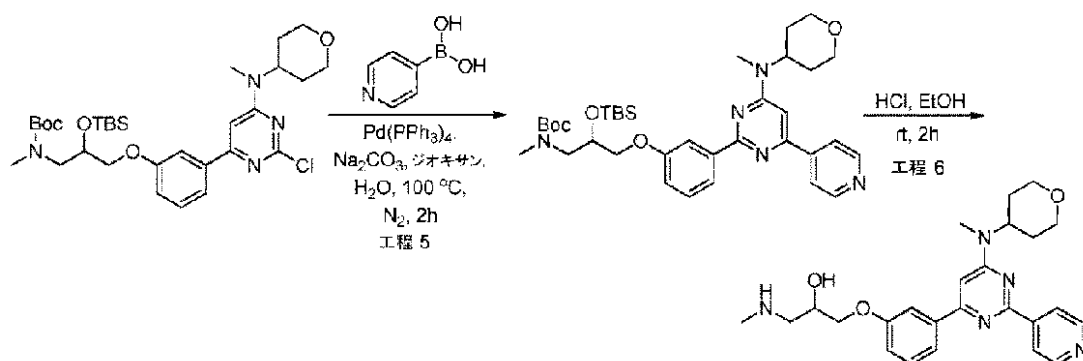
50

して得られた。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 8.72–8.70 (m, 2H)、8.23 (br s, 2H)、8.14–8.10 (m, 2H)、7.43 (t,  $J=8.5\text{ Hz}$ , 1H)、7.16–7.10 (m, 2H)、4.24–4.18 (m, 1H)、4.15–4.08 (m, 4H)、3.72–3.65 (m, 2H)、3.14 (s, 3H)、3.00–2.85 (m, 2H)、2.56 (s, 3H)、2.09–1.98 (m, 2H)、1.79–1.72 (m, 2H)。ESI-LCMS: 450.5 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ 。

#### 【0470】

実施例 2. 1-メチルアミノ-3-(3-{6-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-フェノキシ)-プロパン-2-オールの調製

#### 【化103】



工程 5: [2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

脱気したジオキサンおよび  $\text{H}_2\text{O}$  (4/1、25 mL) 中の [2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (160 mg、0.26 mmol) の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (83 mg、0.78 mmol);  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mg、0.026 mmol) およびピリジン-4-イルボロン酸 (64 mg、0.52 mmol) を加えた。系を  $\text{N}_2$  流でパージし、混合物を 2 時間にわたって 100 °C になるまで攪拌し、室温に冷まし、水 (25 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (25 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を組み合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/ $\text{EtOAc}$  = 10/1~2/3) によって精製したところ、[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (135 mg、79% の収率) が得られた。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 664.4 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ 。

#### 【0471】

工程 6: 1-メチルアミノ-3-(3-{6-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-フェノキシ)-プロパン-2-オールの合成

[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-(3-{4-[メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ]-6-ピリジン-4-イル-ピリミジン-2-イル}-フェノキシ)-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (128 mg、0.19 mmol) の溶液を、メタノール、(10 mL) 中 2.5 N の  $\text{HCl}$  溶液で処理し、混合物を室温で 4 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を分取 H

10

20

30

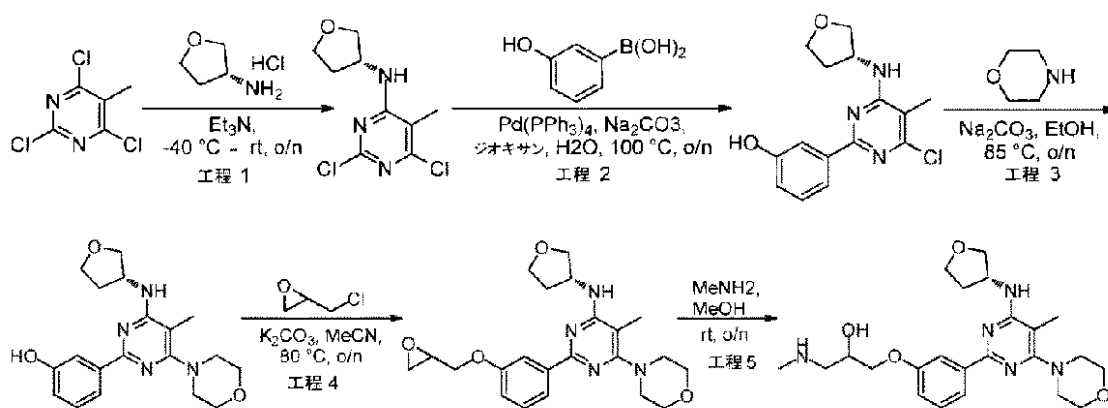
40

50

PLCによって精製したところ、1-メチルアミノ-3-(3-{6-[メチル-(テトラヒドロフラン-4-イル)-アミノ]-2-ピリジン-4-イル-ピリミジン-4-イル}-フェノキシ)-プロパン-2-オールが白色の固体(52mg、57%の収率)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.71(d, J=5.5Hz、2H)、8.47(d, J=5.0Hz、2H)、7.84(s, 1H)、7.79(d, J=8.0Hz、1H)、7.47-7.43(m, 1H)、7.13(d, J=8.0Hz、1H)、7.09(s, 1H)、4.22-4.17(m, 1H)、4.15-4.09(m, 4H)、3.74-3.66(m, 2H)、3.15(s, 3H)、2.96-2.82(m, 2H)、2.53(s, 3H)、2.07-1.97(m, 2H)、1.78-1.73(m, 2H); LCMS: 450.3 (M+H)<sup>+</sup> [0472]

実施例3. 1-(3-(5-メチル-4-モルホリノ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

#### 【化104】



工程1: (R)-2,6-ジクロロ-5-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミンの合成

EtOH(20mL)中の、2,4,6-トリクロロ-5-メチルピリミジン(2g、10.2mmol)と、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩(1.12g、9.2mmol)と、Et<sub>3</sub>N(2.1g、20.3mmol)との混合物を、室温で14時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(EtOAc/石油エーテル、1/10~2/1の勾配溶離)によって精製したところ、(R)-2,6-ジクロロ-5-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(1.25g、53%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-LCMS(m/z): 248.1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0473】

工程2: (R)-3-(4-クロロ-5-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノールの合成

脱気したジオキサンおよびH<sub>2</sub>O(4/1、21mL)中の(R)-2,6-ジクロロ-5-メチル-N-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン(1.8g、7.3mmol)の溶液に、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5g、14.5mmol); Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(296mg、0.36mmol)および3-ヒドロキシフェニル硼酸(1.21g、8.8mmol)を加えた。系を窒素流でパージし、次に、100℃で14時間攪拌し、室温に冷まし、水(30mL)で希釈し、得られた混合物を、EtOAc(30mL×2)で抽出した。組み合わされた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(EtOAc/石油エーテル、1/10~2:1の勾配溶離)によって精製したところ、(R)-3-(4-クロロ-5-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノール(2.4g、33%)が白色の固体として得られた。ESI-LC

MS ( $m/z$ ) : 306. 1  $[M+1]^+$ .

【0474】

工程3 : (R)-3-(5-メチル-4-モルホリノ-6-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノールの合成

EtOH (12 mL) 中の、(R)-3-(4-クロロ-5-メチル-6-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノール (800 mg、2.6 mmol) と；純粋なモルホリン (274 mg、3.1 mmol) と、 $Na_2CO_3$  (556 mg、5.2 mmol) との混合物を、14 時間にわたって密閉バイアル中で、80 °C で攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (EtOAc / 石油エーテル、1 / 2 ~ 2 / 1 の勾配溶離) によって精製したところ、(R)-3-(5-メチル-4-モルホリノ-6-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノール (120 mg、13 % の収率) が淡黄色の固体として得られた。ESI-MS ( $m/z$ ) : 357. 1  $[M+1]^+$ .

10

【0475】

工程4 : 5-メチル-6-モルホリノ-2-(3-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミンの合成

MeCN (10 mL) 中の、(R)-3-(5-メチル-4-モルホリノ-6-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノール (50 mg、0.14 mmol) と；2-(クロロメチル)オキシラン (16 mg、0.17 mmol) と、 $K_2CO_3$  (39 mg、0.28 mmol) との混合物を、14 時間にわたって密閉バイアル中で、80 °C で加熱した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (EtOAc / 石油エーテル、1 / 5 ~ 4 : 1 の勾配溶離) によって精製したところ、5-メチル-6-モルホリノ-2-(3-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン (20 mg、34 % の収率) が淡黄色の固体として得られた。ESI-MS ( $m/z$ ) : 413. 2  $[M+1]^+$ .

20

【0476】

工程5 : 1-(3-(5-メチル-4-モルホリノ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

30

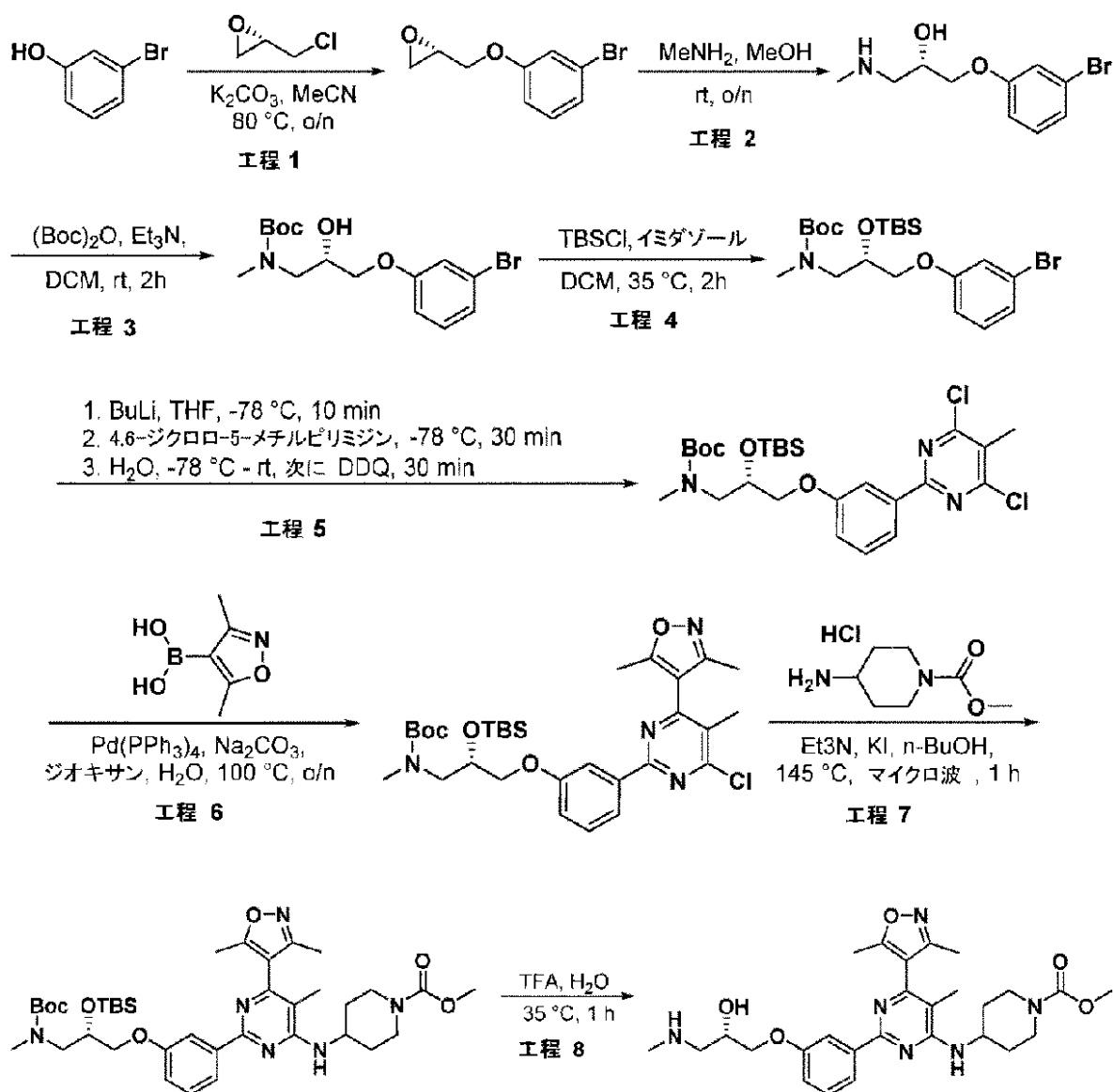
5-メチル-6-モルホリノ-2-(3-(オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)ピリミジン-4-アミン (20 mg、0.05 mmol) を、メタノール (10 mL) 中 2 N の  $MeNH_2$  溶液に溶解させ、混合物を室温で 14 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC によって精製したところ、1-(3-(5-メチル-4-モルホリノ-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (8 mg、37 % の収率) が白色の固体として得られた。 $^1H$  NMR (500 MHz、 $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm : 8.02-7.96 (m, 2H)、7.34 (t,  $J$  = 8.0 Hz、1H)、7.05-7.00 (m, 1H)、4.85-4.80 (m, 1H)、4.20-4.14 (m, 2H)、4.07-4.01 (m, 3H)、3.93-3.84 (m, 5H)、3.78-3.74 (m, 1H)、2.96-2.92 (m, 1H)、2.88-2.82 (m, 1H)、2.53 (s, 3H)、2.42-2.35 (m, 1H)、2.11-2.04 (m, 4H) ; ESI-MS ( $m/z$ ) : 444. 3  $[M+1]^+$ .

40

【0477】

実施例4. メチル 4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(3-((S)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロボキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートホルメートの調製

【化 105】



10

20

30

工程 1 : (S)-2-((3-ブロモフェノキシ)メチル)オキシランの合成

MeCN (600 mL) 中の 3-ブロモフェノール (または任意の他の置換または非置換フェノール、0.29 mol) および  $K_2CO_3$  (120.35 g、0.87 mol) の懸濁液に、室温でのゆっくりとした添加によって、(S)-2-((3-ブロモフェノキシ)メチル)オキシラン (対応する R-鏡像異性体または任意の他の置換オキシラン、0.58 mol) にも適用される) で処理し、次に、反応混合物を  $80^\circ C$  で加熱し、同じ温度で 12 時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 80/1 ~ 60/1) によって精製したところ、(S)-2-((3-ブロモフェノキシ)メチル)オキシラン (36 g、54% の収率) が無色油として得られた。ESI-LCMS (m/z) : 228.7 [M+1]<sup>+</sup>.

40

【0478】

工程 2 : (S)-1-((3-ブロモフェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール)の合成

MeOH (50 mL) 中の MeNH<sub>2</sub> (または任意の他の置換アミンまたはアンモニア) の 33% の溶液を、 $0^\circ C$  に保持された MeOH (100 mL) 中の (S)-2-((3-ブロモフェノキシ)メチル)オキシラン (36 g、0.157 mol) の溶液にゆっく

50

りと加え、添加が完了した後、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で12時間さらに攪拌し；最後に濃縮し、減圧下で貯蔵したところ、(S)-1-(3-ブロモフェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールが定量的収率で得られた。表題生成物を、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。ESI-LCMS (m/z) : 260. 1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0479】

工程3：(S)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメートの合成

純粋なBoc<sub>2</sub>O (42. 44 g、0. 18 mol) を、0℃で攪拌しながらDCM (600 mL) 中の(S)-1-(3-ブロモフェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール(または任意の他の第一級または第二級アミン；0. 157 mol) およびトリエチルアミン(31. 89 g、0. 31 mol) の溶液中に少しずつ加え；添加が完了した後、混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を、水(300 mL×2)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200 mL×2) および塩水(300 mL) で連続して洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、(S)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメートが定量的収率で淡黄色の油として得られた。この材料を、さらに精製せずに次の工程にかけた。ESI-LCMS (m/z) : 382. 0 [M+23]<sup>+</sup>.

#### 【0480】

工程4：(S)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

DCM (500 mL) 中の(S)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート(または任意の他のアルコール；0. 157 mol) およびイミダゾール(23. 47 g、0. 34 mol) の溶液を、0℃でゆっくりと加えられる純粋なTBSCl (47. 37 g、0. 31 mol) で処理した。次に、反応混合物を35℃で2時間攪拌した後、水(300 mL×2) および塩水(300 mL) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=80/1~60/1)によって精製したところ、(S)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメートが淡黄色の油(66 g、3工程にわたって88%の収率)として得られた。ESI-LCMS : 496. 1 [M+23]<sup>+</sup>.

#### 【0481】

工程5：(S)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4, 6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

N<sub>2</sub> 雰囲気下で、-78℃で攪拌される乾燥THF (210 mL) 中の(S)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメート(105 mmol) (または任意の他の好都合に置換されるtert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメート) の溶液に、20分間にわたって加えられるヘキサン中2. 5Mのn-ブチルリチウム(44. 3 mL、1. 05当量)で処理し、次に、混合物を-78℃でさらに10分間攪拌してから、THF (20 mL) 中の4, 6-ジクロロ-5-メチルピリミジン(または任意の他の置換または非置換ピリミジン、126 mmol) の溶液を、10分間にわたってゆっくりと加えた。得られた混合物を、同じ温度で30分間攪拌し、次に、水(10 mL) でクエンチし、0℃にゆっくりと温めた。次に、DDQ (33 g、147 mmol) を少しずつ加え、混合物を0℃で30分間さらに攪拌し；CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) で希釈し、10%のNaOH (100 mL) および塩水(100 mL) で連続して洗浄し、最後にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。石油エーテル/EtOAc=80/1で溶離されるシリカゲルにおける

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、(S)-tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(30g、52%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-LCMS (m/z): 577.8 [M+23]<sup>+</sup>.

#### 【0482】

本明細書の他の箇所に開示される他の例では、(S)-tert-ブチル 3-(3-ブromoフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメートが、その対応する(R)-鏡像異性体、そのラセミ混合物またはこれらのカップリングパートナーのいずれかの任意の他の好都合に置換される誘導体と置き換えられ得る。

10

#### 【0483】

工程6: tert-ブチル(S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

脱気した10:1のジオキサン:H<sub>2</sub>O混合物(50mL)中の(S)-tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(または脱離基、例えば、ハロ(例えば、クロロ、ブromo、ヨード)で置換される任意の他のヘテロアリールまたはアリールおよびヒドロキシル基で置換されるスルホニル(例えば、トシル、メシル、ベシル); 2.5g、4.5mmol)の溶液に、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸(または任意の他のボロン酸またはエステル; 635mg、4.5mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(260mg、0.22mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.43g、13.52mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、100℃で12時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を水(25mL)で希釈し、EtOAc(25mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し; 得られた残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=60/1~30/1で溶離される)によって精製したところ、tert-ブチル(S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体(1.6g、58%の収率)として得られた。ESI-LCMS: 616.8 [M+1]<sup>+</sup>.

20

30

#### 【0484】

工程7: メチル 4-(2-(3-((S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

DMSO(7mL)中のtert-ブチル(S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(または脱離基、例えば、ハロ(例えば、クロロ、ブromo、ヨード)で置換される任意の他のヘテロアリールまたはアリールおよびヒドロキシル基で置換されるスルホニル(例えば、トシル、メシル、ベシル)、0.56mmol)、メチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩(または任意の他の第一級または第二級アミン、2.84mmol)、トリエチルアミン(287mg、2.84mmol)およびKI(47mg、0.28mmol)の溶液を含む圧力容器を、マイクロ波反応器に入れ、混合物を、145℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、混合物をEtOAc(30mL)で希釈し、水(10mL×2)、続いて、塩水(10mL)で洗浄し; 有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1.5/1)によって精製したところ、メチル 4-(2-(3-((S)-3-

40

50



(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(290mg、71%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-LCMS: 739.0 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0485】

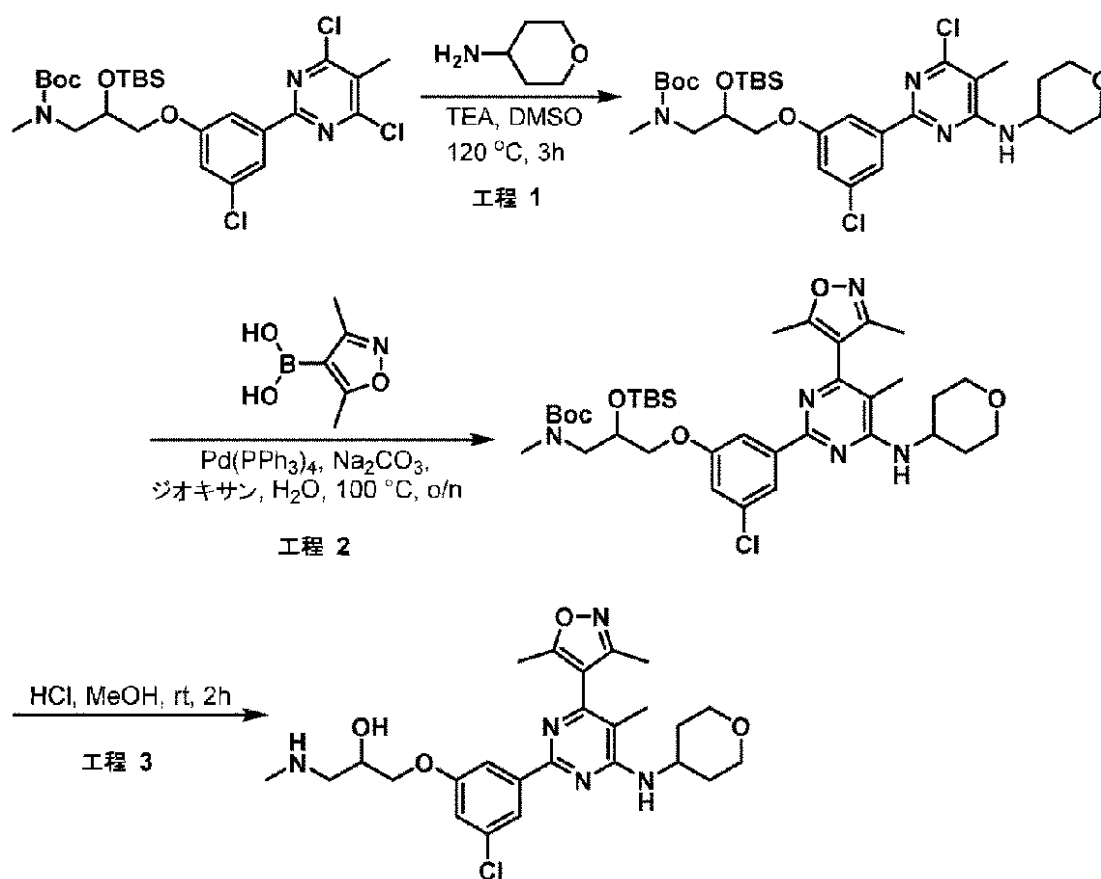
工程8: メチル4-(6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(3-((S)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

メチル4-(2-(3-((S)-3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート(またはシリル保護基を有する任意の他のアミノアルコール; 0.393mmol)を、90%のTFA水溶液(5mL)に溶解させ、混合物を35℃で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を除去した後、残渣をMeOH(5mL)に溶解させ、飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を用いて溶液のpHを9に調整した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣を分取HPLCによって精製したところ、メチル4-(6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(3-((S)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートがギ酸塩(白色の固体、116mg、51%の収率)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.56(b r s, 1H)、7.93(d, J=7.5Hz、1H)、7.89(s, 1H)、7.37(t, J=8.0Hz、1H)、7.06(d, J=7.5Hz、1H)、4.50-4.42(m, 1H)、4.30-4.20(m, 3H)、4.15-4.06(m, 2H)、3.71(s, 3H)、3.26-3.20(m, 1H)、3.18-3.05(m, 3H)、2.72(s, 3H)、2.35(s, 3H)、2.24(s, 3H)、2.16-2.10(m, 2H)、2.00(s, 3H)、1.66-1.56(m, 2H); ESI-LCMS: 525.3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0486】

実施例5. 1-(3-クロロ-5-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

## 【化 1 0 6】



10

20

30

40

50

工程 1 : *tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3- (3-クロロ-5- (4-クロロ-5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメートの合成

DMSO (30 mL) 中の *tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3- (3-クロロ-5- (4-クロロ-5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (1 g、1.7 mmol) の溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (または任意の他の好適なアミン、2.5 mmol) およびトリエチルアミン (344 mg、3.4 mmol) を室温で加えた。次に、混合物を、120 °C で予熱された加熱浴に入れ、同じ温度で 3 時間攪拌し；次に、混合物を室温に冷まし、EtOAc (150 mL) で希釈し、水 (80 mL × 3) で洗浄した。水層を EtOAc (50 mL) で抽出し、組み合わされた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗残渣を、分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 2 : 1) によって精製したところ、*tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3- (3-クロロ-5- (4-クロロ-5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (740 mg、67% の収率) が白色の固体として得られた。ESI-LCMS (*m/z*) : 654.7 [M+1]<sup>+</sup>.

## 【0487】

工程 2 : *tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3- (3-クロロ-5- (4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメートの合成

脱気したジオキサソラン : H<sub>2</sub>O の 3 : 1 の混合物 (4 mL) 中の *tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3- (3-クロロ-5- (4-クロロ-5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメートの合成

フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (120 mg、0.18 mmol) の溶液に、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (57 mg、0.54 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (30 mg、0.026 mmol) および 3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸 (または任意の他の好適なボロン酸; 0.36 mmol) を加えた。系を  $\text{N}_2$  流でパージし、混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 12 時間攪拌した。室温に冷ました後、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、水 (10 mL) および塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 1/1) によって精製したところ、tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-クロロ-5-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル (メチル) カルバメート (30 mg、23% の収率) が得られた。ESI-LCMS (m/z): 716.7 [M+1]<sup>+</sup>.

10

#### 【0488】

工程 3: 1-(3-クロロ-5-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の合成

tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-クロロ-5-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル (メチル) カルバメート (30 mg、0.04 mmol) を、メタノール (10 mL) 中 2.5 N の HCl 溶液で処理し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、残渣を分取 HPLC によって精製したところ、1-(3-クロロ-5-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール が白色の固体 (10 mg、48% の収率) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、 $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 7.91 (d,  $J = 2.0$  Hz、1H)、7.86 (d,  $J = 2.5$  Hz、1H)、7.10 (t,  $J = 2.0$  Hz、1H)、4.53-4.48 (m, 1H)、4.16-4.12 (m, 1H)、4.09-4.02 (m, 4H)、3.68-3.63 (m, 2H)、2.91-2.79 (m, 2H)、2.51 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)、2.26 (s, 3H)、2.11-2.08 (m, 2H)、2.03 (s, 3H)、1.83-1.75 (m, 2H); ESI-LCMS: 502.7 [M+1]<sup>+</sup>.

20

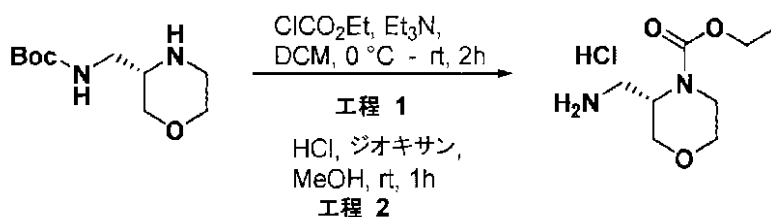
30

#### 【0489】

実施例 6. (3S)-エチル 3-((6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(3-(2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート の調製

#### 【化 107】

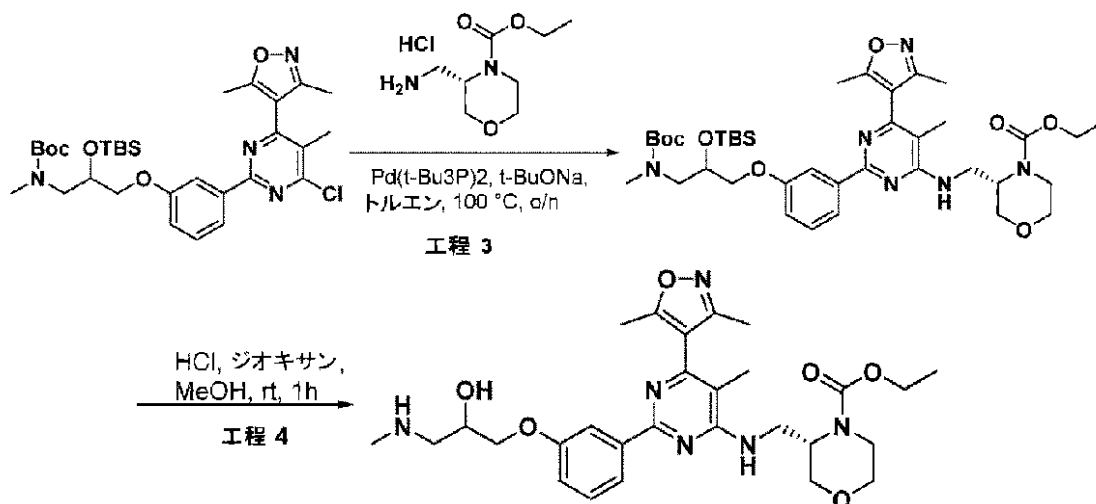
(a)



40

## 【化 108】

(b)



10

工程 1 : (S) - エチル 3 - ( (tert - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの合成

N<sub>2</sub> 雰囲気下で、0 °C で攪拌される DCM (20 mL) 中の (S) - tert - ブチルモルホリン - 3 - イルメチルカルバメート (または任意の他の好適なアミン、2.3 mmol) およびトリエチルアミン (350 mg、3.4 mmol) の溶液に、クロロギ酸エチル\* (325 mg、3.0 mmol) を加えた。混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、混合物を DCM (30 mL × 2) で抽出した。組み合わされた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、粗製の (S) - エチル 3 - ( (tert - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートが得られ、それをさらに精製せずに直接使用した。定量的収率。

20

## 【0490】

\* あるいは、他のアルキル化剤、アシル化剤、カルバモイル化剤、またはスルホニル化剤が、同様の方法で用いられ得る。

30

## 【0491】

工程 2 : (S) - エチル 3 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート塩酸塩の合成

MeOH (5 mL) 中の (S) - エチル 3 - ( (tert - ブトキシカルボニルアミノ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート (3.4 mmol) の溶液に、4 mL の、ジオキサン中 4 N の HCl を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、溶液を濃縮し、EtOAc (15 mL) を用いて研和したところ、(S) - エチル 3 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート塩酸塩が白色の固体、(750 mg、3.3 mmol、98% の収率) として得られた。

## 【0492】

工程 3 : (3S) - エチル 3 - ( (2 - (3 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) - 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) プロポキシ) フェニル) - 6 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イルアミノ) メチル) モルホリン - 4 - カルボキシレートの合成

トルエン (5 mL) 中の tert - ブチル 2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - (3 - (4 - クロロ - 6 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (400 mg、0.64 mmol) の溶液に、(S) - エチル 3 - (アミノメチル) モルホリン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 (または任意の他の好適な置換第一級アミン、0.89 mmol)、Pd (t - Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (40 mg、0.008 mmol) および t - B

40

50

uONa (180mg、1.87mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、密閉し、100℃で12時間加熱した。室温に冷ました後、水(30mL)を加え、混合物をEtOAc(30mL×2)で抽出した。組み合わされた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/2)によって精製したところ、(3S)-エチル3-((2-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(200mg、40%の収率)が得られた。ESI-LCMS(m/z):769[M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0493】

工程4:(3S)-エチル3-((6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(3-(2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートの合成

室温で攪拌されるMeOH(5mL)中の(3S)-エチル3-((2-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(200mg)の溶液を、ジオキサン(4mL)中4NのHCl溶液で処理した。次に、反応混合物を同じ温度で1時間攪拌し;減圧下で濃縮し、残渣をMeOH(5mL)に溶解させ、pH=8になるまで水酸化アンモニウム水溶液で処理した。混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製したところ、(3S)-エチル3-((6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(3-(2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(100mg、69%の収率)が白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD)δ ppm:7.94(b r s, 2H)、7.37(t, J=8.5Hz、1H)、7.07(dd, J=2.0および8.0Hz、1H)、4.70-4.30(m, 2H)、4.18-4.11(m, 1H)、4.06(d, J=5.0Hz、1H)、4.02-3.90(m, 4H)、3.89-3.68(m, 4H)、3.58-3.45(m, 2H)、2.90-2.85(m, 1H)、2.82-2.76(m, 1H)、2.49(s, 3H)、2.37(s, 3H)、2.26(s, 3H)、1.99(s, 3H)、1.20-0.80(m, 3H);ESI-LCMS(m/z):555.4[M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0494】

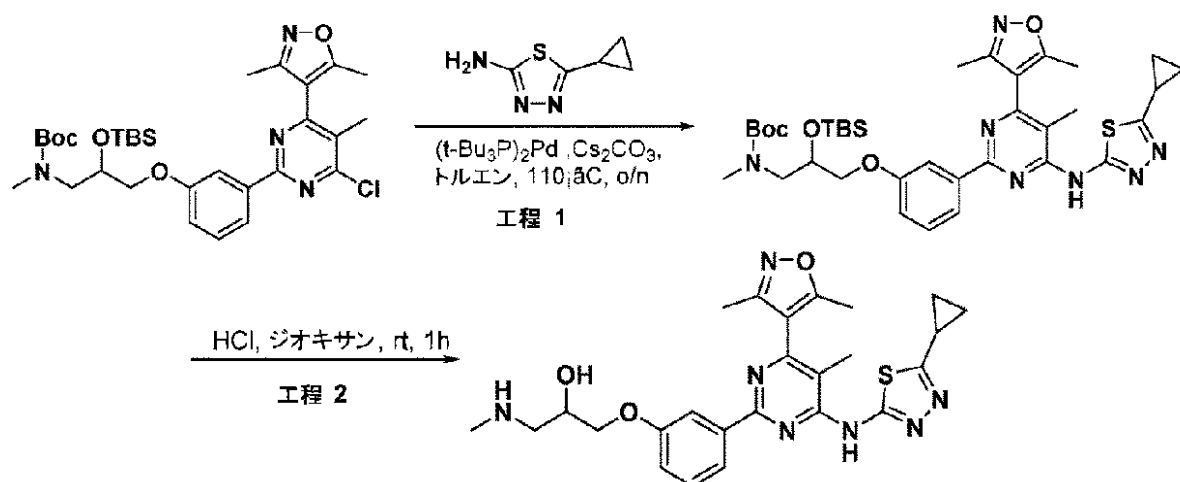
実施例7.1-(3-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

10

20

30

## 【化 109】



10

工程 1 : [tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

トルエン(4 mL)中の[tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(100 mg、0.16 mmol)の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(105 mg、0.32 mmol); (t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(20 mg、0.016 mmol)および5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン(または任意の他の芳香族アミン、0.32 mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でバージし、密閉し、110℃で12時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を水(25 mL)で希釈し、EtOAc(25 mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=10/1~2/3)によって精製したところ、tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(100 mg、85%の収率)が得られた。ESI-LCMS (m/z): 721.9 [M+1]<sup>+</sup>.

20

30

## 【0495】

工程 2 : 1-(3-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(100 mg、0.14 mmol)を、室温で、ジオキサン(5 mL)中4 NのHCl溶液に溶解させ、混合物を同じ温度で1時間攪拌し; 減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製したところ、1-(3-(4-(5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールがギ酸塩(白色の固体、14 mg、19%の収率)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.56(s, 1H)、8.12(d, J=8.0 Hz、1H)、8.07(d, J=1.5 Hz、

40

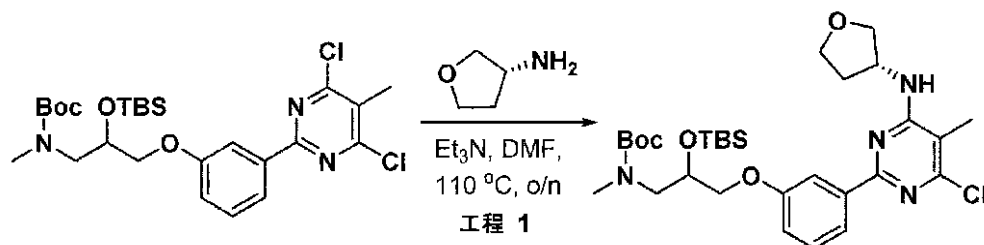
50

1 H)、7.49 (t, J=8.0 Hz、1 H)、7.18 (dd, J=8.0 および 1.5 Hz、1 H)、4.33-4.29 (m, 1 H)、4.20-4.15 (m, 2 H)、3.32-3.26 (m, 1 H)、3.23-3.16 (m, 1 H)、2.76 (s, 3 H)、2.50-2.40 (m, 4 H)、2.30 (s, 3 H)、2.29 (s, 3 H)、1.31-1.26 (m, 2 H)、1.16-1.13 (m, 2 H); LCMS: 508.1 [M+H]<sup>+</sup>.

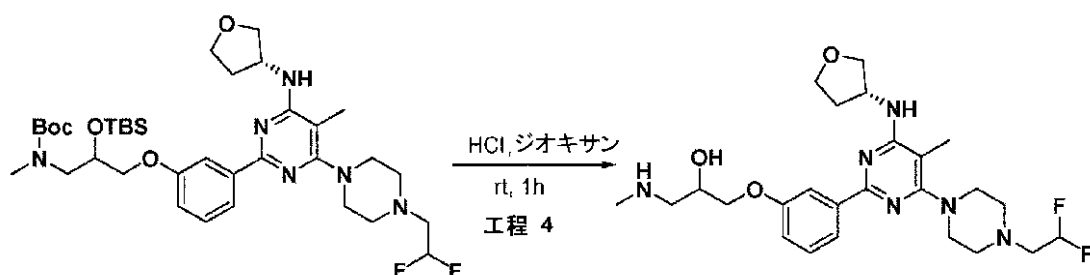
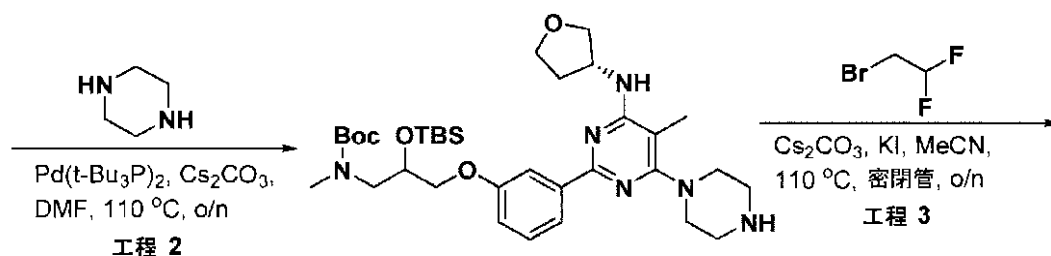
# 【0496】

実施例 8. 1-(3-(4-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製  
【化110】

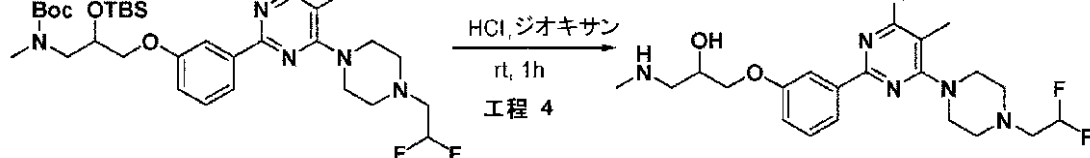
10



20



30



工程 1: tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

DMF (35 mL) 中の tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (2.0 g、3.6 mmol) の溶液に、室温で、トリエチルアミン (1.46 g、14.4 mmol)、(R)-テトラヒドロフラン-3-アミン (または任意の他の好適なアミン、5.4 mmol) を加え、混合物を、110 °C で予熱された浴に入れ、12 時間攪拌した。室温に冷ました後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL×2) で抽出した。組み合わせられた有機相を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL×2) および塩水 (40 mL×1) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc=50/1~1/1) によって精製したところ、tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-

40

50

2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(1.3g、59%の収率)が得られた。ESI-LCMS (m/z): 606.8 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0497】

工程2: [tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

脱気したトルエン(15mL)中のtert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(700mg、1.2mmol)の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(750mg、2.3mmol)、ピペラジン(または任意の他の適切なジアミン、2.3mmol)および(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>Pd(70mg、0.2mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、反応容器を密閉し、110℃で12時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を、EtOAc(50mL)で希釈し、水(30mL×2)で洗浄し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/2)によって精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(373mg、49%の収率)が得られた。ESI-LCMS (m/z): 657.0 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0498】

工程3: tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

CH<sub>3</sub>CN(5mL)中のtert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(5-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(120mg、0.18mmol)の溶液に、ヨウ化カリウム(50mg、0.36mmol)、2-ブロモ-1,1-ジフルオロエタン(または任意の他の好適なアルキル化試薬、1.7mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(120mg、0.36mmol)を室温に加え;反応容器を密閉し、110℃で12時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を、EtOAc(50mL)で希釈し、水(35mL×2)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1)によって精製したところ、[tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(90mg、68%の収率)が得られた。ESI-LCMS (m/z): 721.4 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0499】

工程4: 1-(3-(4-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(4-(2,2-ジフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(90mg、0.12mmol)を、ジオキサン(5mL)中2.5NのHCl溶液で処理し、混合物を室温で1時間攪拌し;減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによる精製にかけたところ、1-(3-(4-(4-(2,2-ジフルオロ

10

20

30

40

50



エチル) ピペラジン-1-イル)-5-メチル-6-((R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールが黄色の固体(33mg、52%の収率)として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8.01 (d, J=8.9 Hz, 1H)、7.97 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.32 (t, J=8.0 Hz, 1H)、6.96 (dd, J=2.5および8.5 Hz, 1H)、5.93 (tt, J=4.5および5.6 Hz, 1H)、4.90-4.84 (m, 1H)、4.48 (d, J=6.5 Hz, 1H)、4.17-4.11 (m, 1H)、4.10-3.98 (m, 4H)、3.90-3.84 (m, 1H)、3.81-3.76 (m, 1H)、3.36-3.30 (s, 4H)、2.90-2.75 (m, 4H)、2.74-2.70 (m, 4H)、2.50 (s, 3H)、2.45-2.37 (m, 1H)、2.26 (br s, 2H)、1.98 (s, 3H)、1.95-1.89 (m, 1H); ESI-LCMS (m/z): 507.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

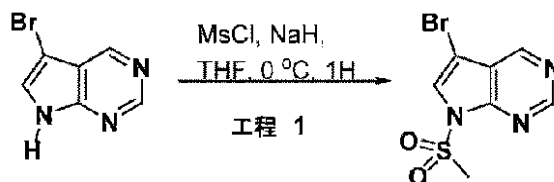
# 【0500】

実施例9. 1-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-6-(7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

# 【化111】

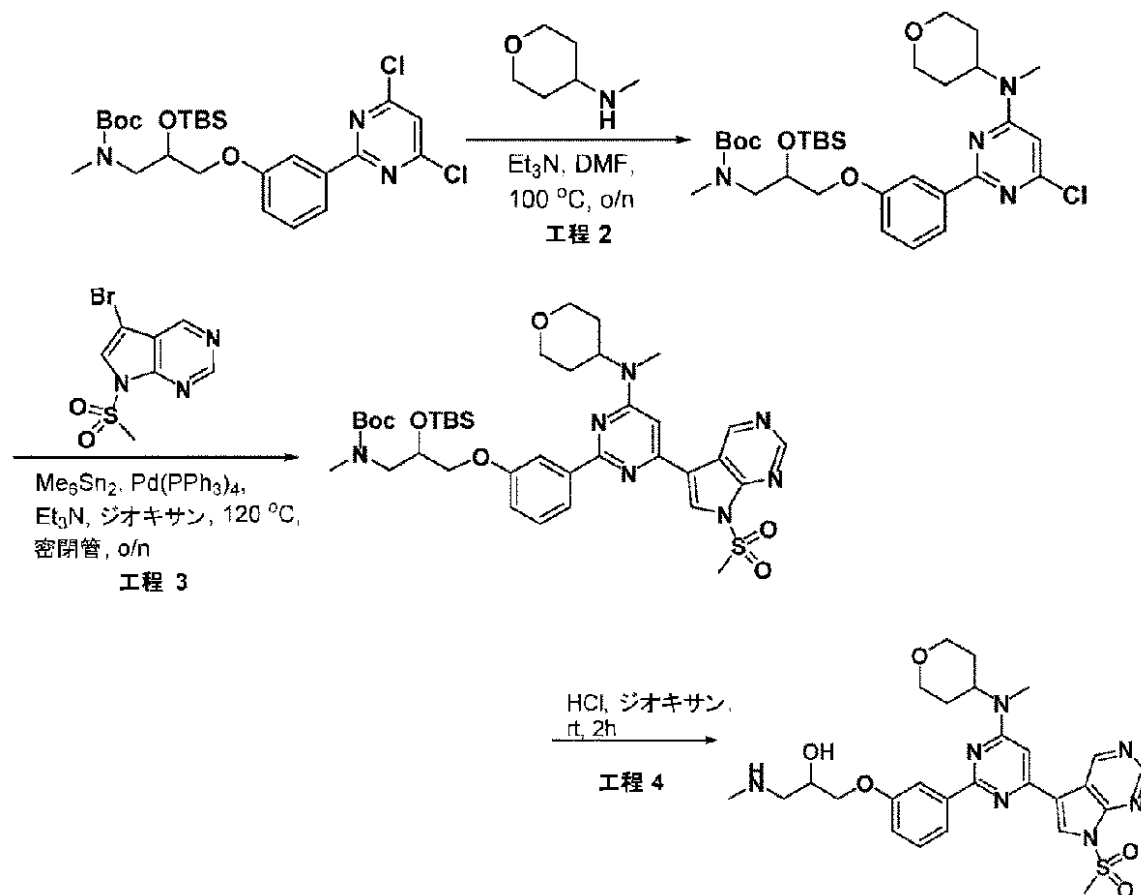
(a)

20



## 【化 1 1 2】

(b)



10

20

30

40

50

工程 1：5-ブromo-7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジンの合成

DMF (5 mL) 中の 5-ブromo-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (または任意の他の好適な芳香族ハロゲン化物、1 mmol) の溶液に、NaH (43 mg、60%、1.1 mmol) を 0 °C で加え、5 分後、MsCl\* (114 mg、1.0 mmol) を加え、混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) および塩水 (20 mL) で連続して洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって精製したところ、5-ブromo-7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (265 mg、95% の収率) が得られた。ESI-LCMS (m/z) : 275.9 [M+1]<sup>+</sup>.

## 【0501】

\*あるいは、他のアルキル化剤、アシル化剤、カルバモイル化剤、またはスルホニル化剤が、同様の方法で用いられ得る。

## 【0502】

工程 2：(2,6-ジクロロ-ピリミジン-4-イル)-メチル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミンの合成

DMF (25 mL) 中の tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (5.4 g、10 mmol) およびトリエチルアミン (2.0 g、20 mmol) の溶液に、N-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (または任意の他の置換または非置換アミン、15 mmol) を加え、混合物を 100 °C で 14 時

間攪拌した。室温に冷ました後、混合物を、EtOAc (50 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (20 mL × 2)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (20 mL × 2) および塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 3/1) によって精製したところ、[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-{4-クロロ-6-[メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミノ]}ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル]メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルが白色の固体 (5.3 g、85%の収率) として得られた。ESI-LCMS (m/z): 621.3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0503】

10

工程3: tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-6-(7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

ジオキサン (3 mL) 中の tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (150 mg、0.24 mmol) の溶液に、5-プロモ-7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン (134 mg、0.48 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (28 mg、0.024 mmol) およびトリエチルアミン (48 mg、0.48 mmol) を加えた。系をN<sub>2</sub>流でバージし、密閉し、120℃で12時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物をセライトに通してろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を分取TLCによって精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-6-(7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (65 mg、34%の収率) が得られた。ESI-LCMS (m/z): 781.8 [M+1]<sup>+</sup>.

20

#### 【0504】

工程3: 1-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-6-(7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

30

の合成  
ジオキサン (1 mL) 中4NのHCl中の tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-6-(7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (65 mg、0.08 mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製したところ、1-(3-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-6-(7-(メチルスルホニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールがギ酸塩 (35 mg、68%の収率) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 10.06 (s, 1H)、9.07 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)、8.12-8.08 (m, 2H)、7.45 (t, J=8.5 Hz, 1H)、7.15-7.11 (m, 2H)、4.37-4.32 (m, 1H)、4.24-4.19 (m, 1H)、4.18-4.10 (m, 3H)、3.78 (s, 3H)、3.72-3.65 (m, 2H)、3.39-3.36 (m, 1H)、3.28-3.24 (m, 2H)、3.14 (s, 3H)、2.82 (s, 3H)、2.10-2.00 (m, 2H)、1.79-1.75 (m, 2H)。ESI-LCMS (m/z): 568.3 [M+1]<sup>+</sup>.

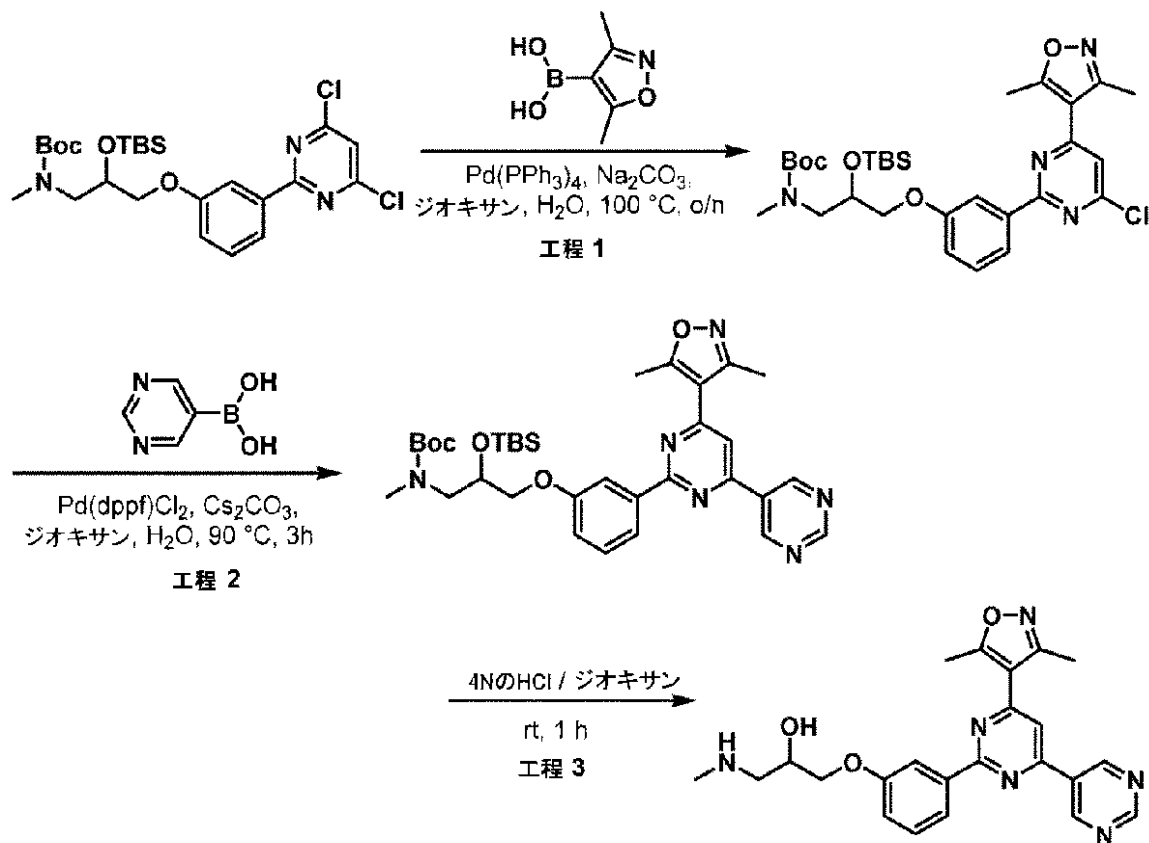
40

#### 【0505】

50

実施例 10. 1-(3-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4, 5'-ビピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-ールの調製

【化 113】



10

20

30

40

50

工程 1: tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

脱気したジオキサンおよび  $H_2O$  (3/1、150 mL) 中の tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4, 6-ジクロロピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (または任意の他のビス-ハロゲン化物、14.7 mmol) の溶液に、3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸 (または任意の他の好適なホウ素種、14.7 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$  (853 mg、0.74 mmol) および  $Na_2CO_3$  (4.7 g、44.3 mmol) を加えた。系を  $N_2$  流でパージし、100 °C で 12 時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を組み合わせ、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 60/1 ~ 30/1) によって精製したところ、tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体 (4.2 g、46% の収率) として得られた。ESI-LCMS (m/z): 624.9 [M+23]<sup>+</sup>.

【0506】

工程 2: tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4, 5'-ビピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

脱気したジオキサンおよび  $H_2O$  (10/1、10 mL) 中の tert-ブチル 2-(

t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - ( 3 - ( 4 -クロロ - 6 - ( 3 , 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 -イル) ピリミジン - 2 -イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート ( 3 0 0 m g , 0 . 5 m m o l ) の溶液に、ピリミジン - 5 -イルボロン酸 (または任意の他のボロン酸、 0 . 7 5 m m o l ) 、 P d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> ( 4 0 m g , 0 . 0 5 m m o l ) および C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 9 0 m g , 1 . 5 m m o l ) を加えた。系を N<sub>2</sub> 流でパージし、 9 0 °C で 3 時間加熱した。室温に冷ました後、混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル / E t O A c = 6 / 1 ~ 3 / 1 ) によって精製したところ、 t e r t -ブチル 2 - ( t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 , 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 -イル) - 4 , 5 ' -ビピリミジン - 2 -イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメートが白色の固体 ( 1 0 0 m g , 3 1 % の収率) として得られた。E S I - L C M S ( m / z ) : 6 4 6 . 8 [ M + H ] <sup>+</sup>.

10

# 【 0 5 0 7 】

工程 3 : 1 - ( 3 - ( 6 - ( 3 , 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 -イル) - 4 , 5 ' -ビピリミジン - 2 -イル) フェノキシ) - 3 - (メチルアミノ) プロパン - 2 -オール  
t e r t -ブチル 2 - ( t e r t -ブチルジメチルシリルオキシ) - 3 - ( 3 - ( 6 - ( 3 , 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 -イル) - 4 , 5 ' -ビピリミジン - 2 -イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート ( 8 0 m g , 0 . 1 2 m m o l ) を、ジオキサン ( 5 m L ) 中 4 N の H C l で処理し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、残渣を分取 H P L C によって精製したところ、 1 - ( 3 - ( 6 - ( 3 , 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 -イル) - 4 , 5 ' -ビピリミジン - 2 -イル) フェノキシ) - 3 - (メチルアミノ) プロパン - 2 -オールがギ酸塩 (白色の固体、 3 0 m g , 5 1 % の収率) として得られた。<sup>1</sup> H N M R ( 5 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) δ p p m : 9 . 6 2 ( s , 2 H ) , 9 . 3 4 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( b r s , 1 H ) , 8 . 1 9 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 8 . 1 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 8 ( s , 1 H ) , 7 . 4 8 ( t , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 1 6 ( d d , J = 2 . 5 および 8 . 5 H z , 1 H ) , 4 . 3 6 - 4 . 3 2 ( m , 1 H ) , 4 . 2 0 - 4 . 1 0 ( m , 2 H ) , 3 . 6 2 ( s , 3 H ) , 3 . 3 7 - 3 . 3 3 ( m , 1 H ) , 3 . 2 8 - 3 . 2 3 ( m , 1 H ) , 2 . 8 2 ( s , 3 H ) , 2 . 6 3 ( s , 3 H ) ; E S I - L C M S ( m / z ) : 4 3 3 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>.

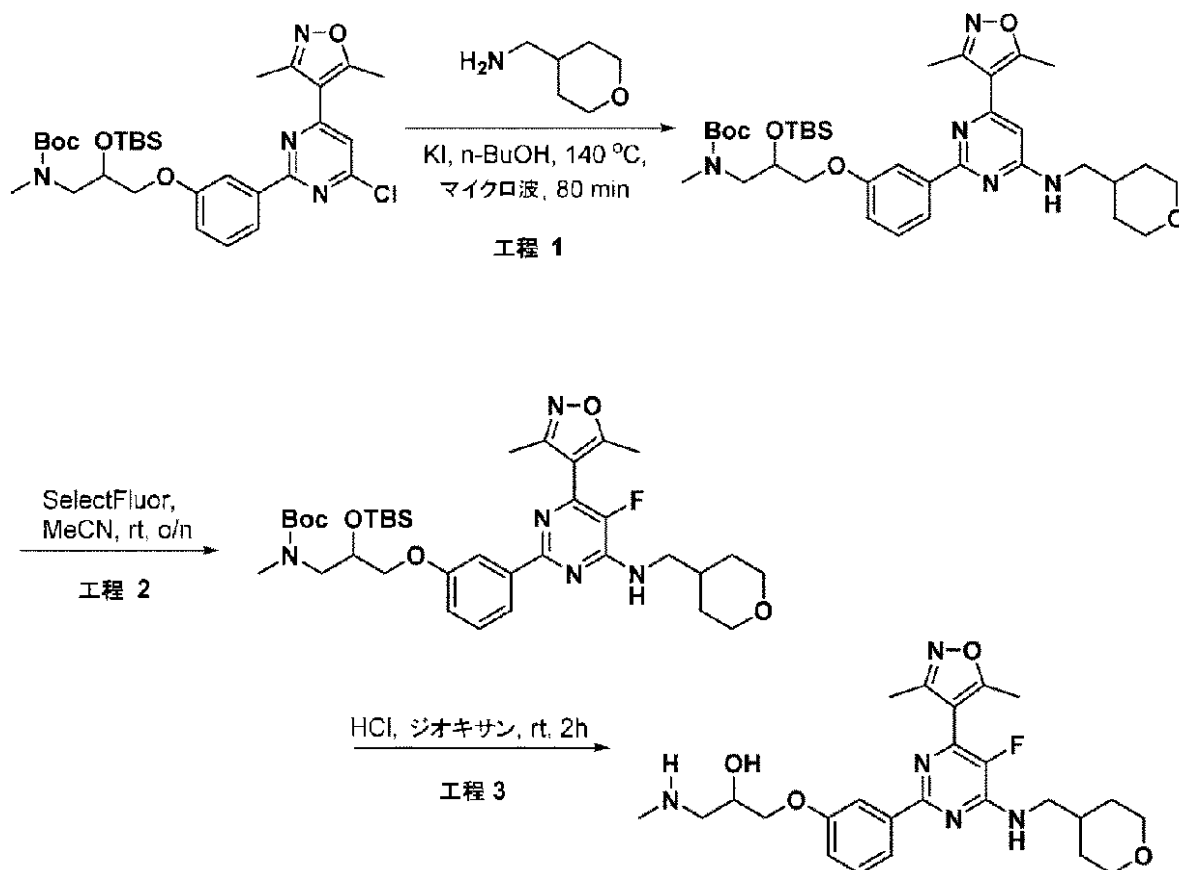
20

30

# 【 0 5 0 8 】

実施例 1 1 . 1 - ( 3 - ( 4 - ( 3 , 5 -ジメチルイソオキサゾール - 4 -イル) - 5 -フルオロ - 6 - ( ( テトラヒドロ - 2 H -ピラン - 4 -イル) メチルアミノ) ピリミジン - 2 -イル) フェノキシ) - 3 - (メチルアミノ) プロパン - 2 -オールの調製

## 【化 1 1 4】



10

20

工程 1：tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-6-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

n-BuOH（5 mL）中の、tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-クロロ-6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（602 mg、1.0 mmol）と、（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メタンアミン（345 mg、3.0 mmol）と、KI（166 mg、1.0 mmol）との混合物を、マイクロ波反応器に入れ、140 °C の外部温度で 70 分間照射した。室温に冷ました後、混合物を EtOAc（30 mL）で希釈し、水（30 mL × 2）で洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィークラム（石油エーテル/EtOAc = 30/1 ~ 2/1）によって精製したところ、tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-6-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートが白色の固体（560 mg、82 % の収率）として得られた。ESI-MS（m/z）：682.4 [M+1]<sup>+</sup>。

30

40

## 【0509】

工程 2：tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-フルオロ-6-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

室温で N<sub>2</sub> 雰囲気下で攪拌される MeCN（5 mL）中の tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3，5-ジメチルイソオ

50

キサゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(136mg、0.2mmol)の溶液を、ゆっくりと加えられる純粋なSelect Fluor(105mg、0.3mmol)で処理した。反応混合物を同じ温度で12時間さらに攪拌し、EtOAc(50mL)で希釈し、水(50mL×2)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=30/1~2/1)によって精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体(100mg、71%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z):700.4[M+1]<sup>+</sup>.

10

# 【0510】

工程3:(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(100mg、0.14mmol)を、ジオキサン(4mL)中4NのHCl溶液に溶解させ、混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製したところ、1-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールがギ酸塩(白色の固体、36mg、48%の収率)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD)δ ppm:8.55(b r s, 1H)、7.97(d, J=8.0Hz、1H)、7.94(s, 1H)、7.40(t, J=8.5Hz 1H)、7.09(dd, J=2.0および8.0Hz、1H)、4.34-4.27(m, 1H)、4.15-4.06(m, 2H)、4.03-3.97(m, 2H)、3.57(d, J=6.5Hz、2H)、3.50-3.42(m, 2H)、3.32-3.28(m, 1H)、3.22-3.17(m, 1H)、2.78(s, 3H)、2.52(s, 3H)、2.41(s, 3H)、2.12-2.02(m, 1H)、1.82-1.75(d, 2H)、1.48-1.40(m, 2H). ESI-LCMS:486.3[M+1]<sup>+</sup>.

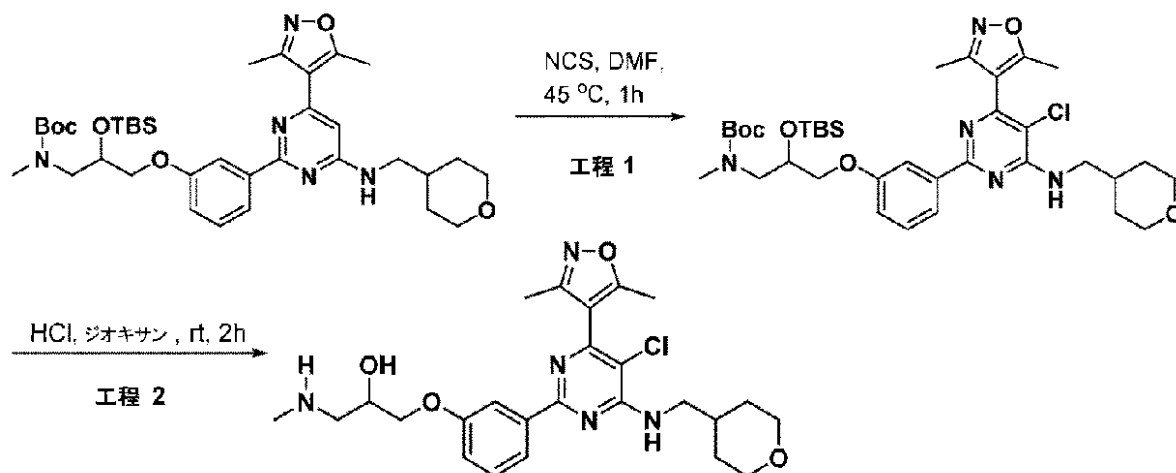
20

30

# 【0511】

実施例12.1-(3-(5-クロロ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

## 【化 1 1 5】



10

工程 1 : *tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (5-クロロ-4- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート

室温で攪拌される DMF (5 mL) 中の *tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (136 mg、0.2 mmol) の溶液を、NCS (53 mg、0.4 mmol) で処理し、反応混合物を 45 °C で 1 時間さらに攪拌し；過剰な試薬を、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (2 mL) の添加によってクエンチし、得られた混合物を、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL) および塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 30/1 ~ 2/1) によって精製したところ、*tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (5-クロロ-4- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (100 mg、70% の収率) が白色の固体として得られた。ESI-LCMS (*m/z*) : 716.3 [M+1]<sup>+</sup>.

20

30

## 【0512】

工程 2 : 1- (3- (5-クロロ-4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オール

*tert*-ブチル 2- (*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (5-クロロ-4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (100 mg、0.14 mmol) を、ジオキサン (4 mL) 中 4 N の HCl 溶液で処理し、混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC によって精製したところ、1- (3- (5-クロロ-4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オールがギ酸塩 (白色の固体、36 mg、51% の収率) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.56 (s, 1H)、7.99 (d, J = 8.0 Hz、1H)、7.95 (s, 1H)、7.41 (t, J = 8.0 Hz、1H)、7.11 (dd, J = 2.0 および 8.0 Hz、1H)、4.30-4.26 (m, 1H)、4.14-4.06 (m, 2H)、4.03-3.98 (m, 2H)、3.61 (d, J

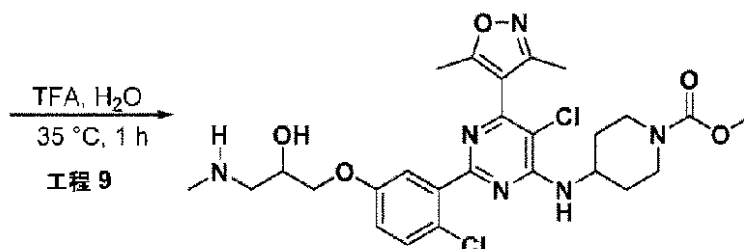
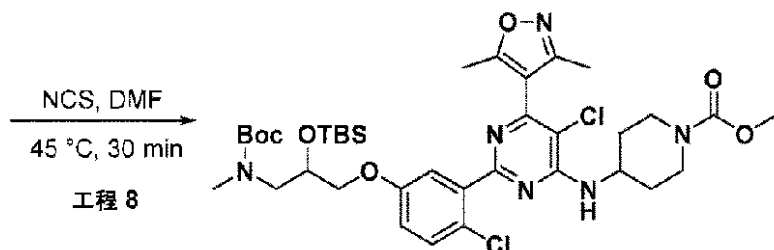
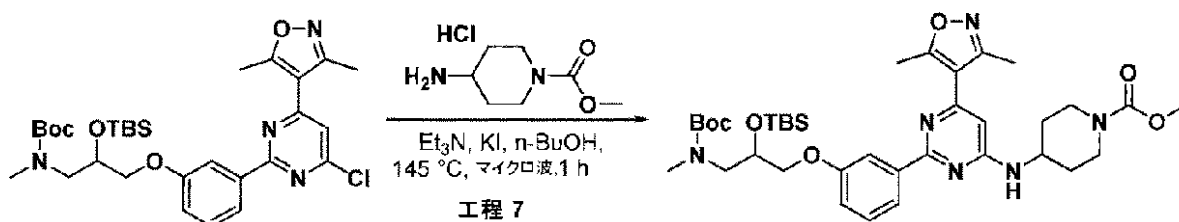
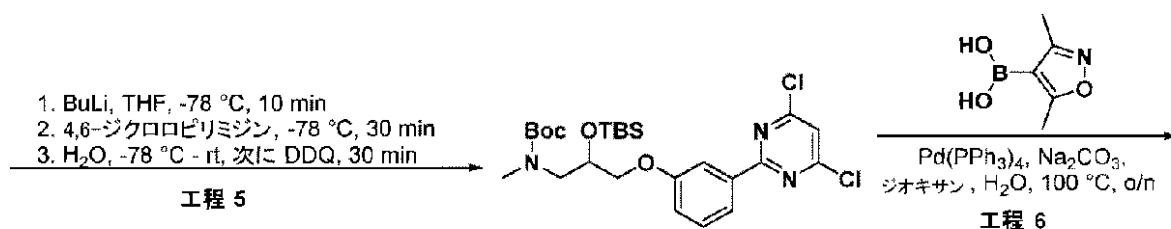
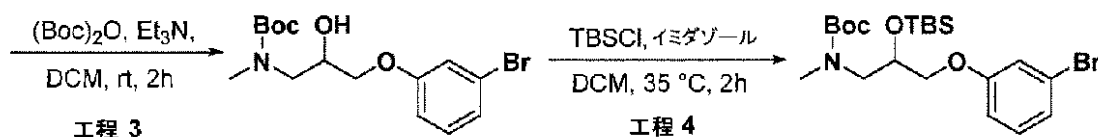
40

50



【 0 5 1 3 】

10



工程 1 : 2 - ( ( 3 - ブロモフェノキシ ) メチル ) オキシランの合成

MeCN ( 1 L ) 中の 3 - ブロモフェノール ( 1 0 0 g、0 . 5 8 m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 2 4 0 . 7 g、1 . 7 4 m o l ) の懸濁液に、2 - ( クロロメチル ) オキシラン ( 1 0 6 . 9 8 g、1 . 1 6 m o l ) を室温でゆっくりと加え、次に、反応混合物を 8 0 °C の外部温度で 1 4 時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム ( 石油エーテル / EtOAc = 8 0 / 1 ~ 6 0 / 1 ) によって精製したところ、2 - ( ( 3 - ブロモフェノキシ ) メチル ) オキシラン ( 7 4 g、6 2 % の収率 ) が無色油として得られた。ESI - LCMS ( m / z ) : 2 2 8 . 7 [ M + 1 ] <sup>+</sup> .

【 0 5 1 4 】

工程 2 : 1 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 3 - ( メチルアミノ ) プロパン - 2 - オールの合成

MeOH ( 1 5 0 m L ) 中の 2 - ( ( 3 - ブロモフェノキシ ) メチル ) オキシラン ( 5 6 g、0 . 2 4 m o l ) の溶液に、MeOH ( 1 5 0 m L ) 中 3 3 % の MeNH<sub>2</sub> 溶液を 0 °C でゆっくりと加え ; 次に、混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、最後に減圧下で濃縮したところ、2 - ( ( 3 - ブロモフェノキシ ) メチル ) オキシラン ( 7 2 g、粗製 ) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。推定される定量的収率。ESI - LCMS ( m / z ) : 2 6 0 . 1 [ M + 1 ] <sup>+</sup> .

【 0 5 1 5 】

工程 3 : tert - ブチル 3 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 2 - ヒドロキシプロピル ( メチル ) カルバメートの合成

DCM ( 1 L ) 中の 1 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 3 - ( メチルアミノ ) プロパン - 2 - オール ( 0 . 2 4 m o l ) およびトリエチルアミン ( 4 6 . 5 g、0 . 4 6 m o l ) の溶液に、DCM ( 1 0 0 m L ) 中の Boc<sub>2</sub>O ( 7 4 . 4 2 g、0 . 3 4 m o l ) の溶液を 0 °C でゆっくりと加え ; 次に、混合物を室温で 3 時間さらに攪拌し、水 ( 3 0 0 m L × 2 )、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 2 0 0 m L × 2 ) および塩水 ( 3 0 0 m L × 2 ) で連続して洗浄した。有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、tert - ブチル 3 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 2 - ヒドロキシプロピル ( メチル ) カルバメート tert - ブチル 3 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 2 - ヒドロキシプロピル ( メチル ) カルバメートが淡黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。推定される定量的収率。ESI - LCMS ( m / z ) : 3 8 2 . 1 [ M + 2 3 ] <sup>+</sup> .

【 0 5 1 6 】

工程 4 : tert - ブチル 3 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロピル ( メチル ) カルバメートの合成

0 °C で攪拌される DCM ( 6 0 0 m L ) 中の tert - ブチル 3 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 2 - ヒドロキシプロピル ( メチル ) カルバメート ( 0 . 2 4 m o l ) およびイミダゾール ( 3 3 . 4 7 g、0 . 4 9 m o l ) の溶液を、TBSCl ( 7 3 . 5 g、0 . 4 9 m o l ) のゆっくりとした添加によって処理した。次に、混合物を 3 5 °C で 2 時間攪拌し、水 ( 3 0 0 m L × 2 ) および塩水 ( 3 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム ( 石油エーテル / EtOAc = 8 0 / 1 ~ 6 0 / 1 ) によって精製したところ、tert - ブチル 3 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロピル ( メチル ) カルバメート ( 1 0 0 g、8 6 % の収率 ) が淡黄色の油として得られた。ESI - LCMS : 4 9 6 . 1 [ M + 2 3 ] <sup>+</sup> .

【 0 5 1 7 】

工程 5 : tert - ブチル 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ( 3 - ( 4 , 6 - ジクロロピリミジン - 2 - イル ) フェノキシ ) プロピル ( メチル ) カルバメートの合成

- 7 8 °C で攪拌される乾燥 THF ( 3 0 m L ) 中の tert - ブチル 3 - ( 3 - ブロモフェノキシ ) - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) プロピル ( メチル ) カル

10

20

30

40

50

バメート (20 g、42 mmol) の溶液に、*n*-ブチルリチウム (18.4 mL、ヘキサン中 2.5 M) を 10 分間にわたって加え、混合物を  $-78^{\circ}\text{C}$  でさらに 10 分間さらに攪拌してから、THF (10 mL) 中の 4,6-ジクロロピリミジン (7.5 g、50.4 mmol) を、10 分間にわたってゆっくりと加えた。得られた混合物を、同じ温度で 10 分間攪拌し、次に、HOAc (4 mL) でクエンチし、 $0^{\circ}\text{C}$  にゆっくりと温めた。次に、DDQ (13 g、58.8 mmol) を少しずつ加え、得られた混合物を、室温で 10 分間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) で希釈し、シリカゲルのパッドに通してろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 80/1) によって精製したところ、tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの (10.0 g、45% の収率) が白色の固体として得られた。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 563.7  $[\text{M}+23]^+$

10

#### 【0518】

工程 6: tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

ジオキサンおよび  $\text{H}_2\text{O}$  (3/1、150 mL) の脱気した混合物中の tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (8.0 g、14.7 mmol) の溶液に、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸 (2.09 g、14.7 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (853 mg、0.74 mmol) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4.7 g、44.3 mmol) を加えた。系を  $\text{N}_2$  流でパージし、 $100^{\circ}\text{C}$  で 12 時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL  $\times$  2) で抽出した。有機層を組み合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 60/1 ~ 30/1) によって精製したところ、tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体 (4.2 g、46% の収率) として得られた。ESI-LCMS: 624.9  $[\text{M}+23]^+$ .

20

30

#### 【0519】

工程 7: メチル 4-(2-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

$\text{DMSO}$  (2 mL) 中の tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (100 mg、0.16 mmol)、メチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート塩酸塩 (130 mg、0.66 mmol)、トリエチルアミン (67 mg、0.66 mmol) および KI (15 mg、0.083 mmol) の溶液を、マイクロ波反応器に入れ、温度を  $145^{\circ}\text{C}$  に設定し、1 時間照射した。室温に冷ました後、混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、水 (6 mL  $\times$  2) および塩水 (6 mL) で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 1.5/1) によって精製したところ、メチル 4-(2-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (96 mg、80% の収率) が淡黄色の固体として得られた。ESI-LCMS: 725.0 [

40

50

$M+1]^+$ .

【0520】

工程8：メチル4-（2-（5-（3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）-2-クロロフェニル）-5-クロロ-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

室温で攪拌されるDMF（3 mL）中のメチル4-（2-（3-（3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）フェニル）-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（96 mg、0.13 mmol）の溶液を、0.5 mLのDMF中のNC S（35 mg、0.26 mmol）溶液で処理した。混合物を45℃で30分間攪拌し、次に、室温に冷まし、EtOAc（30 mL）で希釈し、水（10 mL×2）、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液（10 mL）および塩水（10 mL）で連続して洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC（石油エーテル/EtOAc=1.5/1）によって精製したところ、次に、メチル4-（2-（5-（3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-ヒドロキシプロポキシ）-2-クロロフェニル）-5-クロロ-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（84 mg、80%の収率）が淡黄色の固体として得られた。ESI-LCMS：792.7  $[M+1]^+$ .

【0521】

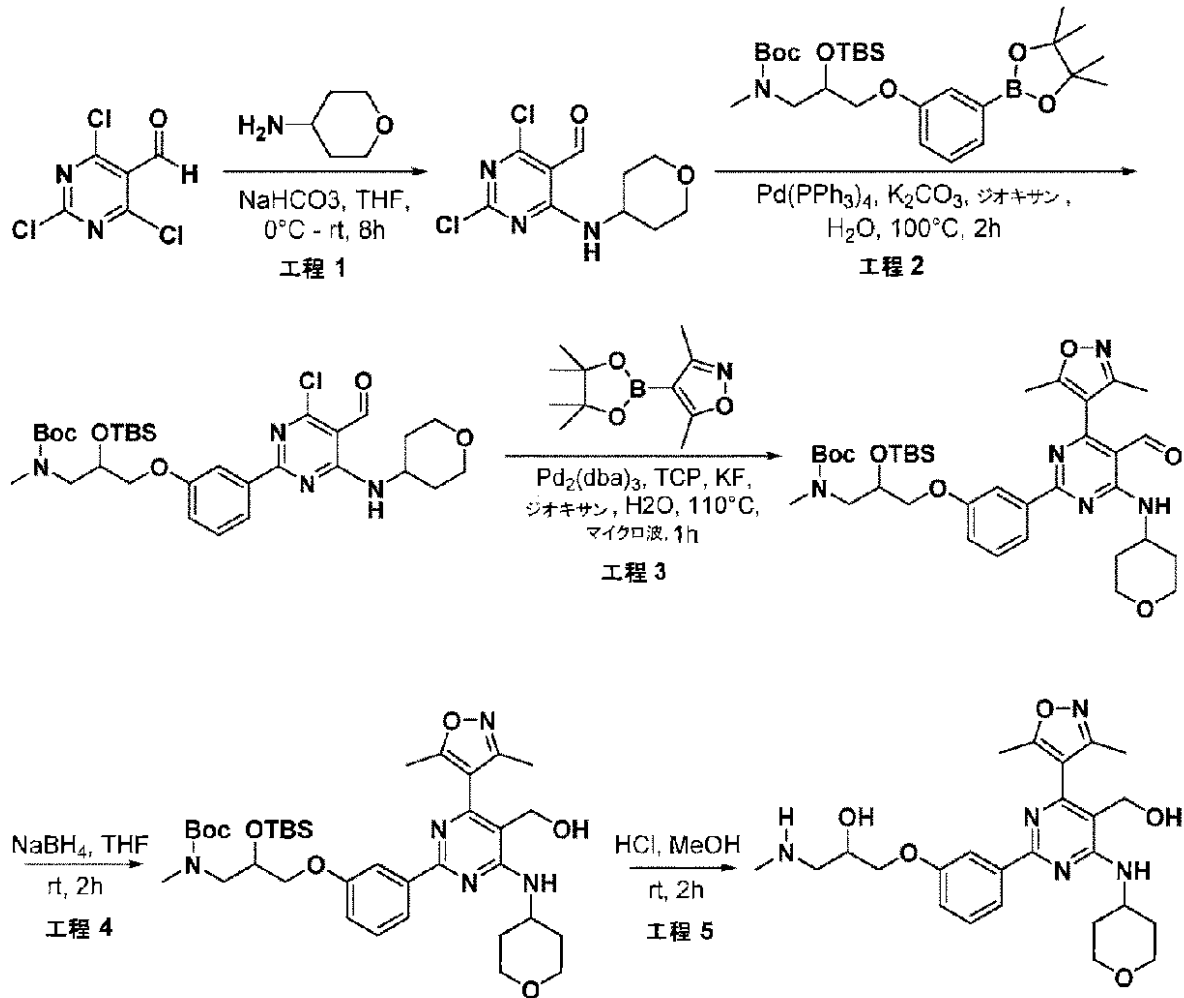
工程9：メチル4-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-（2-ヒドロキシ-3-（メチルアミノ）プロポキシ）フェニル）-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

90%のTFA水溶液（2 mL）中のメチル4-（2-（5-（3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）-2-クロロフェニル）-5-クロロ-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（84 mg、0.11 mmol）の溶液を、35℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をMeOH（5 mL）に溶解させ、飽和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液を用いてpHを9に調整した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、メチル4-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-（2-ヒドロキシ-3-（メチルアミノ）プロポキシ）フェニル）-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートがギ酸塩（白色の固体、25 mg、37%の収率）として得られた。<sup>1</sup>H NMR（500 MHz、MeOD） $\delta$  ppm：8.60（br s, 1H）、7.42（d, J=9.0 Hz, 1H）、7.28（d, J=3.0 Hz, 1H）、7.06（dd, J=3.0および8.0 Hz, 1H）、4.42-4.36（m, 1H）、4.25-4.12（m, 3H）、4.10-4.02（m, 2H）、3.70（s, 3H）、3.23-3.18（m, 1H）、3.14-3.07（m, 1H）、3.04-2.90（m, 2H）、2.71（s, 3H）、2.42（s, 3H）、2.27（s, 3H）、2.08-2.02（m, 2H）、1.70-1.58（m, 2H）；ESI-LCMS：578.8  $[M+1]^+$ .

【0522】

実施例14. 1-（3-（4-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）-3-（メチルアミノ）プロパン-2-オール調製

## 【化 1 1 7】



10

20

30

40

50

工程 1：2，4-ジクロロ-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-5-カルボアルデヒドおよび4，6-ジクロロ-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-5-カルボアルデヒドの合成

THF（100 mL）中の2，4，6-トリクロロピリミジン-5-カルボアルデヒド（1.5 g、7.2 mmol）とNaHCO<sub>3</sub>（0.91 g、10 mmol）との混合物に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン（0.73 g、7.2 mmol）を0℃でゆっくりと加えた。混合物を室温まで温め、8時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム（石油エーテル/EtOAc=10/1～1/1）によって精製したところ、2，4-ジクロロ-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-5-カルボアルデヒド（1.0 g、51%の収率）が主要生成物として得られた。副異性体4，6-ジクロロ-2-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-5-カルボアルデヒド（400 mg、21%の収率）も得られた。ESI-LCMS（m/z）：276.0 [M+1]<sup>+</sup>。

## 【0523】

工程 2：tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-クロロ-5-ホルミル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

脱気したジオキサンおよびH<sub>2</sub>O（10/1、25 mL）中の2，4-ジクロロ-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-5-カルボアルデヒド（0.4 g、1.4 mmol）の溶液に、tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサ

ーボロラン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(830mg、1.6mmol)、 $K_2CO_3$ (600mg、4.35mmol)およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(83mg、0.07mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、混合物を100℃で2時間攪拌した。室温に冷ました後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(50mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=5/1~1/1)によって精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-ホルミル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(710mg、77%の収率)が主要生成物として得られた。ESI-LCMS(m/z): 635.0 [M+1]<sup>+</sup>.

10

## 【0524】

工程3: tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-ホルミル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

脱気したジオキサンおよびH<sub>2</sub>O(10/1、50mL)中のtert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-ホルミル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(600mg、0.95mmol)の溶液に、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(92mg、0.10mmol)、トリシクロヘキシルホスフィン(80mg、0.30mmol)、KF(18mg、0.30mmol)および3, 5-ジメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(255mg、1.1mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、マイクロ波反応器に入れ、110℃で1時間照射した。室温に冷ました後、混合物を水(25mL)で希釈し、EtOAc(25mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=5/1~1/1)によって精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-ホルミル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(530mg、80%の収率)が得られた。ESI-LCMS(m/z): 696.0 [M+1]<sup>+</sup>.

20

30

## 【0525】

工程4: tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート

THF(10mL)中のtert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-ホルミル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(200mg、0.29mmol)の溶液を、NaBH<sub>4</sub>(25mg、0.6mmol)で処理し、混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を、分取TLCによって精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(180mg、91%の収率)が得られた。ESI-LCMS: 698.0 [M+1]<sup>+</sup>.

40

## 【0526】

50

工程 5 : 1 - ( 3 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 3 - ( メチルアミノ ) プロパン - 2 - オールの合成

tert-ブチル 2 - ( tert-ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ( 3 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェノキシ ) プロピル ( メチル ) カルバメート ( 80 mg , 0.11 mmol ) を、メタノール ( 10 mL ) 中 2.5 N の HCl 溶液に溶解させ、混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、分取 HPLC によって精製したところ、1 - ( 3 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 3 - ( メチルアミノ ) プロパン - 2 - オールが TFA 塩 ( 34 mg , 51 % の収率 ) として得られた。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz , CD<sub>3</sub>OD ) δ ppm : 7.43 - 7.40 ( t , J = 8.0 Hz , 1 H ) , 7.18 - 7.10 ( m , 3 H ) , 4.46 ( s , 2 H ) , 4.43 - 4.38 ( m , 1 H ) , 4.22 - 4.18 ( m , 2 H ) , 4.03 - 3.96 ( m , 2 H ) , 3.93 - 3.89 ( m , 2 H ) , 3.50 - 3.45 ( m , 2 H ) , 3.20 - 3.06 ( m , 1 H ) , 2.66 ( s , 3 H ) , 2.60 ( s , 3 H ) , 2.41 ( s , 3 H ) , 1.95 - 1.91 ( m , 2 H ) , 1.72 - 1.64 ( m , 2 H ) ; LCMS : 484.0 [M+H]<sup>+</sup>.

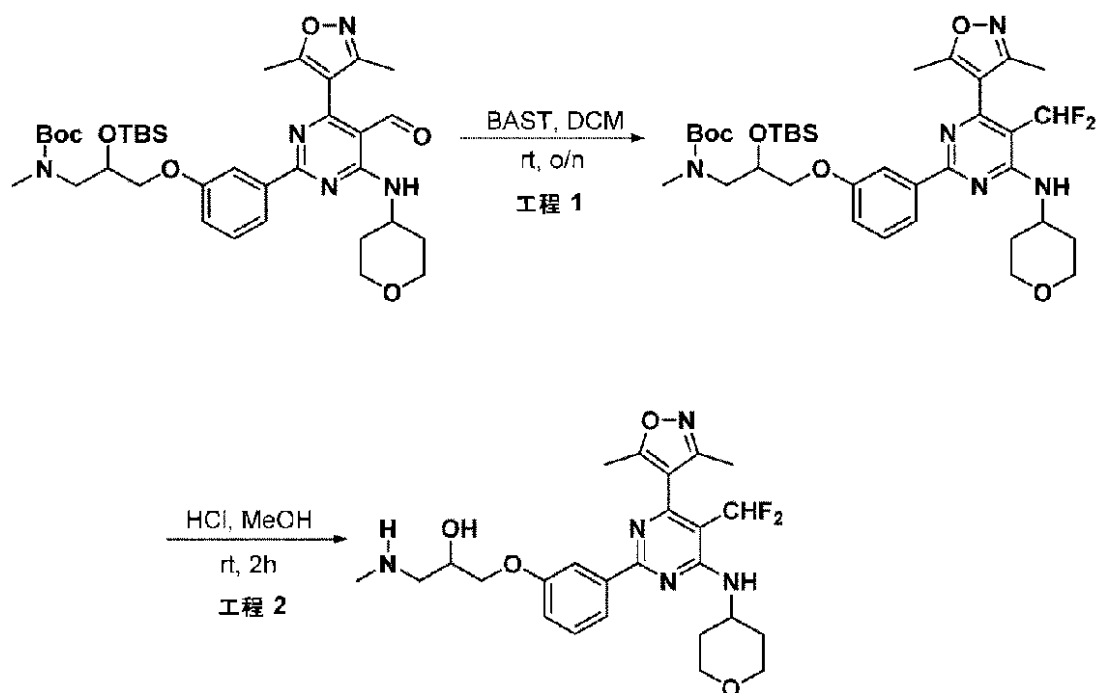
10

20

【0527】

実施例 15 . 1 - ( 3 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェノキシ ) - 3 - ( メチルアミノ ) プロパン - 2 - オールの調製

【化 118】



30

40

工程 1 : tert-ブチル 2 - ( tert-ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ( 3 - ( 5 - ( ジフルオロメチル ) - 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェノキシ ) プロピル ( メチル ) カルバメート

tert-ブチル 2 - ( tert-ブチルジメチルシリルオキシ ) - 3 - ( 3 - ( 4 - ( 3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル ) - 5 - ホルミル - 6 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルアミノ ) ピリミジン - 2 - イル ) フェノキシ ) プロピル ( メチ

50

ル)カルバメート(200mg、0.29mmol)を、ビスー(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(BAST、5mL、過剰)で処理し、混合物を室温で12時間攪拌し、混合物を氷水(50mL)に注ぐことによって過剰な試薬をクエンチし、DCM(25mL×2)で抽出した。組み合わされた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=20/1~8/1)によって精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(35mg、18%の収率)が得られた。ESI-LCMS(m/z):718[M+1]<sup>+</sup>.

10

# 【0528】

工程2:1-(3-(5-(ジフルオロメチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(35mg、0.05mmol)を、メタノール(10mL)中2.5NのHCl溶液で処理し、混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取HPLCによって精製したところ、1-(3-(5-(ジフルオロメチル)-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールがTFA塩(18mg、62%の収率)として得られた。

20

<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD)δppm:7.37-7.34(m,1H)、7.08-7.02(m,3H)、6.74-6.53(t,J=53.0Hz,1H)、4.41-4.36(m,1H)、4.21-4.16(m,2H)、4.02-3.90(m,4H)、3.47-3.43(m,2H)、3.20-3.06(m,1H)、2.68(s,3H)、2.66(s,3H)、2.46(s,3H)、1.94-1.91(m,2H)、1.65-1.59(m,2H);LCMS:504[M+H]<sup>+</sup>.

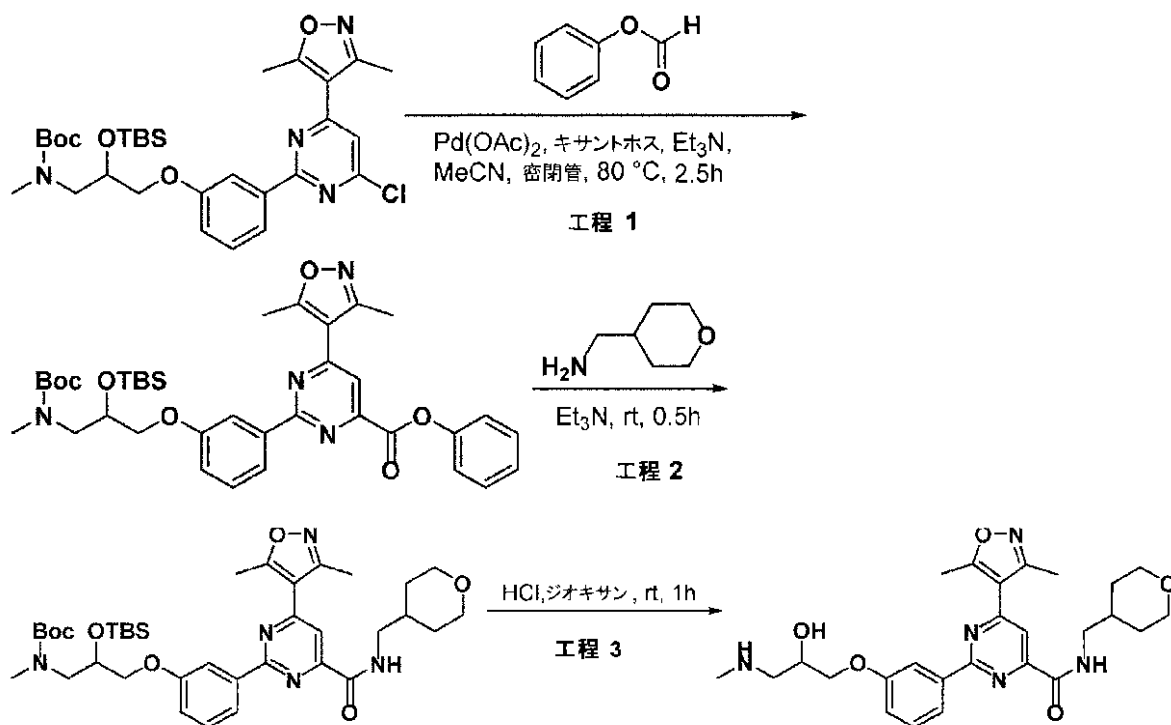
30

# 【0529】

実施例16.6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-[3-(2-ヒドロキシ-3-メチルアミノプロポキシ)フェニル]ピリミジン-4-カルボン酸(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-アミドの調製



## 【化 1 1 9】



10

20

工程 1：フェニル 2-（3-（3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）フェニル）-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-カルボキシレートの合成

脱気した MeCN（5 mL）中の tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-クロロ-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（122 mg、0.20 mmol）の溶液に、ギ酸フェニル（37 mg、0.30 mmol）、キサントホス（2 mg、0.002 mmol）、Pd(OAc)<sub>2</sub>（2 mg、0.006 mmol）および Et<sub>3</sub>N（1 mL）を加えた。系を N<sub>2</sub> 流でパージし、反応容器を密閉し、混合物を 80 °C で 2.5 時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物を Celite のパッドに通してろ過し、濃縮したところ、フェニル 2-（3-（3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）フェニル）-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-カルボキシレートが得られ、それをさらに精製せずに次の反応に使用した。定量的収率。ESI-LCMS (m/z)：689.0 [M+1]<sup>+</sup>。

30

## 【0530】

工程 2：tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-6-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチルカルバモイル）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

40

室温で攪拌される MeCN（3 mL）中のフェニル 2-（3-（3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）フェニル）-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-カルボキシレート（0.2 mmol）の溶液を、（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メタンアミン（30 mg、0.34 mmol）および Et<sub>3</sub>N（1 mL）で処理した。混合物を室温で 0.5 時間さらに攪拌し、濃縮し、残渣を分取 TLC によって精製したところ、tert-ブチル 2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-6-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチルカルバモイル）ピリミジン-2-イル）フェ

50

ノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (80 mg、2 工程にわたって 55 % の収率) が得られた。ESI-LCMS (m/z) : 710.3 [M+1]<sup>+</sup>.

# 【0531】

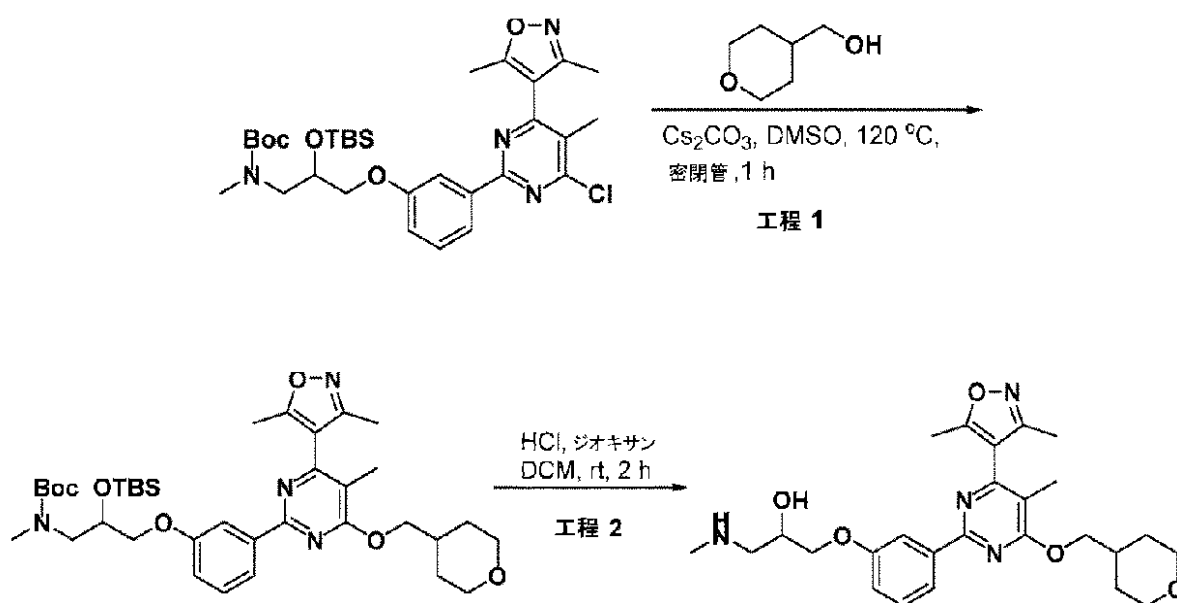
工程 3 : 6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -2- (3- (2-ヒドロキシ-3- (メチル-アミノ) プロポキシ) フェニル) -N- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) ピリミジン-4-カルボキサミドの合成

MeOH (3 mL) 中の tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチルカルバモイル) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (80 mg、0.11 mmol) の溶液を、ジオキサン (1 mL) 中 4 N の HCl で処理し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮し、残渣を MeOH (5 mL) に溶解させ、pH = 9 になるまで飽和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で処理した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を分取 HPLC によって精製したところ、6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -2- (3- (2-ヒドロキシ-3- (メチル-アミノ) プロポキシ) フェニル) -N- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) ピリミジン-4-カルボキサミドがギ酸塩 (白色の固体、11 mg、20 % の収率) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 9.21 (br s, 1 H)、8.26 (d, J = 7.5 Hz、1 H)、8.17 (s, 1 H)、8.04 (d, J = 3.5 Hz、1 H)、7.49 (t, J = 7.5 Hz、1 H)、7.19 (d, J = 8.0 Hz、1 H)、4.36-4.30 (m, 1 H)、4.22-4.14 (m, 2 H)、4.02-3.98 (m, 2 H)、3.50-3.42 (m, 4 H)、3.40-3.34 (m, 1 H)、3.27-3.22 (m, 1 H)、2.81 (s, 6 H)、2.62 (s, 3 H)、2.06-1.97 (m, 1 H)、1.78-1.70 (m, 2 H)、1.48-1.38 (m, 2 H) ; ESI-LCMS (m/z) : 396.3 [M+1]<sup>+</sup>.

# 【0532】

実施例 17. 1- (3- (4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- ( (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オールの調製

# 【化 120】



工程 1 : tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- ( (テト

ラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

DMSO(5mL)中の、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(0.41mmol)と、(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(または任意の他のアルコールまたはチオール、0.81mmol)と、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(330mg、1.01mmol)との混合物を、密閉管中で、120℃で1時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物を、EtOAc(50mL)で希釈し、水(30mL×3)、続いて塩水(50mL)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。0%~50%のEtOAc/石油エーテル、40mL/分で溶離される自動クロマトグラフィークラムによって残渣を精製したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが黄色の固体(170mg、60%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z):697.0[M+1]<sup>+</sup>.

10

### 【0533】

工程2:1-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの合成

20

DCM(6mL)中のtert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(160mg、0.24mmol)の溶液を、ジオキサン(2mL)中4NのHCl溶液で処理し、混合物を室温で2時間攪拌し、濃縮し、残渣をMeOH(5mL)に溶解させ、pH=8になるまで飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で処理した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製したところ、1-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールがギ酸塩(白色の固体、97mg、75%の収率)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD)δppm:8.56(b r s, 1H)、8.04(d, J=8.0Hz、1H)、7.99(s, 1H)、7.43(t, J=8.0Hz、1H)、7.12(dd, J=8.0および2.0Hz、1H)、4.49(d, J=6.5Hz、2H)、4.29-4.25(m, 1H)、4.15-4.06(m, 2H)、4.05-4.00(m, 2H)、3.56-3.49(m, 2H)、3.29-3.25(m, 1H)、3.18-3.14(m, 1H)、2.75(s, 3H)、2.39(s, 3H)、2.28(s, 3H)、2.26-2.23(m, 1H)、2.14(s, 3H)、1.86-1.82(m, 2H)、1.62-1.52(m, 2H)。ESI-LCMS:483.0(M+1)<sup>+</sup>.

30

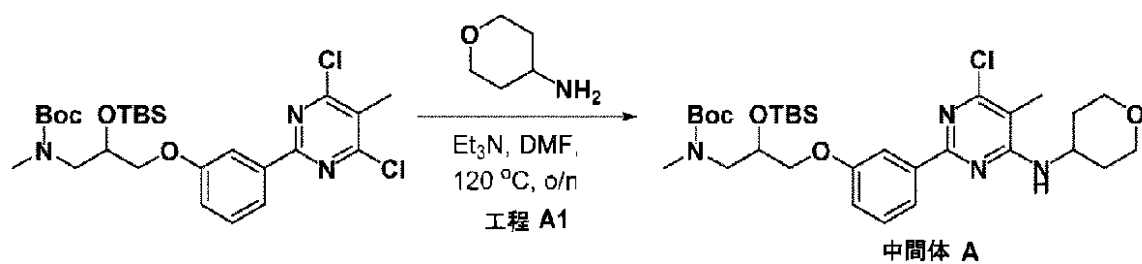
40

### 【0534】

実施例18.1-(3-(4-(5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

## 【化 1 2 1】

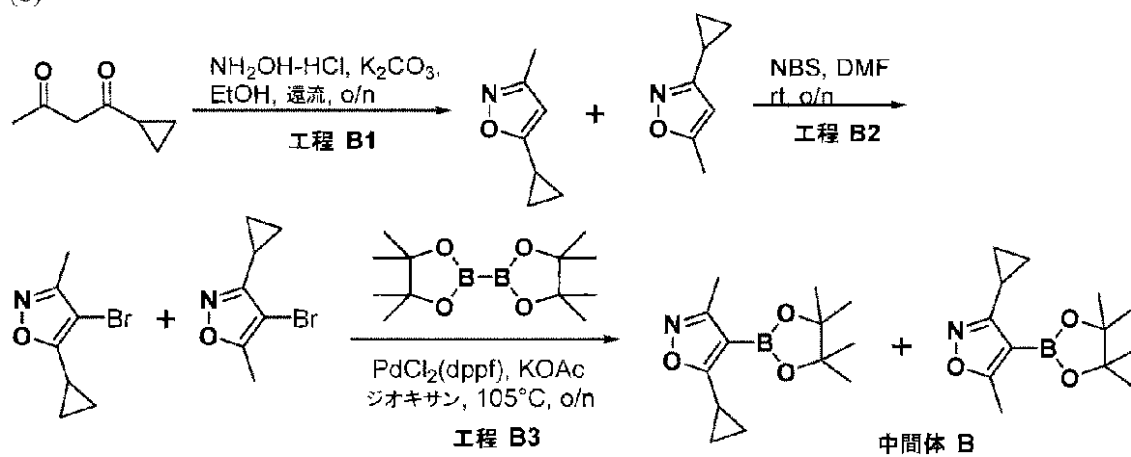
(a)



10

## 【化 1 2 2】

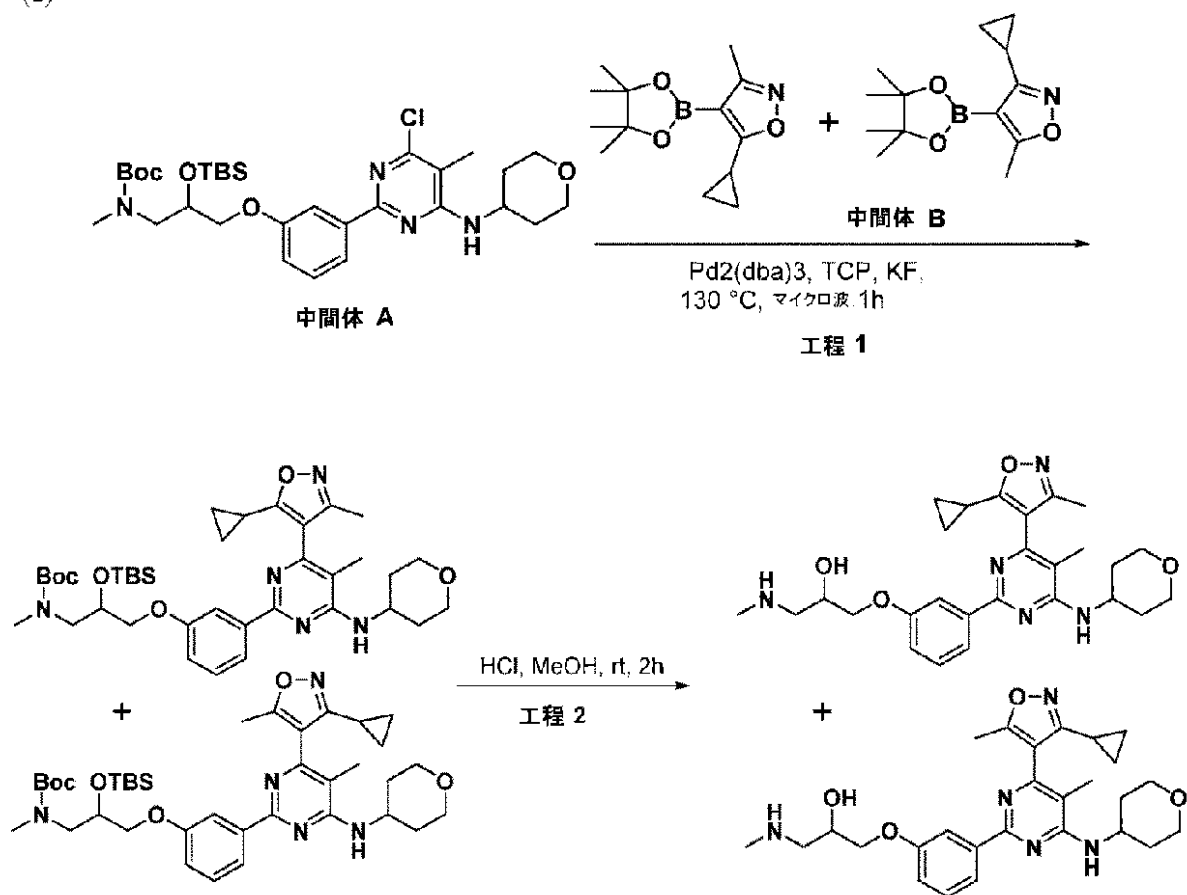
(b)



20

## 【化 1 2 3】

(c)



10

20

30

40

50

工程 A 1 : tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

DMF (20 mL) 中の tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4, 6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (2.2 g、4.0 mmol) およびトリエチルアミン (610 mg、6.0 mmol) の溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (610 mg、6.0 mmol) を室温で加えた。次に、混合物を 120 °C で加熱し、12 時間攪拌し、室温に冷まし、EtOAc (30 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (25 mL × 2)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (30 mL × 2) および塩水 (30 mL) で連続して洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 4/1) によって精製したところ、tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体 (1.9 g、収率: 76% の収率) として得られた。ESI-LCMS (m/z) = 621.3 [M+1]<sup>+</sup>.

## 【0535】

工程 B 1 : 5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾールと 3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾールとの混合物の合成

EtOH (12 mL) 中の、1-シクロプロピルブタン-1, 3-ジオン (または任意の他の好適な 1, 3-ジオン、15.9 mmol) と、NH<sub>2</sub>OH-HCl (2.2 g、31.75 mmol) と、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.6 g、47.62 mmol) との混合物を、

12時間にわたって還流しながら攪拌し、室温に冷まし、ろ過し、濃縮したところ、5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾールと3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾールとの混合物（HNMRによって測定される比率＝4／1）が黄色の油として得られた。推定される定量的収率。ESI-LCMS（m/z）：124 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 【0536】

工程B2：4-ブロモ-5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾールと4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾールとの混合物の合成

DMF（10 mL）中の5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾールおよび3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾール（15.9 mmol）の溶液を、NBS（3.1 g、17.4 mmol）で処理し、得られた混合物を、室温で12時間攪拌し、EtOAc（150 mL）で希釈し、H<sub>2</sub>O（100 mL×3）、続いて塩水（50 mL）で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、0%～8%のEtOAc／石油エーテルで溶離されるシリカゲルにおける自動クロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、4-ブロモ-5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾールおよび4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾールとの混合物が黄色の油（2.5 g、12.3 mmol、2工程で78%の収率）として得られた。ESI-LCMS（m/z）：201.9 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 【0537】

工程B3：5-シクロプロピル-3-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イソオキサゾールと3-シクロプロピル-5-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イソオキサゾールとの混合物の合成

ジオキサン（15 mL）中の4-ブロモ-5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾールと4-ブロモ-3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾール（500 mg、2.48 mmol）との混合物に、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（943 mg、3.71 mmol）、KOAc（1.17 g、7.43 mmol）およびPdCl<sub>2</sub>（dppf）（181 mg、0.25 mmol）を加え；系をN<sub>2</sub>流でパージし、密閉し、105℃で12時間加熱した。室温に冷ました後、混合物をセライトのパッドに通してろ過し、濃縮したところ、5-シクロプロピル-3-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イソオキサゾールと3-シクロプロピル-5-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イソオキサゾールとの混合物が黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。ESI-LCMS（m/z）：250.1 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 【0538】

工程1：tert-ブチル2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

脱気したジオキサンおよびH<sub>2</sub>O（3／1、4 mL）中のtert-ブチル2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-クロロ-5-メチル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（400 mg、0.64 mmol）の溶液に、KF（37 mg、0.64 mmol）、Pd<sub>2</sub>（dba）<sub>3</sub>（46 mg、0.06 mmol）、TCP（36 mg、0.13 mmol）および5-シクロプロピル-3-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イソオキサゾール（30%の位置異性体：3-シクロプロピル-5-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）イソオキサゾールを含有する）（319 mg、1.28 mmol）を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、反応容器を密閉し、マイクロ波反応器に入れ、130℃の外部温度で1時間照射した。室温に冷ました後

10

20

30

40

50

、混合物をEtOAc (25 mL) で希釈し、水 (20 mL) 、続いて塩水 (20 mL) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 10/1 ~ 1/1) によって精製したところ、tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメートと、その位置異性体 tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメートとの混合物が得られた (合計: 200 mg、44% の収率)。ESI-MS (m/z): 708.7 [M+1]<sup>+</sup>.

10

#### 【0539】

工程2: 1- (3- (4- (5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オールの合成

tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメートと tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (200 mg、0.28 mmol) との混合物を、メタノール (10 mL) 中 2.5 N の HCl 溶液に溶解させ、混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を分取 HPLC によって精製したところ、1- (3- (4- (5-シクロプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オールが、その位置異性体 1- (3- (4- (3-シクロプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オール (異性体比: 2/1、合計: 49 mg、36% の収率) とともに白色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.94-7.91 (m, 2H)、7.37 (t, J = 8.5 Hz、1H)、7.06 (dd, J = 2.5 および 8.0 Hz、1H)、4.54-4.49 (m, 1H)、4.19-4.14 (m, 1H)、4.10-4.04 (m, 3H)、3.70-2.92 (m, 5H)、2.78 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.13 (s, 3H)、2.12-2.05 (m, 1H)、1.97-1.77 (m, 4H)、1.12-1.07 (m, 2H)、0.98-0.96 (m, 2H); ESI-MS: 494.3 [M+1]<sup>+</sup>.

20

30

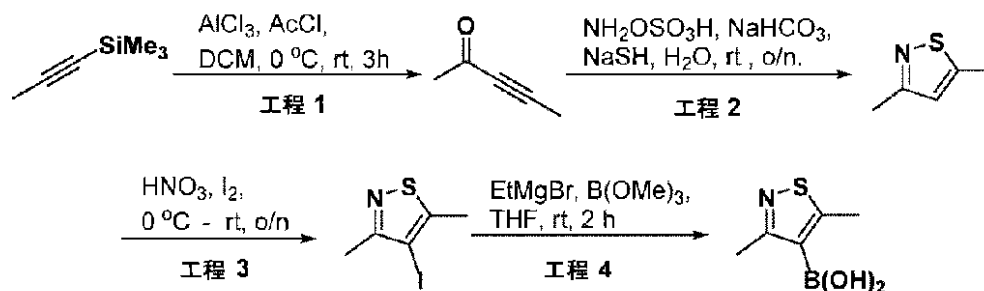
#### 【0540】

実施例19. 1- (3- (4- (3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オールの調製

40

## 【化 1 2 4】

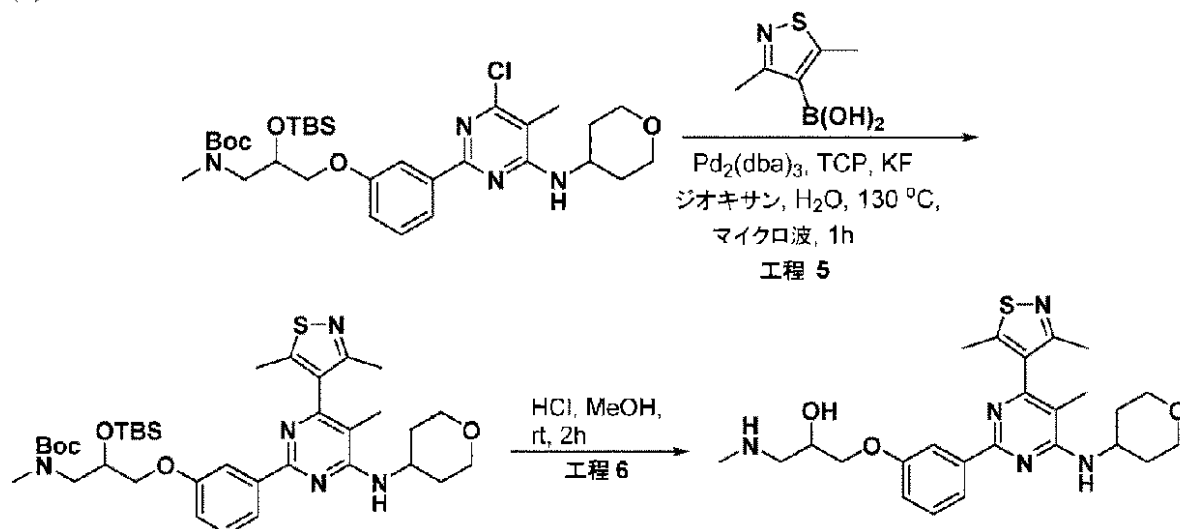
(a)



10

## 【化 1 2 5】

(b)



20

30

## 工程 1：ペンター 3－イン－2－オンの合成

還流冷却器、温度計、滴下漏斗およびアルゴン入口を備えた 100 mL の丸底フラスコに、 $\text{AlCl}_3$  (5.94 g、0.045 mol) および DCM (40 mL) を充填し、0 °C に冷却した。10 mL の DCM 中のトリメチル (プロパー 1－イニル) シラン (5.0 g、0.045 mol) および  $\text{AcCl}$  (3.2 mL、0.045 mol) の新たに調製された溶液を、0 °C で攪拌しながらゆっくりと加え、添加が完了したら、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で 3 時間さらに攪拌し、氷水に注ぎ、DCM (50 mL  $\times$  3) で抽出した。組み合わされた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を蒸留したところ、ペンター 3－イン－2－オン (1.6 g、44% の収率) が得られた。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.30 (s, 3H)、2.01 (s, 3H)。

40

## 【0541】

## 工程 2：3，5－ジメチルイソチアゾールの合成

40 mL の水中の、ペンター 3－イン－2－オン (5.42 g、0.066 mol) と、 $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$  (7.46 g、0.066 mol) との混合物を、0 °C で 30 分間攪拌した。次に、 $\text{NaHCO}_3$  (5.54 g、0.066 mol)、続いて  $\text{NaHS}$  (4.1 g、0.073 mol) をゆっくりと加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で 1

50



2時間攪拌し、次に、ジエチルエーテル（50 mL×3）で抽出した。組み合わされた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、3, 5-ジメチルイソチアゾール（4. 27 g、60%の収率）が油として得られた。ESI-LCMS（m/z）：114. 1 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 【0542】

工程3：4-ヨード-3, 5-ジメチルイソチアゾールの合成

3, 5-ジメチルイソチアゾール（4. 27 g、0. 038 mol）と、 $\text{I}_2$ （9. 59 g、0. 038 mol）との混合物を、0℃で攪拌しながら $\text{HNO}_3$ （50 mL）にゆっくりと加え、次に、冷却浴を除去し、混合物を室温で12時間さらに攪拌し、氷水に注ぎ、EtOAc（50 mL×3）で抽出した。組み合わされた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって精製したところ、4-ヨード-3, 5-ジメチルイソチアゾール（3. 5 g、33%の収率）が得られた。ESI-LCMS（m/z）：239. 9 [M+1]<sup>+</sup>。

10

#### 【0543】

工程4：3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イルボロン酸の合成

$\text{N}_2$ 雰囲気下で、-15℃で攪拌される5 mLのTHF中の4-ヨード-3, 5-ジメチルイソチアゾール（100 mg、0. 41 mmol）の溶液を、ジエチルエーテル（0. 42 mL、1. 25 mmol）中のEtMgBrの3 Mの溶液で処理し、同じ温度で5分間攪拌し、次に、 $\text{B}(\text{OMe})_3$ （131 mg、1. 25 mmol）を加えた。最終的な混合物を室温で2時間攪拌し、HCl水溶液のゆっくりとした添加によってクエンチし、氷水に注ぎ、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。組み合わされた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イルボロン酸（65 mg、粗製）が得られ、それをさらに精製せずに直接使用した。ESI-LCMS（m/z）：158. 0 [M+1]<sup>+</sup>。

20

#### 【0544】

工程5：tert-ブチル2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イル）-5-メチル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

脱気したジオキサンおよび $\text{H}_2\text{O}$ （3/1、5. 5 mL）中の、tert-ブチル2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-クロロ-5-メチル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（100 mg、0. 16 mmol）と、3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イルボロン酸（50 mg、0. 32 mmol）と、KF（10 mg、0. 17 mmol）と、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （22 mg、0. 02 mmol）と、TCP（13 mg、0. 05 mmol）との混合物を、 $\text{N}_2$ 流でパージし、反応容器を密閉し、マイクロ波反応器に入れ、130℃の外部温度で1時間照射し、室温に冷まし、水（5 mL）で希釈し、混合物をEtOAc（10 mL×3）で抽出した。組み合わされた有機層を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取TLCによって精製したところ、tert-ブチル2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イル）-5-メチル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（42 mg、38%の収率）が得られた。ESI-LCMS（m/z）：698. 0 [M+1]<sup>+</sup>。

30

40

#### 【0545】

工程6：1-（3-（4-（3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イル）-5-メチル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）-3-（メチルアミノ）プロパン-2-オール

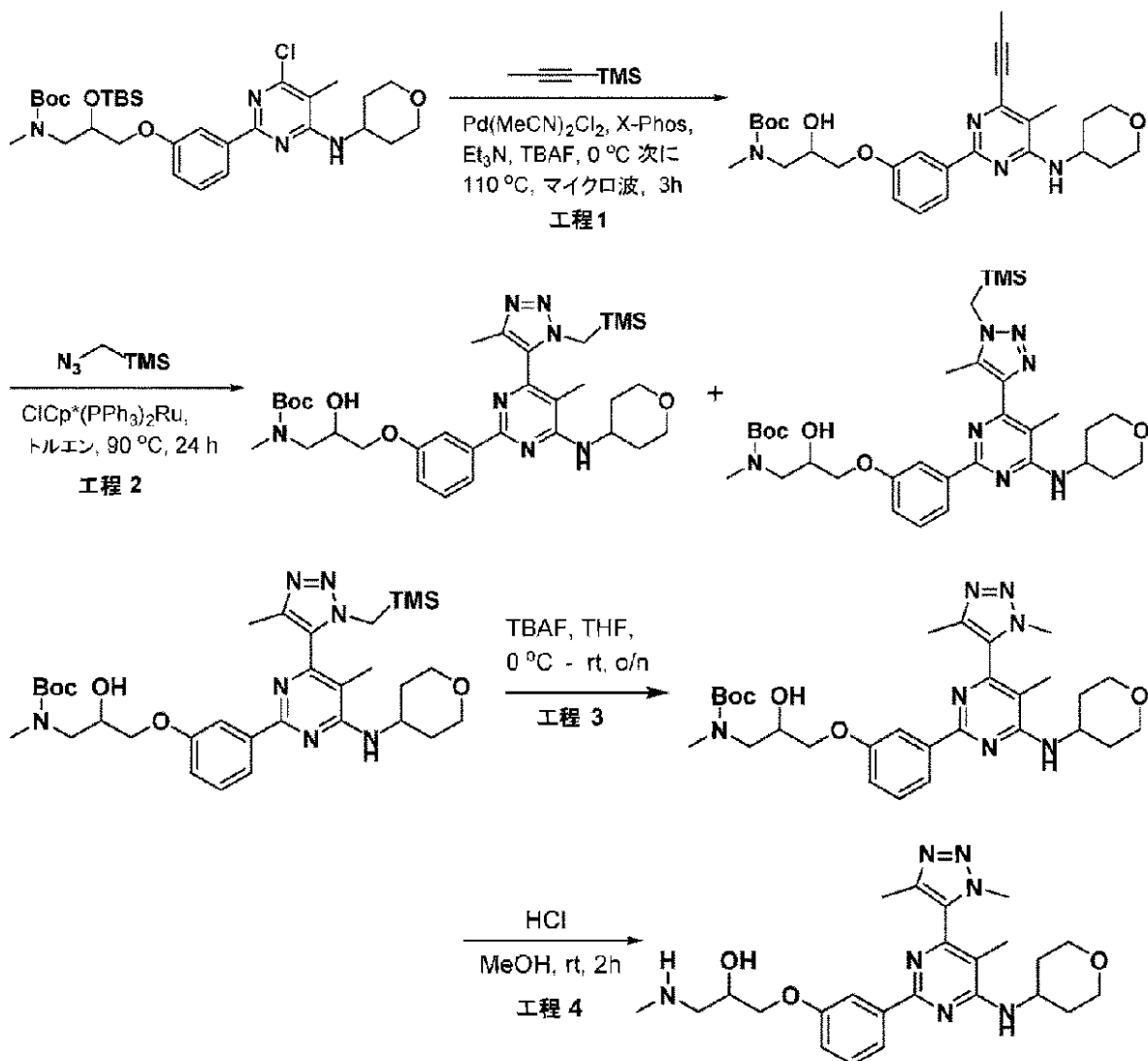
メタノール（1. 5 mL）中2. 5 NのHCl溶液中のtert-ブチル2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（3-（4-（3, 5-ジメチルイソチアゾール-4-イル）-5-メチル-6-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（42 mg、38%の収率）が得られた。ESI-LCMS（m/z）：698. 0 [M+1]<sup>+</sup>。

50

ール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(42 mg、0.06 mmol)の溶液を、室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣をMeOH(5 mL)に溶解させ、pH=9になるまでNH<sub>4</sub>OH水溶液で処理した。得られた混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって精製したところ、1-(3-(4-(3,5-ジメチルイソチアゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールがギ酸塩(15 mg、48%の収率)として得られた。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.58 (br s, 1H)、7.96 (d, J=7.5 Hz、1H)、7.89 (s, 1H)、7.39 (t, J=8.0 Hz、1H)、7.08 (dd, J=2.5および8.0 Hz、1H)、4.58-4.51 (m, 1H)、4.32-4.25 (m, 1H)、4.16-4.06 (m, 4H)、3.70-3.63 (m, 2H)、3.30-3.28 (m, 1H)、3.21-3.17 (m, 1H)、2.77 (s, 3H)、2.42 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)、2.13-2.08 (m, 2H)、1.93 (s, 3H)、1.85-1.76 (m, 2H); ESI-LCMS (m/z): 484.2 [M+1]<sup>+</sup>.

# 【0546】

実施例20. 1-(3-(4-(3,5-ジメチル-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製【化126】



工程1: *tert*-ブチル2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(プロパー1-イニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

Et<sub>3</sub>N(10ml)中の*tert*-ブチル2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(1.0g、1.61mmol)、Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(42mg、0.16mmol)およびX-phos(230mg、0.48mmol)の溶液を、トリメチル(プロパー1-イニル)シラン(360mg、3.22mmol)で処理した。系をN<sub>2</sub>流でパージし、次に、TBAF(3.22ml、3.22mmol)を、0℃でゆっくりと加えた。次に、混合物を室温まで温め、反応容器を密閉し、マイクロ波反応器に入れ、110℃の外部温度で3時間照射した。室温に冷ました後、混合物を水(50ml)で希釈し、EtOAc(50ml×2)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=10/1~1/1)によって精製したところ、*tert*-ブチル2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(プロパー1-イニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(600mg、73%の収率)が主要生成物として得られた。ESI-LCMS(m/z): 511.0 [M+1]<sup>+</sup>.

10

【0547】

20

工程2: *tert*-ブチル2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(5-メチル-3-(トリメチルシリル)メチル)-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートおよび*tert*-ブチル2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(5-メチル-1-(トリメチルシリル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

脱気したトルエン(10ml)中の*tert*-ブチル2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(プロパー1-イニル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(400mg、0.78mmol)の溶液に、(アジドメチル)トリメチルシラン(1g、7.80mmol)、続いて、ClCp\*(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ru(176mg、0.24mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、密閉し、90℃で24時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、水(50ml)で希釈し、EtOAc(50ml×2)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、*tert*-ブチル2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(5-メチル-3-(トリメチルシリル)メチル)-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(62mg、12%の収率)が主要生成物として得られた。ESI-LCMS(m/z): 640.3 [M+1]<sup>+</sup>.

30

40

【0548】

位置異性体*tert*-ブチル2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(5-メチル-1-(トリメチルシリル)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(41mg、8%の収率)も、副生成物として単離した。ESI-LCMS(m/z): 640.3 [M+1]<sup>+</sup>.

【0549】

工程3: *tert*-ブチル3-(3-(4-(3,5-ジメチル-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カル

50

## バメートの合成

THF (10 ml) 中の *tert*-ブチル 2-ヒドロキシ-3-(3-(5-メチル-4-(5-メチル-3-((トリメチルシリル)メチル)-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (62 mg, 0.097 mmol) の溶液を、THF (0.2 mmol) 中 1 M の TBAF で処理し、0℃でゆっくりと加えた。次に、混合物を室温まで温め、12時間攪拌し、水 (25 ml) で希釈し、EtOAc (25 ml × 2) で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、*tert*-ブチル 3-(3-(4-(3,5-ジメチル-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート (40 mg, 粗製) が得られ、それをさらに精製せずに直接使用した。ESI-LCMS (m/z): 568.3 [M+1]<sup>+</sup>.

10

## 【0550】

工程 4: 1-(3-(4-(3,5-ジメチル-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の合成

*tert*-ブチル 3-(3-(4-(3,5-ジメチル-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート (40 mg, 0.07 mmol) を、メタノール (10 ml) 中 2 N の HCl 溶液に溶解させ、混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC によって精製したところ、1-(3-(4-(3,5-ジメチル-3H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール がギ酸塩 (11 mg, 2 工程で 22% の収率) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.57 (br s, 1H)、7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.40 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、7.09 (dd, J = 2.0 および 8.5 Hz, 1H)、4.58-4.51 (m, 1H)、4.27 (br s, 1H)、4.15-4.06 (m, 4H)、4.03 (s, 3H)、3.68-3.63 (m, 2H)、3.30-3.23 (m, 1H)、3.19-3.12 (m, 1H)、2.74 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、2.13-2.08 (m, 2H)、2.00 (s, 3H)、1.85-1.76 (m, 2H); ESI-LCMS (m/z): 468.0 [M+H]<sup>+</sup>.

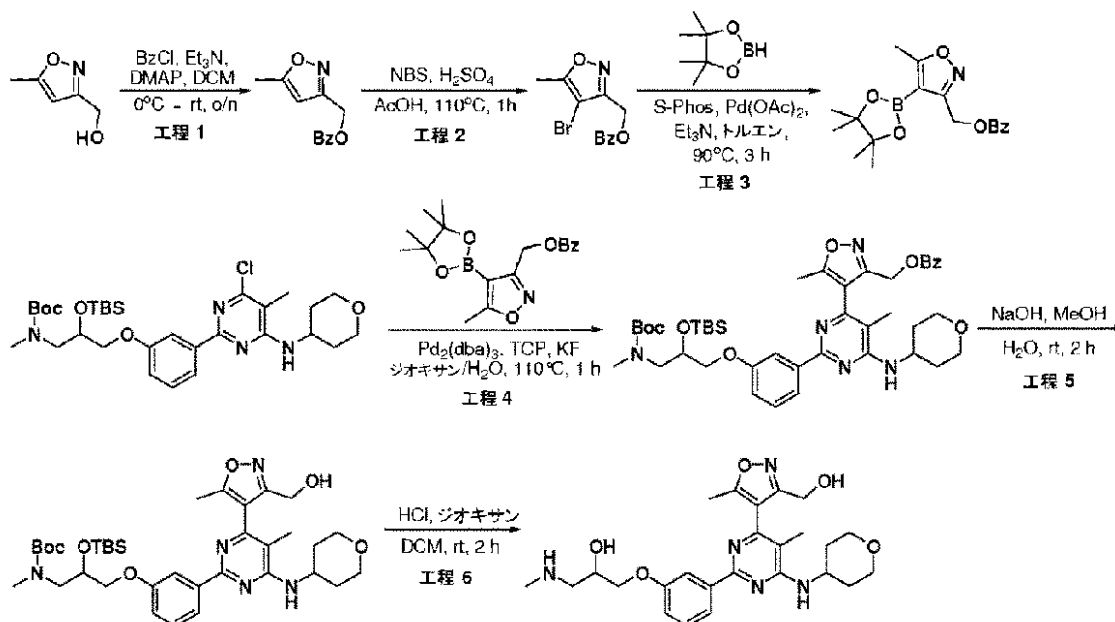
20

30

## 【0551】

実施例 21. 1-(3-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の調製

## 【化 1 2 7】



10

工程 1 : (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエートの合成

塩化ベンゾイル (3 g、21.24 mmol) を、0℃で、DCM (50 mL) 中の (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メタノール (2.0 g、17.7 mmol)、Et<sub>3</sub>N (4.9 mL、35.3 mmol) および DMAP (216 mg、1.76 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと加え、添加が完了した後、反応混合物を室温まで温め、16 時間さらに攪拌し、水 (30 mL)、NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (30 mL × 2) および塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を、0%~15% の EtOAc / 石油エーテルで溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって精製したところ、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエートが白色の固体 (3.4 g、89% の収率) として得られた。ESI-MS : 218.1 [M+1]<sup>+</sup>.

20

## 【0552】

30

工程 2 : (4-ブロモ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエートの合成

AcOH (30 mL) 中の (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエート (3.16 g、14.5 mmol) および NBS (2.98 g、16.7 mmol) の溶液を、室温でゆっくりと加えられる濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1.43 g、14.5 mmol) で処理し、次に、反応混合物を 110℃で 1 時間加熱し、室温に冷まし、氷冷された飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (400 mL) 中に攪拌しながらゆっくりと加え、DCM (200 mL × 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水 (200 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を、0%~10% の EtOAc / 石油エーテルで溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって精製したところ、(4-ブロモ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエートが白色の固体 (3.53 g、83% の収率) として得られた。ESI-MS : 296.0 [M+1]<sup>+</sup>.

40

## 【0553】

工程 3 : (5-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエートの合成

トルエン (30 mL) 中の (4-ブロモ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエート (600 mg、2.0 mmol)、S-Phos (166 mg、0.4 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.59 g、20.27 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (46 mg、0.20 mmol) および E

50

t<sub>3</sub>N (1.4 mL、10.1 mmol) の懸濁液を、3 時間にわたって 90 °C の外部温度で、N<sub>2</sub> 雰囲気下で攪拌した。室温に冷ました後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮したところ、(5-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエートが油 (900 mg、粗製) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。ESI-LCMS: 344.3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0554】

工程4: (4-(2-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチルベンゾエートの合成

ジオキサンおよびH<sub>2</sub>O (3/1、12 mL) 中のtert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (300 mg、0.48 mmol) の溶液を、(5-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソオキサゾール-3-イル) メチルベンゾエート (2 mmol、前の工程からの粗材料)、TCP (135 mg、0.48 mmol); KF (56 mg、0.97 mmol) およびPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (221 mg、0.24 mmol) で処理した。系をN<sub>2</sub> 流でパージし、バイアルを密閉し、マイクロ波反応器に入れ、110 °C の外部温度で60 分間照射した。室温に冷ました後、混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL×2) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、得られた残渣を、分取TLC (石油エーテル/EtOAc=2/1) によって精製したところ、(4-(2-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチルベンゾエートが黄色の固体 (280 mg、74% の収率) として得られた。ESI-LCMS: 802.3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0555】

工程5: tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

MeOH (5 mL) 中の(4-(2-(3-(3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)フェニル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)メチルベンゾエート (140 mg、0.17 mmol) の溶液を、水 (1 mL) 中のNaOH (14 mg、0.35 mmol) の溶液で処理し、反応混合物を室温で2 時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮した。残渣を、DCM (50 mL) に溶解させ、水 (20 mL×3) および塩水 (20 mL) で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが黄色の固体 (90 mg、76% の収率) として得られた。ESI-LCMS: 698.3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0556】

工程6: 1-(3-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-5-メチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

の合成

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4- (3- (ヒドロキシル-メチル) -5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (90 mg、0.13 mmol) の溶液に、ジオキサン (1 mL) 中 4 N の HCl を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を、MeOH (2 mL) に溶解させ、pH 7~8 になるまでアンモニアで処理し、次に、再度濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製したところ、1- (3- (4- (3- (ヒドロキシメチル) -5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) -3- (メチルアミノ) プロパン-2-オールがギ酸塩 (白色の固体、14 mg、20% の収率) として得られた。ESI-LCMS: 484.2 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.54 (br s, 1 H)、7.92 (d, J=7.6 Hz, 1 H)、7.83 (s, 1 H)、7.40 (t, J=8.0 Hz, 1 H)、7.09 (dd, J=2.4 および 8.0 Hz, 1 H)、4.65 (s, 2 H)、4.55-4.45 (m, 1 H)、4.30-4.22 (m, 1 H)、4.13-4.02 (m, 4 H)、3.67-3.59 (m, 2 H)、3.30-3.24 (m, 1 H)、3.20-3.10 (m, 1 H)、2.77 (s, 3 H)、2.40 (s, 3 H)、2.10-2.00 (m, 5 H)、1.83-1.70 (m, 2 H).

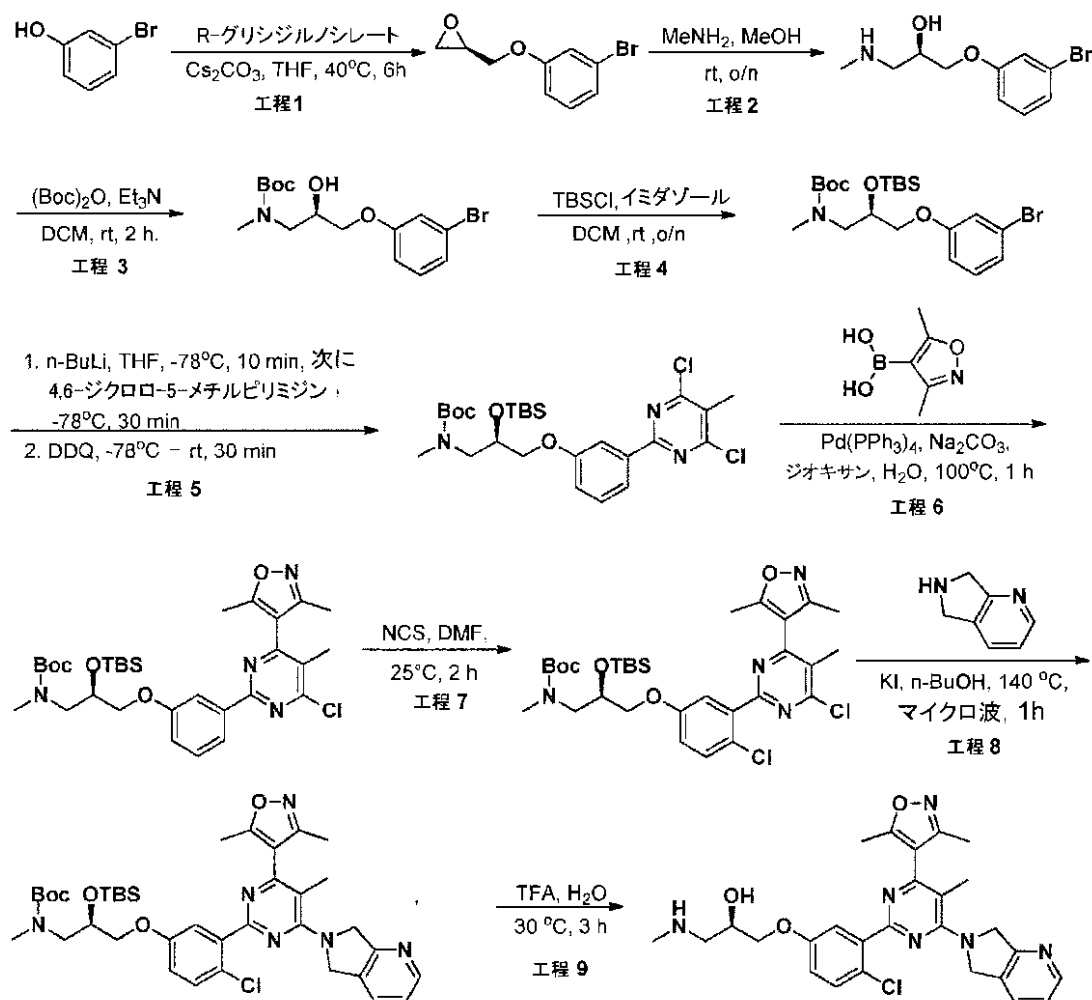
10

# 【0557】

実施例 22. 1- {4-クロロ-3- [4- (5, 7-ジヒドロ-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -6- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-ピリミジン-2-イル] -フェノキシ} -3-メチルアミノ-プロパン-2-オールの調製

20

## 【化 1 2 8】



10

20

30

40

50

工程 1: (R)-2-((3-ブロモフェノキシ)メチル)オキシランの合成

THF (1500 mL) 中の 3-ブロモフェノール (100 g、0.58 mol) および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (379 g、1.16 mol) の懸濁液に、(R)-グリシジルノシレート (192 g、0.74 mol) を室温で加えた。反応混合物を 40°C で加熱し、同じ温度で 16 時間攪拌し、室温に冷まし、ろ過し、濃縮した。残渣を、水 (200 mL) に溶解させ、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出し、有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、(R)-2-((3-ブロモフェノキシ)メチル)オキシラン (160 g、粗製) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。ESI-LCMS (m/z): 228.7 [M+1]<sup>+</sup>。

## 【0558】

工程 2: (R)-1-((3-ブロモフェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

MeOH (500 mL) 中の (R)-2-((3-ブロモフェノキシ)メチル)オキシラン (159 g、工程 1 からの粗材料) の溶液を、0°C で攪拌しながらゆっくりと加えられる、MeOH (500 mL) 中 33% の MeNH<sub>2</sub> で処理した。添加が完了した後、溶液を室温で 16 時間さらに攪拌し、次に、揮発性物質を減圧下で除去したところ、(R)-1-((3-ブロモフェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (181 g、粗製) が得られ、それをさらに精製せずに直接次の工程に使用した。ESI-LCMS (m/z): 260.0 [M+1]<sup>+</sup>。

## 【0559】

工程 3: (R)-tert-ブチル 3-((3-ブロモフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル)カルバメートの粗製の合成



0℃で撹拌されるDCM(1L)中の(R)-1-(3-ブロモフェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール(181g、工程2からの粗材料)およびトリエチルアミン(178g、1.76mol)の溶液を、DCM(100mL)中のBoc<sub>2</sub>O(289g、1.32mol)の溶液を少しずつ加えることによって処理した。次に、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で2時間さらに撹拌し、水(300mL×2)、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(200mL×2)および塩水(300mL)で連続して洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート(276g、粗製)が淡黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに直接次の工程に使用した。ESI-LCMS(m/z): 382.0 [M+23]<sup>+</sup>.

10

## 【0560】

工程4: (R)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

N<sub>2</sub>雰囲気下で、0℃で撹拌されるDCM(1L)中の(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート(276g、工程3からの粗材料)およびイミダゾール(132g、1.94mol)の溶液を、TBSCl(189g、1.26mol)のゆっくりとした添加によって処理し、反応混合物を室温で16時間さらに撹拌し、水(300mL×2)および塩水(300mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、得られた残渣残渣をシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=80/1~60/1)によって精製したところ、(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメート(105g、4工程にわたって39%の収率)が淡黄色の油として得られた。ESI-LCMS: 495.9 [M+23]<sup>+</sup>.

20

## 【0561】

工程5: (R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

N<sub>2</sub>雰囲気下で、-78℃で撹拌される、乾燥THF(100mL)中の(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメート(24g、50.58mmol)の溶液を、20分間にわたるn-ブチルリチウム(21.1mL、ヘキサン中2.4M)のゆっくりとした添加によって処理した。混合物を同じ温度でさらに10分間撹拌した後、THF(20mL)中の4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン(9.1g、55.64mmol)の溶液をゆっくりと加え、-78℃で30分間さらに撹拌した。次に、DDQ(16.1g、70.9mmol)を少しずつ加え、混合物を0℃まで温め、30分間撹拌し、濃縮し、残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300mL)で希釈し、10%のNaOH(50mL)、水(100mL×2)および塩水(100mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、石油エーテル/EtOAc=80/1~40/1で溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、(R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(10.8g、38%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-LCMS(m/z): 578.2 [M+23]<sup>+</sup>.

30

40

## 【0562】

工程6: tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

脱気したジオキサンおよびH<sub>2</sub>O(3/1、240mL)中の(R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5

50

ーメチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(10.8 g、19.4 mmol)の溶液に、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸(2.73 g、19.4 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2.24 g、1.94 mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.1 g、38.81 mmol)を加えた。系をN<sub>2</sub>流でパージし、混合物を100℃で1時間攪拌し、室温に冷まし、水(100 mL)で希釈し、EtOAc(250 mL×2)で抽出した。有機層を組み合わせて、塩水(200 mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、0%~15%のEtOAc/石油エーテルで50分間溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体(7.1 g、59%の収率)として得られた。ESI-LCMS: 639.3 [M+23]<sup>+</sup>.

10

#### 【0563】

工程7: tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

DMF(100 mL)中のtert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(7.1 g、11.5 mmol)の溶液に、NCS(2.3 g、17.25 mmol)を加え、反応混合物を25℃で2時間攪拌し、EtOAc(300 mL)で希釈し、水(200 mL×3)および塩水(200 mL)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、0%~15%のEtOAc/石油エーテルで溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体(6.2 g、83%の収率)として得られた。ESI-LCMS: 673.2 [M+23]<sup>+</sup>.

20

30

#### 【0564】

工程8: tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート

反応圧力容器に、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(150 mg、0.23 mmol)と; 6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン(または任意の他の好適に置換される第一級または第二級アミン、0.34 mmol)と、KI(81 mg、0.46 mmol)と、n-BuOH(1.5 mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(40 mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが褐色の固体(169 mg、粗製)として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。ESI-LCMS(m/z): 735.0 [M+1]<sup>+</sup>.

40

50

## 【0565】

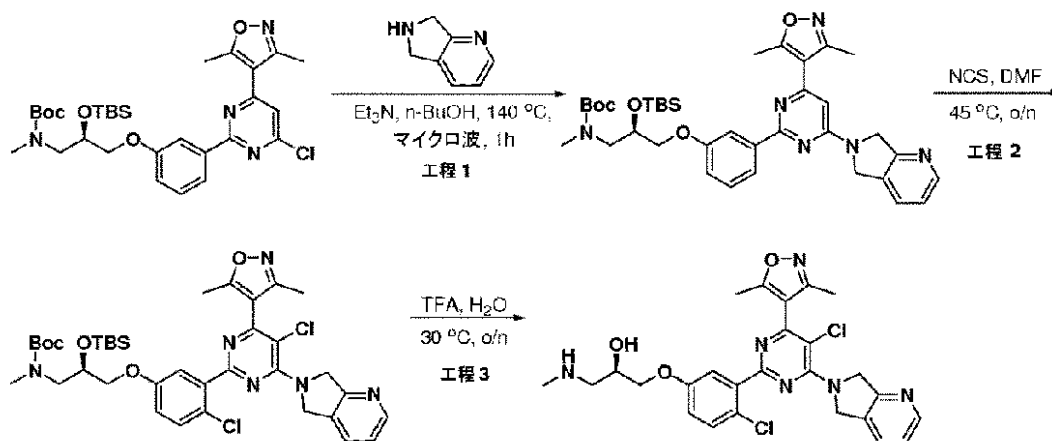
工程9：(2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

90%のTFA(6.6mL)中のtert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの(169mg、工程1からの粗材料)の溶液を、室温で3時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を、MeOH(3mL)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールが白色の固体(67mg、2工程にわたって56%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z): 520.8[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>HNMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.49(d, J=4.4Hz, 1H)、7.87(d, J=7.6Hz, 1H)、7.43-7.37(m, 2H)、7.31(d, J=2.8Hz, 1H)、7.05(dd, J=3.2および8.8Hz, 1H)、5.31(s, 2H)、5.28(s, 2H)、4.15-4.08(m, 1H)、4.05-3.97(m, 2H)、2.84-2.75(m, 2H)、2.47(s, 3H)、2.46(s, 3H)、2.43(s, 3H)、2.29(s, 3H).

## 【0566】

実施例23. (R)-1-{4-クロロ-3-[5-クロロ-4-(5,7-ジヒドロ-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチル-アミノ-プロパン-2-オールの調製

## 【化129】



工程1：(R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

反応圧力容器に、(R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(100mg、0.16mmol)と；6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン(20

mg、0.24 mmol)と、トリエチルアミン(34 mg、0.33 mmol)と、n-BuOH(3 mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水(20 mL)で希釈し、EtOAc(20 mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。(石油エーテル/EtOAc=3/1)を用いた分取TLCによって粗材料を精製したところ、(R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体(95 mg、84%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z): 687.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

### 【0567】

工程2: tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(5-クロロ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

DMF(4 mL)中の(R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(95 mg、0.14 mmol)の溶液を、NCs(110 mg、0.83 mmol)で処理し、反応混合物を45℃で16時間攪拌した。室温に冷ました後、混合物をEtOAc(30 mL)で希釈し、水(40 mL×2)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1)によって精製したところ、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(5-クロロ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが淡黄色の固体(50 mg、48%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z): 755.3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

### 【0568】

工程3: (R)-1-{4-クロロ-3-[5-クロロ-4-(5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチル-アミノ-プロパン-2-オール

30

90%のTFA(3 mL)中のtert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(5-クロロ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(50 mg、0.066 mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を、MeOH(5 mL)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(2R)-1-(4-クロロ-3-(5-クロロ-4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールが白色の固体(10 mg、29%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z): 541.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.51(d, J=4.0 Hz, 1H)、7.89(d, J=8.4 Hz, 1H)、7.45-7.40(m, 1H)、7.37(d, J=2.8 Hz, 1H)、7.32-7.31(d, 1H)、7.08(dd, J=2.8および8.8 Hz, 1H)、5.44(s, 2H)、5.41(s, 2H)、4.16-4.10(m, 1H)、4.08-4.00(m, 2H)、2.90-2.70(m, 2H)、2.49(s, 3H)、2.47(s, 3H)、2.32(s

40

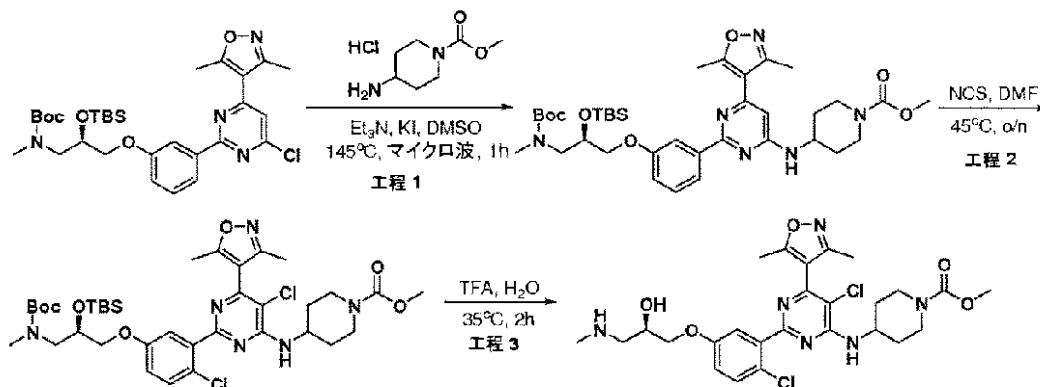
50

, 3 H) .

【0569】

実施例 24. メチル 4- (5-クロロ-2- (2-クロロ-5- ( (R) -2-ヒドロキシ-3- (メチルアミノ) プロポキシ) フェニル) -6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ピリミジン-4-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【化130】



工程 1 : (R) -メチル 4- (2- (3- (3- (tert-ブトキシカルボニル (メチルアミノ)) -2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロポキシ) フェニル) -6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ピリミジン-4-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

反応圧力容器に、(R) -tert-ブチル 2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (3- (4-クロロ-6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (850 mg、1.41 mmol) と、メチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート HCl (または任意の他の好適な置換第一級または第二級アミン、5.65 mmol) と、 $\text{Et}_3\text{N}$  (714 mg、7.06 mmol) と、 $\text{KI}$  (116 mg、0.70 mmol) と、 $\text{DMSO}$  (15 mL) との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、 $145^\circ\text{C}$  の外部温度で 60 分間照射し、室温に冷まし、水 (50 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (50 mL  $\times$  3) で抽出した。有機層を組み合わせ、濃縮し、得られた残渣を、分取 TLC (石油エーテル/ $\text{EtOAc}$  = 1.5/1) によって精製したところ、(R) -メチル 4- (2- (3- (3- (tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) -2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロポキシ) フェニル) -6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ピリミジン-4-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (880 mg、86% の収率) が淡黄色の固体として得られた。ESI-MS ( $m/z$ ) : 725.5 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ .

【0570】

工程 2 : メチル 4- (2- (5- ( (R) -3- (tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) -2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロポキシ) -2-クロロフェニル) -5-クロロ-6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ピリミジン-4-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

$\text{DMF}$  (8 mL) 中の (R) -メチル 4- (2- (3- (3- (tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ) -2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロポキシ) フェニル) -6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) ピリミジン-4-イルアミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (800 mg、1.10 mmol) の溶液を、 $\text{DMF}$  (0.5 mL) 中の  $\text{NCS}$  (440 mg、3.31 mmol) の溶液で処理し、反応フラスコを、 $45^\circ\text{C}$  に設定された加熱浴に入れ、混合物を 16 時間攪拌し、室温に冷まし、水 (50 mL) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (50 mL  $\times$  3) で抽出し、有機層を組み合わせ、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (30 mL) および塩水 (30 mL) で洗浄

し、次に、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC（石油エーテル／EtOAc＝1.5／1）によって精製したところ、4-（2-（5-（（R）-3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）-2-クロロフェニル）-5-クロロ-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（600mg、69%の収率）が淡黄色の固体として得られた。ESI-LCMS（m/z）：793.4 [M+1]<sup>+</sup>。シリルエステル開裂からの副生成物である、メチル4-（2-（5-（（R）-3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-ヒドロキシプロポキシ）-2-クロロフェニル）-5-クロロ-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート]も淡黄色の固体として単離した（120mg、16%の収率）。ESI-LCMS（m/z）：678.7 [M+1]<sup>+</sup>。

10

#### 【0571】

工程3：メチル4-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-（（R）-2-ヒドロキシ-3-（メチル-アミノ）プロポキシ）フェニル）-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

90%のTFA（6mL）中の4-（2-（5-（（R）-3-（tert-ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）-2-クロロフェニル）-5-クロロ-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（600mg、0.76mmol）の溶液を、35℃で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH（3mL）に溶解させ、pH7～8になるまでアンモニアで処理し、次に、再度濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、メチル4-（5-クロロ-2-（2-クロロ-5-（（R）-2-ヒドロキシ-3-（メチルアミノ）プロポキシ）フェニル）-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）ピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレートがギ酸塩（白色の固体、385mg、81%の収率）として得られた。ESI-LCMS（m/z）：579.2 [M+1]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR（400MHz、MeOD）δ ppm：8.50（br s, 1H）、7.43-7.46（d, J=9.2Hz, 1H）、7.28-7.30（d, J=3.2Hz, 1H）、7.06-7.10（dd, J=9.2および3.2Hz, 1H）、4.43-4.37（m, 1H）、4.29-4.14（m, 3H）、4.11-4.03（m, 2H）、3.71（s, 3H）、3.29-3.13（m, 2H）、2.96（br s, 2H）、2.76（s, 3H）、2.43（s, 3H）、2.29（s, 3H）、2.06-2.03（m, 2H）、1.70-1.59（m, 2H）。

20

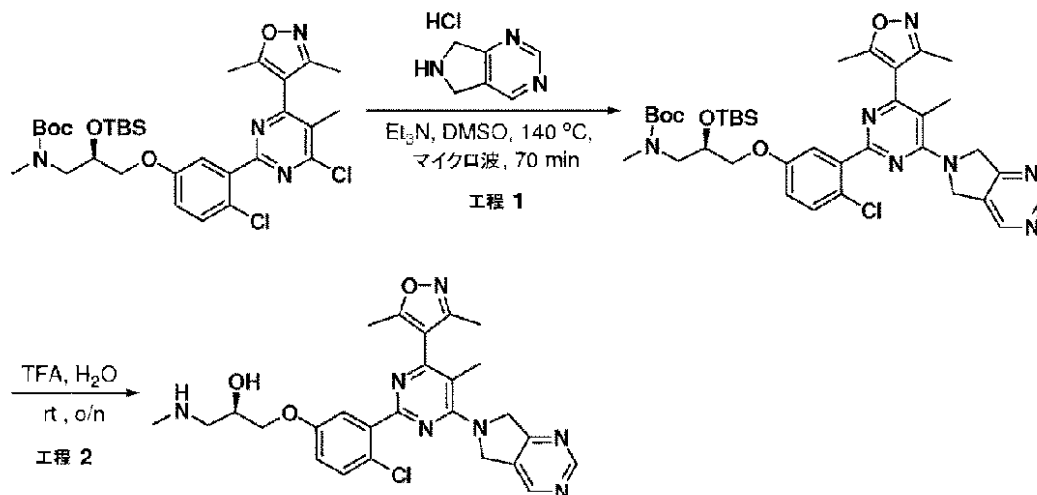
30

#### 【0572】

実施例25.（R）-1-〔4-クロロ-3-〔4-（5,7-ジヒドロ-ピロロ〔3,4-d〕ピリミジン-6-イル）-6-（3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-ピリミジン-2-イル〕-フェノキシ〕-3-メチルアミノ-プロパン-2-オール調製の調製

40

## 【化 1 3 1】



10

工程 1：tert-ブチル（R）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（4-クロロ-3-（4-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-6-（5H-ピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-6（7H）-イル）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

反応圧力容器に、DMSO（2 mL）中の、（R）-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-〔4-クロロ-3-〔4-クロロ-6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-ピリミジン-2-イル〕-フェノキシ〕-プロピル）-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル（120 mg、0.18 mmol）と；6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ〔3，4-d〕ピリミジンHCl（または任意の他の好適に置換される第二級アミン0.28 mmol）と、トリエチルアミン（0.5 mL、3.5 mmol）との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140 °Cの外部温度で70分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水（20 mL）で希釈し、EtOAc（20 mL×3）で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって精製したところ、（R）-（2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-〔4-クロロ-3-〔4-（5，7-ジヒドロ-ピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-6-イル）-6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-ピリミジン-2-イル〕-フェノキシ〕-プロピル）-メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル（106 mg、81%の収率）が得られた。ESI-LCMS（m/z）：735.8 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【0573】

工程 2：（2R）-1-（4-クロロ-3-（4-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-6-（5H-ピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-6（7H）-イル）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）-3-（メチルアミノ）プロパン-2-ールの合成

40

tert-ブチル（R）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（4-クロロ-3-（4-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-6-（5H-ピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-6（7H）-イル）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（100 mg、0.13 mmol）を、90%のTFA（3 mL）で処理し、混合物を室温で16時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残渣を、MeOH（2 mL）に溶解させ、得られた溶液を、アンモニアの添加によってpH 7～8になるまで調整し、次に、再度濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、（2R）-1-（4-クロロ-3-（4-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチル-6-（5H-ピロロ〔3，4-d〕ピリミジン-6（7H）-イル）ピリミジン-2-イル）フェノキシ）-3-（メチルアミノ）プロパン-2

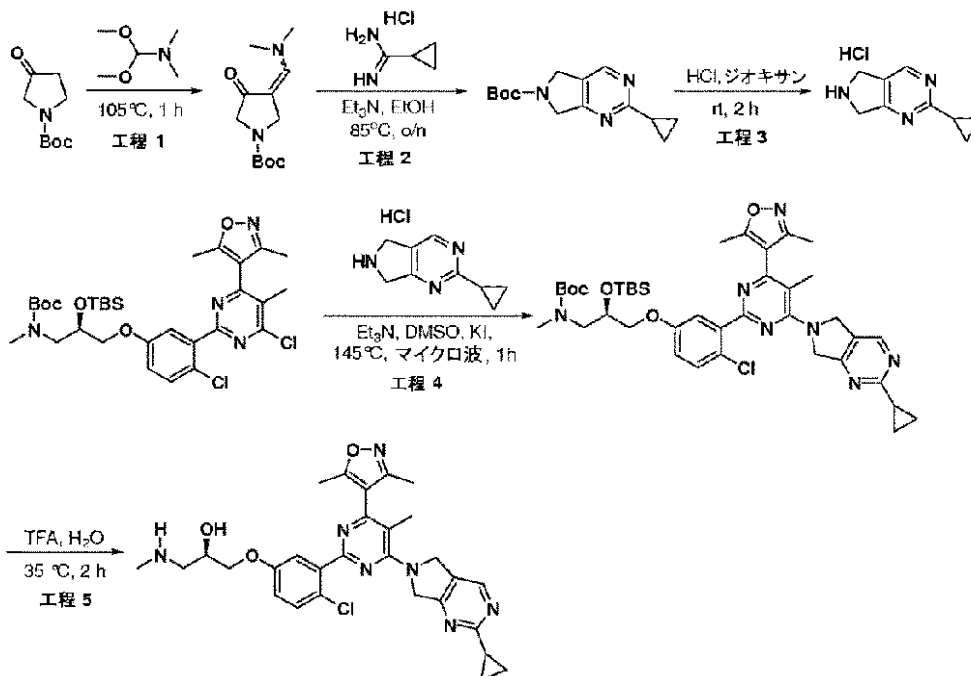
50

ーオール（45 mg、64%の収率）が得られた。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 521.9  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ NMR (400 MHz、 $CD_3OD$ )  $\delta$  ppm: 9.12 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、7.42 (d,  $J=8.8$  Hz、1H)、7.32 (d,  $J=2.4$  Hz、1H)、7.066 (dd,  $J=2.8$  および 8.4 Hz、1H)、5.36 (s, 2H)、5.31 (s, 2H)、4.15–4.09 (m, 1H)、4.07–4.00 (m, 2H)、2.87–2.72 (m, 2H)、2.48 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)。

#### 【0574】

実施例 26. (2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

#### 【化132】



工程 1: tert-ブチル 3-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート の合成

1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (120 mL) 中の tert-ブチル 3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (10 g、54.05 mmol) の懸濁液を、105℃で1時間攪拌し、室温に冷まし、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (DCM/MeOH=60/1~20/1) によって精製したところ、tert-ブチル 3-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (10.78 g、83%の収率) が得られた。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 241.2  $[M+1]^+$ ;  $^1H$ NMR (400 MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 7.26 (s, 1H)、4.57 (s, 2H)、3.86 (s, 2H)、3.09 (s, 6H)、1.48 (s, 9H)。

#### 【0575】

工程 2: tert-ブチル 2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-カルボキシレート の合成

EtOH (15 mL) 中の tert-ブチル 3-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (400 mg、1.67 mmol) の溶液に、シクロプロパン-カルボキシイミドアミド HCl (または任意の他の好適に置換されるカルボキシイミドアミド、8.29 mmol) および  $Et_3N$  (1.01 g、10 mmol) を加えた。混合物を85℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、溶媒を減圧下で除去し

10

20

30

40

50



、残渣を、分取TLC（石油エーテル／EtOAc＝3／1）によって精製したところ、  
tert-ブチル2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6（7H）-カルボキシレート（280mg、64%の収率）が淡黄色の固体として得られた。  
ESI-LCMS（m/z）：262. 2 [M+1]<sup>+</sup>。

# 【0576】

工程3：2-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジンHClの合成

MeOH（3ml）中のtert-ブチル2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6（7H）-カルボキシレート（280mg、1. 07mmol）の溶液を、ジオキサン（5ml）中4NのHClで処理し、混合物を室温で2時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮したところ、2-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン塩酸塩（240mg、粗製）が黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。ESI-LCMS（m/z）：162. 1 [M+1]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>HNMR（400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>）δ ppm：10. 44（br s, 2H）、8. 67（s, 1H）、4. 54（t, J＝4. 8Hz、2H）、4. 43（t, J＝5. 2Hz、2H）、2. 28－2. 21（m, 1H）、1. 11－1. 06（m, 2H）、1. 02－0. 98（m, 2H）。

# 【0577】

工程4：tert-ブチル（R）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（4-クロロ-3-（4-（2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6（7H）-イル）-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメートの合成

反応圧力容器に、tert-ブチル（R）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（4-クロロ-3-（4-クロロ-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（160mg、0. 24mmol）と、2-シクロプロピル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジンHCl（240mg、工程3からの粗材料）と、Et<sub>3</sub>N（148mg、1. 47mmol）と、KI（20mg、0. 12mmol）と、DMSO（3mL）との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、145℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、（20mL）で希釈し、EtOAc（20mL×3）で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、得られた残渣を、分取TLC（石油エーテル／EtOAc＝2／1）によって精製したところ、tert-ブチル（R）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（4-クロロ-3-（4-（2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6（7H）-イル）-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（160mg、84%の収率）が淡黄色の固体として得られた。ESI-LCMS（m/z）：776. 3 [M+1]<sup>+</sup>。

# 【0578】

工程5：（2R）-1-（4-クロロ-3-（4-（2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6（7H）-イル）-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-2-イル）フェノキシ）-3-（メチルアミノ）プロパン-2-オールの合成

90%の水溶液TFA（4mL）中のtert-ブチル（R）-2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-（4-クロロ-3-（4-（2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6（7H）-イル）-6-（3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-2-イル）フェノキシ）プロピル（メチル）カルバメート（160mg、0. 21mmol）の溶液を、35℃で2時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH（3ml）に溶解させ、pH7～8になるまでアンモニアで処理し、次に、再度濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製

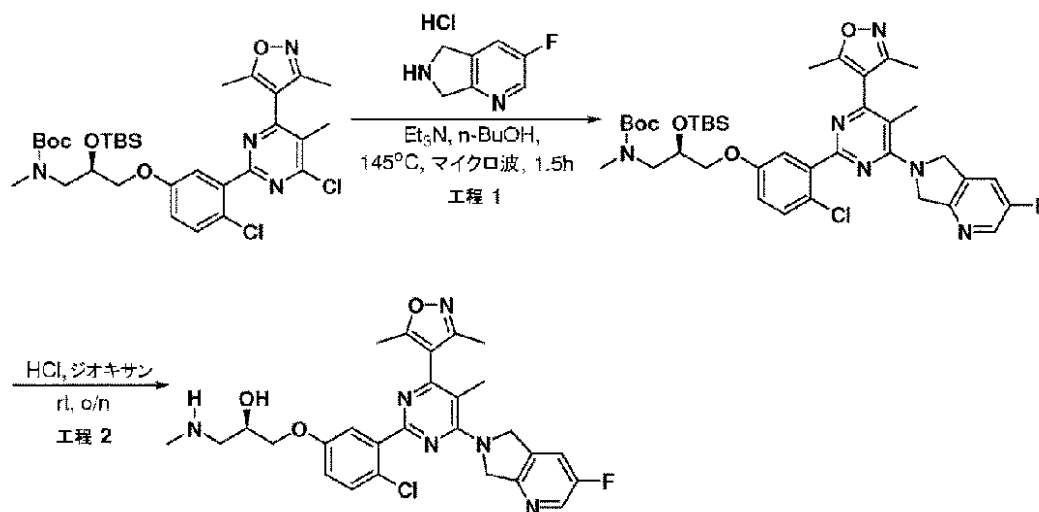
したところ、(2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(2-シクロプロピル-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール(45mg、38%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-LCMS (m/z): 561.7 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR (400MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.56 (s, 1H)、7.38 (d, J=8.8Hz、1H)、7.29 (d, J=2.8Hz、1H)、7.02 (dd, J=8.8および2.8Hz、1H)、5.23 (s, 2H)、5.17 (s, 2H)、4.13-4.04 (m, 1H)、4.02-3.94 (m, 2H)、2.82-2.68 (m, 2H)、2.43 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)、2.39 (s, 3H)、2.30-2.20 (m, 4H)、1.15-1.06 (m, 4H)。

10

## 【0579】

実施例27. (2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-(3-フルオロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

## 【化133】



20

30

工程1: tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-(3-フルオロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

反応圧力容器に、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(120mg、0.18mmol)と、3-フルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジンHCl塩(または任意の他の好適に置換される第一級または第二級アミン、0.36mmol)と、トリエチルアミン(56mg、0.55mmol)と、n-BuOH(1.5mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、145℃の外部温度で90分間照射し、室温に冷まし、混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(40mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=2/1)によって精製したところ、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-(3-フルオロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが白色の固体(110mg、79%の収率)として得られた。ESI-LCMS (

40

50

m/z) : 752.8 [M+H]<sup>+</sup>.

【0580】

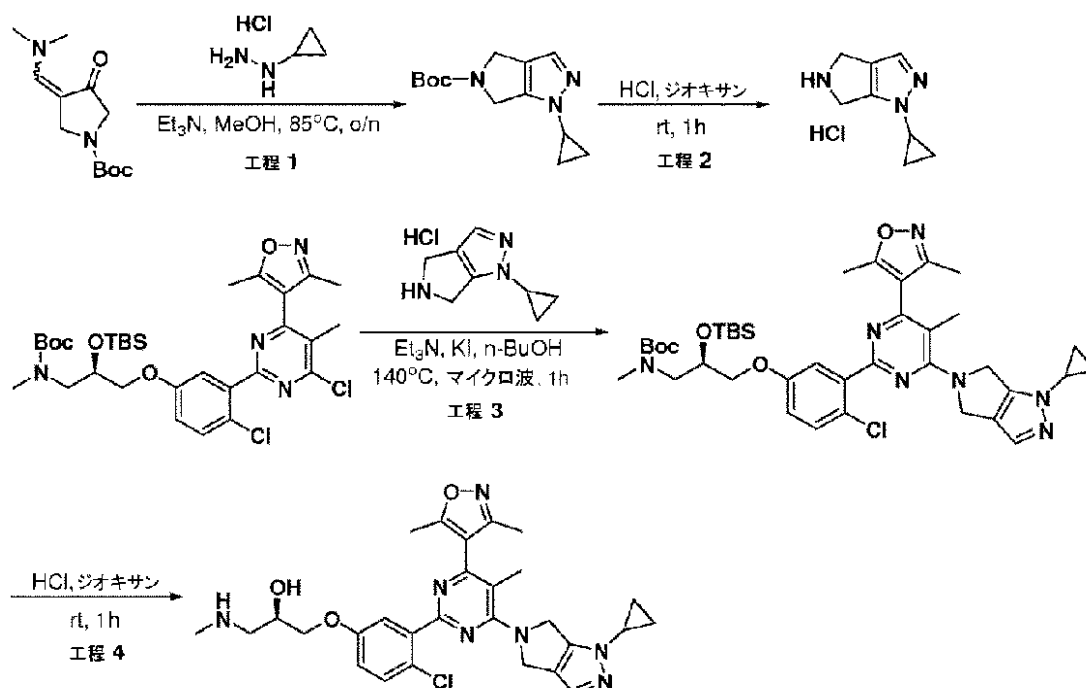
工程2: (2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(3-フルオロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

ジオキサン(2mL)中4NのHCl中のtert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(3-フルオロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(110mg、0.14mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH(3mL)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、次に、再度濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-(3-フルオロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール(35mg、45%の収率)が得られた。ESI-LCMS(m/z): 539.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.42(s, 1H)、7.71-7.69(m, 1H)、7.44-7.41(d, J=8.8Hz, 1H)、7.32-7.30(d, J=2.8Hz, 1H)、7.08-7.05(dd, J=2.8Hzおよび8.8Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、5.25(s, 2H)、4.16-4.09(m, 1H)、4.06-3.99(m, 2H)、2.90-2.77(m, 2H)、2.51(s, 3H)、2.46(s, 3H)、2.44(s, 3H)、2.30(s, 3H)。

【0581】

実施例28. (R)-1-{4-クロロ-3-[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(1-シクロプロピル-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル]フェノキシ}-3-メチルアミノプロパン-2-オールの調製

【化134】



工程1: tert-ブチル 1-シクロプロピル-4,6-ジヒドロピロロ[3,4-c]

ピラゾール-5 (1H)-カルボキシレートの合成

MeOH (3 mL) 中の tert-ブチル 3-((ジメチルアミノ)メチレン)-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.42 mmol) の溶液に、シクロプロピルヒドラジン塩酸塩 (または任意の他の好適に置換されるヒドラジン、0.63 mmol)、続いて、Et<sub>3</sub>N (84 mg、0.83 mmol) を加え、混合物を 85 °C で 16 時間加熱し、室温に冷まし、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、tert-ブチル 1-シクロプロピル-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H)-カルボキシレートが黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに直接使用した。推定される定量的収率。ESI-MS (m/z): 250.2 [M+1]<sup>+</sup>.

10

#### 【0582】

工程 2: 1-シクロプロピル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール HCl の合成

ジオキサン (2 mL) 中 4 N の HCl 中の tert-ブチル 1-シクロプロピル-4, 6-ジヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5 (1H)-カルボキシレート (0.42 mmol) の溶液を、室温で 16 時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮したところ、1-シクロプロピル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾールが HCl 塩として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に直接使用した。推定される定量的収率。ESI-MS (m/z): 150.3 [M+1]<sup>+</sup>.

20

#### 【0583】

工程 3: (R)- (2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -3- {4-クロロ-3- [4- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (1-シクロプロピル-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル) -ピリミジン-2-イル] -フェノキシ} -プロピル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルの合成

反応圧力容器に、tert-ブチル (2R)-2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -3- (4-クロロ-3- (4-クロロ-6- (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) -5-メチルピリミジン-2-イル) フェノキシ) プロピル (メチル) カルバメート (200 mg、0.31 mmol) と、1-シクロプロピル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [3, 4-c] ピラゾール HCl 塩 (0.42 mmol) と、KI (102 mg、0.62 mmol) と、Et<sub>3</sub>N (62 mg、0.62 mmol) と、n-BuOH (3 mL) との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140 °C の外部温度で 60 分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 2/1) によって精製したところ、(R)- (2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -3- {4-クロロ-3- [4- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (1-シクロプロピル-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル) -ピリミジン-2-イル] -フェノキシ} -プロピル) -メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (140 mg、59% の収率) が得られた。ESI-MS (m/z): 764.4 [M+1]<sup>+</sup>.

30

40

#### 【0584】

工程 4: (R)-1- {4-クロロ-3- [4- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (1-シクロプロピル-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピラゾール-5-イル) ピリミジン-2-イル] -フェノキシ} -3-メチルアミノ-プロパン-2-オール の合成

ジオキサン (2 mL) 中 4 N の HCl 中の (R)- (2- (tert-ブチルジメチルシラニルオキシ) -3- {4-クロロ-3- [4- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-6- (1-シクロプロピル-4, 6-ジヒドロ-1H

50

ーピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)ーピリミジン-2-イル]ーフェノキシ  
 }ープロピル)ーメチルーカルバミン酸tert-ブチルエステル(140mg、0.1  
 8mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH(3ml)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、次に、再度濃  
 縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(R)-1-{4-クロロ-3-  
 [4-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(1-シ  
 クロプロピル-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)  
 ピリミジン-2-イル]ーフェノキシ}-3-メチルアミノ-プロパン-2-オールがギ  
 酸塩(白色の固体、60mg、56%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/  
 z): 550. 2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8  
 . 56(s, 1H)、7. 45-7. 43(d, J=8. 8Hz、1H)、7. 33(s  
 , 1H)、7. 29(d, J=3. 2Hz、1H)、7. 08(dd, J=3. 2および  
 8. 0Hz、1H)、5. 15(s, 2H)、5. 01(s, 2H)、4. 28-4. 2  
 2(m, 1H)、4. 11-4. 03(m, 2H)、3. 63-3. 57(m, 1H)、  
 3. 28-3. 12(m, 2H)、2. 75(s, 3H)、2. 43(s, 6H)、2.  
 29(s, 3H)、1. 14-1. 05(m, 4H).

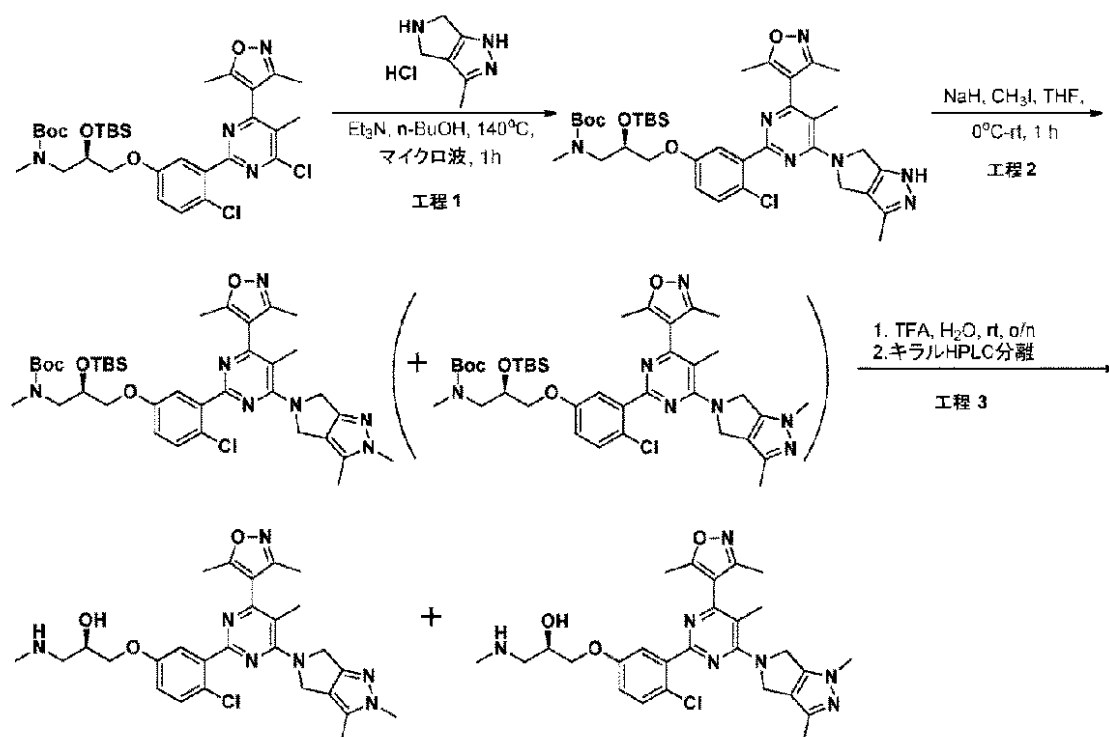
10

## 【0585】

実施例29および30. (2R)-1-{4-クロロ-3-[4-(2, 3-ジメチル-  
 2, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3, 5-  
 ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]ーフェ  
 ノキシ}-3-メチルアミノ-プロパン-2-オールおよび(2R)-1-{4-クロ  
 ロ-3-[4-(1, 3-ジメチル-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピ  
 ラゾール-5-イル)-6-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-  
 メチル-ピリミジン-2-イル]ーフェノキシ}-3-メチルアミノ-プロパン-2-オ  
 ールの調製

20

## 【化135】



30

40

工程1: (R)-(2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-{4-  
 クロロ-3-[4-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-  
 6-(3-メチル-4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c]ピラゾール-5-イ  
 ル)ピリミジン-2-イル]フェノキシ}プロピル)メチル-カルバミン酸tert-ブ

50

## チルエステルの合成

反応圧力容器に、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(200mg、0.31mmol)と; 3-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾール塩酸塩(74mg、0.46mmol)と、Et<sub>3</sub>N(63mg、0.62mmol)と、n-BuOH(2mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水(10mL)で希釈し、EtOAc(20mL×2)で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1.5)によって精製したところ、(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(3-メチル-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル]フェノキシ}プロピル)メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルが淡黄色の固体(195mg、86%の収率)として得られた。ESI-MS(m/z): 738.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0586】

工程2: (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(2,3-ジメチル-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}プロピル)メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル

20

窒素雰囲気下で、0℃で攪拌される乾燥THF(10mL)中の(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(3-メチル-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル]フェノキシ}プロピル)メチルカルバミン酸tert-ブチルエステル(195mg、0.26mmol)の溶液に、NaH(19mg、60%、0.46mmol)を加え、5分間攪拌し、次に、純粋なMeI(56mg、0.39mmol)で処理した。混合物を室温で1時間さらに攪拌し、水(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。組み合わされた有機層を、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1.5)によって精製したところ、(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(2,3-ジメチル-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}プロピル)メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルが、その分離不可能な位置異性体(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(1,3-ジメチル-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}プロピル)メチルカルバミン酸tert-ブチルエステルとともに、黄色の固体(199mg、100%の収率)として得られた。ESI-MS(m/z): 752.3 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

## 【0587】

工程3: (2R)-1-{4-クロロ-3-[4-(2,3-ジメチル-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチルアミノプロパン-2-オール

90%のTFA(6mL)中の前の工程からの位置異性体の混合物(199mg、0.

50

26 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌し；次に、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を、MeOH (3 ml) に溶解させ、pH 7～8になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(2R)-1-{4-クロロ-3-[4-(2,3-ジメチル-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチルアミノ-プロパン-2-オールおよびその分離不可能な位置異性体1-{4-クロロ-3-[4-(1,3-ジメチル-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチルアミノ-プロパン-2-オール (86 mg、60%の収率) が得られた。混合物 (75 mg) をHPLCによって分離したところ、純粋な(2R)-1-{4-クロロ-3-[4-(2,3-ジメチル-2,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチルアミノ-プロパン-2-オール (16 mgが回収された) (ESI-LCMS (m/z): 538.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.28 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.16 (d, J=1.6 Hz, 1H)、6.92 (dd, J=1.2および8.8 Hz, 1H)、4.86 (s, 2H)、4.84 (s, 2H)、4.05-3.95 (m, 1H)、3.94-3.85 (m, 2H)、3.68 (s, 3H)、2.80-2.62 (m, 2H)、2.37 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、2.16 (s, 3H))；ならびにその位置異性体(2R)-1-{4-クロロ-3-[4-(1,3-ジメチル-4,6-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピラゾール-5-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチルアミノ-プロパン-2-オール (24 mg) (ESI-LCMS (m/z): 538.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.28 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.15 (d, J=2.0 Hz, 1H)、6.92 (dd, J=2.8および8.8 Hz, 1H)、4.93 (s, 2H)、4.85 (s, 2H)、4.04-3.96 (m, 1H)、3.94-3.85 (m, 2H)、3.66 (s, 3H)、2.78-2.60 (m, 2H)、2.35 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.16 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)) が得られた。

10

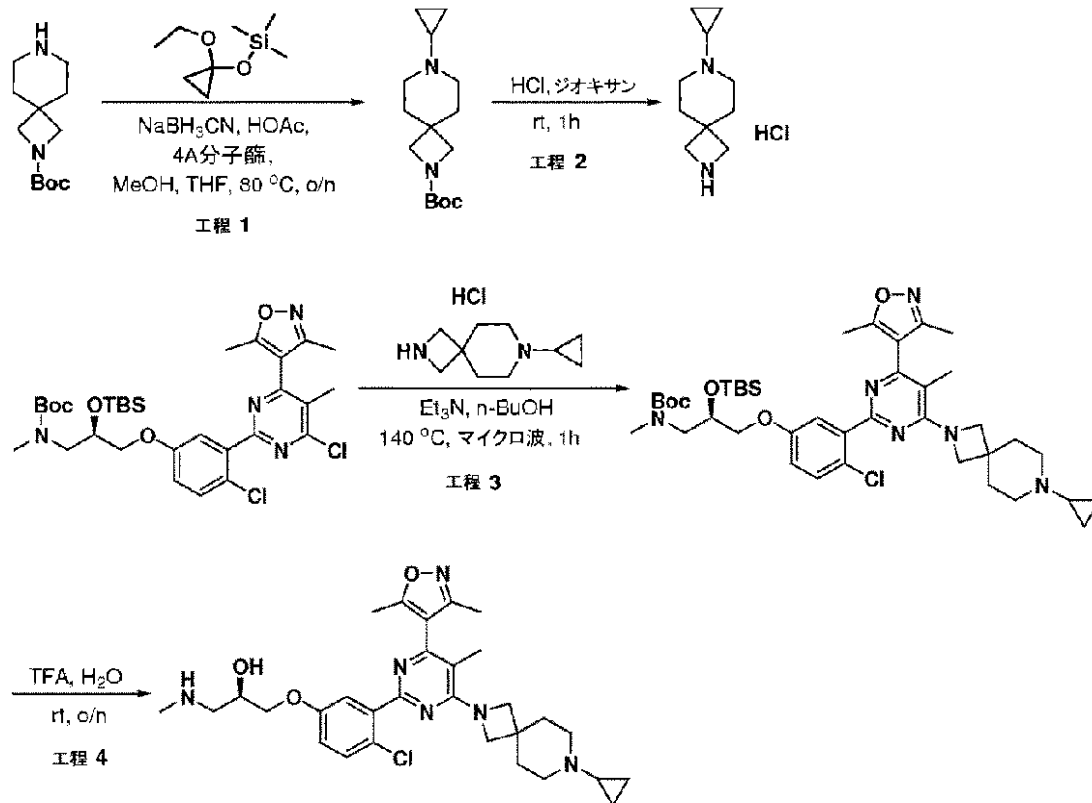
20

30

# 【0588】

実施例31. -6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチル-アミノ-プロパン-2-オール

## 【化 1 3 6】



10

20

工程 1：7-シクロプロピル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルの合成

MeOH および THF (1/1、12 mL) 中の 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (452 mg、2.0 mmol) の溶液に、(1-エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (696 mg、4.0 mmol)、4A 分子篩 (450 mg)、HOAc (240 mg、4.0 mmol) および  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (504 mg、8.0 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し；室温に冷まし、ろ過し；ろ液を、水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、7-シクロプロピル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルが白色の固体 (550 mg、100% の収率) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 267.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

## 【0589】

工程 2：7-シクロプロピル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン HCl 塩の合成

7-シクロプロピル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (550 mg) を、ジオキサン (6 mL) 中 4 N の HCl に溶解させ、溶液を室温で 1 時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮したところ、7-シクロプロピル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナンが HCl 塩 (550 mg、粗製) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 167.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

## 【0590】

工程 3：(R)-(2-(*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(7-シクロプロピル-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-プロピル)-メチルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの合成

50



反応圧力容器に、*tert*-ブチル(R)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(100mg、0.154mmol)と；7-シクロプロピル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナンHCl塩(93mg、工程2からの粗材料)と、トリエチルアミン(78mg、0.77mmol)と、*n*-BuOH(3mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1によって精製したところ、(R)-(2-(*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(7-シクロプロピル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-プロピル)-メチル-カルバミン酸*tert*-ブチルエステルが淡黄色の固体(80mg、67%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z):781.0[M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0591】

工程4:(R)-1-{4-クロロ-3-[4-(7-シクロプロピル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチル-アミノ-プロパン-2-オール

20

90%のTFA(6.6mL)中の(R)-(2-(*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-3-{4-クロロ-3-[4-(7-シクロプロピル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-プロピル)-メチル-カルバミン酸*tert*-ブチルエステル(80mg)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣をMeOH(5mL)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(R)-1-{4-クロロ-3-[4-(7-シクロプロピル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナ-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチル-アミノ-プロパン-2-オールがギ酸塩(白色の固体、40mg、64%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z):567.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:8.53(br s, 1H)、7.42(d, J=8.8Hz, 1H)、7.21(d, J=2.4Hz, 1H)、7.06(dd, J=2.4および8.8Hz, 1H)、4.32-4.15(m, 5H)、4.12-4.02(m, 2H)、3.30-3.26(m, 1H)、3.22-3.13(m, 1H)、3.08(br s, 4H)、2.77(s, 3H)、2.38(s, 3H)、2.29-2.26(m, 1H)、2.25(s, 3H)、2.17(s, 3H)、2.03(br s, 4H)、0.82-0.68(m, 4H).

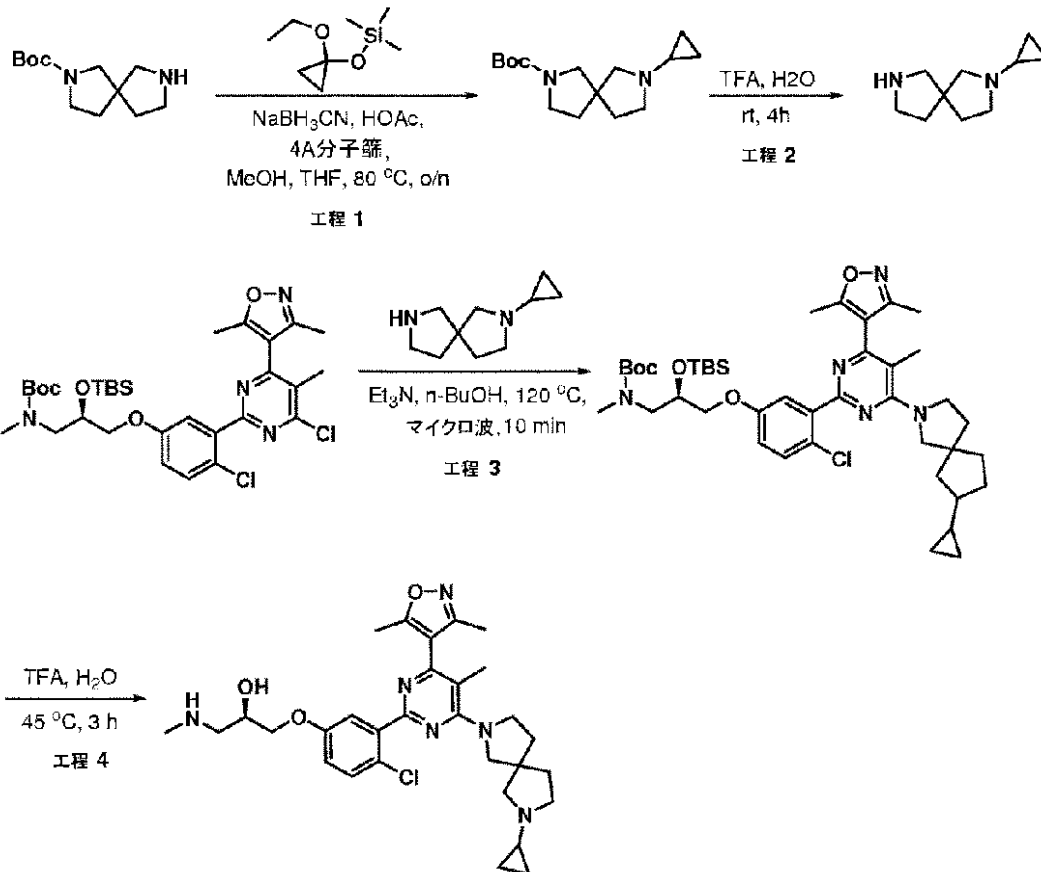
30

40

## 【0592】

実施例32.(R)-1-{4-クロロ-3-[4-(7-シクロプロピル-2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナ-2-イル)-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-2-イル]-フェノキシ}-3-メチル-アミノ-プロパン-2-オールの調製

## 【化 1 3 7】



10

20

工程 1：7-シクロプロピル-2，7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの合成

MeOHおよびTHF (1/1、10 mL) 中の2，7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (260 mg、1.15 mmol) の溶液に、(1-エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (300 mg、1.73 mmol)、4A分子篩 (260 mg)、HOAc (69 mg、1.15 mmol) および NaBH<sub>3</sub>CN (145 mg、2.30 mmol) を加えた。混合物を80 °Cで16時間攪拌し、室温に冷まし、ろ過し、ろ液を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、7-シクロプロピル-2，7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルが白色の固体 (330 mg) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS (m/z) : 267.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 3.30–3.10 (m, 4H)、2.78–2.65 (m, 2H)、2.63–2.50 (m, 2H)、1.85–1.58 (m, 5H)、1.35 (s, 9H)、0.40–0.29 (m, 4H)。

30

## 【0593】

工程 2：2-シクロプロピル-2，7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン TFA 塩の合成

7-シクロプロピル-2，7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.15 mmol) を、ジオキサン (6 mL) 中 4 N の HCl に溶解させ、溶液を室温で4時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮したところ、HCl 塩としての2-シクロプロピル-2，7-ジアザスピロ [4. 4] ノナンが白色の固体として得られ、それを次の工程に直接使用した。推定される定量的収率。ESI-LCMS (m/z) : 167.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 3.58 (br s, 4H)、3.40–3.31 (m, 4H)、2.90–2.80 (m, 1H)、2.22–2.02 (m, 4H)、0.96–0.92 (m, 2H)、0.90–0.85 (m, 2H)。

40

50

## 【0594】

工程3：(R)－(2－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－{4－クロロ－3－[4－(7－シクロプロピル－2, 7－ジアザースピロ[4. 4]ノナ－2－イル)－6－(3, 5－ジメチル－イソオキサゾール－4－イル)－5－メチル－ピリミジン－2－イル]－フェノキシ}－プロピル)－メチル－カルバミン酸tert－ブチルエステルの合成

反応圧力容器に、tert－ブチル(R)－2－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－(4－クロロ－3－(4－クロロ－6－(3, 5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル)－5－メチルピリミジン－2－イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(110mg、0.16mmol)と；2－シクロプロピル－2, 7－ジアザースピロ[4. 4]ノナンHCl塩(113mg)と、トリエチルアミン(85mg、0.84mmol)と、n－BuOH(3mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で10分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、(R)－(2－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－{4－クロロ－3－[4－(7－シクロプロピル－2, 7－ジアザースピロ[4. 4]ノナ－2－イル)－6－(3, 5－ジメチル－イソオキサゾール－4－イル)－5－メチル－ピリミジン－2－イル]－フェノキシ}－プロピル)－メチル－カルバミン酸tert－ブチルエステルが褐色の固体(132mg)として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI－LCMS(m/z)：781.4[M+H]<sup>+</sup>.

10

20

## 【0595】

工程4：(R)－1－{4－クロロ－3－[4－(7－シクロプロピル－2, 7－ジアザースピロ[4. 4]ノナ－2－イル)－6－(3, 5－ジメチル－イソオキサゾール－4－イル)－5－メチル－ピリミジン－2－イル]－フェノキシ}－3－メチル－アミノ－プロパン－2－オール

90%のTFA(6.6mL)中の(R)－(2－(tert－ブチルジメチルシラニルオキシ)－3－{4－クロロ－3－[4－(7－シクロプロピル－2, 7－ジアザースピロ[4. 4]ノナ－2－イル)－6－(3, 5－ジメチル－イソオキサゾール－4－イル)－5－メチル－ピリミジン－2－イル]－フェノキシ}－プロピル)－メチル－カルバミン酸tert－ブチルエステル(132mg)の溶液を、35℃で3時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH(3mL)に溶解させ、pH7～8になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(R)－1－{4－クロロ－3－[4－(7－シクロプロピル－2, 7－ジアザースピロ[4. 4]ノナ－2－イル)－6－(3, 5－ジメチル－イソオキサゾール－4－イル)－5－メチル－ピリミジン－2－イル]－フェノキシ}－3－メチル－アミノ－プロパン－2－オールが白色の固体(28mg、32%の収率)として得られた。ESI－LCMS(m/z)：567.3[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>HNMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD)δppm：7.39(d, J=8.8Hz、1H)、7.23(d, J=2.8Hz、1H)、7.03(dd, J=3.2および8.8Hz、1H)、4.15－4.08(m, 1H)、4.05－3.94(m, 2H)、3.91－3.83(m, 2H)、3.82－3.70(m, 2H)、2.95－2.72(m, 6H)、2.48(d, 3H)、2.40(d, 3H)、2.70(s, 3H)、2.26(s, 3H)、2.09－1.96(m, 2H)、1.94－1.85(m, 2H)、1.80－1.74(m, 1H)、0.53－0.42(m, 4H).

30

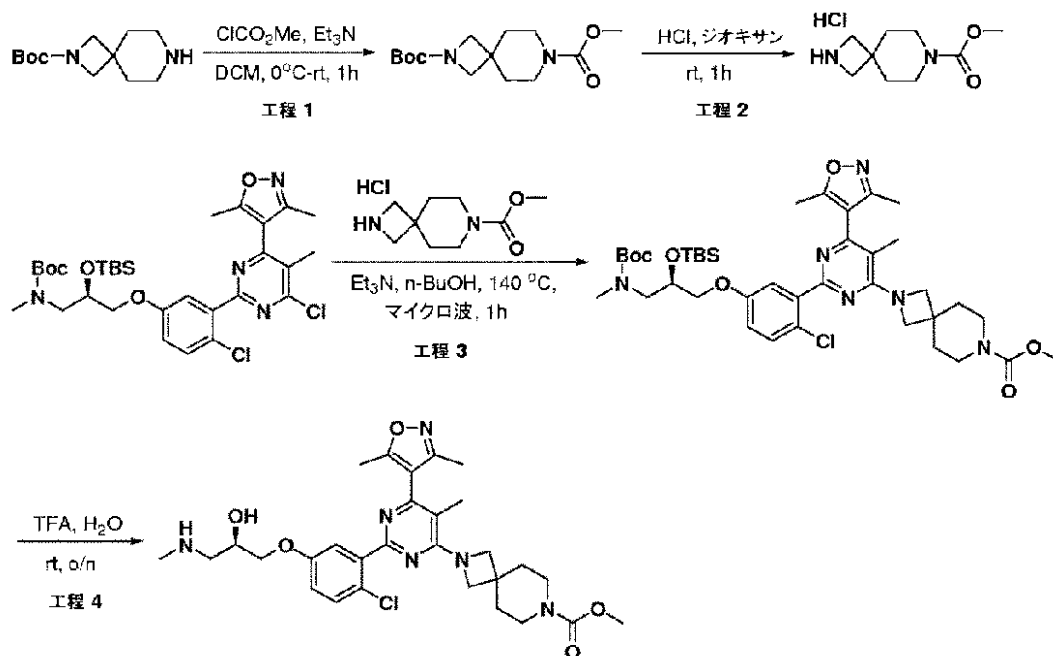
40

## 【0596】

実施例33.(R)－2－[2－[2－クロロ－5－(2－ヒドロキシ－3－メチルアミノ－プロポキシ)－フェニル]－6－(3, 5－ジメチル－イソオキサゾール－4－イル)－5－メチル－ピリミジン－4－イル]－2, 7－ジアザースピロ[3. 5]ノナン－7－カルボン酸メチルエステルの調製

50

## 【化 1 3 8】



10

工程 1：2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2, 7-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 7-メチルエステルの合成

20

窒素雰囲気下で、0℃で攪拌される  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) 中の 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (226 mg、1.0 mmol) およびトリエチルアミン (303 mg、3 mmol) の溶液に、クロロギ酸メチル (188 mg、2 mmol) を滴下して加え、混合物を室温で 1 時間さらに攪拌し、過剰な試薬を、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (10 mL) でクエンチし、次に、混合物を  $\text{EtOAc}$  (20 mL  $\times$  2) で抽出した。組み合わせられた有機相を、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (20 mL) および塩水 (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2, 7-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 7-メチルエステルが白色の固体として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した (推定される定量的収率)。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 307.2  $[\text{M}+23]^+$ .

30

## 【0597】

工程 2：2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸メチルエステル HCl 塩の合成

$\text{MeOH}$  (2 mL) 中の 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2, 7-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル 7-メチルエステル (工程 1 からの、290 mg、1.0 mmol) の溶液を、ジオキサン (6 mL) 中 4 N の  $\text{HCl}$  で処理し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に、減圧下で濃縮したところ、2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸メチルエステルが  $\text{HCl}$  塩 (530 mg、粗製) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 185.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

## 【0598】

工程 3：(R)-2-[2-{5-[3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-プロポキシ]-2-クロロフェニル}-6-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボン酸メチルエステルの合成

反応圧力容器に、tert-ブチル (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール

50

ル-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(120mg、0.18mmol)と;2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸メチルエステルHCl塩(100mg、工程2からの粗材料)と、トリエチルアミン(93mg、0.92mmol)と、n-BuOH(3mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水(20mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、(R)-2-[2-{5-[3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロポキシ]-2-クロロフェニル}-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸メチルエステルが淡黄色の固体(147mg、粗製)として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS(m/z):798.8[M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【0599】

工程4:(R)-2-[2-[2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-3-メチルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸メチルエステルの合成

90%のTFA(6.6mL)中の(R)-2-[2-{5-[3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-プロポキシ]-2-クロロフェニル}-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸メチルエステル(工程2からの147mg)の溶液を、室温で16時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残渣をMeOH(5mL)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(R)-2-[2-[2-クロロ-5-(2-ヒドロキシ-3-メチルアミノ-プロポキシ)-フェニル]-6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボン酸メチルエステルが白色の固体(65mg、2工程にわたって60%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z):585.3[M+H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(500MHz、CD<sub>3</sub>OD)δ ppm:8.53(br s, 1H)、7.42(d, J=8.5Hz, 1H)、7.20(d, J=3.0Hz, 1H)、7.06(dd, J=3.0および9.0Hz, 1H)、4.36-4.25(m, 1H)、4.19(br s, 4H)、4.11-4.05(m, 2H)、3.71(s, 3H)、3.53-3.48(m, 4H)、3.30-3.25(m, 1H)、3.20-3.14(m, 1H)、2.77(s, 3H)、2.39(s, 3H)、2.25(s, 3H)、2.17(s, 3H)、1.88-1.82(m, 4H).

20

30

#### 【0600】

実施例34.フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート

40

工程 1  
 $\text{ClCO}_2\text{Me}, \text{Et}_3\text{N}$   
 $0^\circ\text{C}-\text{rt}, \text{o/n}$

工程 2  
 $\text{TFA}, \text{DCM}$   
 $\text{rt}, 1\text{h}$

工程 3  
 $\text{Et}_3\text{N}, \text{KI}, n\text{-BuOH}$   
 $140^\circ\text{C}, \text{マイクロ波}, 3\text{h}$

工程 4  
 $\text{TFA}, \text{DCM}$   
 $45^\circ\text{C}, 5\text{h}$

0℃で攪拌されるDCM(2mL)中のtert-ブチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-カルボキシレート(100mg、0.47mmol)の溶液に、Et<sub>3</sub>N(95mg、0.94mmol)で処理した後、クロロギ酸メチル(89mg、0.94mmol)をゆっくりと加え、反応混合物を室温で16時間さらに攪拌し、EtOAc(20mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(20mL)、NH<sub>4</sub>Cl水溶液(20mL)および塩水(20mL)で連続して洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、2-tert-ブチル6-メチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2,6-ジカルボキシレート(100mg、78%の収率)が黄色の固体として得られた。ESI-LCMS(m/z):293.1[M+Na]<sup>+</sup>.

工程 2 : メチル 2, 6 - ジアザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - カルボキシレート T F A  
塩の合成

DCM (1 mL) 中の 2-tert-butyl-6-methyl-2,6-glyoxal-pyridine [3, 4] オクタン-2,6-ジカルボキシレート (100 mg、0.37 mmol) の溶液を、純粋な TFA (1 mL) で処理し、得られた混合物を、室温で 1 時間攪拌し、最後に濃縮したところ、メチル 2,6-glyoxal-pyridine-6-カルボキシレートが TFA 塩 (62 mg、粗製) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-MS (m/z): 171.2 [M+1]<sup>+</sup>.

工程 3：メチル 2－（2－（5－（（R）－3－（tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）－2－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）－2－クロロフェニル）－6－（3，5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル）－5－メチルピリミジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－カルボキシレートの合成

反応圧力容器に、tert-ブチル(2R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(150mg、0.23mmol)と；メチル2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレートTFA塩(59mg、工程2からの粗材料)と、Et<sub>3</sub>N(47mg、0.46mmol)と、KI(77mg、0.46mmol)と、n

－BuOH（3 mL）との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で120分間照射した。室温に冷ました後、EtOAc（20 mL）を加え、混合物を、水（20 mL）、NH<sub>4</sub>Cl水溶液（20 mL）および塩水（20 mL）で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、得られた残渣を、分取TLC（石油エーテル／EtOAc＝2／1）によって精製したところ、メチル2－（2－（5－（（R）－3－（tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）－2－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）－2－クロロフェニル）－6－（3，5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル）－5－メチルピリミジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－カルボキシレート（100 mg、55％の収率）が白色の固体として得られた。ESI－LCMS（m/z）：785．4〔M＋1〕<sup>+</sup>。

10

### 【0603】

工程4：メチル2－（2－（2－クロロ－5－（（R）－2－ヒドロキシ－3－（メチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－6－（3，5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル）－5－メチルピリミジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－カルボキシレートの合成

DCM（1 mL）中のメチル2－（2－（5－（（R）－3－（tert－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）－2－（tert－ブチルジメチルシリルオキシ）プロポキシ）－2－クロロフェニル）－6－（3，5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル）－5－メチルピリミジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－カルボキシレート（100 mg、0．12 mmol）の溶液を、純粋なTFA（1 mL）で処理し、混合物を45℃で5時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH（2 mL）に溶解させ、pH 7～8になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。粗残渣を分取HPLCによって精製したところ、メチル2－（2－（2－クロロ－5－（（R）－2－ヒドロキシ－3－（メチルアミノ）プロポキシ）フェニル）－6－（3，5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル）－5－メチルピリミジン－4－イル）－2，6－ジアザスピロ〔3．4〕オクタン－6－カルボキシレート（42 mg、58％の収率）が白色の固体として得られた。ESI－LCMS（m/z）：571．2〔M＋1〕<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、CD<sub>3</sub>OD）δ ppm：7．40（d，J＝8．4 Hz、1 H）、7．21（d，J＝3．2 Hz、1 H）、7．05（dd，J＝2．8および8．2 Hz、1 H）、4．42－4．32（m，4 H）、4．23－4．16（m，1 H）、4．04（d，J＝5．2 Hz、2 H）、3．72（s，3 H）、3．66－3．62（m，2 H）、3．53－3．46（m，2 H）、3．13－3．07（m，1 H）、3．04－2．97（m，1 H）、2．64（s，3 H）、2．38（s，3 H）、2．28－2．20（m，6 H）、2．16（s，2 H）。

20

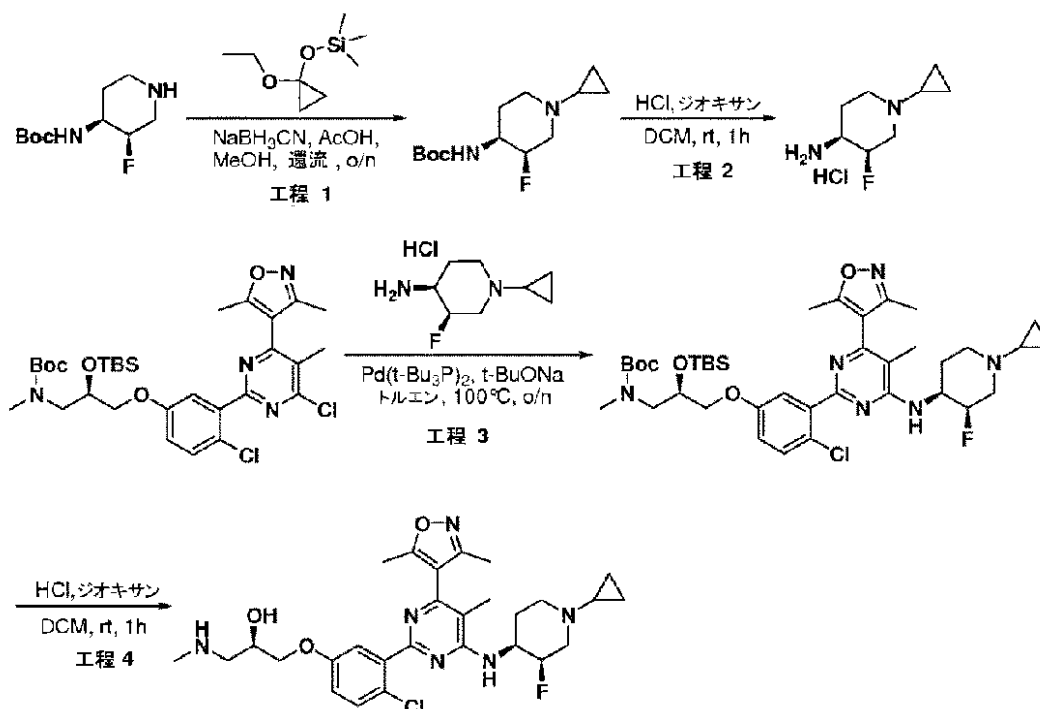
30

### 【0604】

実施例35．（R）－1－（4－クロロ－3－（4－（シス－1－シクロプロピル－3－フルオロピペリジン－4－イル）アミノ）－6－（3，5－ジメチルイソオキサゾール－4－イル）－5－メチルピリミジン－2－イル）フェノキシ）－3－（メチルアミノ）プロパン－2－オール調製の調製

40

## 【化 1 4 0】



10

20

工程 1：tert-ブチルシス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメートの合成

MeOH (10 mL) 中の tert-ブチルシス-3-フルオロピペリジン-4-yl カルバメート (380 mg、1.74 mmol)、(1-メトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (1.4 g、8.72 mmol) および AcOH (209 mg、3.5 mmol) の溶液に、NaBH<sub>3</sub>CN (439 mg、6.97 mmol) を、室温で攪拌しながらゆっくりと加え；次に、反応混合物を 16 時間にわたって還流しながら加熱し、室温に冷まし、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、DCM (100 mL) に懸濁させ、水 (50 mL × 2) および塩水 (60 mL) で洗浄し、有機相を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、tert-ブチルシス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメートが得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ ppm：4.84 (d, J = 8.0 Hz、1H)、4.69 (d, J = 4.9 Hz、1H)、3.75–3.60 (m, 1H)、3.37–3.30 (m, 1H)、3.11–3.04 (m, 1H)、2.50–2.36 (m, 1H)、2.35–2.27 (m, 1H)、1.83–1.70 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.27–1.39 (m, 1H)、0.53–0.40 (m, 4H)。

30

## 【0605】

工程 2：シス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-アミン HCl の合成

DCM (15 mL) 中の tert-ブチルシス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルカルバメート (510 mg、工程 1 からの粗材料) の溶液を、ジオキサン (5 mL) 中 4 N の HCl で処理し；最終的な混合物を室温で 1 時間さらに攪拌し、減圧下で濃縮したところ、シス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-アミン HCl 塩が白色の固体 (410 mg) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS：159.3 [M+1]<sup>+</sup>。

40

## 【0606】

工程 3：tert-ブチル (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(シス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル (メチル) カルバメートの合成

50



トルエン (6 mL) 中の *tert*-ブチル (R)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル (メチル) カルバメート (300 mg、0.46 mmol) の溶液に、*t*-BuONa (177 mg、1.84 mmol)、Pd(*t*-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (71 mg、0.14 mmol) およびシス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-アミン塩酸 (または任意の他の好適に置換される第一級アミン、0.92 mmol) を加えた。系を N<sub>2</sub> 流でパージし、密閉し、100℃で16時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。組み合わせられた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、残渣が得られ、それを分取 TLC (石油エーテル/EtOAc = 2/1) によって精製したところ、*tert*-ブチル (R)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(シス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル (メチル) カルバメートが黄色の固体 (140 mg、39% の収率) として得られた。ESI-LCMS: 772.9 [M+1]<sup>+</sup>.

10

#### 【0607】

工程4: (R)-1-(4-クロロ-3-(4-(シス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の合成

20

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル (R)-2-(*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(シス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル (メチル) カルバメート (140 mg、0.18 mmol) の溶液を、ジオキサン (2 mL) 中 4 N の HCl で処理し、反応混合物を、室温で1時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を、MeOH (2 mL) に溶解させ、pH 7~8 になるまでアンモニアで処理し、濃縮し、分取 HPLC による精製にかけたところ、(R)-1-(4-クロロ-3-(4-(シス-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールが白色の固体 (33 mg、33% の収率) として得られた。ESI-LCMS: 559.2 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H)、7.05 (dd, J = 3.5 および 9.0 Hz, 1H)、6.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、5.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、4.93 (d, J = 49.0 Hz, 1H)、4.33-4.12 (m, 2H)、4.00 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、3.26-3.18 (m, 1H)、3.17-3.09 (m, 1H)、3.05-2.95 (m, 2H)、2.59 (s, 3H)、2.45-2.35 (m, 2H)、2.33 (s, 3H)、2.19 (s, 3H)、2.07-1.96 (m, 5H)、1.73-1.65 (m, 2H)、0.48-0.39 (m, 2H)、0.37-0.23 (m, 2H).

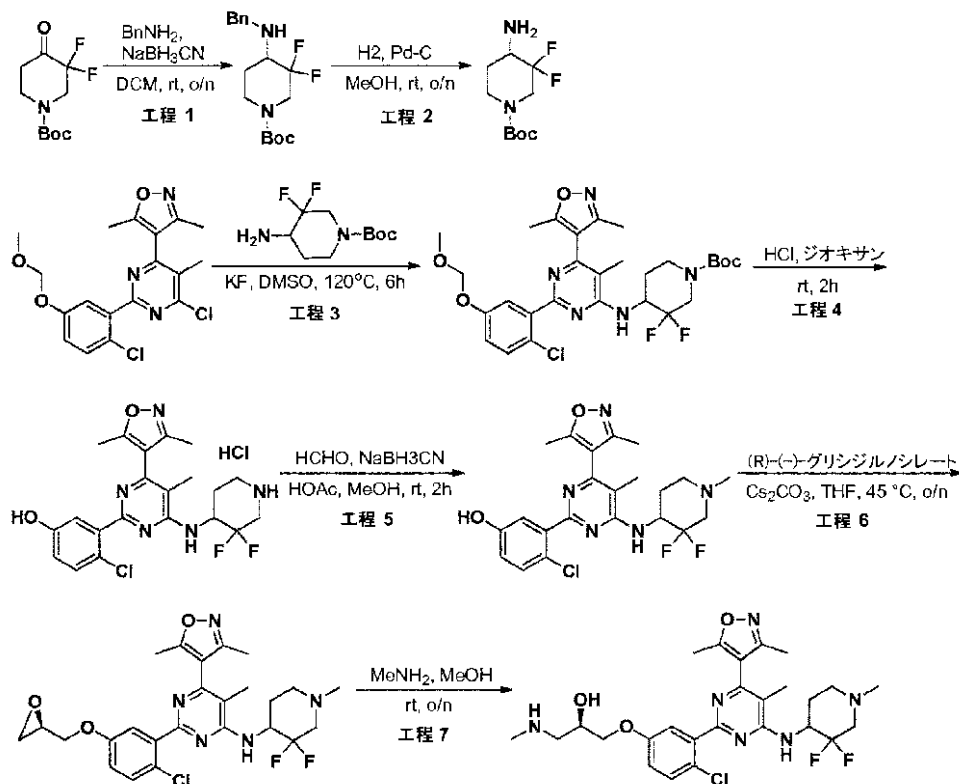
30

40

#### 【0608】

実施例36. (2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の調製

## 【化 1 4 1】



10

20

30

40

50

工程 1: tert-ブチル 4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレートの合成

DCM (15 mL) 中の tert-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-オキシピペリジン-1-カルボキシレート (1.0 g、4.25 mmol) の溶液に、 $\text{BnNH}_2$  (689 mg、6.38 mmol) で処理した後、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2.71 g、12.76 mmol) を加え、懸濁液を室温で 16 時間攪拌し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 mL) でクエンチし、DCM (30 mL  $\times$  2) で抽出した。組み合わされた有機層を、水 (20 mL  $\times$  3) および塩水 (20 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を、分取 TLC (石油エーテル/EA = 3/1) によって精製したところ、tert-ブチル 4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (570 mg、41% の収率) が無色油として得られた。ESI-MS ( $m/z$ ): 327.2 [ $M+1$ ] $^+$ .

## 【0609】

工程 2: tert-ブチル 4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレートの合成

メタノール (15 mL) 中の 4-(ベンジルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (570 mg、1.74 mmol) の溶液を、16 時間にわたって 10% の Pd-C (300 mg) の存在下で、 $\text{H}_2$  雰囲気下で、室温で攪拌し、次に、反応混合物を Celite のパッドに通してろ過し、ろ液を濃縮したところ、tert-ブチル 4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (380 mg、91% の収率) が無色油として得られた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm: 4.15–4.00 (m, 1H)、3.91–3.83 (m, 1H)、3.20–2.84 (m, 3H)、1.83–1.74 (m, 1H)、1.49–1.38 (m, 1H)、1.36 (s, 9H).

## 【0610】

工程 3: tert-ブチル 4-(2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレートの合成

反応圧力容器に、DMSO (7 mL) 中の、4-(6-クロロ-2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (250 mg, 0.63 mmol) と; tert-ブチル4-アミノ-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (300 mg, 1.27 mmol) と、KF (111 mg, 1.90 mmol) との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、120℃の外部温度で6時間照射した。室温に冷ました後、混合物をEtOAc (60 mL) で希釈し、水 (10 mL×3) および塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC (石油エーテル/EtOAc=2/1) によって精製したところ、tert-ブチル4-(2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イル-アミノ)-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (210 mg, 56%の収率) が白色の固体として得られた。ESI-LCMS (m/z): 594.2 [M+1]<sup>+</sup>.

10

**【0611】**

工程4: 4-クロロ-3-(4-(3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノール塩酸塩の合成

MeOH (10 mL) 中のtert-ブチル4-(2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (210 mg, 1.45 mmol) の溶液を、ジオキサン (5 mL) 中4NのHClで処理し、混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮したところ、4-クロロ-3-(4-(3, 3-ジフルオロピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノールHCl (320 mg, 粗製) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。ESI-LCMS (m/z): 450.1 [M+1]<sup>+</sup>.

20

**【0612】**

工程5: 4-クロロ-3-(4-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノールの合成

メタノール (12 mL) 中の4-クロロ-3-(4-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノールHCl塩 (320 mg, 前の工程からの粗材料) の溶液に、HCHO水溶液 (35%, 5 mL)、AcOH (93 mg, 1.54 mmol) およびNaBH<sub>3</sub>CN (87 mg, 1.36 mmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (8 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL×2) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、4-クロロ-3-(4-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノール (390 mg, 粗製) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。ESI-LCMS (m/z): 464.2 [M+1]<sup>+</sup>.

30

40

**【0613】**

工程6: 2-(2-クロロ-5-( (R) -オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-アミンの合成

THF (12 mL) 中の4-クロロ-3-(4-(3, 3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノール (390 mg, 前の工程からの粗材料) の溶液に、(R)-オキシラン-2-イルメチル3-ニトロベンゼンスルホネート (17

50

7 mg、0.68 mmol) および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (443 mg、1.36 mmol) を加え、混合物を 45 °C で 16 時間攪拌し、室温に冷まし、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を分取 TLC によって精製したところ、2-(2-クロロ-5-((R)-オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-アミン (140 mg、3 工程にわたって 76 % の収率) が得られた。ESI-LCMS (m/z) : 520.2 [M+1]<sup>+</sup>

#### 【0614】

工程 7 : (2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の合成

MeOH (3 mL) 中の 2-(2-クロロ-5-((R)-オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-アミン (140 mg、0.27 mmol) の溶液を、MeOH (5 mL) 中 33 % の MeNH<sub>2</sub> で処理し、混合物を室温で 16 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取 HPLC によって精製したところ、(2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール (46 mg、31 % の収率) が白色の固体として得られた。ESI-LCMS : 550.8 [M+1]<sup>+</sup> ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 7.34 (d, J = 9.2 Hz、1H)、7.16 (d, J = 3.2 Hz、1H)、6.98 (dd, J = 3.2 および 8.8 Hz、1H)、5.00-4.90 (m, 1H)、4.10-4.02 (m, 1H)、3.99-3.90 (m, 2H)、3.18-3.09 (m, 1H)、2.94-2.87 (m, 1H)、2.79-2.73 (m, 1H)、2.72-2.65 (m, 1H)、2.47-2.07 (m, 14H)、2.04-1.94 (m, 5H)。

#### 【0615】

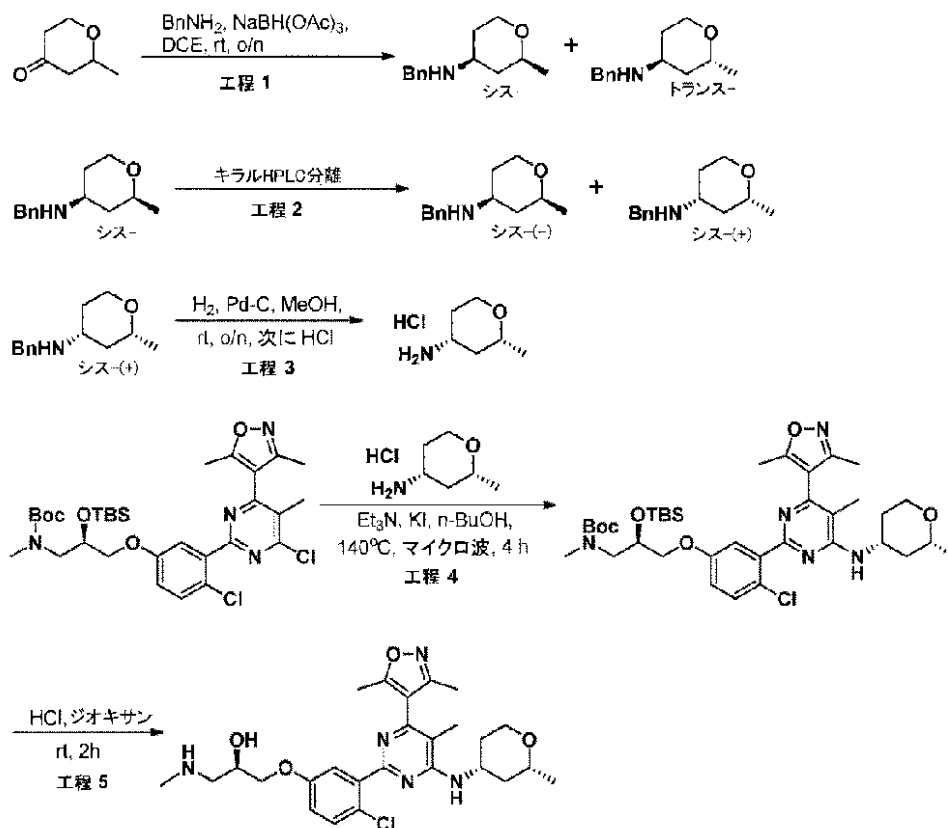
実施例 37. (R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2R,4R)-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール の調製

10

20

30

## 【化 1 4 2】



10

20

工程 1 : シス- (+) - N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの合成

DCE (90 mL) 中の 2-メチル-テトラヒドロピラン-4-オン (1.9 g、16.6 mmol) および BnNH<sub>2</sub> (5.34 g、49.9 mmol) の溶液を、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (10.6 g、50.0 mmol) で処理し、混合物を室温で 16 時間攪拌し、水 (60 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取 TLC (石油エーテル/EA = 3/1) によって精製したところ、シス-N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.36 g、39%) およびトランス-N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (0.79 g、23%) が得られた。ESI-LCMS (m/z) : 206.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0616】

工程 2 : シス-N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの溶解

シス-N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (1.36 g) のラセミ混合物を、キラル HPLC によって分解したところ、単離された鏡像異性体シス-(+) - N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (500 mg) シス-(-) - N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (650 mg) が得られた。シス-(+) - 異性体の立体配置は、(2R, 4R) であると推定された。

40

## 【0617】

工程 3 : (2R, 4R) - 2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンの合成

20 mL の MeOH 中の、シス-(+) - N-ベンジル-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (500 mg、2.4 mmol) と、10% の Pd-C (200 mg) との混合物を、16 時間にわたって H<sub>2</sub> 雰囲気下で、室温で攪拌し、Celit のパッドに通してろ過し、ろ液をジオキサン (5 mL) 中 4 N の HCl で処理し、濃縮したところ、(2R, 4R) - 2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン H

50

C1が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。ESI-LCMS (m/z) : 116.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 【0618】

工程4: tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2R,4R)-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

反応圧力容器に、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(200mg、0.31mmol)と、(2R,4R)-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミンHCl(1.1mmol)と、KI(30mg、0.18mmol)と、Et<sub>3</sub>N(1mL、7.1mmol)と、n-BuOH(5mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で4時間照射した。室温に冷ました後、水(20mL)を加え、混合物をEtOAc(20mL×3)で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2R,4R)-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(262mg、粗製)が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS (m/z) : 730.3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

20

#### 【0619】

工程5: (R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2R,4R)-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

MeOH(4mL)中のtert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2R,4R)-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(262mg、前の工程からの粗材料)の溶液を、ジオキサン(2mL)中4NのHClで処理し、混合物を室温で2時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH(2mL)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、次に、再度濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2R,4R)-2-メチル-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールがギ酸塩(白色の固体、102mg、2工程にわたって59%の収率)として得られた。ESI-LCMS (m/z) : 515.8 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR(400MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.55(br s, 1H)、7.42(d, J=8.8Hz、1H)、7.21(d, J=2.8Hz、1H)、7.06(dd, J=2.8および8.8Hz、1H)、4.51-4.41(m, 1H)、4.30-4.20(m, 1H)、4.12-4.00(m, 3H)、3.63-3.55(m, 2H)、3.30-3.15(m, 2H)、2.75(s, 3H)、2.37(s, 3H)、2.24(s, 3H)、2.12-1.99(m, 5H)、1.72-1.60(m, 1H)、1.45-1.34(m, 1H)、1.22(d, J=6.0Hz、3H).

30

40

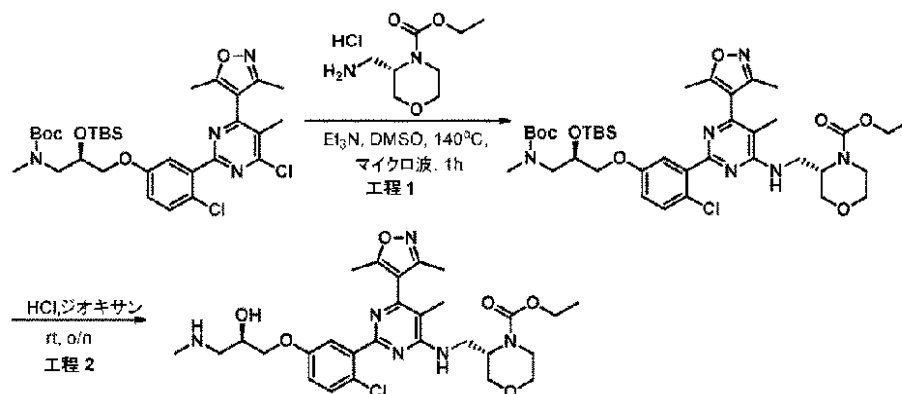
#### 【0620】

実施例38. (S)-エチル3-((2-(2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾ

50

ール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートの調製

【化143】



10

工程1：(S)-エチル3-((2-((5-((R)-3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-2-クロロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートの合成

20

反応圧力容器に、tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(4-クロロ-3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(120mg、0.18mmol)と、(S)-エチル3-(アミノ-メチル)モルホリン-4-カルボキシレートHCl塩(82mg、0.36mmol)と、Et<sub>3</sub>N(0.5mL、3.5mmol)と、DMSO(2mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140℃の外部温度で60分間照射し、次に、混合物を室温に冷まし、水(40mL)で希釈し、EtOAc(30mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、粗残渣をシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって精製したところ、(R)-エチル3-((2-((5-((R)-3-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-2-クロロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートが白色の固体(81mg、54%の収率)として得られた。ESI-LCMS(m/z):802.8[M+H]<sup>+</sup>.

30

【0621】

工程2：(S)-エチル3-((2-((2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートの合成

40

ジオキサン(4mL)中4NのHCl中の(S)-エチル3-((2-((5-((R)-3-(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-2-クロロフェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレート(100mg、0.12mmol)の溶液を、室温で16時間攪拌し、次に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、MeOH(10mL)に溶解させ、pH7~8になるまでアンモニアで処理し、次に、再度濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製したところ、(R)-エチル3-((2-((2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)フェニル)-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)メチル)モルホリン-4-カルボキシレートがギ酸塩(46mg、58%の収率)として得られた。

50

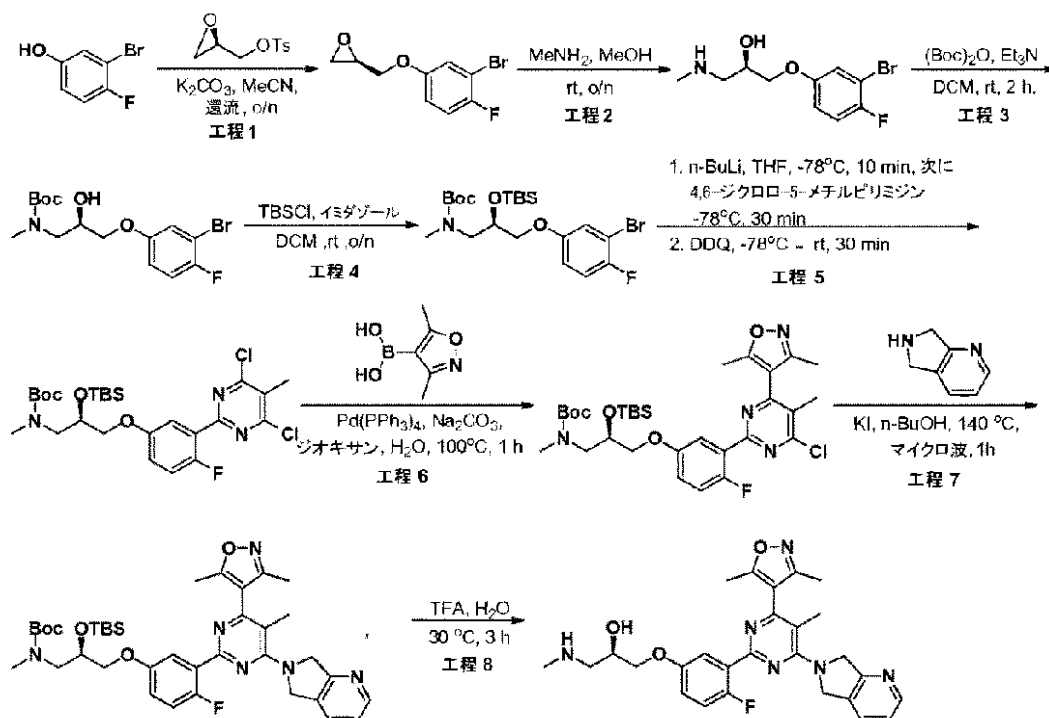
ESI-LCMS (m/z) : 589.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm : 8.56 (s, 1H)、7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.25 (br s, 1H)、7.06 (dd, J = 3.5 および 9.0 Hz, 1H)、4.60–4.20 (m, 2H)、4.13–3.60 (m, 10H)、3.53–3.40 (m, 2H)、3.27–3.24 (m, 1H)、3.18–3.12 (m, 1H)、2.75 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.24 (s, 3H)、2.00 (s, 3H)、1.25–0.95 (m, 3H)。

# 【0622】

実施例 39. 1- {3- [4- (5, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) -6- (3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) -5-メチル-ピリミジン-2-イル] -4-フルオロフェノキシ} -3-メチルアミノ-プロパン-2-オール

10

# 【化144】



20

30

工程 1 : (R) - 2 - ( (3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ) メチル) オキシランの合成

200 ml の MeCN 中の 3-ブロモ-4-フルオロフェノール (または任意の他の好適に置換される 3-ブロモフェノール、130 mmol) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 g、398 mmol) および (R) - オキシラン-2-イルメチル 4-メチルベンゼンスルホネート (29.6 g、130 mmol) を加え、混合物を 80 °C で 16 時間攪拌し、室温に冷まし、ろ過し、濃縮したところ、(R) - 2 - ( (3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ) メチル) オキシラン (30 g、粗製) が淡黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。

40

# 【0623】

工程 2 : (R) - 1 - (3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ) - 3 - (メチルアミノ) プロパン-2-オールの合成

0 °C で攪拌される MeOH (100 ml) 中の (R) - 2 - ( (3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ) メチル) オキシラン (30 g、工程 1 からの粗材料) の溶液を、MeOH (100 ml) 中 33 % の MeNH<sub>2</sub> のゆっくりとした添加によって処理し、次に、室温で 2 時間さらに攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した後、(R) - 1 - (3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ) - 3 - (メチルアミノ) プロパン-2-オール (33 g、粗製) が淡黄色の油として得られ、それを直接次の工程に使用した。ESI-LCMS

50



( $m/z$ ) : 279.1  $[M+H]^+$ . 推定される定量的収率。

【0624】

工程3: (R)-tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメートの合成

0℃で攪拌される200mlのDCM中の(R)-1-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール(33g、工程2からの粗材料)の溶液を、 $\text{Boc}_2\text{O}$ (29g、132mmol)を少しずつ加えることによって処理し、反応混合物を室温で2時間さらに攪拌し、減圧下で濃縮したところ、(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート(44g、粗製)が淡黄色の油として得られ、それを直接次の工程に使用した。ESI-LCMS( $m/z$ ): 400.0  $[M+23]^+$ . 推定される定量的収率。

10

【0625】

工程4: (R)-tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

200mlのDCM中の(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル(メチル)カルバメート(44g、工程3からの粗材料)およびイミダゾール(27g、236mmol)の溶液を、滴下漏斗からゆっくりと加えられるDCM(50ml)中のTBSCl(22g、141mmol)の溶液で処理し、反応混合物を16時間にわたって $\text{N}_2$ 雰囲気下で、35℃で攪拌し、次に、水(200ml)で希釈し、有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/ $\text{EtOAc}$ =20/1)によって精製したところ、(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメート(47g、4工程にわたって33%の収率)が淡黄色の固体として得られた。ESI-LCMS( $m/z$ ): 515.1  $[M+23]^+$ .

20

【0626】

工程5: (R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

$\text{N}_2$ 雰囲気下で、-78℃で攪拌される、乾燥THF(50mL)中の(R)-tert-ブチル3-(3-ブロモ-4-フルオロフェノキシ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル(メチル)カルバメート(10g、20mmol)の溶液を、30分間の期間にわたるn-ブチルリチウム(10mL、ヘキサン中2.5N)のゆっくりとした添加によって処理した。混合物を同じ温度でさらに10分間攪拌した後、THF(20mL)中の4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン(3.3g、20mmol)の溶液をゆっくりと加え、-78℃で30分間さらに攪拌した。次に、DDQ(6.8g、30mmol)を少しずつ加え、混合物を0℃まで温め、30分間攪拌し、濃縮し、残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300mL)で希釈し、10%の $\text{NaOH}$ (50mL)、水(100mL $\times$ 2)および塩水(100mL)で洗浄した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、石油エーテル/ $\text{EtOAc}$ =15/1で溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、(R)-tert-ブチル2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート(5.8g、51%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-LCMS( $m/z$ ): 595.9  $[M+23]^+$ .

30

40

【0627】

工程6: tert-ブチル(R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメ

50

トの合成

脱気したジオキサンおよび $H_2O$  (5/1、120 mL) 中の (R)-tert-ブチル 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4,6-ジクロロ-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (5.8 g、10 mmol) の溶液に、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸 (1.2 g、8.0 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$  (1.1 g、1.0 mmol) および  $Na_2CO_3$  (2.2 g、20 mmol) を加えた。系を  $N_2$  流でパージし、混合物を 80 °C で 4 時間攪拌し、室温に冷まし、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (250 mL × 2) で抽出した。有機層を組み合わせて、塩水 (200 mL) で洗浄し、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、1:5 の EtOAc:石油エーテルで溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、tert-ブチル (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (3.7 g、58% の収率) が淡黄色の固体として得られた。ESI-MS (m/z): 635.0 [M+1]<sup>+</sup>.

10

#### 【0628】

工程 7: tert-ブチル (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートの合成

20

反応圧力容器に、tert-ブチル (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (110 mg、0.17 mmol) と; 6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン (または任意の他の好適に置換される第一級または第二級アミン、0.26 mmol) と、KI (61 mg、0.35 mmol) と、n-BuOH (1 mL) との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、140 °C の外部温度で 60 分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせて、 $Na_2SO_4$  上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、tert-ブチル (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメートが褐色の固体 (124 mg、粗製) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-MS (m/z): 719.0 [M+1]<sup>+</sup>.

30

#### 【0629】

工程 8: (2R)-1-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)-3-(メチル-アミノ)プロパン-2-オール

40

tert-ブチル (R)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロフェノキシ)プロピル(メチル)カルバメート (124 mg、工程 1 からの粗材料) を、90% の TFA (5 mL) で処理し、溶液を、室温で 3 時間攪拌し; 減圧下で濃縮し、残渣を MeOH (5 mL) に溶解させ、得られた溶液を、pH 7~8 になるまでアンモニアで処理し、濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製したところ、(2R)-1-(4-クロロ-3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-

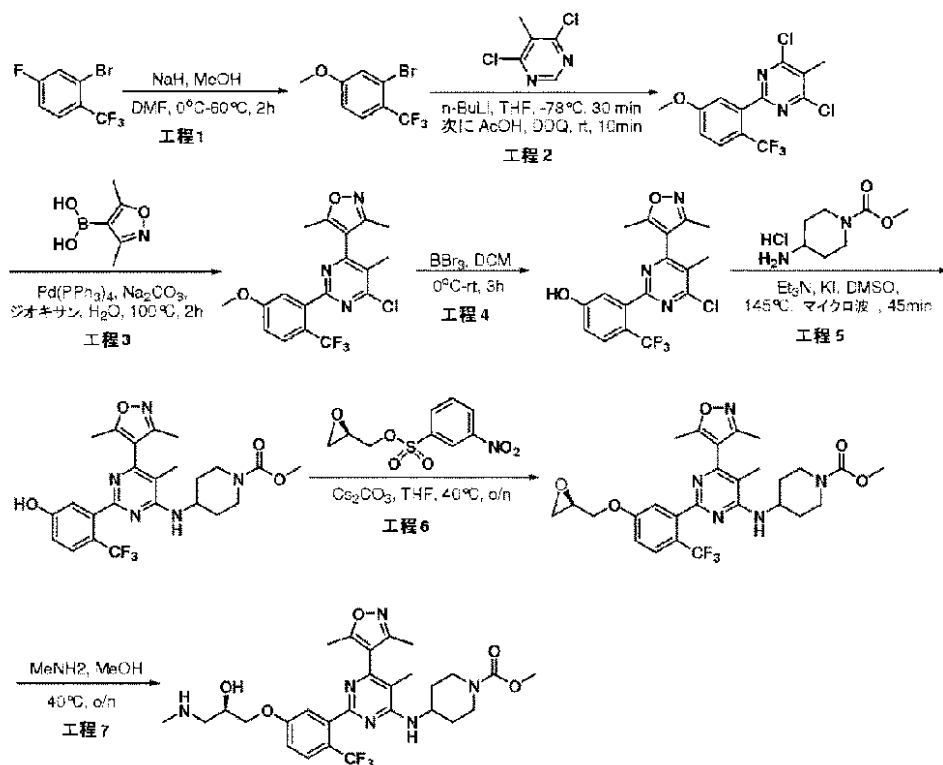
50

イル) フェノキシ) - 3 - (メチルアミノ) プロパン - 2 - オールが白色の固体 (62 mg、2工程にわたって71%の収率) として得られた。ESI-LCMS (m/z): 504.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8.49 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.88 (d, J=7.6 Hz, 1H)、7.60 (dd, J=3.2および6.0 Hz, 1H)、7.40 (dd, J=4.8および7.6 Hz, 1H)、7.20-7.05 (m, 2H)、5.30 (s, 2H)、5.26 (s, 2H)、4.18-4.11 (m, 1H)、4.06-4.00 (m, 2H)、2.94-2.77 (m, 2H)、2.52 (s, 3H)、2.44 (s, 3H)、2.43 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)。

### 【0630】

実施例40. (R)-4-{6-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-2-[5-(2-ヒドロキシ-3-メチル-アミノ-プロポキシ)-2-トリフルオロメチル-フェニル]-5-メチル-ピリミジン-4-イルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステルの調製

### 【化145】



工程1: 2-ブロモ-4-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンの合成

窒素雰囲気下で、0℃で攪拌される乾燥DMF (50 mL) 中のNaH (60%、6.0 g、0.15 mol) の懸濁液に、CH<sub>3</sub>OH (6.0 mL、0.15 mol) を、シリンジを介して滴下して加えた。ガス発生が停止した後、懸濁液を、0℃で20分間攪拌してから、2-ブロモ-4-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン (6.0 mL、0.043 mol) を、5分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温まで温め、次に、60℃で2時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出し、組み合わせられた有機層を、水 (100 mL × 2) および塩水 (100 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc = 100/1 ~ 30/1) によって精製したところ、2-ブロモ-4-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンが油 (8.0 g、73%の収率) として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.02 (dd, J=2.0および8.4 Hz, 1H)、3.86 (s, 3H)。

## 【0631】

工程2：4，6-ジクロロ-2-（5-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-メチルピリミジンの合成

窒素雰囲気下で、 $-78^{\circ}\text{C}$ で撹拌される乾燥THF（50 mL）中の2-ブロモ-4-メトキシ-1-（トリフルオロメチル）ベンゼン（5.0 g、19.6 mmol）の溶液に、n-ブチルリチウム（8.9 mL、ヘキサン中2.4 M、21.4 mmol）を、5分間の期間にわたって加え、混合物を同じ温度でさらに10分間撹拌してから、THF（5 mL）中の4，6-ジクロロ-5-メチルピリミジン（4.5 g、27.9 mmol）を、5分間にわたってゆっくりと加えた。得られた混合物を、 $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間撹拌し、次に、HOAc（1.5 mL）でクエンチし、 $0^{\circ}\text{C}$ にゆっくりと温めた。次に、DDQ（6.6 g、29.1 mmol）を少しずつ加え、得られた混合物を、 $0^{\circ}\text{C}$ で30分間撹拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （100 mL）で希釈し、10%のNaOH（50 mL $\times$ 2）および塩水（100 mL）で洗浄し；有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。（石油エーテル/EtOAc=100/1~30/1）を用いたシリカカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製したところ、4，6-ジクロロ-2-（5-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-メチルピリミジン（1.0 g、21%の収率）が得られた。ESI-LCMS（m/z）：337.0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0632】

工程3：4-（6-クロロ-2-（5-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-メチルピリミジン-4-イル）-3，5-ジメチルイソオキサゾールの合成

脱気したジオキサンおよび水（50 mL、5/1）中の4，6-ジクロロ-2-（5-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-メチルピリミジン（1.4 g、4.1 mmol）の溶液に、3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸（831 mg、5.9 mmol）、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ （1.2 g、11.8 mmol）およびPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>（335 mg、0.29 mmol）を加えた。フラスコを空にし、N<sub>2</sub>を3回補充し、次に、 $100^{\circ}\text{C}$ で2時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を水（50 mL）で希釈し、EtOAc（40 mL $\times$ 2）で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水（50 mL $\times$ 2）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC（石油エーテル/EtOAc=5/1）によって精製したところ、4-（6-クロロ-2-（5-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-メチルピリミジン-4-イル）-3，5-ジメチルイソオキサゾール（1.0 g、60%の収率）が得られた。ESI-LCMS（m/z）：398.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

## 【0633】

工程4：3-（4-クロロ-6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェノールの合成

$0^{\circ}\text{C}$ で撹拌されるDCM（4 mL）中の4-（6-クロロ-2-（5-メトキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-メチルピリミジン-4-イル）-3，5-ジメチルイソオキサゾール（700 mg、1.7 mmol）の溶液を、BBr<sub>3</sub>（1.5 mL、16.5 mmol）のゆっくりとした添加によって処理し、混合物を室温で2時間さらに撹拌し、 $0^{\circ}\text{C}$ に冷却し、水（20 mL）のゆっくりとした添加によってクエンチし、EtOAc（20 mL $\times$ 2）で抽出し、組み合わされた有機層を、NaHCO<sub>3</sub>水溶液（20 mL）および塩水（20 mL）で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC（石油エーテル/EtOAc=5/1）によって精製したところ、3-（4-クロロ-6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-5-メチルピリミジン-2-イル）-4-（トリフルオロメチル）フェノール（220 mg、32%の収率）が得られた。ESI-LCMS（m/z）：384.1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【0634】

工程5：メチル4-（6-（3，5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル）-2-（5-ヒドロキシ-2-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

50

反応圧力容器に、DMSO (2 mL) 中の、3-(4-クロロ-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノール (170 mg、0.44 mmol) と；メチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレートHCl (200 mg、1.03 mmol) と、TEA (0.5 mL、3.5 mmol) と、KI (145 mg、0.88 mmol) との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、145℃の外部温度で45分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL×2) で抽出し；組み合わされた有機層を、NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (20 mL) および塩水 (20 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC (石油エーテル/EtOAc=2/1) によって精製したところ、メチル4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(5-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートが黄色の固体 (77 mg、34%の収率) として得られた。ESI-LCMS (m/z) : 505.8 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### 【0635】

工程6：メチル4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-2-(5-(R)-オキシラン-2-イルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

THF (10 mL) 中のメチル4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(5-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (77 mg、0.15 mmol) および (R)-オキシラン-2-イルメチル3-ニトロベンゼンスルホネート (73 mg、0.3 mmol) の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg、0.3 mmol) を加え、混合物を40℃で16時間攪拌し、室温に冷まし、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、メチル4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-2-(5-(R)-オキシラン-2-イルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートが褐色の固体 (83 mg、粗製) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS (m/z) : 561.9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

30

#### 【0636】

工程7：メチル4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(5-(R)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

MeOH (5 mL) 中33%のMeNH<sub>2</sub>中の4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(5-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (83 mg、前の工程からの粗材料) の溶液を、35℃で16時間攪拌し；減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取HPLCによって精製したところ、メチル4-(6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-(5-(R)-2-ヒドロキシ-3-(メチルアミノ)プロポキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートがギ酸塩 (36 mg、2工程にわたって37%の収率) として得られた。ESI-LCMS (m/z) : 593.3 [M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 8.56 (br s, 1H)、7.75 (d, J=9.2 Hz、1H)、7.20 (br s, 2H)、4.50-4.35 (m, 1H)、4.30-4.10 (m, 4H)、3.70 (s, 3H)、3.30-3.10 (m, 2H)、3.00-2.85 (m, 2H)、2.74 (s, 3H)、2.35 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、2.08-1.98 (m, 6H)、1.

40

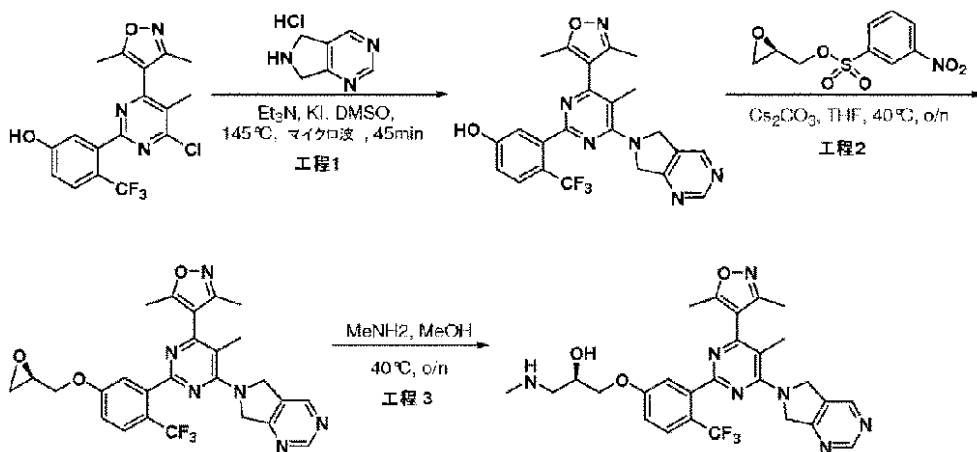
50

65-1.50 (m, 2H).

【0637】

実施例41. (R)-1-(3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-(メチル-アミノ)プロパン-2-オール

【化146】



工程1: 3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノールの合成

反応圧力容器に、DMSO (2 mL) 中の、3-(4-クロロ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノール (76 mg、0.20 mmol) と; 6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジンHCl (93 mg、0.59 mmol) と、Et<sub>3</sub>N (0.3 mL、2.1 mmol) と、KI (66 mg、0.40 mmol) との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、145℃の外部温度で45分間照射した。室温に冷ました後、混合物を、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (15 mL×2) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水 (10 mL) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、分取TLC (石油エーテル/EtOAc = 5/1) によって精製したところ、3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノールが黄色の固体 (72 mg、77%の収率) として得られた。ESI-MS (m/z): 469.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0638】

工程2: 3,5-ジメチル-4-(5-メチル-2-(5-((R)-オキシラン-2-イルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-4-イル)イソオキサゾールの合成

THF (10 mL) 中の3-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノール (72 mg、0.15 mmol) の溶液を、(R)-(-)-グリシジルノシレート (79 mg、0.30 mmol) およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (98 mg、0.30 mmol) で処理し、混合物を40℃で16時間攪拌し、EtOAc (20 mL) で希釈し、水 (20 mL×2) および塩水 (20 mL) で連続して洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、3,5-ジメチル-4-(5-メチル-2-(5-((R)-オキシラン-2-イルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(5H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-4-イル)イソオキサゾールが褐色の固体 (70 mg、粗製) として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-MS (m/z): 469.2 [M+H]<sup>+</sup>.

I-LCMS (m/z) : 525. 2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0639】

工程3: (R)-1-(3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オール

MeOH (5 mL) 中 33% の MeNH<sub>2</sub> 中の 3, 5-ジメチル-4-(5-メチル-2-(5-( (R)-オキシラン-2-イルメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-6-(5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-4-イル)イソオキサゾール (70 mg、工程2からの粗材料) の溶液を、35℃で16時間攪拌し、濃縮し、得られた残渣を分取HPLCによって精製したところ、(R)-1-(3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-(5H-ピロロ[3, 4-d]ピリミジン-6(7H)-イル)ピリミジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3-(メチルアミノ)プロパン-2-オールが白色の固体 (10 mg、2工程にわたって11%の収率) として得られた。ESI-LCMS (m/z) : 556. 3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ ppm : 9. 11 (s, 1H)、8. 81 (s, 1H)、7. 75 (d, J = 9. 2 Hz、1H)、7. 26 (d, J = 2. 4 Hz、2H)、7. 20 (dd, J = 2. 0 および 9. 2 Hz、1H)、5. 33 (s, 2H)、5. 28 (s, 2H)、4. 20-4. 05 (m, 3H)、2. 91-2. 75 (m, 2H)、2. 49 (s, 3H)、2. 46 (s, 3H)、2. 41 (s, 3H)、2. 26 (s, 3H).

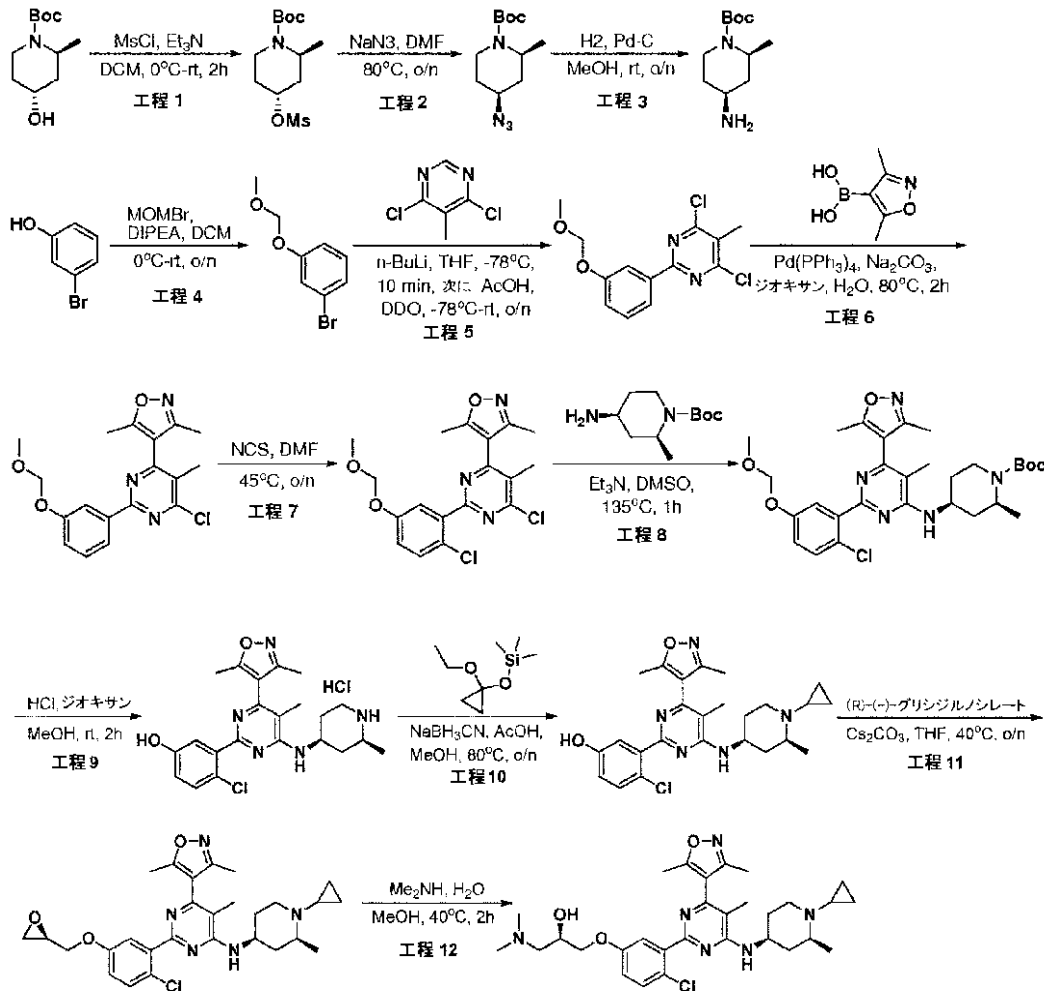
10

20

【0640】

実施例42: (R)-1-(4-クロロ-3-(4-( (2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)フェノキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールの調製

## 【化 1 4 7】



10

20

30

40

50

工程 1: (2S, 4R)-tert-butyl 2-methyl-4-(methanesulfonyloxymethyl)piperidine-1-carboxylate の合成

0℃でDCM(15mL)中の(2S, 4R)-tert-butyl 4-hydroxy-2-methylpiperidine-1-carboxylate(500mg、2.32mmol)およびEt<sub>3</sub>N(352mg、3.48mmol)の溶液に、MsCl(318mg、2.78mmol)を滴下して加え、混合物を3時間にわたって室温になるまで攪拌した。反応が完了した後、水(30mL)を加え、混合物をDCM(30mL×2)で抽出した。組み合わされた有機層を、NH<sub>4</sub>Cl水溶液および塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、(2S, 4R)-tert-butyl 2-methyl-4-(methanesulfonyloxymethyl)piperidine-1-carboxylateが得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。ESI-LCMS(m/z): 238.1[(M-56)+1]<sup>+</sup>。

## 【0641】

工程 2: (2S, 4S)-tert-butyl 4-azido-2-methylpiperidine-1-carboxylate の合成

DMF(5mL)中の(2S, 4R)-tert-butyl 2-methyl-4-(methanesulfonyloxymethyl)piperidine-1-carboxylate(700mg、工程1からの粗材料)の溶液に、NaN<sub>3</sub>(300mg、4.6mmol)を加えた。混合物を80℃で16時間加熱し、室温に冷まし、水(30mL)で希釈し、EtOAc(30mL×2)で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、(2S, 4S)-tert-butyl 4-azido-2-methylpiperidine-1-carboxylateが得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定さ



れる定量的収率。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 185. 1 [(M-56)+1]<sup>+</sup>.

【0642】

工程3: (2S, 4S)-tert-ブチル4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの合成

MeOH (20 mL) 中の (2S, 4S)-tert-ブチル4-アジド-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (450 mg、工程2からの粗材料) の溶液に、10%のPd-C (85 mg) を加え、混合物を、H<sub>2</sub> 雰囲気下で、室温で16時間攪拌し、Celiteのパッドに通してろ過し、ろ液を濃縮したところ、(2S, 4S)-tert-ブチル4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートが得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。推定される定量的収率。ESI-LCMS ( $m/z$ ): 159. 1 [(M-56)+1]<sup>+</sup>. 工程4: 1-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)ベンゼンの合成。0℃で攪拌されるDCM (300 mL) 中の3-ブロモフェノール (30 g、0. 17 mol) およびDIPEA (33. 6 g、0. 26 mol) の溶液を、臭化メトキシメチル (27. 9 g、225 mmol) の滴下添加によって処理し、反応混合物を室温で16時間さらに攪拌し、水 (200 mL×2)、NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (200 mL) および塩水 (200 mL) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、1-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)ベンゼン (38 g) が黄色の油として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7. 28-7. 22 (m, 2H)、7. 20-7. 17 (m, 1H)、7. 06-7. 02 (m, 1H)、5. 21 (s, 2H)、3. 37 (s, 3H).

10

20

【0643】

工程5: 4, 6-ジクロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジンの合成

N<sub>2</sub> 雰囲気下で、-78℃で攪拌される乾燥THF (100 mL) 中の1-ブロモ-3-(メトキシメトキシ)ベンゼン (20 g、92. 5 mmol) の溶液に、10分間の期間にわたってn-ブチルリチウム (42 mL、ヘキサン中2. 4 M、101 mmol) を加え、混合物を-78℃でさらに10分間攪拌してから、THF (20 mL) 中の4, 6-ジクロロ-5-メチルピリミジン (18 g、111 mmol) の溶液を、10分間にわたってゆっくりと加えた。得られた混合物を、同じ温度で30分間攪拌し、次に、HOAc (20 mL) でクエンチし、0℃までゆっくりと温めた。次に、DDQ (30 g、130 mmol) を少しずつ加え、得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) で希釈し、10%のNaOH (100 mL×2) および塩水 (100 mL) で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、(石油エーテル/EtOAc=80/1) で溶離されるシリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラムによって残渣を精製したところ、4, 6-ジクロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン (10. 2 g、37%の収率) が白色の固体として得られた。ESI-MS ( $m/z$ ): 299. 1 [M+1]<sup>+</sup>.

30

【0644】

工程6: 4-(6-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

脱気したジオキサンおよびH<sub>2</sub>O (3/1、80 mL) 中の4, 6-ジクロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン (10 g、33. 5 mmol) および3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イルボロン酸 (4. 72 g、33. 5 mmol) の溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1. 9 g、1. 6 mmol) およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10. 6 g、0. 1 mol) を加えた。フラスコを空にし、乾燥N<sub>2</sub>で3回バックフィルし、次に、80℃で2時間加熱した。室温に冷ました後、混合物を水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL×2) で抽出した。有機層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム (石油エーテル/EtOAc=30/1) によって精製したところ、4-(6-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)

40

50

ー3, 5-ジメチルイソオキサゾール(4.7 g、39%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-MS (m/z): 360.1 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 【0645】

工程7: 4-(6-クロロ-2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

DMF (50 mL) 中の4-(6-クロロ-2-(3-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール(5.0 g、13.9 mmol)の溶液に、NCS (2.4 g、18.1 mmol)を加え、混合物を45℃で2時間攪拌した。室温に冷ました後、EtOAc (200 mL)を加え、混合物を、水(100 mL×3)、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(100 mL×1)および塩水(200 mL)で洗浄した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルにおけるクロマトグラフィーカラム(石油エーテル/EtOAc=20/1)によって精製したところ、4-(6-クロロ-2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール(4.7 g、87%の収率)が白色の固体として得られた。ESI-MS (m/z): 394.1 [M+1]<sup>+</sup>.

10

#### 【0646】

工程8: (2S, 4S)-tert-ブチル4-(2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの合成

反応圧力容器に、4-(6-クロロ-2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール(600 mg、1.5 mmol)と、(2S, 4S)-tert-ブチル4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(または任意の他の好適に置換される第一級または第二級アミン、2.3 mmol)と、Et<sub>3</sub>N (230 mg、2.2 mmol)と、DMSO (5 mL)との混合物を充填し、蓋をして、マイクロ波反応器に入れ、135℃の外部温度で60分間照射した。室温に冷ました後、水(30 mL)を加え、混合物をEtOAc (30 mL×2)で抽出した。組み合わせられた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、分取TLC(石油エーテル/EtOAc=1/1)によって精製したところ、(2S, 4S)-tert-ブチル4-(2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(730 mg、84%の収率)が得られた。ESI-LCMS (m/z): 571.8 [M+1]<sup>+</sup>.

20

30

#### 【0647】

工程9: 4-クロロ-3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2S, 4S)-2-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノールHClの合成

MeOH (5 mL) 中の(2S, 4S)-tert-ブチル4-(2-(2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)フェニル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(730 mg、1.2 mmol)の溶液に、ジオキサン(5 mL)中4NのHClを加え、混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮したところ、4-クロロ-3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2S, 4S)-2-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル)フェノールHCl塩(750 mg、粗製、純度: 254 nmで93%)が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-LCMS (m/z): 427.9 [M+1]<sup>+</sup>.

40

#### 【0648】

工程10: 4-クロロ-3-(4-((2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-イルアミノ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレートの合成

50

ー 5-メチルピリミジン-2-イル) フェノールの合成

MeOH (10 mL) 中の 4-クロロ-3-(4-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチル-6-((2S, 4S)-2-メチルピペリジン-4-イルアミノ)ピリミジン-2-イル) フェノール HCl (工程 9 からの 400 mg の粗材料) の溶液に、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (450 mg、2.5 mmol)、AcOH (0.3 mL、5.2 mmol) および NaBH<sub>3</sub>CN (164 mg、2.5 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 16 時間加熱し、室温に冷まし、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (30 mL) のゆっくりとした添加によってクエンチし、次に、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣を、石油エーテル/EtOAc (4/1、15 mL × 2) を用いて研和したところ、4-クロロ-3-(4-(2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル) フェノール (220 mg、54%) が得られた。ESI-MS (m/z): 467.8 [M+1]<sup>+</sup>.

10

【0649】

工程 11: 2-(2-クロロ-5-((R)-オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-((2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-アミンの合成

THF (10 mL) 中の 4-クロロ-3-(4-(2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル) フェノール (110 mg、0.23 mmol) の溶液および (R)-オキシラン-2-イルメチル 3-ニトロベンゼンスルホネート (115 mg、0.44 mmol) を、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (153 mg、0.47 mmol) で処理し、混合物を 40 °C で 16 時間加熱し、水 (30 mL) で希釈し、混合物を EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。組み合わされた有機層を、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、2-(2-クロロ-5-((R)-オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-((2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-アミン (250 mg、粗製) が得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-MS (m/z): 523.9 [M+1]<sup>+</sup>.

20

30

【0650】

工程 12: (R)-1-(4-クロロ-3-(4-(2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチル-ピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル) フェノキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オール

MeOH (10 mL) 中の 2-(2-クロロ-5-((R)-オキシラン-2-イルメトキシ)フェニル)-N-((2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチルピペリジン-4-イル)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-4-アミン (125 mg、工程 11 からの粗材料) の溶液を、水 (3 mL) 中 40 重量% のジメチルアミン溶液で処理し、反応混合物を 40 °C で 2 時間攪拌し、次に、揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を分取 HPLC によって精製したところ、(R)-1-(4-クロロ-3-(4-(2S, 4S)-1-シクロプロピル-2-メチルピペリジン-4-イルアミノ)-6-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル) フェノキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールが白色の固体 (47 mg、71% の収率) として得られた。ESI-MS (m/z): 568.9 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、7.21 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.06-7.02 (m, 1H)、4.35-4.23 (m, 1H)、4.15-

40

50

4.08 (m, 1H)、4.07–4.01 (m, 1H)、3.99–3.94 (m, 1H)、3.20–3.12 (m, 1H)、2.60–2.40 (m, 2H)、2.37 (s, 3H)、2.35 (s, 6H)、2.23 (m, 3H)、2.12–2.03 (m, 2H)、2.01 (s, 3H)、1.72–1.57 (m, 2H)、1.50–1.35 (m, 1H)、1.29 (d,  $J=6.4$  Hz、2H)、0.75–0.60 (m, 2H)、0.56–0.47 (m, 1H)、0.40–0.30 (m, 1H)。

#### 【0651】

##### 生物学的アッセイ

一般的な材料。S-アデノシルメチオニン (SAM)、S-アデノシルホモシステイン (SAH)、ビシン、Tween 20、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ウシ皮膚ゼラチン (BSG)、酪酸ナトリウム、およびトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩溶液 (TCEP) を、可能な限り高いレベルの純度で Sigma-Aldrich から購入した。80 Ci/mmol の比活性を有する  $^3\text{H}$ -SAM を、American Radiolabeled Chemicals から購入した。384 ウェルストレプトアビジン Flashplate を、PerkinElmer から購入した。

10

#### 【0652】

##### 基質

ヒトヒストン H3 残基 16～30 を表すペプチドを、21<sup>st</sup> Century Biochemicals による N 末端リンカー親和性タグモチーフおよび C 末端アミドキャップを用いて合成した。ペプチドを、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、95% を超える純度になるまで精製し、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS) によって確認した。配列は、Biot-Ahx-PRKQLATKAARKSAP-アミドであり、26 位にモノメチル化アルギニンを含んでいた (配列番号 1)。

20

#### 【0653】

##### 分子生物学

ヒト CARM1 (PRMT4) (NM\_199141.1) 転写産物クローンを、CARM1 の Ala 2 に直接融合される FLAG タグ (MDYKDDDDK) (配列番号 2) をコードするフランキング 5' 配列および Ser 608 に直接融合されるヘキサ His 配列 (EGHHHHHH) (配列番号 3) をコードする 3' 配列を組み込む HEK 293 cDNA ライブラリーから増幅した。続いて、アミノ酸 539～561 の欠失を含むアイソフォーム 1 をコードする遺伝子配列を増幅し、pFastBacMam (Vivabiotech) へとサブクローニングした。

30

#### 【0654】

##### タンパク質発現

組み換えバキュロウイルスを、Bac-to-Bac キットの説明書 (Life Technologies) にしたがって生成した。タンパク質過剰発現を、8 mM の酪酸ナトリウムの存在下で、ウイルス ( $\text{MOI}=10$ ) で、 $1.3 \times 10^6$  個の細胞/ml の、指数関数的に増殖している HEK 293 F 細胞培養物を感染させることによって行った。感染を、37℃ で 48 時間行い、遠心分離によって採取し、精製のために -80℃ で貯蔵した。

40

#### 【0655】

##### タンパク質精製

発現された完全長ヒト Flag-および His タグ化 CARM1 タンパク質を、20 mM のトリス、150 mM の NaCl、5% のグリセロール、pH 7.8 を含有する緩衝液により平衡化された樹脂を用いて、抗 flag M2 親和性クロマトグラフィーによって細胞ペーストから精製した。カラムを、緩衝液 A 中の 500 mM の NaCl で洗浄し、Flag-CARM1-His を、緩衝液 A 中の 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の FLAG ペプチドで分離した。プールされた画分を、20 mM のトリス、150 mM の NaCl、5% のグリセロールおよび 1 mM の DTT、pH 7.8 中で透析した。回収されたタンパク質の純度は 94 であった。

50

## 【0656】

予測される翻訳

Flag-CARM1-His (配列番号4)

## 【化148】

MDYKDDDDKAAAAA AVGPGAGGAGSAVPGGAGPCATVSVFPGARLLTI  
 GDANGEIQRHAEQQALRLEV RAGPDSAGIALYSHEDVCVFKCSVSRETECSRVGKQS  
 FIITLGCNSVLIQFATPNDFCSFYNNILKTCRGHTLERSVFSERTEESSAVQYFQFYGYLS  
 QQQNMMQDYVRTGT YQRAILQNHTDFKDKIVLDVGC GSGILSFFAAQAGARKIYAV  
 EASTMAQHA EVLVKSNNLTDRIVVIPGKVEEVSLPEQVDIISEPMGYMLFNERMLES  
 YLHAKKYLKPSGNMFPTIGDVHILAPFTDEQLYMEQFTKANFWYQPSFHGVDLSALR  
 GAAVDEYFRQP VVDTFDIRILMAKSVKYTVNFLEAKEGDLHRIEIPFKFHMLHSGLV  
 HGLAFWFDVAFIGSIMTVWLSTAPTEPLTHWYQVRCLFQSPLFAKAGDTLSGTCLLI  
 ANKRQSYDISIVAQVDQTGSKSSNLLDLKNPFFRYTGTTSPPPGSHYTSPSENMWNT  
 GSTYNLSSGMAVAGMPTAYDLSSVIASGSSVGHNNLIPLGSSGAQGS GGGSTSAHYA  
 VNSQFTMGGPAISMASPMSIPTNTMHYGSEGH HHHHH

10

## 【0657】

20

ペプチド基質に対するCARM1酵素アッセイの一般的手順

アッセイは全て、使用当日に調製された、20mMのピシン(pH=7.6)、1mMのTCEP、0.005%のBSG、および0.002%のTween20からなる緩衝液中で行った。100%のDMSO(1ul)中の化合物を、384チャンネルヘッド(Thermo Scientific)が装着されたPlatamate Plusを用いて、ポリプロピレン384ウェルV底プレート(Greiner)中にスポッティングした。DMSO(1ul)を、最大シグナル対照のために列11、12、23、24、行A~Hに加え、公知の生成物であり、CARM1の阻害剤である1ulのSAHを、最小シグナル対照のために列11、12、23、24、行I~Pに加えた。CARM1酵素を含有する反応混液(cocktail)(40ul)を、Multidrop Combi (Thermo-Fisher)によって加えた。化合物を、CARM1とともに、室温で30分間インキュベートさせ、次に、反応を開始させるために、<sup>3</sup>H-SAMおよびペプチドを含有する反応混液(10ul)を加えた(最終容量=51ul)。成分の最終濃度は以下のとおりであった：CARM1は0.25nMであり、<sup>3</sup>H-SAMは30nMであり、ペプチドは250nMであり、最小シグナル対照ウェル中のSAHは1mMであり、DMSO濃度は2%であった。<sup>3</sup>H-SAMを、ペプチド基質へのその取り込みが検出されないレベルまで希釈する300uMの最終濃度まで非放射標識SAM(10ul)を加えることによって、アッセイを停止した。次に、384ウェルポリプロピレンプレート中の50ulの反応物を、384ウェルFlashplateに移し、ビオチン化ペプチドを、ストレプトアビジン表面に少なくとも1時間結合させてから、Biotek ELx405プレート洗浄装置において0.1%のTween20で1回洗浄した。次に、壊変毎分(dpm)として測定されるかあるいは、カウント毎分(cpm)と呼ばれる、Flashplate表面に結合された<sup>3</sup>H標識ペプチドの量を測定するために、PerkinElmer TopCountプレートリーダーにおいてプレートを読み取った。阻害%計算

30

40

## 【数1】

$$\text{阻害\%} = 100 - \left( \frac{dpm_{\text{compd}} - dpm_{\text{min}}}{dpm_{\text{max}} - dpm_{\text{min}}} \right) \times 100$$

ここで、dpm=壊変毎分、compd=アッセイウェル中のシグナル、minおよびmax

50

xはそれぞれ最小および最大シグナル対照である。

パラメーター I C 5 0 フィット

【数 2】

$$Y = \text{ボトム} + \frac{(\text{トップ}-\text{ボトム})}{(1 + (\frac{X}{IC_{50}})^{\text{ヒル係数}})}$$

ここで、トップおよびボトムは、通常、変動されるが、3パラメーターフィットではそれぞれ100または0に固定され得る。ヒル係数は、通常、変動されるが、3パラメーターフィットでは同様に1に固定され得る。Yは、阻害%であり、Xは、化合物濃度である。

10

【0658】

RKOメチル化アッセイ

RKO接着細胞を、ATCC（米国培養細胞系統保存機関（American Type Culture Collection））（Manassas, VA, USA）から購入した。DMEM/Glutamax培地、ペニシリンーストレプトマイシン、熱失活したウシ胎仔血清、0.05%のトリプシンおよびD-PBSを、Life Technologies（Grand Island, NY, USA）から購入した。Odysseyブロッキング緩衝液、800CWヤギ抗ウサギIgG（H+L）抗体、およびLicor Odyssey赤外線スキャナを、Licor Biosciences（Lincoln, NE, USA）から購入した。対称性ジメチルPABP1抗体を、Cell Signaling Technology（Danvers, MA, USA）から購入した。メタノールを、VWR（Franklin, MA, USA）から購入した。10%のTween 20を、KPL, Inc.（Gaithersburg, Maryland, USA）から購入した。パラホルムアルデヒド（PFA）を、EM Sciencesから購入した。DRAQ5を、Biostat Limited（Leicestershire, UK）から購入した。

20

【0659】

RKO接着細胞を、増殖培地（10% v/vの熱失活したウシ胎仔血清および100単位/mLのペニシリンーストレプトマイシンが補充されたDMEM/Glutamax培地）において維持し、5%のCO<sub>2</sub>下で、37℃で培養した。

30

【0660】

非対称性ジメチルPABP1およびDNA含量の検出のための細胞処理、In Cell Western（ICW）：RKO細胞を、ウェル当たり50μLで、ポリードーリンで被覆された384ウェル培養プレート（BD Biosciences 356697）に、30,000個の細胞/mLの濃度のアッセイ培地中で播種した。96ウェルソースプレートからの化合物（100nL）を、384ウェル細胞プレートに直接加えた。プレートを、37℃、5%のCO<sub>2</sub>で48時間インキュベートした。2日間のインキュベーションの後、プレートを、10分間にわたって培養器の外部で室温にし、ペーパータオルで吸い取って、細胞培地を除去した。50μLの8%のPFAを加えた後、Biotek EL406プレート洗浄装置を用いて上清を吸引することによって、細胞を室温で20分間固定した。次に、50μLの氷冷した100%のメタノールを、各ウェルに直接加えることによって細胞を透過処理し、室温で30分間インキュベートした。30分後、プレートを、Biotek EL406プレート洗浄装置に移し、ウェル当たり100μLの洗浄緩衝液（1×PBS）で2回洗浄した。次に、ウェル当たり60μLのOdysseyブロッキング緩衝液（0.1%のTween 20（v/v）を含むOdyssey緩衝液）を、各プレートに加え、室温で1時間インキュベートした。ブロッキング緩衝液を除去し、ウェル当たり20μLの一次抗体（0.1%のTween 20（v/v）を含むOdyssey緩衝液中で1：400に希釈された非対称性メチルPABP1）を加え、プレートを、4℃で一晩（16時間）インキュベートした。プレートを、ウェル当たり100μLの洗浄緩衝液で5回洗浄した。次に、ウェル当たり20μLの二次抗体

40

50

(1:800の800CWヤギ抗ウサギIgG(H+L)抗体、0.1%のTween 20(v/v)を含むOdysey緩衝液中の1:2000のDRAQ5)を加え、室温で1時間インキュベートした。プレートを、ウェル当たり100μLの洗浄緩衝液で5回、次に、ウェル当たり100μLの水で2回洗浄した。プレートを、室温で乾燥させ、次に、700nmおよび800nmの波長で積分強度を測定するLicor Odysey機械においてイメージングした。700および800チャンネルの両方を走査した。

計算。各ウェルの比率を、下式によって求めた。

【数3】

$$\left( \frac{\text{非対称性ジメチルPABP1 800nm値}}{\text{DRAQ5 700nm値}} \right)$$

10

【0661】

各プレートは、DMSOのみの処理(最小阻害)の14の対照ウェルならびに20μMの対照化合物で処理された最大阻害の14の対照ウェルを含んでいた。各対照タイプの比率値の平均を計算し、それを用いて、プレート中の各試験ウェルについての活性化パーセントを求めた。対照化合物を、20μMから開始して全部で9つの試験濃度に対してDMSO中で3倍に連続希釈した。

【0662】

阻害パーセントを求め、IC<sub>50</sub>曲線を、化合物の濃度につき3組のウェルを用いて作成した。

20

【数4】

$$\text{阻害パーセント} = 100 - \left( \left( \frac{(\text{最小阻害比}) - (\text{個別の試験のサンプル比})}{(\text{最小阻害比}) - (\text{最大阻害比})} \right) * 100 \right)$$

【0663】

ヒト骨髄腫細胞株増殖アッセイ

ヒト多発性骨髄腫細胞株NCI-H929(図1A)およびU266B1(図1B)を、14日間の増殖アッセイにおいて、様々な用量の304-1a(ミディアムグレーのデータ点)、23-3(薄い灰色のデータ点)、および113-3(黒色のデータ点)で処理した。実験の最後に、各細胞株について、異なる用量の304-1a、23-3、および113-3での総細胞数を測定した。以下に示されるように、試験された全ての化合物で、生化学的および細胞(PABP1me2a)ICW(In Cell Western)アッセイで見られる有効性と一致する有効性で、これらの細胞株の増殖が低減された。

30

【0664】

【表 1 9 7】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 1-1         | A                    | 300-1a | A                    |
| 2-1         | A                    | 301-1a | A                    |
| 3-1         | A                    | 302-1a | A                    |
| 4-1         | E                    | 303-1a | A                    |
| 5-1         | D                    | 304-1a | A                    |
| 6-1         | B                    | 305-1a | A                    |
| 7-1         | B                    | 306-1a | A                    |
| 8-1         | B                    | 307-1a | A                    |
| 9-1         | A                    | 308-1a | A                    |
| 10-1        | A                    | 309-1a | A                    |
| 11-1        | A                    | 310-1a | --                   |
| 12-1        | B                    | 311-1a | --                   |
| 13-1        | A                    | 312-1a | --                   |
| 14-1        | A                    | 313-1a | --                   |
| 15-1        | A                    | 314-1a | --                   |
| 16-1        | B                    | 315-1a | --                   |
| 17-1        | C                    | 316-1a | --                   |

10

20

【0 6 6 5】



【表 1 9 8】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 18-1        | A                    | 317-1a | --                   |
| 19-1        | A                    | 318-1a | --                   |
| 20-1        | A                    | 319-1a | --                   |
| 21-1        | B                    | 320-1a | --                   |
| 22-1        | A                    | 321-1a | --                   |
| 23-1        | B                    | 322-1a | --                   |
| 24-1        | A                    | 323-1a | --                   |
| 25-1        | A                    | 324-1a | --                   |
| 26-1        | A                    | 325-1a | --                   |
| 27-1        | B                    | 326-1a | --                   |
| 28-1        | B                    | 327-1a | --                   |
| 29-1        | A                    | 328-1a | --                   |
| 30-1        | B                    | 329-1a | --                   |
| 31-1        | B                    | 330-1a | --                   |
| 32-1        | A                    | 331-1a | A                    |
| 33-1        | A                    | 332-1a | A                    |
| 34-1        | A                    | 333-1a | B                    |
| 35-1        | B                    | 334-1a | A                    |
| 36-1        | A                    | 335-1a | A                    |
| 37-1        | A                    | 336-1a | B                    |
| 38-1        | B                    | 337-1a | B                    |
| 39-1        | B                    | 338-1a | A                    |
| 40-1        | B                    | 339-1a | A                    |
| 41-1        | A                    | 340-1a | A                    |
| 42-1        | A                    | 341-1a | A                    |
| 43-1        | B                    |        |                      |
| 44-1        | B                    |        |                      |
| 45-1        | A                    |        |                      |
| 46-1        | A                    |        |                      |
| 47-1        | B                    | 346-1a | B                    |
| 48-1        | A                    | 347-1a | B                    |
| 49-1        | A                    | 348-1a | B                    |
| 50-1        | A                    | 349-1a | B                    |
| 51-1        | B                    | 350-1a | A                    |
| 52-1        | B                    | 351-1a | A                    |
| 53-1        | A                    | 352-1a | A                    |
| 54-1        | B                    | 353-1a | B                    |
| 55-1        | A                    | 354-1a | B                    |
| 56-1        | A                    | 355-1a | A                    |
| 57-1        | A                    | 356-1a | A                    |
| 58-1        | B                    | 357-1a | B                    |
| 59-1        | A                    | 358-1a | A                    |
| 60-1        | A                    | 359-1a | A                    |
| 61-1        | C                    | 360-1a | B                    |
| 62-1        | A                    | 361-1a | B                    |
| 63-1        | B                    | 362-1a | A                    |
| 64-1        | A                    | 363-1a | B                    |
| 65-1        | B                    | 364-1a | B                    |
| 66-1        | B                    | 365-1a | B                    |
| 67-1        | B                    | 366-1a | A                    |
| 68-1        | B                    | 367-1a | A                    |

【0 6 6 6】

10

20

30

40

【表 1 9 9】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 69-1        | B                    | 368-1a | A                    |
| 70-1        | A                    | 369-1a | A                    |
| 71-1        | A                    | 370-1a | A                    |
| 72-1        | B                    | 371-1a | C                    |
| 73-1        | B                    | 372-1a | C                    |
| 74-1        | B                    | 373-1a | B                    |
| 75-1        | B                    | 374-1a | B                    |
| 1-2         | B                    | 375-1a | C                    |
| 2-2         | A                    | 376-1a | A                    |
| 3-2         | B                    | 377-1a | A                    |
| 4-2         | A                    | 378-1a | A                    |
| 5-2         | A                    | 379-1a | A                    |
| 6-2         | A                    | 380-1a | B                    |
| 7-2         | B                    | 381-1a | A                    |
| 8-2         | A                    | 382-1a | A                    |
| 9-2         | B                    | 383-1a | C                    |
| 10-2        | B                    | 384-1a | B                    |
| 11-2        | B                    | 385-1a | B                    |
| 12-2        | B                    | 386-1a | D                    |
| 13-2        | B                    | 387-1a | B                    |
| 14-2        | A                    | 388-1a | B                    |
| 15-2        | A                    | 389-1a | B                    |
| 16-2        | A                    | 390-1a | A                    |
| 1-1a        | A                    | 391-1a | A                    |
| 2-1a        | B                    | 392-1a | A                    |
| 3-1a        | A                    | 393-1a | B                    |
| 4-1a        | A                    | 394-1a | A                    |
| 5-1a        | A                    | 395-1a | B                    |
| 6-1a        | A                    | 396-1a | A                    |
| 7-1a        | A                    | 397-1a | A                    |
| 8-1a        | A                    | 398-1a | A                    |
| 9-1a        | A                    | 399-1a | B                    |
| 10-1a       | A                    | 400-1a | B                    |
| 11-1a       | A                    | 401-1a | B                    |
| 12-1a       | A                    | 402-1a | D                    |
| 13-1a       | A                    | 403-1a | D                    |
| 14-1a       | A                    | 404-1a | B                    |
| 15-1a       | A                    | 405-1a | B                    |
| 16-1a       | A                    | 406-1a | B                    |
| 17-1a       | A                    | 407-1a | B                    |
| 18-1a       | A                    | 408-1a | A                    |
| 19-1a       | A                    | 409-1a | B                    |
| 20-1a       | A                    | 410-1a | B                    |
| 21-1a       | A                    | 412-1a | A                    |

10

20

30

40

【表 200】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 22-1a       | B                    | 413-1a | B                    |
| 23-1a       | A                    | 414-1a | B                    |
| 24-1a       | B                    | 415-1a | A                    |
| 25-1a       | B                    | 416-1a | D                    |
| 26-1a       | C                    | 418-1a | B                    |
| 27-1a       | A                    | 419-1a | B                    |
| 28-1a       | A                    | 420-1a | B                    |
| 29-1a       | A                    | 421-1a | A                    |
| 30-1a       | A                    | 422-1a | A                    |
| 31-1a       | A                    | 423-1a | B                    |
| 32-1a       | A                    | 424-1a | A                    |
| 33-1a       | A                    | 425-1a | A                    |
| 34-1a       | A                    |        |                      |
| 35-1a       | A                    |        |                      |
| 36-1a       | A                    | 426-1a | B                    |
| 37-1a       | B                    | 427-1a | A                    |
| 38-1a       | A                    | 428-1a | B                    |
| 39-1a       | A                    | 429-1a | A                    |
| 40-1a       | A                    | 430-1a | B                    |
| 41-1a       | A                    | 431-1a | B                    |
| 42-1a       | A                    | 432-1a | B                    |
| 43-1a       | A                    | 433-1a | B                    |
| 44-1a       | A                    | 434-1a | A                    |
| 45-1a       | A                    | 435-1a | A                    |
| 46-1a       | B                    | 436-1a | A                    |
| 47-1a       | A                    | 437-1a | A                    |
| 48-1a       | C                    | 438-1a | B                    |
| 49-1a       | A                    | 439-1a | A                    |
| 50-1a       | A                    | 440-1a | A                    |
| 51-1a       | A                    | 441-1a | A                    |
| 52-1a       | B                    | 442-1a | A                    |
| 53-1a       | A                    | 443-1a | A                    |
| 54-1a       | A                    |        |                      |
| 55-1a       | A                    | 445-1a | A                    |
| 56-1a       | A                    | 446-1a | A                    |
| 57-1a       | A                    | 447-1a | A                    |
| 58-1a       | B                    | 448-1a | A                    |
| 59-1a       | A                    | 449-1a | A                    |
| 60-1a       | A                    | 450-1a | B                    |
| 61-1a       | A                    | 451-1a | B                    |
| 62-1a       | C                    | 452-1a | A                    |
| 63-1a       | C                    | 453-1a | B                    |
| 64-1a       | B                    | 454-1a | A                    |
| 65-1a       | B                    | 455-1a | A                    |
| 66-1a       | A                    | 456-1a | A                    |
| 67-1a       | A                    | 457-1a | A                    |
| 68-1a       | A                    | 458-1a | A                    |
| 69-1a       | A                    | 459-1a | B                    |
| 70-1a       | A                    | 460-1a | B                    |
| 71-1a       | A                    | 461-1a | A                    |
| 72-1a       | A                    | 462-1a | A                    |

【0668】

【表 2 0 1】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 73-1a       | B                    | 463-1a | A                    |
| 74-1a       | A                    | 464-1a | A                    |
| 75-1a       | A                    | 465-1a | A                    |
| 76-1a       | A                    | 466-1a | A                    |
| 77-1a       | A                    | 467-1a | A                    |
| 78-1a       | A                    | 468-1a | A                    |
| 79-1a       | A                    | 469-1a | A                    |
| 80-1a       | A                    | 470-1a | A                    |
| 81-1a       | A                    | 471-1a | A                    |
| 82-1a       | A                    | 472-1a | B                    |
| 83-1a       | B                    |        |                      |
| 84-1a       | A                    |        |                      |
| 85-1a       | A                    | 475-1a | A                    |
| 86-1a       | A                    |        |                      |
| 87-1a       | A                    |        |                      |
| 88-1a       | A                    | 478-1a | --                   |
| 89-1a       | A                    | 479-1a | --                   |
| 90-1a       | A                    | 480-1a | --                   |
| 91-1a       | A                    | 481-1a | --                   |
| 92-1a       | A                    | 482-1a | A                    |
| 93-1a       | A                    | 483-1a | A                    |
| 94-1a       | A                    | 484-1a | A                    |
| 95-1a       | A                    | 485-1a | A                    |
| 96-1a       | A                    | 486-1a | A                    |
| 97-1a       | A                    | 487-1a | A                    |
| 98-1a       | A                    | 488-1a | A                    |
| 99-1a       | A                    | 489-1a | A                    |
| 100-1a      | A                    | 490-1a | A                    |
| 101-1a      | A                    | 491-1a | A                    |
| 102-1a      | A                    | 492-1a | A                    |
| 103-1a      | A                    | 493-1a | A                    |
| 104-1a      | A                    | 494-1a | B                    |
| 105-1a      | A                    | 495-1a | A                    |
| 106-1a      | A                    | 496-1a | A                    |
| 107-1a      | A                    | 497-1a | B                    |
| 108-1a      | A                    | 498-1a | A                    |
| 109-1a      | A                    | 499-1a | A                    |
| 110-1a      | A                    | 500-1a | A                    |
| 111-1a      | A                    | 501-1a | A                    |
| 112-1a      | A                    | 502-1a | A                    |
| 113-1a      | D                    | 503-1a | A                    |
| 114-1a      | A                    | 504-1a | A                    |
| 115-1a      | A                    | 505-1a | A                    |
| 116-1a      | A                    | 506-1a | A                    |
| 117-1a      | A                    | 507-1a | A                    |
| 118-1a      | A                    | 508-1a | A                    |
| 119-1a      | A                    | 509-1a | B                    |
| 120-1a      | A                    | 510-1a | A                    |
| 121-1a      | A                    | 511-1a | A                    |
| 122-1a      | C                    | 512-1a | A                    |
| 123-1a      | B                    | 513-1a | A                    |

【0 6 6 9】

【表 2 0 2】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 124-1a      | A                    | 514-1a | A                    |
| 125-1a      | A                    | 515-1a | B                    |
| 126-1a      | A                    | 516-1a | A                    |
| 127-1a      | A                    | 517-1a | A                    |
| 128-1a      | B                    | 518-1a | B                    |
| 129-1a      | A                    | 519-1a | A                    |
| 130-1a      | B                    | 520-1a | B                    |
| 131-1a      | A                    | 521-1a | A                    |
| 132-1a      | A                    | 522-1a | A                    |
| 133-1a      | A                    | 523-1a | B                    |
| 134-1a      | A                    | 524-1a | A                    |
| 135-1a      | A                    | 525-1a | A                    |
| 136-1a      | A                    | 526-1a | A                    |
| 137-1a      | A                    | 527-1a | B                    |
| 138-1a      | A                    | 528-1a | A                    |
| 139-1a      | A                    | 529-1a | A                    |
| 140-1a      | A                    | 530-1a | B                    |
| 141-1a      | A                    | 531-1a | A                    |
| 142-1a      | A                    | 532-1a | B                    |
| 143-1a      | A                    | 533-1a | B                    |
| 144-1a      | A                    | 534-1a | B                    |
| 145-1a      | A                    | 535-1a | B                    |
| 146-1a      | A                    | 536-1a | A                    |
| 147-1a      | A                    | 537-1a | A                    |
| 148-1a      | A                    | 538-1a | A                    |
| 149-1a      | A                    | 539-1a | B                    |
| 150-1a      | A                    | 540-1a | B                    |
| 151-1a      | A                    | 541-1a | A                    |
| 152-1a      | A                    | 542-1a | A                    |
| 153-1a      | A                    | 543-1a | A                    |
| 154-1a      | A                    | 544-1a | A                    |
| 155-1a      | A                    | 545-1a | B                    |
| 156-1a      | A                    | 546-1a | B                    |
| 157-1a      | A                    | 547-1a | B                    |
| 158-1a      | B                    | 548-1a | A                    |
| 159-1a      | A                    | 549-1a | A                    |
| 160-1a      | A                    | 550-1a | B                    |
| 161-1a      | A                    | 551-1a | B                    |
| 162-1a      | A                    | 552-1a | B                    |
| 163-1a      | A                    | 553-1a | B                    |
| 164-1a      | A                    | 554-1a | B                    |
| 165-1a      | A                    | 555-1a | B                    |
| 166-1a      | A                    | 556-1a | B                    |
| 167-1a      | A                    | 557-1a | B                    |
| 168-1a      | A                    | 558-1a | A                    |
| 169-1a      | A                    | 559-1a | A                    |
| 170-1a      | A                    | 560-1a | A                    |
| 171-1a      | A                    | 561-1a | A                    |
| 172-1a      | A                    | 562-1a | A                    |
| 173-1a      | A                    | 563-1a | A                    |
| 174-1a      | A                    | 564-1a | A                    |

【0 6 7 0】

【表 2 0 3】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 175-1a      | A                    | 565-1a | A                    |
| 176-1a      | A                    | 566-1a | A                    |
| 177-1a      | A                    | 567-1a | A                    |
| 178-1a      | A                    | 568-1a | A                    |
| 179-1a      | A                    | 569-1a | A                    |
| 180-1a      | B                    | 570-1a | A                    |
| 181-1a      | A                    | 571-1a | A                    |
| 182-1a      | A                    | 572-1a | A                    |
| 183-1a      | A                    | 573-1a | A                    |
| 184-1a      | A                    | 574-1a | A                    |
| 185-1a      | A                    | 575-1a | A                    |
| 186-1a      | A                    | 576-1a | A                    |
| 187-1a      | A                    | 577-1a | A                    |
| 188-1a      | A                    | 578-1a | A                    |
| 189-1a      | A                    | 579-1a | A                    |
| 190-1a      | A                    | 580-1a | A                    |
| 191-1a      | A                    | 581-1a | A                    |
| 192-1a      | A                    | 582-1a | B                    |
| 193-1a      | A                    | 583-1a | B                    |
| 194-1a      | A                    | 584-1a | B                    |
| 195-1a      | A                    | 585-1a | B                    |
| 196-1a      | A                    | 586-1a | B                    |
| 197-1a      | A                    | 587-1a | B                    |
| 198-1a      | A                    | 588-1a | B                    |
| 199-1a      | A                    | 589-1a | B                    |
| 200-1a      | A                    | 590-1a | B                    |
| 201-1a      | A                    | 591-1a | B                    |
| 202-1a      | A                    | 592-1a | B                    |
| 203-1a      | A                    | 593-1a | B                    |
| 204-1a      | A                    | 594-1a | B                    |
| 205-1a      | A                    | 595-1a | B                    |
| 206-1a      | A                    | 596-1a | B                    |
| 207-1a      | A                    | 597-1a | B                    |
| 208-1a      | A                    | 598-1a | B                    |
| 209-1a      | A                    | 599-1a | B                    |
| 210-1a      | A                    | 600-1a | B                    |
| 211-1a      | A                    | 601-1a | B                    |
| 212-1a      | A                    | 602-1a | B                    |
| 213-1a      | B                    | 603-1a | C                    |
| 214-1a      | B                    | 604-1a | C                    |
| 215-1a      | A                    | 605-1a | C                    |
| 216-1a      | A                    | 606-1a | C                    |
| 217-1a      | A                    | 607-1a | D                    |
| 218-1a      | A                    | 608-1a | D                    |
| 219-1a      | A                    | 609-1a | A                    |
| 220-1a      | A                    | 610-1a | A                    |
| 221-1a      | A                    | 611-1a | A                    |
| 222-1a      | B                    | 612-1a | A                    |
| 223-1a      | C                    | 613-1a | A                    |
| 224-1a      | A                    | 614-1a | A                    |
| 225-1a      | A                    | 615-1a | A                    |

【0 6 7 1】

【表 2 0 4】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 226-1a      | A                    | 616-1a | A                    |
| 227-1a      | A                    | 617-1a | A                    |
| 228-1a      | A                    | 618-1a | A                    |
| 229-1a      | A                    | 619-1a | A                    |
| 230-1a      | A                    | 620-1a | A                    |
| 231-1a      | A                    | 621-1a | A                    |
| 232-1a      | A                    | 622-1a | A                    |
| 233-1a      | A                    | 623-1a | A                    |
| 234-1a      | A                    | 624-1a | A                    |
| 235-1a      | A                    | 625-1a | B                    |
| 236-1a      | A                    | 626-1a | C                    |
| 237-1a      | A                    | 627-1a | B                    |
| 238-1a      | A                    | 628-1a | B                    |
| 239-1a      | A                    | 629-1a | B                    |
| 240-1a      | A                    | 630-1a | B                    |
| 241-1a      | A                    | 631-1a | C                    |
| 242-1a      | A                    | 632-1a | A                    |
| 243-1a      | A                    |        |                      |
| 244-1a      | A                    |        |                      |
| 245-1a      | A                    | 635-1a | C                    |
| 246-1a      | A                    | 636-1a | B                    |
| 247-1a      | A                    | 637-1a | B                    |
| 248-1a      | A                    | 638-1a | B                    |
| 249-1a      | A                    | 639-1a | B                    |
| 250-1a      | A                    | 640-1a | B                    |
| 251-1a      | A                    | 641-1a | B                    |
| 252-1a      | A                    | 642-1a | C                    |
| 253-1a      | A                    | 643-1a | C                    |
| 254-1a      | A                    | 644-1a | A                    |
| 255-1a      | A                    | 645-1a | C                    |
| 256-1a      | A                    | 646-1a | B                    |
| 257-1a      | A                    | 647-1a | B                    |
| 258-1a      | A                    | 648-1a | B                    |
| 259-1a      | A                    | 649-1a | B                    |
| 260-1a      | A                    | 650-1a | B                    |
| 261-1a      | A                    | 651-1a | B                    |
| 262-1a      | A                    | 652-1a | A                    |
| 263-1a      | A                    | 653-1a | C                    |
| 264-1a      | A                    | 654-1a | B                    |
| 265-1a      | A                    | 655-1a | B                    |
| 266-1a      | A                    | 656-1a | B                    |
| 267-1a      | A                    | 657-1a | A                    |
| 268-1a      | A                    | 658-1a | A                    |
| 269-1a      | A                    | 659-1a | B                    |
| 270-1a      | A                    | 660-1a | C                    |
| 271-1a      | A                    | 661-1a | B                    |
| 272-1a      | A                    | 662-1a | B                    |
| 273-1a      | A                    | 663-1a | B                    |
| 274-1a      | A                    | 664-1a | B                    |
| 275-1a      | A                    | 665-1a | A                    |
| 276-1a      | A                    | 666-1a | B                    |

【0 6 7 2】

【表 205】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |        |                      |
|-------------|----------------------|--------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #      | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 277-1a      | A                    | 667-1a | B                    |
| 278-1a      | A                    | 668-1a | B                    |
| 279-1a      | A                    | 669-1a | A                    |
| 280-1a      | A                    | 670-1a | B                    |
| 281-1a      | A                    | 671-1a | B                    |
| 282-1a      | A                    | 672-1a | B                    |
| 283-1a      | A                    | 673-1a | B                    |
| 284-1a      | A                    | 674-1a | B                    |
| 285-1a      | A                    | 675-1a | B                    |
| 286-1a      | A                    | 676-1a | C                    |
| 287-1a      | A                    | 677-1a | E                    |
| 288-1a      | A                    | 678-1a | B                    |
| 289-1a      | A                    | 679-1a | C                    |
| 290-1a      | A                    | 680-1a | B                    |
| 291-1a      | A                    | 681-1a | C                    |
| 292-1a      | A                    | 682-1a | A                    |
| 293-1a      | A                    | 683-1a | B                    |
| 294-1a      | A                    | 684-1a | C                    |
| 295-1a      | A                    | 685-1a | C                    |
| 296-1a      | A                    | 686-1a | B                    |
| 297-1a      | A                    | 687-1a | B                    |
| 298-1a      | A                    |        |                      |
| 299-1a      | A                    |        |                      |
|             |                      |        |                      |
| 1-3         | A                    | 151-3  | A                    |
| 2-3         | A                    | 152-3  | A                    |
| 3-3         | A                    | 153-3  | A                    |
| 4-3         | A                    | 154-3  | A                    |
| 5-3         | A                    | 155-3  | A                    |
| 6-3         | A                    | 156-3  | A                    |
| 7-3         | A                    | 157-3  | A                    |
| 8-3         | A                    | 158-3  | A                    |
| 9-3         | A                    | 159-3  | A                    |
| 10-3        | A                    | 160-3  | A                    |
| 11-3        | A                    | 161-3  | A                    |
| 12-3        | A                    | 162-3  | A                    |
| 13-3        | A                    | 163-3  | A                    |
| 14-3        | A                    | 164-3  | A                    |
| 15-3        | A                    | 165-3  | B                    |
| 16-3        | A                    | 166-3  | B                    |
| 17-3        | A                    | 167-3  | A                    |
| 18-3        | A                    | 168-3  | A                    |
| 19-3        | A                    | 169-3  | A                    |
| 20-3        | A                    | 170-3  | A                    |
| 21-3        | A                    | 171-3  | A                    |
| 22-3        | A                    | 172-3  | A                    |
| 23-3        | A                    | 173-3  | A                    |
| 24-3        | A                    | 174-3  | A                    |
| 25-3        | A                    | 175-3  | A                    |
| 26-3        | A                    | 176-3  | A                    |
| 27-3        | A                    | 177-3  | A                    |

【0673】



【表 2 0 6】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |       |                      |
|-------------|----------------------|-------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #     | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 28-3        | A                    | 178-3 | A                    |
| 29-3        | A                    | 179-3 | A                    |
| 30-3        | A                    | 180-3 | A                    |
| 31-3        | A                    | 181-3 | A                    |
| 32-3        | A                    | 182-3 | A                    |
| 33-3        | A                    | 183-3 | A                    |
| 34-3        | A                    | 184-3 | A                    |
| 35-3        | A                    | 185-3 | A                    |
| 36-3        | A                    | 186-3 | A                    |
| 37-3        | A                    | 187-3 | A                    |
| 38-3        | A                    | 188-3 | A                    |
| 39-3        | A                    | 189-3 | A                    |
| 40-3        | A                    | 190-3 | A                    |
| 41-3        | A                    | 191-3 | A                    |
| 42-3        | A                    | 192-3 | A                    |
| 43-3        | A                    | 193-3 | B                    |
| 44-3        | A                    | 194-3 | A                    |
| 45-3        | A                    | 195-3 | A                    |
| 46-3        | A                    | 196-3 | A                    |
| 47-3        | A                    | 197-3 | A                    |
| 48-3        | A                    | 198-3 | A                    |
| 49-3        | A                    | 199-3 | A                    |
| 50-3        | B                    | 200-3 | A                    |
| 51-3        | B                    | 201-3 | A                    |
| 52-3        | B                    | 202-3 | A                    |
| 53-3        | A                    | 203-3 | A                    |
| 54-3        | A                    | 204-3 | A                    |
| 55-3        | A                    | 205-3 | A                    |
| 56-3        | A                    | 206-3 | A                    |
| 57-3        | A                    | 207-3 | A                    |
| 58-3        | A                    | 208-3 | A                    |
| 59-3        | A                    | 209-3 | A                    |
| 60-3        | A                    | 210-3 | A                    |
| 61-3        | A                    | 211-3 | A                    |
| 62-3        | A                    | 212-3 | A                    |
| 63-3        | A                    | 213-3 | A                    |
| 64-3        | A                    | 214-3 | A                    |
| 65-3        | A                    | 215-3 | A                    |
| 66-3        | A                    | 216-3 | A                    |
| 67-3        | A                    | 217-3 | A                    |
| 68-3        | A                    | 218-3 | A                    |
| 69-3        | A                    | 219-3 | A                    |
| 70-3        | A                    | 220-3 | A                    |
| 71-3        | A                    | 221-3 | A                    |
| 72-3        | A                    | 222-3 | A                    |
| 73-3        | A                    | 223-3 | A                    |
| 74-3        | A                    | 224-3 | A                    |
| 75-3        | A                    | 225-3 | A                    |
| 76-3        | A                    | 226-3 | A                    |
| 77-3        | A                    | 227-3 | A                    |
| 78-3        | B                    | 228-3 | A                    |

【0 6 7 4】

【表 2 0 7】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |       |                      |
|-------------|----------------------|-------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #     | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 79-3        | D                    | 229-3 | A                    |
| 80-3        | B                    | 230-3 | A                    |
| 81-3        | C                    | 231-3 | A                    |
| 82-3        | A                    | 232-3 | A                    |
| 83-3        | A                    | 233-3 | A                    |
| 84-3        | A                    | 234-3 | A                    |
| 85-3        | A                    | 235-3 | A                    |
| 86-3        | A                    | 236-3 | A                    |
| 87-3        | A                    | 237-3 | A                    |
| 88-3        | A                    | 238-3 | A                    |
| 89-3        | A                    | 239-3 | A                    |
| 90-3        | A                    | 240-3 | A                    |
| 91-3        | A                    | 241-3 | A                    |
| 92-3        | A                    | 242-3 | A                    |
| 93-3        | A                    | 243-3 | A                    |
| 94-3        | A                    | 244-3 | A                    |
| 95-3        | A                    | 245-3 | A                    |
| 96-3        | A                    | 246-3 | A                    |
| 97-3        | A                    | 247-3 | A                    |
| 98-3        | A                    | 248-3 | A                    |
| 99-3        | A                    | 249-3 | A                    |
| 100-3       | A                    | 250-3 | A                    |
| 101-3       | A                    | 251-3 | A                    |
| 102-3       | A                    | 252-3 | A                    |
| 103-3       | A                    | 253-3 | A                    |
| 104-3       | A                    | 254-3 | A                    |
| 105-3       | A                    | 255-3 | A                    |
| 106-3       | A                    | 256-3 | A                    |
| 107-3       | D                    | 257-3 | A                    |
| 108-3       | A                    | 258-3 | A                    |
| 109-3       | A                    | 259-3 | A                    |
| 110-3       | A                    | 260-3 | A                    |
| 111-3       | A                    | 261-3 | A                    |
| 112-3       | A                    | 262-3 | B                    |
| 113-3       | A                    | 263-3 | A                    |
| 114-3       | A                    | 264-3 | A                    |
| 115-3       | A                    | 265-3 | A                    |
| 116-3       | A                    | 266-3 | A                    |
| 117-3       | A                    | 267-3 | A                    |
| 118-3       | A                    | 268-3 | A                    |
| 119-3       | A                    | 269-3 | A                    |
| 120-3       | A                    | 270-3 | A                    |
| 121-3       | A                    | 271-3 | -                    |
| 122-3       | A                    | 272-3 | A                    |
| 123-3       | B                    | 273-3 | A                    |
| 124-3       | A                    | 274-3 | A                    |
| 125-3       | A                    | 275-3 | A                    |
| 126-3       | A                    | 276-3 | A                    |
| 127-3       | A                    | 277-3 | A                    |
| 128-3       | A                    | 278-3 | A                    |
| 129-3       | A                    | 279-3 | A                    |

【0 6 7 5】

【表 208】

| 表3. 生化学的有効性 |                      |       |                      |
|-------------|----------------------|-------|----------------------|
| #           | 生化学的IC <sub>50</sub> | #     | 生化学的IC <sub>50</sub> |
| 130-3       | A                    | 280-3 | A                    |
| 131-3       | A                    | 281-3 | A                    |
| 132-3       | A                    | 282-3 | A                    |
| 133-3       | A                    | 283-3 | A                    |
| 134-3       | A                    | 284-3 | A                    |
| 135-3       | A                    | 285-3 | A                    |
| 136-3       | A                    | 286-3 | A                    |
| 137-3       | A                    | 287-3 | A                    |
| 138-3       | A                    | 288-3 | A                    |
| 139-3       | A                    | 289-3 | A                    |
| 140-3       | A                    | 290-3 | A                    |
| 141-3       | A                    | 291-3 | A                    |
| 142-3       | A                    | 292-3 | A                    |
| 143-3       | A                    | 293-3 | A                    |
| 144-3       | A                    | 294-3 | A                    |
| 145-3       | A                    | 295-3 | A                    |
| 146-3       | A                    | 296-3 | A                    |
| 147-3       | A                    | 297-3 | A                    |
| 148-3       | A                    |       |                      |
| 149-3       | A                    |       |                      |
| 150-3       | A                    |       |                      |

生化学的有効性のための分類コード:

A: IC<sub>50</sub> < 0.1 μM

B: 0.1 μM ≤ IC<sub>50</sub> < 1 μM

C: 1 μM ≤ IC<sub>50</sub> < 3 μM

D: 3 μM ≤ IC<sub>50</sub> < 10 μM

E: 10 μM < IC<sub>50</sub>

【0676】

10

20

【表 2 0 9】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 3-1       | B                  | 300-1a | A                  |
| 26-1      | C                  | 301-1a | B                  |
| 33-1      | A                  | 302-1a | A                  |
| 40-1      | B                  | 303-1a | A                  |
| 41-1      | C                  | 304-1a | A                  |
| 51-1      | C                  | 305-1a | A                  |
| 52-1      | C                  | 306-1a | A                  |
| 70-1      | C                  | 307-1a | C                  |
| 1-1a      | A                  | 308-1a | A                  |
| 2-1a      | C                  | 309-1a | A                  |
| 3-1a      | C                  | 310-1a | --                 |
| 4-1a      | C                  | 311-1a | --                 |
| 5-1a      | C                  | 312-1a | --                 |
| 6-1a      | A                  | 313-1a | --                 |
| 7-1a      | C                  | 314-1a | --                 |
| 8-1a      | C                  | 315-1a | --                 |
| 9-1a      | B                  | 316-1a | --                 |
| 10-1a     | C                  | 317-1a | --                 |
| 11-1a     | B                  | 318-1a | --                 |
| 12-1a     | C                  | 319-1a | --                 |
| 13-1a     | B                  | 320-1a | --                 |
| 14-1a     | C                  | 321-1a | --                 |
| 15-1a     | C                  | 322-1a | --                 |
| 16-1a     | B                  | 323-1a | --                 |
| 17-1a     | A                  | 324-1a | --                 |
| 18-1a     | A                  | 325-1a | --                 |
| 19-1a     | C                  | 326-1a | --                 |
| 20-1a     | B                  | 327-1a | --                 |
| 21-1a     | B                  | 328-1a | --                 |
| 22-1a     | C                  | 329-1a | --                 |
| 23-1a     | C                  | 330-1a | --                 |
| 24-1a     | C                  | 331-1a | B                  |
| 25-1a     | C                  | 332-1a | C                  |
| 26-1a     | C                  | 333-1a | C                  |
| 27-1a     | C                  | 334-1a | C                  |
| 28-1a     | A                  | 335-1a | B                  |
| 29-1a     | C                  | 336-1a | C                  |
| 30-1a     | A                  | 337-1a | B                  |
| 31-1a     | B                  | 338-1a | C                  |
| 32-1a     | C                  | 339-1a | C                  |
| 33-1a     | B                  | 340-1a | C                  |
| 34-1a     | A                  | 341-1a | C                  |
| 35-1a     | B                  | 346-1a | C                  |
| 36-1a     | C                  | 347-1a | C                  |
| 37-1a     | C                  | 348-1a | C                  |
| 38-1a     | B                  | 349-1a | C                  |
| 39-1a     | B                  | 350-1a | C                  |
| 40-1a     | C                  | 351-1a | B                  |

【 0 6 7 7 】

【表 2 1 0】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 41-1a     | C                  | 352-1a | C                  |
| 42-1a     | C                  | 353-1a | C                  |
| 43-1a     | C                  | 354-1a | C                  |
| 44-1a     | B                  | 355-1a | C                  |
| 45-1a     | A                  | 356-1a | C                  |
| 46-1a     | C                  | 357-1a | C                  |
| 47-1a     | A                  | 358-1a | C                  |
| 48-1a     | C                  | 359-1a | C                  |
| 49-1a     | B                  | 360-1a | C                  |
| 50-1a     | A                  | 361-1a | C                  |
| 51-1a     | C                  | 364-1a | C                  |
| 52-1a     | C                  | 365-1a | C                  |
| 53-1a     | C                  | 366-1a | C                  |
| 54-1a     | A                  | 367-1a | B                  |
| 55-1a     | A                  | 368-1a | A                  |
| 56-1a     | A                  | 369-1a | C                  |
| 57-1a     | C                  | 370-1a | B                  |
| 58-1a     | B                  | 371-1a | C                  |
| 59-1a     | C                  | 372-1a | C                  |
| 60-1a     | C                  | 373-1a | C                  |
| 61-1a     | C                  | 374-1a | C                  |
| 62-1a     | C                  | 375-1a | C                  |
| 63-1a     | C                  | 376-1a | B                  |
| 64-1a     | C                  | 377-1a | C                  |
| 65-1a     | C                  | 378-1a | C                  |
| 66-1a     | A                  | 379-1a | C                  |
| 67-1a     | C                  | 380-1a | C                  |
| 68-1a     | B                  |        |                    |
| 69-1a     | C                  |        |                    |
| 70-1a     | A                  |        |                    |
| 71-1a     | A                  |        |                    |
| 72-1a     | A                  |        |                    |
| 73-1a     | C                  |        |                    |
| 74-1a     | B                  |        |                    |
| 75-1a     | A                  | 382-1a | C                  |
| 76-1a     | C                  | 383-1a | C                  |
| 77-1a     | A                  | 384-1a | C                  |
| 78-1a     | B                  | 385-1a | C                  |
| 79-1a     | A                  | 386-1a | C                  |
| 80-1a     | C                  | 387-1a | C                  |
| 81-1a     | A                  | 388-1a | C                  |
| 82-1a     | A                  | 389-1a | C                  |
| 83-1a     | C                  | 390-1a | B                  |
| 84-1a     | A                  | 391-1a | C                  |
| 85-1a     | A                  | 392-1a | B                  |
| 86-1a     | B                  | 393-1a | C                  |
| 87-1a     | A                  | 394-1a | A                  |
| 88-1a     | A                  | 395-1a | C                  |
| 89-1a     | A                  | 396-1a | C                  |

【 0 6 7 8 】

【表 2 1 1】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 90-1a     | A                  | 397-1a | C                  |
| 91-1a     | A                  | 398-1a | C                  |
| 92-1a     | A                  | 399-1a | C                  |
| 93-1a     | A                  | 400-1a | B                  |
| 94-1a     | A                  | 401-1a | C                  |
| 95-1a     | C                  | 402-1a | C                  |
| 96-1a     | A                  | 403-1a | C                  |
| 97-1a     | A                  | 404-1a | C                  |
| 98-1a     | A                  | 405-1a | C                  |
| 99-1a     | A                  | 406-1a | B                  |
| 100-1a    | B                  | 407-1a | C                  |
| 101-1a    | A                  | 408-1a | B                  |
| 102-1a    | A                  | 409-1a | C                  |
| 103-1a    | A                  | 410-1a | B                  |
| 104-1a    | A                  | 411-1a | --                 |
| 105-1a    | B                  | 412-1a | C                  |
| 106-1a    | B                  | 413-1a | C                  |
| 107-1a    | A                  | 414-1a | C                  |
| 108-1a    | A                  | 415-1a | C                  |
| 109-1a    | C                  | 416-1a | C                  |
| 110-1a    | B                  | 417-1a | A                  |
| 111-1a    | B                  | 418-1a | C                  |
| 112-1a    | C                  | 419-1a | C                  |
| 113-1a    | C                  | 420-1a | B                  |
| 114-1a    | C                  | 421-1a | B                  |
| 115-1a    | A                  | 422-1a | C                  |
| 116-1a    | B                  | 423-1a | C                  |
| 117-1a    | C                  | 424-1a | C                  |
| 118-1a    | A                  | 425-1a | C                  |
| 119-1a    | A                  | 426-1a | C                  |
| 120-1a    | A                  | 427-1a | A                  |
| 121-1a    | A                  | 428-1a | C                  |
| 122-1a    | C                  | 429-1a | C                  |
| 123-1a    | B                  | 430-1a | C                  |
| 124-1a    | B                  | 431-1a | C                  |
| 125-1a    | A                  | 432-1a | C                  |
| 126-1a    | B                  | 433-1a | B                  |
| 127-1a    | A                  | 434-1a | A                  |
| 128-1a    | B                  | 435-1a | C                  |
| 129-1a    | C                  | 436-1a | A                  |
| 130-1a    | C                  | 437-1a | B                  |
| 131-1a    | A                  | 438-1a | C                  |
| 132-1a    | A                  | 439-1a | B                  |
| 133-1a    | A                  | 440-1a | C                  |
| 134-1a    | A                  | 441-1a | B                  |
| 135-1a    | A                  | 442-1a | C                  |
| 136-1a    | A                  | 443-1a | C                  |
| 137-1a    | A                  |        |                    |
|           |                    | 445-1a | C                  |

【表 2 1 2】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 139-1a    | A                  | 446-1a | A                  |
| 140-1a    | A                  | 447-1a | C                  |
| 141-1a    | A                  | 448-1a | A                  |
| 142-1a    | A                  | 449-1a | A                  |
| 143-1a    | A                  | 450-1a | C                  |
| 144-1a    | A                  | 451-1a | C                  |
| 145-1a    | B                  | 452-1a | C                  |
| 146-1a    | A                  | 453-1a | B                  |
| 147-1a    | A                  | 454-1a | B                  |
| 148-1a    | A                  | 455-1a | A                  |
| 149-1a    | A                  | 456-1a | A                  |
| 150-1a    | B                  | 457-1a | C                  |
| 151-1a    | A                  | 458-1a | A                  |
| 152-1a    | A                  | 459-1a | C                  |
| 153-1a    | A                  | 460-1a | C                  |
| 154-1a    | A                  | 461-1a | C                  |
| 155-1a    | A                  | 462-1a | C                  |
| 156-1a    | B                  | 463-1a | A                  |
| 157-1a    | A                  | 464-1a | A                  |
| 158-1a    | B                  | 465-1a | A                  |
| 159-1a    | C                  | 466-1a | A                  |
| 160-1a    | C                  | 467-1a | A                  |
| 161-1a    | A                  | 468-1a | B                  |
| 162-1a    | A                  | 469-1a | B                  |
| 163-1a    | A                  | 470-1a | A                  |
| 164-1a    | A                  | 471-1a | A                  |
| 165-1a    | A                  | 472-1a | C                  |
| 166-1a    | A                  |        |                    |
| 167-1a    | A                  |        |                    |
| 168-1a    | A                  | 475-1a | B                  |
| 169-1a    | A                  |        |                    |
| 170-1a    | A                  |        |                    |
| 171-1a    | A                  | 478-1a | --                 |
| 172-1a    | A                  | 479-1a | --                 |
| 173-1a    | A                  | 480-1a | --                 |
| 174-1a    | A                  | 481-1a | --                 |
| 175-1a    | B                  | 482-1a | A                  |
| 176-1a    | A                  | 483-1a | A                  |
| 177-1a    | B                  | 484-1a | A                  |
| 178-1a    | C                  | 485-1a | A                  |
| 179-1a    | A                  | 486-1a | A                  |
| 180-1a    | C                  | 487-1a | A                  |
| 181-1a    | A                  | 488-1a | A                  |
| 182-1a    | A                  | 489-1a | A                  |
| 183-1a    | A                  | 490-1a | A                  |
| 184-1a    | A                  | 491-1a | A                  |
| 185-1a    | A                  | 492-1a | A                  |
| 186-1a    | A                  | 493-1a | A                  |
| 187-1a    | A                  | 494-1a | A                  |

【表 2 1 3】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 188-1a    | A                  | 495-1a | A                  |
| 189-1a    | A                  | 496-1a | A                  |
| 190-1a    | A                  | 497-1a | A                  |
| 191-1a    | A                  | 498-1a | A                  |
| 192-1a    | A                  | 499-1a | A                  |
| 193-1a    | A                  | 500-1a | A                  |
| 194-1a    | A                  | 501-1a | A                  |
| 195-1a    | A                  | 502-1a | A                  |
| 196-1a    | A                  | 503-1a | A                  |
| 197-1a    | A                  | 504-1a | A                  |
| 198-1a    | A                  | 505-1a | A                  |
| 199-1a    | A                  | 506-1a | A                  |
| 200-1a    | A                  | 507-1a | A                  |
| 201-1a    | A                  | 508-1a | A                  |
| 202-1a    | A                  | 509-1a | B                  |
| 203-1a    | A                  | 510-1a | B                  |
| 204-1a    | A                  | 511-1a | B                  |
| 205-1a    | A                  | 512-1a | B                  |
| 206-1a    | A                  | 513-1a | B                  |
| 207-1a    | A                  | 514-1a | B                  |
| 208-1a    | A                  | 515-1a | B                  |
| 209-1a    | B                  | 516-1a | B                  |
| 210-1a    | A                  | 517-1a | B                  |
| 211-1a    | A                  | 518-1a | B                  |
| 212-1a    | A                  | 519-1a | B                  |
| 213-1a    | C                  | 520-1a | B                  |
| 214-1a    | B                  | 521-1a | B                  |
| 215-1a    | A                  | 522-1a | B                  |
| 216-1a    | A                  | 523-1a | B                  |
| 217-1a    | A                  | 524-1a | B                  |
| 218-1a    | A                  | 525-1a | B                  |
| 219-1a    | A                  | 526-1a | B                  |
| 220-1a    | A                  | 527-1a | B                  |
| 221-1a    | A                  | 528-1a | B                  |
| 222-1a    | C                  | 529-1a | B                  |
| 223-1a    | C                  | 530-1a | B                  |
| 224-1a    | A                  | 531-1a | B                  |
| 225-1a    | A                  | 532-1a | B                  |
| 226-1a    | A                  | 533-1a | B                  |
| 227-1a    | A                  | 534-1a | B                  |
| 228-1a    | A                  | 535-1a | B                  |
| 229-1a    | A                  | 536-1a | B                  |
| 230-1a    | A                  | 537-1a | B                  |
| 231-1a    | A                  | 538-1a | C                  |
| 232-1a    | A                  | 539-1a | C                  |
| 233-1a    | C                  | 540-1a | C                  |
| 234-1a    | A                  | 541-1a | C                  |
| 235-1a    | A                  | 542-1a | C                  |
| 236-1a    | A                  | 543-1a | C                  |



【表 2 1 4】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 237-1a    | C                  | 544-1a | C                  |
| 238-1a    | C                  | 545-1a | C                  |
| 239-1a    | A                  | 546-1a | C                  |
| 240-1a    | A                  | 547-1a | C                  |
| 241-1a    | A                  | 548-1a | C                  |
| 242-1a    | A                  | 549-1a | C                  |
| 243-1a    | A                  | 550-1a | C                  |
| 244-1a    | A                  | 551-1a | C                  |
| 245-1a    | A                  | 552-1a | C                  |
| 246-1a    | B                  | 553-1a | C                  |
| 247-1a    | A                  | 554-1a | C                  |
| 248-1a    | A                  | 555-1a | C                  |
| 249-1a    | A                  | 556-1a | C                  |
| 250-1a    | A                  | 557-1a | C                  |
| 251-1a    | A                  | 558-1a | C                  |
| 252-1a    | A                  | 559-1a | C                  |
| 253-1a    | A                  | 560-1a | C                  |
| 254-1a    | A                  | 561-1a | C                  |
| 255-1a    | A                  | 562-1a | C                  |
| 256-1a    | A                  | 563-1a | C                  |
| 257-1a    | A                  | 564-1a | C                  |
| 258-1a    | B                  | 565-1a | C                  |
| 259-1a    | A                  | 566-1a | C                  |
| 260-1a    | A                  | 567-1a | C                  |
| 261-1a    | A                  | 568-1a | C                  |
| 262-1a    | A                  | 569-1a | C                  |
| 263-1a    | A                  | 570-1a | C                  |
| 264-1a    | B                  | 571-1a | C                  |
| 265-1a    | A                  | 572-1a | C                  |
| 266-1a    | A                  | 573-1a | C                  |
| 267-1a    | C                  | 574-1a | C                  |
| 268-1a    | C                  | 575-1a | C                  |
| 269-1a    | A                  | 576-1a | C                  |
| 270-1a    | A                  | 577-1a | C                  |
| 271-1a    | A                  | 578-1a | C                  |
|           |                    | 579-1a | C                  |
| 273-1a    | C                  | 580-1a | C                  |
| 274-1a    | A                  | 581-1a | C                  |
| 275-1a    | C                  | 582-1a | C                  |
| 276-1a    | A                  | 583-1a | C                  |
| 277-1a    | A                  | 584-1a | C                  |
| 278-1a    | A                  | 585-1a | C                  |
| 279-1a    | A                  | 586-1a | C                  |
| 280-1a    | C                  | 587-1a | C                  |
| 281-1a    | C                  | 588-1a | C                  |
| 282-1a    | A                  | 589-1a | C                  |
| 283-1a    | A                  | 590-1a | C                  |
| 284-1a    | A                  | 591-1a | C                  |
| 285-1a    | A                  | 592-1a | C                  |

【表 2 1 5】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 286-1a    | A                  | 593-1a | C                  |
| 287-1a    | A                  | 594-1a | C                  |
| 288-1a    | A                  | 595-1a | C                  |
| 289-1a    | B                  | 596-1a | C                  |
| 290-1a    | A                  | 597-1a | C                  |
| 291-1a    | C                  | 598-1a | C                  |
| 292-1a    | A                  | 599-1a | C                  |
| 293-1a    | A                  | 600-1a | C                  |
| 294-1a    | A                  | 601-1a | C                  |
| 295-1a    | A                  | 602-1a | C                  |
| 296-1a    | B                  | 603-1a | C                  |
| 297-1a    | B                  | 604-1a | C                  |
| 298-1a    | C                  | 605-1a | C                  |
| 299-1a    | A                  | 606-1a | C                  |
|           |                    | 607-1a | C                  |
|           |                    | 608-1a | C                  |
|           |                    | 609-1a | C                  |
|           |                    | 610-1a | C                  |
|           |                    | 611-1a | C                  |
|           |                    | 612-1a | C                  |
|           |                    | 613-1a | C                  |
|           |                    | 614-1a | C                  |
|           |                    | 615-1a | C                  |
|           |                    | 616-1a | C                  |
|           |                    | 617-1a | C                  |
|           |                    | 618-1a | C                  |
|           |                    | 619-1a | C                  |
|           |                    | 620-1a | C                  |
|           |                    | 621-1a | C                  |
|           |                    | 622-1a | C                  |
|           |                    | 623-1a | C                  |
|           |                    | 624-1a | C                  |
|           |                    | 625-1a | C                  |
|           |                    | 626-1a | D                  |
|           |                    | 627-1a | D                  |
|           |                    | 628-1a | D                  |
|           |                    | 629-1a | D                  |
|           |                    | 630-1a | D                  |
| 660-1a    | D                  | 631-1a | D                  |
| 661-1a    | D                  | 632-1a | D                  |
| 662-1a    | D                  | 635-1a | D                  |
| 663-1a    | D                  | 636-1a | D                  |
| 664-1a    | D                  | 637-1a | D                  |
| 665-1a    | D                  | 638-1a | D                  |
| 666-1a    | D                  | 639-1a | D                  |
| 667-1a    | D                  | 640-1a | D                  |
| 668-1a    | D                  | 641-1a | D                  |
| 669-1a    | D                  | 642-1a | D                  |
| 670-1a    | D                  | 643-1a | D                  |

10

20

30

40

【表 2 1 6】

| 表4. 細胞有効性 |                    |        |                    |
|-----------|--------------------|--------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #      | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 671-1a    | D                  | 644-1a | D                  |
| 672-1a    | C                  | 645-1a | D                  |
| 673-1a    | C                  | 646-1a | D                  |
| 674-1a    | D                  | 647-1a | C                  |
| 675-1a    | D                  | 648-1a | D                  |
| 676-1a    | D                  | 649-1a | D                  |
| 677-1a    | D                  | 650-1a | D                  |
| 678-1a    | D                  | 651-1a | D                  |
| 679-1a    | D                  | 652-1a | D                  |
| 680-1a    | D                  | 653-1a | D                  |
| 681-1a    | D                  | 654-1a | D                  |
| 682-1a    | D                  | 655-1a | D                  |
| 683-1a    | D                  | 656-1a | D                  |
| 684-1a    | D                  | 657-1a | D                  |
| 685-1a    | D                  | 658-1a | D                  |
| 686-1a    | D                  | 659-1a | D                  |
| 687-1a    | D                  |        |                    |
|           |                    |        |                    |
|           |                    |        |                    |
| 1-3       | D                  | 151-3  | A                  |
| 2-3       | A                  | 152-3  | A                  |
| 3-3       | A                  | 153-3  | A                  |
| 4-3       | A                  | 154-3  | A                  |
| 5-3       | B                  | 155-3  | A                  |
| 6-3       | A                  | 156-3  | A                  |
| 7-3       | A                  | 157-3  | A                  |
| 8-3       | A                  | 158-3  | A                  |
| 9-3       | A                  | 159-3  | A                  |
| 10-3      | A                  | 160-3  | A                  |
| 11-3      | B                  | 161-3  | A                  |
| 12-3      | A                  | 162-3  | A                  |
| 13-3      | A                  | 163-3  | B                  |
| 14-3      | A                  | 164-3  | A                  |
| 15-3      | B                  | 165-3  | D                  |
| 16-3      | A                  | 166-3  | D                  |
| 17-3      | A                  | 167-3  | A                  |
| 18-3      | C                  | 168-3  | A                  |
| 19-3      | A                  | 169-3  | A                  |
| 20-3      | A                  | 170-3  | A                  |
| 21-3      | A                  | 171-3  | A                  |
| 22-3      | A                  | 172-3  | A                  |
| 23-3      | A                  | 173-3  | A                  |
| 24-3      | A                  | 174-3  | A                  |
| 25-3      | A                  | 175-3  | A                  |
| 26-3      | A                  | 176-3  | A                  |
| 27-3      | A                  | 177-3  | A                  |
| 28-3      | A                  | 178-3  | A                  |
| 29-3      | A                  | 179-3  | A                  |
| 30-3      | A                  | 180-3  | A                  |

【表 2 1 7】

| 表4. 細胞有効性 |                    |       |                    |
|-----------|--------------------|-------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #     | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 31-3      | A                  | 181-3 | A                  |
| 32-3      | A                  | 182-3 | A                  |
| 33-3      | A                  | 183-3 | A                  |
| 34-3      | B                  | 184-3 | A                  |
| 35-3      | A                  | 185-3 | A                  |
| 36-3      | A                  | 186-3 | A                  |
| 37-3      | A                  | 187-3 | C                  |
| 38-3      | A                  | 188-3 | A                  |
| 39-3      | A                  | 189-3 | A                  |
| 40-3      | A                  | 190-3 | A                  |
| 41-3      | A                  | 191-3 | A                  |
| 42-3      | A                  | 192-3 | A                  |
| 43-3      | A                  | 193-3 | D                  |
| 44-3      | A                  | 194-3 | A                  |
| 45-3      | A                  | 195-3 | A                  |
| 46-3      | A                  | 196-3 | A                  |
| 47-3      | C                  | 197-3 | A                  |
| 48-3      | A                  | 198-3 | A                  |
| 49-3      | A                  | 199-3 | A                  |
| 50-3      | D                  | 200-3 | A                  |
| 51-3      | D                  | 201-3 | A                  |
| 52-3      | D                  | 202-3 | A                  |
| 53-3      | A                  | 203-3 | A                  |
| 54-3      | A                  | 204-3 | A                  |
| 55-3      | A                  | 205-3 | A                  |
| 56-3      | A                  | 206-3 | A                  |
| 57-3      | A                  | 207-3 | A                  |
| 58-3      | A                  | 208-3 | A                  |
| 59-3      | A                  | 209-3 | A                  |
| 60-3      | A                  | 210-3 | A                  |
| 61-3      | A                  | 211-3 | A                  |
| 62-3      | A                  | 212-3 | A                  |
| 63-3      | A                  | 213-3 | A                  |
| 64-3      | A                  | 214-3 | A                  |
| 65-3      | A                  | 215-3 | A                  |
| 66-3      | A                  | 216-3 | A                  |
| 67-3      | A                  | 217-3 | A                  |
| 68-3      | A                  | 218-3 | A                  |
| 69-3      | A                  | 219-3 | A                  |
| 70-3      | A                  | 220-3 | A                  |
| 71-3      | C                  | 221-3 | A                  |
| 72-3      | A                  | 222-3 | A                  |
| 73-3      | A                  | 223-3 | A                  |
| 74-3      | A                  | 224-3 | A                  |
| 75-3      | A                  | 225-3 | A                  |
| 76-3      | A                  | 226-3 | A                  |
| 77-3      | A                  | 227-3 | A                  |
| 78-3      | D                  | 228-3 | A                  |
| 79-3      | D                  | 229-3 | A                  |

【表 2 1 8】

| 表4. 細胞有効性 |                    |       |                    |
|-----------|--------------------|-------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #     | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 80-3      | D                  | 230-3 | A                  |
| 81-3      | D                  | 231-3 | A                  |
| 82-3      | A                  | 232-3 | A                  |
| 83-3      | A                  | 233-3 | A                  |
| 84-3      | A                  | 234-3 | A                  |
| 85-3      | A                  | 235-3 | A                  |
| 86-3      | A                  | 236-3 | A                  |
| 87-3      | A                  | 237-3 | A                  |
| 88-3      | A                  | 238-3 | A                  |
| 89-3      | A                  | 239-3 | A                  |
| 90-3      | A                  | 240-3 | A                  |
| 91-3      | A                  | 241-3 | A                  |
| 92-3      | A                  | 242-3 | A                  |
| 93-3      | A                  | 243-3 | A                  |
| 94-3      | A                  | 244-3 | A                  |
| 95-3      | A                  | 245-3 | A                  |
| 96-3      | A                  | 246-3 | A                  |
| 97-3      | A                  | 247-3 | A                  |
| 98-3      | A                  | 248-3 | A                  |
| 99-3      | A                  | 249-3 | A                  |
| 100-3     | A                  | 250-3 | A                  |
| 101-3     | A                  | 251-3 | A                  |
| 102-3     | A                  | 252-3 | A                  |
| 103-3     | A                  | 253-3 | A                  |
| 104-3     | A                  | 254-3 | B                  |
| 105-3     | A                  | 255-3 | B                  |
| 106-3     | A                  | 256-3 | B                  |
| 107-3     | D                  | 257-3 | A                  |
| 108-3     | A                  | 258-3 | A                  |
| 109-3     | A                  | 259-3 | A                  |
| 110-3     | A                  | 260-3 | A                  |
| 111-3     | A                  | 261-3 | A                  |
| 112-3     | A                  | 262-3 | D                  |
| 113-3     | A                  | 263-3 | A                  |
| 114-3     | A                  | 264-3 | A                  |
| 115-3     | A                  | 265-3 | A                  |
| 116-3     | A                  | 266-3 | A                  |
| 117-3     | A                  | 267-3 | A                  |
| 118-3     | A                  | 268-3 | A                  |
| 119-3     | A                  | 269-3 | A                  |
| 120-3     | A                  | 270-3 | A                  |
| 121-3     | A                  | 271-3 | -                  |
| 122-3     | A                  | 272-3 | A                  |
| 123-3     | C                  | 273-3 | B                  |
| 124-3     | A                  | 274-3 | A                  |
| 125-3     | A                  | 275-3 | A                  |
| 126-3     | A                  | 276-3 | A                  |
| 127-3     | A                  | 277-3 | A                  |
| 128-3     | A                  | 278-3 | C                  |

10

20

30

40

【表 2 1 9】

| 表4. 細胞有効性 |                    |       |                    |
|-----------|--------------------|-------|--------------------|
| #         | 細胞IC <sub>50</sub> | #     | 細胞IC <sub>50</sub> |
| 129-3     | A                  | 279-3 | C                  |
| 130-3     | A                  | 280-3 | A                  |
| 131-3     | A                  | 281-3 | A                  |
| 132-3     | A                  | 282-3 | A                  |
| 133-3     | A                  | 283-3 | A                  |
| 134-3     | A                  | 284-3 | A                  |
| 135-3     | A                  | 285-3 | A                  |
| 136-3     | A                  | 286-3 | A                  |
| 137-3     | A                  | 287-3 | A                  |
| 138-3     | A                  | 288-3 | A                  |
| 139-3     | A                  | 289-3 | A                  |
| 140-3     | A                  | 290-3 | A                  |
| 141-3     | A                  | 291-3 | A                  |
| 142-3     | A                  | 292-3 | A                  |
| 143-3     | A                  | 293-3 | A                  |
| 144-3     | A                  | 294-3 | A                  |
| 145-3     | C                  | 295-3 | A                  |
| 146-3     | A                  | 296-3 | A                  |
| 147-3     | A                  | 297-3 | A                  |
| 148-3     | A                  |       |                    |
| 149-3     | A                  |       |                    |
| 150-3     | A                  |       |                    |

細胞有効性のための分類コード:

A: IC<sub>50</sub> < 5 uM

B: 5 uM ≤ IC<sub>50</sub> < 10 uM

C: 10 uM ≤ IC<sub>50</sub> < 20 uM

D: ≥ 20 uM

【 0 6 8 7】

他の実施形態

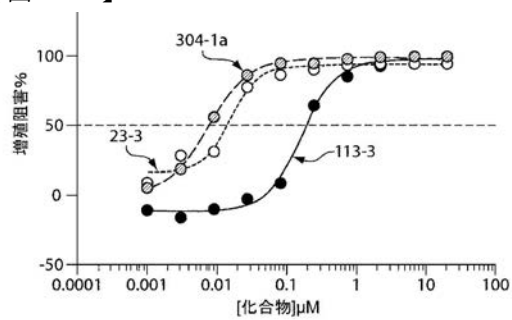
上記は、本発明の特定の非限定的な実施形態の説明であった。当業者は、本明細書に対する様々な変形形態および変更形態が、以下の特許請求の範囲に規定されるような本発明の趣旨または範囲から逸脱せずに行われ得ることを理解するであろう。

10

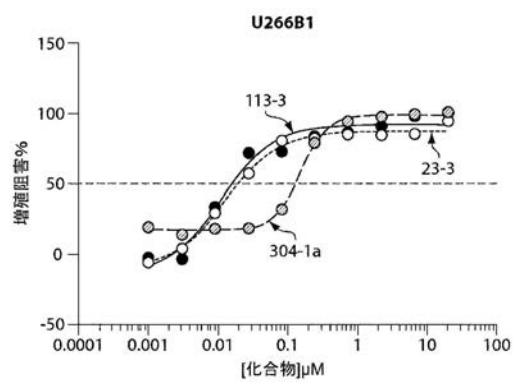
20

30

【図 1 A】



【図 1 B】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/028463

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 C07D405/14 C07D413/14 C07D401/04 C07D403/04  
 C07D405/04 C07D405/12 C07D239/42 C07D409/14 C07D413/12  
 C07D417/14 C07D471/04 C07D471/10 C07D487/08 C07D493/04

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 A61K

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. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 95/15952 A1 (ZENECA LTD [GB]; THOMAS ANDREW PETER [GB])<br>15 June 1995 (1995-06-15)<br>page 1, line 4 - page 4, line 7<br>page 62 - page 63; example 37<br>claim 1<br>----- | 1-35                  |
| A         | WO 99/59959 A1 (ZENECA LTD [GB]; BROWN DEARG SUTHERLAND [GB]; BROWN GEORGE ROBERT [GB]) 25 November 1999 (1999-11-25)<br>claim 1<br>-----                                       | 1-35                  |
| A         | WO 01/64653 A1 (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G]) 7 September 2001 (2001-09-07)<br>claim 1<br>-----<br>-/-                               | 1-35                  |

☒ 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

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2014

Date of mailing of the international search report

10/06/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bissmire, Stewart



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/028463

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 00/39101 A1 (ASTRAZENECA UK LTD [GB];<br>BRADBURY ROBERT HUGH [GB]; BREault GLORIA<br>ANN) 6 July 2000 (2000-07-06)<br>claim 1<br>----- | 1-35                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/028463

| Patent document<br>cited in search report |               | Publication<br>date |            | Patent family<br>member(s) |            | Publication<br>date |               |  |            |
|-------------------------------------------|---------------|---------------------|------------|----------------------------|------------|---------------------|---------------|--|------------|
| WO 9515952                                | A1            | 15-06-1995          | AT         | 204260 T                   |            | 15-09-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | AU         | 1194895 A                  |            | 27-06-1995          |               |  |            |
|                                           |               |                     | DE         | 69427991 D1                |            | 20-09-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | DE         | 69427991 T2                |            | 11-04-2002          |               |  |            |
|                                           |               |                     | DK         | 0733045 T3                 |            | 12-11-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | EP         | 0733045 A1                 |            | 25-09-1996          |               |  |            |
|                                           |               |                     | ES         | 2163492 T3                 |            | 01-02-2002          |               |  |            |
|                                           |               |                     | JP         | 3583783 B2                 |            | 04-11-2004          |               |  |            |
|                                           |               |                     | JP         | H09506363 A                |            | 24-06-1997          |               |  |            |
|                                           |               |                     | PT         | 733045 E                   |            | 28-02-2002          |               |  |            |
|                                           |               |                     | US         | 5880130 A                  |            | 09-03-1999          |               |  |            |
|                                           |               |                     | WO         | 9515952 A1                 |            | 15-06-1995          |               |  |            |
|                                           |               |                     | ZA         | 9409546 A                  |            | 23-06-1995          |               |  |            |
|                                           |               |                     | -----      |                            |            |                     |               |  |            |
| WO 9959959                                | A1            | 25-11-1999          | AT         | 282590 T                   |            | 15-12-2004          |               |  |            |
|                                           |               |                     | AU         | 749293 B2                  |            | 20-06-2002          |               |  |            |
|                                           |               |                     | AU         | 3939999 A                  |            | 06-12-1999          |               |  |            |
|                                           |               |                     | BR         | 9910474 A                  |            | 02-01-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | CA         | 2328927 A1                 |            | 25-11-1999          |               |  |            |
|                                           |               |                     | CN         | 1300278 A                  |            | 20-06-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | DE         | 69921986 D1                |            | 23-12-2004          |               |  |            |
|                                           |               |                     | DE         | 69921986 T2                |            | 22-12-2005          |               |  |            |
|                                           |               |                     | EP         | 1077931 A1                 |            | 28-02-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | ES         | 2232137 T3                 |            | 16-05-2005          |               |  |            |
|                                           |               |                     | HK         | 1033754 A1                 |            | 06-05-2005          |               |  |            |
|                                           |               |                     | HU         | 0102295 A2                 |            | 28-11-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | ID         | 26236 A                    |            | 07-12-2000          |               |  |            |
|                                           |               |                     | JP         | 2002515476 A               |            | 28-05-2002          |               |  |            |
|                                           |               |                     | NO         | 20005767 A                 |            | 14-11-2000          |               |  |            |
|                                           |               |                     | NZ         | 507144 A                   |            | 25-10-2002          |               |  |            |
|                                           |               |                     | PL         | 344164 A1                  |            | 08-10-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | PT         | 1077931 E                  |            | 31-03-2005          |               |  |            |
|                                           |               |                     | RU         | 2215736 C2                 |            | 10-11-2003          |               |  |            |
|                                           |               |                     | SK         | 17182000 A3                |            | 10-05-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | TR         | 200003353 T2               |            | 20-04-2001          |               |  |            |
|                                           |               |                     | US         | 6579872 B1                 |            | 17-06-2003          |               |  |            |
|                                           |               |                     | US         | 2003212068 A1              |            | 13-11-2003          |               |  |            |
|                                           |               |                     | WO         | 9959959 A1                 |            | 25-11-1999          |               |  |            |
|                                           |               |                     | -----      |                            |            |                     |               |  |            |
|                                           |               |                     | WO 0164653 | A1                         | 07-09-2001 | AU                  | 3576801 A     |  | 12-09-2001 |
|                                           |               |                     |            |                            |            | AU                  | 2001235768 B2 |  | 06-01-2005 |
|                                           |               |                     |            |                            |            | BR                  | 0108878 A     |  | 29-04-2003 |
|                                           |               |                     |            |                            |            | CA                  | 2399704 A1    |  | 07-09-2001 |
|                                           |               |                     |            |                            |            | CN                  | 1406229 A     |  | 26-03-2003 |
|                                           |               |                     |            |                            |            | EP                  | 1286972 A1    |  | 05-03-2003 |
| IL                                        | 150934 A      |                     |            |                            |            | 26-11-2008          |               |  |            |
| JP                                        | 2003525276 A  |                     |            |                            |            | 26-08-2003          |               |  |            |
| MX                                        | PA02008371 A  |                     |            |                            |            | 13-12-2002          |               |  |            |
| NO                                        | 20024127 A    |                     |            |                            |            | 29-08-2002          |               |  |            |
| NZ                                        | 520594 A      |                     |            |                            |            | 25-06-2004          |               |  |            |
| US                                        | 2003114473 A1 |                     |            |                            |            | 19-06-2003          |               |  |            |
| WO                                        | 0164653 A1    |                     |            |                            |            | 07-09-2001          |               |  |            |
| ZA                                        | 200206812 A   |                     |            |                            |            | 26-11-2003          |               |  |            |
| -----                                     |               |                     |            |                            |            |                     |               |  |            |
| WO 0039101                                | A1            | 06-07-2000          | AT         | 277020 T                   |            | 15-10-2004          |               |  |            |
|                                           |               |                     | AU         | 763091 B2                  |            | 10-07-2003          |               |  |            |
|                                           |               |                     | AU         | 1874300 A                  |            | 31-07-2000          |               |  |            |
|                                           |               |                     | BR         | 9916590 A                  |            | 23-10-2001          |               |  |            |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/028463

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
|                                           |                     | CA 2352896 A1              | 06-07-2000          |
|                                           |                     | CN 1335838 A               | 13-02-2002          |
|                                           |                     | DE 69920509 D1             | 28-10-2004          |
|                                           |                     | DE 69920509 T2             | 09-03-2006          |
|                                           |                     | EP 1140860 A1              | 10-10-2001          |
|                                           |                     | ES 2228145 T3              | 01-04-2005          |
|                                           |                     | IL 143806 A                | 15-06-2009          |
|                                           |                     | JP 2002533446 A            | 08-10-2002          |
|                                           |                     | NO 20013038 A              | 22-08-2001          |
|                                           |                     | NZ 512118 A                | 29-08-2003          |
|                                           |                     | PT 1140860 E               | 31-01-2005          |
|                                           |                     | US 6593326 B1              | 15-07-2003          |
|                                           |                     | WO 0039101 A1              | 06-07-2000          |
|                                           |                     | ZA 200104413 A             | 29-08-2002          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I             | テーマコード (参考) |
|---------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/506 (2006.01)  | A 6 1 K 31/506  | 4 C 0 7 2   |
| C 0 7 D 405/12 (2006.01)  | C 0 7 D 405/12  | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 |             |
| A 6 1 K 31/505 (2006.01)  | A 6 1 K 31/505  |             |
| C 0 7 D 413/04 (2006.01)  | C 0 7 D 413/04  |             |
| C 0 7 D 401/04 (2006.01)  | C 0 7 D 401/04  |             |
| C 0 7 D 413/14 (2006.01)  | C 0 7 D 413/14  |             |
| C 0 7 D 403/04 (2006.01)  | C 0 7 D 403/04  |             |
| C 0 7 D 403/12 (2006.01)  | C 0 7 D 403/12  |             |
| C 0 7 D 405/04 (2006.01)  | C 0 7 D 405/04  |             |
| C 0 7 D 471/04 (2006.01)  | C 0 7 D 471/04  | 1 0 4 Z     |
| C 0 7 D 471/10 (2006.01)  | C 0 7 D 471/04  | 1 0 8 Q     |
| A 6 1 K 31/541 (2006.01)  | C 0 7 D 471/10  | 1 0 3       |
| C 0 7 D 487/08 (2006.01)  | A 6 1 K 31/541  |             |
| C 0 7 D 493/04 (2006.01)  | C 0 7 D 487/08  |             |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01)  | C 0 7 D 493/04  | 1 0 1 C     |
| C 0 7 D 487/04 (2006.01)  | A 6 1 K 31/519  |             |
| C 0 7 D 487/10 (2006.01)  | C 0 7 D 487/04  | 1 4 0       |
| C 0 7 D 491/107 (2006.01) | C 0 7 D 487/04  | 1 3 7       |
| C 0 7 D 513/04 (2006.01)  | C 0 7 D 487/10  |             |
| C 1 2 N 15/09 (2006.01)   | C 0 7 D 487/04  | 1 4 4       |
|                           | C 0 7 D 471/04  | 1 0 4 H     |
|                           | C 0 7 D 491/107 |             |
|                           | C 0 7 D 471/04  | 1 0 6 H     |
|                           | C 0 7 D 513/04  | 3 4 3       |
|                           | C 1 2 N 15/00   | A           |

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

(72)発明者 オスカー ミゲル モラデル

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 0 3, バーリントン, ミュラー ロード 7 4

(72)発明者 ジディオン シャピロ

アメリカ合衆国, フロリダ州 3 2 5 6 3, ゲインズビル, エヌダブリュー 8 0 番 アベニュー 5 5 0 7

(72)発明者 レイ ジン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 8 1, ウェルズリー, ハリス アヴェニュー 8

(72)発明者 ロバート イー. バービン

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 0 9, カールスバッド, エスタンシア ストリート 7 8 1 9

Fターム(参考) 4B024 AA11 BA10 CA01 CA09 CA11 CA20 DA20 EA10 GA11 HA01

HA11

|       |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 4C050 | AA01 | AA03 | AA04 | BB02 | BB04 | CC02 | CC04 | CC08 | CC16 | CC18 |
|       | EE01 | EE02 | EE03 | FF01 | FF10 | GG01 | HH02 | HH04 |      |      |
| 4C063 | AA01 | AA03 | AA05 | BB01 | BB02 | BB08 | CC29 | CC51 | CC72 | CC73 |
|       | CC76 | CC78 | CC82 | CC95 | DD04 | DD12 | DD14 | DD22 | DD29 | DD54 |
|       | EE01 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 4C065 | AA03 | AA04 | AA05 | AA16 | BB04 | BB05 | BB06 | CC01 | DD02 | DD03 |
|       | EE02 | HH01 | HH06 | HH09 | JJ01 | KK01 | KK06 | KK09 | LL01 | LL04 |
|       | PP03 | PP07 | PP14 | PP16 |      |      |      |      |      |      |
| 4C071 | AA01 | BB01 | CC12 | DD02 | EE05 | FF15 | HH17 | JJ01 | JJ05 | JJ08 |
|       | LL01 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 4C072 | AA01 | BB02 | CC02 | CC16 | DD10 | EE13 | FF07 | GG01 | HH02 | HH07 |
|       | UU01 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| 4C086 | AA01 | AA02 | AA03 | BC42 | BC67 | BC73 | BC88 | CA01 | CB02 | CB03 |
|       | CB05 | CB22 | GA02 | GA04 | GA07 | GA08 | GA09 | GA10 | GA12 | MA01 |
|       | MA04 | NA14 | ZB26 | ZC20 | ZC21 |      |      |      |      |      |

## 【要約の続き】

性を阻害するのに有用である。CARM1 媒介性疾患を治療するのにこの化合物を使用する方法も記載される。