

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-503945
(P2025-503945A)

(43)公表日 令和7年2月6日(2025.2.6)

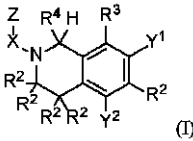
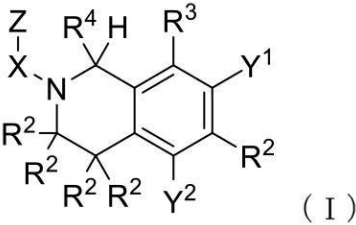
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 217/00 (2006.01)		C 0 7 D 217/00		4 C 0 8 4	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		4 C 2 0 6	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 9/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/04			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全146頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-543955(P2024-543955)	(71)出願人	522410215		
(86)(22)出願日	令和5年1月27日(2023.1.27)		オプナ バイオ ソシエテ アノニム		
(85)翻訳文提出日	令和6年9月24日(2024.9.24)		スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ル		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/011752		ート ドゥ ラ コルニッシュ 6		
(87)国際公開番号	WO2023/147063	(74)代理人	110000855		
(87)国際公開日	令和5年8月3日(2023.8.3)		弁理士法人浅村特許事務所		
(31)優先権主張番号	63/304,504	(72)発明者	チョウドリー、サムナス		
(32)優先日	令和4年1月28日(2022.1.28)		スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ル		
(33)優先権主張国・地域又は機関			ート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ		
	米国(US)		バイオ ソシエテ アノニム 気付		
(31)優先権主張番号	63/309,442	(72)発明者	リー、クオン		
(32)優先日	令和4年2月11日(2022.2.11)		スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ル		
(33)優先権主張国・地域又は機関			ート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ		
	米国(US)		バイオ ソシエテ アノニム 気付		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(72)発明者	ハン、シンビン		
	最終頁に続く			最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 Y A P / T E A D 調節およびそれらの適応症のための化合物および方法

(57)【要約】

式 (I) の化合物：

【化 1】



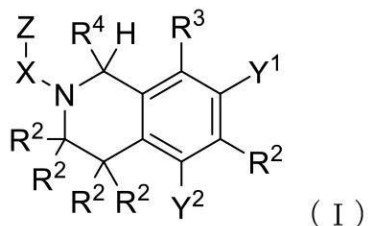
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ（式中、R²、R³、R⁴、Y¹、Y²、XおよびZは、本開示に記載される実施形態のいずれかに記載されている通りである）；その組成物；ならびにその使用が開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ (式中、

Y^1 が $-Q-R^1$ であり、 Y^2 が R^2 であるか；または

Y^1 が R^2 であり、 Y^2 が $-Q-R^1$ であり；

Q が結合または $-O-$ であり；

R^1 が、0～4つのG基によって置換されたフェニルであり；

各Gが、ハロゲン、OH、CN、1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルキル、および1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルコキシから独立して選択され；

20

各 R^2 が、独立して、H、ハロゲン、 $-C(O)O$ -アルキル、または1～3つのハロゲンによって置換されていてもよい $C_1\sim C_3$ アルキルであり、ただし、1つ以下の R^2 が、 $-C(O)O$ -アルキルであり；

R^3 が、H；ハロゲン；シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいアルケニル； $-C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル； $C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキルアルキルによって置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^4 が、H；アルキル；ハロアルキル、もしくは $-C(O)$ -アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル； $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルケニル、もしくは $-C(O)$ -シクロアルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；または $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)-CH_2-OH$ 、もしくはヘテロアリールによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

30

R^5 がハロゲンまたはOHであり；

X が、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、もしくは $-C(O)O-$ であり、右側が、Zへの結合点を示し；

Zが、 $-NR^6R^7$ 、1～4つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=C=O$ 、1～4つの R^9 によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいアリール、もしくは1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；

40

または $X-Z$ が $-C(=NR^7)_2-NR^6R^7$ であるか；

または X が結合であり、Zが、CN、 $-C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、もしくは $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

R^6 が、水素、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、各 $C_1\sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールが、1～3つの R^{11} によって置換されていてもよく；

50

R^7 が、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；または
 R^6 および R^7 が、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^8 が、 $-NR^6R^7$ 、 CN 、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ もしくは CN によって置換されていてもよい $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-C(O)-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(NH)-NH_2$ 、 $-N(H)-S(O)_2-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(R^7)-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-N(H)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリアルであるか；または

10

2つの R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^9 が、独立して、 CN 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、または $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ であり；

20

各 R^{10} が、独立して、ヒドロキシ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-C(O)$ -アルケニル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-NH-C(O)$ -アルケニル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $-S(O)_2-NH_2$ であり；

各 R^{11} が、独立して、ヒドロキシ、 CN 、アルコキシ、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、またはシクロアルキルであり；

各 R^{12} および R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

30

各 R^{14} および R^{15} が、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n が 0、1 または 2 であり；

m が 0、1、2 または 3 であり；

ただし：

Z が $-C(CH_3)=CH_2$ である場合、 X が $-C(O)O-$ であるか、または n が 1 もしくは 2 であるか、または m が 1、2 もしくは 3 であり；

$X-Z$ が $-C(O)-C_1$ アルキルである場合、 R^8 が、 CN 、ヒドロキシ、アルコキシまたはハロアルコキシであることができず；

X が $-C(O)-$ である場合、 Z がオキシラニルであることができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が 1つの R^9 によって置換されたシクロアルキルであり、 R^9 が CN である場合、 R^9 が、 X が結合している原子と同じ、 Z の環原子に結合することができず；

40

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が 1つの R^{10} によって置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{10} がヒドロキシまたは CN である場合、 R^{10} が、 X が結合している原子と同じ、 Z の環原子に結合することができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が部分飽和シクロアルキルまたは部分飽和ヘテロシクロアルキルである場合、 Z の飽和点が X に隣接することができない。

【請求項 2】

式 (I a) の化合物：

50

[illegible]

10

各 G が、ハロゲン、OH、CN、1つ以上の R⁵ によって置換されていてもよいアルキ、および 1つ以上の R⁵ によって置換されていてもよいアルコキシから独立して選択さ
;

R³が、H；ハロゲン；シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいアルケニル；-C(O)-アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；C(O)-アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル；C(O)-アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキルアルキルによって置換されていてもよいヘテロアリールであり；

20

X が、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、もしくは $-C(O)O-$ であり、右側が、Z への結合点を示し；

30

またはXが結合であり、Zが、 CN 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1\sim3}\text{アルキル}$ 、もしくは $-\text{SO}_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

40

R⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルを形成し；

50

$-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ もしくは CN によって置換されていてもよい $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-C(O)-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(NH)-NH_2$ 、 $-N(H)-S(O)_2-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(R^7)-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-N(H)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

10

2つの R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^9 が、独立して、 CN 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、または $-N(C_1 \sim 3 \text{ アルキル})_2$ であり；

各 R^{10} が、独立して、ヒドロキシ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルケニル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ アルケニル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $-S(O)_2-NH_2$ であり；

R^{11} が CN であり；

20

各 R^{12} および R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} が、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n が 0、1 または 2 であり；

m が 0、1、2 または 3 であり；

ただし；

Z が $-C(CH_3)=CH_2$ である場合、 X が $-C(O)O-$ であるか、または n が 1 もしくは 2 であるか、または m が 1、2 もしくは 3 であり；

$X-Z$ が $-C(O)-C_1$ アルキルである場合、 R^8 が、 CN 、ヒドロキシ、アルコキシまたはハロアルコキシであることができず；

30

X が $-C(O)-$ である場合、 Z がオキシラニルであることができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が 1つの R^9 によって置換されたシクロアルキルであり、 R^9 が CN である場合、 R^9 が、 X が結合している原子と同じ、 Z の環原子に結合することができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が 1つの R^{10} によって置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{10} がヒドロキシまたは CN である場合、 R^{10} が、 X が結合している原子と同じ、 Z の環原子に結合することができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が部分飽和シクロアルキルまたは部分飽和ヘテロシクロアルキルである場合、 Z の飽和点が X に隣接することができない。

40

【請求項 3】

R^1 が、0～4つの G 基によって置換されたフェニルであり；

各 G が、ハロゲン、 OH 、 CN 、1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルキル、および1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルコキシから独立して選択され；

各 R^2 が、独立して、 H 、ハロゲン、 $-C(O)O-$ アルキル、または1～3つのハロゲンによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ただし、1つ以下の R^2 が、 $-C(O)O-$ アルキルであり；

R^3 が、 H ；ハロゲン；シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいアルケニル； $-C(O)-$ アルキルによって置換されていてもよいヘテロ

50

シクロアルキル；C（O）－アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル；C（O）－アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキルアルキルによって置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R⁴が、H；アルキル；ハロアルキル、もしくは－C（O）－アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル；－C（O）－アルキル、－C（O）－アルケニル、もしくは－C（O）－シクロアルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；または－C（O）－アルキル、－C（O）－CH₂－OH、もしくはヘテロアリールによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R⁵がハロゲンまたはOHであり；

Xが、－（CH₂）_m－S（O）₂－、－（CH₂）_n－C（O）－、もしくは－C（O）O－であり、右側が、Zへの結合点を示し；

Zが、－NR⁶R⁷、1～4つのR⁸によって置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、－CH₂－CH＝C＝O、1～4つのR¹⁰によって置換されていてもよいアリール、もしくは1～4つのR¹⁰によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；

またはX－Zが－C（＝NR⁷）₂－NR⁶R⁷であるか；

またはXが結合であり、Zが、CN、－C（O）－NR¹⁴R¹⁵、－S（O）₂－C₁～C₃アルキル、もしくは－SO₂－NR¹⁴R¹⁵によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

R⁶が、水素、C₁～C₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであり、各C₁～C₆アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールが、1～3つのR¹¹によって置換されていてもよく；

R⁷が、水素もしくはC₁～C₆アルキルであるか；または

R⁶およびR⁷が、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクロアルキルを形成し；

R⁸が、－NR⁶R⁷、－S－C₁～C₃アルキル、－S（O）－C₁～C₃アルキル、－S（O）₂－C₁～C₃アルキル、－S（O）₂－C₁～C₃ハロアルキル、－S（O）₂－NH₂、－S（O）（NH）－C₁～C₃アルキル、－C（O）－NH₂、－C（O）OH、－C（O）O－C₁～C₃アルキル、－C（O）C₁～C₃ハロアルキル、－N（H）－C（O）－NR⁶R⁷、－NR¹²R¹³もしくはCNによって置換されていてもよい－N（H）－C（O）－C₁～C₃アルキル、－N（H）－C（O）－C₂～C₆アルケニル、－N（H）－C（O）－C₁～C₃ハロアルキル、－N（H）－C（O）O－C₁～C₆アルキル、－N（H）－C（NH）－NH₂、－N（H）－S（O）₂－NR¹²R¹³、－N（R⁷）－S（O）₂－C₁～C₃アルキル、－N（R⁷）－S（O）₂－シクロアルキル、－N（H）－S（O）₂－C₁～C₃ハロアルキル、－P（O）（OH）₂、－P（O）（C₁～C₆アルキル）₂、1～3つのR¹⁰によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～3つのR¹⁰によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つのR¹⁰によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

2つのR⁸が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各R⁹が、独立して、CN、－S（O）₂－C₁～C₃アルキル、または－N（C₁～C₃アルキル）₂であり；

各R¹⁰が、独立して、ヒドロキシ、CN、C₁～C₆アルキル、ハロアルキル、－NH₂、－C（O）－アルケニル、－C（O）－NH₂、－C（O）O－アルキル、－NH－C（O）－アルケニル、－S（O）₂－C₁～C₃アルキル、－S（O）₂－C₂～C₆アルケニル、または－S（O）₂－NH₂であり；

R¹¹がCNであり；

各R¹²およびR¹³が、独立して、水素、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロ

10

20

30

40

50

アルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} が、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n が 0、1 または 2 であり；

m が 0、1、2 または 3 である、

請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が、0～3つの G^2 基によって置換されたフェニルであり、

各 G が、ハロゲン、 CN 、および 1～3つの R^5 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

各 R^2 が、 H 、ハロゲンまたは CH_3 であり；

R^5 がハロゲンまたは OH であり；

X が、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、 $-NR^6R^7$ 、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、1～3つの R^9 によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいアリール、または 1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールである、

請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が、0～2つの G 基によって置換されたフェニルであり、

各 G が、 Cl 、 F 、 CN 、および 1～3つの R^5 によって置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

各 R^2 が、 H 、 Cl 、 F または CH_3 であり； R^5 がハロゲンである、

請求項 4 に記載の化合物。

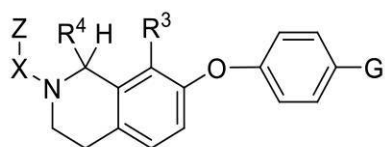
【請求項 6】

R^5 が Cl または F である、請求項 5 に記載の化合物。

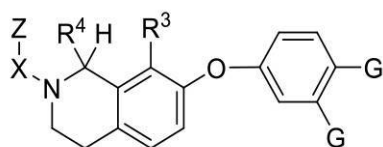
【請求項 7】

以下の式のうちの 1 つを有する、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物：

【化 3】



(I I a)



(I I b)

または式 (I I a) もしくは (I I b) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ（式中、

各 G が、 Cl 、 F 、 CN 、および 1～3つの R^5 によって置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

R^5 がハロゲンである）。

【請求項 8】

以下の式のうちの 1 つを有する、請求項 7 に記載の化合物：

10

20

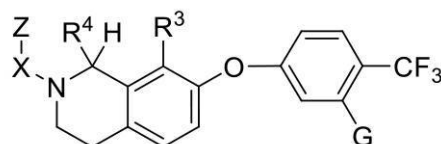
30

40

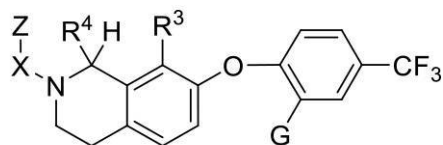
50

Z[X]N1CCc2cc(Oc3ccc(C(F)(F)F)cc3)c(R3)c(R4)C12

(I I I a)



(I I I b)



(III c)

10

G が C L、F または C N である)。

R³が、H；ハロゲン；シクロプロピルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいC₂～C₄アルケニル；C（O）－CH₃によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；C（O）－CH₃によって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル；C（O）－CH₃によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロプロピル、もしくはシクロプロピル－CH₂－によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールである、請求項7または8のいずれか一項に記載の化合物。

20

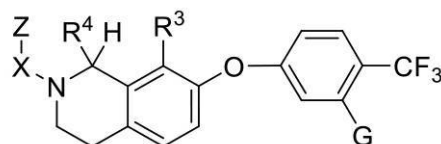
R⁴が、H；C₁～C₃アルキル；ハロアルキル、もしくは－C(O)－アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル；－C(O)－CH₃、－C(O)－CH＝CH₂、もしくは－C(O)－シクロプロピルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；－C(O)－CH₃によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；－C(O)－CH₂－OH；または5～6員ヘテロアリールである、請求項7～9のいずれか一項に記載の化合物。

30

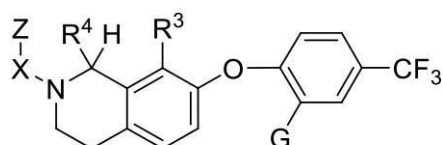
以下の式のうちの1つを有する、請求項1もしくは請求項2に記載の化合物：

Z[X]N1CCc2cc(Oc3ccc(C(F)(F)F)cc3)c(R3)c(R4)C12

(I I I a)



(I I I b)



(III c)

40

G が C 、 L 、 F または CN であり；

R³が、H；ハロゲン；シクロプロピルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいC₂～C₄アルケニル；C(O)－CH₃によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；C(O)－CH₃によって置換されていてもよいヘテロシクロア

50

ルケニル； $C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロプロピル、もしくはシクロプロピル- CH_2 -によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリアルであり；

R^4 が、 H ； $C_1 \sim C_3$ アルキル；ハロアルキル、もしくは $-C(O)-$ アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル； $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-CH=CH_2$ 、もしくは $-C(O)-$ シクロプロピルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $-C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル； $-C(O)-CH_2-OH$ ；または5～6員ヘテロアリアルであり；

X が $-S(O)_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、 $-NR^6R^7$ 、1～4つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、1～4つの R^9 によって置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、もしくは1～4つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルであるか；

または X が結合であり、 Z が、 CN 、 $-C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリアルであり；

n が0、1または2である）。

【請求項12】

R^3 が H であり；

R^4 が H であり；

X が $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、 $-NR^6R^7$ 、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、1～3つの R^9 によって置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～7員ヘテロシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、または1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～7員ヘテロアリアルであり；

n が0または1である、

請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

X が $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、 $-NR^6R^7$ 、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{12}$ アリアル、または1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロアリアルであり；

n が0または1である、

請求項11に記載の化合物。

【請求項14】

X が $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が $-NR^6R^7$ であり；

n が0または1である、

請求項11に記載の化合物。

【請求項15】

X が $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキルであり；

n が0または1である、

請求項11に記載の化合物。

【請求項16】

X が $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{12}$ アリアルであり；

n が0または1である、

請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

X が $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールであり；

n が 0 または 1 である、

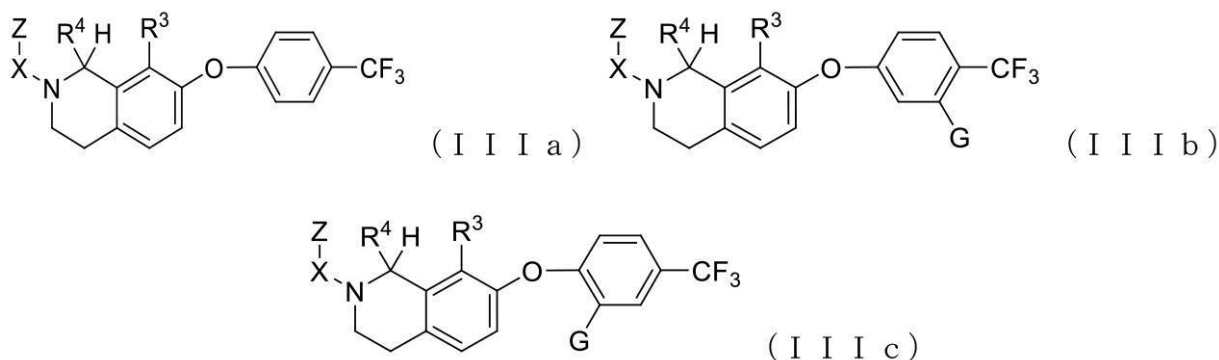
請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

以下の式のうちの 1 つを有する化合物：

【化 6】

10



20

または式 (I I I a)、(I I I b) もしくは (I I I c) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ（式中、

G が Cl、F または CN であり；

R^3 が、H；ハロゲン；シクロプロピルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルケニル； $C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル； $C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロプロピル、もしくはシクロプロピル- CH_2- によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

30

R^4 が、H； $C_1 \sim C_3$ アルキル；ハロアルキル、もしくは $-C(O)-$ アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル； $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-CH=CH_2$ 、もしくは $-C(O)-$ シクロプロピルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $-C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル； $-C(O)-CH_2-OH$ ；または5～6員ヘテロアリールであり；

X が $-S(O)_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z が、 $-NR^6R^7$ 、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{12}$ アリール、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールであるか；

または X が結合であり、Z が、CN、 $C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

40

R^6 が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1～3つの R^{11} によって置換されていてもよく；

R^7 が水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；または

R^8 が、 $-NR^6R^7$ 、CN、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)$

50

$-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ハロアルキル、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ もしくは CN によって置換されていてもよい $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ハロアルキル、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{N}(\text{H})-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ハロアルキル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

10

2つの R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^{10} が、独立して、ヒドロキシ、 CN 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -アルケニル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、または $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$ であり；

R^{11} が CN であり；

各 R^{12} および R^{13} が、独立して、水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルまたは $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} が、独立して、水素または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり；

20

n が0または1である）。

【請求項19】

X が $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、または $-\text{C}(\text{O})-$ であり；

Z が $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、または $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ である、

請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

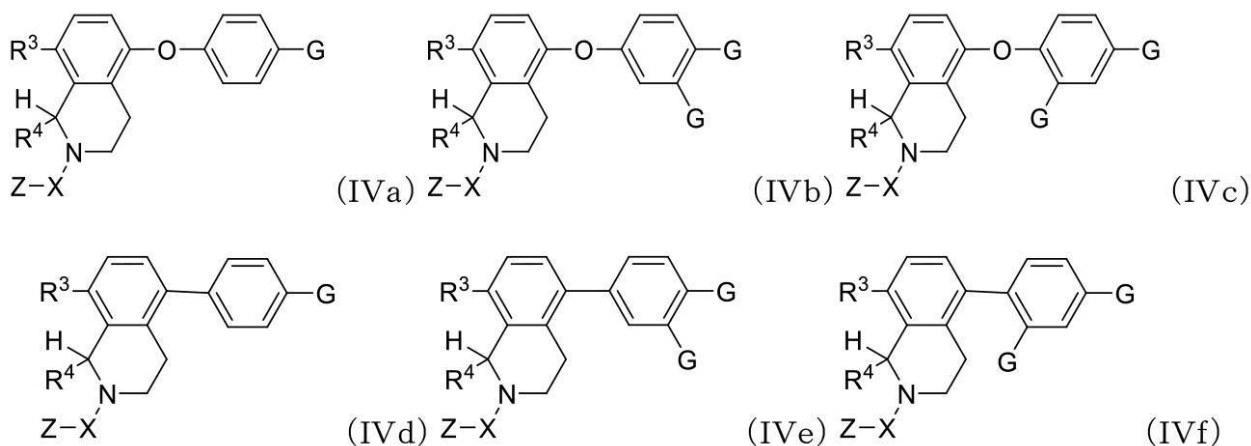
X が結合であり、 Z が、 CN 、 $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、または $-\text{SO}_2-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；各 R^{14} および R^{15} が、独立して、水素または $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルである、請求項11または18のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項21】

以下の式のうちの1つを有する、請求項1に記載の化合物：

【化7】



40

または式(IVa)、(IVb)、(IVc)、(IVd)、(IVe)もしくは(IVf)のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ（式中、

50

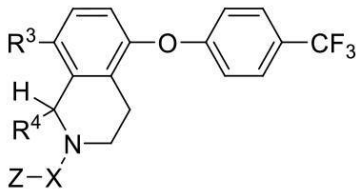
各 G が、C₁、F、CN、および 1～3 つの R⁵ によって置換された C₁～C₃ アルキルから独立して選択され；

R⁵ がハロゲンである）。

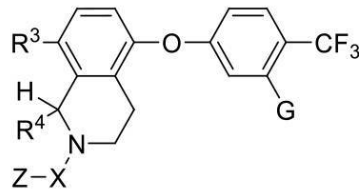
【請求項 22】

以下の式のうちの 1 つを有する化合物：

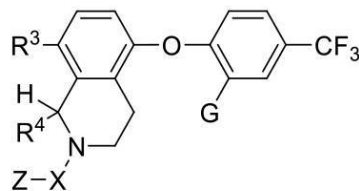
【化 8】



(V a)



(V b)



(V c)

または式 (V a)、(V b) もしくは (V c) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ（式中、

G が C₁、F または CN であり；

R³ が、H；ハロゲン；シクロプロピルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい C₂～C₄ アルケニル；C(O)～CH₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；C(O)～CH₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル；C(O)～CH₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロプロピル、もしくはシクロプロピル～CH₂～によって置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールであり；

R⁴ が、H；C₁～C₃ アルキル；ハロアルキル、もしくは～C(O)～アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル；～C(O)～CH₃、～C(O)～CH=CH₂、もしくは～C(O)～シクロプロピルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；～C(O)～CH₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；～C(O)～CH₂～OH；または 5～6 員ヘテロアリールであり；

X が～S(O)₂～、もしくは～(CH₂)_n～C(O)～であり；

Z が、～NR⁶R⁷、1～3 つの R⁸ によって置換されていてもよい C₂～C₄ アルキル、1～3 つの R¹⁰ によって置換されていてもよい C₆～C₁₂ アリール、もしくは 1～3 つの R¹⁰ によって置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリールであるか；

または X が結合であり、Z が、CN、C(O)～NR¹⁴R¹⁵、～S(O)₂～C₁～C₃ アルキル、もしくは～SO₂～NR¹⁴R¹⁵ によって置換されていてもよい 5～6 員ヘテロアリールであり；

R⁶ が、水素、C₁～C₆ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、各 C₁～C₆ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1～3 つの R¹¹ によって置換されていてもよく；

R⁷ が水素もしくは C₁～C₆ アルキルであるか；または

R⁸ が、～NR⁶R⁷、CN、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、～S～C₁～C₃ アルキル、～S(O)₂～C₁～C₃ アルキル、～S(O)₂～C₁～C₃ ハロアルキル、～S(O)₂～NH₂、～S(O)(NH)～C₁～C₃ アルキル、～C(O)～NH₂、～C(O)OH、～C(O)O～C₁～C₃ アルキル、～C(O)C₁～C₃ ハロアルキル、～N(H)～C(O)～NR⁶R⁷、～NR¹²R¹³ もしくは CN によ

って置換されていてもよい $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-C(O)-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(NH)-NH_2$ 、 $-N(H)-S(O)_2-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

2つの R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^{10} が、独立して、ヒドロキシ、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルケニル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)O-$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ アルケニル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $-S(O)_2-NH_2$ であり；

R^{11} がCNであり；

各 R^{12} および R^{13} が、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} が、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n が0または1である）。

【請求項23】

請求項1～22のいずれか一項に記載の化合物のギ酸塩。

【請求項24】

表1から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

表1Aから選択される化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

TEADの非共有結合阻害剤である、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項27】

請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項28】

第2の医薬品をさらに含む、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項29】

YAP／TEADによって媒介される疾患または病態を有する対象を治療する方法であって、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログ、互変異性体もしくは立体異性体、または請求項27～28のいずれか一項に記載の医薬組成物の有効量を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項30】

前記疾患または病態が、がん、神経変性疾患、心臓関連障害または腎臓関連障害である、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記疾患または病態が、多発性嚢胞腎疾患、アルツハイマー病、不整脈原性心筋症、ホルト・オーラム症候群、肝がん、類上皮血管内皮腫、乳がん、肺がん、悪性中皮腫、膵がん、カボジ肉腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞がん、結腸直腸がん、多発性骨髄腫、神経線維腫症2型、神経膠腫または神経膠芽腫である、請求項29に記載の方法。

【請求項32】

1つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項29～31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項33】

前記1つ以上の追加の治療剤が、i) アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブ

10

20

30

40

50

スルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、ヘプスルファミン、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、ピボスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパおよびトレオスルファンから選択されるアルキル化剤； i i) プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネオカルジノスタチン、ペントスタチンおよびプリカマイシンから選択される抗生物質； i i i) アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フトラフル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニンおよびトリメトレキサートから選択される代謝拮抗物質； i v) P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤および抗 C T L A 4 阻害剤から選択される免疫チェックポイント剤； v) エンザルタミド、アビラテロン、アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゲストロール、ラロキシフェン、タモキシフェンおよびトレミフェンから選択されるホルモンもしくはホルモン拮抗薬； v i) D J - 9 2 7 、ドセタキセル、T P I 2 8 7 、パクリタキセルおよび D H A - パクリタキセルから選択されるタキサン； v i i) アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノインおよびトレチノインから選択されるレチノイド； v i i i) エトポシド、ホモハリントニン、テニポシド、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシンおよびビノレルビンから選択されるアルカロイド； i x) A E - 9 4 1 (G W 7 8 6 0 3 4 、ネオバスタット)、A B T - 5 1 0 、2-メトキシエストラジオール、レナリドミドおよびサリドマイドから選択される血管新生阻害剤； x) アムサクリン、エドテカリン、エキサテカン、イリノテカン、S N - 3 8 (7 - エチル - 1 0 - ヒドロキシ - カンプトテシン)、ルビテカン、トポテカンおよび9-アミノカンプトテシンから選択されるトポイソメラーゼ阻害剤； x i) エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、7-ヒドロキシスタウロスポリンおよびバタラニブから選択されるキナーゼ阻害剤； x i i) ボルテゾミブ、ゲルダナマイシンおよびラパマイシンから選択される標的化シグナル伝達阻害剤； x i i i) イミキモド、インターフェロン- α およびインターロイキン-2から選択される生体応答修飾物質； x i v) I D O 阻害剤； x v) 3 - A P (3 - アミノ - 2 - カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン)、アルトラセンタン、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、プリオスタチン-1、シレンジタイド、エレスコロール、エリブリンメシル酸塩、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、m T O R 阻害剤、P I 3 K 阻害剤、C d k 4 阻害剤、A k t 阻害剤、H s p 9 0 阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤およびアロマターゼ阻害剤 (アナストロゾール、レトロゾールおよびエキセメスタン) から選択される化学療法剤； x v i) B R A F 阻害剤； x v i i) M e k 阻害剤； x v i i i) c - K i t 変異体阻害剤、x i x) E G F R 阻害剤、x x) エピジェネティックモジュレーター； x x i) C D 3 9 、C D 3 8 、A 2 A R および A 2 B R から選択される他のアデノシン軸遮断剤；または x x i i) T N F A スーパーファミリーメンバーのアゴニスト；ならびに x x i i i) 抗 E r b B 2 m A b のうちの1つ以上である、請求項 3 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年1月28日に出願された米国仮特許出願第63/304,504号明細書および2022年2月11日に出願された米国仮特許出願第63/309,44

10

20

30

40

50

2号明細書の利益を主張する。上記出願の全教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、哺乳動物に対する治療に有用な、特に、Hippoシグナル伝達経路に関連する様々な疾患の治療のためにYAPとTEADとの相互作用を調節するのに有用な有機化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

YAPおよびTEADは、組織ホメオスタシス、細胞増殖、腫瘍形質転換およびアポトーシスを調節するHippoシグナル伝達経路に關与する2つのタンパク質である。この経路は、2つの転写コアクチベーター、YAPおよびTAZのリン酸化をもたらす一連のキナーゼを伴う。YAP/TAZはDNA結合ドメインを含まないが、TEAD転写因子ファミリー（TEAD-1、TEAD-2、TEAD-3およびTEAD-4）に結合して、例えば、結合組織成長因子（CTGF）、システインリッチ血管新生誘導因子61（CYR61）などの標的遺伝子発現を媒介して、細胞の成長、増殖、遊走および生存を促進する。（Gandhi T. K. Boopathy et al., Role of Hippo Pathway-YAP/TAZ Signaling in Angiogenesis, Front Cell Dev Biol. 2019; 7: 49）。上流のキナーゼが不活性である場合、YAPおよびTAZはリン酸化されず、核に移行し、TEADに結合する。Hippo経路の調節解除は、乳房を含む多種多様な腫瘍に關与し、したがって、その標的化は、この経路の機能的変化を有するがんの治療のための手法である（Dominguez-Berrocal et al., New Therapeutic Approach for Targeting Hippo Signaling Pathway. Sci Rep 9, 4771 (2019)。一例として、このシグナル伝達経路を標的とするために使用される小分子の1つが、YAPに会合し、TEADへの結合を阻害するベルテポルフィンである。

【0004】

Hippoシグナル伝達経路によって制御されるがん細胞株内でYAPとTEADとの間の相互作用を調節し、さらに具体的には阻害し（すなわち、YAP/TEAD阻害剤）、それによって、YAP/TEAD標的遺伝子の発現を減少させ、抗増殖効果を示す化合物は、腫瘍成長および他の疾患を調節することができる新たなクラスの潜在的な治療薬である。ヒトの疾患の治療または予防のために現在承認されているYAP/TEAD阻害剤はないことから、YAP/TEADを調節することができる新たな化合物の必要性は満たされていない。

【発明の概要】

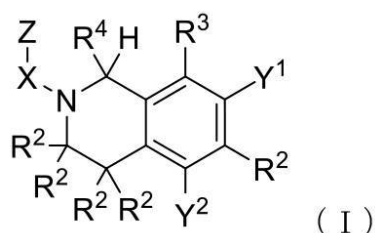
【0005】

本開示の一実施形態は、本明細書の実施形態のいずれかに記載される新規化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関し、これらの新規化合物は、YAP/TEADを調節することができる。

【0006】

本開示の別の実施形態は、式（I）の化合物：

【化1】



またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ

に関し、式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 Y^1 、 Y^2 、 X および Z は、本開示の実施形態のいずれか（その下位実施形態のいずれかを含む）に記載されている通りである。

【0007】

式（I）の他の実施形態および下位実施形態は、本開示において本明細書にさらに記載される。

【0008】

本開示の別の実施形態は、本開示において本明細書に記載される式（I）もしくは式（I）の任意の実施形態および下位実施形態による化合物、またはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

10

【0009】

本開示の別の実施形態は、本開示において本明細書に記載される式（I）もしくは式（I）の任意の実施形態による化合物、またはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログと、別の治療剤とを含む医薬組成物に関する。

【0010】

本開示の別の実施形態は、 $YAP/T EAD$ によって少なくとも部分的に媒介される疾患または病態を有する対象を治療する方法であって、本開示に記載される式（I）もしくは式（I）の任意の実施形態による化合物、もしくはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログの有効量、または本開示に記載される化合物のいずれかの医薬組成物を対象に投与することを含む方法に関する。

20

【0011】

$YAP/T EAD$ によって媒介される疾患または病態を治療するための、本開示に記載される式（I）もしくは式（I）の任意の実施形態による化合物、もしくはこれらの化合物のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログ、または本開示に記載される化合物のいずれかの医薬組成物の使用も本明細書に提供される。

【0012】

追加の実施形態は、本開示の発明を実施するための形態にさらに記載されている。

30

【発明を実施するための形態】

【0013】

I. 定義

本明細書で使用される場合、別途明確に示されない限り、以下の定義が適用される：

【0014】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上別途明確に指示されない限り、複数の言及を含むことに留意されたい。

【0015】

結合点（point of attachment）が別途示さない限り、本開示の式（I）の変数の定義とその全実施形態とに列挙された化学部分は、左から右に読まれるべきであり、右側は、定義されるように親構造に直接結合している。ただし、結合点（例えば、ダッシュ「-」）が化学部分の左側に示されている場合（例えば、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- $N(R^6)_2$ ）、この化学部分の左側は、定義されるように親部分に直接結合している。

40

【0016】

化合物を構築するために本明細書に記載の化合物の一般的な説明を考慮すると、そのような構築物は安定な構造を作り出すと仮定される。すなわち、当業者であれば、理論的には、一部の構築物は、安定な化合物（すなわち、立体的に実用的、および／または合成的に実現可能）とは通常考えられないことを認識するであろう。

50

【0017】

「アルキル」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、別途述べられない限り、指定された数の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素を意味する（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ は、1～6個の炭素を意味する）。代表的なアルキル基には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11または12個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基が含まれる。さらに代表的なアルキル基には、1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖アルキル基が含まれる。アルキル基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどが挙げられる。本明細書における定義の各々では（例えば、アルキル、アルコキシ、アリールアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキルなど）、アルキル部分の炭素原子の数を示すために接頭辞が含まれない場合、アルキル部分またはその一部は、12個以下の主鎖炭素原子、または8個以下の主鎖炭素原子、または6個以下の主鎖炭素原子を有する。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐炭化水素を指し、それには、限定するものではないが、 $-CH_3$ 、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 C_4 アルキル、 C_5 アルキル、 C_6 アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_5$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_5$ アルキル、 $C_4 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_6$ アルキル、および C_6 アルキルが含まれる。置換は、安定な化合物を生成するために任意の利用可能な原子に結合していることが理解されるが、置換されていてもよいアルキルが、例えば、 $-OR$ （例えば、アルコキシ）、 $-SR$ （例えば、チオアルキル）、 $-NHR$ （例えば、アルキルアミノ）、 $-C(O)NHR$ などの部分のR基である場合、アルキルR基の置換は、その部分の任意のO、SまたはN（Nがヘテロアリール環原子である場合を除く）に結合したアルキル炭素の置換が、その部分の任意のO、SまたはNに結合したアルキル炭素に結合している置換基の任意のO、SまたはN（Nがヘテロアリール環原子である場合を除く）をもたらす置換基を除外するようなものである。

【0018】

「アルキレン」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、接頭辞に示される数の炭素原子を有するアルカンから誘導される直鎖または分岐の飽和二価炭化水素部分を意味する。例えば、（すなわち、 $C_1 \sim C_6$ は1～6個の炭素を意味し、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレン、ヘキシルレンなどを含むことを意味する）。 $C_1 \sim 4$ アルキレンには、メチレン- CH_2 -、エチレン- CH_2CH_2 -、プロピレン- $CH_2CH_2CH_2$ -、およびイソプロピレン- $CH(CH_3)CH_2$ -、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2-(CH_2)_2CH_2-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2CH(CH_3)-$ が含まれる。典型的には、アルキル（またはアルキレン）基は、1～24個の炭素原子を有し、それらの基は、10個以下、8個以下または6個以下の炭素原子を有する。アルキレン部分の炭素原子の数を示すために接頭辞が含まれない場合、アルキレン部分またはその一部は、12個以下の主鎖炭素原子、または8個以下の主鎖炭素原子、6個以下の主鎖炭素原子、または4個以下の主鎖炭素原子、または3個以下の主鎖炭素原子、または2個以下の主鎖炭素原子、または1個の炭素原子を有する。

【0019】

「アルケニル」は、接頭辞に示される数の炭素原子を有し、少なくとも1つの二重結合を含有する直鎖一価炭化水素ラジカルまたは分岐一価炭化水素ラジカルを指す。例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルは、エテニル、プロペニルなどを含むことを意味する。

【0020】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は $-O-$ アルキル基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。例として、「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」は $-O-C_1 \sim C_6$ ア

ルキル基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。アルコキシ上の置換は、安定な化合物を生成するために任意の利用可能な原子に結合していることが理解されるが、アルコキシの置換は、O、SまたはN（Nがヘテロアリール環原子である場合を除く）がアルコキシOに結合したアルキル炭素に結合しないようなものである。さらに、アルコキシが別の部分の置換基として記載されている場合、アルコキシ酸素は、他の部分のO、SもしくはN（Nがヘテロアリール環原子である場合を除く）に結合した炭素原子に、または他の部分のアルケン炭素もしくはアルキン炭素に結合しない。

【0021】

「アミノ」または「アミン」は、基 NH_2 を示す。

【0022】

「アリール」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、別途述べられない限り、単環であり得るか、または一緒に縮合しているかもしくは共有結合している多環（最大3つの環）であり得る、6～14個の環炭素原子を含有する単環式、二環式または多環式の不飽和芳香族炭化水素ラジカルを指す。ただし、アリールは、以下に定義されるヘテロアリールを包含しないか、またはそれと決して重複しない。1つ以上のアリール環がヘテロアリール環と縮合している場合、得られる環系はヘテロアリールである。非置換アリール基の非限定的な例には、フェニル、1-ナフチル、および2-ナフチルが挙げられる。用語「アリーレン」は、二価アリールを指し、アリールは本明細書で定義される通りである。

【0023】

「アリールアルキル」または「アラルキル」は、アルキレン基が、本明細書で定義される通りであり、示された数の炭素原子を有するか、または指定されない場合、6個以下の主鎖炭素原子もしくは4個以下の主鎖炭素原子を有し、アリールが本明細書で定義される通りである-（アルキレン）-アリールを指す。アリールアルキルの例には、ベンジル、フェネチル、1-メチルベンジルなどが挙げられる。

【0024】

「シクロアルキル」または「炭素環」または「炭素環式」は、それ自体で、または別の置換基の一部として、別途述べられない限り、接頭辞に示される数の炭素原子を有するか、または指定されない場合、1環当たり3～6個、さらに4～6個、さらに5～6個の環員を有する飽和または部分不飽和の非芳香族単環式環、架橋環、スピロ環、縮合環（例えば、二環式または三環式炭素環系）またはキュバン、例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルを指し、1または2個の環炭素原子がカルボニルによって置換されていてもよい。さらに、シクロアルキルという用語は、分子の残りの部分との結合点にかかわらず、（例えば、アリールまたはヘテロアリールの）芳香環に縮合した環系を包含することが意図される。シクロアルキルは、示された数の環原子を有する炭化水素環を指す（例えば、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルおよび3～6員シクロアルキルはともに、3～6個の環炭素原子を意味する）。用語「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの不飽和単位を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキルまたはシクロアルケニルの置換基は、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基の結合点にあってよく、第四級中心を形成する。

【0025】

「シクロアルキルアルキル」は、本明細書で定義されるアルキレンが示された数の炭素原子を有するか、または指定されない場合、6個以下の炭素原子を有し、本明細書で定義されるシクロアルキルが示された数の炭素原子を有するか、または指定されない場合、1環当たり3～10個、さらに3～8個、さらに3～6個の環員を有する-（アルキレン）-シクロアルキル基を指す。例として、4～6員シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルとは、1～6個の炭素原子を有するアルキレン鎖に結合した、4～6個の炭素原子を有するシクロアルキルを指し、アルキレン鎖は親部分に結合している。他の例示的なシクロアルキルアルキルには、例えば、シクロプロピルメチレン、シクロブチルエチレン、シクロブチルメチレンなどが含まれる。

【0026】

「ハロゲン」または「ハロ」は、あらゆるハロゲン、すなわち、クロロ（Cl）、フルオロ（F）、ブロモ（Br）またはヨード（I）を指す。

【0027】

用語「ハロアルキル」は、1～7個のハロゲン原子によって置換されたアルキルを指す。ハロアルキルには、モノハロアルキルまたはポリハロアルキルが含まれる。例えば、用語「C₁～C₆ハロアルキル」は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含むことを意味する。

【0028】

用語「ハロアルコキシ」は、1～7個のハロゲン原子によって置換されたアルコキシを指す。ハロアルコキシには、モノハロアルコキシまたはポリハロアルコキシが含まれる。例えば、用語「C₁～C₆ハロアルコキシ」は、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、4-クロロブトキシ、3-ブロモプロポキシなどを含むことを意味する。

【0029】

「ヘテロ原子」は、酸素（O）、窒素（N）および硫黄（S）を含むことを意味する。

【0030】

「ヘテロアリール」は、5～9個の環原子を含有する単環式または二環式の芳香環ラジカル（本開示では5～9員ヘテロアリールとも呼ばれる）を指し、5または6個の環原子を含有する単環式芳香環ラジカル（本開示では5～6員ヘテロアリールとも呼ばれる）を包含し、O、SおよびNからなる群から独立して選択される1個以上、14、13または12個のヘテロ原子を含有する。少なくとも1個のヘテロ原子を含有する任意の芳香環または芳香環系は、結合点にかかわらず（すなわち、縮合環のいずれか1つを介して）ヘテロアリールである。ヘテロアリールはまた、第三級環窒素のスルフィニル、スルホニルおよびN-オキシドなどの酸化SまたはNを含むことが意図される。炭素原子または窒素原子は、安定な化合物が生成されるようなヘテロアリール環構造の結合点である。ヘテロアリール基の例には、限定するものではないが、ピリジル、ピリダジニル、ピラジニル、インドリジニル、ベンゾ[b]チエニル、キナゾリニル、プリニル、インドリル、キノリニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサチアジアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、フラニル、ベンゾフリル、インドリル、トリアジニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾトリアジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、イソベンゾフリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾトリアジニル、チエノピリジル、チエノピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジン、ベンゾチアキソリル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、プテリジニルおよびチアジアゾリルが挙げられる。「窒素含有ヘテロアリール」は、環ヘテロ原子のうちの少なくとも1個がNであるヘテロアリールを指す。

【0031】

「ヘテロアリールアルキル」は、アルキレン基が、本明細書で定義される通りであり、示された数の炭素原子を有するか、または指定されない場合、6個以下の主鎖炭素原子もしくは4個以下の主鎖炭素原子を有し、ヘテロアリールが本明細書で定義される通りである-（アルキレン）-ヘテロアリールを指す。

【0032】

「ヘテロシクロアルキル」は、N、O、S（S（O）、およびS（O）₂を含む）またはP（ホスフィンオキシドを含む）から選択される1～5個のヘテロ原子を含有する飽和または部分不飽和非芳香族シクロアルキル基を指し、窒素原子、硫黄原子およびリン原子は酸化されていてもよく、窒素原子は四級化されていてもよく、残りの環原子はCであり、1または2個のC原子はカルボニルとして存在していてもよい。さらに、ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキルという用語は、分子の残りの部分との結合点にかかわらず、ヘテロアリアルではない少なくとも1個のヘテロ原子を含有する任意の環または環系を包含することが意図される。ヘテロシクロアルキル基には、形式的に電荷分離された芳香族共鳴構造を有する環を有するもの、例えば、N-メチルピリドニルが含まれる。ヘテロシクロアルキルは、1または2つのオキソ基によって置換され得、スルホン誘導体およびスルホキシド誘導体を含むことができる。ヘテロシクロアルキルは、1～5個の環原子が-N=、-N-、-O-、-S-、-S(O)-、または-S(O)₂-から選択されるヘテロ原子であり、さらに、1または2個の環原子が-C(O)-基によって置換されていてもよい、3～12個、4～10個、5～10個、または5～6個の環原子の単環式、縮合二環式または縮合多環式環系であり得る。一例として、4～6員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個のヘテロ原子を有する4～6個の環員を有するヘテロシクロアルキルである。ヘテロシクロアルキルは、シクロアルキルと縮合した複素環式アルキル環であってもよい。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例には、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピリドニルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基は、環炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。「ヘテロシクロアルケニル」は、少なくとも1つの不飽和単位を有するヘテロシクロアルキルを指す。ヘテロシクロアルキルまたはヘテロシクロアルケニルの置換基は、ヘテロシクロアルキル基またはヘテロシクロアルケニル基の結合点にあってよく、第四級中心を形成する。

10

【0033】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、アルキレン基が、本明細書で定義される通りであり、示された数の炭素原子を有するか、または指定されない場合、6個以下の主鎖炭素原子もしくは4個以下の主鎖炭素原子を有し、ヘテロシクロアルキルが本明細書で定義される通りである-(アルキレン)-ヘテロシクロアルキルを指す。

20

【0034】

「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基OHを指す。用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシアルキレン」は、1～5個のヒドロキシ基によって置換された、本明細書でそれぞれ定義されるアルキル基またはアルキレン基を指す。

【0035】

本開示を通して使用される「任意の置換基」または「置換されていてもよい」は、化合物に対する置換が起こっても起こらなくてもよいこと、およびその説明が、置換が起こる場合と、置換が起こらない場合とを含むことを意味する。例えば、「1～3つのT¹基によって置換されていてもよい」という句は、T¹基が存在してもよいが、存在する必要はないことを意味する。本開示では、化合物に対する任意の置換は、安定な化合物をもたらす方法で起こると仮定される。

30

【0036】

本開示の化合物に関連して本明細書で使用される場合、用語「合成する」および同様の用語は、1つ以上の前駆体材料からの化学合成を意味する。

【0037】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、少なくとも1つの薬学的に活性な化合物と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する、治療のために意図される動物対象に投与するのに適した製剤を指す。

40

【0038】

用語「薬学的に許容される」は、示された材料が、治療される疾患または病態、およびそれぞれの投与経路を考慮して、合理的に分別のある医師に、患者にその材料を投与することを回避させる特性を有しないことを示す。例えば、そのような材料は、例えば、注射剤の場合、本質的に無菌であることが一般に要求される。

【0039】

「薬学的に許容される塩」は、哺乳動物などの患者に投与するのに許容される塩（例えば、所与の投与レジメンに関して、哺乳動物の許容される安全性を有する塩）を指す。企図される薬学的に許容される塩形態には、限定するものではないが、モノ、ビス、トリス

50

、テトラキスなどが含まれる。薬学的に許容される塩は、それらが投与される量および濃度で非毒性である。そのような塩の調製は、化合物がその生理学的効果を発揮するのを妨げることなく、化合物の物理的特徴を変化させることによって薬理学的使用を容易にすることができる。物理的特性の有用な変化には、融点を下げて経粘膜投与を容易にすること、および溶解度を上げてさらに高濃度の薬物の投与を容易にすることが含まれる。そのような塩は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、薬学的に許容される無機塩基または有機塩基、および薬学的に許容される無機酸または有機酸から誘導され得る。

【0040】

薬学的に許容される塩は、標準的な技術によって調製され得る。例えば、化合物の遊離塩基形態は、好適な溶媒、例えば、適切な酸を含有する水溶液または水性アルコール溶液に溶解され、次いで、溶液を蒸発させることによって単離され得る。別の例では、塩は、有機溶媒中で遊離塩基と酸とを反応させることによって調製され得る。

【0041】

本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を、無希釈で、または好適な不活性溶媒中で、十分な量の所望の塩基（すなわち、第一級、第二級、第三級、第四級または環式アミン；アルカリ金属水酸化物；アルカリ土類金属水酸化物など）と接触させることによって、塩基付加塩を得ることができる。所望の酸は、例えば、ピラノシジル酸（グルクロン酸またはガラクトン酸など）、アルファーヒドロキシ酸（クエン酸、または酒石酸など）、アミノ酸（アスパラギン酸またはグルタミン酸など）、芳香族酸（安息香酸またはケイ皮酸など）、スルホン酸（p-トルエンスルホン酸またはエタンスルホン酸など）などであり得る。いくつかの実施形態では、塩は、薬学的に許容される酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グリコール酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、ヨウ化水素酸、炭酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ビルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、ケイ皮酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、エンボン酸（パモ酸）、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、キナ酸、アルゲン酸（algenic acid）、ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸およびガラクトン酸などから誘導され得る。

【0042】

アルギナートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトン酸などの有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge, S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19を参照）。本開示の特定の具体的な化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

【0043】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親化合物を単離することによって再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性では様々な塩形態とは異なるが、他の点では、塩は、本開示の目的のために化合物の親形態と等価である。

【0044】

様々な化合物の薬学的に許容される塩は、複合体として存在し得る。複合体の例には、8-クロロテオフィリン複合体（例えば、ジメンヒドリナート：ジフェンヒドラミン8-クロロテオフィリン（1：1）複合体に類似；ドラマミン）、および様々なシクロデキス

10

20

30

40

50

トリン包接複合体が挙げられる。

【0045】

用語「重水素化」は、本明細書で単独で、または基の一部として使用される場合、置換重水素原子を意味する。用語「重水素化アナログ」は、本明細書で単独で、または基の一部として使用される場合、水素の代わりに、置換重水素原子を意味する。本開示の重水素化アナログは、完全または部分的に重水素置換された誘導体であり得る。いくつかの実施形態では、本開示の重水素置換された誘導体は、完全または部分的に重水素置換されたアルキル基、アリール基またはヘテロアリール基を有する。

【0046】

本開示はまた、本明細書に列挙されたものと同一であるが、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置換されているという事実について、本開示の同位体標識化合物を包含する。本開示の化合物のあらゆる同位体変種は、放射性であろうとなかろうと、本開示の範囲内に包含されることが意図される。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えば、限定するものではないが、 ^2H （重水素、D）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl および ^{125}I が挙げられる。別途述べられない限り、位置が「H」または「水素」と具体的に指定される場合、その位置は、その天然存在比の同位体組成またはその同位体、例えば、重水素（D）またはトリチウム（ ^3H ）で水素を有すると理解される。本開示の特定の同位体標識化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C によって標識されたもの）は、化合物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）およびフッ素-18（ ^{18}F ）同位体は、それらの調製の容易さおよび検出可能性のために有用である。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などのさらに重い同位体による置換は、優れた代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増加、または投与量の必要性の減少）から生じるある種の治療上の利点をもたらし得るため、一部の状況では好ましい場合がある。本開示の同位体標識化合物は、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を用いることによって、本明細書の以下のスキームおよび例に記載されるものと同様の手順に従うことによって一般に調製され得る。

【0047】

「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが対象に投与された場合に、インビボで式（I）による活性親薬物を放出する任意の化合物を意味する。式（I）の化合物のプロドラッグは、常用的な操作またはインビボのいずれかで、修飾がインビボで切断されて親化合物を放出し得るように、式（I）の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグは、単一の工程でプロドラッグ形態から活性形態に進行し得るか、またはそれ自体が活性を有し得るかもしくは不活性であり得る1つ以上の中間形態を有し得る。いくつかのプロドラッグは、酵素的に活性化されて活性化合物、またはさらなる化学反応時に活性化合物を生じる化合物を生じる。プロドラッグには、式（I）の化合物が含まれ、式（I）の化合物中のヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシル基またはスルフヒドリル基は、インビボで切断されて、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離スルフヒドリル基を再生し得る任意の基に結合している。プロドラッグの例には、限定するものではないが、式（I）の化合物中のヒドロキシ官能基のエステル（例えば、アセタート誘導体、ホルマート誘導体およびベンゾアート誘導体）、アミド、グアニジン、カルバマート（例えば、N，N-ジメチルアミノカルボニル）などが挙げられる。プロドラッグの他の例には、限定するものではないが、活性化合物のカーボナート、ウレイド、溶媒和物または水和物が挙げられる。プロドラッグの調製、選択および使用は、各々参照によりその全体が本明細書に組み込まれるT. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsev

ier, 1985; および *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 に説明されている。

【0048】

Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001) に記載されているように、プロドラッグは、2つの非排他的なカテゴリー、生物学的前駆体プロドラッグおよび担体プロドラッグに概念的に分けられ得る。一般に、生物学的前駆体プロドラッグは、1つ以上の保護基を含有し、代謝または加溶媒分解によって活性形態に変換される、対応する活性薬物化合物と比較して不活性であるかまたは低い活性を有する化合物である。活性薬物形態および任意の放出された代謝産物では、毒性は許容可能に低いべきである。典型的には、活性薬物化合物の形成は、以下のタイプのうちの1つである代謝プロセスまたは反応を伴う：

10

(1) 酸化反応：酸化反応は、限定するものではないが、アルコール、カルボニルおよび酸の官能基の酸化、脂肪族炭素のヒドロキシル化、脂環式炭素原子のヒドロキシル化、芳香族炭素原子の酸化、炭素-炭素二重結合の酸化、窒素含有官能基の酸化、ケイ素、リン、ヒ素および硫黄の酸化、酸化的なN-脱アルキル化、酸化的なO-およびS-脱アルキル化、酸化的な脱アミノ化、ならびに他の酸化反応などの反応に対して例示される。

20

(2) 還元反応：還元反応は、限定するものではないが、カルボニル官能基の還元、アルコール官能基および炭素-炭素二重結合の還元、窒素含有官能基の還元、ならびに他の還元反応などの反応に対して例示される。

(3) 酸化状態が変化しない反応：酸化状態が変化しない反応は、限定するものではないが、エステルおよびエーテルの加水分解、炭素-窒素単結合の加水分解開裂、非芳香族複素環の加水分解開裂、多結合での水和および脱水、脱水反応に起因する新たな原子結合、加水分解脱ハロゲン化、ハロゲン化水素分子の除去、ならびに他のそのような反応に対して例示される。

【0049】

担体プロドラッグは、例えば、作用部位への取込みおよび／または局所送達を改善する輸送部分を含有する薬物化合物である。そのような担体プロドラッグの場合、薬物部分と輸送部分との間の結合は共有結合であり、プロドラッグは不活性であるか、または薬物化合物よりも活性が低く、プロドラッグおよび任意の放出輸送部分は許容可能に非毒性であることが望ましい。輸送部分が取込みを増強することが意図されるプロドラッグの場合、典型的には、輸送部分の放出は迅速であるべきである。他の場合には、徐放を提供する部分、例えば、特定のポリマー、またはシクロデキストリンなどの他の部分を利用することが望ましい。(例えば、参照により本明細書に組み込まれる Chengらの米国特許公開第2004/0077595号明細書を参照。) そのような担体プロドラッグは、経口投与される薬物にとって有利であることが多い。担体プロドラッグは、例えば、以下の特性のうちの1つ以上を改善するために使用され得る：親油性の増加、薬理学的効果の持続時間の増加、部位特異性の増加、毒性および有害反応の減少、ならびに／または薬物製剤の改善(例えば、安定性、水溶性、望ましくない感覚受容性特性もしくは物理化学的特性の抑制)。例えば、親油性は、親油性カルボン酸によるヒドロキシル基のエステル化、またはアルコール、例えば、脂肪族アルコールによるカルボン酸基のエステル化によって増加させることができる。

30

40

【0050】

用語「担体」はまた、ミクロスフェア、リボソーム、ミセル、ナノ粒子(天然に装備されたナノキャリア、例えば、エキソソーム)などを含むことを意味する。エキソソームは極めて有効な薬物担体であり得ることが知られており、参照によりその内容全体が組み込まれる *J Control Release*, 2015 December 10; 219: 396-405 に記載されている技術を含む、薬物をエキソソームに添加することが

50

できる様々な方法が存在する。

【0051】

代謝産物、例えば、活性代謝産物は、上記のプロドラッグ、例えば、生物学的前駆体プロドラッグと重複する。したがって、そのような代謝産物は、薬理学的に活性な化合物、または対象の体内での代謝プロセスから生じる誘導体である薬理学的に活性な化合物にさらに代謝される化合物である。これらのうち、活性代謝産物は、そのような薬理学的に活性な誘導体化合物である。プロドラッグの場合、プロドラッグ化合物は、一般に、不活性であるか、または代謝産物よりも活性が低い。活性代謝産物の場合、親化合物は、活性化合物または不活性プロドラッグのいずれかであり得る。

【0052】

プロドラッグおよび活性代謝産物は、当技術分野で公知の常用的な技術を使用して同定され得る。例えば、Bertolini et al., 1997, J. Med. Chem., 40: 2011-2016; Shan et al., 1997, J. Pharm Sci 86 (7): 756-757; Bagshawe, 1995, Drug Dev. Res., 34: 220-230を参照されたい。

【0053】

「互変異性体」は、分子の1つの原子のプロトンが他の原子に移動する現象によって生成される化合物を意味する。Jerry March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures, Fourth Edition, John Wiley & Sons, pages 69-74 (1992)を参照されたい。互変異性体はまた、平衡で存在し、1つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。例として、ケト-エノール互変異性体、例えば、アセトン／プロペン-2-オール、イミン-エナミン互変異性体など、環鎖互変異性体、例えば、グルコース／2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシ-ヘキサナールなど、 $-N=C(H)-NH-$ 環原子配列を含有するヘテロアリアル基の互変異性形態、例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾールおよびテトラゾールが挙げられる。化合物が、例えば、ケト基もしくはオキシム基または芳香族部分を含有する場合、互変異性 (tautomeric isomerism) (「互変異性 (tautomerism)」) が起こり得る。本明細書に記載の化合物は、1つ以上の互変異性体を有し、したがって、様々な異性体を含み得る。当業者であれば、他の互変異性環原子配列が可能であることを認識するであろう。これらの化合物のあらゆるそのような異性体形態は、本開示に明示的に含まれる。

【0054】

「異性体」は、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序、または空間内のそれらの原子の配列が異なる化合物を意味する。空間内のそれらの原子の配列が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。単数または複数の「立体異性体」は、例えば、それらが1つ以上の不斉中心、または不斉置換を有する二重結合を有する場合、異なる立体異性体形態で存在する化合物を指し、したがって、個々の立体異性体として、または混合物として生成され得る。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が不斉中心、例えば、4つの異なる基に結合した炭素などの原子を有する場合、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けられ得、CahnおよびPrelogのRおよびS配列決定規則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって説明され、右旋性または左旋性（すなわち、それぞれ (+) または (-) -異性体）と呼ばれる。キラル化合物は、個々のエナンチオマーまたはそれらの混合物として存在することができる。等しい割合のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。別の例として、立体異性体には、二重結合の隣接する炭素上の置換基のシスまたはトランス配向などの幾何異性体が含まれる。別

10

20

30

40

50

途示されない限り、説明は、個々の立体異性体および混合物を含むことが意図される。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は当技術分野で周知であり（Advanced Organic Chemistry, 6th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2007の第4章の考察を参照）1つ以上の立体中心のキラリティーにおいて異なる。

【0055】

「水和物」は、水分子と溶質の分子またはイオンとの組合せによって形成される複合体を指す。「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組合せによって形成される複合体を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、またはその両方の混合物であり得る。溶媒和物は、水和物を含むことを意味する。溶媒のいくつかの例には、限定するものではないが、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよび水が挙げられる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。

10

【0056】

モジュレーターであるかまたはモジュレーターであり得る化合物の使用、試験またはスクリーニングに関連して、用語「接触させる」は、特定の分子、複合体、細胞、組織、生物または他の特定の材料に化合物が十分に近接しており、これにより、化合物と他の特定の材料との間の潜在的な結合相互作用および／または化学反応が起こり得ることを意味する。

【0057】

「アッセイする」とは、実験条件の作成、および特定の試験条件への曝露の特定の結果に関するデータの収集を意味する。例えば、酵素は、検出可能な基質に作用する能力に基づいてアッセイされ得る。化合物は、特定の単数または複数の標的分子に結合する能力に基づいてアッセイされ得る。

20

【0058】

本明細書で使用される場合、用語「リガンド」および「モジュレーター」は、標的生体分子、例えば、本明細書に記載されるものなどの酵素の活性を変化させる（すなわち、増加または減少させる）化合物を指すために同等に使用される。一般に、リガンドまたはモジュレーターは小分子であり、「小分子」は、1500ダルトン以下、1000ダルトン以下、800ダルトン以下または600ダルトン以下の分子量を有する化合物を指す。したがって、「改善されたリガンド」は、参照化合物よりも良好な薬理学的および／または薬物動態学的特性を有するものであり、「良好」は、特定の生物学的系または治療的使用のために当業者によって定義され得る。

30

【0059】

標的と潜在的結合化合物との間の相互作用に関連する用語「結合する」は、潜在的結合化合物が、一般に、タンパク質との会合と比較して統計的に有意な程度に標的と会合すること（すなわち、非特異的結合）を示す。したがって、用語「結合化合物」は、標的分子との統計的に有意な会合を有する化合物を指す。いくつかの実施形態では、結合化合物は、10mM以下、1,000μM以下、100μM以下、10μM以下、1μM以下、1,000nM以下、100nM以下、10nM以下または1nM以下の解離定数（ K_D ）で特定の標的と相互作用する。標的に結合する化合物に関連して、用語「さらに大きな親和性」および「選択的」は、化合物が参照化合物よりも堅固に、または参照条件で同じ化合物よりも堅固に、すなわち、低下した解離定数で結合することを示す。いくつかの実施形態では、さらに大きな親和性は、少なくとも2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500、1000または10,000倍の親和性である。

40

【0060】

用語「調節する」、「調節」などは、標的の機能および／または発現、例えば、YAPとTEADとの間の相互作用を増加または低下させる化合物の能力を指し、そのような機能は、転写調節活性および／または結合を含み得る。調節は、インビトロまたはインビボで起こり得る。調節には、本明細書に記載されるように、直接的もしくは間接的のいずれ

50

かでの YAP / TEAD に関連する機能もしくは特徴の阻害、拮抗作用、部分的拮抗作用、活性化、アゴニズムもしくは部分的アゴニズム、および／または直接的もしくは間接的のいずれかでの YAP / TEAD の発現のアップレギュレーションもしくはダウンレギュレーションが含まれる。別の実施形態では、調節は直接である。阻害剤またはアンタゴニストは、例えば、刺激に結合する、刺激を部分的もしくは完全に遮断する、活性化を低減する、活性化を妨げる、活性化を阻害する、活性化を遅延させる、シグナル伝達を不活性化する、シグナル伝達を脱感作する、またはシグナル伝達をダウンレギュレートする化合物である。アクチベーターまたはアゴニストは、例えば、活性化に結合する、活性化を刺激する、活性化を増加させる、活性化を開く、活性化を活性化する、活性化を促進する、活性化を増強する、シグナル伝達を活性化する、シグナル伝達を感作する、またはシグナル伝達をアップレギュレートする化合物である。

10

【0061】

本明細書で使用される場合、用語「治療する (treat)」、「治療する (treating)」、「療法 (therapy)」、「療法 (therapies)」および同様の用語は、材料、例えば、YAP / TEAD を阻害するのに有効な量の、本明細書に記載の任意の 1 つ以上の化合物の投与を指す。他の実施形態では、用語「治療する (treat)」、「治療する (treating)」、「療法 (therapy)」、「療法 (therapies)」および同様の用語は、材料、例えば、疾患もしくは病態の 1 つ以上の症状、すなわち、適応症を予防、緩和もしくは改善する、および／または治療されている対象の生存を延長するのに有効な量の、本明細書に記載の任意の 1 つ以上の化合物の投与を指す。

20

【0062】

本明細書で使用される用語「予防する (prevent)」、「予防する (preventing)」、「予防 (prevention)」およびその文法的変形例は、疾患、障害もしくは病態、および／もしくはその付随する症状のうちの 1 つ以上の発症もしくは再発を部分的もしくは完全に遅延させるかもしくは排除するか、または対象が障害もしくは病態を獲得もしくは再獲得するのを阻止するか、または対象が障害もしくは病態、もしくはその付随する症状のうちの 1 つ以上を獲得もしくは必要とするリスクを低下させる方法を指す。

【0063】

本明細書で使用される場合、用語「対象」、「動物対象」などは、限定するものではないが、ヒトおよび非ヒト脊椎動物、例えば、任意の哺乳動物、例えば、ヒト、他の霊長類、スポーツ動物、および商業的目的の動物、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジもしくはブタ、齧歯類、またはペット、例えば、イヌおよびネコを含む生物を指す。

30

【0064】

「単位剤形」は、疾患または病状に罹患している対象を治療するための単回投与を意図した組成物を指す。各単位剤形は、本開示の活性成分の各々と、薬学的に許容される賦形剤とを典型的に含む。単位剤形の例には、個々の錠剤、個々のカプセル、バルク粉末、液体溶液、軟膏、クリーム、点眼剤、坐剤、エマルジョンまたは懸濁剤がある。疾患または病態の治療は、単位剤形の定期的な投与、例えば、1 つの単位剤形を 1 日に 2 回以上、各食事とともに 1 回、4 時間もしくは他の間隔で 1 回、または 1 日に 1 回のみを必要とし得る。「経口単位剤形」という表現は、経口的に摂取されるように設計された単位剤形を示す。

40

【0065】

用語「投与する」は、対象への経口投与、坐剤としての投与、局所接触、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、鼻腔内投与もしくは皮下投与、または徐放装置、例えば、ミニ浸透圧ポンプの埋込みを指す。投与は、非経口および経粘膜（例えば、頬側、舌下、口蓋、歯肉、鼻、膣、直腸または経皮）を含む任意の経路によるものである。非経口投与には、例えば、静脈内、筋肉内、細動脈内、皮内、皮下、腹腔内、脳室内および頭蓋内が含まれる。他の送達様式には、限定するものではないが、リポソーム製剤、静脈

50

内注入、経皮パッチなどの使用が含まれる。

【0066】

本文脈では、用語「治療上有効」または「有効量」は、投与された場合の化合物もしくは材料または化合物もしくは材料の量が、治療されている疾患、障害もしくは病状の1つ以上の症状を予防、緩和もしくは改善する、および／または治療されている対象の生存を延長するのに十分または有効であることを示す。治療有効量は、化合物、疾患、障害または病態およびその重症度ならびに治療される哺乳動物の年齢、体重などに応じて変動する。一般に、約0.1～約10g/kg対象体重の1日投与量で、対象において満足のいく結果が得られることが示される。いくつかの実施形態では、1日用量は、約0.10～10.0mg/kg体重、約1.0～3.0mg/kg体重、約3～10mg/kg体重、約3～150mg/kg体重、約3～100mg/kg体重、約10～100mg/kg体重、約10～150mg/kg体重、または約150～1000mg/kg体重の範囲である。投与量は、例えば、1日4回までの分割用量で、または持続放出形態で好都合に投与され得る。

10

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「YAP/TEADによって媒介される疾患または病態」（「YAPまたはTEADによって媒介される疾患または病態」または「YAPおよび／またはTEADによって媒介される疾患または病態」を意味することも意味する）は、YAP/TEADの生物学的機能が疾患もしくは病態の発症および／もしくは経過に影響を及ぼす疾患もしくは病態、ならびに／またはYAP/TEADの相互作用（YAP/TEAD媒介転写など）の調節が発症、経過および／もしくは症状を変化させる疾患もしくは病態を指す。YAP/TEADによって媒介される疾患または病態には、（例えば、TEAD阻害による）YAP/TEAD相互作用の破壊、および／またはYAP/TEAD媒介転写の阻害が治療上の利益を提供する疾患または病態が含まれ、例えば、本明細書に記載の化合物を含むYAP/TEAD阻害剤による治療は、疾患もしくは病態に罹患しているか、または疾患もしくは病態のリスクがある対象に治療上の利益を提供する。YAP/TEADによって媒介される疾患または病態は、YAP/TEADにおける機能喪失変異を有するがん、またはYAP/TEADの活性化が存在するがんを含むことが意図される。YAP/TEADによって媒介される疾患または病態はまた、結腸、肺、脾臓および卵巣のものを含む様々なヒトがん腫、ならびに腫瘍血管新生および浸潤性に関連する疾患または病態を含むことが意図される。

20

30

【0068】

また、生体分子標的に結合する化合物の文脈では、用語「さらに高い特異性」は、化合物が、関連する結合条件下に存在し得る別の単数または複数の生体分子よりも大きな程度まで特定の標的に結合し、そのような他の生体分子への結合が、特定の標的への結合とは異なる生物学的活性を生じることを示す。典型的には、特異性は、例えば、YAPまたはTEADの場合では、限定された一連の他の生体分子を参照する。特定の実施形態では、さらに高い特異性は、少なくとも2、3、4、5、8、10、50、100、200、400、500または1000倍の特異性である。

【0069】

結合化合物またはリガンドに関連して本明細書で使用される場合、用語「YAP/TEADに特異的」および同様の趣旨の用語は、特定の化合物が、特定の試料中に存在し得る他のエピジェネティックな標的よりも統計的に大きな程度までYAPまたはTEADに結合することを意味する。また、結合以外の生物学的活性が示される場合、用語「YAPまたはTEADに特異的」は、特定の化合物が、他の酵素に対するよりも、YAPまたはTEADの結合に関連するさらに大きな生物学的効果、例えば、酵素活性阻害を有することを示す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、TEAD阻害に特異的である。

40

【0070】

用語「第一選択がん療法」は、がん細胞の数を減少させるための初期レジメンとして対

50

象に投与される療法を指す。第一選択療法は、誘導療法、一次療法および一次治療とも呼ばれる。第一選択療法は、1つ以上の薬剤とともに投与される組合せであり得る。特定の疾患に対する第一選択治療に対する現在受け入れられている手法の要約は、そのような疾患に対するNCIガイドラインに見出すことができる。

【0071】

用語「第二選択がん療法」は、第一選択療法に応答しない、すなわち、多くの場合、第一選択療法が投与されるか、または寛解後にがんが再発した対象に投与されるがん治療を指す。ある特定の実施形態では、投与され得る第二選択療法は、「第一選択がん療法」の下に記載される治療のいずれかであり得る、初期の成功したがん療法の繰り返しを含む。特定の疾患に対する第二選択治療に対する現在受け入れられている手法の要約は、そのような疾患に対するNCIガイドラインに記載されている。

10

【0072】

用語「難治性」は、対象ががん療法またはがん治療に応答しないか、そうでなければ抵抗性であることを指す。がん療法は、第一選択、第二選択、または任意のその後に投与される治療であり得る。ある特定の実施形態では、難治性とは、対象が2回の誘導試行後に完全寛解を達成できない状態を指す。対象は、特定の療法に対するがん細胞の固有の耐性のために難治性であり得るか、または対象は、特定の療法の経過中に発生する獲得耐性のために難治性であり得る。

【0073】

加えて、本明細書で使用される略語は、以下のそれぞれの意味を有する：

20

30

40

50

【表 1】

δ	化学シフト
°C	摂氏度
A c	アセチル
BOC	t e r t -ブトキシカルボニル
C b z	カルボベンジルオキシ
DCC	N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
D I P E A / D I E A	N, N -ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	1 -エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
E t O A c	酢酸エチル
E S I	エレクトロスプレーイオン化
F m o c	9 -フルオレニルメチルオキシカルボニル
^1H NMR	プロトン核磁気共鳴分光法
HATU	1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスファート
HBTU	3 - [ビス (ジメチルアミノ) メチリウム] - 3 H - ベンゾトリアゾール - 1 - オキシドヘキサフルオロホスファート
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
h r (s)	時間 (s)
I C ₅₀	半最小 (5 0 %) 阻害濃度 (Half minimal (5 0 %) inhibitory concentration)
LCMS / LC-MS	液体クロマトグラフィー質量分析
[M+H ⁺] + または (MH) +	質量ピーク + 水素
[M-H ⁻] - または (MH) -	質量ピーク - 水素
m / z	質量対電荷比
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
m i n (s)	分 (s)
MS	質量分析
NMP	N - メチル - 2 - ピロリドン
P d (d p p f) C l ₂	[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)
Ph	フェニル
ピナコール	2, 3 - ジメチルブタン - 2, 3 - ジオール
RP	逆相
RT	室温
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
トリフラート	トリフルオロメタンスルホナート

10

20

30

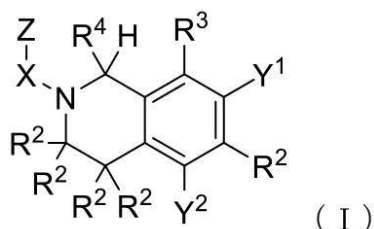
40

【 0 0 7 4 】

I I . 化合物

本開示の実施形態 1 は、式 (I) を有する化合物：

【化 2】



またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関する（式中、

Y^1 は $-Q-R^1$ であり、 Y^2 は R^2 であるか；または

Y^1 は R^2 であり、 Y^2 は $-Q-R^1$ であり；

Q は結合または $-O-$ であり；

R^1 は、0～4つのG基によって置換されたフェニルであり；

各Gは、ハロゲン、OH、CN、1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルキル、および1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルコキシから独立して選択され；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 $-C(O)O$ -アルキル、または1～3つのハロゲンによって置換されていてもよい $C_1\sim C_3$ アルキルであり、ただし、1つ以下の R^2 は、 $-C(O)O$ -アルキルであり；

R^3 は、H；ハロゲン；シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいアルケニル； $-C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル； $C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキルアルキルによって置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^4 は、H；アルキル；ハロアルキル、もしくは $-C(O)$ -アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル； $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルケニル、もしくは $-C(O)$ -シクロアルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；または $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)-CH_2-OH$ 、もしくはヘテロアリールによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^5 はハロゲンまたはOHであり；

X は、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、もしくは $-C(O)O-$ であり、右側は、Zへの結合点を示し；

Z は、 $-NR^6R^7$ 、1～4つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、1～4つの R^9 によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいアリール、もしくは1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；

または $X-Z$ は $-C(=NR^7)_2-NR^6R^7$ であるか；

または X は結合であり、 Z は、CN、 $-C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、もしくは $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

R^6 は、水素、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、各 $C_1\sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールは、1～3つの R^{11} によって置換されていてもよく；

R^7 は、水素もしくは $C_1\sim C_6$ アルキルであるか；または

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^8 は、 $-NR^6R^7$ 、 CN 、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ もしくは CN

によって置換されていてもよい $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-C(O)-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-N(H)-C(O)-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)O-C_1 \sim C_6$ アルキル、

$-N(H)-C(NH)-NH_2$ 、 $-N(H)-S(O)_2-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-N(R^7)-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-N(H)-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

2つの R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^9 は、独立して、 CN 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、または $-N(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})_2$ であり；

各 R^{10} は、独立して、ヒドロキシ、 CN 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-C(O)$ -アルケニル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-NH-C(O)$ -アルケニル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $-S(O)_2-NH_2$ であり；

各 R^{11} は、独立して、ヒドロキシ、 CN 、アルコキシ、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、またはシクロアルキルであり；

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n は 0、1 または 2 であり；

m は 0、1、2 または 3 であり；

ただし；

Z が $-C(CH_3)=CH_2$ である場合、 X は $-C(O)O-$ であるか、または n は 1 もしくは 2 であるか、または m は 1、2 もしくは 3 であり；

$X-Z$ が $-C(O)-C_1$ アルキルである場合、 R^8 は、 CN 、ヒドロキシ、アルコキシまたはハロアルコキシであることができず；

X が $-C(O)-$ である場合、 Z はオキシラニルであることができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が 1つの R^9 によって置換されたシクロアルキルであり、 R^9 が CN である場合、 R^9 は、 X が結合している原子と同じ、 Z の環原子に結合することができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が 1つの R^{10} によって置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{10} がヒドロキシまたは CN である場合、 R^{10} は、 X が結合している原子と同じ、 Z の環原子に結合することができず；

X が $-C(O)-$ 、または $-S(O)_2-$ であり、 Z が部分飽和シクロアルキルまたは部分飽和ヘテロシクロアルキルである場合、 Z の飽和点 (point of saturation) は X に隣接することができない。

【0075】

本開示の実施形態 2 は、式 (I a) を有する化合物：

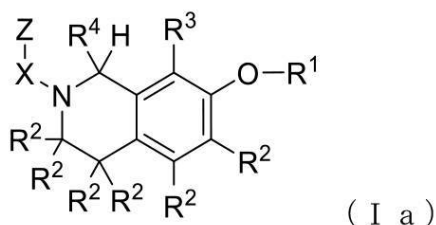
10

20

30

40

【化 3】



またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関する（式中、

R^1 は、0～4つのG基によって置換されたフェニルであり；

各Gは、ハロゲン、OH、CN、1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルキル、および1つ以上の R^5 によって置換されていてもよいアルコキシから独立して選択され；

各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 $-C(O)O$ -アルキル、または1～3つのハロゲンによって置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ただし、1つ以下の R^2 は、 $-C(O)O$ -アルキルであり；

R^3 は、H；ハロゲン；シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいアルケニル； $-C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル； $C(O)$ -アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキルアルキルによって置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^4 は、H；アルキル；ハロアルキル、もしくは $-C(O)$ -アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル； $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)$ -アルケニル、もしくは $-C(O)$ -シクロアルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；または $-C(O)$ -アルキル、 $-C(O)-CH_2-OH$ 、もしくはヘテロアリールによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^5 はハロゲンまたはOHであり；

Xは、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、もしくは $-C(O)O-$ であり、右側は、Zへの結合点を示し；

Zは、 $-NR^6R^7$ 、1～4つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、1～4つの R^9 によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいアリール、もしくは1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；

またはX-Zは $-C(=NR^7)_2-NR^6R^7$ であるか；

またはXは結合であり、Zは、CN、 $-C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

R^6 は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであり、各 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールは、1～3つの R^{11} によって置換されていてもよく；

R^7 は、水素もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか；または

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^8 は、 $-NR^6R^7$ 、CN、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-S-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)(NH)$

—C₁～C₃アルキル、—C(O)—NH₂、—C(O)OH、—C(O)O—C₁～C₃アルキル、—C(O)C₁～C₃ハロアルキル、—N(H)—C(O)—NR⁶R⁷、
—NR¹²R¹³もしくはCN

によって置換されていてもよい—N(H)—C(O)—C₁～C₃アルキル、—N(H)—C(O)—C₂～C₆アルケニル、—N(H)—C(O)—C₁～C₃ハロアルキル、
—N(H)—C(O)O—C₁～C₆アルキル、

—N(H)—C(NH)—NH₂、—N(H)—S(O)₂—NR¹²R¹³、—N(R⁷)—S(O)₂—C₁～C₃アルキル、—N(R⁷)—S(O)₂—シクロアルキル、
—N(H)—S(O)₂—C₁～C₃ハロアルキル、—P(O)(OH)₂、—P(O)(C₁～C₆アルキル)₂、1～3つのR¹⁰によって置換されていてもよいシクロアルキル、
1～3つのR¹⁰によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは
1～3つのR¹⁰によって置換されていてもよいヘテロアリアルであるか；または

2つのR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各R⁹は、独立して、CN、—S(O)₂—C₁～C₃アルキル、または—N(C₁～C₃アルキル)₂であり；

各R¹⁰は、独立して、ヒドロキシ、CN、C₁～C₆アルキル、ハロアルキル、—NH₂、
—C(O)—アルケニル、—C(O)—NH₂、

—C(O)O—アルキル、—NH—C(O)—アルケニル、—S(O)₂—C₁～C₃アルキル、—S(O)₂—C₂～C₆アルケニル、または—S(O)₂—NH₂であり；

R¹¹はCNであり；

各R¹²およびR¹³は、独立して、水素、C₁～C₆アルキルまたはC₃～C₆シクロアルキルであり；

各R¹⁴およびR¹⁵は、独立して、水素またはC₁～C₆アルキルであり；

nは0、1または2であり；

mは0、1、2または3であり；

ただし：

Zが—C(CH₃)=CH₂である場合、Xは—C(O)O—であるか、またはnは1もしくは2であるか、またはmは1、2もしくは3であり；

X—Zが—C(O)—C—₁アルキルである場合、R⁸は、CN、ヒドロキシ、アルコキシまたはハロアルコキシであることができず；

Xが—C(O)—である場合、Zはオキシラニルであることができず；

Xが—C(O)—、または—S(O)₂—であり、Zが1つのR⁹によって置換されたシクロアルキルであり、R⁹がCNである場合、R⁹は、Xが結合している原子と同じ、Zの環原子に結合することができず；

Xが—C(O)—、または—S(O)₂—であり、Zが1つのR¹⁰によって置換されたヘテロシクロアルキルであり、R¹⁰がヒドロキシまたはCNである場合、R¹⁰は、Xが結合している原子と同じ、Zの環原子に結合することができず；

Xが—C(O)—、または—S(O)₂—であり、Zが部分飽和シクロアルキルまたは部分飽和ヘテロシクロアルキルである場合、Zの飽和点はXに隣接することができない）

【0076】

本開示の実施形態3は、実施形態1または実施形態2による化合物に関する（式中、

R¹は、0～4つのG基によって置換されたフェニルであり；

各Gは、ハロゲン、OH、CN、1つ以上のR⁵によって置換されていてもよいアルキル、および1つ以上のR⁵によって置換されていてもよいアルコキシから独立して選択され；

各R²は、独立して、H、ハロゲン、—C(O)O—アルキル、または1～3つのハロゲンによって置換されていてもよいC₁～C₃アルキルであり、ただし、1つ以下のR²は、—C(O)O—アルキルであり；

10

20

30

40

50

R^3 は、H；ハロゲン；シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよいアルケニル； $-C(O)-$ アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $C(O)-$ アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル； $C(O)-$ アルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキルアルキルによって置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R^4 は、H；アルキル；ハロアルキル、もしくは $-C(O)-$ アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル； $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-$ アルケニル、もしくは $-C(O)-$ シクロアルキルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；または $-C(O)-$ アルキル、 $-C(O)-CH_2-OH$ 、もしくはヘテロアリールによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^5 はハロゲンまたはOHであり；

Xは、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)-$ 、もしくは $-C(O)O-$ であり、右側は、Zへの結合点を示し；

Zは、 $-NR^6R^7$ 、1～4つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1\sim C_6$ アルキル、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいアリール、もしくは1～4つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；

またはX-Zは $-C(=NR^7)_2-NR^6R^7$ であるか；

またはXは結合であり、Zは、CN、 $-C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、もしくは $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

R^6 は、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールであり、各 $C_1\sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールは、1～3つの R^{11} によって置換されていてもよく；

R^7 は、水素もしくは $C_1\sim C_6$ アルキルであるか；または

R^6 および R^7 は、それらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^8 は、 $-NR^6R^7$ 、 $-S-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-S(O)-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ もしくはCNによって置換されていてもよい $-N(H)-C(O)-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-C(O)-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-N(H)-C(O)-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(NH)-NH_2$ 、 $-N(H)-S(O)_2-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-N(R^7)-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-N(H)-S(O)_2-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

2つの R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^9 は、独立して、CN、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、または $-N(C_1\sim C_3$ アルキル) $_2$ であり；

各 R^{10} は、独立して、ヒドロキシ、CN、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルケニル、 $-C(O)-NH_2$ 、

$-C(O)O-$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ アルケニル、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_2\sim C_6$ アルケニル、または $-S(O)_2-NH_2$ であり；

R^{11} は CN であり；

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

n は 0、1 または 2 であり；

m は 0、1、2 または 3 である）。

【0077】

本開示の実施形態 4 は、実施形態 1 または実施形態 2 による化合物に関する（式中、 R^1 は、0～3 つの G^2 基によって置換されたフェニルであり、

各 G は、ハロゲン、CN、および 1～3 つの R^5 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

各 R^2 は、H、ハロゲンまたは CH_3 であり；

R^5 はハロゲンまたは OH であり；

X は、 $-(CH_2)_m-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z は、 $-NR^6R^7$ 、1～3 つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、1～3 つの R^9 によって置換されていてもよいシクロアルキル、1～3 つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、1～3 つの R^{10} によって置換されていてもよいアリール、または 1～3 つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールである）。

【0078】

本開示の実施形態 5 は、実施形態 4 による化合物に関する（式中、

R^1 は、0～2 つの G 基によって置換されたフェニルであり、

各 G は、Cl、F、CN、および 1～3 つの R^5 によって置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

各 R^2 は、H、Cl、F または CH_3 であり；

R^5 はハロゲンである）。

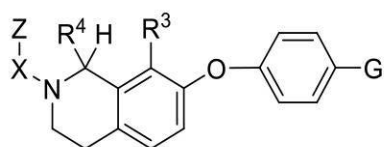
【0079】

本開示の実施形態 6 は、実施形態 5 の化合物に関する（式中、 R^5 は Cl または F である）。

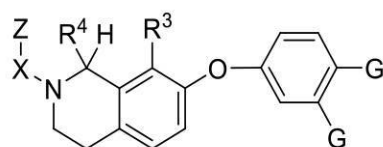
【0080】

本開示の実施形態 7 は、以下の式のうちの 1 つを有する、実施形態 1 もしくは実施形態 2 もしくは実施形態 3 のうちの 1 つの化合物：

【化 4】



(IIa)



(IIb)

または式 (IIa) もしくは (IIb) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関する（式中、

各 G は、Cl、F、CN、および 1～3 つの R^5 によって置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルから独立して選択され；

R^5 はハロゲンである）。

【0081】

本開示の実施形態 8 は、以下の式のうちの 1 つを有する、実施形態 7 による化合物：

10

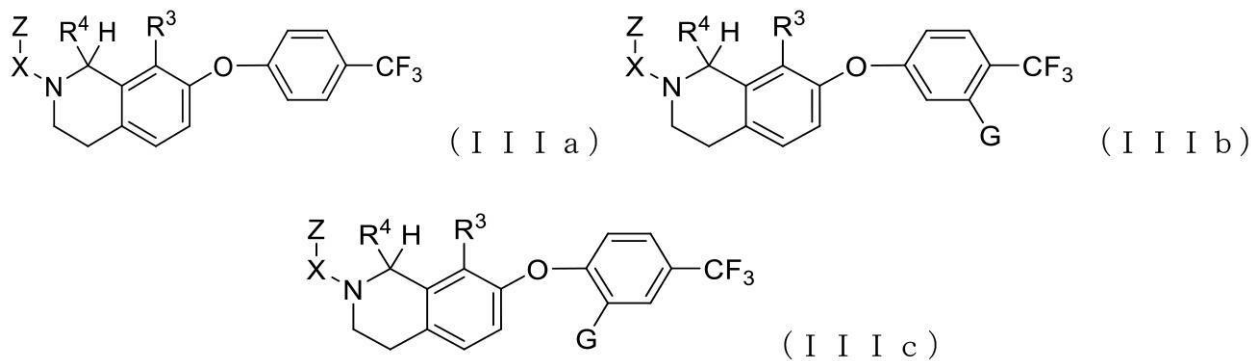
20

30

40

50

【化5】



10

または式 (I I I a) 、 (I I I b) もしくは (I I I c) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関する (式中、
G は C l 、 F または C N である) 。

【0082】

本開示の実施形態 9 は、実施形態 7 または実施形態 8 のうちの 1 つの化合物に関する (式中、R³ は、H ; ハロゲン ; シクロプロピルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルケニル ; C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル ; C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル ; C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル ; またはハロアルキル、シクロプロピル、もしくはシクロプロピル - C H₂ - によって置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールである) 。

20

【0083】

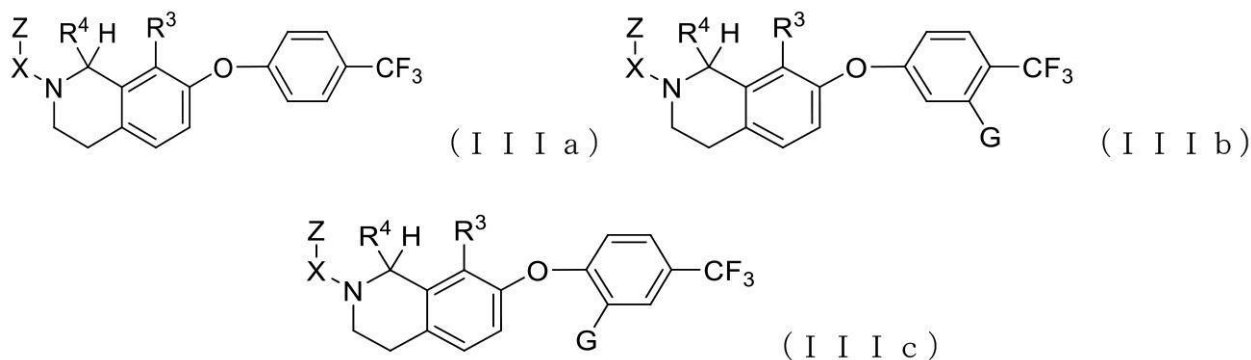
本開示の実施形態 10 は、実施形態 7 ~ 9 のうちの 1 つの化合物に関する (式中、R⁴ は、H ; C₁ ~ C₃ アルキル ; ハロアルキル、もしくは - C (O) - アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル ; - C (O) - C H₃ 、 - C (O) - C H = C H₂ 、もしくは - C (O) - シクロプロピルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル ; - C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル ; - C (O) - C H₂ - O H ; または 5 ~ 6 員ヘテロアリールである) 。

30

【0084】

本開示の実施形態 11 は、以下の式のうちの 1 つを有する、実施形態 1 もしくは実施形態 2 の化合物 :

【化6】



40

または式 (I I I a) 、 (I I I b) もしくは (I I I c) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関する (式中、
G は C l 、 F または C N であり ;

R³ は、H ; ハロゲン ; シクロプロピルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルケニル ; C (O) - C H₃ によって置換されていてもよい

50

ヘテロシクロアルキル； $C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル； $C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロプロピル、もしくはシクロプロピル- CH_2 -によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

R^4 は、 H ； $C_1 \sim C_3$ アルキル；ハロアルキル、もしくは $-C(O)-$ アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル； $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)-CH=CH_2$ 、もしくは $-C(O)-$ シクロプロピルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル； $-C(O)-CH_3$ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル； $-C(O)-CH_2-OH$ ；または5～6員ヘテロアリールであり；

X は $-S(O)_2-$ 、もしくは $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z は、 $-NR^6R^7$ 、1～4つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、1～4つの R^9 によって置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロシクロアルキル、1～4つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{12}$ アリール、もしくは1～4つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールであるか；

または X は結合であり、 Z は、 CN 、 $-C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1 \sim C_3$ アルキル、もしくは $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；

n は0、1または2である）。

【0085】

本開示の実施形態12は、実施形態11の化合物に関する（式中、

R^3 は H であり；

R^4 は H であり；

X は $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z は、 $-NR^6R^7$ 、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、1～3つの R^9 によって置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～7員ヘテロシクロアルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～7員ヘテロアリールであり；

n は0または1である）。

【0086】

本開示の実施形態13は、実施形態11の化合物に関する（式中、

X は $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z は、 $-NR^6R^7$ 、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキル、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい $C_6 \sim C_{12}$ アリール、または1～3つの R^{10} によって置換されていてもよい5～10員ヘテロアリールであり；

n は0または1である）。

【0087】

本開示の実施形態14は、実施形態11の化合物に関する（式中、

X は $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z は $-NR^6R^7$ であり；

n は0または1である）。

【0088】

本開示の実施形態15は、実施形態11の化合物に関する（式中、

X は $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

Z は、1～3つの R^8 によって置換されていてもよい $C_2 \sim C_4$ アルキルであり；

n は0または1である）。

【0089】

本開示の実施形態16は、実施形態11の化合物に関する（式中、

X は $-S(O)_2-$ 、または $-(CH_2)_n-C(O)-$ であり；

10

20

30

40

50

【 0 0 9 0 】

n は 0 または 1 である)。

【 0 0 9 1 】

10

【化 7】



30

40

50

ルキル、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ もしくはCNによって置換されていてもよい $-N(H)-C(O)-C_1\sim C_3$ アルキル、

$-N(H)-C(O)-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-N(H)-C(O)-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(NH)-NH_2$ 、

$-N(H)-S(O)_2-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-S(O)_2-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

2つの R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^{10} は、独立して、ヒドロキシ、CN、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルケニル、 $-C(O)-NH_2$ 、

$-C(O)O-$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ アルケニル、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_2\sim C_6$ アルケニル、または $-S(O)_2-NH_2$ であり；

R^{11} はCNであり；

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

nは0または1である）。

【0092】

本開示の実施形態19は、実施形態18の化合物に関する（式中、

Xは $-S(O)-_2-$ 、または $-C(O)-$ であり；

Zは $-(CH_2)_2-S(O)_2-CH_3$ 、または $-CH_2-N(H)-C(O)-NH_2$ である）。

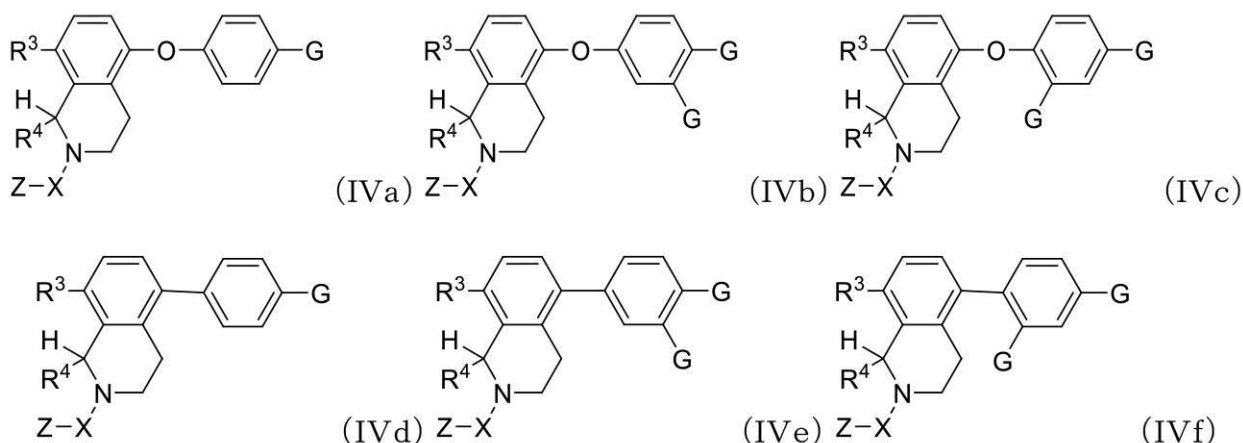
【0093】

本開示の実施形態20は、実施形態11または実施形態18のうちの1つの化合物に関する（式中、Xは結合であり、Zは、CN、 $C(O)-NR^{14}R^{15}$ 、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、または $-SO_2-NR^{14}R^{15}$ によって置換されていてもよい5～6員ヘテロアリールであり；各 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素または $C_1\sim C_3$ アルキルである）。

【0094】

本開示の実施形態21は、以下の式のうちの1つを有する、実施形態1の化合物：

【化8】



10

20

30

40

50

または式 (I V a)、(I V b)、(I V c)、(I V d)、(I V e) もしくは (I V f) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関する (式中、

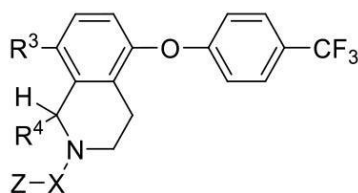
各 G は、C l、F、C N、および 1 ~ 3 つの R⁵ によって置換された C₁ ~ C₃ アルキルから独立して選択され；

R⁵ はハロゲンである)。

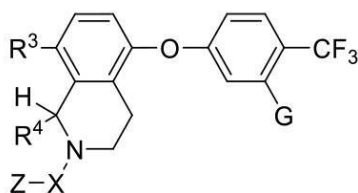
【0095】

本開示の実施形態 22 は、以下の式のうちの 1 つを有する化合物：

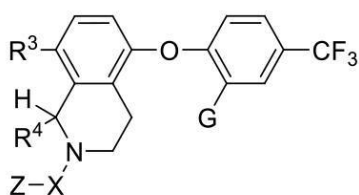
【化 9】



(V a)



(V b)



(V c)

または式 (V a)、(V b) もしくは (V c) のいずれかの薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体もしくは重水素化アナログに関する (式中、

G は C l、F または C N であり；

R³ は、H；ハロゲン；シクロプロピルもしくはヘテロシクロアルキルによって置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルケニル；C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルケニル；C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；またはハロアルキル、シクロプロピル、もしくはシクロプロピル - C H₂ - によって置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり；

R⁴ は、H；C₁ ~ C₃ アルキル；ハロアルキル、もしくは - C (O) - アルケニルによって置換されていてもよいシクロアルキル；- C (O) - C H₃、- C (O) - C H = C H₂、もしくは - C (O) - シクロプロピルによって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル；- C (O) - C H₃ によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル；- C (O) - C H₂ - O H；または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり；

X は - S (O) -₂ -、もしくは - (C H₂)_n - C (O) - であり；

Z は、- N R⁶ R⁷、1 ~ 3 つの R⁸ によって置換されていてもよい C₂ ~ C₄ アルキル、1 ~ 3 つの R¹⁰ によって置換されていてもよい C₆ ~ C₁₂ アリアル、もしくは 1 ~ 3 つの R¹⁰ によって置換されていてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリアルであるか；

または X は結合であり、Z は、C N、C (O) - N R¹⁴ R¹⁵、- S (O)₂ - C₁ ~ C₃ アルキル、もしくは - S O -₂ - N R¹⁴ R¹⁵ によって置換されていてもよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり；

R⁶ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルであり、各 C₁ ~ C₆ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルは、1 ~ 3 つの R¹¹ によって置換されていてもよく；

R⁷ は水素もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであるか；または

R⁸ は、- N R⁶ R⁷、C N、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、- S - C₁ ~ C₃ アルキル、- S (O)₂ - C₁ ~ C₃ アルキル、- S (O)₂ - C₁ ~ C₃ ハロア

ルキル、 $-S(O)_2-NH_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-C(O)C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)-NR^6R^7$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ もしくはCNによって置換されていてもよい $-N(H)-C(O)-C_1\sim C_3$ アルキル、

$-N(H)-C(O)-C_2\sim C_6$ アルケニル、 $-N(H)-C(O)-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-N(H)-C(O)O-C_1\sim C_6$ アルキル、 $-N(H)-C(NH)-NH_2$ 、

$-N(H)-S(O)_2-NR^{12}R^{13}$ 、 $-N(R^7)-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-N(H)-S(O)_2-C_1\sim C_3$ ハロアルキル、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(C_1\sim C_6$ アルキル) $_2$ 、1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、もしくは1～3つの R^{10} によって置換されていてもよいヘテロアリールであるか；または

2つの R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、互いに結合してシクロアルキルを形成し；

各 R^{10} は、独立して、ヒドロキシ、CN、 $C_1\sim C_6$ アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-$ アルケニル、 $-C(O)-NH_2$ 、

$-C(O)O-$ アルキル、 $-NH-C(O)-$ アルケニル、 $-S(O)_2-C_1\sim C_3$ アルキル、 $-S(O)_2-C_2\sim C_6$ アルケニル、または $-S(O)_2-NH_2$ であり；

R^{11} はCNであり；

各 R^{12} および R^{13} は、独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキルまたは $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{14} および R^{15} は、独立して、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルであり；

nは0または1である）。

【0096】

本開示の実施形態23は、先行する実施形態のいずれかによる化合物に関し、化合物はギ酸塩である。

【0097】

本開示の実施形態24は、表1から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0098】

本開示の実施形態25は、表1Aから選択される化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0099】

本開示の実施形態26は、先行する実施形態のいずれかによる化合物に関し、化合物は、TEADの非共有結合阻害剤である。

【0100】

本明細書で企図される化合物は、一般式および特定の化合物の両方を参照して記載される。加えて、本明細書に記載の化合物は、いずれも本開示の範囲内で、いくつかの異なる形態または誘導体で存在し得る。これらには、例えば、互変異性体、立体異性体、ラセミ混合物、位置異性体、塩、プロドラッグ（例えば、カルボン酸エステル）および活性代謝産物が含まれる。

【0101】

いくつかの化合物は互変異性を示し得ることが理解される。そのような場合、本明細書に提供される式は、可能な互変異性形態のうちの1つのみを明示的に示す。したがって、本明細書に提供される式は、示された化合物の任意の互変異性形態を表すことが意図され、式の図面によって示される特定の互変異性形態のみに限定されるものではないことを理解されたい。

【0102】

同様に、本開示による化合物のいくつかは、本明細書で定義される立体異性体として存在し得る。そのような単一の立体異性体、ラセミ体およびそれらの混合物はいずれも、本

10

20

30

40

50

開示の範囲内にあることが意図される。そうではないと指定されない限り、そのような立体異性体形態はいずれも、本明細書に提供される式に含まれる。

【0103】

いくつかの実施形態では、本開示のキラル化合物は、少なくとも80%の単一の異性体(60%の鏡像体過剰率(「e. e.」)もしくはジアステレオマー過剰率(「d. e.」))、または少なくとも85%(70% e. e. もしくは d. e.)、90%(80% e. e. もしくは d. e.)、95%(90% e. e. もしくは d. e.)、97.5%(95% e. e. もしくは d. e.) もしくは99%(98% e. e. もしくは d. e.) を含有する形態である。当業者によって一般に理解されるように、1つのキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、2つの可能なエナンチオマー(すなわち、エナンチオマー的に純粋である)のうちの1つから本質的になる化合物であり、複数のキラル中心を有する光学的に純粋な化合物は、ジアステレオマー的に純粋であり、かつエナンチオマー的に純粋である化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は、光学的に純粋な形態で存在する。

10

【0104】

合成が二重結合、特に炭素-炭素二重結合での単一基の付加を伴う化合物の場合、付加は、二重結合連結原子のいずれかで起こり得る。そのような化合物では、本開示は、そのような位置異性体の両方を含む。

【0105】

本明細書に記載される本式および化合物に加えて、本開示はまた、プロドラッグ(一般に薬学的に許容されるプロドラッグ)、活性代謝誘導体(活性代謝産物)、およびそれらの薬学的に許容される塩を含む。

20

【0106】

そうではないと指定されない限り、本明細書における化合物の仕様は、そのような化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【0107】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、酸または塩基、例えば、アンモニウム、ジエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、ジエタノールアミン、*t*-ブチルアミン、ピペラジン、メグルミンなどの塩基付加塩；酢酸塩、アセチルサリチル酸塩、ベシル酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルタル酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩およびトシル酸塩などの酸付加塩；ならびにアラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンまたはバリンなどのアミノ酸と複合化される。いくつかの例では、複合体の非晶質形態は、噴霧乾燥、酸または塩基と混合された親化合物のローラー圧縮またはマイクロ波照射などのメカノケミカル法などの追加の処理によって促進される。そのような方法はまた、複合体の非晶質性をさらに安定化する、限定するものではないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート(HPMCAS)およびメタクリル酸コポリマー(例えば、Eudragit(登録商標)L100-55)を含むイオン性および/または非イオン性ポリマー系を加えることを含み得る。このような非晶質複合体は、いくつかの利点を提供する。例えば、遊離塩基に対して融解温度を低下させると、ホットメルト押出などの追加の加工が容易になり、化合物の生物医薬特性がさらに改善される。また、非晶質複合体は容易に砕けやすく、これにより、固体をカプセルまたは錠剤形態に充填するための圧縮が改善される。

30

40

【0108】

III. 製剤および投与

本開示の実施形態27は、実施形態1~26のいずれか1つの化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。

【0109】

50

本開示の実施形態 28 は、第 2 の医薬品をさらに含む、実施形態 27 の医薬組成物に関する。

【0110】

好適な剤形は、一部には、使用または投与経路、例えば、経口、経皮、経粘膜、吸入剤または注射（非経口）に依存する。そのような剤形は、化合物が標的細胞に到達することを可能にすべきである。他の要因は当技術分野で周知であり、それらには、化合物または組成物がその効果を発揮するのを遅延させる毒性および剤形などの考慮事項が含まれる。技法および製剤は、一般に、Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005（参照により本明細書に組み込まれる）に見出され得る。

10

【0111】

本開示の化合物（すなわち、その下位実施形態のいずれかを含む実施形態 1～26 に記載される化合物のいずれか）は、薬学的に許容される塩として製剤化され得る。

【0112】

担体または賦形剤を使用して組成物を生成することができる。担体または賦形剤は、化合物の投与を容易にするように選択され得る。担体の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、例えば、ラクトース、グルコースもしくはスクロース、またはデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ポリエチレングリコールおよび生理学的に適合性の溶媒の種類が含まれる。生理学的に適合性の溶媒の例には、注射用水（WFI）の滅菌溶液、生理食塩水、およびデキストロースが挙げられる。

20

【0113】

化合物は、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経口、経粘膜、直腸、経皮または吸入剤を含む異なる経路によって投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、経口投与によって投与され得る。経口投与の場合、例えば、化合物は、従来の経口剤形、例えば、カプセル、錠剤、ならびに液体調製物、例えば、シロップ、エリキシルおよび濃縮液滴剤に製剤化され得る。

【0114】

吸入剤の場合、本開示の化合物は、乾燥粉末または好適な溶液、懸濁液もしくはエアロゾルとして製剤化され得る。粉末および溶液は、当技術分野で公知の好適な添加剤を用いて製剤化され得る。例えば、粉末は、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤を含んでもよく、溶液は、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウムおよび他の添加剤、例えば、酸、アルカリおよび緩衝塩を含んでもよい。そのような溶液または懸濁液は、スプレー、ポンプ、アトマイザーまたはネブライザーなどを介して吸入することによって投与され得る。本開示の化合物はまた、他の吸入療法、例えば、コルチコステロイド、例えば、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニドおよびフロ酸モメタゾン；ベータアゴニスト、例えば、アルブテロール、サルメテロールおよびホルモテロール；抗コリン剤、例えば、イプラトロピウム臭化物またはチオトロピウム；血管拡張剤、例えば、トレプロスチナル（treprostinil）およびイロprost；酵素、例えば、DNAase；治療用タンパク質；免疫グロブリン抗体；オリゴヌクレオチド、例えば、一本鎖または二本鎖の DNA または RNA、siRNA；抗生物質、例えば、トブラマイシン；ムスカリン受容体アンタゴニスト；ロイコトリエンアンタゴニスト；サイトカインアンタゴニスト；プロテアーゼ阻害剤；クロモリンナトリウム；ネドクリルナトリウム（nedocril sodium）；ならびにクロモグリク酸ナトリウムと組み合わせて使用され得る。

30

40

【0115】

経口使用のための医薬調製物は、例えば、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、任意で、得られた混合物を粉砕し、所望であれば、好適な補助剤を加えた後に顆粒の混合物を加工して錠剤または糖衣錠コアを得ることによって得ることができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールもしくはソルビトールを含む糖などの充填

50

剤；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）および／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ：ポビドン）である。所望であれば、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天もしくはアルギン酸、またはアルギン酸ナトリウムなどのその塩を加えてもよい。

【０１１６】

糖衣錠コアには好適なコーティングが施される。この目的のために、例えば、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物を任意で含有し得る濃縮糖溶液を使用してもよい。同定のために、または活性化化合物用量の異なる組合せを特徴付けるために、染料または顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに加えてもよい。

10

【０１１７】

経口的に使用され得る医薬調製物には、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル（「ゲルキャップ」）、ならびにゼラチン、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑性剤製の密封軟カプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意で安定剤と混合して活性成分を含有することができる。軟カプセルでは、活性化化合物は、脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの好適な液体に溶解または懸濁され得る。さらに、安定剤を加えてもよい。

20

【０１１８】

あるいは、注射（非経口投与）、例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内および／または皮下を使用してもよい。注射では、本開示の化合物は、生理学的に適合性の緩衝液または溶液、例えば、生理食塩水、ハンス液またはリンゲル液などの滅菌液体溶液中で製剤化される。加えて、化合物は、固体形態で製剤化され、使用直前に再溶解または懸濁されてもよい。凍結乾燥形態も生成することができる。

【０１１９】

投与はまた、経粘膜、局所、経皮または吸入剤手段によるものであり得る。経粘膜、局所または経皮投与では、浸透されるバリアに適切な浸透剤が製剤に使用される。このような浸透剤は、当技術分野で一般的に知られており、それらには、例えば、経粘膜投与用の胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が含まれる。加えて、透過を促進するために洗剤を使用してもよい。経粘膜投与は、例えば、鼻腔スプレーまたは坐剤（直腸または膣）によるものであり得る。

30

【０１２０】

本開示の局所組成物は、当技術分野で公知の適切な担体の選択によって、油、クリーム、ローション、軟膏などとして製剤化される。好適な担体には、植物油または鉱油、白色ワセリン（白色軟質パラフィン）、分岐鎖脂肪または油、動物性脂肪および高分子量アルコール（ C_{12} 超）が含まれる。別の実施形態では、担体は、活性成分が可溶性であるものである。乳化剤、安定剤、保湿剤および酸化防止剤、ならびに所望であれば色または芳香を付与する薬剤も含まれ得る。局所適用のためのクリームは、鉱油、自己乳化蜜蝋および水の混合物から製剤化され、この混合物中で、少量の溶媒（例えば、油）に溶解された活性成分が混合される。さらに、経皮的手段による投与は、活性成分と、任意で当技術分野で公知の１つ以上の担体または希釈剤とを含浸させた絆創膏などの経皮パッチまたは包帯を含み得る。用量投与は、経皮送達系の形態で投与するために、言うまでもなく、投与レジメン全体にわたって断続的ではなく連続的である。

40

【０１２１】

投与される様々な化合物の量は、化合物の IC_{50} 、化合物の生物学的半減期、対象の年齢、サイズおよび体重、ならびに治療される適応症などの要因を考慮した標準的な手順によって決定され得る。これらおよび他の要因の重要性は、当業者に周知である。一般に

50

、用量は、治療される対象 1 k g 当たり約 0 . 0 1 ~ 5 0 m g 、または 0 . 1 ~ 2 0 m g である。複数回の用量が使用されてもよい。

【0122】

本開示の化合物は、同じ疾患を治療するための他の療法と組み合わせて使用されてもよい。そのような併用には、異なる時点での化合物と 1 つ以上の他の治療薬との投与、または化合物と 1 つ以上の他の治療薬との同時投与が含まれる。いくつかの実施形態では、投与量は、当業者に周知の方法によって、組み合わせて使用される本開示の化合物または他の治療薬のうちの 1 つ以上について、例えば、単独で使用される化合物または療法と比較して投与量を減少させるように改変され得る。

【0123】

併用には、他の療法、薬物、医療手技などを伴う使用が含まれ、他の療法または手技は、本開示の化合物とは異なる時間（例えば、数時間以内（例えば、1、2、3、4 ~ 24 時間）、もしくはさらに長い時間以内（例えば、1 ~ 2 日、2 ~ 4 日、4 ~ 7 日、1 ~ 4 週間）などの短時間以内）に、または本開示の化合物と同時に投与され得ることが理解される。併用にはまた、他の療法または手技の前または後に短時間またはそれよりも長い時間以内に投与される本開示の化合物とともに、1 回またはまれに投与される療法または医療手技、例えば、手術を伴う使用が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、異なる投与経路または同じ投与経路によって送達される、本開示の化合物と、1 つ以上の他の薬物治療薬との送達を提供する。任意の投与経路のための併用には、任意の製剤、例えば、2 つの化合物が投与された際にそれらの治療活性を維持するように化学的に結合している製剤中で同じ投与経路によって一緒に送達される、本開示の化合物と、1 つ以上の他の薬物治療薬との送達が含まれる。一態様では、他の薬物療法は、本開示の 1 つ以上の化合物と同時に投与され得る。同時投与による併用には、同じまたは異なる経路によって投与される共製剤、もしくは化学的に結合した化合物の製剤の投与、または 2 つ以上の化合物を互いに短時間以内（例えば、1 時間、2 時間、3 時間、最大 24 時間以内）に別個の製剤で投与することが含まれる。別個の製剤の同時投与には、1 つの装置、例えば、同じ吸入剤装置、同じシリンジなどを介した送達による同時投与、または互いに短時間以内に別個の装置から投与することが含まれる。同じ経路によって送達される、本開示の化合物と 1 つ以上の追加の薬物療法との共製剤には、1 つの製剤に組み合わされた別個の化合物、またはそれらが化学的に結合されるが依然としてそれらの生物学的活性を維持するように修飾された化合物を含む、1 つの装置によって投与され得るように材料と一緒に調製することが含まれる。そのような化学的に結合した化合物は、インビボで実質的に維持される結合を有し得るか、または結合は、インビボで分解して 2 つの活性成分を分離し得る。

【0124】

IV. 使用方法

疾患適応症および YAP / TEAD の調節

YAP / TEAD に関連する例示的な疾患

多発性嚢胞腎疾患

YAP および TAZ は、多発性嚢胞腎疾患（PKD）の進行に複数の機能を果たすように思われる。ヒト PKD 患者では、YAP 発現の増加も観察された。TAZ はポリシスチン-2（PC2、PKD1 のタンパク質産物）と複合体を形成し、それによって、ユビキチン化および分解のためにそれを標的とする。TAZ ノックアウトは PKD をもたらし、適切な微小突起の発達および機能に必要な他の遺伝子のダウンレギュレーションももたらし、ことが観察され、PKD の潜在的な治療標的として YAP が暗示された（Steven W Plouffe et al; Disease Implications of the Hippo / YAP Pathway; Trends Mol Med. 2015 Apr; 21 (4) : 212 - 222.）。

【0125】

神経変性疾患

Hippo 経路成分は神経疾患に関与している。例えば、試験では、YAP / TAZ が

、アルツハイマー病のドライバーであると考えられているアミロイドβの前駆体、AβPPによって誘導される遺伝子転写を媒介することが報告され、アルツハイマー病の潜在的な治療標的としてYAPが暗示された（Steven W Plouffe et al. , 2015）。

【0126】

不整脈原性心筋症およびホルト・オーラム症候群

Hippo経路は、心疾患に何らかの役割を果たす。不整脈原性右室心筋症（ARVC）は、右心室壁の菲薄化、不整脈、および線維脂肪細胞（fibroadipocyte）による心筋の置換を特徴とする。ヒトARVC心臓ではYAPがリン酸化され、および心筋細胞内で構成的に活性なYAP変異体が過剰発現すると脂肪生成が生じることが示されており、ARVCに果たすHippo経路の役割がさらに裏付けられ、ARVCの潜在的な治療標的としてYAPが暗示された（Steven W Plouffe et al. , 2015）。

10

【0127】

肝がん

YAPは、肝細胞がん（HCC）では頻繁に過剰発現し、細胞増殖および腫瘍成長の増加を持続させるために必要とされる。加えて、HCCの危険因子には、肝炎感染、および生体異物への曝露が含まれ、これらはYAPの活性化にも関与している。例えば、B型肝炎ウイルスXタンパク質（HBx）は、YAP遺伝子転写を増強することによってYAP発現を直接増加させる。別の例では、TCPOBOPが、構成的アンドロスタン受容体を活性化してYAPタンパク質レベルを増加させ、HCCを誘導する生体異物模倣物である。さらに、肝臓特異的トランスジェニックモデルでは、YAP過剰発現を誘導すると、異常な肝細胞増殖が引き起こされ、アポトーシスが抑制され、肝臓の大きさが増加し、HCCが増加すること観察され、HCCの潜在的な治療標的としてYAPが暗示された（Steven W Plouffe et al. , 2015）。

20

【0128】

類上皮血管内皮腫

類上皮血管内皮腫（EHE）は、肺、骨および皮膚に一般に見られる血管腫瘍である。事実上あらゆるEHE症例でYAP/TAZ染色体転座が起こることが観察されており、これにより、調節不全のYAP/TAZ融合タンパク質がEHEのがんドライバーとして作用する可能性があることが強く示唆され、EHEの潜在的な治療標的としてYAPが暗示された（Steven W Plouffe et al. , 2015）。

30

【0129】

乳がん

様々なヒト乳がんサブタイプでは、YAP/TAZ活性は、転移のリスク増加、および生存率低下と相関している。TAZは、浸潤性乳がん細胞株および原発性乳がんでは高度に発現される。さらに、TAZ過剰発現は、乳がん細胞株では細胞増殖、形質転換を誘導するのに十分である。同様に、異種移植実験では、乳がん細胞株内でYAPが過剰発現すると腫瘍の形成および成長が誘導され、がん遺伝子誘導乳がんモデルでは、YAPを欠失させると、腫瘍成長が妨げられ、乳がんの潜在的な治療標的としてYAPが暗示された（Steven W Plouffe et al. , 2015）。

40

【0130】

肺がん

ヒトの非小細胞肺がん（NSCLC）では、YAP/TAZがいずれも高度に発現される。マウスでは、NSCLC細胞内でYAPまたはTAZのいずれかをノックダウンさせると、増殖、浸潤および腫瘍成長が抑制される。肺がんでは、高いYAP発現が、進行期、リンパ節転移および生存率低下と相関している。さらに、肺がんでは、YAPまたはTAZのいずれかのノックダウンが、インビトロでの細胞遊走とインビボでの転移とを減少させるのに十分であることが示され、NSCLCの潜在的な治療標的としてYAPが暗示された（Steven W Plouffe et al. , 2015）。

50

【0131】

悪性中皮腫

悪性中皮腫細胞内のYAPのノックダウンは、細胞増殖および足場非依存性成長を阻害するのに十分であることが観察され、悪性中皮腫におけるHippo経路の調節不全、および悪性中皮腫の潜在的な治療標的としてYAPが暗示された（Steven W Plouffe et al., 2015）。

【0132】

膵がん

膵管腺がん（PDAC）では、多くの場合YAP発現が増加しており、YAP発現の増加は予後不良と相関している。さらに、YAPノックダウンは、膵がん細胞内で増殖の減少と、足場非依存性成長の減少とをもたらすことが観察され、YAPがPDAC進行に重要な役割を果たし得ることが示唆された。変異したKRASを発現するマウスモデルでは、YAPを欠失させることがPDACを予防するのに十分であることも報告された（Steven W Plouffe et al., 2015）。

【0133】

カボジ肉腫

カボジ肉腫（KS）では、YAP／TAZは主要な役割を果たす。ヒトKS患者由来の組織試料は、YAP／TAZのレベルを上昇させることが示されている。近年、KSHVがYAP／TAZを活性化するウイルスGPCR（vGPCR）をコードすること、およびYAP／TAZが枯渇した場合、異種移植マウスモデルではvGPCRを過剰発現する細胞が成長できないことが示され、YAP／TAZがKSHV誘発腫瘍形成に必要であることが示された（Steven W Plouffe et al., 2015）。

【0134】

ブドウ膜黒色腫

ブドウ膜黒色腫（UM）症例の80％は、GqまたはG11をそれぞれコードするGNAQまたはGNA11（Gq／11）のいずれかの活性化変異を特徴とする。Gq／11がYAPを活性化することができ、マウスでは、YAP－TEAD相互作用を遮断する薬物であるベルテポルフィンを用いてUMを治療すると、UM腫瘍成長が阻害されることが示されている（Steven W Plouffe et al., 2015）。

【0135】

腎細胞がん

YAPは腎細胞がん（RCC）に関与している。近年の報告では、RCCではYAP活性が増加しており、RCC組織がYAPレベルの上昇を示し、RCC細胞株内でYAPをノックダウンすると、細胞増殖が阻止され、アポトーシスが増加することが見出された（Steven W Plouffe et al., 2015）。

【0136】

結腸直腸がん

結腸直腸がん（CRC）では多くの場合YAPが過剰発現し、YAP／TAZ活性が生存率低下と相関することが観察されている。マウスでは、腸内でYAP過剰発現を誘導すると、2日後に異形成が生じるが、誘導を停止させると腸は再生する。さらに、13週間後に腺腫を発症し、13ヶ月後にポリープを発症したノックアウトマウスでは、これらの表現型がYAPを欠失させることによって阻止されることが観察され、これらの病状がYAP依存性であることが示された。加えて、YAPタンパク質レベルの増加がヒトCRC肝転移で観察され、CRC再発と相関していた（Steven W Plouffe et al., 2015）。

【0137】

多発性骨髄腫

Hippo経路は、リンパ球アポトーシスの調節に重要な役割を果たす。YAPは、多発性骨髄腫（MM）、リンパ腫および白血病を含むいくつかの血液がんでは、腫瘍抑制因子として作用する（Steven W Plouffe et al., 2015）。

【0138】

神経系腫瘍

H i p p o 経路は、いくつかの神経系腫瘍に関与している。N F 2における機能喪失変異は、Y A P発現およびの増加を特徴とする遺伝性障害である神経線維腫症2型を引き起こす。N F 2はY A P活性を阻害し、N F 2における機能喪失変異はY A P蓄積を増加させるため、N F 2の喪失、およびその後の腫瘍成長は異常なY A P活性に起因する可能性がある。N F 2の発現はまた、ヒト悪性神経膠腫では中枢神経系内で顕著に減少し、N F 2の発現は、インビトロおよびインビボの両方でヒト神経膠腫の成長を阻害することが示されている。同様に、Y A Pは、浸潤性神経膠腫を含む多くのヒト脳腫瘍では高度に発現され、Y A Pの過剰発現は、インビトロで神経膠芽腫の成長を促進する（S t e v e n W P l o u f f e e t a l . , 2 0 1 5）。

10

【0139】

本方法および化合物は、ヒト対象の治療に典型的に使用される。ただし、それらはまた、他の動物対象の類似または同一の適応症を治療するために使用され得る。

【0140】

ある特定の実施形態では、患者は60歳以上であり、第一選択がん療法後に再発している。ある特定の実施形態では、患者は18歳以上であり、第二選択がん療法後に再発しているかまたは難治性である。ある特定の実施形態では、患者は60歳以上であり、第一選択がん療法に対して原発性難治性である。ある特定の実施形態では、患者は70歳以上であり、以前に治療されていない。ある特定の実施形態では、患者は70歳以上であり、がん療法から恩恵を受けるのに適しておらず、および／またはがん療法から恩恵を受ける可能性が低い。

20

【0141】

ある特定の実施形態では、本明細書に提供される方法に使用される治療有効量は、1日当たり少なくとも10mgである。ある特定の実施形態では、治療有効量は、1日当たり10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200または2500mgである。他の実施形態では、治療有効量は、1日当たり10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500または5000mg以上である。ある特定の実施形態では、化合物は連続的に投与される。

30

【0142】

ある特定の実施形態では、疾患または病態を有する哺乳動物に、実施形態1～26のうちの1つの化合物に記載される化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログ、互変異性体もしくは立体異性体を1日当たり少なくとも10、50、90、100、135、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000、2200、2500、3000、3500、4000、4500または5000mg投与することによって、Y A PまたはT E A Dによって媒介される疾患または病態を治療する方法であって、化合物が空の胃に投与される方法が本明細書に提供される。

40

【0143】

本開示の実施形態29は、Y A P／T E A Dによって媒介される疾患または病態を有する対象を治療する方法であって、実施形態1～26のいずれか1つの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログ、互変異性体もしくは立体異性体の有効量、または実施形態27～28のいずれか1つの医薬組成物を対象に投与することを含む方法に関する。

50

【0144】

本開示の実施形態30は、疾患または病態が、がん、神経変性疾患、心臓関連障害または腎臓関連障害である、実施形態29の方法に関する。

【0145】

本開示の実施形態31は、疾患または病態が、多発性嚢胞腎疾患、アルツハイマー病、不整脈原性心筋症、ホルト・オーラム症候群、肝がん、類上皮血管内皮腫、乳がん、肺がん、悪性中皮腫、膵がん、カポジ肉腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞がん、結腸直腸がん、多発性骨髄腫、神経線維腫症2型、神経膠腫または神経膠芽腫である、実施形態29の方法に関する。

【0146】

V. 併用療法

YAP／TEADモジュレーターは、特にがんの治療では、別の薬理学的に活性な化合物と、または2つ以上の他の薬理学的に活性な化合物と有用に組み合わせられ得る。一実施形態では、組成物は、同じ疾患適応症に対して治療上有効な1つ以上の化合物とともに、本明細書に記載の任意の1つ以上の化合物を含み、化合物は、疾患適応症に対して相乗効果を有する。一実施形態では、組成物は、がんの治療に有効な、本明細書に記載の任意の1つ以上の化合物と、同じがんの治療に有効な1つ以上の他の化合物とを含み、さらに、化合物は、がんの治療に相乗的に有効である。

【0147】

本開示の実施形態32は、1つ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、実施形態29～31のいずれか1つによる方法に関する。

【0148】

本開示の実施形態33は、1つ以上の追加の治療剤が、i) アドゼレシン、アルトレタミン、ビゼレシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、ヘプスルファム (hepsulfam)、イホスファミド、インプロスルファン、イロフルベン、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、オキサリプラチン、ピボスルファン、セムスチン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、チオテパおよびトレオスルファンから選択されるアルキル化剤；ii) プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、メノガリル、マイトマイシン、ミトキサントロン、ネオカルジノスタチン、ペントスタチンおよびプリカマイシンから選択される抗生物質；iii) アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、シタラビン、デシタビン、フロクスウリジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、フトラフル、ゲムシタビン、ヒドロキシ尿素、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、チオグアニンおよびトリメトレキサートから選択される代謝拮抗物質；iv) PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤および抗CTLA4阻害剤から選択される免疫チェックポイント剤；v) エンザルタミド、アビラテロン、アナストロゾール、アンドロゲン、ブセレリン、ジエチルスチルベストロール、エキセメスタン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、イドキシフェン、レトロゾール、ロイプロリド、マゲストロール (magestro l)、ラロキシフェン、タモキシフェンおよびトレミフェンから選択されるホルモンもしくはホルモン拮抗薬；vi) DJ-927、ドセタキセル、TPI 287、パクリタキセルおよびDHA-パクリタキセルから選択されるタキサン；vii) アリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニド、イソトレチノインおよびトレチノインから選択されるレチノイド；viii) エトポシド、ホモハリントニン、テニポシド、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシンおよびビノレルビンから選択されるアルカロイド；ix) AE-941 (GW786034)、ネオバスタット (Neovastat)、ABT-510、2-メトキシエストラジオール、レナリドミドおよびサリドマイドから選択される血管新生阻害剤；x) アムサクリン、エドテカリン、エキサテカン、イリノテカン、SN-38 (7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン)、ルビテカン (rubitecan)、トポテカンおよび

10

20

30

40

50

び9-アミノカンブトテシンから選択されるトポイソメラーゼ阻害剤；x i) エルロチニブ、ゲフィチニブ、フラボピリドール、メシル酸イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、リンゴ酸スニチニブ、7-ヒドロキシスタウロスポリンおよびバタラニブから選択されるキナーゼ阻害剤；x i i) ボルテゾミブ、ゲルダナマイシンおよびラパマイシンから選択される標的化シグナル伝達阻害剤；x i i i) イミキモド、インターフェロン- α およびインターロイキン-2から選択される生体応答修飾物質；x i v) I D O阻害剤；x v) 3-A P (3-アミノ-2-カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン)、アルトラセンタン (a l t r a s e n t a n)、アミノグルテチミド、アナグレリド、アスパラギナーゼ、プリオスタチン-1、シレンジタイド、エレスコロモール、エリ布林メシル酸塩、イキサベピロン、ロニダミン、マソプロコール、ミトグアナゾン (m i t o g u a n a z o n e)、オブリメルセン、スリンダク、テストラクトン、チアゾフリン、m T O R阻害剤、P I 3 K阻害剤、C d k 4阻害剤、A k t阻害剤、H s p 9 0阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤およびアロマターゼ阻害剤 (アナストロゾール、レトロゾールおよびエキセメスタン) から選択される化学療法剤；x v i) B R A F阻害剤；x v i i) M e k阻害剤；x v i i i) c - K i t変異体阻害剤、x i x) E G F R阻害剤、x x) エピジェネティックモジュレーター；x x i) C D 3 9、C D 3 8、A 2 A RおよびA 2 B Rから選択される他のアデノシン軸遮断剤；またはx x i i) T N F Aスーパーファミリーメンバーのアゴニスト；ならびにx x i i i) 抗E r b B 2 m A bのうちの1つ以上である、実施形態32による方法に関する。

10

20

30

40

50

【0149】

別の実施形態では、本開示は、がんの治療に有効な1つ以上の他の療法または医療手技と組み合わせて、本明細書に記載の任意の1つ以上の化合物を含む組成物の有効量を対象に投与することによって、それを必要とする対象のがんを治療する方法を提供する。他の療法または医療手技には、好適な抗がん療法 (例えば、薬物療法、ワクチン療法、遺伝子療法、光線力学療法) または医療手技 (例えば、手術、放射線治療、温熱療法加温、骨髄もしくは幹細胞移植) が含まれる。一実施形態では、1つ以上の好適な抗がん療法または医療手技は、化学療法剤 (例えば、化学療法薬) による治療、放射線治療 (例えば、X線、ガンマ線もしくは電子、プロトン、中性子もしくはアルファ粒子ビーム)、温熱療法加温 (例えば、マイクロ波、超音波、高周波アブレーション)、ワクチン療法 (例えば、A F P遺伝子肝細胞がんワクチン、A F Pアデノウイルスベクターワクチン、A G - 8 5 8、同種G M - C S F分泌乳がんワクチン、樹状細胞ペプチドワクチン)、遺伝子療法 (例えば、A d 5 C M V - p 5 3ベクター、M D A 7をコードするアデノベクター、アデノウイルス5-腫瘍壊死因子アルファ)、光線力学療法 (例えば、アミノレブリン酸、モテキサチンルテチウム)、手術、または骨髄および幹細胞移植から選択される。

【0150】

V I . キット

別の態様では、本開示は、実施形態1~26のいずれか1つに記載の1つ以上の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、重水素化アナログ、互変異性体もしくは立体異性体、または実施形態27~28のうちの1つの医薬組成物を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、例えば、バイアル、ボトル、フラスコに包装され、これは、例えば、箱、封筒またはバッグ内にさらに包装され得る。化合物または組成物は、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与について米国食品医薬品局または同様の規制機関によって承認され得る。化合物または組成物は、Y A P / T E A Dによって媒介される疾患または病態のための、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与について承認され得る。本明細書に記載のキットは、化合物または組成物が、Y A P / T E A Dによって媒介される疾患もしくは病態のための、哺乳動物、例えば、ヒトへの投与に適しているかまたはそれについて承認されているという、使用および／または他の指示のための指示書を含み得る。化合物または組成物は、単位用量または単回用量形態、例えば、単回用量ピル、カプセルなどで包装され得る。

【0151】

V I I . 結合アッセイ

本開示の方法は、標的分子への化合物の結合を検出することができるアッセイを伴うことができる。そのような結合は、統計学的に有意なレベルであり、少なくとも90%もしくは少なくとも95、97、98、99%の信頼水準、またはアッセイシグナルが標的分子への結合を表す、すなわち、バックグラウンドと区別されるそれ以上の信頼水準を有する。いくつかの実施形態では、標的結合を非特異的結合と区別するために対照が使用される。結合を示す多種多様なアッセイが様々な標的タイプについて知られており、本開示に使用することができる。

【0152】

結合化合物は、標的分子の活性に対するそれらの効果によって特徴付けられ得る。したがって、「低活性」化合物は、標準条件下で1 μMを超える阻害濃度 (IC₅₀) または有効濃度 (EC₅₀) を有する。「非常に低い活性」とは、標準条件下で100 μMを超えるIC₅₀またはEC₅₀を意味する。「極めて低い活性」とは、標準条件下で1 mMを超えるIC₅₀またはEC₅₀を意味する。「中程度の活性」とは、標準条件下で200 nM~1 μMのIC₅₀またはEC₅₀を意味する。「中程度に高い活性」とは、1 nM~200 nMのIC₅₀またはEC₅₀を意味する。「高い活性」とは、標準条件下で1 nM未満のIC₅₀またはEC₅₀を意味する。IC₅₀またはEC₅₀は、測定される標的分子 (例えば、酵素または他のタンパク質) の活性の50%が、化合物が存在しない場合に観察される活性の範囲と比較して、失われるかまたは増加する、化合物の濃度として定義される。活性は、当業者に公知の方法を使用して、例えば、酵素反応の発生によって生成される任意の検出可能な生成物もしくはシグナル、または測定されるタンパク質による他の活性を測定することによって測定され得る。

【0153】

結合アッセイに関して「バックグラウンドシグナル」とは、標的分子に結合する試験化合物、分子骨格またはリガンドの非存在下で、特定のアッセイの標準条件下で記録されるシグナルを意味する。当業者であれば、受け入れられた方法が存在し、バックグラウンドシグナルを決定するために広く利用可能であることを理解するであろう。

【0154】

「標準偏差」とは、分散の平方根を意味する。分散は、分布がどの程度広がっているかの尺度である。これは、その平均からの各数の平均偏差平方として計算される。例えば、数1、2および3では、平均は2であり、分散は以下の通りである：

【数1】

$$\sigma^2 = \frac{(1-2)^2 + (2-2)^2 + (3-2)^2}{3} = 0.667.$$

【0155】

表面プラズモン共鳴

例えば、固定化された結合成分によってコーティングされたBIAcore (登録商標) チップ (Biacore, Japan) を用いて、表面プラズモン共鳴を使用して、結合パラメータを測定することができる。表面プラズモン共鳴は、標的分子に対するsFvまたは他のリガンド間の反応の微視的な会合定数および解離定数を特性評価するために使用される。そのような方法は、参照により本明細書に組み込まれる以下の参考文献に一般に記載されている。Vely F. et al., (2000) BIAcore (登録商標) analysis to test phosphopeptide-SH2 domain interactions, *Methods in Molecular Biology*. 121:313-21; Liparoto et al., (1999) Biosensor analysis of the interleukin-2 receptor complex, *Journal of Molecular Recognition*. 12:316-21; Lipschultz et al., (2

000) Experimental design for analysis of complex kinetics using surface plasmon resonance, *Methods*. 20 (3) : 310-8; Malmqvist., (1999) BIAcore: an affinity biosensor system for characterization of biomolecular interactions, *Biochemical Society Transactions* 27: 335-40; Alftan, (1998) Surface plasmon resonance biosensors as a tool in antibody engineering, *Biosensors & Bioelectronics*. 13: 653-63; Fivash et al., (1998) BIAcore for macromolecular interaction, *Current Opinion in Biotechnology*. 9: 97-101; Price et al.; (1998) Summary report on the ISOBM TD-4 Workshop: analysis of 56 monoclonal antibodies against the MUC1 mucin. *Tumour Biology* 19 Suppl 1: 1-20; Malmqvist et al., (1997) Biomolecular interaction analysis: affinity biosensor technologies for functional analysis of proteins, *Current Opinion in Chemical Biology*. 1: 378-83; O'Shannessy et al., (1996) Interpretation of deviations from pseudo-first-order kinetic behavior in the characterization of ligand binding by biosensor technology, *Analytical Biochemistry*. 236: 275-83; Malmborg et al., (1995) BIAcore as a tool in antibody engineering, *Journal of Immunological Methods*. 183: 7-13; Van Regenmortel, (1994) Use of biosensors to characterize recombinant proteins, *Developments in Biological Standardization*. 83: 143-51; および O'Shannessy, (1994) Determination of kinetic rate and equilibrium binding constants for macromolecular interactions: a critique of the surface plasmon resonance literature, *Current Opinions in Biotechnology*. 5: 65-71.

10

20

30

40

50

【0156】

BIAcore (登録商標) は、表面プラズモン共鳴 (SPR) の光学特性を使用して、金／ガラスセンサーチップ界面にあるデキストランマトリックス、デキストランバイオセンサーマトリックスに結合したタンパク質濃度の変化を検出する。要約すると、タンパク質を公知の濃度でデキストランマトリックスに共有結合させ、タンパク質のリガンドをデキストランマトリックスを通して注入する。センサーチップ表面の反対側に導かれた近赤外光が反射され、金膜にエバネッセント波も誘起され、これにより、共鳴角として知られる特定の角度で反射光に強度ディップ (intensity dip) が生じる。センサーチップ表面の屈折率が変化すると (例えば、リガンドが結合タンパク質に結合することによって)、共鳴角にシフトが生じる。この角度シフトは測定することができ、1000 RU が 1 ng/mm^2 の表面タンパク質濃度の変化に相当するように、共鳴単位 (RU) として表される。これらの変化は、任意の生物学的反応の会合および解離を示すセンサーグラムの y 軸に沿って時間に関して表示される。

【0157】

ハイスループットスクリーニング（HTS）アッセイ

HTSは、所望の活性について多数の化合物を探索するために自動化されたアッセイを典型的に使用する。典型的には、HTSアッセイは、特定の酵素または分子に作用する化学物質をスクリーニングすることによって新たな薬物を見出すために使用される。例えば、化学物質が酵素を不活性化する場合、疾患を引き起こす、細胞内のプロセスを予防するのに有効であることが判明する可能性がある。ハイスループット法により、研究者が、ロボットハンドリングシステムと結果の自動分析とを使用して、各標的分子に対して数千の異なる化学物質を極めて迅速にアッセイすることが可能になる。

【0158】

本明細書で使用される場合、「ハイスループットスクリーニング」または「HTS」は、ロボットスクリーニングアッセイを使用した、多数の化合物（ライブラリー）、一般に数十から数十万の化合物の迅速なインピトロスクリーニングを指す。超ハイスループットスクリーニング（uHTS）は、1日当たり100,000試験超まで加速されたハイスループットスクリーニングを一般に指す。

10

【0159】

ハイスループットスクリーニングを達成するためには、試料をマルチコンテナキャリアまたはプラットフォーム上に収容することが有利である。マルチコンテナキャリアは、複数の候補化合物の反応を同時に測定することを容易にする。キャリアとしてマルチウェルマイクロプレートを使用してもよい。そのようなマルチウェルマイクロプレート、および多数のアッセイでそれらを使用する方法は、当技術分野で公知であり、市販されている。

20

【0160】

スクリーニングアッセイは、較正、およびアッセイの成分の適切な操作の確認のための対照を含み得る。全反応物を含むが化学ライブラリーのメンバーを含まないブランクウェルが通常含まれる。別の例として、モジュレーターが求められる酵素の公知の阻害剤（またはアクチベーター）をアッセイの1つの試料とインキュベートし、酵素活性の得られた低下（または増加）を比較対照または対照として使用することができる。モジュレーターを酵素のアクチベーターまたは阻害剤と組み合わせて、普通であれば公知の酵素モジュレーターが存在によって引き起こされる酵素活性化または酵素抑制を阻害するモジュレーターを見出すこともできることが理解される。

30

【0161】

スクリーニングアッセイ中の酵素反応および結合反応の測定

例えば、マルチコンテナキャリア内の酵素反応および結合反応の進行を測定するための技術は、当技術分野で公知であり、限定するものではないが、以下を含む。

【0162】

分光光度アッセイおよび分光蛍光分析アッセイは、当技術分野で周知である。そのようなアッセイの例には、Gordon, A. J. and Ford, R. A., (1972) The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, And References, John Wiley and Sons, N. Y., Page 437に記載されているように、過酸化物の検出のための比色アッセイの使用が挙げられる。

40

【0163】

蛍光分光法を使用して、反応生成物の生成をモニタリングしてもよい。蛍光法は、吸収法よりも一般に高感度である。蛍光プローブの使用は当業者に周知である。概説については、Bashford et al., (1987) Spectrophotometry and Spectrofluorometry: A Practical Approach, pp. 91-114, IRL Press Ltd.; および Bell, (1981) Spectroscopy In Biochemistry, Vol. I, pp. 155-194, CRC Pressを参照されたい。

【0164】

分光蛍光分析法では、酵素は、標的酵素によって処理されると固有の蛍光を変化させる

50

基質に曝露される。典型的には、基質は非蛍光性であり、1つ以上の反応によってフルオロフォアに変換される。非限定的な例として、Amplex (登録商標) Red 試薬 (Molecular Probes, Eugene, OR) を使用して、SMase 活性を検出することができる。Amplex (登録商標) Red を使用してスフィンゴミエリナーゼ活性を測定するために、以下の反応を行う。第1に、SMase はスフィンゴミエリンを加水分解して、セラミドとホスホリルコリンとを生じる。第2に、アルカリホスファターゼはホスホリルコリンを加水分解して、コリンを生じる。第3に、コリンは、コリンオキシダーゼによってベタインに酸化される。最後に、 H_2O_2 は、西洋ワサビペルオキシダーゼの存在下で、Amplex (登録商標) Red と反応して蛍光生成物レゾルフィン

10

【0165】

蛍光偏光 (FP) は、受容体タンパク質などの大きな分子に結合すると生じる、フルオロフォアの分子回転速度の低下に基づいており、結合したリガンドによる偏光された蛍光発光を可能にする。FP は、平面偏光による励起後のフルオロフォア発光の垂直成分および水平成分を測定することによって経験的に決定される。フルオロフォアの分子回転が低下すると、偏光放射が増加する。フルオロフォアは、大きな分子 (すなわち、受容体) に結合すると、大きな偏光シグナルを生成し、フルオロフォアの分子回転を遅くする。偏光シグナルの大きさは、蛍光リガンド結合の程度に定量的に関連する。したがって、「結合した」シグナルの偏光は、高親和性結合の維持に依存する。

20

【0166】

FP は均一な技術であり、反応は極めて迅速であり、平衡に達するのに数秒から数分かかる。試薬は安定であり、大きなバッチを調製してもよく、高い再現性が得られる。これらの特性のために、FP は高度に自動化可能であることが証明されており、多くの場合、単一の予め混合されたトレーサー受容体試薬との単一のインキュベーションを用いて行われる。概説については、Owicki et al., (1997), Application of Fluorescence Polarization Assays in High-Throughput Screening, Genetic Engineering News, 17:27 を参照されたい。

【0167】

FP は、その読出しが発光強度とは無関係であり (Checovich, W. J., et al., (1995) Nature 375:254-256; Dandliker, W. B., et al., (1981) Methods in Enzymology 74:3-28)、したがって、蛍光発光を消光する着色化合物の存在に反応しないため、特に望ましい。FP および FRET (下記を参照) は、スフィンゴ脂質受容体とそれらのリガンドとの間の相互作用を遮断する化合物を同定するのによく適している。例えば、Parker et al., (2000) Development of high throughput screening assays using fluorescence polarization: nuclear receptor-ligand-binding and kinase/phosphatase assays, J Biomol Screen 5:77-88 を参照されたい。

30

40

【0168】

FP アッセイで使用され得るスフィンゴ脂質由来のフルオロフォアは市販されている。例えば、Molecular Probes (Eugene, OR) は、スフィンゴミエリンおよび1つのセラミドフルオロフォアを現在販売している。これらは、それぞれ、N-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-インダセン-3-ペンタノイル)スフィンゴシルホスホコリン (BODIPY (登録商標) FL C5-スフィンゴミエリン); N-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-インダセン-3-ドデカノイル)スフィンゴシルホスホコリン (BODIPY (登録商標) FL C12-スフィンゴミエリン); および N-(4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-インダセ

50

ン-3-ペンタノイル) スフィンゴシン (BODIPY (登録商標) FL C5-セラミド) である。米国特許第4, 150, 949号明細書 (ゲンタマイシンのイムノアッセイ) は、フルオレセインチオカルバニルゲンタマイシンを含むフルオレセイン標識ゲンタマイシンを開示している。追加のフルオロフォアは、当業者に周知の方法を使用して調製され得る。

【0169】

例示的な正常および偏光蛍光リーダーには、POLARION (登録商標) 蛍光偏光システム (Tecan AG, Hombrechtikon, Switzerland) が含まれる。他のアッセイ用の一般的なマルチウェルプレートリーダー、例えば、VERSAMAX (登録商標) リーダーおよびSPECTRAMAX (登録商標) マルチウェルプレート分光光度計 (いずれもMolecular Devices製) が利用可能である。

10

【0170】

蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) は、相互作用を検出するための別の有用なアッセイであり、これまでに記載されている。例えば、Heim et al., (1996) Curr. Biol. 6:178-182; Mitra et al., (1996) Gene 173:13-17; およびSelvin et al., (1995) Meth. Enzymol. 246:300-345を参照されたい。FRETは、公知の励起波長および発光波長を有する近接した2つの蛍光物質間のエネルギー移動を検出する。一例として、タンパク質は、緑色蛍光タンパク質 (GFP) との融合タンパク質として発現され得る。2つの蛍光タンパク質が近接している場合、例えば、タンパク質が標的分子と特異的に相互作用する場合、共鳴エネルギーを一方の励起分子から他方の励起分子に移動させることができる。その結果、試料の発光スペクトルがシフトし、これは、fMAXマルチウェル蛍光光度計 (Molecular Devices, Sunnyvale Calif.) などの蛍光光度計によって測定することができる。

20

【0171】

シンチレーション近接アッセイ (SPA) は、標的分子との相互作用を検出するための特に有用なアッセイである。SPAは製薬業界で広く使用されており、これまでに記載されている (Hanselman et al., (1997) J. Lipid Res. 38:2365-2373; Kahl et al., (1996) Anal. Biochem. 243:282-283; Undenfriend et al., (1987) Anal. Biochem. 161:494-500)。米国特許第4, 626, 513号明細書および米国特許第4, 568, 649号明細書ならびに欧州特許第0154734号明細書も参照されたい。1つの市販のシステムは、FLASHPLATE (登録商標) シンチラントコーティングプレート (NEN Life Science Products, Boston, MA) を使用する。

30

【0172】

標的分子は、様々な周知の手段によってシンチレータプレートに結合することができる。GST、His6またはFlag融合タンパク質などの融合タンパク質に結合するように誘導体化されたシンチラントプレートが利用可能である。標的分子がタンパク質複合体または多量体である場合、1つのタンパク質またはサブユニットを最初にプレートに付着させ、次いで、複合体の他の成分を結合条件下で後に加えて、結合複合体を得ることができる。

40

【0173】

典型的なSPAアッセイでは、発現プール中の遺伝子産物を放射性標識し、ウェルに加え、ウェル内の固定化標的分子およびシンチラントコーティングである固相と相互作用させる。アッセイは、直ちに測定することができるか、または平衡に達することができる。いずれの方法でも、放射性標識がシンチラントコーティングに十分に近づく、TOPCOUNT NEXT (登録商標) マイクロプレートシンチレーションカウンター (Packard BioScience Co., Meriden Conn.) などの装置によって検出可能なシグナルが生成される。放射性標識された発現産物が標的分子に結合する

50

と、放射性標識は、検出可能なシグナルを生成するのに十分な長さでシンチラントに近接したままである。

【0174】

対照的に、標的分子に結合しないか、または短時間だけ結合する標識タンパク質は、バックグラウンドを超えるシグナルを生成するのに十分な長さでシンチラントの近くに残らない。ランダムなブラウン運動によって引き起こされるシンチラントの近くで費やされた時間も、顕著な量のシグナルをもたらさない。同様に、発現工程中に使用される残存する組み込まれていない放射性標識が存在し得るが、それは標的分子と相互作用するのではなく溶液中にあるため、顕著なシグナルを生成しない。したがって、これらの非結合相互作用は、数学的に除去され得る一定レベルのバックグラウンドシグナルを引き起こす。あまりにも多くのシグナルが得られる場合、所望の特異性が得られるまで、塩または他の修飾物質をアッセイプレートに直接加えることができる (Nichols et al., (1998) Anal. Biochem. 257: 112-119)。

10

【0175】

一般的な合成

化合物は、本明細書に開示される方法と、その常用的な改変とを使用して調製されてもよく、これは本明細書の開示と、当技術分野で周知の方法とを考慮すれば明らかであろう。本明細書の教示に加えて、従来の周知の合成方法を使用してもよい。本明細書に記載される典型的な化合物の合成は、以下の例に記載されるように達成されてもよい。入手可能な場合、例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学供給業者から試薬を商業的に購入してもよい。

20

【0176】

本開示の化合物は、例えば、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、別途述べられない限り、他のプロセス条件も使用することができることが理解される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、常用的な最適化手順によって当業者によって決定され得る。

【0177】

さらに、当業者に明らかなように、特定の官能基が望ましくない反応を受けるのを防ぐために、従来の保護基が必要な場合がある。様々な官能基のための好適な保護基、ならびに特定の官能基を保護および脱保護するための好適な条件は、当技術分野で周知である。例えば、多数の保護基が、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N. J., Wiley-Interscience、およびそこに引用されている参考文献に記載されている。

30

【0178】

本開示の化合物は、1つ以上の不斉中心またはキラル中心を含有し得る。したがって、所望であれば、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体濃縮混合物として調製または単離され得る。そのような立体異性体（および濃縮混合物）はいずれも、別途示されない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または濃縮混合物）は、例えば、当技術分野で周知の光学活性出発材料または立体選択的試薬を使用して調製され得る。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、超臨界流体クロマトグラフィー、キラル種結晶、キラル分割剤などを使用して分離され得る。

40

【0179】

以下の反応のための出発材料は、一般に公知の化合物であるか、または公知の手順もしくはその明白な改変によって調製され得る。例えば、出発材料の多くは、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Ba

50

chem (Torrance, California, USA)、Emka-Chem
e or Sigma (St. Louis, Missouri, USA)などの商業的
供給業者から入手可能である。他のものは、Fieser and Fieser's Re
agents for Organic Synthesis, Volumes 1-1
5 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd's Chemis
try of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and
Supplementals (Elsevier Science Publisher
s, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (Jo
hn Wiley, and Sons, 1991)、March's Advanced
Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5
th Edition, 2001)、および Larock's Comprehe
nsive Organic Transformations (VCH Publisher
s Inc., 1989)などの標準的な参照テキストに記載されている手順またはその
明白な改変によって調製され得る。

10

20

【0180】

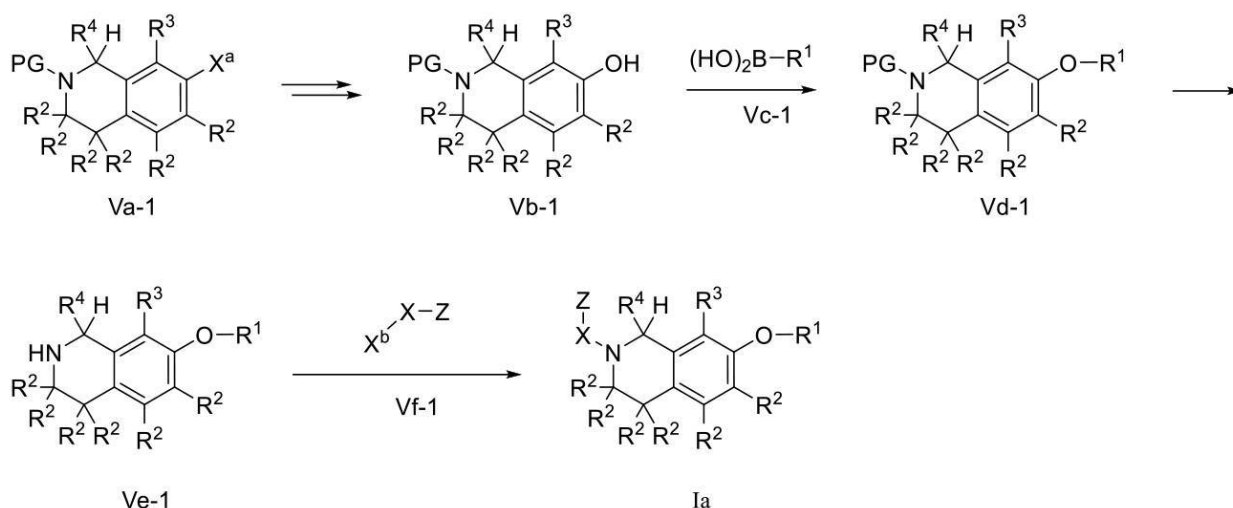
また、スキームの各々では、任意の置換基の付加は、いくつかの異性体生成物（限定す
るものではないが、エナンチオマーまたは1つ以上のジアステレオマーを含む）の生成を
もたらし得、そのいずれかまたは全部が従来の技術を使用して単離および精製され得るこ
とも理解される。エナンチオマー的に純粋なまたは濃縮された化合物が望まれる場合、当
技術分野で従来使用されているように、または例に記載されているように、キラルクロマ
トグラフィーおよび／またはエナンチオマー的に純粋なもしくは濃縮された出発材料を使用
してもよい。

【0181】

スキーム1は、本明細書に提供される化合物（例えば、式(Ia)の化合物）を合成す
るための例示的な合成経路を提供する。

スキーム1

【化10】



30

40

【0182】

スキーム1では、R¹、R²、R³、R⁴、XおよびZは本明細書で定義される通りで
あり、PG、X^aおよびX^bは以下で定義される。

【0183】

スキーム1では、化合物Va-1（式中、X^aはクロスカップリング反応に適した脱離
基（例えば、ハロ、例えば、プロモ、クロロ、ヨード）であり得、PGは好適なアミン保
護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）、カルボベンジルオキシ（
Cbz）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）など）であり得る）は
、当技術分野で公知の条件下で化合物Vb-1に変換され得る。例えば、化合物Va-1

50

を、好適な溶媒（例えば、ジオキサンなど）中、カップリング剤（例えば、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ など）および塩基（例えば、酢酸カリウム、トリエチルアミンなど）を含む Miyaura ホウ素化条件下でビス（ピナコラト）ジボロンと合わせ、続いて、酸化剤（例えば、過酸化水素など）および塩基（例えば、水酸化ナトリウムなど）を含む酸化条件下で、得られたボロン酸エステルを化合物 Vb-1 に酸化してもよい。

【0184】

化合物 Vd-1 への化合物 Vb-1 の変換は、標準的なカップリング条件によって達成され得る。例えば、化合物 Vb-1 を、好適な溶媒（例えば、ジクロロメタンなど）中、当技術分野で公知の条件下、例えば、触媒（例えば、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ など）および塩基（例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど）を含む Chan-Lam カップリング条件下で、化合物 Vc-1 と反応させて、化合物 Vd-1 を形成してもよい。

10

【0185】

PG が BOC である場合、好適な溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、強酸（例えば、 TFA 、 HCl ）による処理などの適切な脱保護条件下で化合物 Vd を脱保護することによって、化合物 Ve-1 を合成してもよい。他の保護基は、当業者に公知の標準的な脱保護条件を使用して除去してもよい。

【0186】

次いで、化合物 Ve-1 を化合物 Vf-1 （式中、 X^b は OH または LG であり得る）と反応させて、標準条件下で式 I の化合物を提供してもよい。例えば、化合物 Vf-1 が $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})-\text{Z}$ （式中、 n は本明細書に記載される通りである）である場合、化合物 Ve-1 と化合物 Vf-1 との間のアミド結合形成反応のための標準条件を使用してもよい。これらには、例えば、アミド結合を形成するためのカップリング剤（例えば、 HATU 、 HBTU 、 EDC 、 DCC など）、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンなど）、および好適な溶媒（例えば、 DMF またはピリジンなどの極性非プロトン性溶媒）が含まれる。別の非限定的な例では、化合物 Vf-1 が $\text{LG}-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{Z}$ （式中、 m は本明細書で定義される通りであり、 LG は好適な脱離基（限定するものではないが、ハロ、例えば、クロロ、ブromoおよびヨードを含む）である）である場合、化合物 Ve-1 から式 (Ia) のスルホンアミド化合物を形成するための標準条件を使用してもよい。これらには、例えば、任意のカップリング剤（例えば、 HATU など）、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど）および好適な溶媒（例えば、 DMF またはジクロロメタンなどの極性非プロトン性溶媒）が含まれる。別の非限定的な例では、化合物 Vf-1 が X^b-Z （式中、 X^b はハロであり、 Z は5～6員ヘテロアリアルである（すなわち、 X は結合である））である場合、式 (Ia) の化合物を得るために、限定するものではないが、 Buchwald 型反応を含む、パラジウム触媒カップリングのための当技術分野で公知の標準条件を使用してもよい。

20

30

【0187】

任意で、式 (Ia) の化合物を Z でさらに誘導体化することができる。例えば、置換基 Z 上の遊離アミンからのスルホンアミドの形成では、式 (Ia) のスルホンアミド化合物の形成の条件は、ハロゲン化スルホニル（例えば、クロロ、ブromoなど）、任意のカップリング剤（例えば、 HATU など）、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン）、および好適な溶媒（例えば、 DMF またはジクロロメタンなどの極性非プロトン性溶媒）による処理を含む。

40

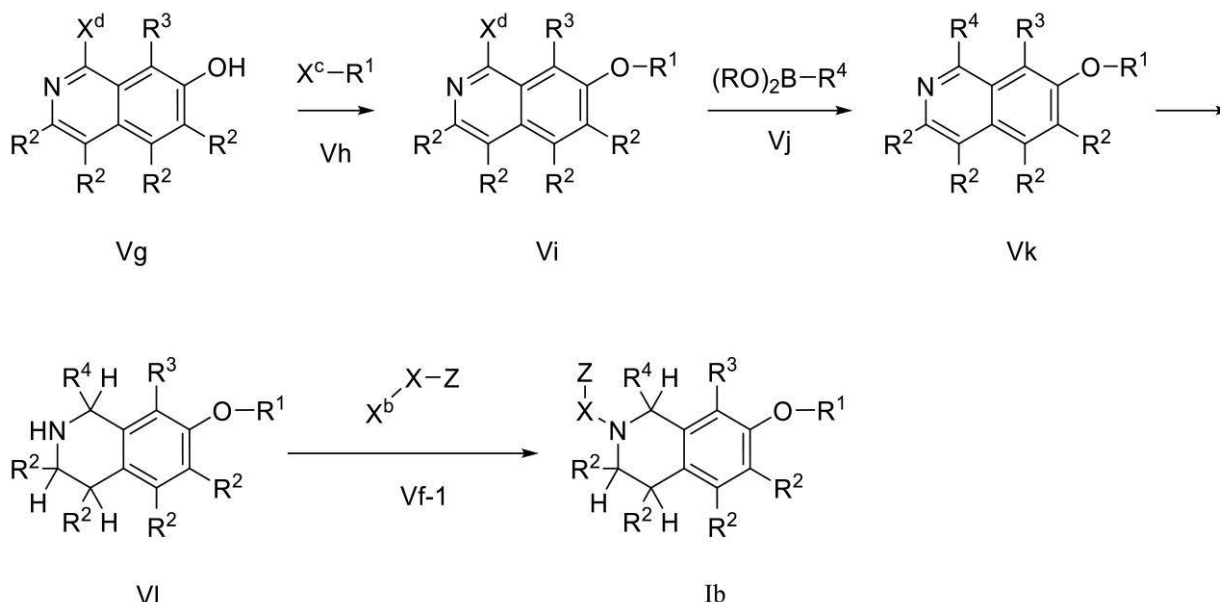
【0188】

スキーム2は、本明細書に提供される化合物（例えば、式 (Ib) の化合物）を合成するためのさらなる例示的な合成経路を提供する。

スキーム2

50

【化 1 1】



10

【0 1 8 9】

スキーム 2 では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X および Z は本明細書で定義される通りであり、 R 、 X^{b} 、 X^{c} および X^{d} は以下で定義される。

20

【0 1 9 0】

スキーム 2 では、好適な溶媒（例えば、極性非プロトン性溶媒、例えば、DMF、DM SO、アセトニトリルなど）中、当技術分野で公知の条件、例えば、Ullmann 型銅触媒求核性芳香族置換条件（第一銅触媒（例えば、CuI など）、適切なリガンド（例えば、ジメチルグリシンなど）、および塩基（例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウムなどを含む）下で、化合物 Vg を化合物 Vh（式中、 X^{c} は好適なハロゲン化物（例えば、ヨード、ブロモ、クロロ）であり得る）と反応させることによって、化合物 Vg を化合物 Vi（式中、 X^{d} は、好適な金属触媒クロスカップリングパートナー（例えば、クロロ、ブロモもしくはヨードなどのハロ、またはトリフラートなどの擬ハロゲン化物）であり得る）に変換してもよい。

30

【0 1 9 1】

化合物 Vj（式中、 R は水素であり得るか、または 2 つの R は、それらが結合している酸素と一緒に、ピナコールボロン酸エステルなどの環式ボロン酸エステルを形成する）と反応させることによって、化合物 Vi を化合物 Vk に変換してもよい。化合物 Vi と化合物 Vj との反応は、クロスカップリングに適した条件、例えば、本明細書に記載の条件下、または当技術分野で公知の条件下で行われる。好適なクロスカップリング条件の非限定的な例には、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₂Cl₂、Pd(PPh₃)₄ など）、塩基（例えば、炭酸ナトリウム）、および好適な溶媒（例えば、ジオキサン／水）が含まれる。また、当業者に公知の各ウェルに必要なカップリング条件とともに、化合物 Vi と化合物 Vj との間の他の好適な金属触媒クロスカップリング反応、例えば、限定するものではないが、Stille カップリング（化合物 Vj は、ボロン酸またはエステルの代わりに有機スタナン（例えば、トリブチルスズ、トリフェニルスズなど）を含有する）、Hiyama カップリング（化合物 Vj は、ボロン酸またはエステルの代わりに有機シラン（例えば、トリメチルシラン、トリエチルシランなど）を含有する）および Negishi カップリング（化合物 Vj は、ボロン酸またはエステルの代わりにハロゲン化亜鉛（例えば、クロロ、ブロモ、ヨード）を含有する）を使用することによって、化合物 Vk を形成してもよい。

40

【0 1 9 2】

次いで、水素ガスの雰囲気下、金属触媒（例えば、パラジウム炭素、白金炭素など）お

50

よび公的な溶媒（例えば、メタノールなど）などの接触水素化条件下で、化合物 V k を化合物 V l に変換してもよい。

【0193】

次いで、化合物 V l を化合物 V f - 1（式中、 X^b は OH または LG であり得る）と反応させて、標準条件下で式 I b の化合物を提供してもよい。例えば、化合物 V f - 1 が $HO-(CH_2)_n-C(O)-Z$ （式中、 n は本明細書に記載される通りである）である場合、化合物 V l と化合物 V f - 1 との間のアミド結合形成反応のための標準条件を使用してもよい。これらには、例えば、アミド結合を形成するためのカップリング剤（例えば、HATU、HBTU、EDC、DCC など）、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジンなど）、および好適な溶媒（例えば、DMF またはピリジンなどの極性非プロトン性溶媒）が含まれる。別の非限定的な例では、化合物 V f - 1 が $LG-(CH_2)_m-SO_2-Z$ （式中、 m は本明細書で定義される通りであり、LG は好適な脱離基（限定するものではないが、ハロ、例えば、クロロ、ブromo およびヨードを含む）である）である場合、化合物 V l から式 I b のスルホンアミド化合物を形成するための標準条件を使用してもよい。これらには、例えば、任意のカップリング剤（例えば、HATU など）、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミンなど）および好適な溶媒（例えば、DMF またはジクロロメタンなどの極性非プロトン性溶媒）が含まれる。別の非限定的な例では、化合物 V f - 1 が X^b-Z （式中、 X^b はハロであり、Z は 5～6 員ヘテロアリールである（すなわち、X は結合である））である場合、式 I' の化合物を得るために、限定するものではないが、Büchwald 型反応を含む、パラジウム触媒カップリングのための当技術分野で公知の標準条件を使用してもよい。

10

20

【0194】

任意で、例えば、式 I a の化合物について本明細書に記載されるように、式 I b の化合物を Z でさらに誘導体化することができる。

【0195】

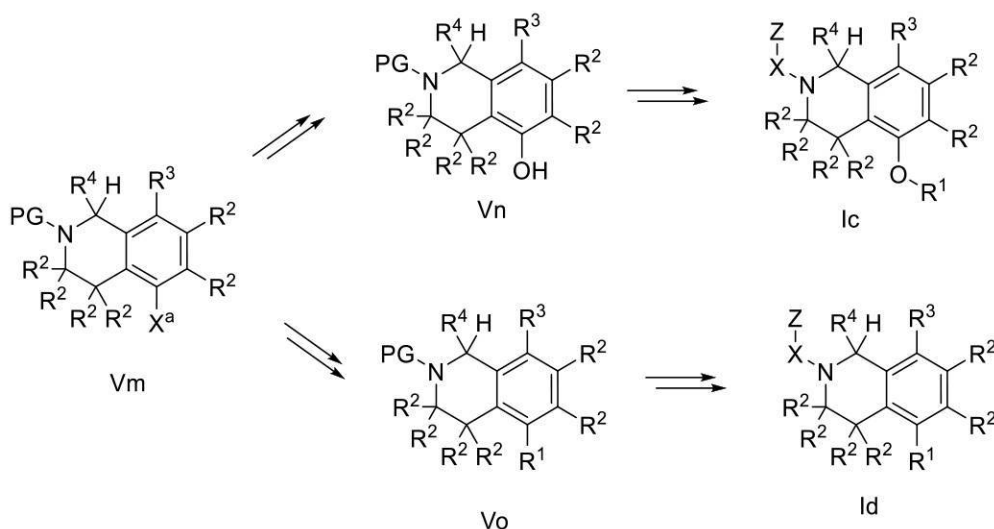
スキーム 3 は、本明細書に提供される化合物（例えば、式 (I c) および式 (I d) の化合物）を合成するための例示的な合成経路を提供する。

スキーム 3

【化 12】

30

40



【0196】

スキーム 3 では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X および Z は本明細書で定義される通りであり、PG および X^a は以下で定義される。

【0197】

スキーム 3 では、化合物 V m（式中、 X^a はクロスカップリング反応に適した脱離基（

50

例えば、ハロ、例えば、ブロモ、クロロ、ヨード）であり得、PGは好適なアミン保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル（BOC）、カルボベンジルオキシ（Cbz）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）など）であり得る）は、当技術分野で公知の条件下で化合物Vnに変換され得る。例えば、化合物Vmを、好適な溶媒（例えば、ジオキサンなど）中、カップリング剤（例えば、Pd(dppf)Cl₂など）および塩基（例えば、酢酸カリウム、トリエチルアミンなど）を含むMiyaura-Hou素化条件下でビス（ピナコラト）ジボロンと合わせ、続いて、酸化剤（例えば、過酸化水素など）および塩基（例えば、水酸化ナトリウムなど）を含む酸化条件下で、得られたボロン酸エステルを化合物Vnに酸化してもよい。化合物Icを形成するための化合物Vnの誘導は、限定するものではないが、スキーム1を含む、本明細書に記載されるように行うことができる。

10

【0198】

限定するものではないが、Suzukiカップリング条件（例えば、適切なパラジウム触媒の存在下で、適切なボロン酸エステルなどを用いて）を含む標準的なクロスカップリング条件を介して、化合物Vm（式中、X^aは、クロスカップリング反応に適した脱離基（例えば、ハロまたはトリフラート）であり得る）を化合物Voに変換してもよい。本明細書に記載の方法（限定するものではないが、スキーム1を含む）による化合物Voの脱保護、およびその後の-X-Zの導入により、化合物Idが得られる。

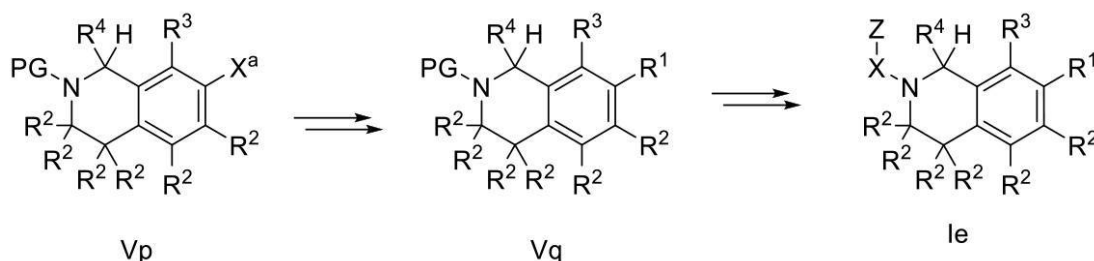
【0199】

スキーム4は、本明細書に提供される化合物（例えば、式（Ie）の化合物）を合成するためのさらなる例示的な合成経路を提供する。

20

スキーム4

【化13】



30

【0200】

スキーム4では、R¹、R²、R³、R⁴、XおよびZは本明細書で定義される通りであり、PGおよびX^aは以下で定義される。

【0201】

スキーム4では、限定するものではないが、Suzukiカップリング条件（例えば、適切なパラジウム触媒の存在下で、適切なボロン酸エステルなどを用いて）を含む標準的なクロスカップリング条件を介して、化合物Vp（式中、X^aは、クロスカップリング反応に適した脱離基（例えば、ハロまたはトリフラート）であり得る）を化合物Vqに変換してもよい。本明細書に記載の方法（限定するものではないが、スキーム1を含む）による化合物Vqの脱保護、およびその後の-X-Zの導入により、化合物Ieが得られる。

40

【0202】

あるいは、当技術分野で公知の標準的な方法、および／または本明細書に記載の方法に従って化合物Vpの脱保護アナログに-X-Zを導入し、続いて、当技術分野で公知の標準的な方法、および／または本明細書に記載の方法に従ってR¹を導入することにより、化合物Ieを得ることができる。

【0203】

当業者であれば、特定の実施形態では、化合物Va-1、Vb-1、Vc-1、Vd-1、Ve-1、Vf-1、Vg、Vh、Vi、Vj、Vk、Vl、Vm、Vn、Vo、VpまたはVqのいずれかが商業的供給業者から入手可能であり得ることを理解するである

50

う。化合物 $Va-1$ 、 $Vb-1$ 、 $Vc-1$ 、 $Vd-1$ 、 $Ve-1$ 、 $Vf-1$ 、 Vg 、 Vh 、 Vi 、 Vj 、 Vk 、 Vl 、 Vm 、 Vn 、 Vo 、 Vp または Vq の代替的な合成は、本明細書に記載の通りであってよい、または当業者に公知の通りであってよい。

【0204】

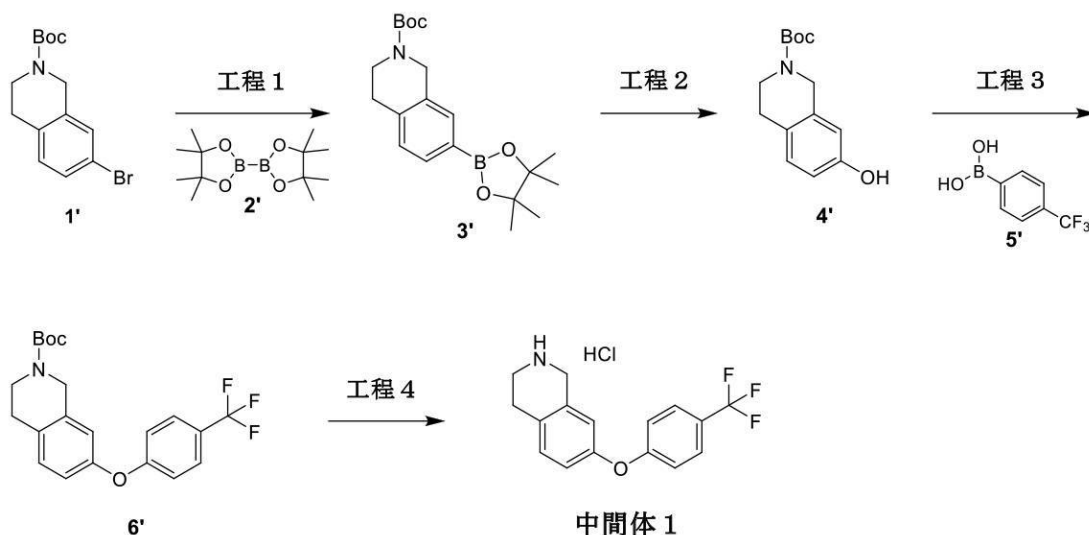
例

本開示の化合物は、以下に記載される例に従って合成され得る。例は、出発材料を同様の構造を有する他の材料によって置き換えて対応する生成物を得ることによって変更してもよい。所望の生成物の構造から、必要な出発材料が当業者に一般に明らかになるであろう。

【0205】

中間体 1 の合成

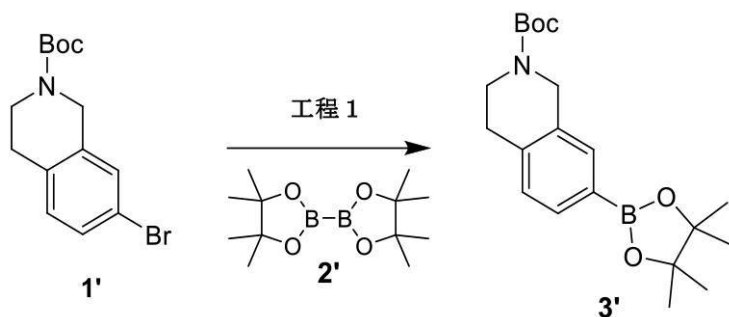
【化 1 4】



【0206】

工程 1: *tert*-ブチル 7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (3') の調製:

【化 1 5】



【0207】

tert-ブチル 7-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート (化合物 1', 53 g、169.76 mmol、1 当量) のジオキサン (500 mL) 溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (化合物 2', 64.66 g、254.64 mmol、1.5 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (6.21 g、8.49 mmol、0.05 当量) および AcOK (49.98 g、509.29 mmol、3 当量) を加えた。混合物を N₂ 下、90℃で 15 時間攪拌した。LC-

MSは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（500mL）で希釈し、EtOAc（500mL×2）を用いて抽出した。合わせた有機層をブライン（500mL）を用いて洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／0～10／1）によって精製して、化合物3'を得た。LC-MS（ESI）：RT＝1.50分、C₂₀H₃₀BN₂O₄に関する質量計算値359.23m/z、実測値305.10[M-56+H]⁺。方法：勾配は、1.5分で30～100%B、1.0分で100～100%B、0.01分で100～30%Bであった。（流速0.3mL／分）。移動相Aは0.01%CF₃COOH水溶液であり、移動相Bは0.01%CF₃COOHのCH₃CN溶液であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Chromolith Flash waters-BEH-C18 1.7um、2.1×50mmカラムである。検出方法は、ダイオードアレイ（waters-UPLC-PDA）およびポジティブエレクトロスプレーイオン化（waters-SQD-MS）である。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.32（s, 12 H）, 1.46（s, 9 H）, 2.83（s, 2 H）, 3.62（s, 2 H）, 4.56（s, 2 H）, 7.12（d, J＝7.46 Hz, 1 H）, 7.51-7.60（m, 2 H）。

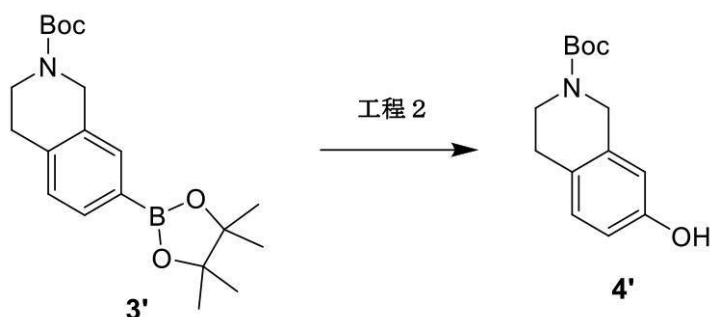
10

【0208】

工程2：tert-ブチル7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボキシレート（4'）の調製：

20

【化16】



【0209】

反応を化合物3'の3つのバッチ：63g／71g／71gで行い、これを完了時に合わせた。NaOH（6M、116.90mL、5当量）を、0℃で、tert-ブチル7-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート（化合物3'、63g、140.29mmol、純度80%、1当量）のDCM（600mL）溶液に滴下した。得られた混合物を0℃で10分間攪拌した後、N₂下、0℃でH₂O₂（135.18g、1.19mol、114.56mL、純度30%、8.5当量）を用いて少しずつ処理した。得られた混合物を室温まで徐々に加温しながら16時間攪拌した。LC-MSは、反応が完了したことを示した。反応物をNa₂S₂O₃（600mL）を用いてクエンチした。混合物を1時間攪拌し、次いで、pHを約6に調整した。次いで、混合物を水（600mL）で希釈し、DCM（600mL×3）を用いて抽出した。合わせた有機層をブライン（200mL）を用いて洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。3つのバッチの残渣を合わせた。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル＝100／0～4／1）によって精製して、化合物4'を得た。LC-MS（ESI）：RT＝1.13分、C₁₄H₁₉NO₃に関する質量計算値249.14m/z、実測値195.2[M-56+H]⁺。方法：勾配は、1.5分で30～100%B、1.0分で100～100%B、0.01分で100～30%Bであった。（流速0.3mL／分）。移動相Aは0.01%CF₃COOH水溶液であり、移動相Bは0.01%CF₃COOHのCH₃CN溶液であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Chromolith Flash waters-BEH-C1

30

40

50

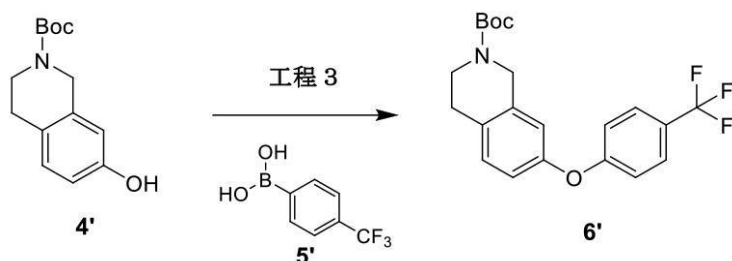
8 1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mmカラムである。検出方法は、ダイオードアレイ (waters-UPLC-PDA) およびポジティブエレクトロスプレーイオン化 (waters-SQD-MS) である。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9 H), 2.73 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H), 3.61 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 6.61–6.73 (m, 2 H), 6.96 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H)。

【0210】

工程3: tert-ブチル7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート(6')の調製:

【化17】

10



【0211】

tert-ブチル7-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート(化合物4', 80 g、320.89 mmol、1当量)、(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ボロン酸(化合物5', 79.84 g、420.37 mmol、1.31当量)、TEA(129.88 g、1.28 mol、178.66 mL、4当量)および4Aモレキュラーシーブ(80 g)のDCM(1000 mL)溶液に、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (17.49 g、96.27 mmol、0.3当量)を加えた。混合物を O_2 で5分間パージし、次いで、 O_2 下、40℃で16時間攪拌した。LC-MSは、化合物4'の一部が残っており、所望の化合物が検出されたことを示した。混合物を濾過した。濾液を水(1000 mL)で希釈し、DCM(500 mL $\times$ 2)を用いて抽出した。合わせた有機層をブライン(500 mL)を用いて洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル=100/1~5/1)によって精製して、粗化合物6'を得た。合わせた粗tert-ブチル7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラートをPE:EA(10:1)から再結晶化して、化合物6'を得た。LC-MS(ESI): RT=1.60分、 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_3$ に関する質量計算値393.16 m/z、実測値337.80 [M-56+H] $^+$ 。方法: 勾配は、1.5分で30~100% B、1.0分で100~100% B、0.01分で100~30% Bであった。(流速0.3 mL/分)。移動相Aは0.01% CF_3COOH 水溶液であり、移動相Bは0.01% CF_3COOH の CH_3CN 溶液であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Chromolith Flash waters-BEH-C18 1.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mmカラムである。検出方法は、ダイオードアレイ (waters-UPLC-PDA) およびポジティブエレクトロスプレーイオン化 (waters-SQD-MS) である。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9 H), 2.83 (t, $J=5.44$ Hz, 2 H), 3.66 (t, $J=5.20$ Hz, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 6.77–6.90 (m, 2 H), 7.02 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.15 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.68$ Hz, 2 H)。

【0212】

工程4: 7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(中間体1)の調製:

50

【化 18】



10

【0213】

DCM (400 mL) 中の *tert*-ブチル 7-〔4-(トリフルオロメチル)フェノキシ〕-3,4-ジヒドロ-1*H*-イソキノリン-2-カルボキシラート (化合物 6', 35 g、88.97 mmol、1 当量)、HCl/ジオキサン (4 M、111.21 mL、5 当量) の混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。LC-MS は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下での蒸発によって濃縮して中間体 1 HCl を得、これを精製せずに次の工程で使用した。LC-MS (ESI): RT = 0.48 分、 $C_{16}H_{14}F_3NO$ に関する質量計算値 293.10 m/z、実測値 295.5 [M+H]⁺。方法: 勾配は、5 分で 5~95% B、1.0 分で 95~95% B、0.01 分で 95~5% B であった (流速 1.0 mL/分)。移動相 A は 0.01% CF_3COOH 水溶液であり、移動相 B は 0.01% CF_3COOH の CH_3CN 溶液であった。クロマトグラフィーに使用したカラムは、Chromolith Flash waters-BEH-C18 1.7 μm、2.1 × 50 mm カラムである。検出方法は、ダイオードアレイ (waters-UPLC-PDA) およびポジティブエレクトロスプレーイオン化 (waters-SQD-MS) である。

20

【0214】

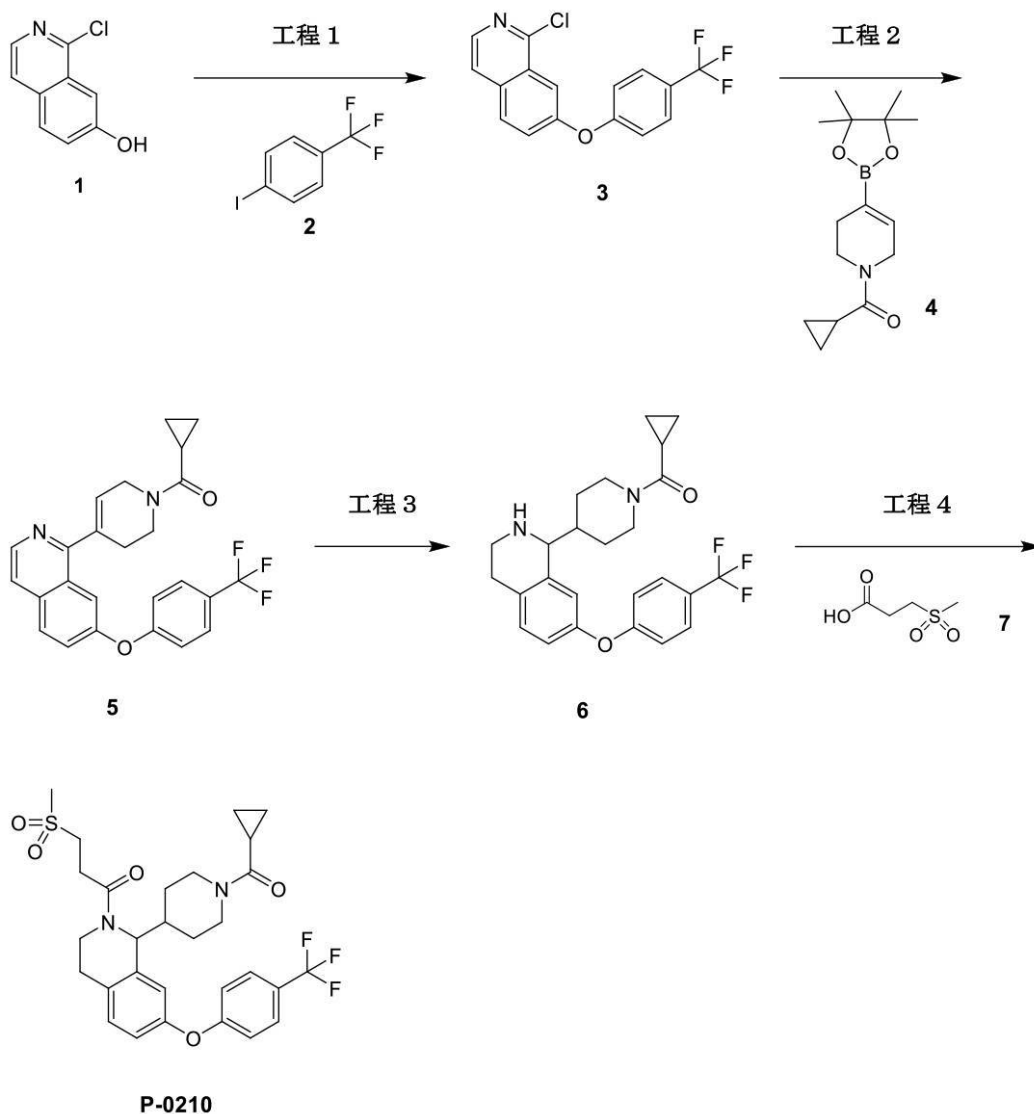
例 1

30

40

50

【化 19】



10

20

30

【0215】

工程 1 : 1-クロロ-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)イソキノリン、3 の調製 : 50 mL フラスコ内で、1-クロロイソキノリン-7-オール (1、180 mg、1 mmol)、1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (2、408.9 mg、1.5 mmol)、CuI (38 mg、0.2 mmol)、ジメチルグリシン (31 mg、0.3 mmol) および Cs₂CO₃ (0.65 g、2 mmol) を混合し、次いで、DMSO (10 mL) を加えた。得られた混合物を 120 °C で攪拌し、LC-MS によってモニタリングした。4 時間後、反応物を冷却した。次いで、反応混合物を 30 mL の EtOAc で希釈し、有機層を 30 mL の水、次いで、30 mL のブラインを用いて 2 回洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-クロロ-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)イソキノリン (3) を得た。

40

【0216】

工程 2 : シクロプロピル (4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)イソキノリン-1-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メタノン、5 の調製 : 40 mL バイアル内で、1-クロロ-7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]イソキノリン (3、60 mg、0.19 mmol)、シクロプロピル-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル]メタノン (4、77.06 mg、0.28 mmol)

50

、 Na_2CO_3 (117.89 mg、1.11 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (13.01 mg、0.02 mmol) を混合した。次いで、混合物にジオキサン (3 mL) および水 (0.3 mL) を加えた。次いで、混合物を 90 °C に加熱し、反応物を LC-MS によってモニタリングした。1 時間後、LC-MS は出発材料の完全な消費を示した。混合物を冷却し、次いで、20 % MeOH の DCM 溶液を含む短いシリカゲルパッドに通してフラッシュした。次いで、濃縮された濾液を RP-HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) によって精製して、シクロプロピル (4- (7- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) イソキノリン-1-イル) -3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル) メタノン (5) を得た。

【0217】

工程 3：シクロプロピル (4- (7- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン、6 の調製：シクロプロピル- [4- [7- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -1-イソキノリル] -3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-イル] メタノン (5、70 mg、0.16 mmol) を MeOH (30 mL) に溶解した。次いで、10 % Pd/C カートリッジを有する H-Cube を使用して、混合物を 40 °C および 20 バールで水素化した。LC-MS によって確認したところ、反応が完了していた。次いで、反応溶液を真空下で濃縮してシクロプロピル (4- (7- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル) ピペリジン-1-イル) メタノン (6) を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0218】

工程 4：1- (1- (1- (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン-4-イル) -7- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -3- (メチルスルホニル) プロパン-1-オン (P-0210) の調製：10 mL バイアル内で、3-メチルスルホニルプロパン酸 (7、48.61 mg、0.32 mmol) およびシクロプロピル- [4- [7- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル] -1-ピペリジル] メタノン (6、71 mg、0.16 mmol) を DMF (2 mL) に溶解した。次いで、混合物に、DIPEA (0.08 mL、0.48 mmol)、続いて、HATU (72.88 mg、0.19 mmol) を加えた。反応混合物を LC-MS によってモニタリングした。約 30 分後、LC-MS は完了を示した。生成物を RP-HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) によって精製して、1- (1- (1- (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン-4-イル) -7- (4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -3- (メチルスルホニル) プロパン-1-オン (P-0210) を得た。

【0219】

例 2

10

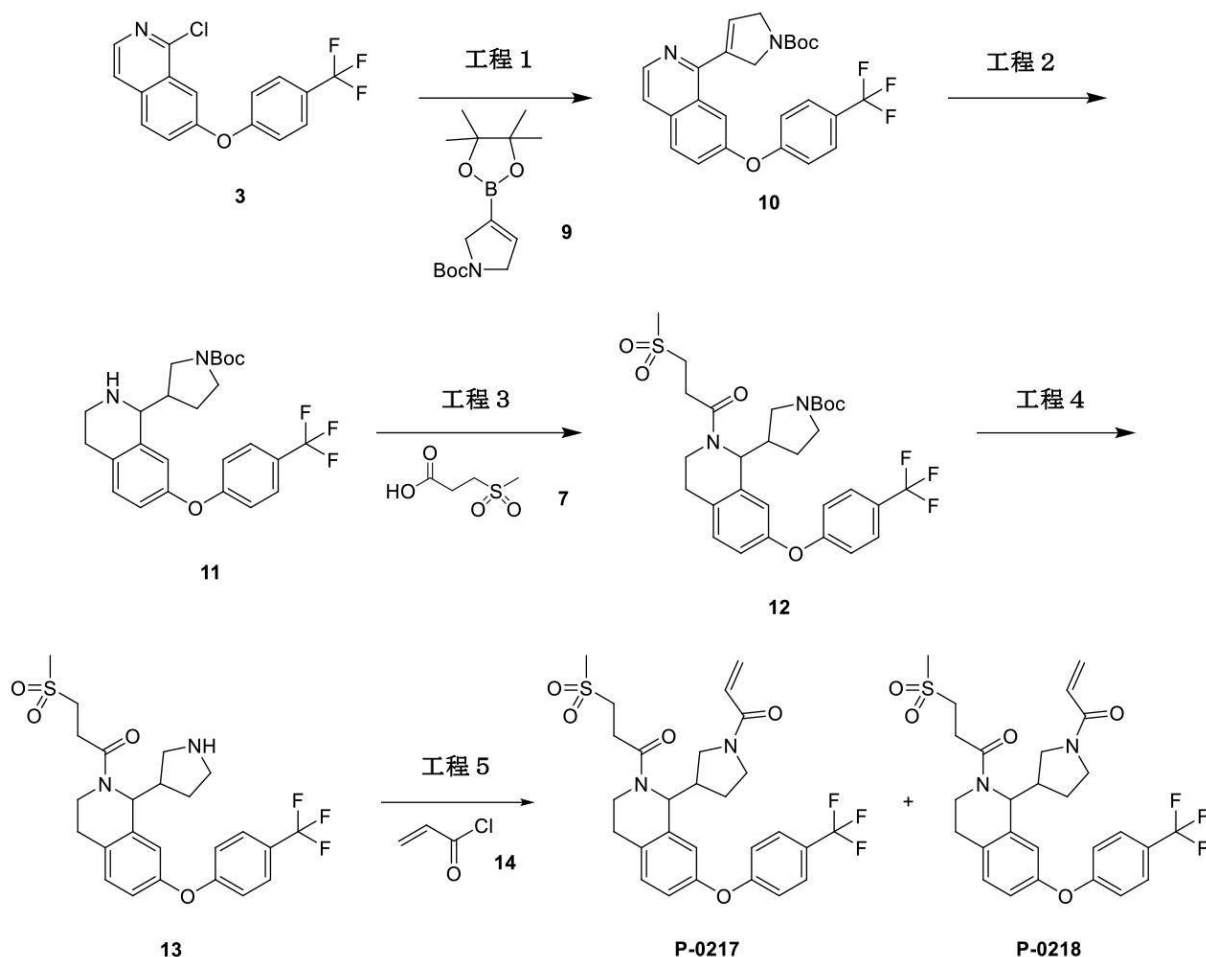
20

30

40

50

【化 20】



10

20

【0220】

工程 1 : *tert*-ブチル 3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)イソキノリン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート、10の調製 : 40 mL バイアル内で、1-クロロ-7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]イソキノリン (3、75 mg、0.23 mmol)、*tert*-ブチル 3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート (9、102.59 mg、0.35 mmol)、 Na_2CO_3 (147.36 mg、1.39 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (16.26 mg、0.02 mmol) を混合した。次いで、混合物にジオキサン (3 mL) および水 (0.3 mL) を加えた。次いで、混合物を 90 °C に加熱し、反応物を LC-MS によってモニタリングした。1 時間後、LC-MS は出発材料の完全な消費を示した。混合物を冷却し、次いで、20 % MeOH の DCM 溶液を含む短いシリカゲルパッドに通してフラッシュした。次いで、濾液を濃縮し、RP-HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) によって精製して、*tert*-ブチル 3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)イソキノリン-1-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (10) を得た。

30

40

【0221】

工程 2 : *tert*-ブチル 3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート、11の調製 : 85 mg の *tert*-ブチル 3-[7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1-イソキノリル]-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボキシレート (10) を MeOH (30 mL) に溶解した。次いで、10 % Pd/C カートリッジを有する H-Cube を使用して、溶液を 40 °C および 20 バールで水素化した。LC-MS

50

によって確認したところ、反応が完了していた。反応混合物を真空下で濃縮して、tert-ブチル3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(11)を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【0222】

工程3: tert-ブチル3-(2-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート、12の調製: 10mLバイアル内で、3-メチルスルホニルプロパン酸(7、58mg、0.38mmol)およびtert-ブチル3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピロリジン-1-カルボキシラート(11、86mg、0.19mmol)をDMF(2mL)に溶解した。次いで、溶液に、DIPEA(0.1mL、0.56mmol)、続いて、HATU(87mg、0.23mmol)を加えた。反応物をLC-MSによってモニタリングした。約30分後、LC-MSは完了を示した。表題化合物をRP-HPLC(H₂O/MeCN)によって精製した。生成物は、2つのジアステレオマーの混合物である。

10

【0223】

工程4: 3-(メチルスルホニル)-1-(1-(ピロリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン、13の調製: 10mLバイアル内で、tert-ブチル3-[2-(3-メチルスルホニルプロパノイル)-7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-1-イル]ピロリジン-1-カルボキシラート(12、92.2mg、0.15mmol)をDCM(2mL)に溶解し、次いで、TFA(0.2mL、2.6mmol)を加えた。得られた混合物を室温で攪拌し、LC-MSによってモニタリングした。完了後、生成物をRP-HPLCによって精製して、2つのジアステレオマーの混合物のTFA塩として、3-(メチルスルホニル)-1-(1-(ピロリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン(13)を得た。

20

【0224】

工程5: 1-(3-(2-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン(P-0217およびP-0218)のジアステレオマー1および2の調製: 無水THF(2mL)中の3-メチルスルホニル-1-[1-ピロリジン-3-イル-7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]プロパン-1-オンTFA塩(13、70mg、0.11mmol)の氷冷混合物に、塩化アクリロイル(14、0.02mL、0.23mmol)をゆっくり加えた。5分後、追加の塩化アクリロイル(14、0.01mL、0.11mmol)、続いて、DIPEA(0.06mL、0.34mmol)を加えた。0℃で10分間、またはLC-MSによってモニタリングすることによって決定される完了時に混合物を攪拌し続けた。混合物を濃縮し、DMF/水で再希釈し、RP-HPLC(0.1% HCOOH/MeCN、および0.1% HCOOH/水、0%~80%勾配)によって精製した。2つのジアステレオマーをジアステレオマー1(P-0217、保持時間20.02分)およびジアステレオマー2(P-0218、保持時間20.98分)として回収した。

30

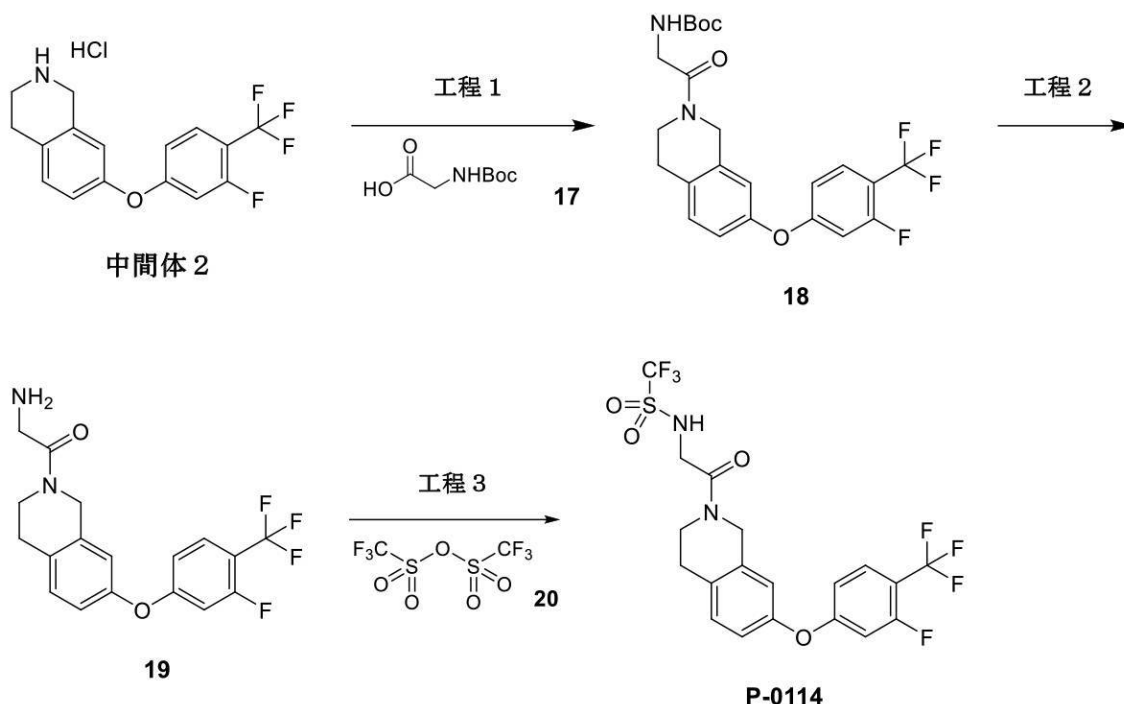
40

【0225】

例3

50

【化 2 1】



10

20

【0 2 2 6】

7- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンHCl塩、中間体 2 の調製：中間体 1 の調製について提示したのと同じ合成経路に従う。

【0 2 2 7】

工程 1：tert-ブチル (2- (7- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -2-オキソエチル) カルバマート、18 の調製：2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 (17、168.84 mg、0.96 mmol) の DMF (4.8 mL) 溶液に、DIPEA (0.43 mL、2.59 mmol)、7- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (中間体 2、300 mg、0.96 mmol) および HATU (549.35 mg、1.45 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を水によってクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチルを用いて抽出した。カラム精製によって、tert-ブチル N- [2- [7- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] -2-オキソエチル] カルバマート (18) を得た。

30

【0 2 2 8】

工程 2：2-アミノ-1- (7- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) エタン-1-オン、19 の調製：DCM (3 mL) 中の tert-ブチル N- [2- [7- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] -2-オキソエチル] カルバマート (18、370 mg、0.79 mmol) の冷却 (0℃) 溶液に、4 M HCl のジオキサン (0.5 mL) 溶液をゆっくり加えた。25℃で 1 時間攪拌した後、反応混合物を真空中で濃縮して、2-アミノ-1- [7- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] -3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル] エテノン (19) を得た。

40

【0 2 2 9】

工程 3：1, 1, 1-トリフルオロ-N- (2- (7- (3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) フェノキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル) -2

50

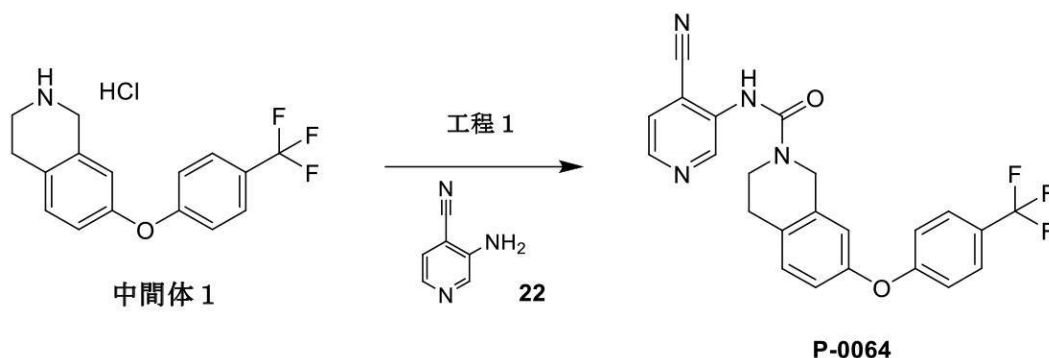
ーオキソエチル)メタンスルホンアミド(P-0114)の調製: 2-アミノ-1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン(19、50mg、0.13mmol)のDCM(2mL)溶液に、NEt₃(0.04mL、0.27mmol)を加えた。-78℃に冷却した後、激しく攪拌しながらトリフルオロメタンスルホン酸無水物(20、0.02mL、0.13mmol)を滴下した。反応混合物を室温まで温め、攪拌を一晩続けた。反応混合物を1M HClのH₂O溶液を加えることによってクエンチし、得られた混合物を酢酸エチルで希釈した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をRP-HPLCによって精製して、表題化合物(P-0114)を得た。

10

【0230】

例4

【化22】



20

【0231】

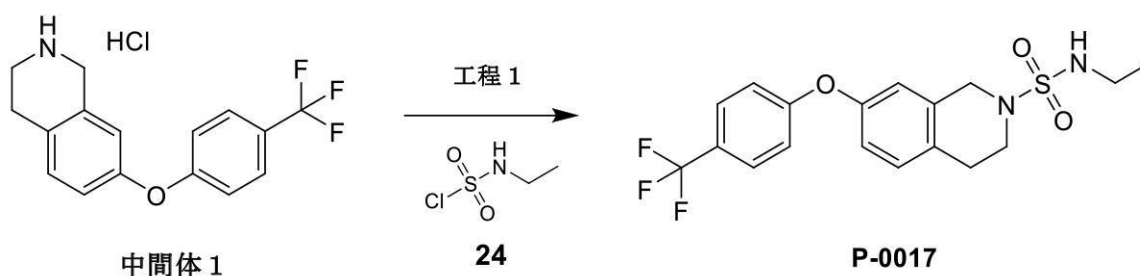
工程1: N-(4-シアノピリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド(P-0064)の調製: 3-アミノピリジン-4-カルボニトリル(22、122mg、1.02mmol、2当量)、7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(中間体1、150mg、455μmol、0.9当量、HCl塩として)およびDIPEA(198mg、1.53mmol、267μL、3当量)のTHF(10mL)溶液に、トリホスゲン(290mg、977μmol、1.91当量)を0℃で一度に加えた。加えた後、混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(10mL)とH₂O(10mL)とに分配した。有機相を分離し、酢酸エチル(10mL×3回)を用いて洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。Welch Xtimate C18 150×30mm×5μm(溶離液: 0.225% HCOOHを含む53%~83%(v/v) CH₃CNおよびH₂O)を使用する分取HPLCによって残渣を精製して、N-(4-シアノ-3-ピリジル)-7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキサミド(P-0064)を得た。

30

【0232】

例5

【化23】



30

【0233】

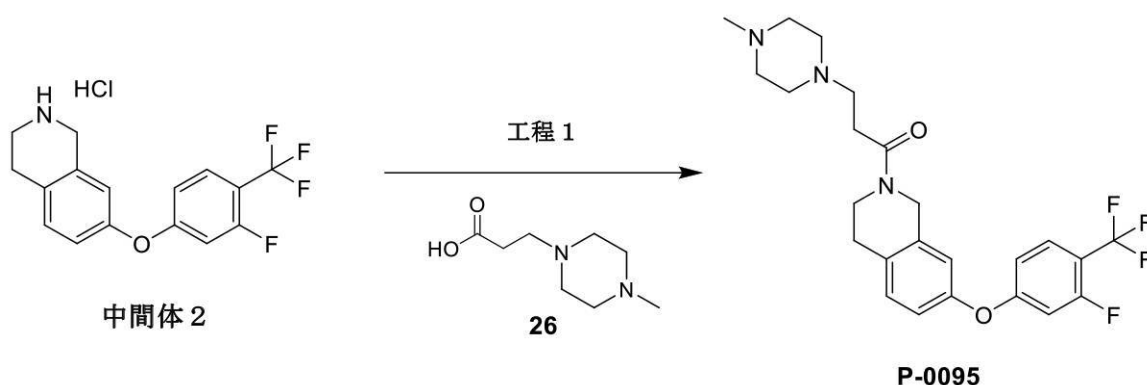
工程1：N-エチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド(P-0017)の調製：DCM(1mL)中の塩化エチルスルファモイル(24、87mg、607 μ mol)の混合物に、Et₃N(169 μ L、1.21mmol)および7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(中間体1、200mg、607 μ mol、HCl塩として)のDCM(1mL)溶液をN₂下、0℃で一度に加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を水(2mL)に注いだ。水相をDCM(5mL)を用いて抽出した。合わせた有機相をブライン(2mL)を用いて洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。Kromasil 150 $\times$ 30mm $\times$ 5 μ m(溶離液：0.1% HCOOHを含む60%~100%(v/v) CH₃CNおよびH₂O)を使用する分取HPLCによって残渣を精製して、N-エチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)スルホンアミド(P-0017)を得た。

10

【0234】

例6

【化24】



20

【0235】

工程1：1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン(P-0095)の調製：7-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンHCl塩(中間体2、0.16g、0.46mmol)のNMP(5.0mL)溶液に、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸(26、0.12g、0.7mmol)、HATU(0.35g、0.92mmol)およびDIPEA(0.4mL、2.3mmol)を室温に加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。完了後、反応物を炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をブラインを用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、0.1%ギ酸を含有する水中10%~100%アセトニトリルを用いて溶出する逆相C18カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物(P-0095)を得た。

30

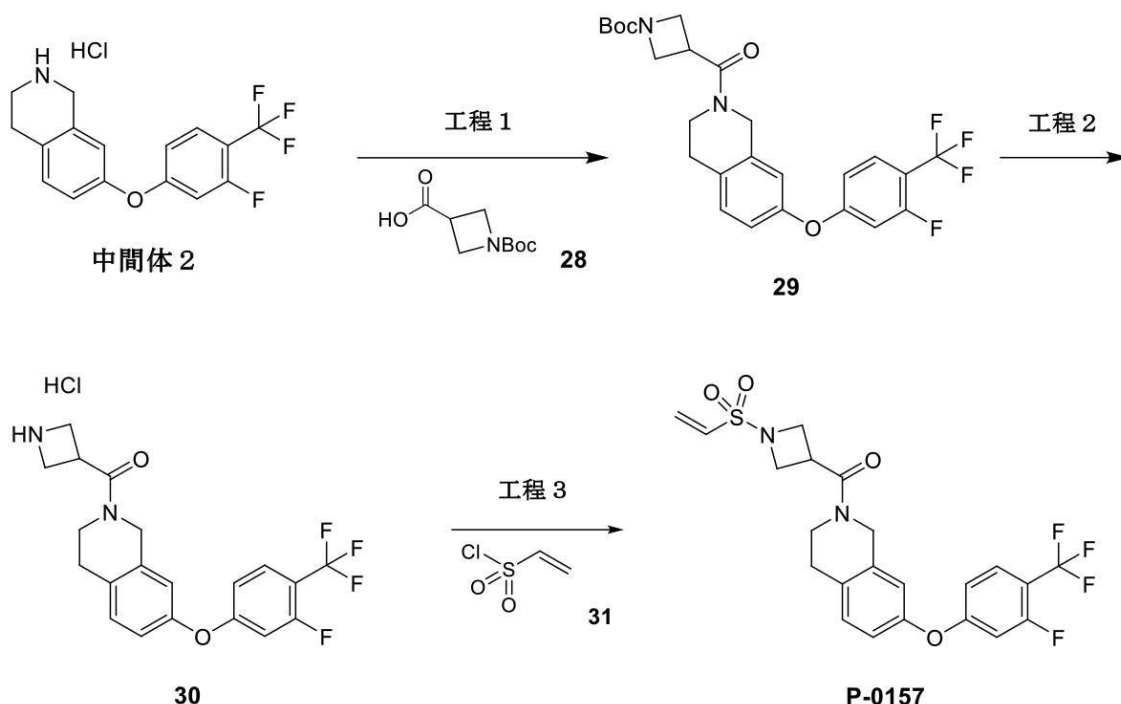
40

【0236】

例7

50

【化 2 5】



10

20

【0 2 3 7】

工程 1: tert-ブチル 3-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)アゼチジン-1-カルボキシレート、29 の調製: DMF (10 mL) 中の 7-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン HCl 塩 (中間体 2、0.35 g、1 mmol) の攪拌溶液に、0℃で、1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-カルボン酸 (28、0.25 g、1.25 mmol)、HATU (0.46 g、1.2 mmol) および DIPEA (0.7 mL、3.99 mmol) を順次加えた。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次いで、冷却浴を除去し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。LCMS は、出発材料の完全な消費と、生成物の形成とを示した。反応物を重炭酸ナトリウム水溶液を用いてクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をブラインを用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ロトバップ内で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカラム、18 分で 0~100% のヘキサン中酢酸エチル勾配) によって精製した。所望の画分を濃縮し、乾燥させて、表題化合物 (29) を得た。

30

【0 2 3 8】

工程 2: アゼチジン-3-イル (7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) メタノン、30 の調製: メタノール (5 mL) 中の tert-ブチル 3-[7-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボニル]アゼチジン-1-カルボキシレート (29、0.25 g、0.5 mmol) の攪拌溶液に、25℃で、4M HCl (ジオキサン中 0.5 mL) を加えた。混合物を一晩攪拌した。LCMS は、出発材料の完全な消費と、生成物の形成とを示した。混合物をロトバップ内で濃縮し、真空下で乾燥させて、アゼチジン-3-イル (7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) メタノン HCl 塩 (30) を得た。

40

【0 2 3 9】

工程 3: (7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル) (1-(ビニルスルホニル)アゼチジン-3-イル) メタノン (P-0157) の調製: DCM (5 mL) 中のアゼチジン-3-イル

50

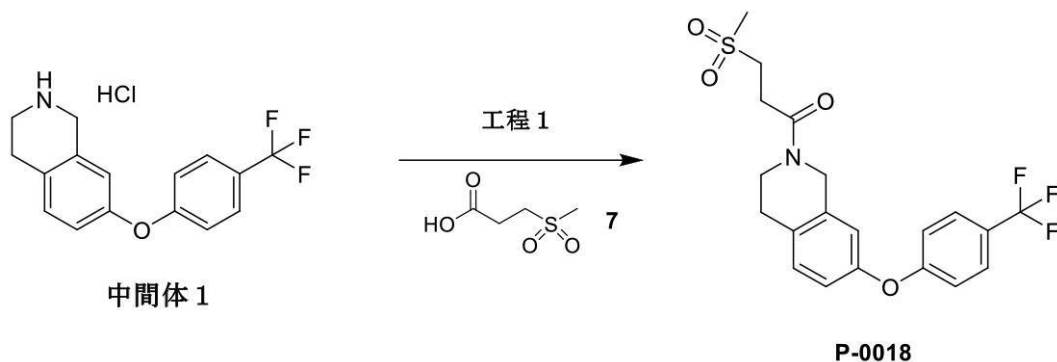
(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノンHCl塩(30、0.05g, 0.12mmol)の攪拌溶液に、0℃で、塩化エテンスルホニル(31、0.03g, 0.24mmol)を加えた。混合物を5分間攪拌し、次いで、DIPEA(0.04mL、0.24mmol)を加え、混合物をさらに30分間攪拌し続けた。冷却浴を除去し、混合物をさらに2時間攪拌し続けた。LCMSは、出発アミンの完全な消費と、生成物の形成とを示した。反応物をロトバップ内で濃縮し、逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー(26g、C18カラム、18分で10~100%の水中(0.1%ギ酸を含む)アセトニトリル(0.1%ギ酸を含む)勾配)によって精製した。所望の画分を濃縮し、凍結乾燥させて、表題生成物(P-0157)を得た。

10

【0240】

例8

【化26】



20

【0241】

工程1: 3-(メチルスルホニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン(P-0018)の調製: THF(5.0mL)中の7-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンHCl塩(中間体1、0.20g、0.61mmol)、3-メチルスルホニルプロパン酸(7、0.12g、0.79mmol)およびHATU(0.46g、1.21mmol)の混合物に、トリエチルアミン(0.34mL、2.43mmol)を加えた。反応物を室温で3.5時間攪拌した。LCMSは、反応の完了を示した。反応混合物を飽和NH₄Clで希釈し、EtOAc(2×10mL)を用いて抽出し、セライト上に濃縮し、ISCO、シリカゲル12gカラムによって精製し、0~50% EtOAc/ヘキサンを用いて溶出して、所望の生成物(P-0018)を得た。

30

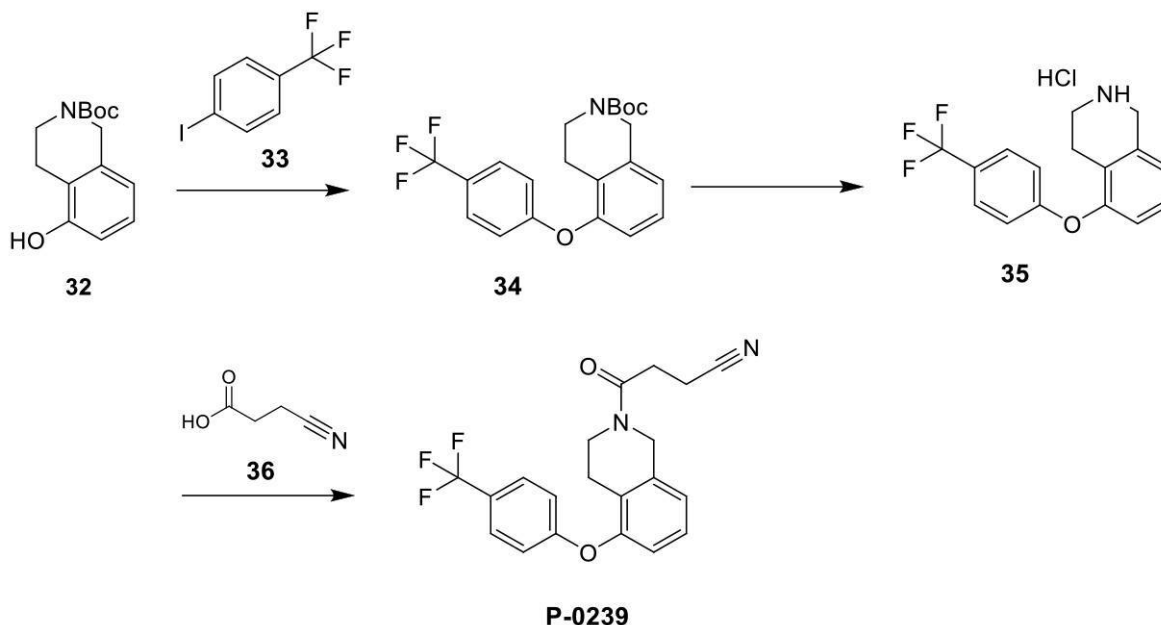
【0242】

例9

40

50

【化 2 7】



10

【0 2 4 3】

工程 1: tert-ブチル 5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート、34 の調製: 乾燥卵型スターラーバー (dried egg stir bar) を含有する乾燥 100 mL 厚肉圧力容器に、tert-ブチル 5-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシラート (32、1.5 g、6.0 mmol)、1-ヨード-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (33、2.5 g、9.0 mmol)、N,N-ジメチルグリシン (372 mg、3.6 mmol)、ヨウ化第一銅 (229 mg、1.2 mmol)、炭酸セシウム (3.9 g、12.0 mmol) および DMSO (30 mL) を加えた。反応物を N₂ 下に置き、密封し、4 時間かけて 130 °C に加熱した。LCMS 分析は、いくつかの副生成物を伴う生成物形成を示した。その後、反応物を 5.3 M NH₄Cl (500 mL) に加え、EtOAc (3 × 150 mL) を用いて抽出した。有機画分を H₂O (2 × 100 mL) および 5 M NaCl (1 × 100 mL) を用いて洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、順相フラッシュカラムクロマトグラフィー (40 g の SiO₂、0 ~ 50 % EtOAc、ヘキサン) によって精製し、所望の生成物を得た。

20

30

【0 2 4 4】

工程 2: 5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、35 の調製: 1.3 g の tert-ブチル 5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート (34) を 10 mL の DCM に溶解し、10 mL の 4 M HCl のジオキサン溶液を加えた。混合物を室温で 90 分間攪拌した。LCMS は、生成物への完全な変換を示した。反応物を濃縮して材料 (HCl 塩として) を得、これをその後の反応で使用した。

40

【0 2 4 5】

工程 3: 4-オキソ-4-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタンニトリル (P-0239) の調製: 乾燥エンドウ豆型スターラーバー (dried pea stir bar) を含有する乾燥 100 mL ツ口丸底フラスコに、5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩 (35、50 mg、0.152 mmol) および DMF (1 mL) を加えた。反応物を室温で攪拌し、その後、DIEA (100 μL、0.58 mmol) を加え、続いて、3-シアノプロパン酸 (36、23 mg、0.23 mmol) および HATU (81 mg、0.23 mmol) を加えた。反応物を室温で 30 分間攪拌した。LCMS は、所望の生成物への変換と、いくつかの出発材料

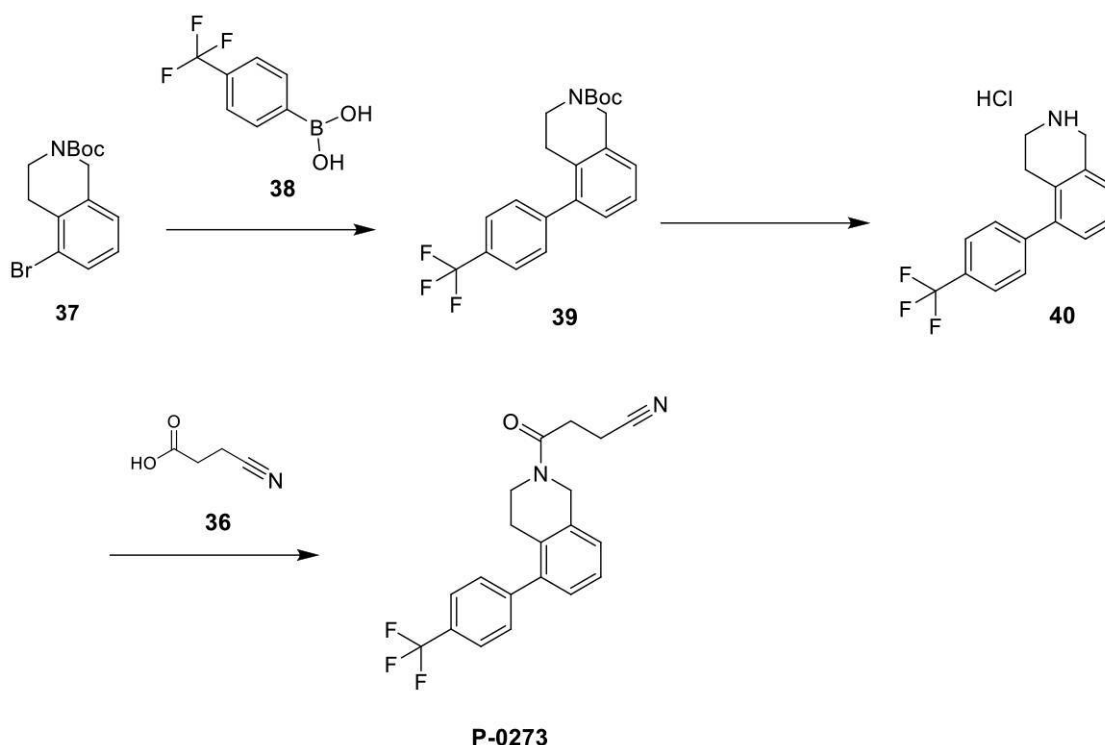
50

とを示した。反応物を逆相クロマトグラフィー（50 g C18カラム、0.1%ギ酸を含む水中0～100% MeCN）によって直接精製した。精製により、4-オキソ-4-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]ブタンニトリル（P-0239）を得た。

【0246】

例10

【化28】



10

20

【0247】

工程1：tert-ブチル5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート、39の調製：ジオキサン(60 ml)中のtert-ブチル5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート(37、2000 mg、6.41 mmol)、[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸(38、1825.02 mg、9.61 mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン複合体(0.52 ml、0.64 mmol)の混合物に、2.5 M K₂CO₃水溶液(7.69 ml)を加えた。得られた混合物を90℃で2時間、または完了時に攪拌し、LC-MSによってモニタリングした。混合物を酢酸エチルで希釈し、これを水、ブラインを用いて洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。10～20%酢酸エチルのヘキサン溶液を用いて溶離する順相クロマトグラフィーによって試料を精製して、tert-ブチル5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート(39)を得た。

30

40

【0248】

工程2：5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、40の調製：ジオキサン(6 ml)中のtert-ブチル5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボキシレート(39、2400 mg、6.36 mmol)の混合物に、4 M HClのジオキサン(15.9 ml)溶液を加えた。混合物を室温で2時間、または完了時に攪拌した。混合物を濃縮し、トルエン(x2)を用いてゼオトロップ化(zeotroped)して、5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンHCl塩(40)を得、これを精製せずに次の工程で使用した。

50

【0249】

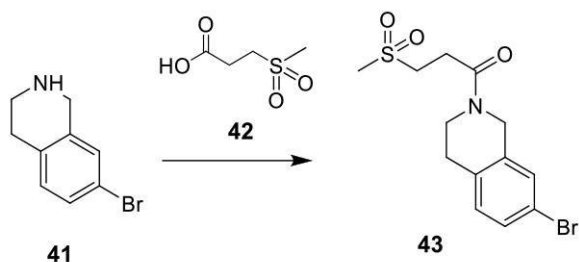
工程3：4-オキソ-4-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタンニトリル(P-0273)の調製：DMF(2mL)中の3-シアノプロパン酸(36、24.63mg、0.25mmol)およびHATU(87.26mg、0.23mmol)の混合物に、5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンHCl塩(40、60mg、0.19mmol)、続いて、DIEA(0.1mL、0.57mmol)を加えた。混合物を室温で5分間、または完了時に攪拌し、LC-MSによってモニタリングした。混合物を濃縮し、DMF/水で再希釈し、分取HPLC(0.1% HCOOH/MeCN、および0.1% HCOOH/水)によって精製した。画分を回収し、還元し、凍結乾燥によって一晩乾燥させて、4-オキソ-4-[5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル]ブタンニトリル(P-0273)を得た。

10

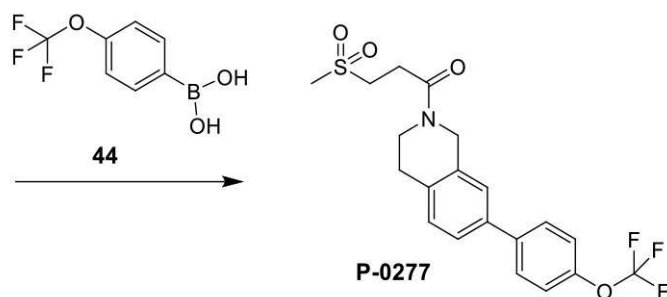
【0250】

例11

【化29】



20



30

【0251】

工程1：1-(7-ブromo-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン、43の調製：7-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(41、2g、9.43mmol)に、3-メチルスルホニルプロパン酸(42、1.5g、9.86mmol)、HATU(7g、18.41mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(5mL、28.71mmol)を加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を炭酸カリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層をブラインを用いて洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、0.1%ギ酸を含有する水中10%~100%アセトニトリルを用いて溶出する逆相C18カラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物を得た。

40

【0252】

工程2：3-(メチルスルホニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン(P-0277)の調製：40mLバイアル内で、1-(7-ブromo-3,4-ジヒドロ-1H

50

ーイソキノリンー2-イル)ー3-メチルスルホニル-プロパン-1-オン(43、52 mg、0.15 mmol)、[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ボロン酸(44、33.98 mg、0.17 mmol)、 Na_2CO_3 (77 mg、0.75 mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg、0.02 mmol)を合わせ、これにジオキサン(3 ml)および水(0.3 ml)を加えた。混合物を90℃に加熱し、LC-MSによってモニタリングした。1時間後、LC-MSは出発材料の完全な消費を示した。反応混合物を冷却し、20% MeOHのDCM溶液を含む短いシリカゲルパッドに通してフラッシュした。濾液を濃縮し、RP-HPLC($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$)によって精製して、所望の生成物を得た。

【0253】

以下に列挙する表1および表1Aの全化合物は、本開示に記載される合成例に従って、かつ当業者が商業的にまたは他の方法で得ることができる出発材料の任意の必要な置換を行うことによって作製することができる。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 1

P #	構造	名称	(MH) +
P-0001		7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド	372. 95
P-0002		2-(エチルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	386. 1
P-0003		N-エチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	364. 36
P-0004		N-シクロプロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	377. 1
P-0005		2-(メチルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	372
P-0006		2-(シクロプロピルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	398

10

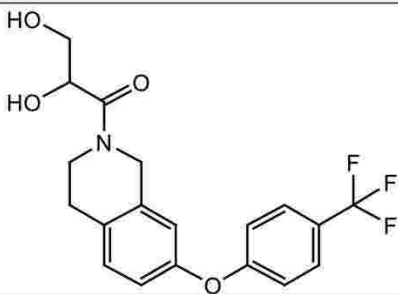
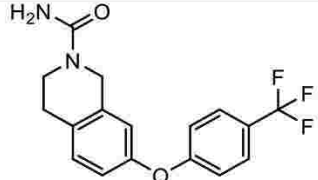
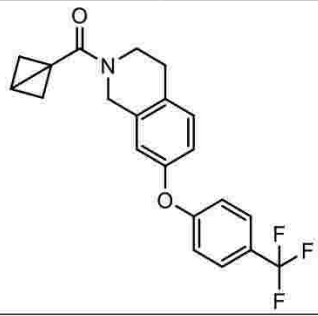
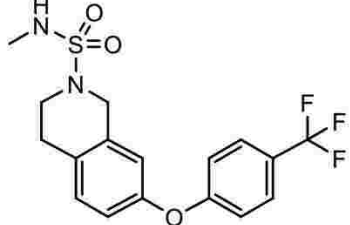
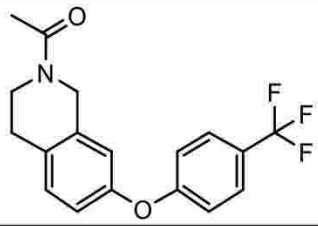
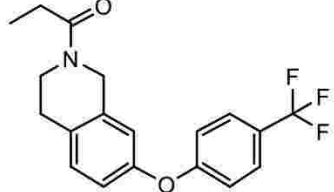
20

30

40

50

【表 2 - 2】

P-0007		2, 3-ジヒドロキシ-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	382. 1
P-0010		7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	337. 00
P-0011		ビスクロ[1. 1. 0]ブタン-1-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタンオン	374. 2
P-0012		N-メチルー7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド	387. 1
P-0013		1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	336
P-0014		1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	350. 1

10

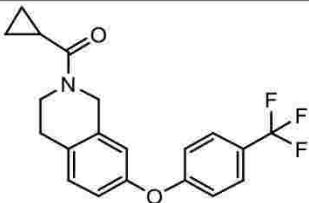
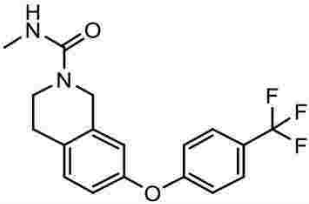
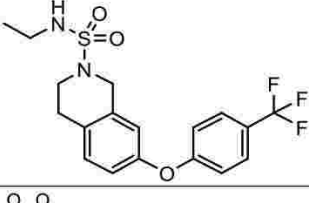
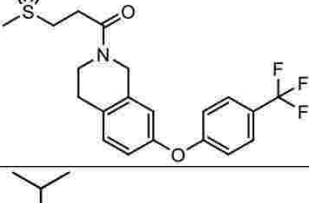
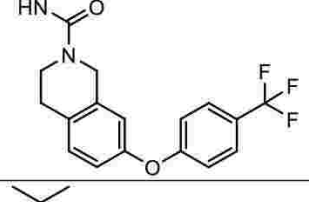
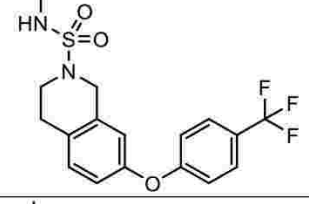
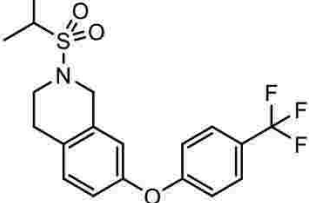
20

30

40

50

【表 2 - 3】

P-0015		シクロプロピル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	362. 1
P-0016		N-メチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	351
P-0017		N-エチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド	401. 1
P-0018		3-(メチルスルホニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	428. 1
P-0019		N-イソプロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	379. 2
P-0020		N-イソプロピル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド	415. 2
P-0021		2-(イソプロピルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	400. 1

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

P-0022		N-フェニル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	413. 2
P-0023		1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ペンタン-1-オン	378. 2
P-0024		N, N-ジメチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-スルホンアミド	401. 1
P-0025		メチル7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート	352. 17
P-0026		2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセトアミド	351. 14
P-0027		N, N-ジメチル-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)アセトアミド	379. 21
P-0028		1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタン-2-オン	364. 2

10

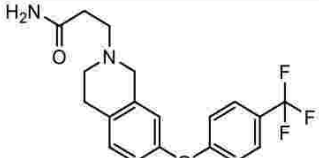
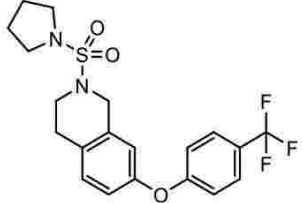
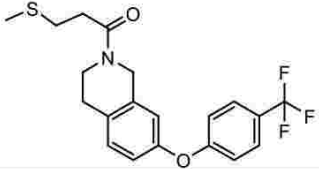
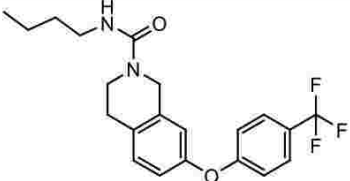
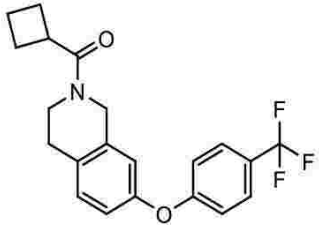
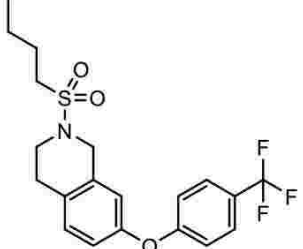
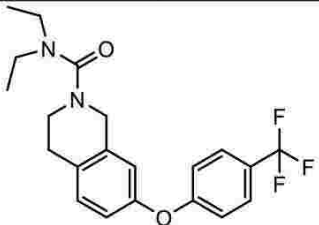
20

30

40

50

【表 2 - 5】

P-0029		3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパンアミド	365. 12
P-0030		2-(ピロリジン-1-イルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	427. 16
P-0031		3-(メチルチオ)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	396. 18
P-0032		N-ブチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	393. 21
P-0033		シクロブチル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタンオン	376. 22
P-0034		2-(ブチルスルホニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	414. 12
P-0035		N,N-ジエチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	393. 27

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

P-0036		プロパー-1-エン-2-イル 7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシラート	378. 12
P-0037		N-シクロペンチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	405. 29
P-0038		N-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	407. 23
P-0039		4-オキソ-4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタンアミド	393. 10
P-0040		4-オキソ-4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタンニトリル	374. 80
P-0041		3-(ジメチルホスホリル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	426. 1
P-0042		3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)シクロブタン-1-カルボニトリル	401. 1

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

P-0043		3-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ピロリジン-5-ジオン	432.9
P-0044		1-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ピロリジン-5-ジオン	432.8
P-0045		(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	439.8
P-0046		3-(5-メチル-1,3,4-チアゾール-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	447.8
P-0047		2-(4-ヒドロキシピリジン-3-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	428.8
P-0048		3-オキソ-3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-スルホンアミド	429.1
P-0049		3-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)プロパンニトリル	410.8

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

P-0050		メチル3-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)プロパノアート	443. 8
P-0051		3-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)スルホニル)プロパンアミド	429. 1
P-0052		4-(メチルスルホニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタン-1-オン	442. 2
P-0053		2-(3-(メチルスルホニル)プロピル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	414. 1
P-0054		N-(2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)スルファミド	430. 1
P-0055		イミノ(メチル)(3-オキソ-3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)-16-スルファノン	426. 7
P-0056		3-(メチルスルフィニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	411. 8

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

P-0057		4-オキソ-4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタン酸	394. 1
P-0058		3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	416. 8
P-0059		2-(1,1-ジオキシドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	454. 1
P-0060		1-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)シクロプロパン-1-カルボニトリル	400. 8
P-0061		1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)プロパン-1-オン	482. 1
P-0062		3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	431. 8
P-0063		3-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	431. 9

10

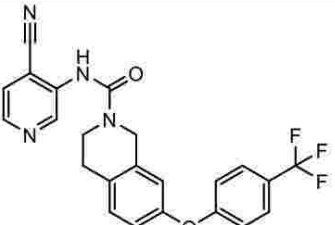
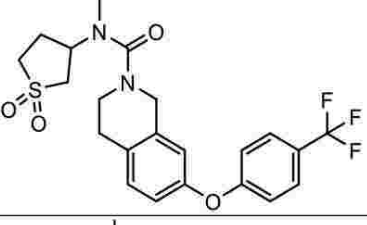
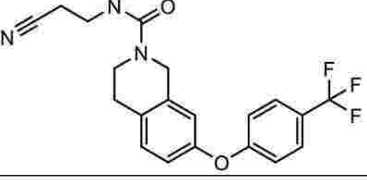
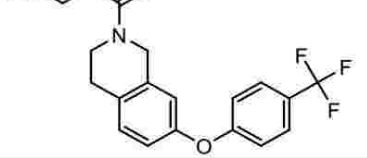
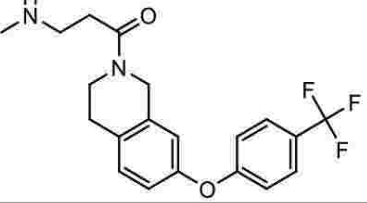
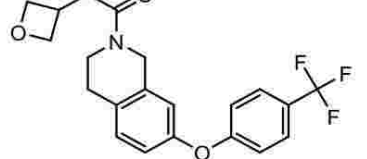
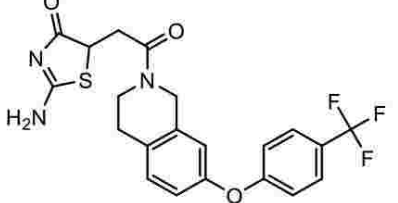
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

P-0064		N-(4-シアノピリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	438.7
P-0065		N-(1,1-ジオキソドテトラヒドロチオフェン-3-イル)-N-メチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	468.8
P-0066		N-(2-シアノエチル)-N-メチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	403.8
P-0067		3-ヒドロキシ-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	366.1
P-0068		3-(メチルアミノ)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	378.8
P-0069		2-(オキセタン-3-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	392.1
P-0070		2-アミノ-5-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)チアゾール-4(5H)-オン	449.7

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

P-0071		N-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)メタンスルホンアミド	428. 8
P-0072		2-(1,1-ジオキシドチエタン-3-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	440. 1
P-0073		(2-アミノチアゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	419. 7
P-0074		(3-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	477
P-0075		(2-(メチルスルホニル)チアゾール-5-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	482. 8
P-0076		5,5,5-トリフルオロ-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ペンタン-1,4-ジオン	446. 2

10

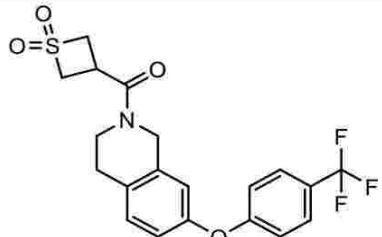
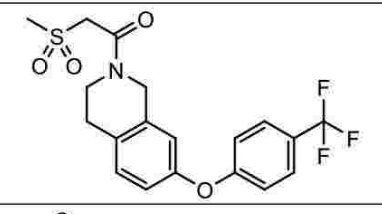
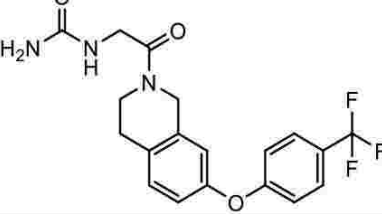
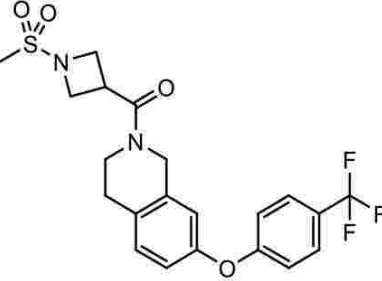
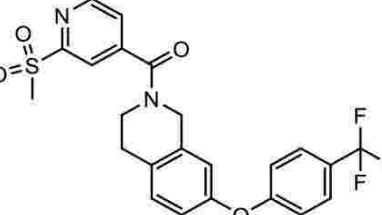
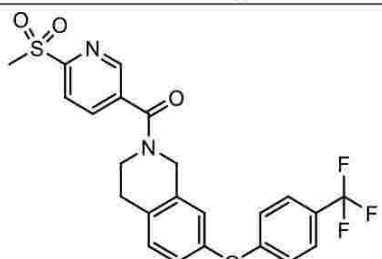
20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

P-0077		(1, 1-ジオキシドエタン-3-イル) (7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	426. 2
P-0078		2-(メチルスルホニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	414. 0
P-0079		1-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)尿素	394. 2
P-0080		(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル) (7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	455. 16
P-0081		(2-(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル) (7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	477. 16
P-0082		(6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル) (7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	477. 16

10

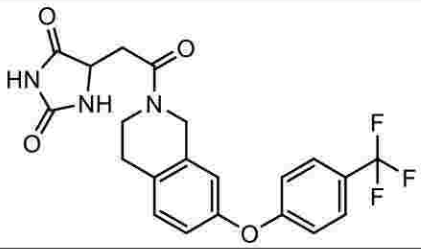
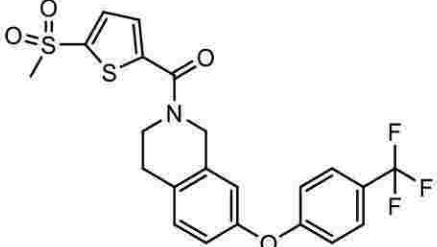
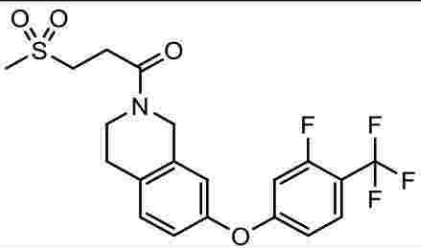
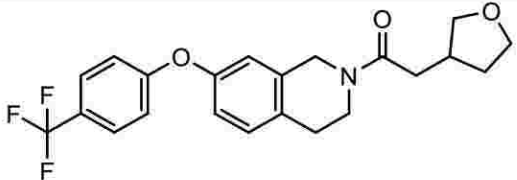
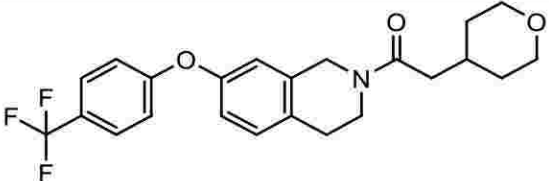
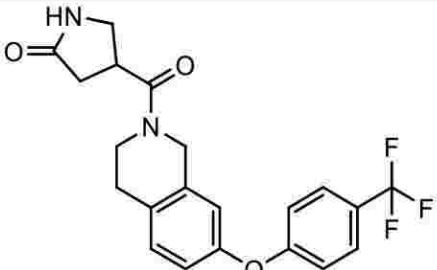
20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

P-0083		5-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)イミダゾリジン-2,4-ジオン	434.05
P-0084		(5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	482.0
P-0085		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	446.2
P-0086		2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	406.1
P-0087		2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	420.1
P-0088		4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-2-オン	405.2

10

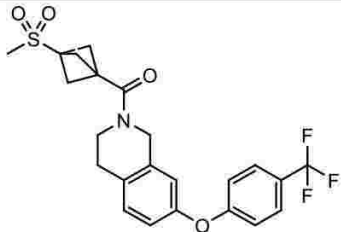
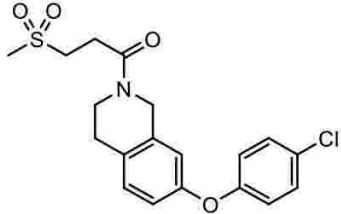
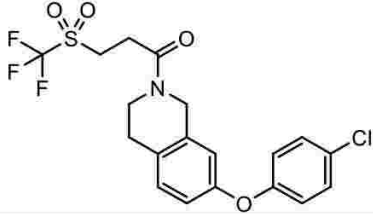
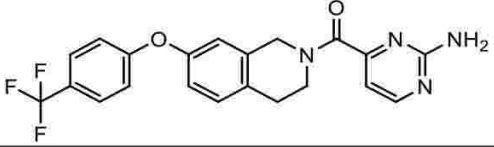
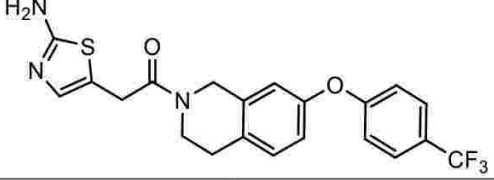
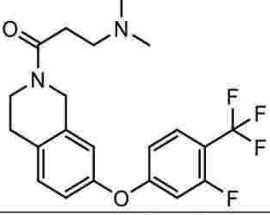
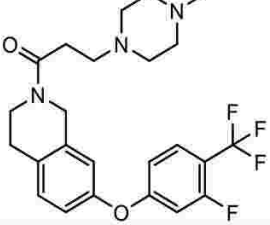
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

P-0089		(3-(メチルスルホニル)ビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	466. 2
P-0090		1-(7-(4-クロロフェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	394. 2
P-0091		1-(7-(4-クロロフェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)プロパン-1-オン	448. 1
P-0092		(2-アミノピリミジン-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	415. 1
P-0093		2-(2-アミノチアゾール-5-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	433. 55
P-0094		3-(ジメチルアミノ)-1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	410. 6
P-0095		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン	465. 6

10

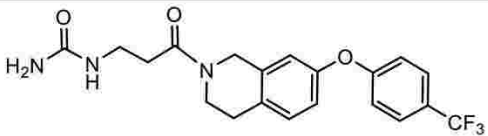
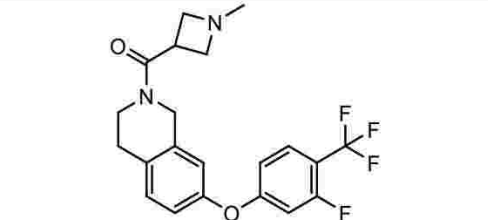
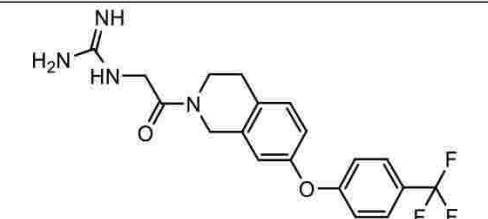
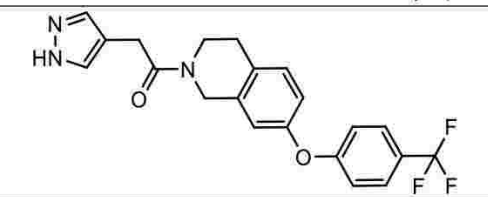
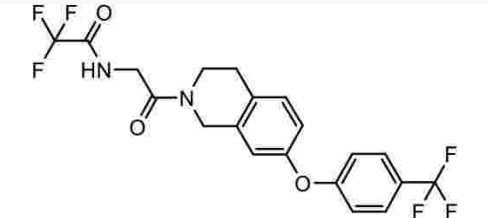
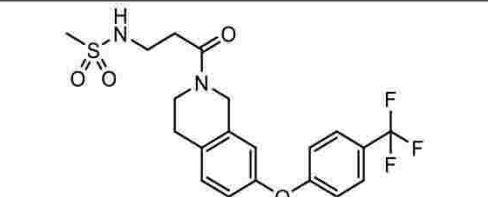
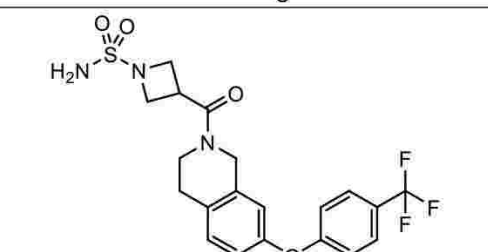
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

P-0096		1-(3-オキソ-3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)尿素	407. 5
P-0097		(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-メチルアゼチジン-3-イル)メタン	408. 6
P-0098		1-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)グアニジン	392. 7
P-0099		2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	402. 1
P-0100		2,2,2-トリフルオロ-N-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)アセトアミド	447. 1
P-0101		N-(3-オキソ-3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)メタンスルホンアミド	443. 2
P-0102		3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)アゼチジン-1-スルホンアミド	456. 2

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

P-0103		(5-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	438. 2
P-0104		1-(2-(7-(4-クロロフェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)尿素	360. 2
P-0105		(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-メチルピロリジン-3-イル)メタノン	422. 5
P-0106		1-(3-オキソ-3-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)グアニジン	406. 55
P-0107		(2-アミノ-1H-イミダゾール-4-イル)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	402. 5
P-0108		オキサゾール-4-イル(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	388. 5
P-0109		(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノン	436. 6

10

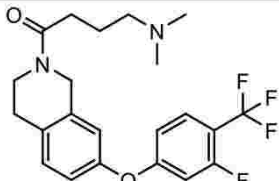
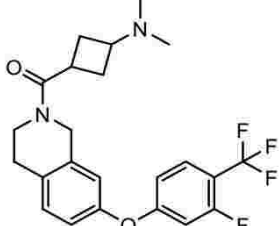
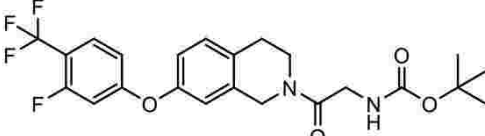
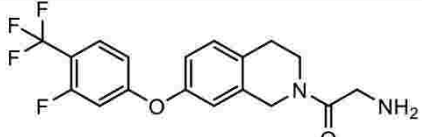
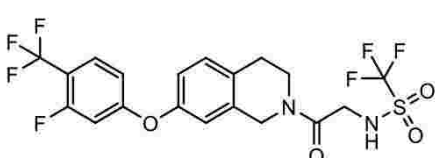
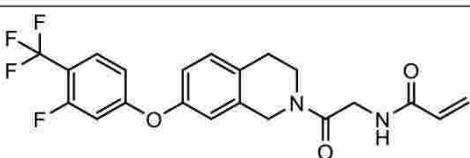
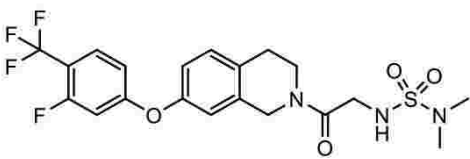
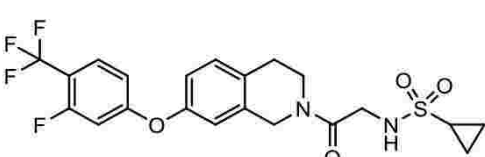
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

P-0110		4-(ジメチルアミノ)-1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピリジン-1-オン	424. 6
P-0111		(3-(ジメチルアミノ)シクロブチル)(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタンオン	436. 6
P-0112		tert-ブチル(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)カルバマート	467. 3
P-0113		2-アミノ-1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	369. 2
P-0114		1,1,1-トリフルオロ-N-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)メタンスルホンアミド	501. 1
P-0115		N-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)アクリルアミド	423. 2
P-0116		N,N-ジメチル-N'-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)スルファミド	476. 2
P-0117		N-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)シクロプロパンスルホンアミド	473. 2

10

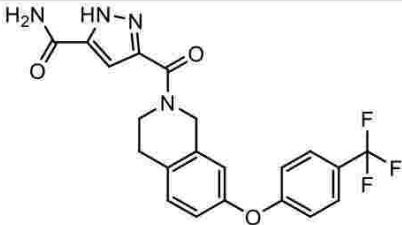
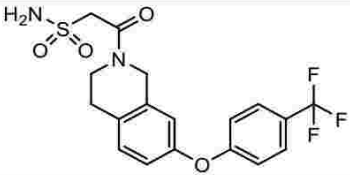
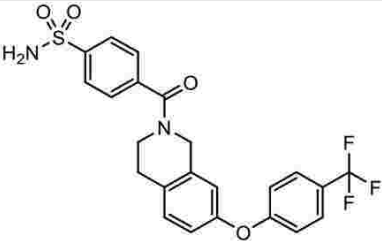
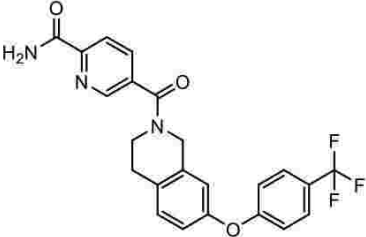
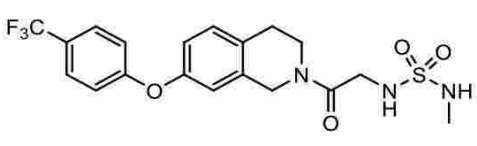
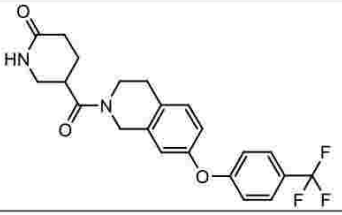
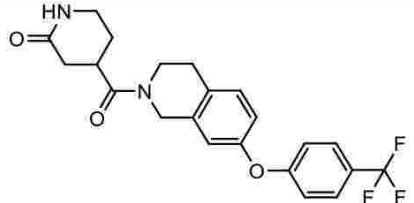
20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

P-0124		3-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド	431. 2
P-0125		2-オキソ-2-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-スルホンアミド	415. 2
P-0126		4-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ベンゼンスルホンアミド	477. 1
P-0127		5-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピコリンアミド	442. 2
P-0128		N-メチル-N'-((2-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)スルファミド	444. 1
P-0129		5-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-2-オン	419. 2
P-0130		4-((7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-2-オン	419. 2

10

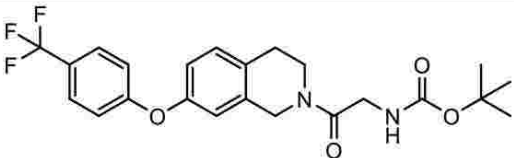
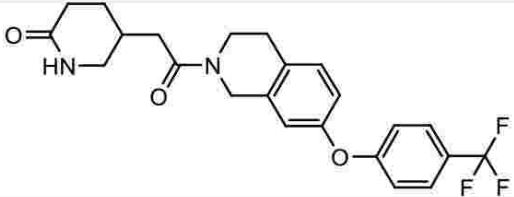
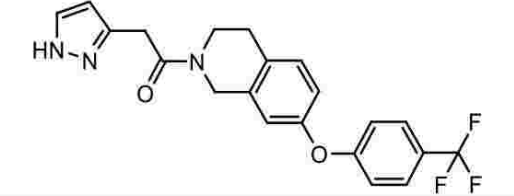
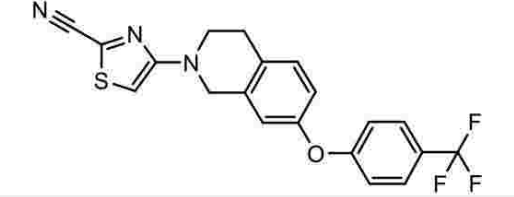
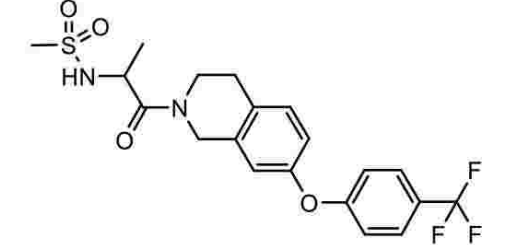
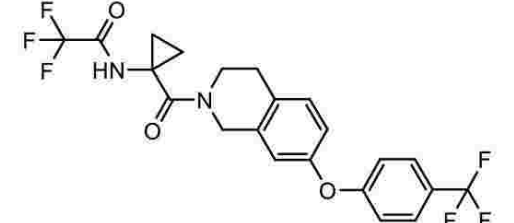
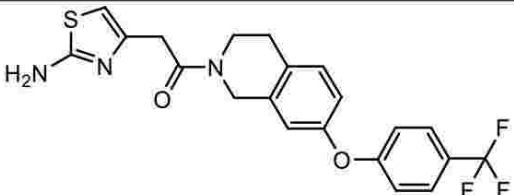
20

30

40

50

【表 2 - 2 0】

P-0131		tert-ブチル(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)カルバマート	449. 3
P-0132		5-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)ピペリジン-2-オン	433. 2
P-0133		2-(1H-ピラゾール-3-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	402. 2
P-0134		4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)チアゾール-2-カルボニトリル	402. 2
P-0135		N-(1-オキソ-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-2-イル)メタンスルホンアミド	443. 2
P-0136		2,2,2-トリフルオロ-N-(1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)シクロプロピル)アセトアミド	473. 2
P-0137		2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	434. 2

10

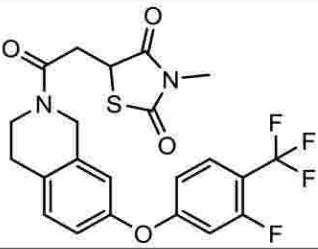
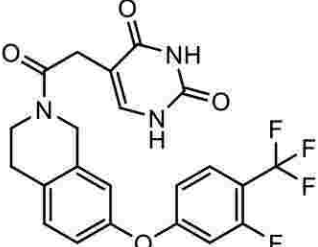
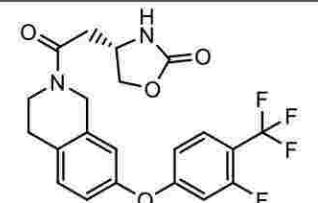
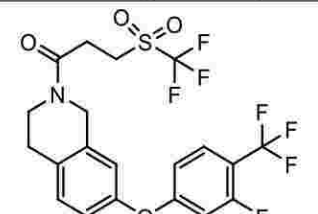
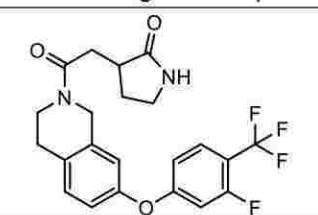
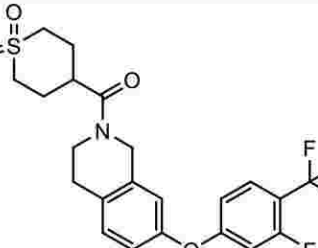
20

30

40

50

【表 2 - 2 1】

P-0138		5-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)-3-メチルチアゾリジン-2,4-ジオン	482.5
P-0139		5-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン	463.5
P-0140		(S)-4-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)オキサゾリジン-2-オン	438.5
P-0141		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)プロパン-1-オン	499.5
P-0142		3-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-2-オン	436.5
P-0143		(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	471.5

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 2】

P-0144		アゼチジン-3-イル(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	394.5
P-0145		(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピロリジン-3-イル)メタノン	408.5
P-0146		(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピペリジン-3-イル)メタノン	422.6
P-0147		(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン	422.6
P-0148		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-オン	421.5
P-0149		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(1H-ピラゾール-5-イル)エタン-1-オン	419.6

10

20

30

40

50

【表 2 - 2 3】

P-0150		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(1H-イミダゾール-5-イル)エタン-1-オン	419. 5
P-0151		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(1H-イミダゾール-5-イル)プロパン-1-オン	431. 7
P-0152		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オン	419. 5
P-0153		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オン	434. 6
P-0154		N-(4-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)チアゾール-2-イル)アクリルアミド	505. 7
P-0155		2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	451. 5
P-0156		N-((ジメチルアミノ)(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチレン)-N-メチルメタンアミニウム	392. 55

10

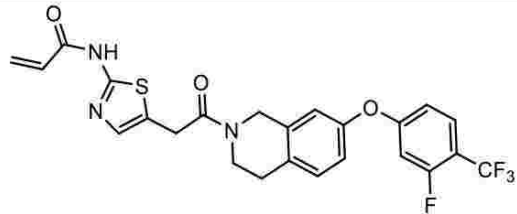
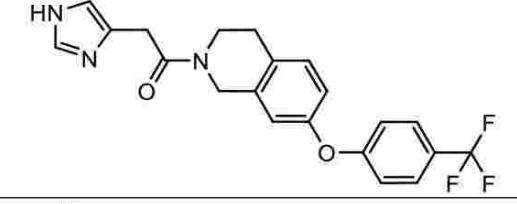
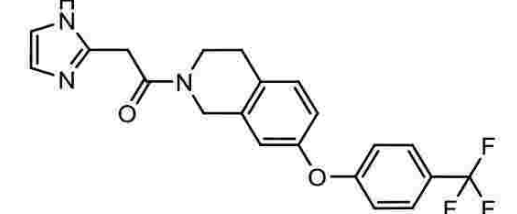
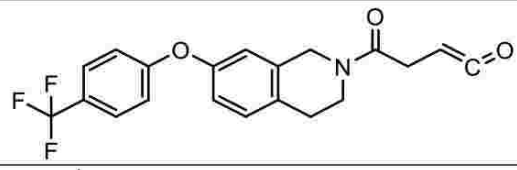
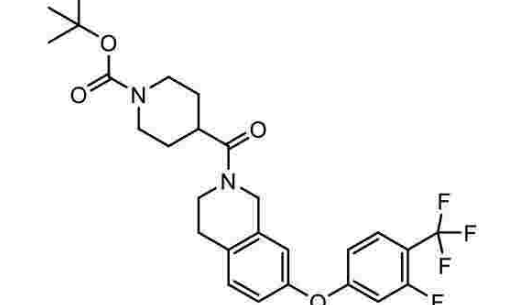
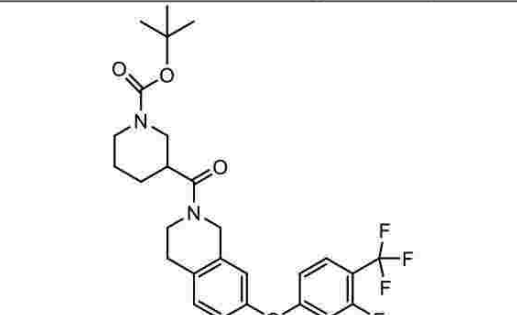
20

30

40

50

【表 2 - 2 5】

P-0163		N-(5-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)チアゾール-2-イル)アクリルアミド	505. 50
P-0164		2-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	402. 2
P-0165		2-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	402. 2
P-0166		4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタ-1-エン-1,4-ジオン	376. 2
P-0167		tert-ブチル4-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート	522. 6
P-0168		tert-ブチル3-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート	522. 6

10

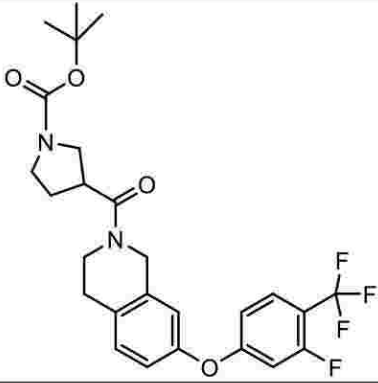
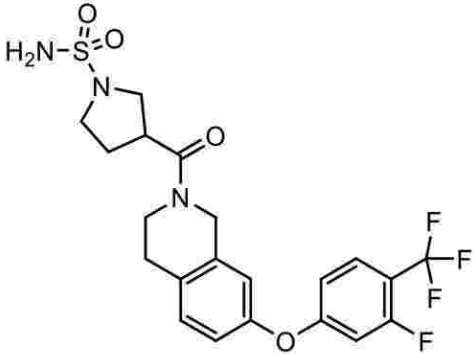
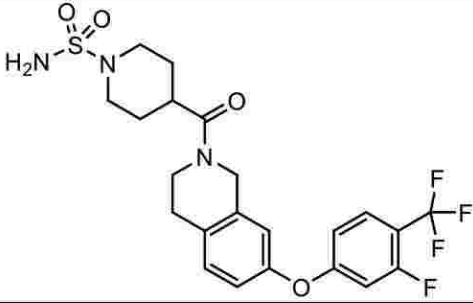
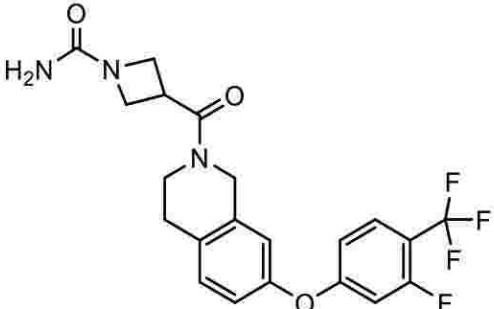
20

30

40

50

【表 2 - 2 6】

P-0169		tert-ブチル3-(7-(3-フル オロ-4-(トリフルオロメチル)フ ェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒ ドロイソキノリン-2-カルボニル) ピロリジン-1-カルボキシラート	508. 6
P-0170		3-(7-(3-フルオロ-4-(トリ フルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ ン-2-カルボニル)ピロリジン-1 -スルホンアミド	488. 3
P-0171		4-(7-(3-フルオロ-4-(トリ フルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ ン-2-カルボニル)ピペリジン-1 -スルホンアミド	502. 6
P-0172		3-(7-(3-フルオロ-4-(トリ フルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリ ン-2-カルボニル)アゼチジン- 1-カルボキサミド	437. 5

10

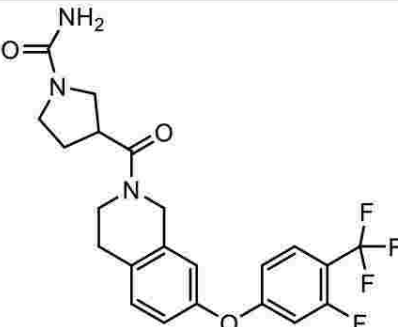
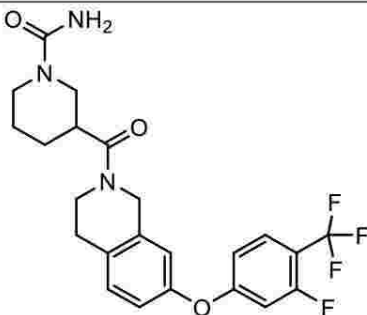
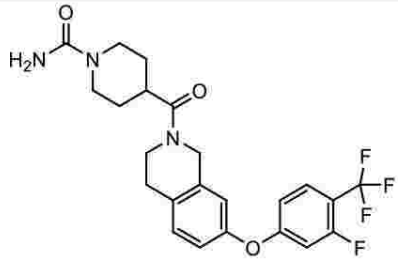
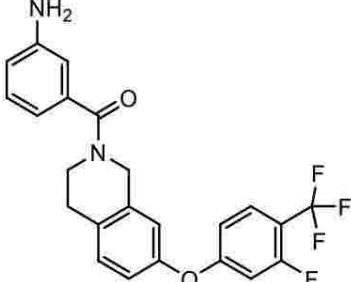
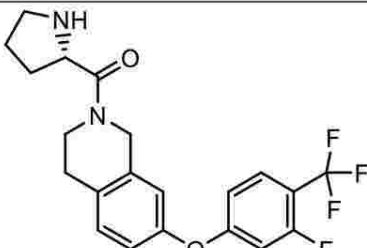
20

30

40

50

【表 2 - 2 7】

P-0173		3-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキサミド	451.5
P-0174		3-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	465.6
P-0175		4-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキサミド	465.6
P-0176		(3-アミノフェニル)(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	430.5
P-0177		(S)-7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-プロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	408.5

10

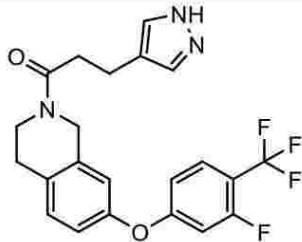
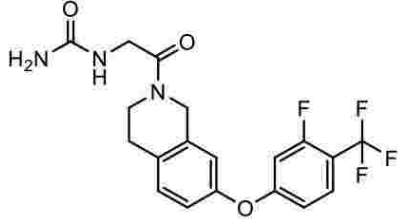
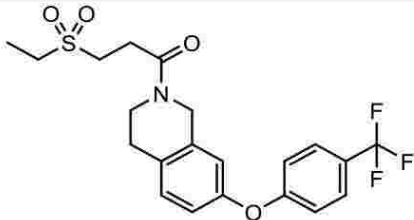
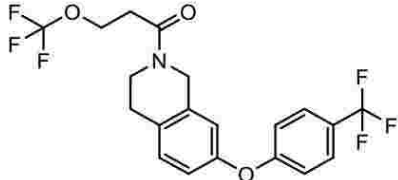
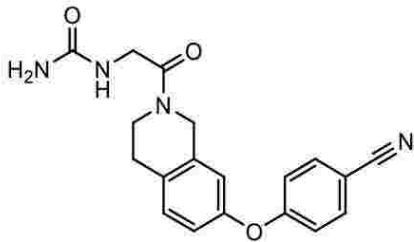
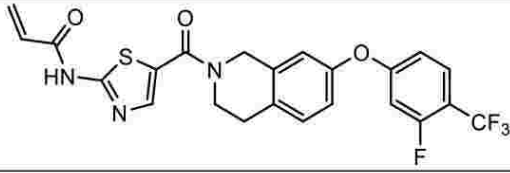
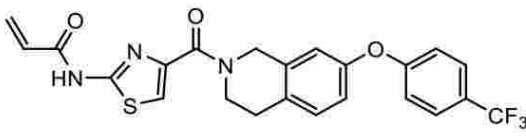
20

30

40

50

【表 2 - 2 9】

P-0186		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オン	433. 6
P-0187		1-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)尿素	412. 2
P-0188		3-(エチルスルホニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	442. 2
P-0189		3-(トリフルオロメチル)-1-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	434. 2
P-0190		1-(2-(7-(4-シアノフェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)尿素	351. 2
P-0191		N-(5-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)チアゾール-2-イル)アクリルアミド	492. 1
P-0192		N-(4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)チアゾール-2-イル)アクリルアミド	474. 1

10

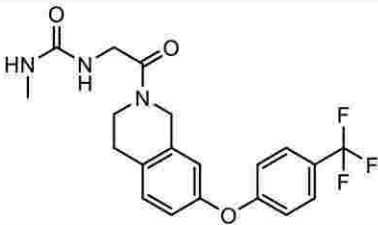
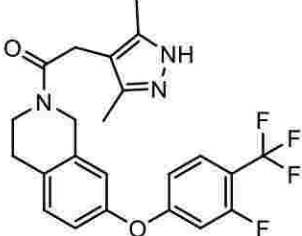
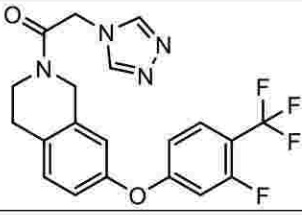
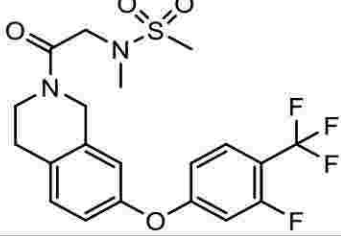
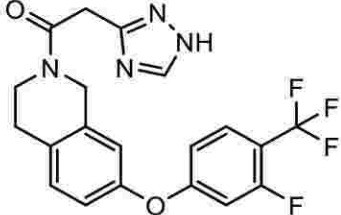
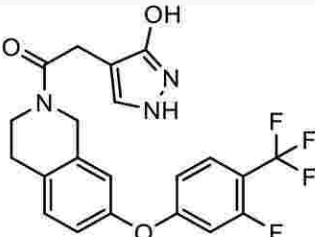
20

30

40

50

【表 2 - 3 0】

P-0193		1-メチル-3-(2-オキソ-2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)尿素	408. 2
P-0194		2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	447. 6
P-0195		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)エタン-1-オン	420. 5
P-0196		N-(2-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)-N-メチルメタンスルホンアミド	460. 6
P-0197		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エタン-1-オン	420. 5
P-0198		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(3-ヒドロキシー-1H-ピラゾール-4-イル)エタン-1-オン	435. 5

10

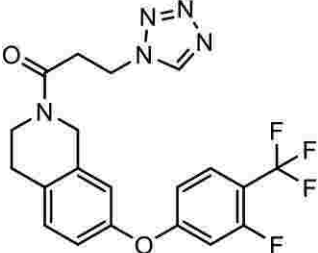
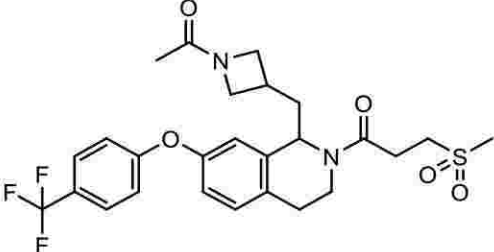
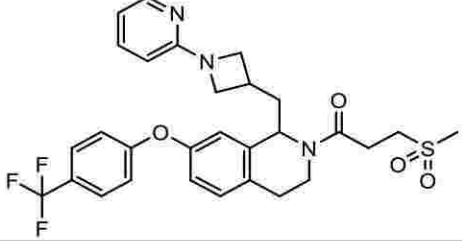
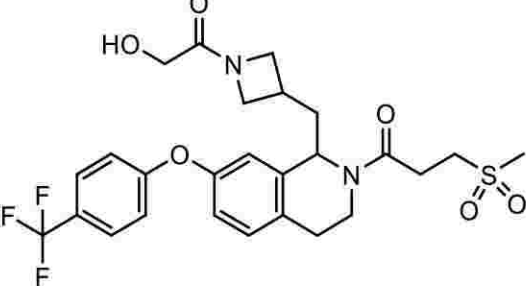
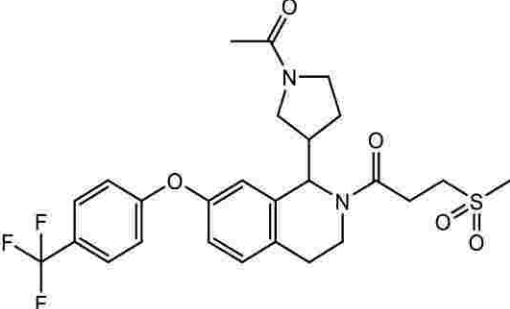
20

30

40

50

【表 2 - 3 1】

P-0199		1-(7-(3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(1H-テトラゾール-1-イル)プロパン-1-オン	435. 5
P-0200		1-(1-((1-アセチルアゼチジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	539. 1
P-0201		3-(メチルスルホニル)-1-(1-((1-(ピリジン-2-イル)アゼチジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	574. 200
P-0202		1-(1-((1-(2-ヒドロキシアセチル)アゼチジン-3-イル)メチル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	555. 2
P-0203	 ジアステレオマー1	1-(1-(1-アセチルピロリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	539. 200

10

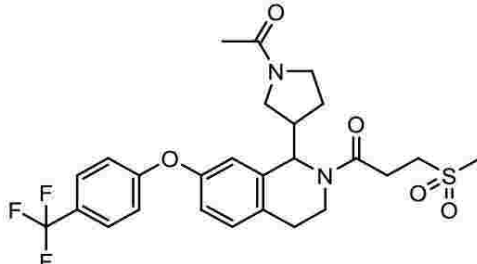
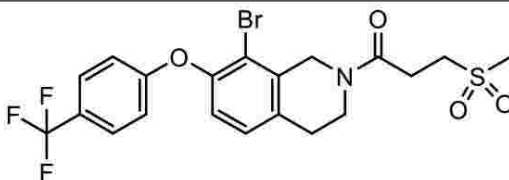
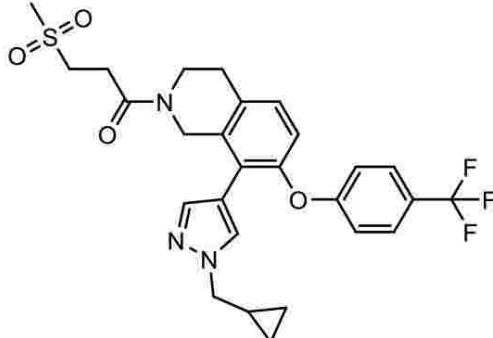
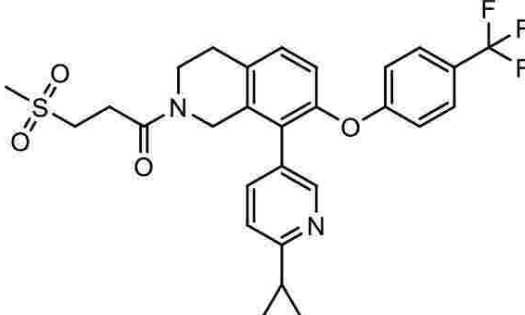
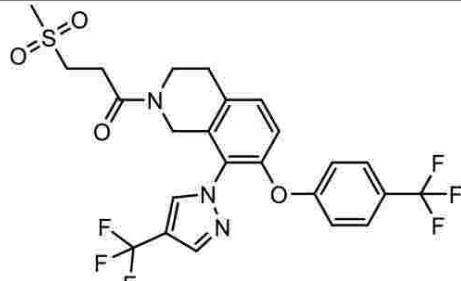
20

30

40

50

【表 2 - 3 2】

P-0204	 ジアステレオマー2	1-(1-(1-アセチルピロリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	539. 200
P-0205		1-(8-ブromo-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	506. 100
P-0206		1-(8-(1-(シクロプロピルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	547. 900
P-0207		1-(8-(6-シクロプロピルピリジン-3-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	544. 900
P-0208		3-(メチルスルホニル)-1-(8-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	561. 800

10

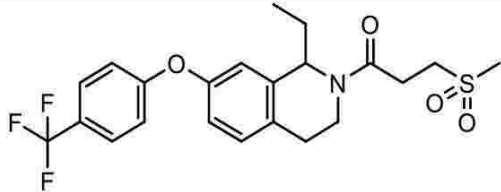
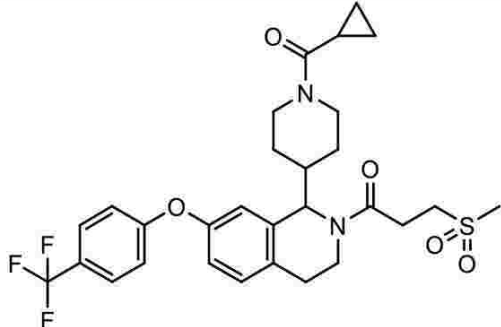
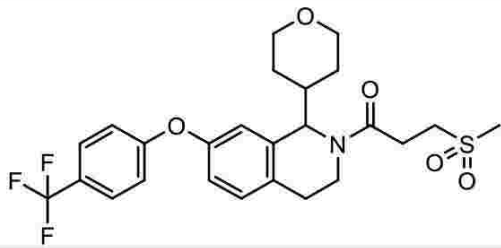
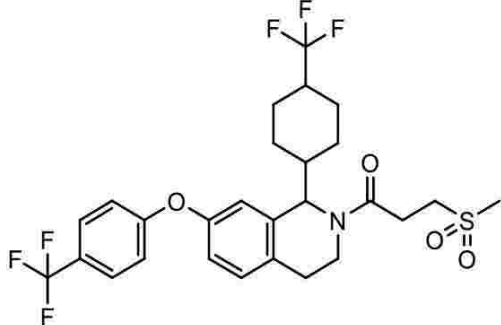
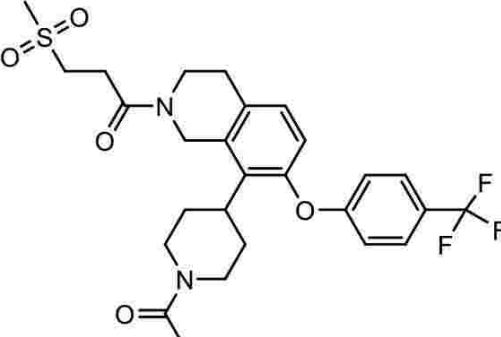
20

30

40

50

【表 2 - 3 3】

P-0209		1-(1-エチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	456. 1
P-0210		1-(1-(1-(シクロプロパンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	579. 2
P-0211		3-(メチルスルホニル)-1-(1-(4-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	512. 1
P-0212		3-(メチルスルホニル)-1-(1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	578. 2
P-0213		1-(8-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	553. 100

10

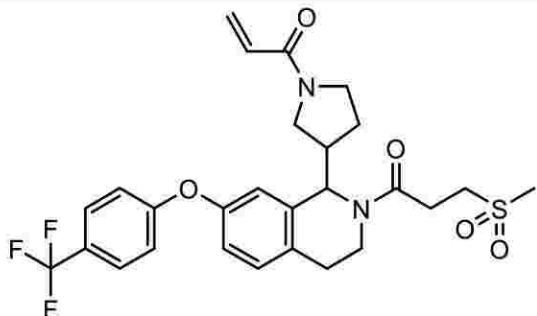
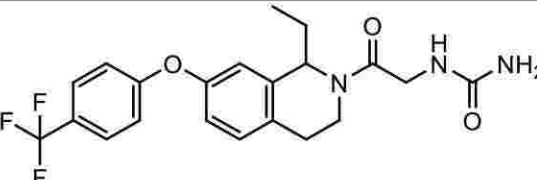
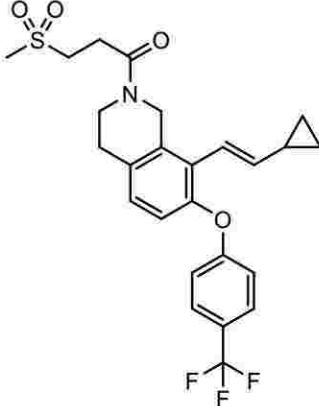
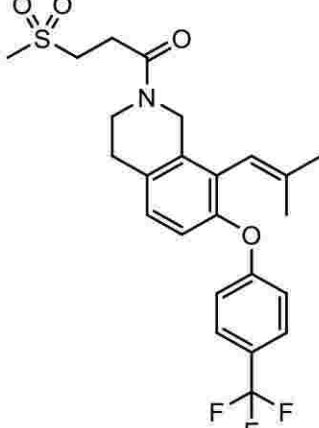
20

30

40

50

【表 2 - 3 5】

P-0218	 ジアステレオマー2	1-(3-(2-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	550. 600
P-0219		1-(2-(1-エチル-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソエチル)尿素	421. 600
P-0220		(E)-1-(8-(2-シクロプロピルビニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	494. 000
P-0221		1-(8-(2-メチルプロパン-1-エン-1-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-(メチルスルホニル)プロパン-1-オン	482. 000

10

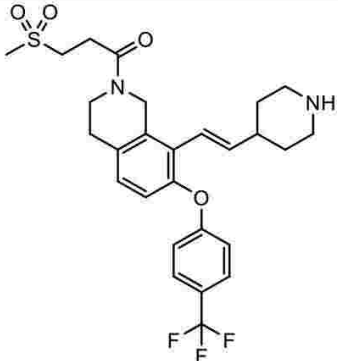
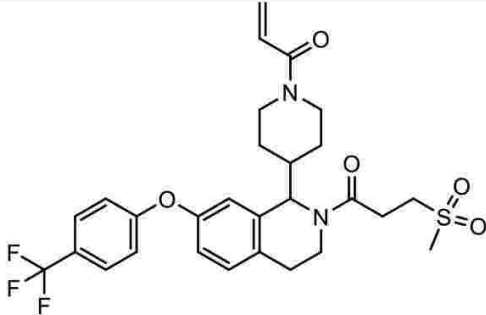
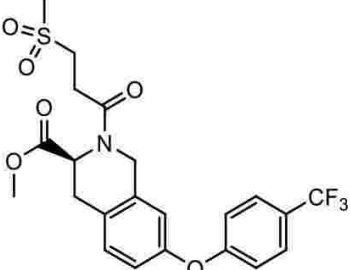
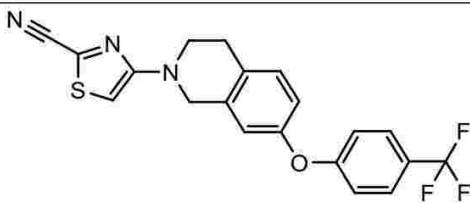
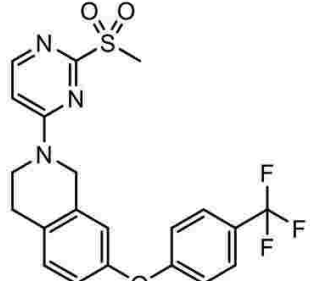
20

30

40

50

【表 2 - 3 6】

P-0222		(E)-3-(メチルスルホニル)-1-(8-(2-(ピペリジン-4-イル)ビニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	537. 000
P-0223		1-(4-(2-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	565. 23
P-0224		メチル(S)-2-(3-(メチルスルホニル)プロパノイル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボキシラート	486. 1
P-0225		4-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)チアゾール-2-カルボニトリル	402. 2
P-0226		2-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	450. 1

10

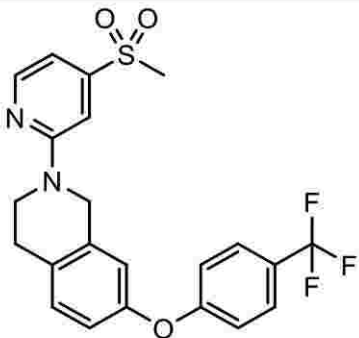
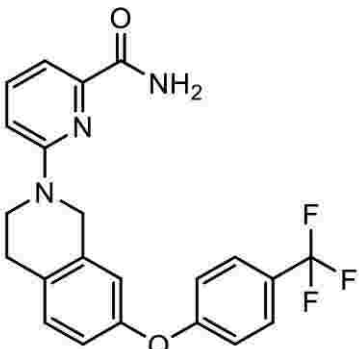
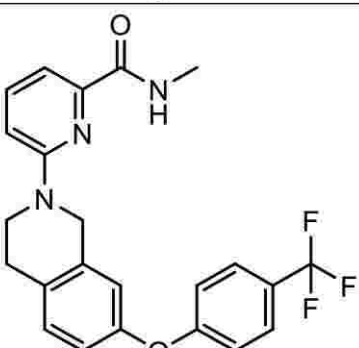
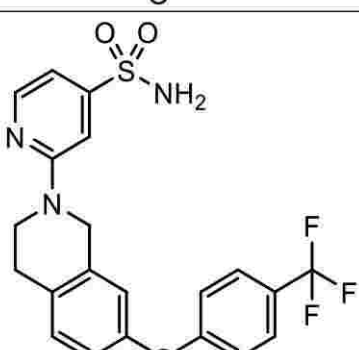
20

30

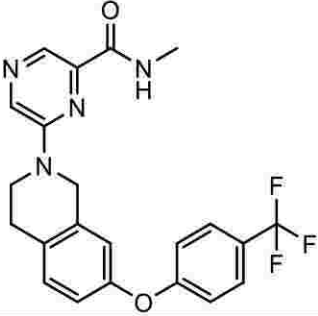
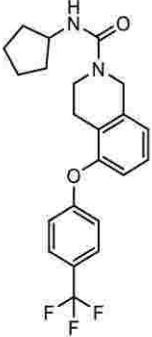
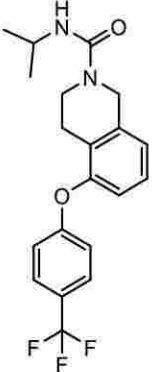
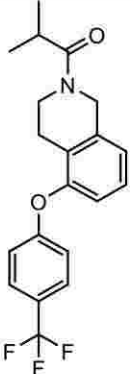
40

50

【表 2 - 3 7】

P-0227		2-(4-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	449. 4
P-0228		6-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピコリンアミド	414. 2
P-0229		N-メチル-6-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピコリンアミド	428. 2
P-0230		2-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピリジン-4-スルホンアミド	450. 1

【表 2 - 3 8】

P-0231		N-メチル-6-(7-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピラジン-2-カルボキサミド	429. 2
P-0232		N-シクロペンチル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	405. 3
P-0233		N-イソプロピル-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	379. 2
P-0234		2-メチル-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	364. 2

10

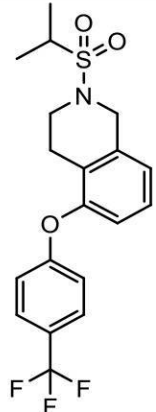
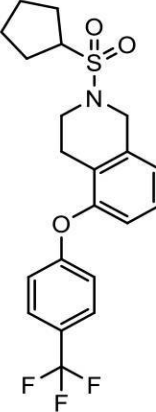
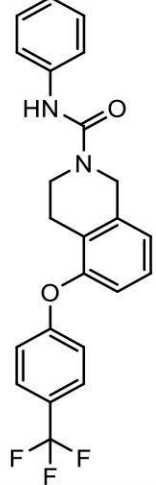
20

30

40

50

【表 2 - 3 9】

P-0235		2-(イソプロピルスルホニル) - 5-(4-(トリフルオロメチル)フェ ノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ イソキノリン	400. 1
P-0236		2-(シクロペンチルスルホニル) -5-(4-(トリフルオロメチル) フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラ ヒドロイソキノリン	426. 1
P-0237		N-フェニル-5-(4-(トリフル オロメチル)フェノキシ)-3, 4- ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カ ルボキサミド	413. 2

10

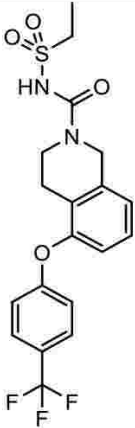
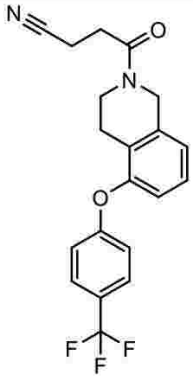
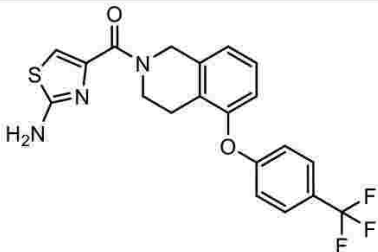
20

30

40

50

【表 2 - 4 0】

P-0238		N-(エチルスルホニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	
P-0239		4-オキソ-4-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタンニトリル	375. 2
P-0240		(2-アミノチアゾール-4-イル)(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタノン	420. 17
P-0241		2-(1H-ピラゾール-5-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	401. 5
P-0242		2-(1H-イミダゾール-5-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	401. 5

10

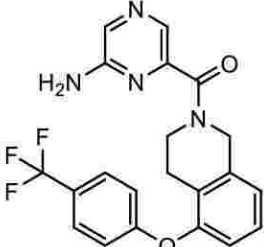
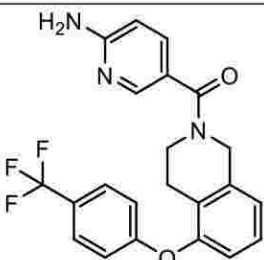
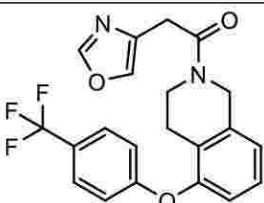
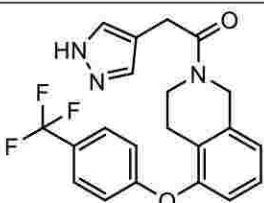
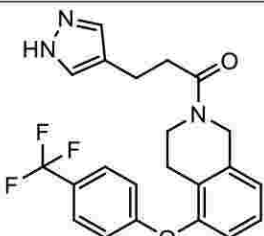
20

30

40

50

【表 2 - 4 1】

P-0243		3-(1H-イミダゾール-5-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	415. 6
P-0244		(6-アミノピラジシン-2-イル)(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	414. 55
P-0245		(6-アミノピラジシン-3-イル)(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	413. 50
P-0246		2-(オキサゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	
P-0247		2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	401. 6
P-0248		3-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	415. 6

10

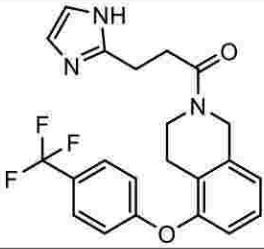
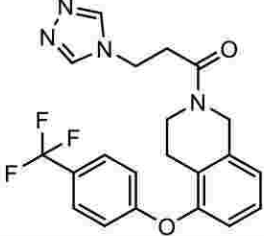
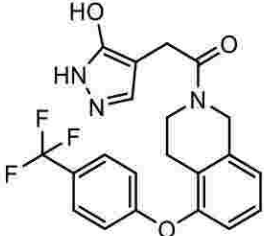
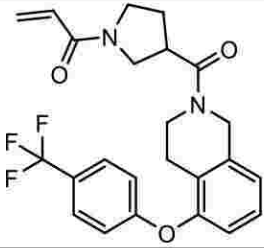
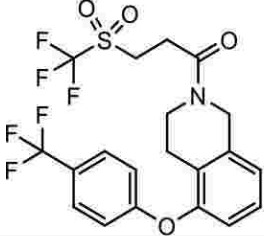
20

30

40

50

【表 2 - 4 2】

P-0249		3-(1H-イミダゾール-2-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	415. 6
P-0250		3-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	416. 6
P-0251		2-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	402. 7
P-0252		2-(5-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	417. 6
P-0253		1-(3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オン	445. 000
P-0254		1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-3-((トリフルオロメチル)スルホニル)プロパン-1-オン	481. 600

10

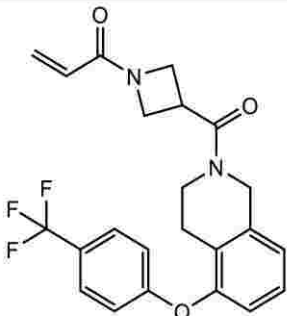
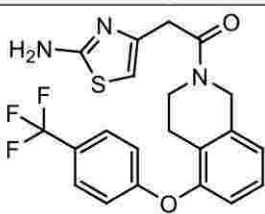
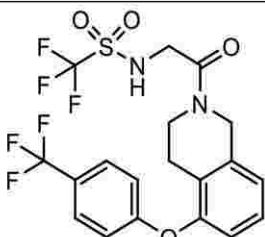
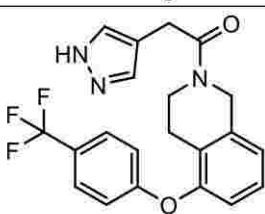
20

30

40

50

【表 2 - 4 3】

P-0255		1-(3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン	431.000
P-0256		3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-カルボキサミド	433.800
P-0257		2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	433.900
P-0258		3-(トリフルオロメチル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	433.900
P-0259		1,1,1-トリフルオロ-N-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)メタンスルホンアミド	482.900
P-0260		2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	401.900

10

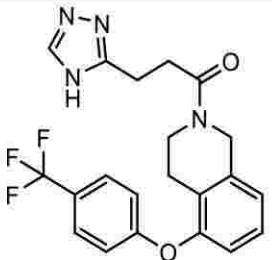
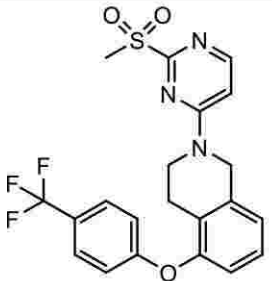
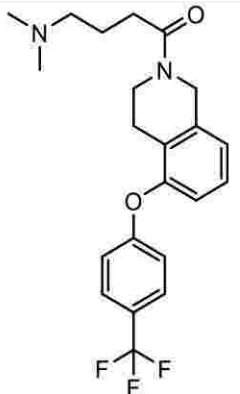
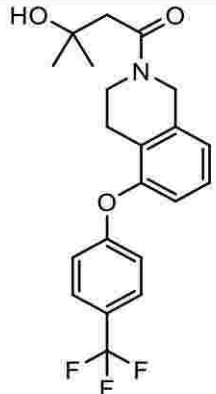
20

30

40

50

【表 2 - 4 4】

P-0261		3-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	416. 900
P-0262		2-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン	449. 900
P-0263		4-(ジメチルアミノ)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタン-1-オン	407. 3
P-0264		3-ヒドロキシ-3-メチル-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタン-1-オン	394. 2

10

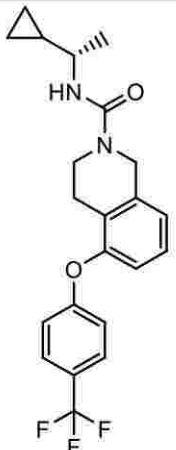
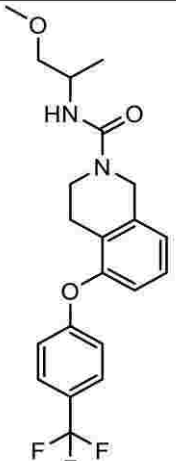
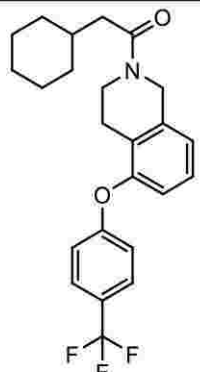
20

30

40

50

【表 2 - 4 5】

P-0265		(S)-N-(1-シクロプロピルエチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	405.3
P-0266		N-(1-メキシプロパン-2-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	409.3
P-0267		2-シクロヘキシル-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	418.3

10

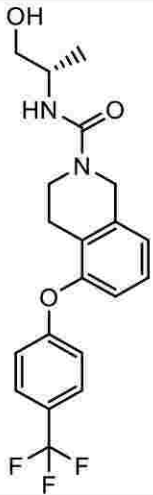
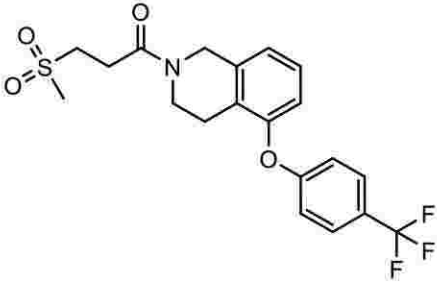
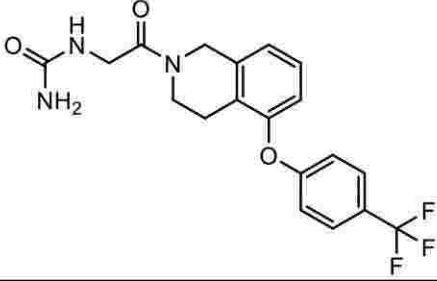
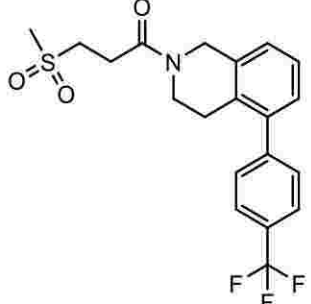
20

30

40

50

【表 2 - 4 6】

P-0268		(S)-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	395. 3
P-0269		3-(メチルスルホニル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	428. 19
P-0270		1-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)尿素	394. 20
P-0271		3-(メチルスルホニル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	412. 18

10

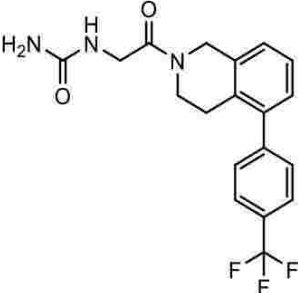
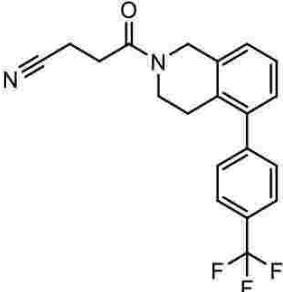
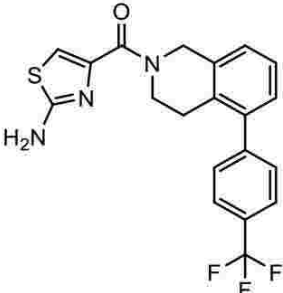
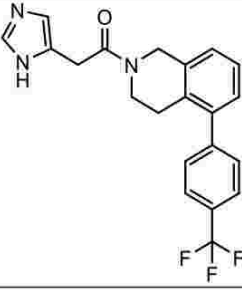
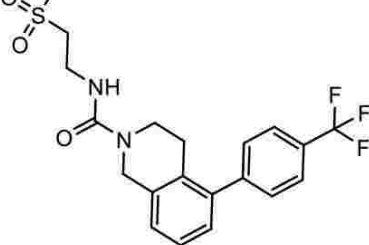
20

30

40

50

【表 2 - 4 7】

P-0272		1-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)尿素	378. 21
P-0273		4-オキソ-4-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ブタンニトリル	359. 19
P-0274		(2-アミノチアゾール-4-イル)(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メタン	404. 18
P-0275		2-(1H-イミダゾール-5-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	386. 22
P-0276		N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド	426. 50

10

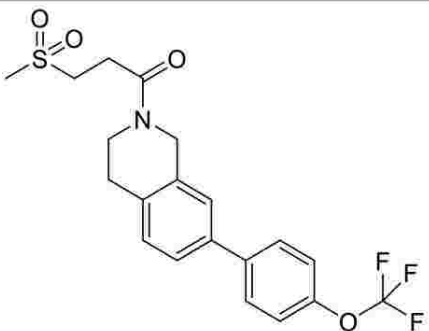
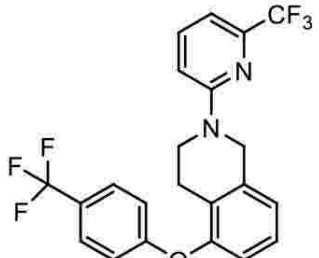
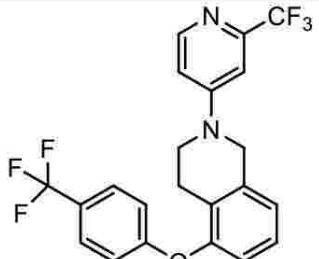
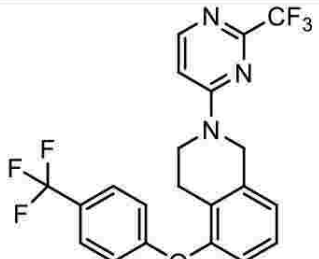
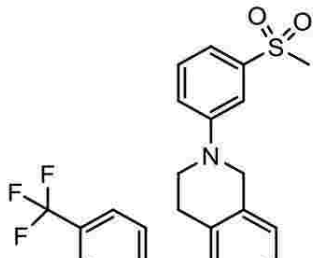
20

30

40

50

【表 2 - 4 8】

P-0277		3-(メチルスルホニル)-1-(7-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-1-オン	427. 5
P-0278		5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	439. 2
P-0279		5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	439. 2
P-0280		5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	440. 1
P-0281		2-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	448. 3

10

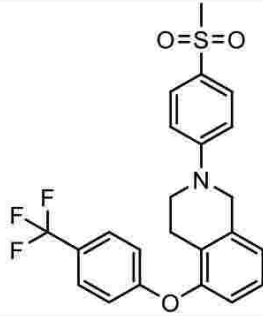
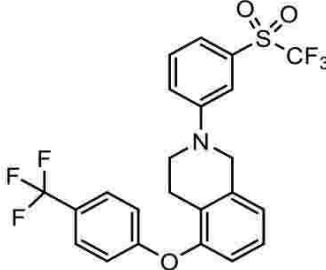
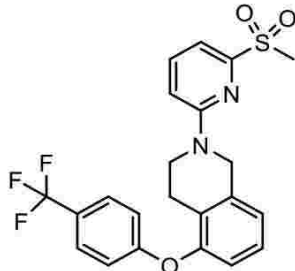
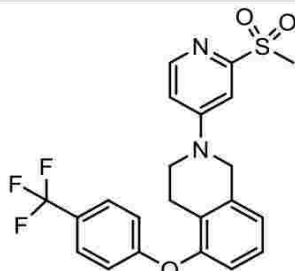
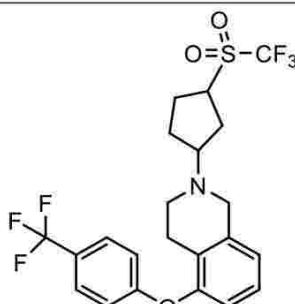
20

30

40

50

【表 2 - 4 9】

P-0282		2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン	448. 3
P-0283		5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(3-((トリフルオロメチル)スルホニル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン	502. 2
P-0284		2-(6-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン	449. 3
P-0285		2-(2-(メチルスルホニル)ピリジン-4-イル)-5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン	449. 3
P-0286		5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(3-((トリフルオロメチル)スルホニル)シクロペンチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン	

10

20

30

40

50

【表 2 - 5 0】

P-0287		5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-2-(3-((トリフルオロメチル)スルホニル)シクロヘキシル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン	
P-0288		(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)アゼチジン-3-イル)メタン	509. 2
P-0289		(R)-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)メタン	523. 2
P-0290		(S)-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)メタン	523. 2
P-0291		(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)メタン	537. 2

10

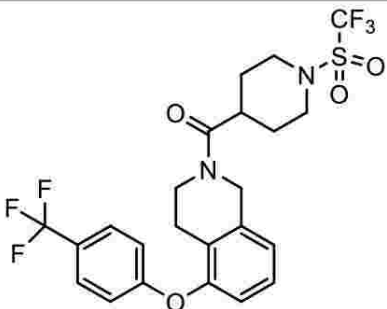
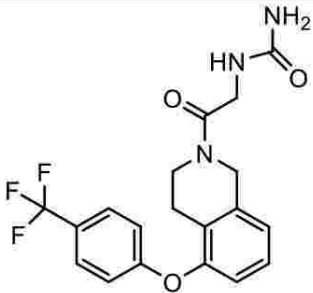
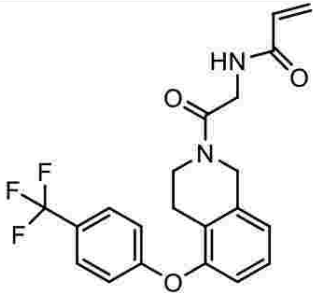
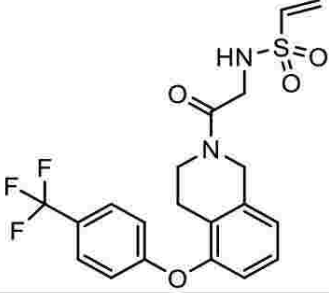
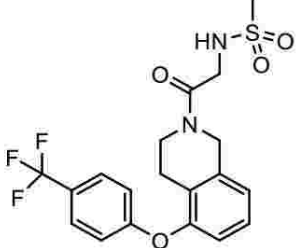
20

30

40

50

【表 2 - 5 1】

P-0292		(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-((トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)メタン	537. 2
P-0293		1-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)尿素	394. 3
P-0294		N-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)アクリルアミド	404. 3
P-0295		N-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)エテンスルホンアミド	441. 2
P-0296		N-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)メタンスルホンアミド	429. 2

10

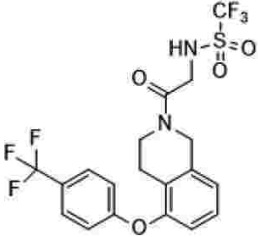
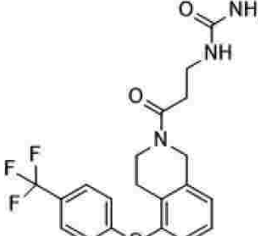
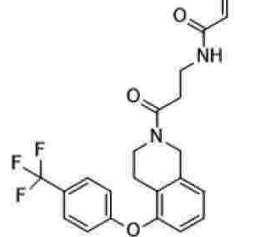
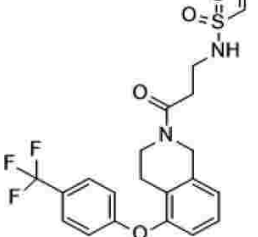
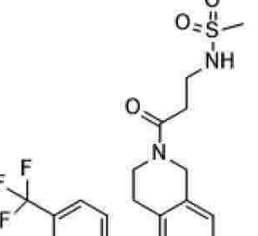
20

30

40

50

【表 2 - 5 2】

P-0297		1, 1, 1-トリフルオロー-N-(2-オキソ-2-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エチル)メタンサルホンアミド	483. 2
P-0298		1-(3-オキソ-3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)尿素	408. 3
P-0299		N-(3-オキソ-3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)アクリルアミド	419. 3
P-0300		N-(3-オキソ-3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)エテンスルホンアミド	455. 2
P-0301		N-(3-オキソ-3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)メタンサルホンアミド	443. 3

10

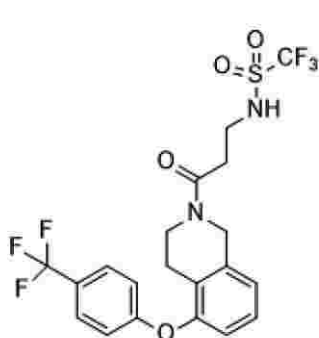
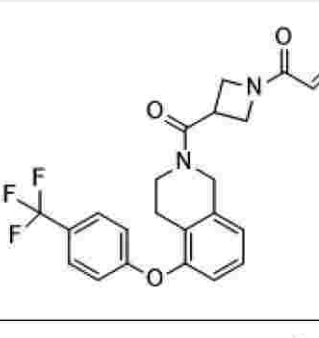
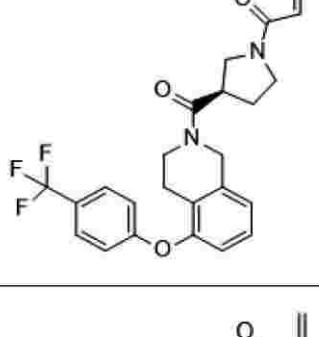
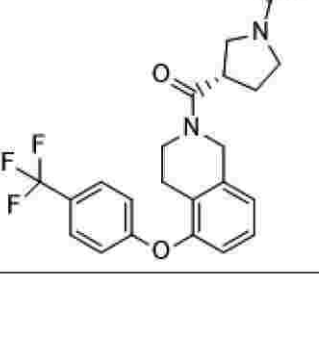
20

30

40

50

【表 2 - 5 3】

P-0302		1, 1, 1-トリフルオロ-N-(3-オキソ-3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)プロピル)メタンスルホンアミド	497. 2
P-0303		1-(3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)アゼチジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	431. 3
P-0304		(R)-1-(3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	445. 2
P-0305		(S)-1-(3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピロリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	445. 3

10

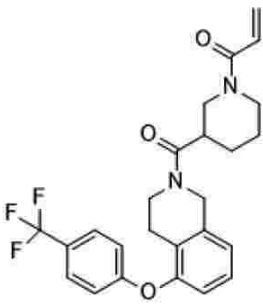
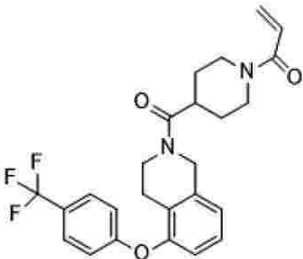
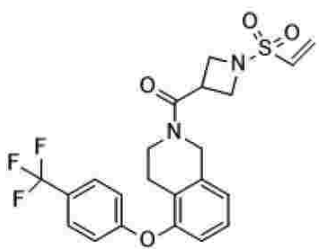
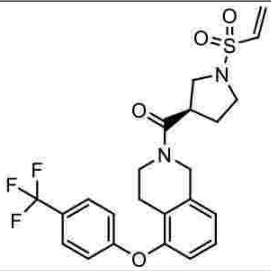
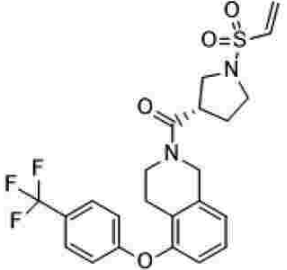
20

30

40

50

【表 2 - 5 4】

P-0306		1-(3-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	459. 3
P-0307		1-(4-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-カルボニル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン	459. 3
P-0308		(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-(ビニルスルホニル)アゼチジン-3-イル)メタン	467. 3
P-0309		(R)-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-(ビニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メタン	481. 3
P-0310		(S)-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-(ビニルスルホニル)ピロリジン-3-イル)メタン	481. 3

10

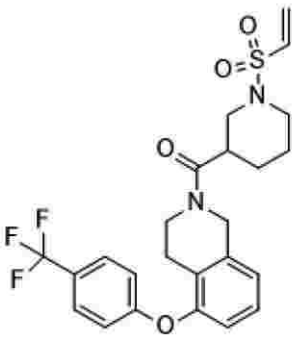
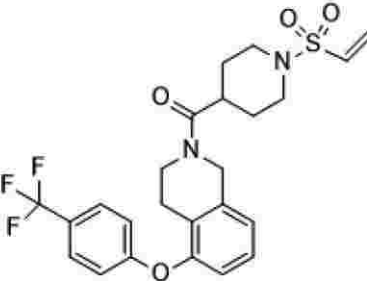
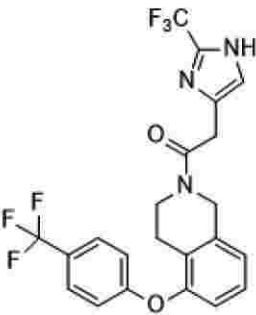
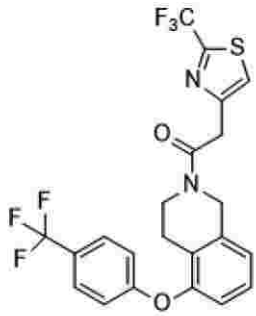
20

30

40

50

【表 2 - 5 5】

P-0311		(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-3-イル)メタン	495. 3
P-0312		(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)(1-(ビニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)メタン	495. 3
P-0313		2-(2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタン-1-オン	470. 3
P-0314		1-(5-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)チアゾール-4-イル)エタン-1-オン	487. 2

【0254】

以下に列挙する表 1 A の化合物も提供される。

10

20

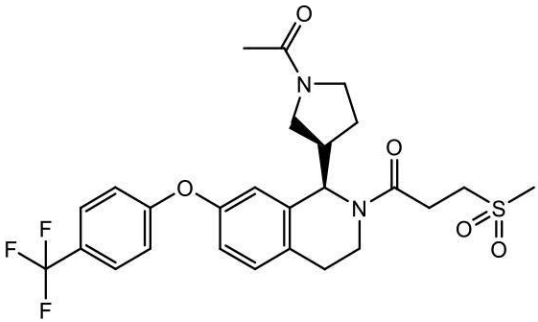
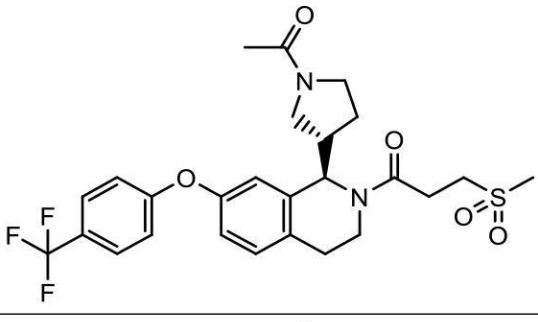
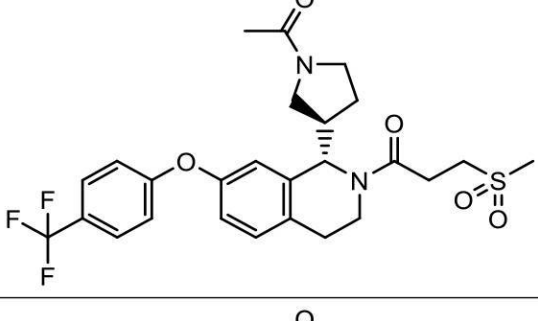
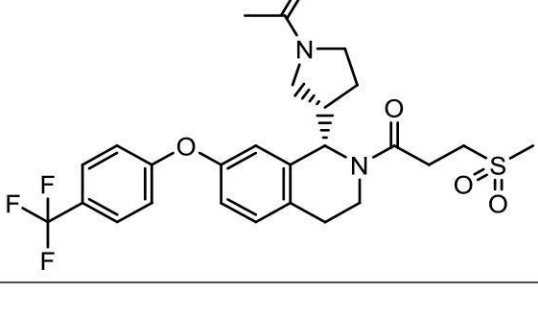
30

40

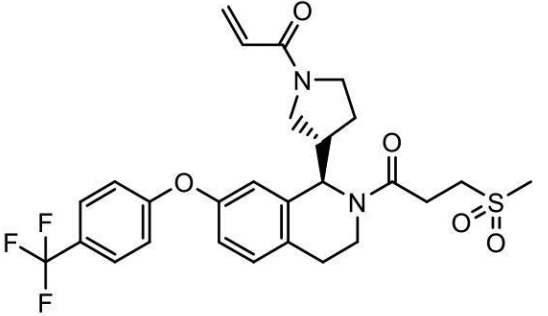
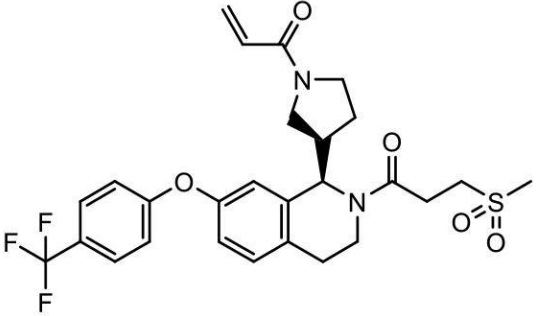
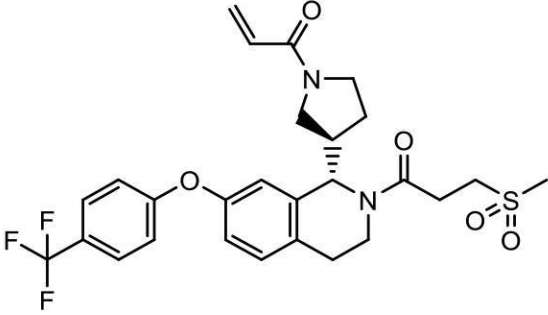
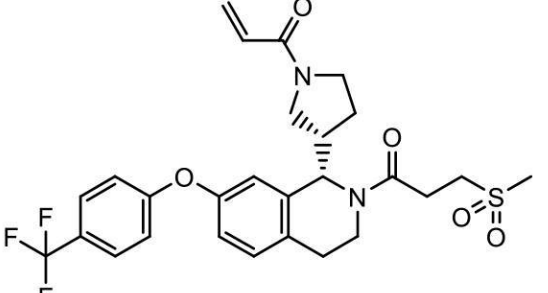
50

【表 3 - 1】

表 1 A

構造	
	10
	20
	30
	40

【表 3 - 2】

構造





10

20

30

40

50

【 0 2 5 5 】

生物学的な例

生物学的試験方法

細胞に基づくレポーターアッセイにおいて T E A D 依存性転写に対する阻害剤活性を決定する

リポフェクタミントランスフェクション試薬 (T h e r m o F i s h e r) を使用して、ルシフェラーゼレポーター遺伝子¹の発現を促進する、12コピーの G T I I C T E A D 応答エレメントを有する合成プロモーターを含有する p G L 4 . 2 1 プラスミドを、ヒト中皮腫細胞株 M S T O - 2 1 1 H に安定にトランスフェクトした。ピューロマイシンを使用してトランスフェクト細胞を選択し、この構築物を発現する単一細胞クローン (M S T O - 2 1 1 H + 1 2 X G T I I C と呼ばれる) を限界希釈によって生成した。 M S

TO-211H細胞は、YAP／TEAD媒介転写のアップレギュレーションをもたらす、Hippo経路²の重要な構成要素の遺伝子変化を特徴とした。MSTO-211H細胞内の12XGTIIICレポーター構築物の安定な発現は、構成的なルシフェラーゼ発現をもたらした。これらの細胞をTEADを標的とする阻害剤を用いて処理すると、ルシフェラーゼ発現が減少した。TEAD阻害剤を評価するために、MSTO-211H+12XGTIIIC細胞株を50μLの培養培地中、96ウェルプレートに1×10⁴細胞／ウェルで播種し、37℃で一晩インキュベートした。化合物の段階希釈物（50μLの培養培地の総体積中）を細胞に加え、37℃で24時間インキュベートした。各プレートには、高対照としてDMSOを用いて処理した細胞と、低対照として20μMの参照化合物K-975（公知のTEAD阻害剤）³を用いて処理した細胞とを含めた。25μLのCellTiter-Fluor試薬（Promega）を加え、続いて、37℃で30分間インキュベートし、蛍光シグナルを定量する（Ex400／Em505）ことによって、細胞生存率をアッセイした。その後、25μLのONE-Glo試薬（Promega）を加え、続いて、室温で10分間インキュベートし、発光シグナルを定量することによって、ルシフェラーゼ発現をアッセイした。発光シグナルを蛍光シグナルに対して正規化して、24時間の化合物インキュベーション期間にわたる細胞生存率のあらゆる喪失を補正した。高対照および低対照と比較した個々の化合物濃度での、TEAD依存性転写の化合物媒介阻害を示す、正規化された発光シグナルの阻害率を計算した。非線形回帰を使用してデータを分析して、個々の化合物のIC₅₀値を生成した。

参考文献

【数2】

1. Dupont, S. *et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature* **474**, 179–184 (2011).
2. Miyanaga, A. *et al.* Hippo pathway gene mutations in malignant mesothelioma: Revealed by RNA and targeted exon sequencing. *Journal of Thoracic Oncology* **10**, 844–851 (2015).
3. Kaneda, A. *et al.* The novel potent TEAD inhibitor, K-975, inhibits YAP1/TAZ-TEAD protein-protein interactions and exerts an anti-tumor effect on malignant pleural mesothelioma. *Am J Cancer Res* vol. 10 (2020).

【0256】

以下の表2は、表1における本明細書に記載の例示的な化合物の生化学的活性および／または細胞阻害活性を示すデータを提供する。以下の表2では、活性は以下のように提供される：+++＝0.001μM<IC₅₀<10μM；++＝10μM<IC₅₀<100μM、+=IC₅₀>100μM。表2におけるデータの欠如は、データが利用できないことを示し、活性を示すものではない。

【表 4 - 1】

表 2

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0001	+++
P-0002	+++
P-0003	+++
P-0004	+++
P-0005	+++
P-0006	+++
P-0007	+++
P-0010	+++
P-0011	+++
P-0012	+++
P-0013	+++
P-0014	+++
P-0015	+++
P-0016	+++
P-0017	+++
P-0018	+++
P-0019	+++
P-0020	+++
P-0021	+++
P-0022	+++
P-0023	+++
P-0024	+++
P-0025	+++
P-0026	+++
P-0027	+++
P-0028	++
P-0029	++
P-0030	+++
P-0031	+++
P-0032	+++

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0033	+++
P-0034	+++
P-0035	+++
P-0036	+++
P-0037	+++
P-0038	+++
P-0039	+++
P-0040	+++
P-0041	+++
P-0042	+++
P-0043	+++
P-0044	+++
P-0045	+++
P-0046	+++
P-0047	+++
P-0048	+++
P-0049	+++
P-0050	+++
P-0051	+++
P-0052	+++
P-0053	+++
P-0054	+++
P-0055	+++
P-0056	+++
P-0057	+++
P-0058	+++
P-0059	+++
P-0060	+++
P-0061	+++
P-0062	+++
P-0063	+++

10

20

30

40

【表 4 - 2】

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0064	+++
P-0065	+++
P-0066	+++
P-0067	+++
P-0068	+++
P-0069	+++
P-0070	+++
P-0071	+++
P-0072	+++
P-0073	+++
P-0074	+++
P-0075	+++
P-0076	+++
P-0077	+++
P-0078	+++
P-0079	+++
P-0080	+++
P-0081	+++
P-0082	+++
P-0083	+++
P-0084	+++
P-0085	+++
P-0086	+++
P-0087	+++
P-0088	+++
P-0089	+++
P-0090	+++
P-0091	+++
P-0092	+++
P-0093	+++
P-0094	+++
P-0095	+++

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0096	+++
P-0097	+++
P-0098	+++
P-0099	++
P-0100	+++
P-0101	+++
P-0102	+++
P-0103	+++
P-0104	+++
P-0105	+++
P-0106	+++
P-0107	+++
P-0108	+++
P-0109	+++
P-0110	+++
P-0111	+++
P-0112	+++
P-0113	+++
P-0114	+++
P-0115	+++
P-0116	+++
P-0117	+++
P-0118	+++
P-0119	+++
P-0120	+++
P-0121	+++
P-0122	+++
P-0123	+++
P-0124	+++
P-0125	+++
P-0126	+++
P-0127	+++

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0128	+++
P-0129	+++
P-0130	+++
P-0131	+++
P-0132	+++
P-0133	+++
P-0134	+++
P-0135	+++
P-0136	+++
P-0137	+++
P-0138	+++
P-0139	+++
P-0140	+++
P-0141	+++
P-0142	+++
P-0143	+++
P-0144	+++
P-0145	+++
P-0146	+++
P-0147	+++
P-0148	+++
P-0149	+++
P-0150	+++
P-0151	+++
P-0152	+++
P-0153	+++
P-0154	+++
P-0155	+++
P-0156	+++
P-0157	+++
P-0158	+++
P-0159	+++

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0160	+++
P-0163	+++
P-0164	+++
P-0165	+++
P-0166	+++
P-0200	+++
P-0201	+++
P-0202	+++
P-0203	+++
P-0204	+++
P-0205	+++
P-0206	+++
P-0207	+++
P-0208	+++
P-0209	+++
P-0210	+++
P-0211	+++
P-0212	+++
P-0213	+++
P-0214	++
P-0214	++
P-0215	++
P-0216	+++
P-0217	+++
P-0218	+++
P-0219	+++
P-0220	+++
P-0221	+++
P-0222	+++
P-0223	+++
P-0224	+++
P-0225	+++

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0226	+++
P-0227	+++
P-0228	+++
P-0229	+++
P-0230	+++
P-0231	+++
P-0232	+++
P-0233	+++
P-0234	+++
P-0235	+++
P-0236	+++
P-0237	+++
P-0238	+++
P-0239	+++
P-0240	+++
P-0241	+++
P-0242	+++
P-0243	+++
P-0244	+++
P-0245	+++
P-0246	+++
P-0247	+++
P-0248	+++
P-0249	+++
P-0250	+++
P-0251	+++
P-0252	+++
P-0253	+++
P-0254	+++
P-0255	+++
P-0256	+++
P-0263	+++

P #	MSTO-211H G平均 IC50 (uM) 細胞アッセイ レポーター細胞変異体： TEAD
P-0264	+++
P-0265	+++
P-0266	+++
P-0267	++
P-0268	+++
P-0269	+++
P-0270	+++
P-0271	+++
P-0272	+++
P-0273	+++
P-0274	+++
P-0275	+++
P-0276	+++
P-0277	++

10

20

30

40

【0257】

本明細書で引用されるすべての特許および他の参考文献は、本開示が関連する当業者の技術レベルを示し、各参考文献全体が個別に参照により組み込まれているのと同じ程度に、任意の表および図を含むそれらの全体が参照により組み込まれる。

【0258】

当業者であれば、本開示が、言及された目的および利点、ならびにそれらに固有のものを得るようによく適合されていることを容易に理解するであろう。本明細書に記載される実施形態を現在代表するものとして本明細書に記載される方法、変形例および組成物は例示的なものであり、本開示の範囲に対する限定として意図されるものではない。特許請求

50

の範囲によって定義される本開示の趣旨の範囲内に包含されるその中の変更および他の使用が当業者には思い浮かぶであろう。

【0259】

本開示の範囲および趣旨から逸脱することなく、本明細書に記載の本開示に対して様々な置換および修正を行うことができることは、当業者には容易に明らかであろう。例えば、本開示の化合物の追加の化合物を提供するために変化を施すことができ、および／または様々な投与方法を使用することができる。したがって、そのような追加の実施形態は、本開示および添付の特許請求の範囲の範囲内にある。

【0260】

本明細書に例示的に記載される本開示は、本明細書に具体的に記載されていない任意の単数または複数の要素、単数または複数の限定がない状態で好適に実施され得る。使用された用語および表現は、限定ではなく説明の用語として使用され、そのような用語および表現の使用時に、示され説明された特徴またはその一部の均等物を除外することは意図されていないが、特許請求される本開示の範囲内で様々な修正が可能であることが認識される。したがって、本開示は実施形態および任意の特徴によって具体的に説明されているが、本明細書に記載の概念の修正および変形例が当業者によって使用されてもよく、そのような修正および変形例は、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の範囲内にあると見なされることを理解されたい。

【0261】

加えて、本開示の特徴または態様が選択肢のグループ化に関して記載されている場合、当業者であれば、本開示がそれによって本明細書に記載のグループの任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループに関しても記載されていることを認識するであろう。

【0262】

また、反対のことが示されない限り、様々な数値が実施形態について提供される場合、追加の実施形態は、任意の2つの異なる値を範囲の終点として採用することによって説明される。そのような範囲も本開示の範囲内にある。

【0263】

したがって、追加の実施形態は、本開示の範囲内および添付の特許請求の範囲内にある。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 23/11752
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/403, A61K 31/407 (2023.01) ADD. A61K 31/395 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/403, A61K 31/407 ADD. A61K 31/395 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) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/0221575 A1 (GERBER et al.) 3 September 2009 (03.09.2009), especially: para [0564] formula.	1,3-5
A	US 2018/0334436 A1 (MIV HEALTHCARE UK LIMITED) 22 November 2018 (22.11.2018), especially: para [0328] formula.	1,3-5
A	US 2020/0407338 A1 (PURDUE PHARMA L.P.) 31 December 2020 (31.12.2020), especially: para [0331] scheme, formula 16.	1,3-5
☐ 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 May 2023		Date of mailing of the international search report AUG 10 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Karl Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/11752

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 7-10, 20, 23 and 26-33
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1 and 3-5

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AUS 23/1752

-Box III - Lack of Unity-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-6, 11-19, 21-22 and 24-25 directed to a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, a tautomer, a stereoisomer, or a deuterated analog thereof. The compound of Formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein Y1 is -Q-R1 and Y2 is R2; wherein Q is a bond; R1 is unsubstituted phenyl; each R2 is H; R3 is H; R4 is H; X is -(CH₂)_m-S(O)₂-, wherein the right hand side indicates the point of attachment to Z; Z is -NR₆R₇; R₆ is hydrogen; R₇ is hydrogen; m is 0; provided that: if Z is -C(CH₃)=CH₂, then X is -C(O)O- or n is 1 or 2 or m is 1, 2, or 3; if X-Z is -C(O)-C1 alkyl, R₈ cannot be CN, hydroxy, alkoxy, or haloalkoxy; if X is -C(O)-, then Z cannot be oxiranyl. It is believed that claims 1 and 3-5 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (I), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein Y1 is R2 and Y2 is -Q-R1; wherein Q is a bond; R1 is unsubstituted phenyl; each R2 is H; R3 is H; R4 is H; X is -(CH₂)_m-S(O)₂-, wherein the right hand side indicates the point of attachment to Z; Z is -NR₆R₇; R₆ is hydrogen; R₇ is hydrogen; m is 0; provided that: if Z is -C(CH₃)=CH₂, then X is -C(O)O- or n is 1 or 2 or m is 1, 2, or 3; if X-Z is -C(O)-C1 alkyl, R₈ cannot be CN, hydroxy, alkoxy, or haloalkoxy; if X is -C(O)-, then Z cannot be oxiranyl (i.e. claims 1, 3-5 and 21).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2020/0407338 A1 to Purdue Pharma L.P. (hereinafter 'Purdue').

Purdue teaches a compound of Formula (I) wherein Y1 is R2, R2 is H, and Y2 is -Q-R1; Q is a bond; R1 is phenyl substituted with one G group; G is alkyl substituted with three R5, R5 is halogen; all other R2 are H; R3 is H; R4 is H; X is -C(O)O-, wherein the right hand side indicates the point of attachment to Z; Z is unsubstituted C4 alkyl; provided that: if Z is -C(CH₃)=CH₂, then X is -C(O)O- or n is 1 or 2 or m is 1, 2, or 3; if X-Z is -C(O)-C1 alkyl, R₈ cannot be CN, hydroxy, alkoxy, or haloalkoxy; if X is -C(O)-, then Z cannot be oxiranyl (para [0331] scheme, formula 16).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 Continued: Claims 7-10, 20, 23 and 26-33 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/407 (2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	31/255 (2006.01)	A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/282 (2006.01)	A 6 1 K	31/255	
A 6 1 K	38/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/706 (2006.01)	A 6 1 K	38/14	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	C S P
A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/472	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	C 0 7 D	401/06	
		A 6 1 K	31/496	

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

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者 アルバース、アーロン

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者 グオ、ズオジュン

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者 クァク、スン - ファ

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者 ファム、フォンリー

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者 ランク、スティーブン

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者 シー、ソンユエン

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者 スペバック、ウェイン

スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドゥ ラ コルニッシュ 6、オプナ バイオ ソシエ
テ アノニム 気付

(72)発明者	チャン、ドンユ
	スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドウ ラ コルニツシュ 6、オプナ バイオ ソシエ テ アノニム 気付
(72)発明者	チャン、ジャジョン
	スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドウ ラ コルニツシュ 6、オプナ バイオ ソシエ テ アノニム 気付
(72)発明者	チャン、イン
	スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドウ ラ コルニツシュ 6、オプナ バイオ ソシエ テ アノニム 気付
(72)発明者	ヴァンダー ヴァル、マーク
	スイス連邦 1 0 6 6 エパランジュ、ルート ドウ ラ コルニツシュ 6、オプナ バイオ ソシエ テ アノニム 気付
F ターム (参考)	4C084 AA02 AA19 DA28
	4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC21 BC30 BC64 GA13 GA14 MA01 MA02 MA04
	4C206 AA01 AA02 JA06 JB16 KA01