

Y は、C (R³) または N であり、

R¹ は、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅ アルキル、および C₃–C₅ シクロアルキルからなる群から選択され、各 C₁–C₅ アルキルおよび C₃–C₅ シクロアルキルは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R² は、H、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、C₂–C₅ アルケニル、C₂–C₅ アルキニル、C₁–C₅ アルコキシ、および C₁–C₅ アルコキシ–C₂–C₅ アルキルからなる群から選択され、各 C₁–C₅ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、C₂–C₅ アルケニル、C₂–C₅ アルキニル、および C₁–C₅ アルコキシは、1、2、または 3 つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、

10

R³ および R³³ の各発生は、独立して、H、ハロゲン、C₁–C₆ アルキル、および C₁–C₆ アルコキシからなる群から選択され、各 C₁–C₆ アルキルおよび C₁–C₆ アルコキシは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R⁴ は、B、D、NR⁶R⁹、NR⁶–(C(R¹⁰))₂p–NR⁹R⁹、C(O)–NR⁶R⁹、C(O)–B、C(O)–D、および CN からなる群から選択され、

B は、少なくとも 1 つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する N–結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、B は、R⁷ によって 1 つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R⁹ によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

D は、少なくとも 1 つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C–結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、D は、R⁷ によって 1 つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R⁹ によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、

20

R⁵ の各発生は、独立して、H、C₁–C₆ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、各 C₁–C₆ アルキルおよび C₃–C₆ シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R⁷ の各発生は、独立して、H、C₁–C₆ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、シアノ、および (C(R¹⁰))₂h–NR⁹R⁹ からなる群から選択され、各 C₁–C₆ アルキルおよび C₃–C₆ シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または 2 つの R⁷ が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

30

R⁶ および R⁹ の各発生は、独立して、H、C₁–C₆ アルキル、C₃–C₆ シクロアルキル、C₁–C₅ アルコキシ–C₂–C₅ アルキル、C(=O)R⁵、SO₂R⁵、および少なくとも 1 つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有する C–結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 C₁–C₆ アルキルおよび C₃–C₆ シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R¹⁰ の各発生は、独立して、H、C₁–C₃ アルキル、および C₃–C₅ シクロアルキルからなる群から選択され、各 C₁–C₃ アルキルおよび C₃–C₅ シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または 2 つの R¹⁰ が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C₃–C₅ シクロアルキルを形成し、

40

Z は、窒素原子を介して結合された 4 員のラクタム環および窒素原子を介して結合された 6～10 員のラクタム環からなる群から選択され、ラクタム環原子は、前記ラクタム環が 6～10 員のラクタム環である場合、任意で酸素または NR⁶ であってもよく、4 員のラクタム環または 6～10 員のラクタム環上の利用可能な炭素原子が、R³⁶ によって任意に置換されており、

R³⁶ の各発生は、独立して、C₁–C₆ アルキルおよび C₃–C₆ シクロアルキルから選択され、各 C₁–C₆ アルキルおよび C₃–C₆ シクロアルキルは、1 つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または 2 つの R³⁶ が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C₃–C₆ シクロアルキルを形成し、

50

h は、1、2、または3であり、
 m は、0、1、2、または3であり、
 n は、2、3、または4であり、
 p は、2または3であり、

ただし、XおよびYの両方が、Nでない、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体。

【請求項2】

Wが、Nである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Xが、CHであり、Yが、Nである、請求項1または2に記載の化合物。

10

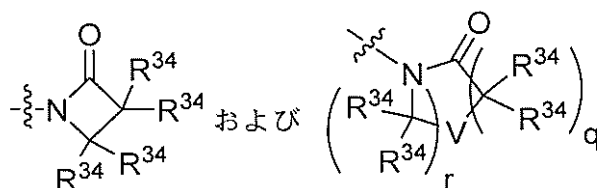
【請求項4】

Xが、CHであり、Yが、C(R³)である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

Zが、

【化2】



20

から選択され、式中、

Vは、酸素、C(R³⁴)₂、およびNR⁶からなる群から選択され、

R³⁴の各発生は、独立して、HおよびR³⁶から選択され、R³⁶の各発生は、独立して、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルから選択され、または2つのR³⁶が、それらが結合している炭素と一緒に結合してC₃–C₆シクロアルキルを形成し、

qは、0、1、2、または3であり、

rは、2または4であり、

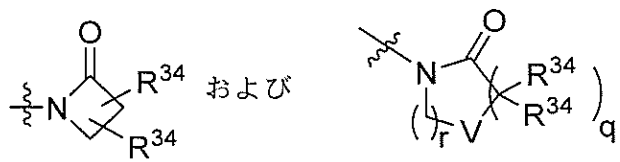
ただし、qが0である場合、rは2ではない、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項6】

Zが、

【化3】



40

から選択され、式中、

Vは、酸素、C(R³⁴)₂、およびNR⁶からなる群から選択され、

R³⁴の各発生は、独立して、HおよびR³⁶から選択され、R³⁶の各発生は、独立して、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルから選択され、または2つのR³⁶が、それらが結合している炭素と一緒に結合してC₃–C₆シクロアルキルを形成し、

qは、0、1、2、または3であり、

rは、2または3であり、

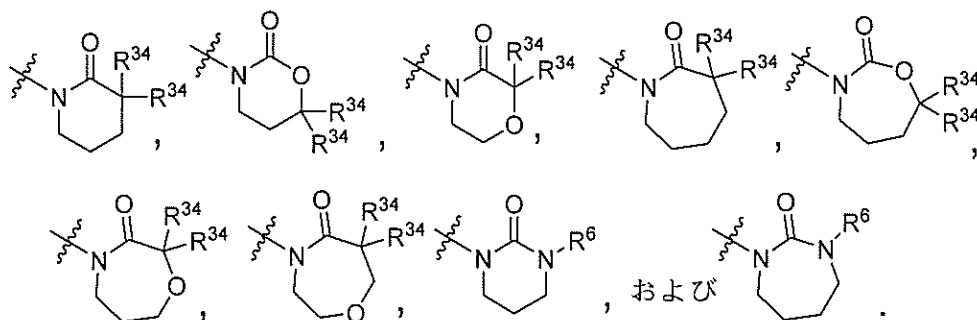
ただし、qが0である場合、rは2ではない、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 7】

Z が、以下からなる群：

【化 4】



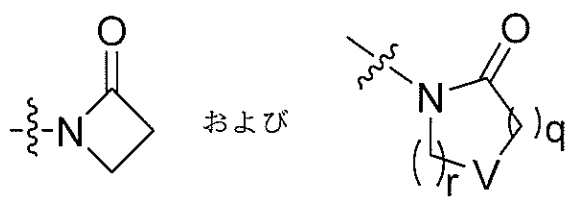
10

から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Z が、以下

【化 5】



20

から選択され、式中、

V は、酸素、C (R³⁴)₂、および NR⁶ からなる群から選択され、

q は、0、1、2、または 3 であり、

r は 2 または 3 であり、

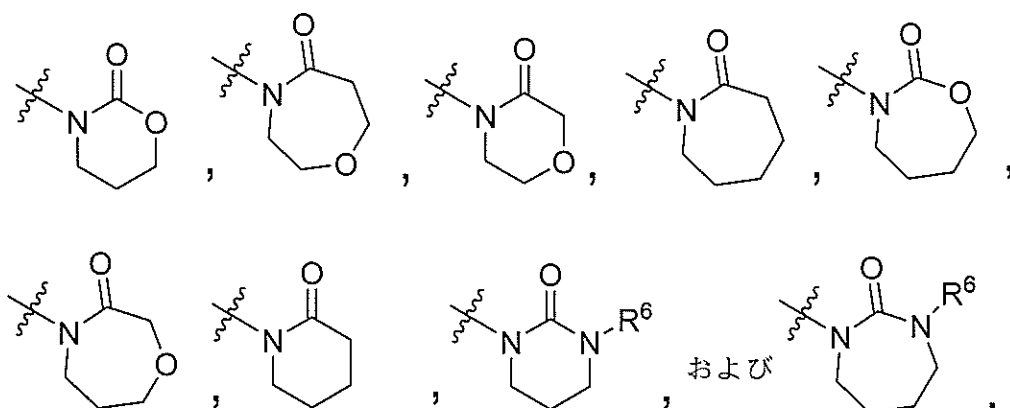
ただし、q が 0 である場合、r は 2 ではない、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 9】

Z が、以下からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【化 6】



40

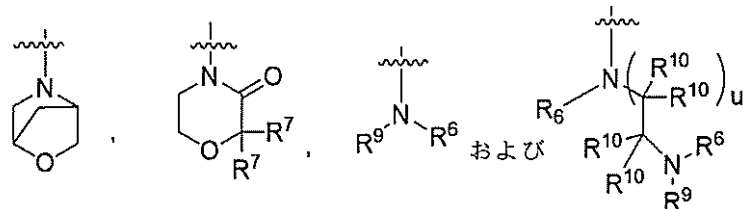
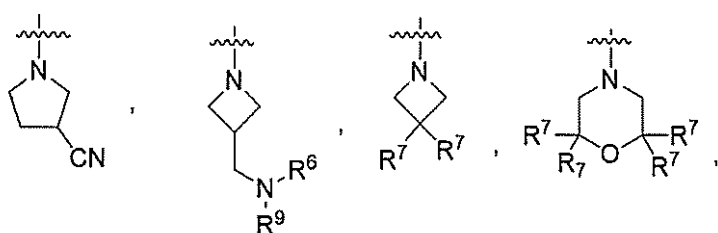
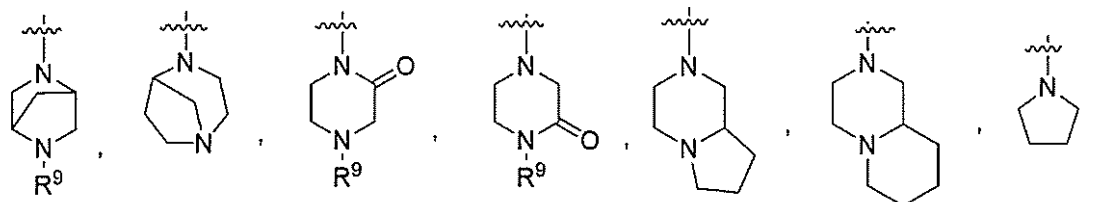
【請求項 10】

R⁴ が、B である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

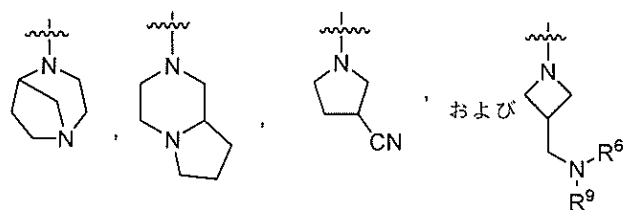
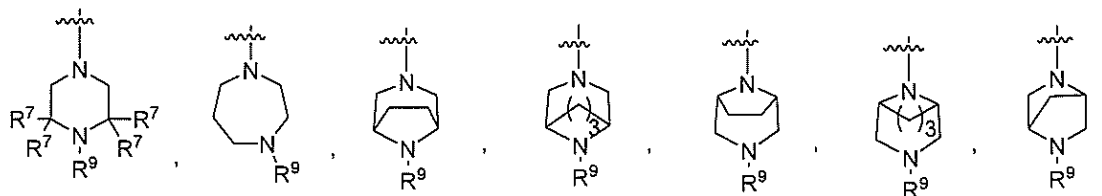
50

Chemical structures 1-6 are shown, representing various substituted piperazine and bicyclic nitrogen compounds. Structure 1 is a piperazine ring with substituents R⁷ and R⁹. Structures 2-6 show different bicyclic and piperazine derivatives, including a bicyclic system with a piperazine ring (2), a bicyclic system with a piperazine ring (3), a bicyclic system with a piperazine ring (4), a bicyclic system with a piperazine ring (5), and a bicyclic system with a piperazine ring (6).



【請求項 1 2】

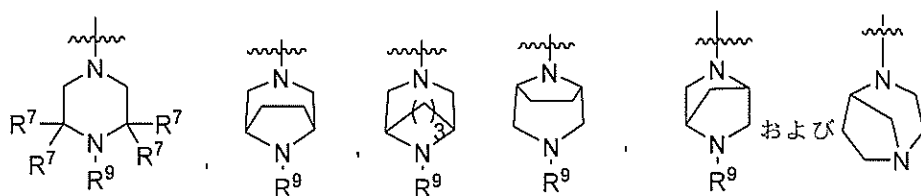
【化 8 a】



【請求項 13】

R^4 が、以下

【化 9】

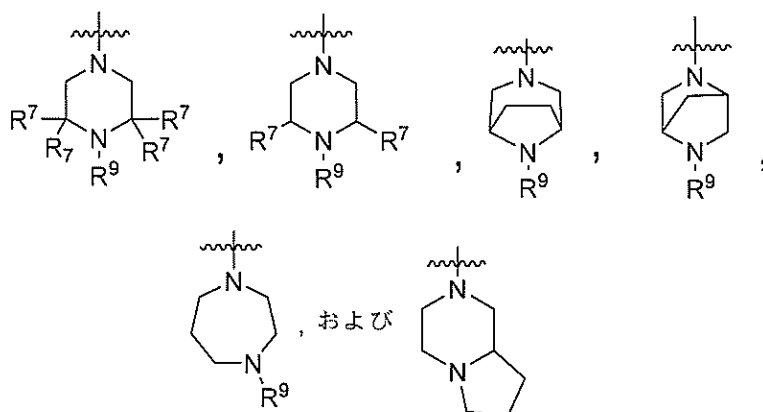


からなる群から選択される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R⁴ が、以下からなる群：

【化 10】



から選択される、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

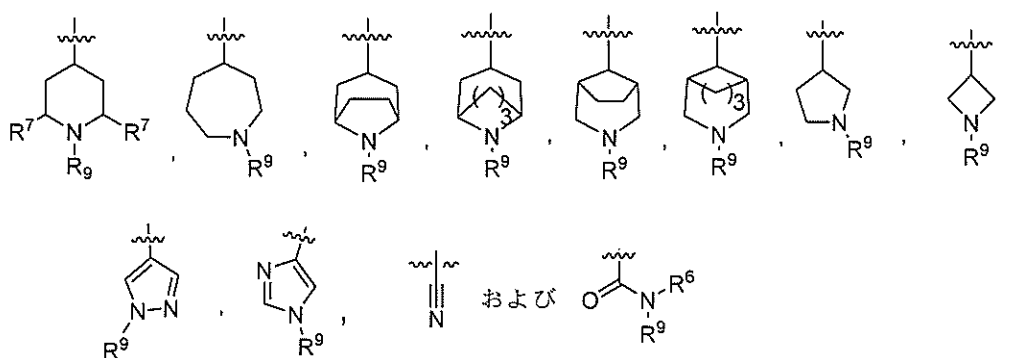
【請求項 15】

R⁴ が D である、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R⁴ が、以下からなる群：

【化 11】



から選択される、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

m が、0 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

m が、1 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

m が、2 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

m が、3 である、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

R^1 が、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルが、1、2、または3つのフッ素の発生によって任意に置換されていてもよい、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

R^1 が、 CF_3 である、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^1 が、 CF_2H である、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^1 が、ハロゲンである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 25】

R^1 が、ブromoである、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^1 が、シクロプロピルである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 27】

R^2 が、H、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、CN、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルが、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 28】

20

R^2 が、 C_{1-2} アルキルおよび C_3-4 シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

R^2 が、クロロおよびブromoからなる群から選択される、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

R^2 が、 C_1-C_5 アルキル、H、および C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

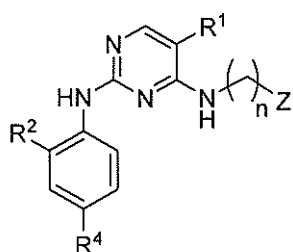
n が、3である、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 32】

以下によって表される化合物：

【化 12】



式 I I

40

またはその薬学的に許容可能な塩であって、

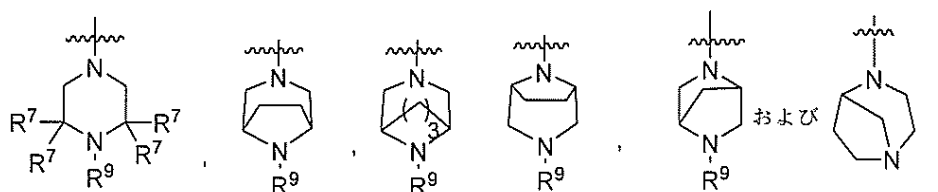
式中、 n は 2、3、4 であり、

R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキル、および C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択され、

50

R^4 は、以下からなる群：
【化 1 3】



から選択され、

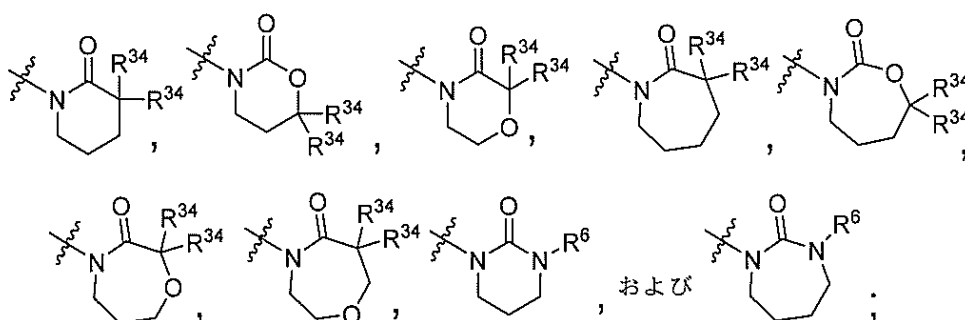
R^6 および R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、および少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC結合ヘテロシクリル、およびヘテロアリールからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^5 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、

R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、

Z は、以下からなる群：

【化 1 4】



から選択され、

R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび R^{36} から選択され、 R^{36} の各発生は、独立して、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{36} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成する、化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 3】

R^1 が、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルは、1、2、または3つの発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R^1 が、 CF_3 である、請求項 3 2 または請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^1 が、 CF_2H である、請求項 3 2 または請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R^1 が、ハロゲンである、請求項 3 2 または請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^1 が、ブロモである、請求項 32、請求項 33、または請求項 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R^1 が、シクロプロピルである、請求項 32 または請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 39】

R^2 が、 $C_1 - C_2$ アルキルからなる群から選択される、請求項 32 ～ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 40】

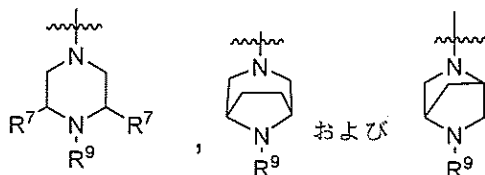
R^2 が、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される、請求項 32 ～ 38 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 41】

R^4 が、以下からなる群：

【化 15】



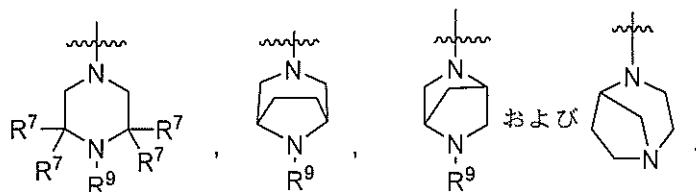
20

から選択される、請求項 32 ～ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

R^4 が、以下からなる群：

【化 16】



30

から選択される、請求項 32 ～ 41 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

R^6 および R^9 の各発生が、独立して、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルの各々は、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されている、請求項 32 ～ 42 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 44】

R^7 の各発生が、Hである、請求項 32 ～ 43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

R^{34} の各発生が、独立して、Hおよび $C_1 - C_5$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_5$ アルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい、請求項 32 ～ 44 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 46】

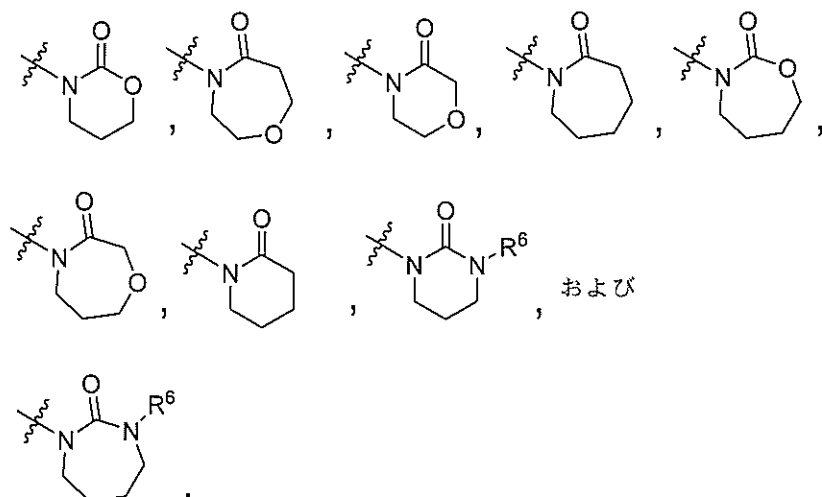
2つの R^{34} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する、請求項 32 ～ 44 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 47】

Z が、以下

50

【化 1 7】



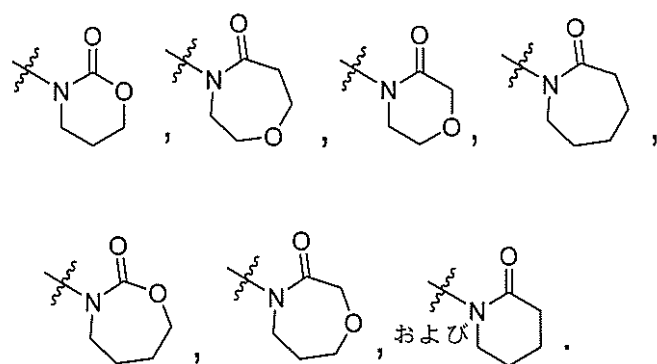
10

からなる群から選択される、請求項 3 2 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

Z が、以下

【化 1 8】



20

30

からなる群から選択される、請求項 3 2 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

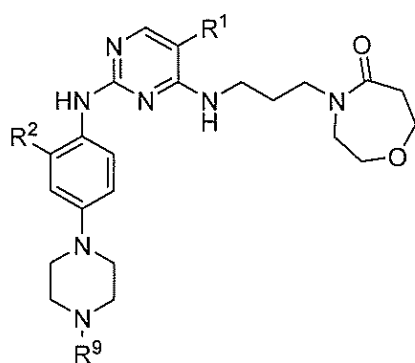
【請求項 4 9】

n が、3 である、請求項 3 2 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

以下によって表される化合物であって、

【化 1 9】



40

式 I I A. 2 - A

式中、

50

R^1 は、 CF_3 、 CF_2H 、ブロモ、クロロ、およびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項51】

R^1 が、 CF_3 であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される、請求項50に記載の化合物。

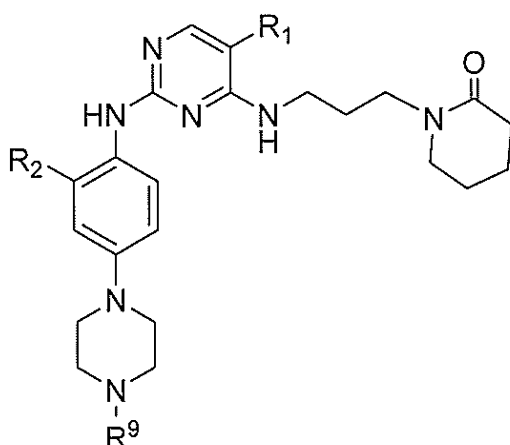
【請求項52】

R^1 が、ブロモであり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される、請求項51に記載の化合物。

【請求項53】

以下によって表される化合物であって、

【化20a】



式IIA. 7-A

式中、

R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項54】

R^1 が、 CF_3 であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される、請求項53に記載の化合物。

【請求項55】

R^1 が、ブロモであり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される、請求項53に記載の化合物。

【請求項56】

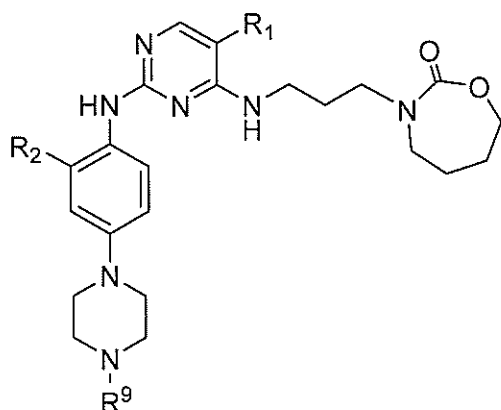
R^1 が、 CF_2H であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選

択される、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 57】

以下によって表される化合物であって、

【化 21a】



式 I I A. 8-A

式中、

R¹は、ブロモ、クロロ、CF₃、CF₂H、およびシクロプロピルからなる群から選択され、

R²は、C₁ - C₂アルキル、C₃ - C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R⁹は、C₁ - C₃アルキル、H、またはC₃ - C₅シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 58】

R¹が、CF₃であり、R²が、C₁ - C₂アルキル、C₃ - C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、R⁹が、C₁ - C₃アルキルおよびHから選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

R¹が、ブロモであり、R²が、C₁ - C₂アルキル、C₃ - C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、R⁹が、C₁ - C₃アルキルおよびHから選択される、請求項 57 に記載の化合物。

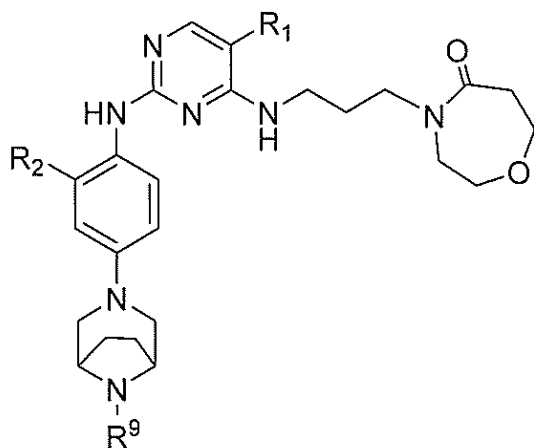
【請求項 60】

R¹が、CF₂Hであり、R²が、C₁ - C₂アルキル、C₃ - C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、R⁹が、C₁ - C₃アルキルおよびHから選択される、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 61】

以下によって表される化合物であって、

【化 2 2 a】



式 I I A. 1 1 - A

式中、

R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^2 は、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^9 は、 $C_1 - C_3$ アルキル、H、および $C_3 - C_5$ シクロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 2】

R^1 が、 CF_3 であり、 R^2 が、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび H から選択される、請求項 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

R^1 が、ブロモであり、 R^2 が、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび H から選択される、請求項 6 1 に記載の化合物。

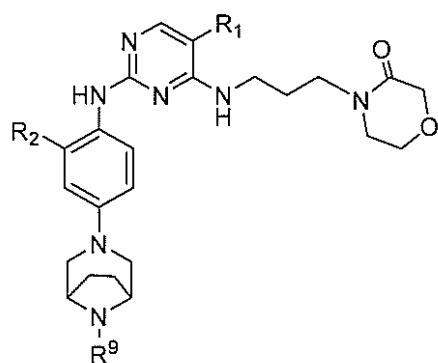
【請求項 6 4】

R^1 が、 CF_2H であり、 R^2 が、 $C_1 - C_2$ アルキル、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 $C_1 - C_3$ アルキルおよび H から選択される、請求項 6 1 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

以下によって表される化合物であって、

【化 2 3 a】



式 I I A. 1 4 - A

式中、

R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、

R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、または C_3-C_5 シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

R^1 が、 CF_3 であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよび H から選択される、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

R^1 が、ブロモであり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよび H から選択される、請求項 6 5 に記載の化合物。

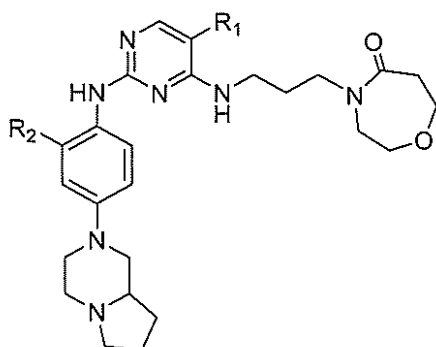
【請求項 6 8】

R^1 が、 CF_2H であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 が、 C_1-C_3 アルキルおよび H から選択される、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

以下によって表される化合物であって、

【化 2 4】



式 I I A. 38-A

式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

R^1 が、 CF_3 であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

R^1 が、ブロモであり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の化合物。

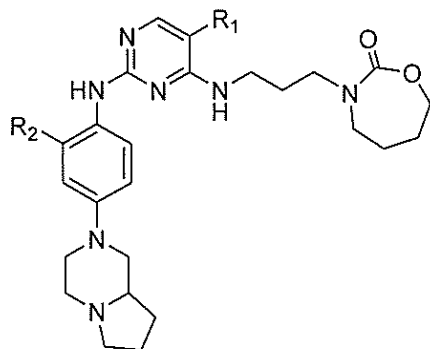
【請求項 7 2】

R^1 が、 CF_2H であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される、請求項 6 9 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

以下によって表される化合物であって、

【化 25】



式 I I A. 44-A

式中、

R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、

R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 74】

R^1 が、 CF_3 であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 75】

R^1 が、ブロモであり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 76】

R^1 が、 CF_2H であり、 R^2 が、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 77】

以下ものからなる群から選択される化合物：

1- (3- ((5-ブロモ-2- ((2-シクロプロピル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((4- (4-エチルピペラジン-1-イル) -2-メチルフェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((5-クロロ-2- ((2-シクロプロピル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((5-クロロ-2- ((2-メチル-4- (1-メチルピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、(R)-1- (3-エチル-4- ((4- ((3- (2-オキソピペリジン-1-イル) プロピル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピロリジン-3-カルボニトリル、

1- (3- ((2- ((4- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) -2-メチルフェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((5-ブロモ-2- ((2-イソプロピル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-エチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((

10

20

30

40

50

2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-
 -(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-
 オン、4-(3-シクロプロピル-4-(4-(3-(2-オキソピペリジン-1-
 イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ
)フェニル)-1-メチルピペラジン-2-オン、1-(3-(5-ブromo-2-(4-
 (4-エチルピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルフェニル)アミノ)ピリミ
 ジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-
 エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフ
 ルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-
 (3-(2-(2-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)ア
 ミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリ
 ジン-2-オン、1-(3-(5-クロロ-2-(4-(4-エチルピペラジン-1-
 イル)-2-イソプロピルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピ
 ル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ピペラ
 ジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イ
 ル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロ
 ピル-5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-
 -(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-
 オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)ア
 ミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリ
 ジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-
 イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミ
 ノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、
 1-(3-(2-(4-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-2-
 メチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミ
 ノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-クロロ-2-(2-メチル
 -4-(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プ
 ロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-アセチルピペラジン
 -1-イル)-2-シクロプロピルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピ
 リミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-ク
 ロロ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ
)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、(S)-1-(3-
 エチル-4-(4-(3-(2-オキソピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ
)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン
 -3-カルボニトリル、1-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メ
 チルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピ
 ル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-イソプロピルピペラジン
 -1-イル)-2-メチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン
 -4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-イ
 ソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリ
 フルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-
 (3-(2-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル)-2-メチルフェ
 ニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル
)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-
 8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)ア
 ミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリ
 ジン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-エチルピペラ
 ジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イ
 ル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-
 -(ピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(1,4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、
 1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-エチル-1,4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-メチル-6-モルホリノピリジン-3-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、
 3-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-クロロ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-シクロプロピル-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-ブromo-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-メチル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、
 3-(3-(2-(2-エチル-4-(1R,5S)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、rac-(R)-3-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、rac-(R)-3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) モルホリン-3-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

- 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((2 -
 - ((4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - イソプロピルフェニル) アミノ)
 - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オ
 キサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((2 - ((2 - メチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イ
 ル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ)
 プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 -
 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4
 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 r a c - 4 - (3 - ((2 - ((4 - ((1 R, 4 R) - 2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ
 ン - 5 - イル) - 2 - メチルフェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジ
 ン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) ア
 ミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1,
 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 -
 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ)
 プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 -
 - シクロプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミ
 ジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 -
 - クロロ - 2 - ((2 - シクロプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェ
 ニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン
 - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 - シクロプロピル - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチ
 ルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル
) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、
 4 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ)
 - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オ
 キサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((2 - ((2 - シクロプロピル - 4 - (ピペラジン
 - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル)
 アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((2 - ((2 - エ
 チル - 5 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5
 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサ
 ゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - イソプロピル - 4 - (4 -
 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロ
 ピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 - クロロ - 2 - ((2 - イ
 ソプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン -
 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((5 -
 - クロロ - 2 - ((2 - シクロプロピル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ
) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 -
 (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - ((1 R, 5 S) - 8 - メチル - 3, 8 - ジアザビ
 シクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメ
 チル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、
 r a c - (R) - 4 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (ヘキサヒドロピロロ [1,
 2 - a] ピラジン - 2 (1 H) - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル
) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 1 -
 (3 - ((2 - ((2 - シクロプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェ
 ニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル)
 ピペリジン - 2 - オン、 4 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジ
 ン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル)
 アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、 4 - (3 - ((2 - ((2 - シ
 クロプロピル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン -

10

20

30

40

50

5-オン、3-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、

1-(3-(2-(4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-メチル-6-モルホリノピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(5-クロロ-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、

1-(3-(2-(4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(2-(4-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(4-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、(R)-4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、

3-(3-(2-(4-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、2-(2-エチル-4-(4-メチルピ

10

20

30

40

50

ペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -4- ((3- (5-オキソ-1, 4-オキサ
ゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、3- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- ((1R, 4R) -5-メチル-2, 5-ジアザビ
シクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメ
チル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、
4- (3- ((5- (ジフルオロメチル) -2- ((2-エチル-4- (4-メチルピペ
ラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1
、4-オキサゼパン-5-オン、3- (3- ((5- (ジフルオロメチル) -2- ((2-
エチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4
-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、2- ((2-エチル-
4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -4- ((3- (2-オキ
ソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニト
リル、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (1-メチルピペリジン-4-イル) フェ
ニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピ
ル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- ((1R, 5S) -3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル
) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
ロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- ((9-メチル-3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-イル) フェニル) ア
ミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1,
4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (3-メチル-3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-イル) フェニル) アミノ) -5- (ト
リフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパ
ン-5-オン、
4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (1-メチルピロリジン-3-イル) フェニル
) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -
1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (4-メ
チルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジ
ン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2- (エチル-d) -4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) ア
ミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1,
4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2- (エチル-d 5) -4- (4-
メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリ
ミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3-
 ((2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2- (2, 2, 2-トリフルオ
ロエチル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) ア
ミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2- (1
 , 1-ジフルオロエチル) -4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ
) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-
オキサゼパン-5-オン、5- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2- ((4- ((3- (5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) -5- (トリ
フルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンゾニトリル、2-メチル-2- (5- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2- ((4- ((3- (5-オキソ-1, 4-オキサ
ゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジ
ン-2-イル) アミノ) フェニル) プロパンニトリル、2- (5- (4-メチルピペラジ
ン-1-イル) -2- ((4- ((3- (5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル
) プロピル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェ
ニル) アセトニトリル、4- (3- ((2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イ
ル) -2- (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピ
リミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3

10

20

30

40

50

50

ル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジ
 ナン-2-オン、(R)-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチ
 ル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル)
 アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、
 (S)-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(ヘキサ
 ヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ) ピリミジ
 ン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(
 5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニ
 ル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-
 オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イル) フェ
 ニル) アミノ) -5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)
 -1, 3-オキサジナン-2-オン、1-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(
 2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジ
 ン-4-イル) アミノ) プロピル) -3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オ
 ン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イ
 ル) フェニル) アミノ) -5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
 ロピル) -3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、4-(3-(5-
 (ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)
 フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン
 -3-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン
 -1-イル) フェニル) アミノ) -5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) ア
 ミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-シク
 ロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(ジフ
 ルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5
 -オン、3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メ
 チルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピ
 ル) -1, 3-オキサゼパン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-
 4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(ジフルオロメチル
) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサゼパン-2-オン、1-
 (3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジ
 ン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -4-メ
 チル-1, 4-ジアゼパン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-
 (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(ジフルオロメチル)
 ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -4-メチル-1, 4-ジアゼパン-2-オ
 ン、
 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペ
 ラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1
 -メチル-1, 4-ジアゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル
 -4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(ジフルオロメチ
 ル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1-メチル-1, 4-ジアゼパン-5
 -オン、1-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メ
 チルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピ
 ル) -3-メチル-1, 3-ジアゼパン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロ
 プロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(ジフル
 オロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -3-メチル-1, 3-ジアゼ
 パン-2-オン、2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル
) フェニル) アミノ) -4-(3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)
 プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-シクロプロピル-4-
 (1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3
 -イル) フェニル) アミノ) -4-(3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-

10

20

30

40

50

イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-((1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-((1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-((1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、(R)-2-((2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、(S)-2-((2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、

10

2-((2-エチル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサゼパン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(2-オキソ-1, 3-オキサゼパン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(4-メチル-2-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、

20

30

40

2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-((3-(3-メチル-2-オキソ-

50

1, 3-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、
 1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3,
 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、
 1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3,
 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、
 3-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-6, 6-ジメチル-1, 3-オキサジナン-2-オン、
 4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、
 4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、
 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、
 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、
 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、
 4-(3-(2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、
 3-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 3-オキサゼパン-2-オン、
 3-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 3-オキサゼパン-2-オン、
 4-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-6, 6-ジメチル-1, 3-オキサジナン-2-オン、
 4-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-2, 2-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-3-オン、
 4-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-2, 2-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-3-オン、
 4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-

10

20

30

40

50

1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-ジ
 メチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、8-(3-(2-(2-エチル-4-(
 4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピ
 リミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -5-オキサ-8-アザスピロ [2. 6] ノナ
 ン-9-オン、4-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オ
 クタン-4-イル) -2-エチルフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリ
 ミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、
 4-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジア
 ザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオ
 ロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-ジメチル-1, 4-オ
 キサゼパン-5-オン、4-(3-(5-(ジフルオロメチル) -2-(2-エチル
 -4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン
 -3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-
 ジメチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(1, 4-ジ
 アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル) アミノ) -5
 -(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-ジメチ
 ル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビ
 シクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル) アミノ) -5-(ジ
 フルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-ジメチル-1,
 4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4
 -イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル
 -4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメ
 チル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -3, 3-ジメチルアゼチジン-2-
 オン、1-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-
 4-イル) -2-エチルフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-
 4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチ
 ル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ
 ン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル
) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-
 -(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-
 イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ
) プロピル) -3, 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(
 1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル) ア
 ミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -3,
 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサ
 ヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ) -5-(
 トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、
 1-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン
 -2(1H)-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4
 -イル) アミノ) プロピル) -3, 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(
 2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ
 ン-2-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル
) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-
 (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル)
 アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -3
 , 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(5-
 メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ
) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン
 -2-オン、

10

20

30

40

50

4- (3- ((2- ((4- (3- (ジエチルアミノ) プロピル) - 2-エチルフェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- (3-モルホリノプロピル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、3- (3- ((2- ((2-エチル-4- (2- (ピロリジン-1-イル) エチル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- (4-メチルピペラジン-1-カルボニル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-メトキシ-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) - 4- ((4- ((3- (5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) ベンズアミド、
 1- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- (モルホリノメチル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-エチル-4- (2- (ピロリジン-1-イル) プロパン-2-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2-オキソエチル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((4- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) - 2-エチルフェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-5-オン、
 4- (3- ((2- ((4- (3, 3-ジメチルピペラジン-1-イル) - 2-エチルフェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (3, 3, 5, 5-テトラメチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- (3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-5-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (3, 3, 4-トリメチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4- (3- ((2- ((2-エチル-4- (3, 3, 4, 5, 5-ペンタメチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、1- (3- ((2- ((2-クロロ-4- (3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼパン-2-オン、3- (3- ((2- ((4- (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサゼパン-2-オン、4- (3- ((2- ((4- (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1H) -イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4- (3- ((2- ((4- (オクタヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、3- (3- ((2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサ

10

20

30

40

50

ゼパン-2-オン、4-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサゼパン-2-オン、4-(3-(2-(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(6-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(2-(4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)アゼパン-2-オン、

10

4-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-メチル-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、

20

3-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(モルホリノメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-フルオロ-4-(3-モルホリノプロピル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、

30

3-(3-(2-(4-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、

4-(3-(2-(2-クロロ-4-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、

4-(3-(2-(2-メチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-クロロ-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、

40

4-(3-(2-(2-メチル-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-クロロ-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフル

50

オロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、

4- (3- ((2- ((2-メチル-4- ((1 R, 4 R) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、 4- (3- ((2- ((2-クロロ-4- ((1 R, 4 R) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、

3- (3- ((2- ((2-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、

3- (3- ((2- ((2-クロロ-4- ((1 R, 5 S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、

3- (3- ((2- ((2-メチル-4- ((1 S, 4 S) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、 3- (3- ((2- ((2-クロロ-4- ((1 S, 4 S) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、

3- (3- ((2- ((2-メチル-4- ((1 R, 4 R) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、 3- (3- ((2- ((2-クロロ-4- ((1 R, 4 R) -5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、

4- (3- ((2- ((2-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、 4- (3- ((2- ((2-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、

4- (3- ((2- ((2-メチル-4- ((1 R, 5 S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、 4- (3- ((2- ((2-クロロ-4- ((1 R, 5 S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、

4- (3- ((2- ((4- (4-メチルピペラジン-1-イル) -2- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、 4- (3- ((2- ((2- (ジフルオロメトキシ) -4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、

3- (3- ((2- ((2-シクロプロピル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロ

10

20

30

40

50

ピル) - 6, 6-ジメチル-1, 3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、ならびにこれらの薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、および互変異性体。

【請求項78】

以下の化合物：

10

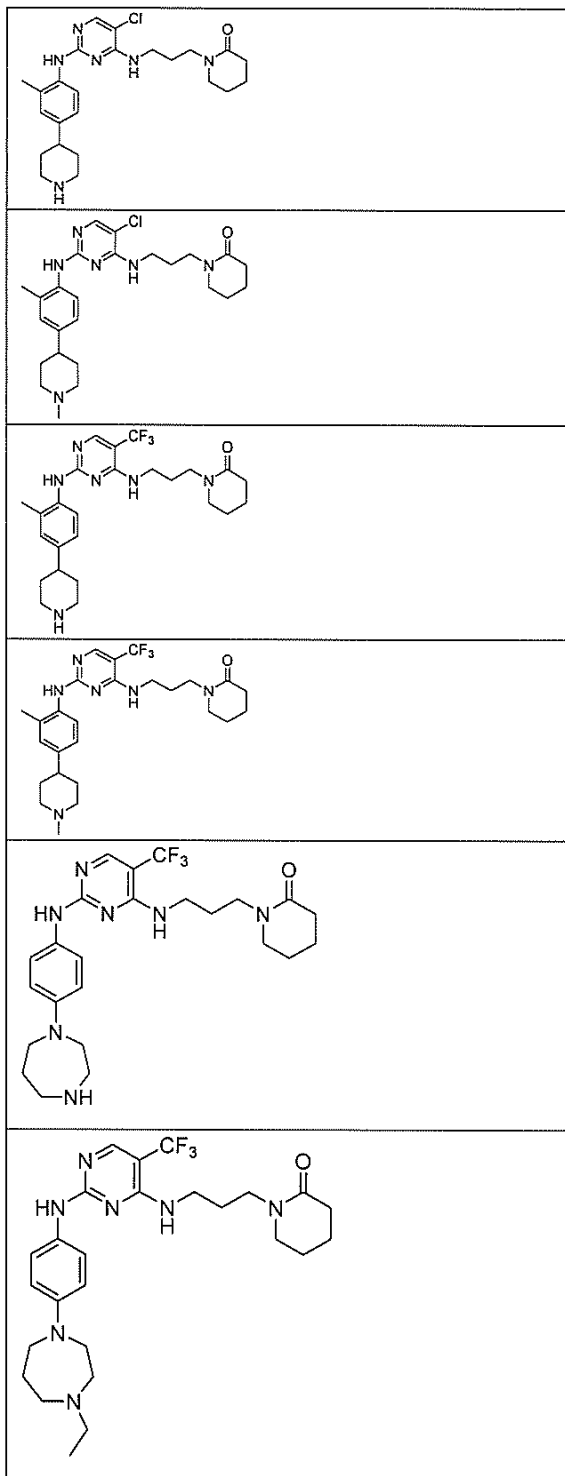
20

30

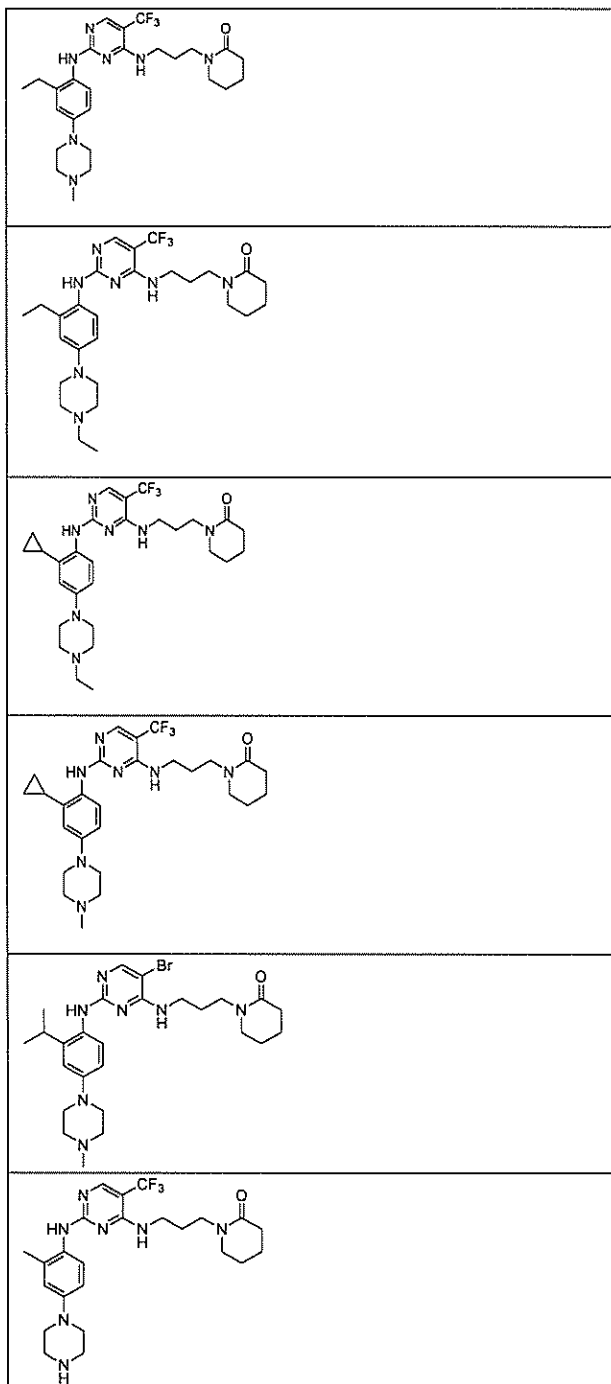
40

50

【化 2 6 - 1】



【化 2 6 - 2】



10

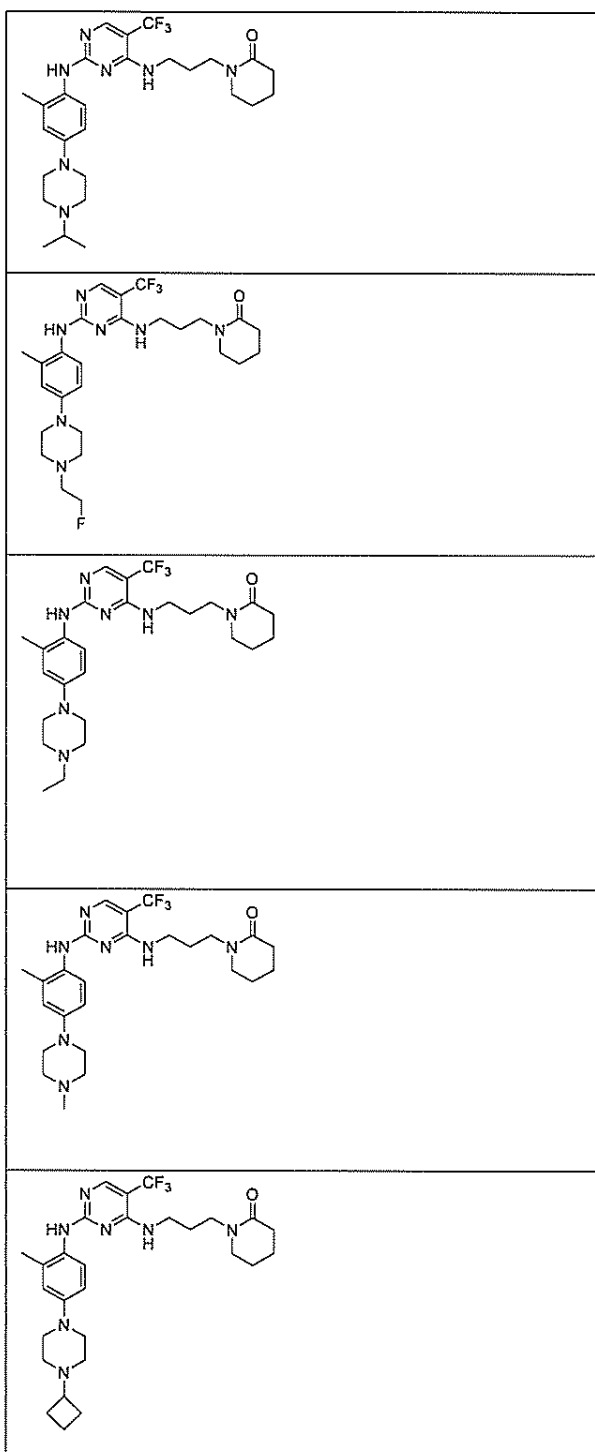
20

30

40

50

【化 2 6 - 3】



10

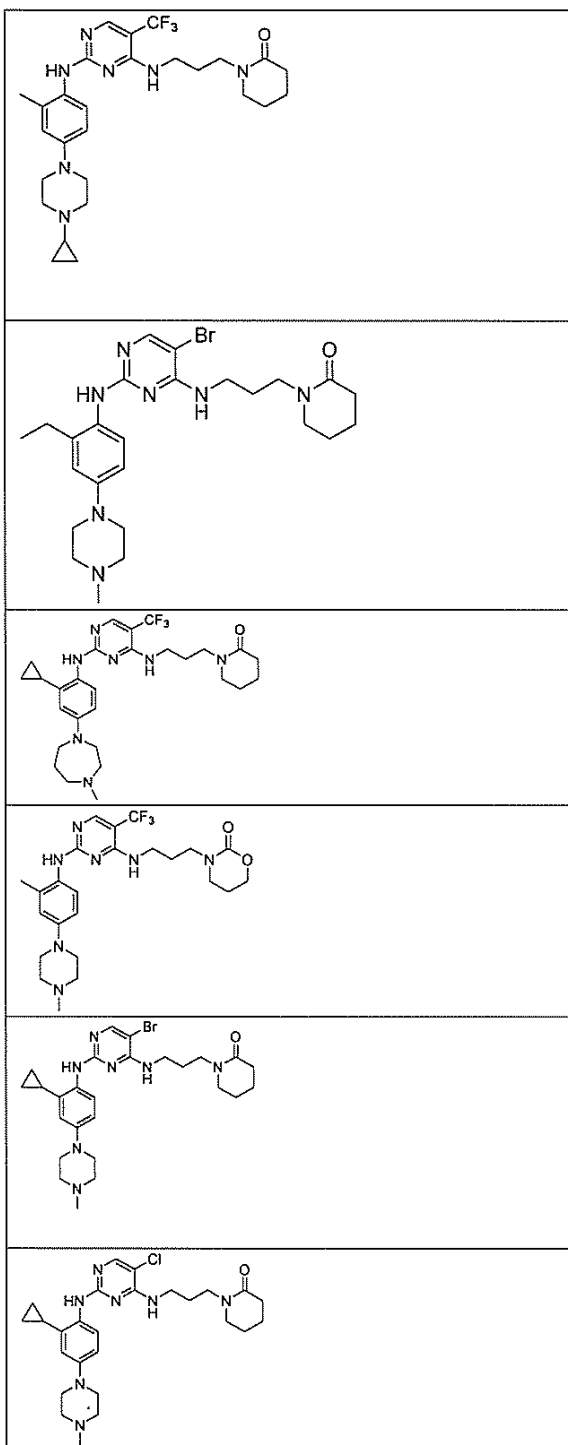
20

30

40

50

【化 2 6 - 4】



10

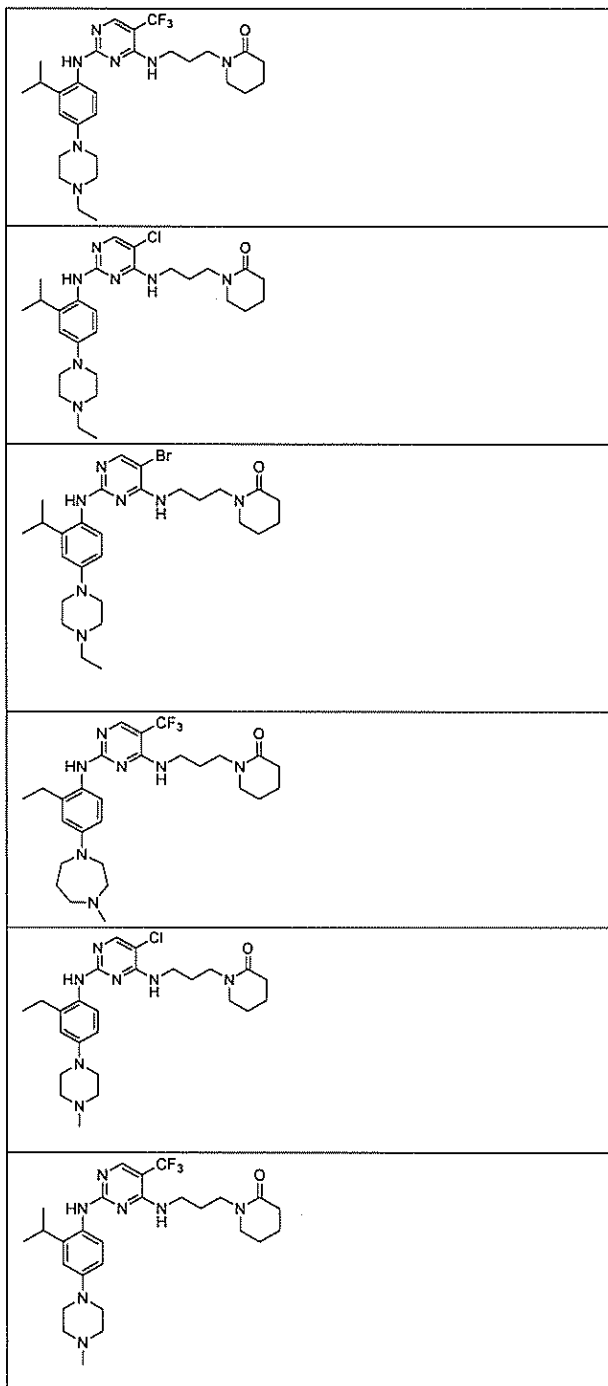
20

30

40

50

【化 2 6 - 5】



10

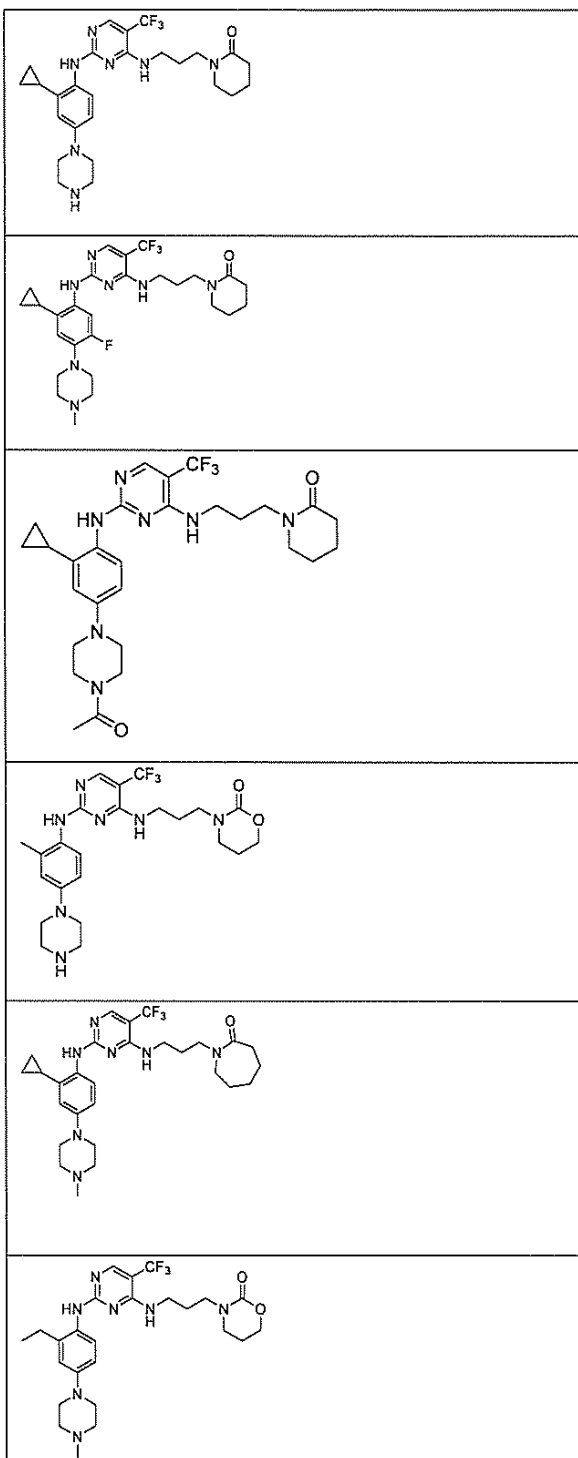
20

30

40

50

【化 2 6 - 6】



10

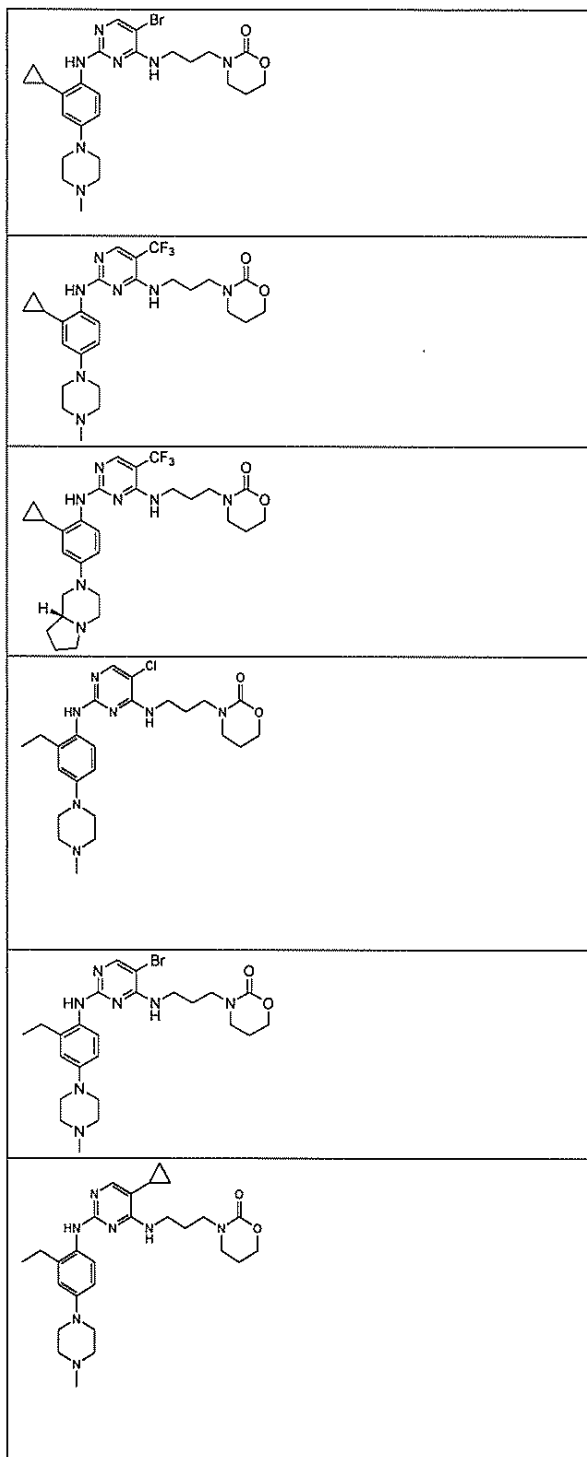
20

30

40

50

【化 2 6 - 7】



10

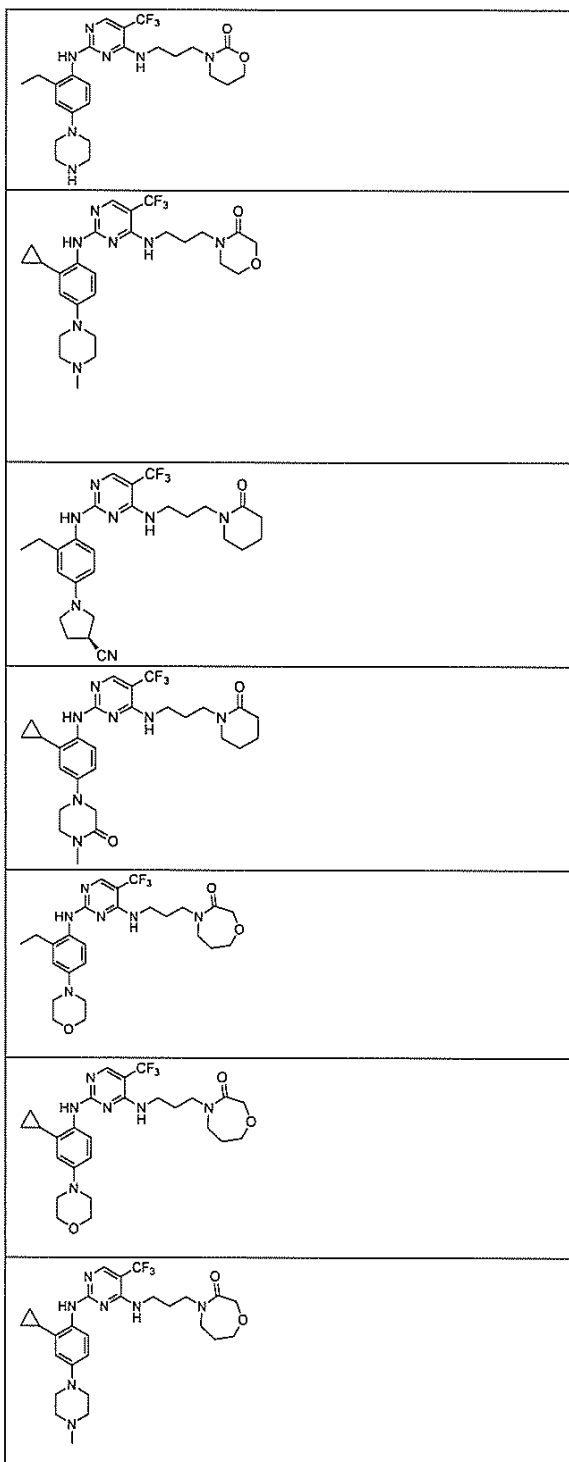
20

30

40

50

【化 2 6 - 8】



10

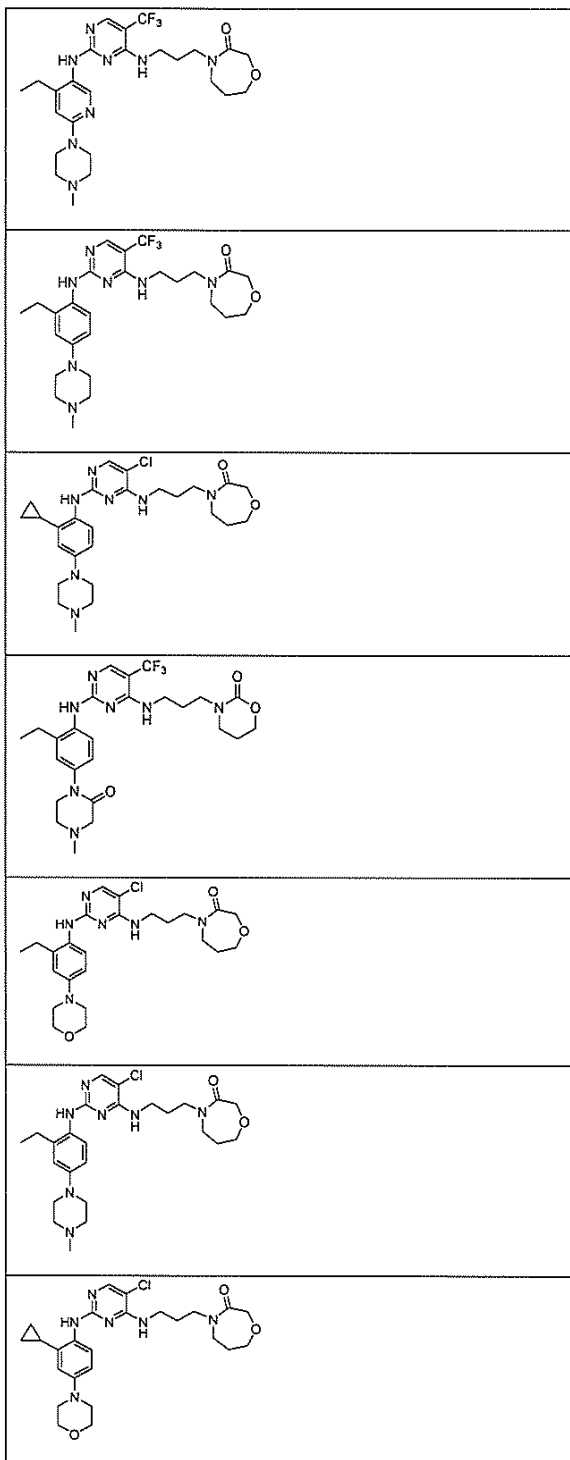
20

30

40

50

【化 2 6 - 9】



10

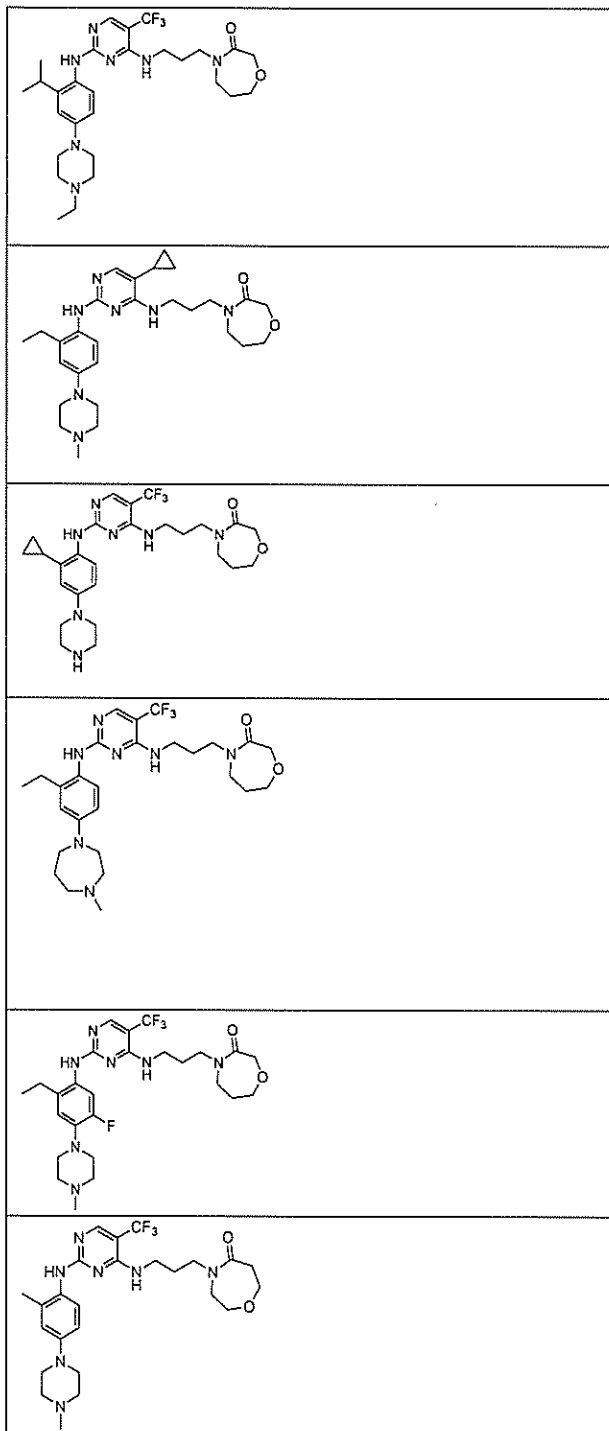
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 0】



10

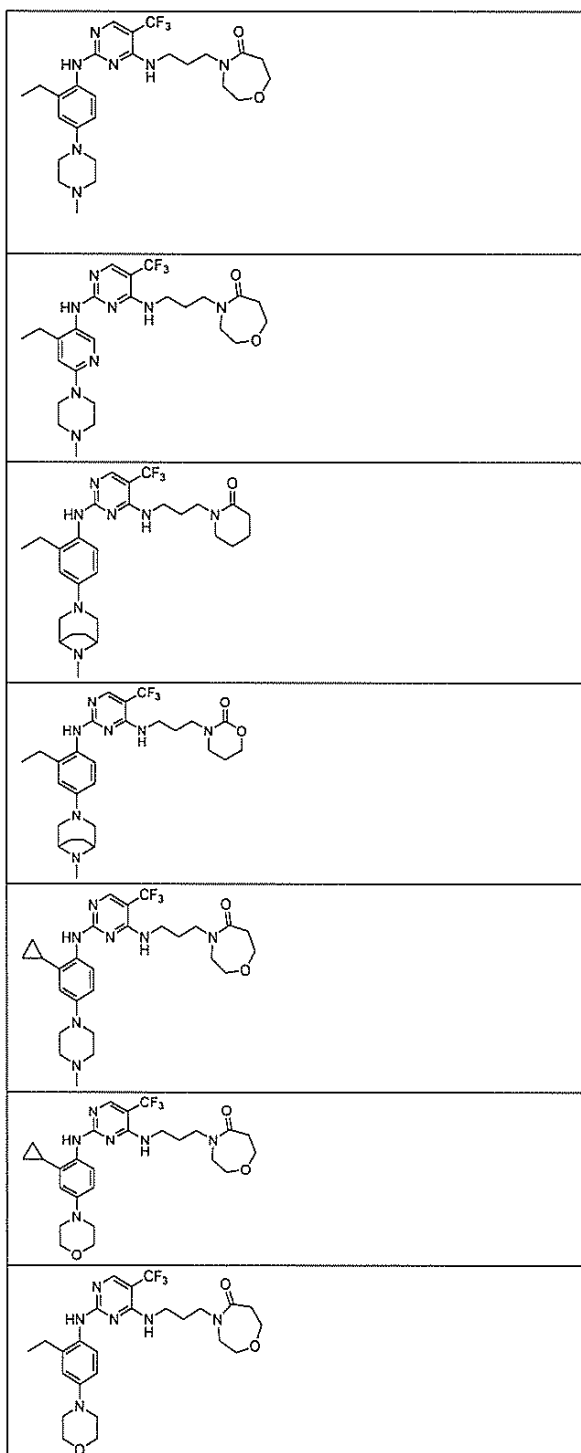
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 1】



10

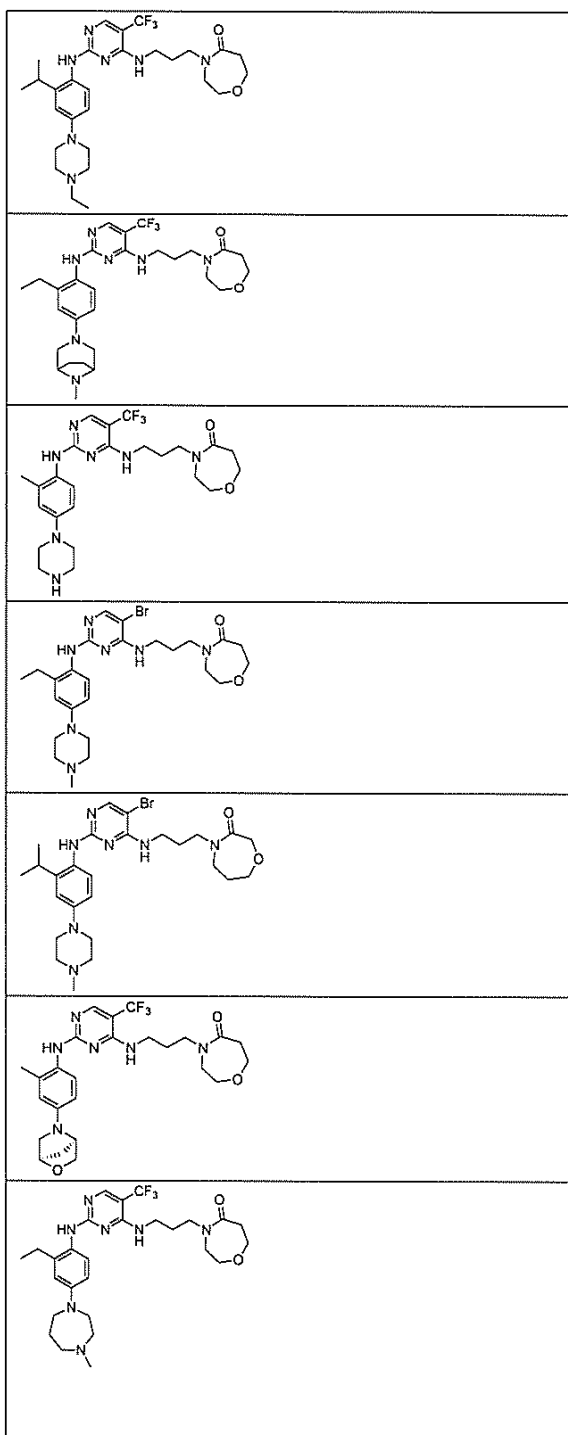
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 2】



10

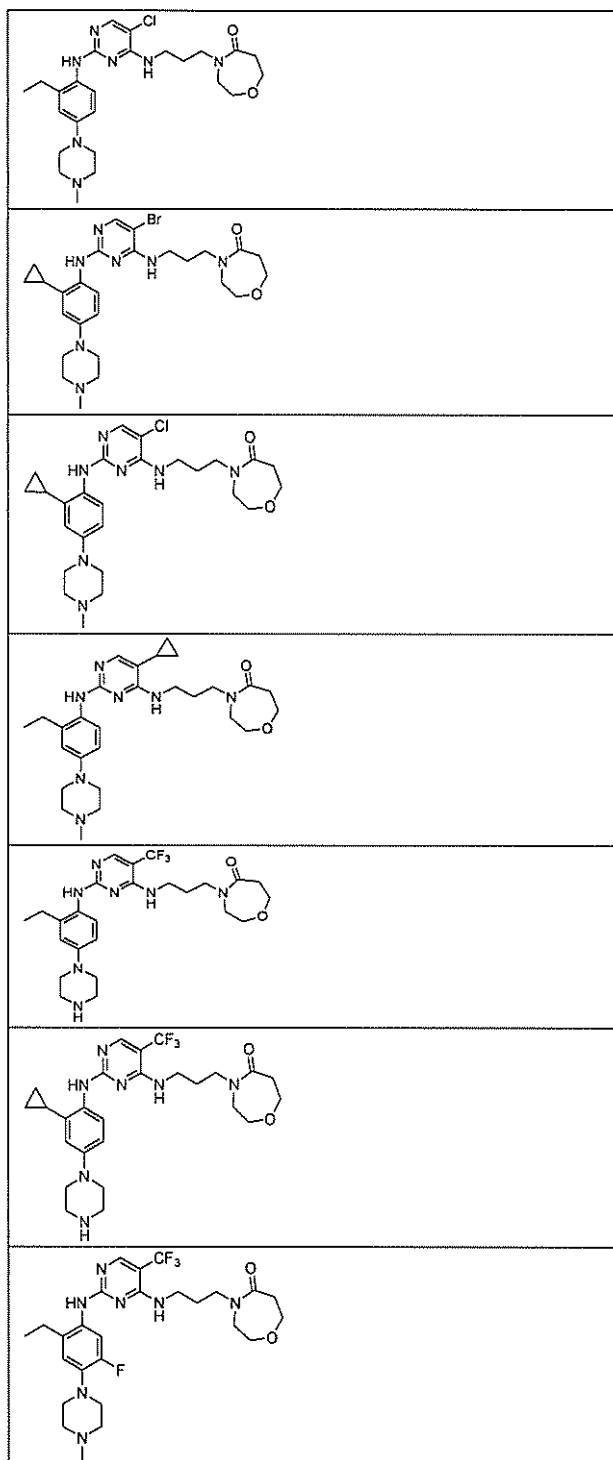
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 3】



10

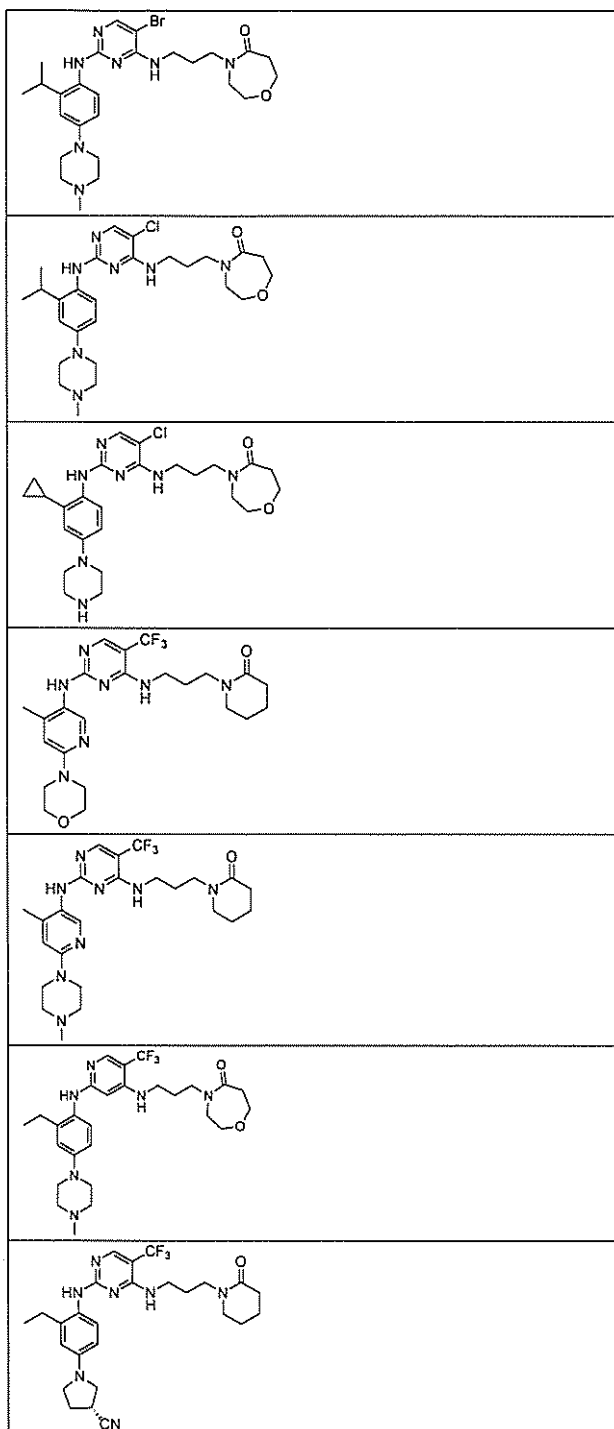
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 4】



10

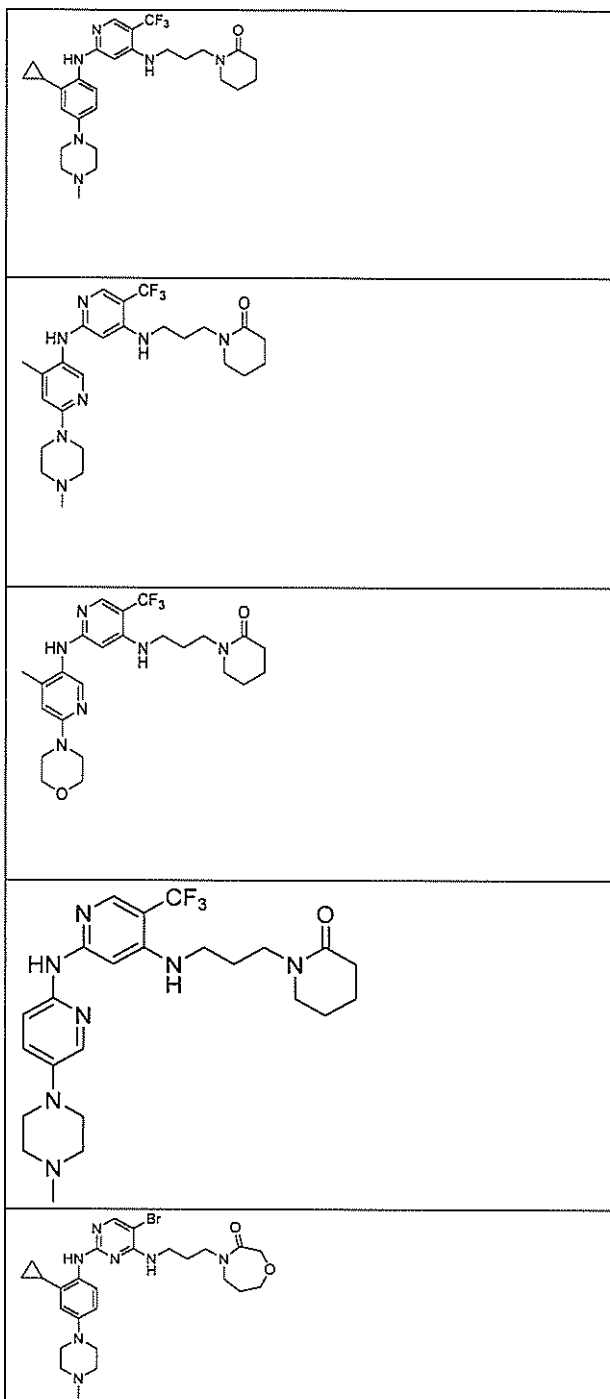
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 5】



10

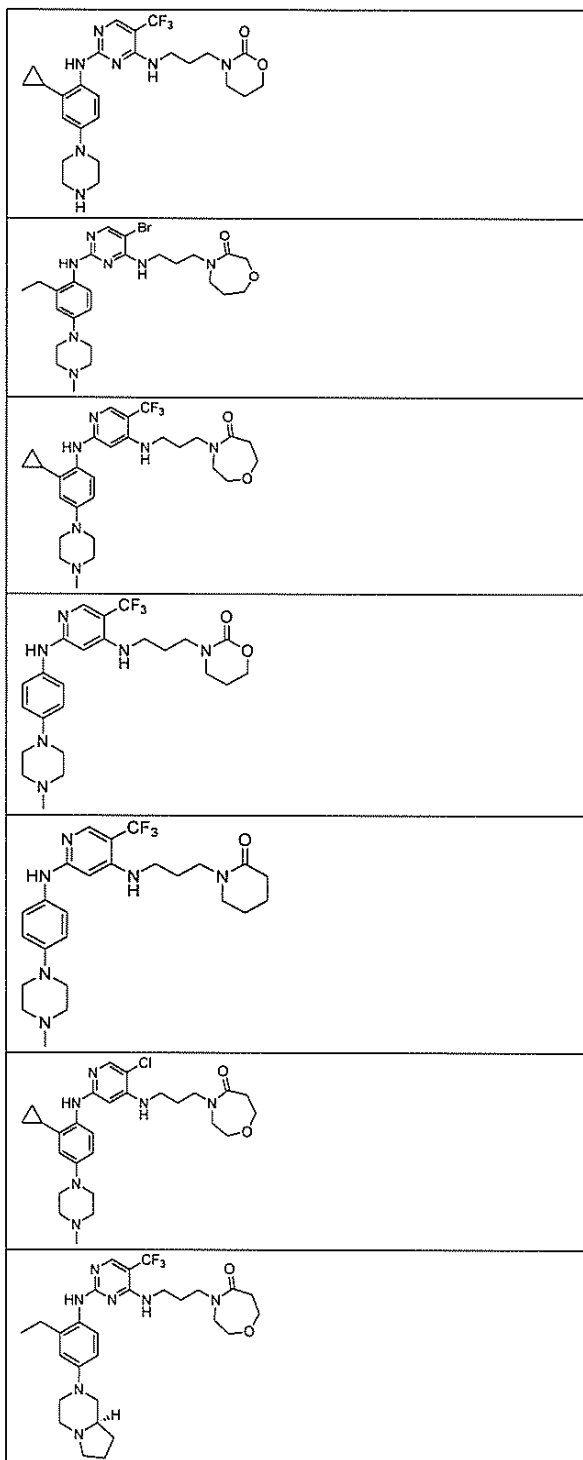
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 6】



10

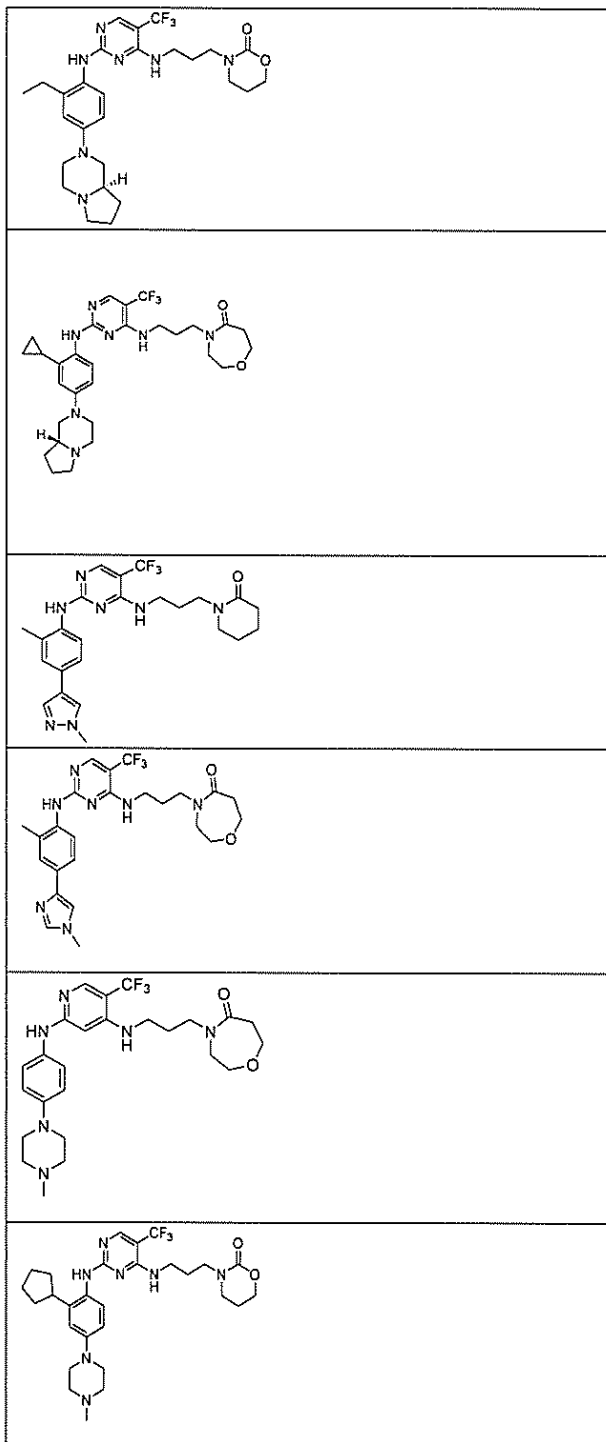
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 7】



10

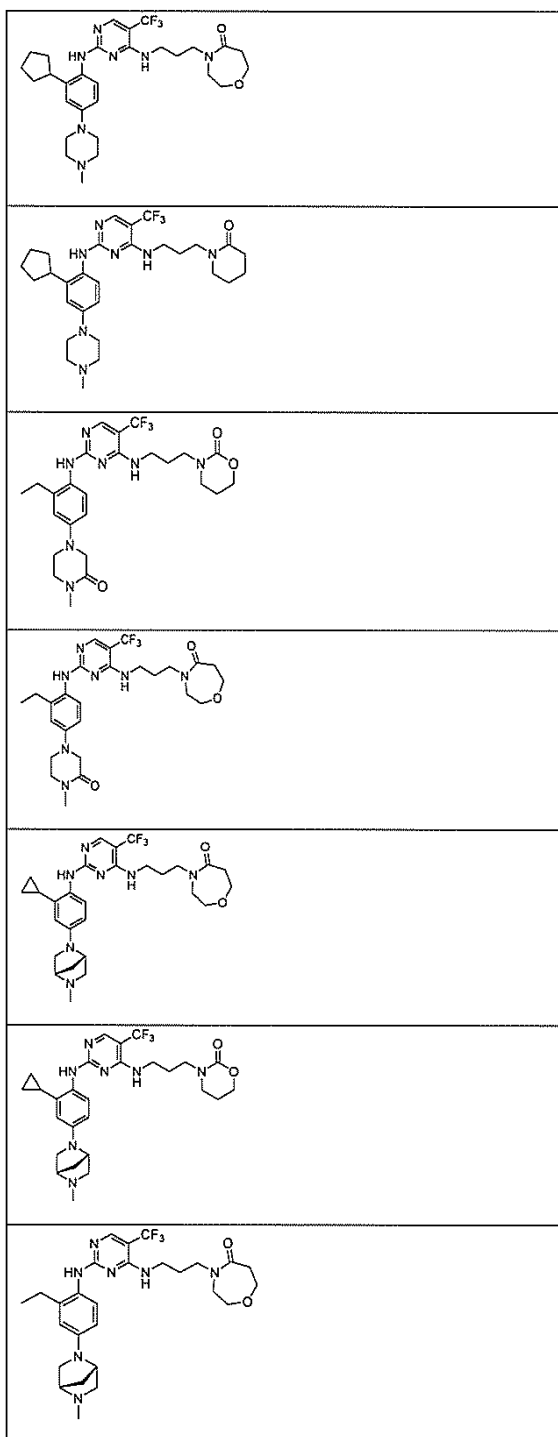
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 8】



10

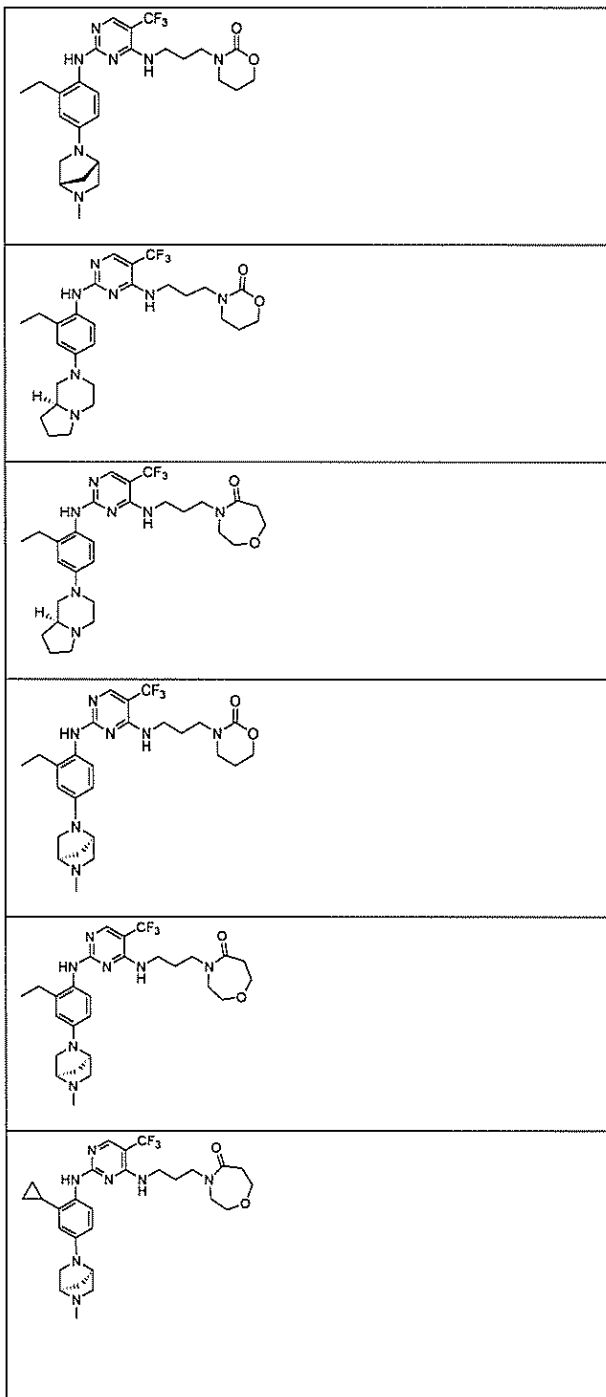
20

30

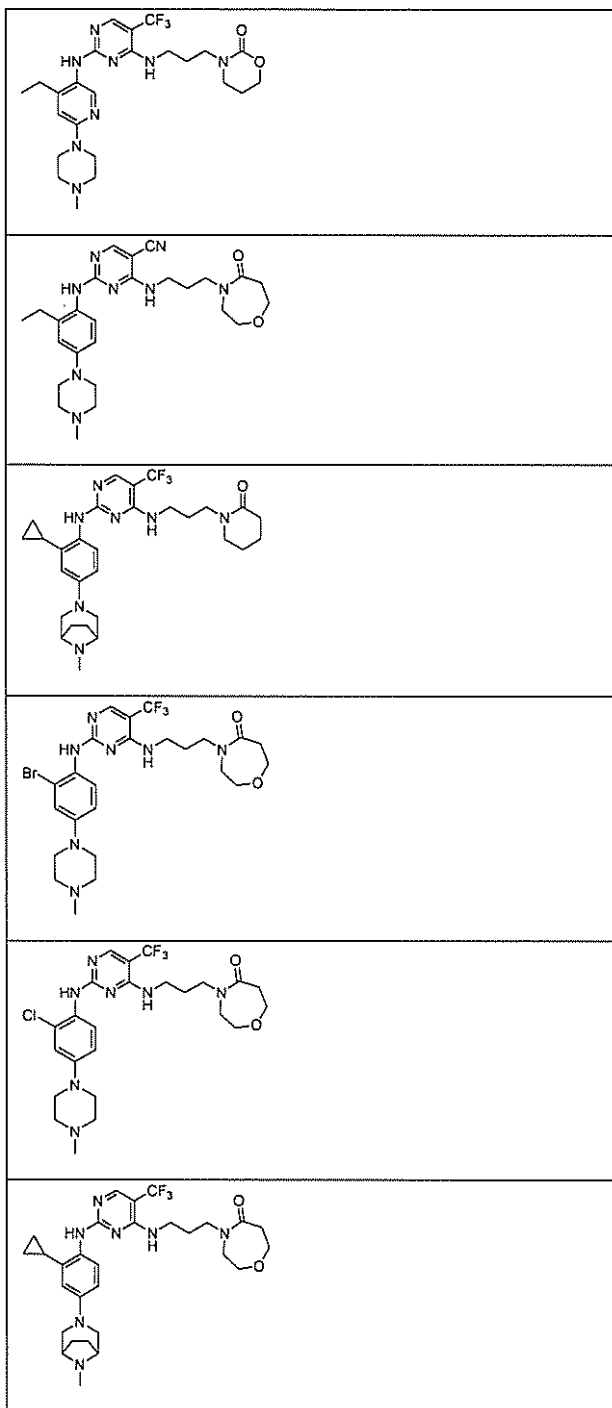
40

50

【化 2 6 - 1 9】



【化 2 6 - 2 0】



10

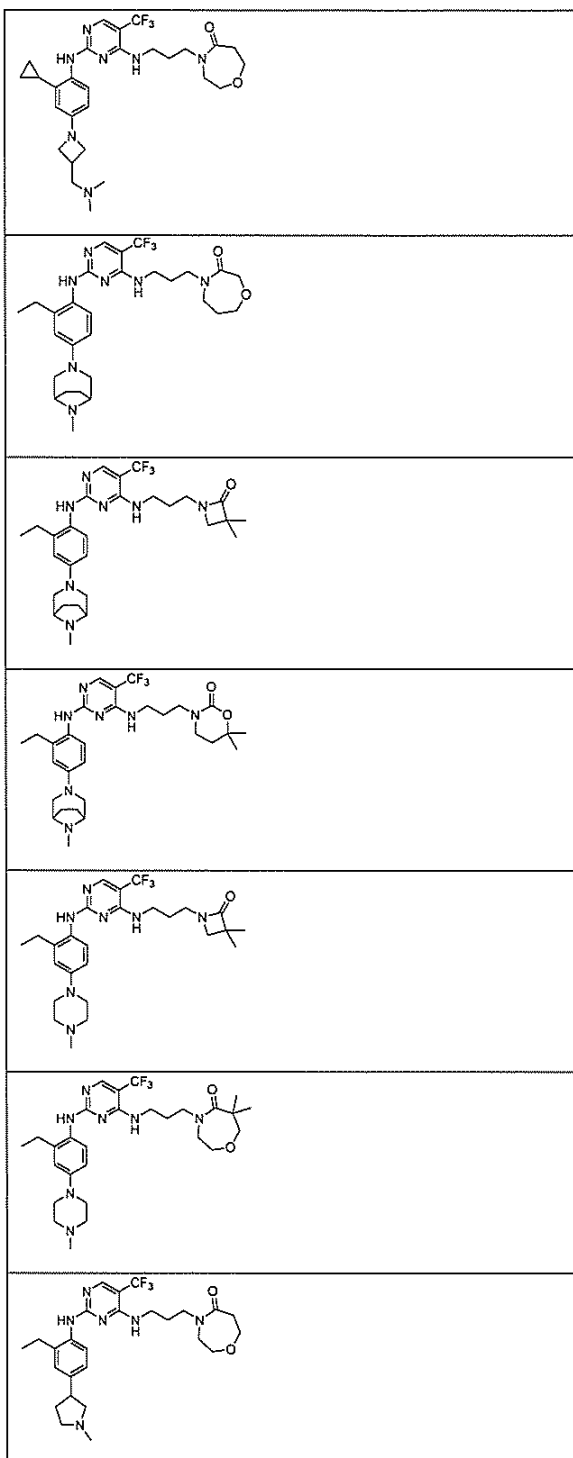
20

30

40

50

【化 2 6 - 2 1】



10

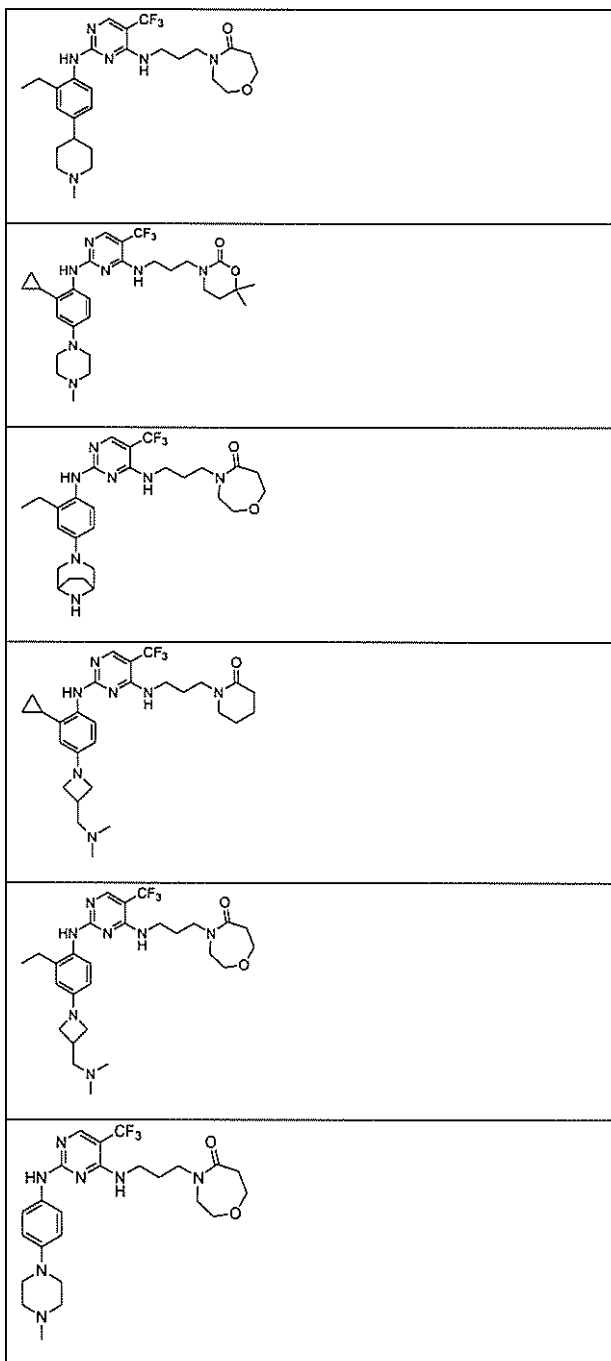
20

30

40

50

【化 2 6 - 2 2】

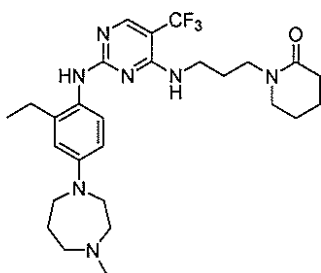


およびその薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。
【請求項 7 9】

40

50

【化 2 7】

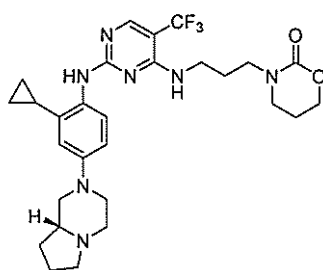


10

で表わされる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 0】

【化 2 8】

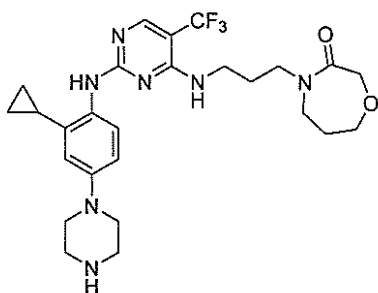


20

で表わされる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 1】

【化 2 9】

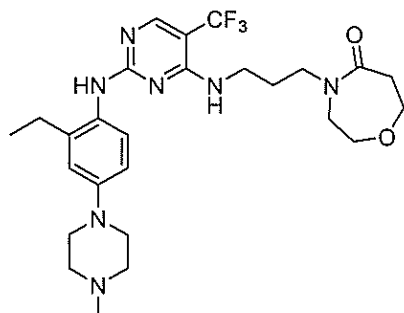


30

で表わされる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 2】

【化 3 0】



40

50

で表わされる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8 3】

請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 8 4】

請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、1 つ以上の追加の治療剤、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 8 5】

前記組成物が、1 つの追加の治療剤を含む、請求項 8 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 6】

前記追加の治療剤が、MAPKAP 経路阻害剤である、請求項 8 4 または請求項 8 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 7】

前記 MAPKAP 経路阻害剤が、MEK 阻害剤、ERK 阻害剤、RAF 阻害剤、および Ras 阻害剤からなる群から選択される、請求項 8 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 8】

前記 MEK 阻害剤が、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 9】

前記 ERK 阻害剤が、ウリキセルチニブ (ulixertinib)、SCH772984、LY3214996、ラボキセルチニブ (ravoxertinib)、VX-11e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 0】

前記 RAF 阻害剤が、LY3009120、LXH254、RAF709、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 1】

前記 Ras 阻害剤が、AMG-510、MRTX849、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 2】

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、請求項 8 4 または請求項 8 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 3】

前記化学療法剤が、抗チューブリン剤、ビノレルビン、DNA アルキル化剤、DNA 挿入剤、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5-アザシタジン (5-azacytidine)、ゲムシタビン、およびメトトレキサートからなる群から選択される、請求項 9 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 4】

治療を必要とする患者における腫瘍を治療する方法において使用するための、請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 9 5】

治療を必要とする患者におけるがんを治療する方法において使用するための、請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 9 6】

前記がんが、消化管間質腫瘍、食道癌、胃癌、黒色腫、神経膠腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨に転移するがん、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌からなる群から選択される、請求項 9 5 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 9 7】

前記癌が転移性である、請求項 9 5 または請求項 9 6 に記載の組成物。

【請求項 9 8】

治療を必要とする患者の、黒色腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨に転移する癌、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌からなる群から選択される障害を治療する方法において使用するための組成物であって、請求項 1 ～ 8 2 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 9 9】

前記患者に 1 つ以上の追加の治療剤を投与することを前記方法がさらに含む、請求項 9 4 ～ 9 8 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 1 0 0】

前記追加の治療剤が、MAPKAP 経路阻害剤である、請求項 9 9 に記載の組成物。

【請求項 1 0 1】

前記 MAPKAP 経路阻害剤が、MEK 阻害剤、ERK 阻害剤、RAF 阻害剤、および Ras 阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 0 0 に記載の組成物。

【請求項 1 0 2】

前記 MEK 阻害剤が、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 1 0 1 に記載の組成物。

20

【請求項 1 0 3】

前記 ERK 阻害剤が、ウリキセルチニブ、SCH 7 7 2 9 8 4、LY 3 2 1 4 9 9 6、ラボキセルチニブ、VX-1 1 e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 1 0 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0 4】

前記 RAF 阻害剤が、LY 3 0 0 9 1 2 0、LXH 2 5 4、RAF 7 0 9、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれら薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 1 0 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0 5】

前記 Ras 阻害剤が、AMG-5 1 0、MRTX 8 4 9、およびそれら薬学的に許容可能な塩からなる群から選択される、請求項 1 0 1 に記載の組成物。

30

【請求項 1 0 6】

前記追加の治療剤が、化学療法剤である、請求項 9 9 に記載の組成物。

【請求項 1 0 7】

前記化学療法剤が、抗チューブリン剤、ビノレルビン、DNA アルキル化剤、DNA 挿入剤、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5-アザシタジン、ゲムシタビン、およびメトトレキサートからなる群から選択される、請求項 1 0 6 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0 0 0 1】

関連出願への相互参照

本出願は、2019 年 5 月 10 日に出願された米国出願番号第 6 2 / 8 4 6 , 2 5 1 号、2019 年 5 月 10 日に出願された米国出願番号第 6 2 / 8 4 6 , 2 5 8 号、2019 年 10 月 7 日に出願された米国出願番号第 6 2 / 9 1 1 , 7 2 8 号、および 2019 年 10 月 7 日に出願された米国出願番号第 6 2 / 7 1 1 , 7 3 0 号に基づく優先権を主張するものであり、それらのそれぞれの内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 2】

配列表

本出願は、ASCII 形式で電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により

50

本明細書に組み込まれる。2020年5月5日に作成された当該ASCIIコピーは、DCP-079WO__SL.txtと名付けられ、サイズは27,196バイトである。

【背景技術】

【0003】

オートファジー（文字通り「自食」を意味する）は、ストレス下で栄養素を生成する目的で細胞が細胞小器官、タンパク質、貯蔵脂質（stored lipid）、グルカゴン、およびその他の物質を再生することを可能にするプロセスである。これらの細胞内容物は、オートファゴソームと呼ばれる小胞への貪食によって再生される。オートファゴソームはその後、細胞への栄養素のリサイクルのために、オートファゴソームの内容物を分解するリソソームと融合する。腫瘍細胞は、代謝要求が高く、細胞ストレスを経験し、血流と栄養供給が制限された低酸素環境にあることが多いため、オートファジーを活性化する傾向がある。さらに、化学療法および標的療法は、治療抵抗性機構としてオートファジーを誘導することが示されており、化学療法レジメンとのオートファジー阻害（オートファジー遺伝子の機能変異の遺伝的喪失または薬理学的手段による）の組み合わせは、単剤療法化学療法よりも腫瘍増殖を抑制し、腫瘍細胞のアポトーシスを、広範囲に引き起こすことが示されている。

【0004】

変異Rasタンパク質は、膵臓癌の95%および結腸直腸癌の45%を含む、すべてのヒトがんの約30%を駆動し、これらの変異Rasがんの治療は、現在、満たされていない医療ニーズの高い領域である。変異Rasがんは、増殖性が高く、生存のためにオートファジーの基礎レベルに依存しており、このことから、これらの「オートファジー依存性（autophagy addicted）」がんにおけるオートファジーの阻害は、実行可能な治療アプローチであることが示唆される。

【0005】

現在、最も広く使用されているオートファジー阻害剤は、周知の抗マラリア薬である、クロロキンおよびヒドロキシクロロキンである。これらの抗マラリア薬は、リソソーム区画内に隔離され、これらのリソソームのpHを上昇させ、それによって栄養素を分解および再生させるプロテアーゼを不活化することによって、オートファジーを遮断すると考えられている。これらの抗マラリア薬は、リソソームを阻害することを超えた複数の作用機序を有し、患者において網膜症を誘発することが知られている。したがって、オートファジーを選択的に遮断し、これらの抗マラリア薬の毒性を呈さない、より標的化された薬剤が求められている。ULK1キナーゼは、オートファジーの開始タンパク質であり、セリン／トレオニンキナーゼである。ULK1キナーゼ複合体は、栄養素の欠乏およびエネルギー枯渇を含む細胞ストレスに応答して活性化される。栄養素の欠乏は、mTORC1の阻害を通してULK1キナーゼ活性を活性化し、エネルギーの枯渇は、AMP活性化タンパク質キナーゼAMPKによる活性化を通してULK1キナーゼ活性を活性化する。重要なことに、ULK1キナーゼのキナーゼ死体変異体は、標準オートファジーの開始を遮断し、ULK1キナーゼ活性の小分子阻害剤がオートファジーを遮断できることを示唆する。

【0006】

さらなる機構研究は、ULK1の遺伝子欠失が、がん細胞におけるオートファジーを阻害し、FOX3Aの代謝回転およびアポトーシス促進タンパク質PUMAの上方制御を緩和することを示した。標準的なオートファジーの古典的活性化に加えて、ULK1キナーゼ活性は、Bcl-2-L-13媒介性ミトファジー（損傷したミトコンドリアのオートファジー）に必要であることが示されている。ULK1およびULK2キナーゼはまた、がん細胞グルコース代謝を再接続（rewire）することも実証されている。ULK阻害剤はまた、ULKのこれらの標準的な腫瘍発生促進（protumoral）活性を遮断する有用性を見い出すことができる。

【0007】

オートファジーはまた、がんの宿主細胞および組織でも上方制御される。膵組織星細胞におけるオートファジーは、腫瘍増殖を支持することが示された。膵星細胞は、オートフ

アジャーアニン分泌を介して膵癌腫瘍代謝を支持することが示された。宿主組織オートファジーの阻害は、肝臓介在性アルギナーゼ分泌の増加を介して循環アルギナーゼ（腫瘍代謝および成長に必要なアミノ酸）の枯渇をもたらすことが示された。ULK1キナーゼの活性化はまた、STINGの阻害性リン酸化を介して免疫細胞におけるSTING経路を不活化し、インターフェロンによって媒介される自然免疫細胞応答を制限するための負のフィードバックメカニズムを媒介することも示された。したがって、オートファジーは、腫瘍細胞（がん細胞自律的）で活性化されるだけでなく、腫瘍微小環境または宿主組織（がんを非自律的と呼ぶ）内の他の細胞でも活性化されて、腫瘍の生存および増殖を支持する。

【0008】

変異Rasがんは、オートファジーに依存する。膵癌では、変異Rasは、主にMAPKAP経路を介してシグナル伝達する。変異RasはRAFキナーゼを活性化し、次にMEKキナーゼを活性化し、最終的にERKキナーゼを活性化する：変異Ras→RAF→MEK→ERK。MAPKAP経路を介した変異Rasシグナル伝達にもかかわらず、この経路の阻害剤は、単剤として使用される場合、臨床試験において臨床的利益を全くまたはほとんど提供していない。MAPKAP経路の阻害は、代償的な生存機構としてオートファジーを誘発することが最近報告されている。MEK阻害剤をオートファジー阻害剤ヒドロキシクロロキンと組み合わせたとき、相乗的活性があり、多数の変異Rasまたは変異BRAFがんの退縮をもたらした。同様に、ERK阻害剤をオートファジー阻害剤ヒドロキシクロロキンまたはクロロキンと組み合わせたとき、変異Ras膵癌の阻害につながる相乗的活性があった。RAFキナーゼ（CRAFおよびBRAF）の遺伝的枯渇は、オートファジーも遺伝子的に枯渇させた場合に、変異Rasがん細胞株において相乗的抗腫瘍活性をもたらしたことが実証されている。複合的に、最近の刊行物は、変異RasがんにおけるMAPKAP経路およびオートファジー経路の二重阻害が、変異Rasがんを有する患者に対する有望な治療レジメンであることを強調している。また、他の標的療法および化学療法剤は、耐性機構として腫瘍オートファジーを活性化することも実証されており、したがって、そのような標的療法または化学療法剤をオートファジーの阻害剤と組み合わせる理論的根拠がある。

【0009】

LRRK2キナーゼをコードする遺伝子の変異は、パーキンソン病の原因である。LRRK2点変異は、家族性（遺伝性）ならびに孤発性パーキンソン病患者の両方に見られる。パーキンソン病におけるLRRK2の最も一般的な変異は、LRRK2 G2019Sである。LRRK2におけるこれらの変異は、LRRK2シグナル伝達の過剰活性化を引き起こす機能獲得型変異である。進行中のオートファジーは、脳神経細胞が健康と恒常性を維持するために使用するプロセスである。オートファジーは、細胞が、細胞内の老化した小器官および構造要素を識別、局在化、および破壊するプロセスであり、特にニューロンで凝集することが知られているタンパク質の場合、オートファジーは、そのような毒性タンパク質凝集体を排除して、ニューロンの健康を維持する。LRRK2活性は、オートファジーを抑制し、LRRK2 G2019S機能獲得型変異体は、オートファジーをさらに抑制し、パーキンソン病の攻撃的な形態に関連付けられる。

【0010】

LRRK2キナーゼ活性の増加はまた、大腸炎およびクローン病および炎症性腸疾患を含む免疫炎症性疾患にも関連している。消化管では、LRRK2は樹状細胞を含む抗原提示細胞中に存在する。LRRK2活性は、クローン病患者の樹状細胞におけるNFkB経路の活性化およびTNF-α産生の増加など、デクチン-1（Dectin-1）媒介性自然免疫反応において重要であることが示されている。

【0011】

LRRK2の阻害剤は、パーキンソン病を含む神経変性疾患の治療のために求められ、またクローン病、潰瘍性大腸炎、および炎症性腸疾患を含む胃腸疾患の治療のためにも求められる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 2 】

オートファジーを阻害する、MAPKAP経路阻害剤、化学療法剤、および／または他の標的治療剤と組み合わせて使用できる新しい標的療法が必要とされている。

【発明の概要】

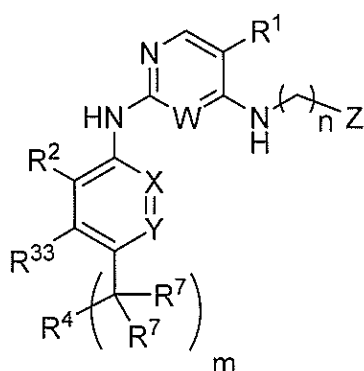
【 0 0 1 3 】

本明細書では、オートファジーの阻害剤である化合物、医薬組成物、およびがんなどの障害の治療における薬剤としてのそれらの使用、それらの調製のためのプロセス、およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物が記載されている。こうした医薬組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤の存在下で、唯一の活性剤として、または他の活性剤と組み合わせて化合物を含んでもよい。一実施形態では、記載される化合物は、ULK1およびULK2活性を含むULKキナーゼ活性の阻害剤である。

【 0 0 1 4 】

例えば、本明細書に提供される化合物は、以下の式（I）

【化1】



式 I

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体によって表されるように説明され得、式中、Wは、CHまたはNであり、XはCHまたはNであり、Yは、C(R³)またはNであり、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルからなる群から選択され、各C₁–C₅アルキルおよびC₃–C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R²は、H、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₂–C₅アルケニル、C₂–C₅アルキニル、C₁–C₅アルコキシ、およびC₁–C₅アルコキシ–C₂–C₅アルキルからなる群から選択され、各C₁–C₅アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₂–C₅アルケニル、C₂–C₅アルキニル、およびC₁–C₅アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、R³およびR³³の各発生は、独立して、H、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、およびC₁–C₆アルコキシからなる群から選択され、各C₁–C₆アルキルおよびC₁–C₆アルコキシは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁴は、B、D、NR⁶R⁹、NR⁶–(C(R¹⁰))₂p–NR⁹R⁹、C(O)–NR⁶R⁹、C(O)–B、C(O)–D、およびCNからなる群から選択され、Bは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するN–結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Bは、R⁷によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、またR⁹によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、Dは、少なくとも1つの窒素を有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC–結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Dは、R⁷によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、またR⁹によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、R⁵の各発生は、独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、およびヘテロシクリルからな

る群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^9R^9$ からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^6 および R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、および D からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または二つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、 Z は、窒素原子を介して結合された4員のラクタム環、または窒素原子を介して結合された6~10員のラクタム環からなる群から選択され、ラクタム環原子は、前記ラクタム環が6~10員環である場合、酸素または NR^6 であってもよく、4員ラクタム環または6~10員ラクタム上の利用可能な炭素原子が、任意で R^{36} によって任意に置換されており、 R^{36} の各発生は、独立して、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{36} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、 h は、1、2、または3であり、 m は、0、1、2、または3であり、 n は、2、3、または4であり、 p は、2または3であり、ただし、 X および Y の両方が、 N でないことを条件とする。

【発明を実施するための形態】

【0015】

次に、本開示の特徴および他の詳細を、より具体的に記述する。明細書、実施例および添付の特許請求の範囲に採用される特定の用語を、ここにまとめる。これらの定義は、本開示の残りの部分に照らして、当業者によって理解されるように読み取られるべきである。別段に定義しない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【0016】

定義

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」は、飽和直鎖または分岐炭化水素を指す。例示的なアルキル基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_5 アルキル、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_3 アルキル、および C_1-C_2 アルキルと呼ばれる、1~6個、1~5個、1~4個、1~3個、または1~2個の炭素原子の直鎖または分岐炭化水素が挙げられる。例示的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-2-ブチル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、ブチル、イソブチル、 α -ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」は、少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和直鎖または分岐炭化水素を指す。例示的なアルケニル基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれ C_2-C_6 アルケニル、および C_3-C_4 アルケニルと呼ばれる、2~6個または3~4個の炭素原子の直鎖または分岐基が挙げられる。例示的なアルケニル基としては、ビニル、アリル、ブテニル、ペンテニルなどが挙

げられるが、これらに限定されない。

【0018】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシ」は、酸素に結合された直鎖または分岐アルキル基（アルキル－O－）を指す。例示的なアルコキシ基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれC₁－C₆アルコキシおよびC₂－C₆アルコキシと呼ばれる、1～6個または2～6個の炭素原子のアルコキシ基が挙げられる。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0019】

本明細書で使用される場合、用語「アルコキシアルキル」は、第2の直鎖または分岐アルキル基に結合した、酸素に結合した直鎖または分岐アルキル基（アルキル－O－アルキル）を指す。例示的なアルコキシアルキル基としては、限定されるものではないが、本明細書ではC₁－C₆アルコキシ－C₁－C₆アルキルと呼ばれる、アルキル基の各々が独立して1～6個の炭素原子を含有するアルコキシアルキル基が挙げられる。例示的なアルコキシアルキル基としては、メトキシメチル、2－メトキシエチル、1－メトキシエチル、2－メトキシプロピル、エトキシメチル、2－イソプロポキシエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0020】

本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を有する不飽和直鎖または分岐炭化水素を指す。例示的なアルキニル基としては、限定されるものではないが、本明細書ではそれぞれC₂－C₆アルキニル、およびC₃－C₆アルキニルと呼ばれる、2～6個または、3～6個の炭素原子の直鎖または分岐基が含まれる。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、メチルプロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

本明細書で使用される場合、用語「シアノ」は、ラジカル－CNを指す。

【0022】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルキル」または「炭素環基」は、本明細書ではそれぞれ、C₃－C₆シクロアルキルまたはC₄－C₆シクロアルキルと呼ばれる、例えば、3～6個または4～6個の炭素の飽和または部分不飽和炭化水素基を指す。例示的なシクロアルキル基としては、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロブチル、またはシクロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0023】

本明細書で使用される場合、用語「シクロアルコキシ」は、酸素に結合したシクロアルキル基（シクロアルキル－O－）を指す。例示的なシクロアルコキシ基としては、限定されるものではないが、本明細書でC₃－C₆シクロアルコキシ基と呼ばれる、3～6個の炭素原子のシクロアルコキシ基が挙げられる。シクロアルコキシ基の例としては、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

本明細書で使用される場合、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、またはIを指す。

【0025】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロアリール」は、1個以上のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、および硫黄などの1～3個のヘテロ原子を含有する単環式芳香族5または6員環系を指す。可能な場合、前述のヘテロアリール環は、炭素または窒素を介して隣接するラジカルに連結されてもよい。ヘテロアリール環の例としては、フラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、またはピリミジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環基」は、当技術分野で認識され、単環式、架橋環または縮合環を含む飽和または部分不飽和の4～10員の環構造を指し、その環構造は、窒素、酸素、および硫黄などの1～3個のヘテロ原子を含む。可能な場合、ヘテロシクリル環は、炭素または窒素を介して隣接するラジカルに連結されてもよい。ヘテロシクリル基の例としては、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、オキセタン、アゼチジン、テトラヒドロフラン、またはジヒドロフランなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

本明細書で使用される場合、用語「ラクタム」は、1-アザシクロアルカン-2-オン構造を有するアミノカルボン酸の環状アミド、または不飽和または環の1つ以上の炭素原子を置換するヘテロ原子を有する類似体を指す。“アルファ-ラクタム”は、3員環からなるラクタムを指す。“ベータ-ラクタム”は、4員環からなるラクタムを指す。“ガンマ-ラクタム”は、5員環からなるラクタムを指す。“デルタ-ラクタム”は、6員環からなるラクタムを指す。“イプシロン-ラクタム”は、7員環からなるラクタムを指す。

10

【0028】

本明細書で使用される場合、用語「オキソ」は、ラジカル=Oを指す。

【0029】

「併用療法」は、2つ以上の治療剤、例えば式Iの化合物およびMAPKAP経路阻害剤の、治療を必要とする患者への投与を含む治療である。

20

【0030】

本明細書では、「疾患」、「障害」、および「状態」が互換的に使用される。

【0031】

「個体」、「患者」、または「対象」は、本明細書において互換的に使用され、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、および最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を含む。本明細書において記載される化合物は、ヒトなどの哺乳類に投与することができるが、獣医処置を必要とする動物、例えば、愛玩動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）などの他の哺乳類に投与することができる。

30

【0032】

「MAPKAP経路阻害剤」は、MAPキナーゼシグナル伝達経路の阻害剤である。この経路の阻害剤には、RAS阻害剤（例えば、AMG-510、MRTX 849）、RAF阻害剤（例えば、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、LY3009120）、MEK阻害剤（例えば、トラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ）、およびERK阻害剤（例えば、ウリキセルチニブ（ulixertinib）、SCH772984、LY3214996）が含まれる。「MAPKAP経路阻害剤」および「MAPKAPキナーゼ阻害剤」の用語は、本明細書では互換的に使用される。

【0033】

「薬学的または薬理学的に許容可能な」は、動物またはヒトに適宜投与された時に有害反応、アレルギー性反応、または他の有害な反応を生じさせない分子実体および組成物を含む。ヒトへの投与については、製剤は、FDAの生物製剤局の基準（FDA Office of Biologics standards）で要求される無菌性、発熱性、および一般的な安全性と純度の基準を満たす必要がある。

40

【0034】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」という用語は、薬学的投与と適合性のある、全ての溶媒、分散媒体、コーティング、等張および吸収遅延剤などを指す。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で周知である。組成物はまた、補足的、追加的、または強化された治療機能を提供する他の活性化合物を含有してもよい。

50

【0035】

本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化される、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物を含む組成物を指す。

【0036】

本明細書において使用される、用語「医薬的に許容される塩（複数可）」は、組成物において使用される化合物に存在し得る酸性または塩基性基の塩を指す。本質的に塩基性である本組成物に含まれる化合物は、様々な無機酸および有機酸と多種多様な塩を形成することができる。このような塩基性化合物の医薬的に許容される酸付加塩を調製するために使用され得る酸は、無毒性の酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレンビス(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）塩を含むが、これらに限定されない、薬理的に許容されるアニオンを含有する塩を形成するものである。本質的に酸性である本組成物に含まれる化合物は、様々な薬理的に許容可能なカチオンを有する塩基塩を形成することができる。こうした塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム、リチウム、亜鉛、カリウム、および鉄塩が挙げられる。塩基性部分または酸性部分を含む本組成物に含まれる化合物はまた、様々なアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成し得る。本開示の化合物は、酸性基および塩基性基の両方、例えば、一つのアミノ基および一つのカルボン酸基を含有してもよい。このような場合、化合物は、酸付加塩、双性イオン、または塩基塩として存在し得る。

【0037】

本開示の化合物は、1つ以上のキラル中心を含有してもよく、したがって立体異性体として存在する。本明細書で使用される場合、用語「立体異性体」は、全てのエナンチオマーまたはジアステレオマーからなる。これらの化合物は、立体中心 (stereogenic) 炭素原子の周りの置換基の構成に応じて、記号“(+)”、“(-)”、“R”、または“S”によって指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙のうちに示しうることを認識するであろう。本明細書に記載される化合物は、これらの化合物およびその混合物の様々な立体異性体を包含する。エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物は、命名法で“(±)”と指定され得るが、当業者は、構造がキラル中心を暗黙的に示し得ることを認識するであろう。

【0038】

本明細書において、「治療上有効量」は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求められている、組織、系、または動物（例えば、哺乳動物もしくはヒト）の生物学的応答または医学的応答を誘発する対象化合物の量を含む。本明細書に記載される化合物は、障害を治療するために治療有効量で投与される。

【0039】

本明細書において使用される、「治療すること」は、例えば、状態、疾患、障害などの改善をもたらす、減弱、低減、調節、または除去する任意の効果を含む。

【0040】

本開示はまた、1つ以上の原子が、通常自然界で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ることを除いて、本明細書に列挙したものと同一である同位元素標識化合物を包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位元素の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位元素、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}C などが挙げられる。例えば、本開示の化合物は、重水素で

10

20

30

40

50

置換された1つ以上のH原子を有してもよい。

【0041】

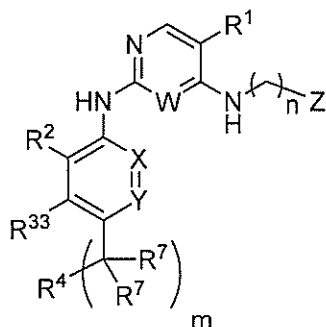
本発明の化合物の個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーは、非対称もしくは立体中心を含む市販の出発物質から合成的に調製されてもよく、またはラセミ混合物の調製とその後当業者に周知の分割方法によって調製されてもよい。これらの分割方法は、(1)キラル補助基へのエナンチオマーの混合物の付着、再結晶もしくはクロマトグラフィーによるジアステレオマーの得られた混合物の分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、(2)光学活性分割剤を用いた塩形成、(3)キラル液体クロマトグラフィーカラムでの光学エナンチオマーの混合物の直接分離、または(4)立体選択的もしくは酵素試薬を使用した速度論的分割によって例示される。ラセミ混合物はまた、キラル相液体クロマトグラフィーまたはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、それらの成分エナンチオマーに分割され得る。新しい立体中心の作成中または既存の立体中心の変換中に単一の反応物が立体異性体の不均等な混合物を形成する化学または酵素反応である立体選択的合成は、当技術分野で周知である。立体選択性合成物は、エナンチオおよびジアステレオ選択性変換の両方を包含し、キラル補助剤の使用を伴い得る。例えば、Carreira and Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009年を参照されたい。

【0042】

化合物

本明細書では、式Iによって表される化合物、

【化2】



式 I

またはその薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、もしくは互変異性体を記載し、式中、Wは、CHまたはNであり、Xは、CHまたはNであり、Yは、C(R³)またはNであり、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルからなる群から選択され、各C₁–C₅アルキルおよびC₃–C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R²は、H、ハロゲン、シアノ、C₁–C₅アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₂–C₅アルケニル、C₂–C₅アルキニル、C₁–C₅アルコキシ、およびC₁–C₅アルコキシ–C₂–C₅アルキルからなる群から選択され、式各C₁–C₅アルキル、C₃–C₆シクロアルキル、C₂–C₅アルケニル、C₂–C₅アルキニル、およびC₁–C₅アルコキシは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素またはシアノによって任意に置換されていてもよく、R³およびR³³の各発生は、独立して、H、ハロゲン、C₁–C₆アルキル、およびC₁–C₆アルコキシからなる群から選択され、各C₁–C₆アルキルおよびC₁–C₆アルコキシは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意で置換されていてもよく、R⁴は、B、D、NR⁶R⁹、NR⁶–(C(R¹⁰)₂)_p–NR⁹R⁹、C(O)–NR⁶R⁹、C(O)–B、C(O)–D、およびCNからなる群から選択され、

Bは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するN-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Bは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、 R^5 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、シアノ、および $(C(R^{10})_2)_h-NR^9R^9$ からなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、 R^6 および R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルコキシ- C_2-C_5 アルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、およびDからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^{10} の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_5 シクロアルキルを形成し、Zは、窒素原子を介して結合された4員のラクタム環、または窒素原子を介して結合された6~10員のラクタム環からなる群から選択され、ラクタム環原子は、ラクタム環が6~10員環である場合、任意で酸素または NR^6 であってもよく、4員ラクタム環または6~10員ラクタム上の利用可能な炭素原子が、 R^{36} によって任意に置換されており、 R^{36} の各発生は、独立して、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{36} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、hは、1、2、または3であり、mは、0、1、2、または3であり、nは、2、3、または4であり、pは、2または3であり、ただし、XおよびYの両方が、Nでないことを条件とする。

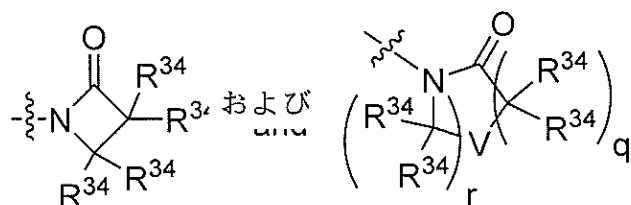
【0043】

いくつかの実施形態では、Wは、Nである。いくつかの実施形態では、XはCHであり、YはNである。いくつかの実施形態では、XはCHであり、Yは $C(R^3)$ である。

【0044】

いくつかの実施形態では、Zは、以下から選択され、

【化3】



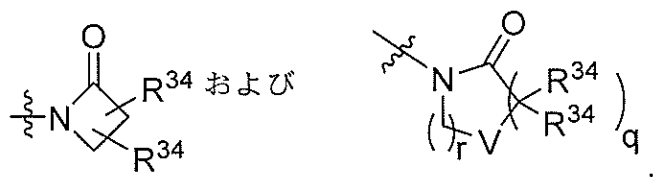
式中、Vは、酸素、 CH_2 、および NR^6 からなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび R^{36} から選択され、 R^{36} の各発生は、独立して、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、または2つの R^{36} は、それらが結合して

いる炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、 q は、0、1、2、または3であり、 r は、2または4であり、ただし、 q が0である場合、 r は2ではない。

【0045】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下から選択され、

【化4】



10

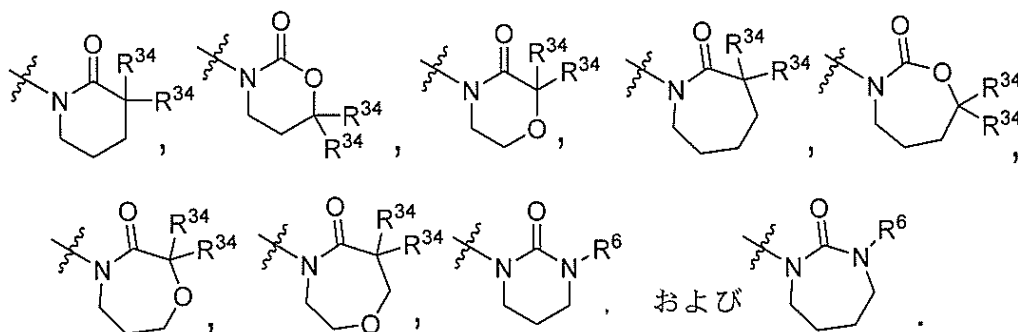
式中、 V は、酸素、 $C(R^{34})_2$ 、および NR^6 からなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H および R^{36} から選択され、 R^{36} の各発生は、独立して、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、または2つの R^{36} は、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、 q は、0、1、2、または3であり、 r は、2または3であり、ただし、 q が0である場合、 r は2ではない。

20

【0046】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下からなる群から選択される。

【化5】

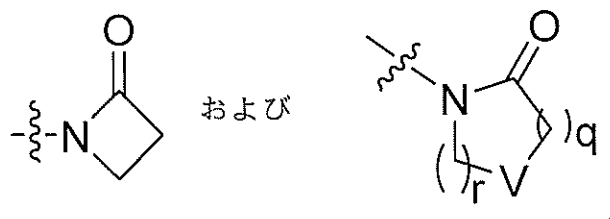


30

【0047】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下から選択され、

【化6】



40

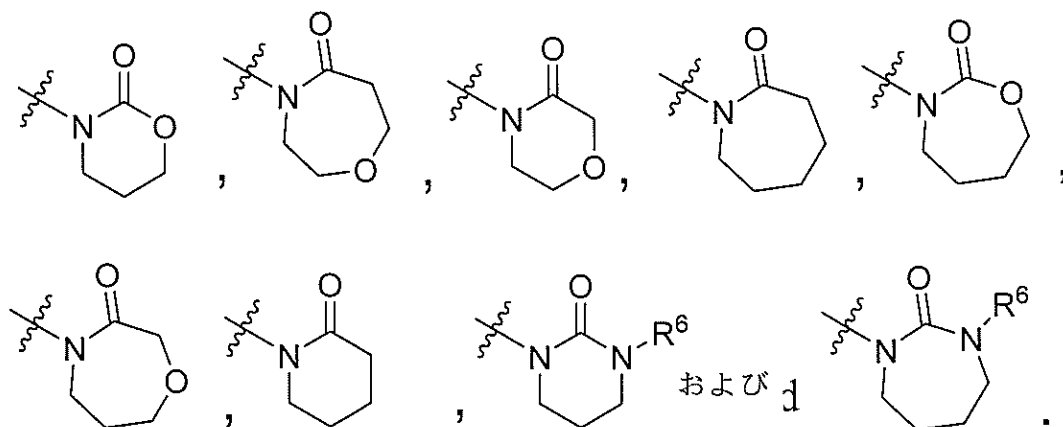
式中、 V は、酸素、 CH_2 、および NR^6 からなる群から選択され、 q は、0、1、2、または3であり、 r は、2または3であり、ただし、 q が0である場合、 r は、2ではない。

【0048】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下からなる群から選択される。

50

【化 7】



10

【0049】

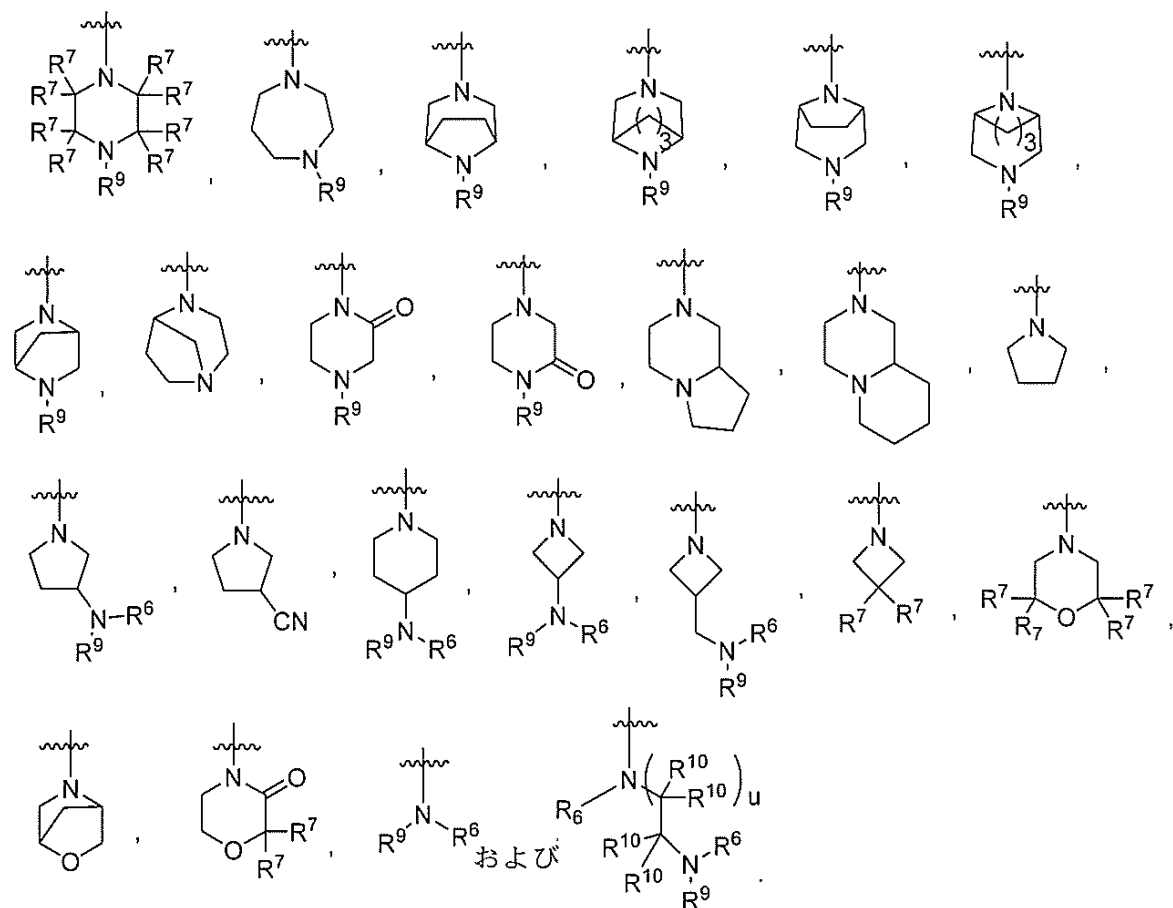
いくつかの実施形態では、 R^4 は、Bである。

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

【化 8】

20



30

40

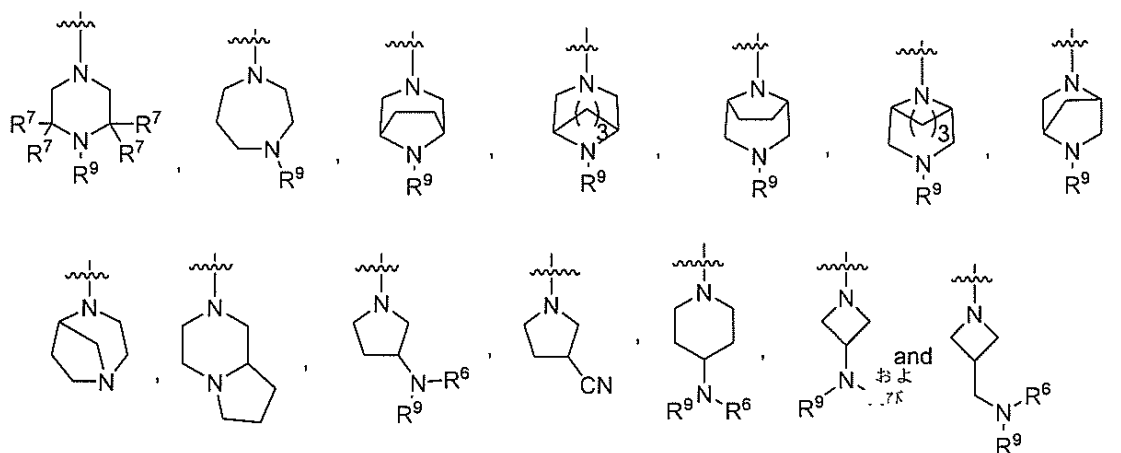
式中、 u は、1または2である。

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

50

【化 9】

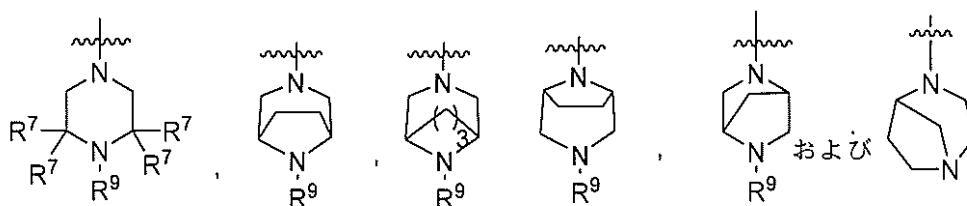


10

【0052】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【化 10】

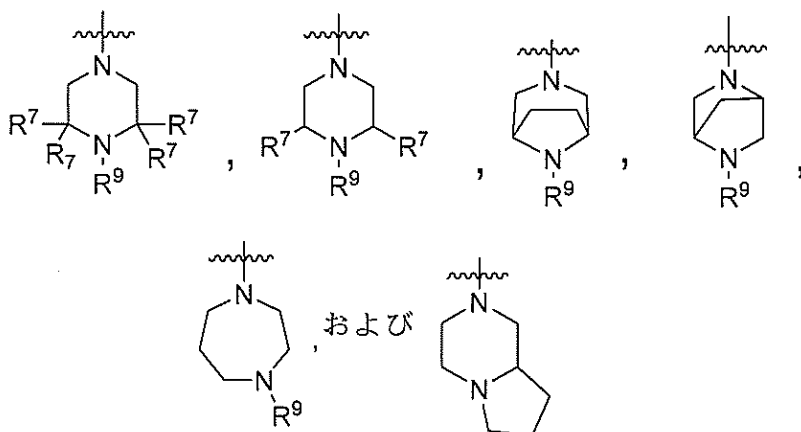


20

【0053】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

【化 11】



30

【0054】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、Dである。

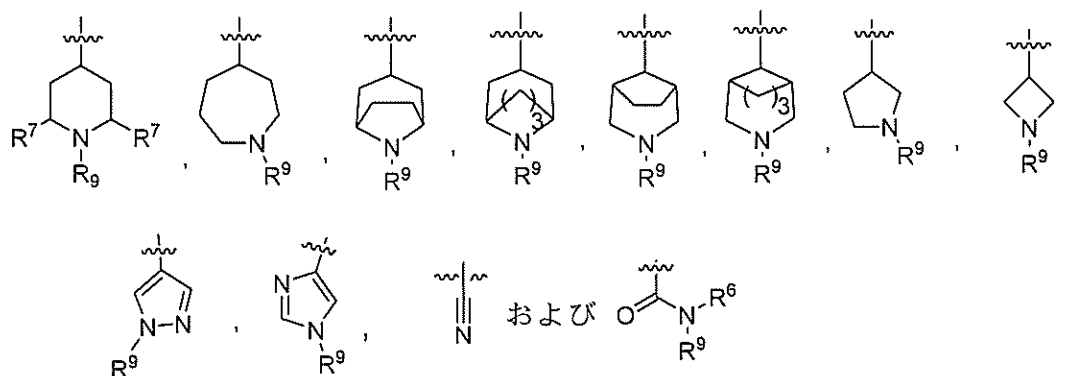
【0055】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

40

50

【化 12】



10

【0056】

いくつかの実施形態では、 m は、0である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。

【0057】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルは、1、2、または3つの発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は CF_2H である。いくつかの実施形態では、 R^1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 はブromoである。いくつかの実施形態では、 R^1 はシクロプロピルである。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、 C_3-C_5 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、ハロゲン、CN、 C_2-C_5 アルケニル、および C_2-C_5 アルキニルからなる群から選択され、各 C_1-C_5 アルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-2 アルキルおよび C_3-4 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロおよびブromoからなる群から選択される。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_5 アルキル、H、および C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、クロロおよびブromoからなる群から選択される。

【0060】

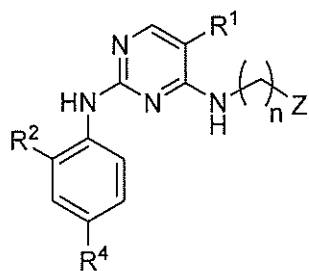
いくつかの実施形態では、 n は、3である。

【0061】

いくつかの実施形態において、化合物は、以下の式IIによって表される化合物、

40

【化 1 3】

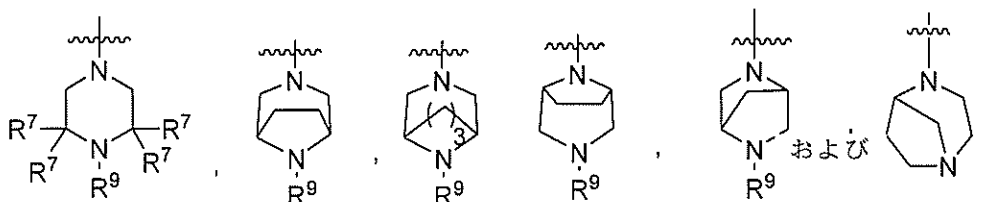


式 I I

10

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、 n は、2、3、または4であり、 R^1 は、ハロゲン、シアノ、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^4 は、以下からなる群から選択され、

【化 1 4】



20

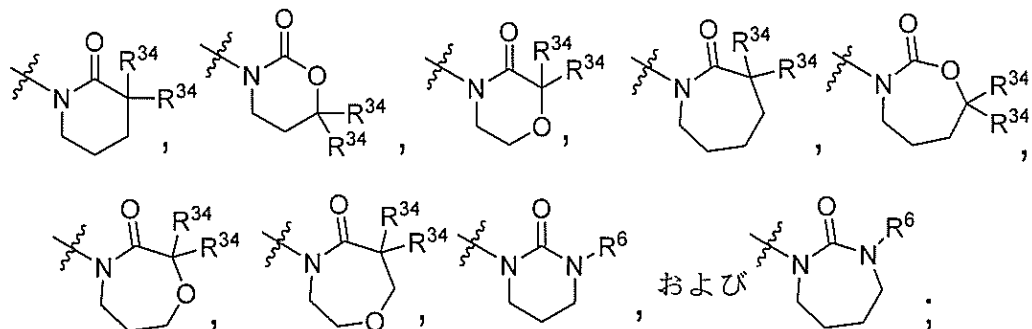
R^6 および R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $C(=O)R^5$ 、 SO_2R^5 、およびDからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^5 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、 R^7 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、各 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^7 が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Dは、 R^7 によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、また R^9 によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、Zは、以下からなる群から選択され、

30

40

50

【化 1 5】



10

R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび R^{36} から選択され、 R^{36} の各発生は、独立して、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルから選択され、各 C_1-C_5 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つの R^{36} が、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成する。

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 C_1-C_5 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルは、1、2、または3つの発生のフッ素、および C_3-C_5 シクロアルキルによって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、シクロプロピルである。

20

【0063】

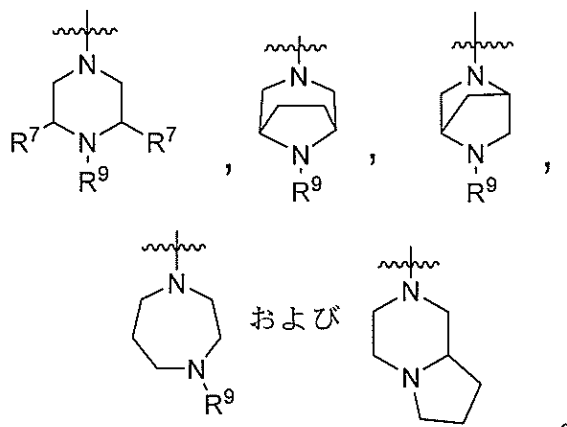
いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、 C_3-C_4 シクロアルキル、 C_1-C_5 アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される。

【0064】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

30

【化 1 6】



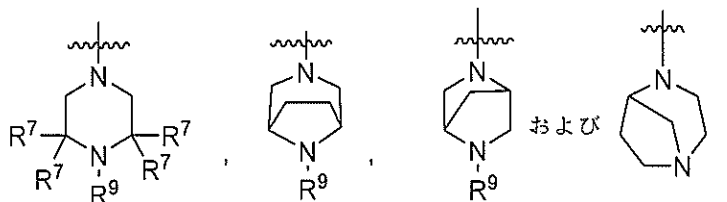
40

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、以下からなる群から選択される。

50

【化 1 7】



【0066】

10

いくつかの実施形態では、各 R^6 および R^9 は、独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、および $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_3 - C_6$ シクロアルキルの各々は、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されている。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H である。

【0068】

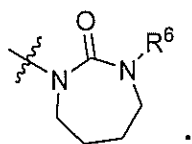
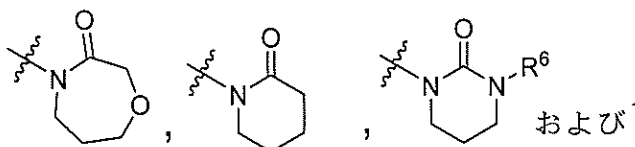
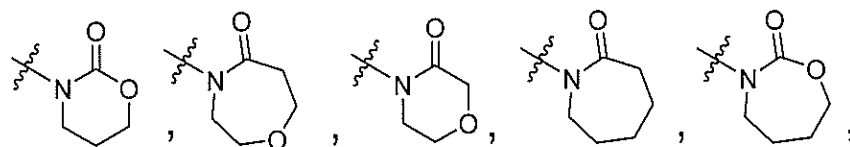
いくつかの実施形態では、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、 H および $C_1 - C_5$ アルキルからなる群から選択され、 $C_1 - C_5$ アルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、2つの $R^{3,4}$ は、それらが結合している炭素と一緒に結合して $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成する。

20

【0069】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下からなる群から選択される。

【化 1 8】



30

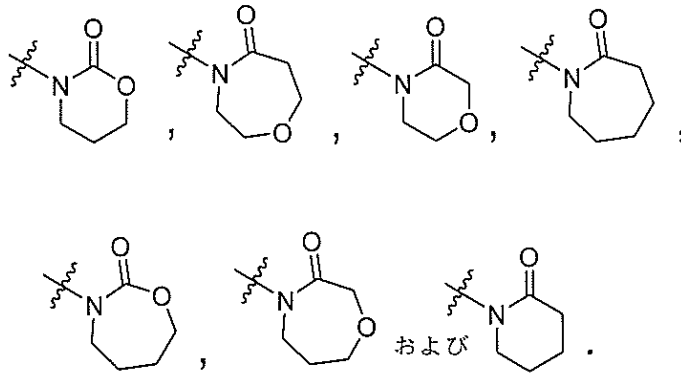
【0070】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下からなる群から選択される。

40

50

【化 1 9】



10

【0 0 7 1】

いくつかの実施形態では、n は、3である。

【0 0 7 2】

一実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

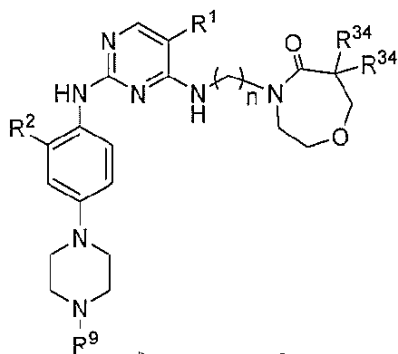
20

30

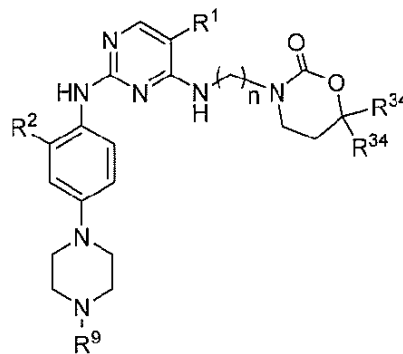
40

50

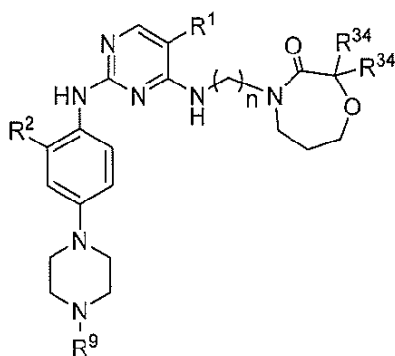
【化 20】



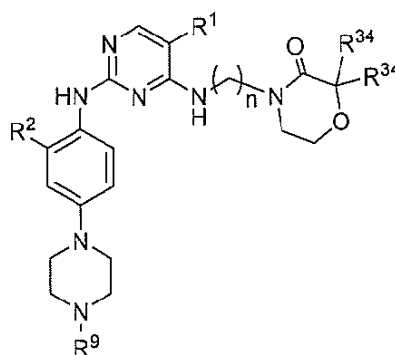
式 I I A. 2



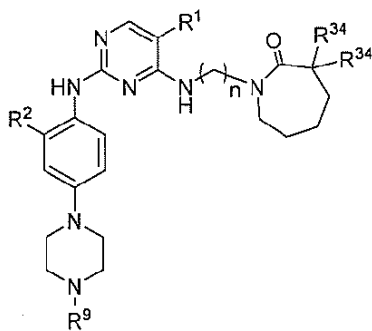
式 I I A. 3



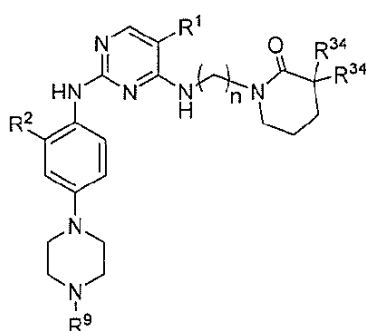
式 I I A. 4



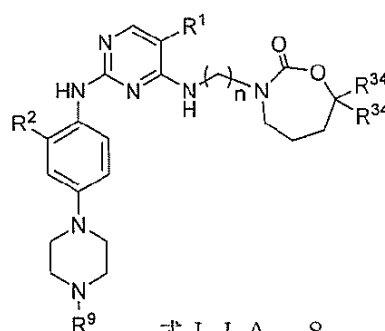
式 I I A. 5



式 I I A. 6



式 I I A. 7



式 I I A. 8

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、 H 、 C_1-C_2 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、各 R^{34} は、 H であり、 n は、3である。

【0074】

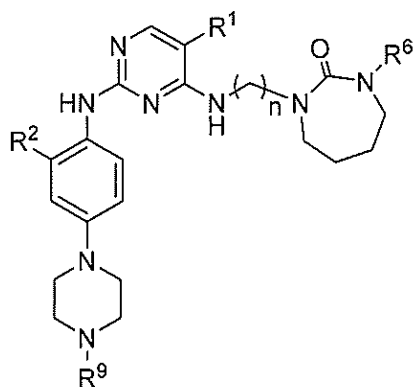
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

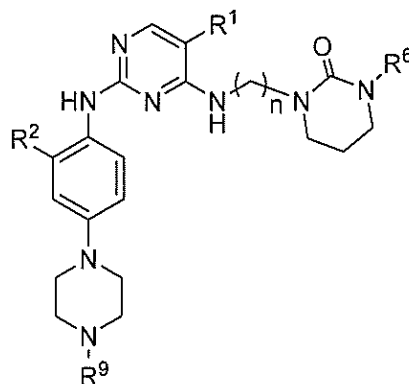
【0076】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化21】



式 I I A. 9

および



式 I I A. 10

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0077】

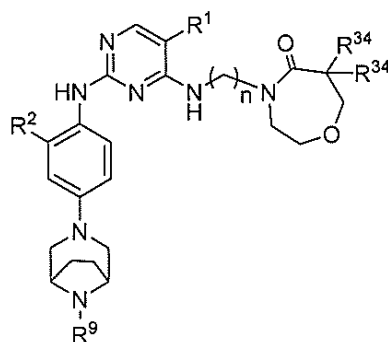
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、C

$1-C_2$ アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

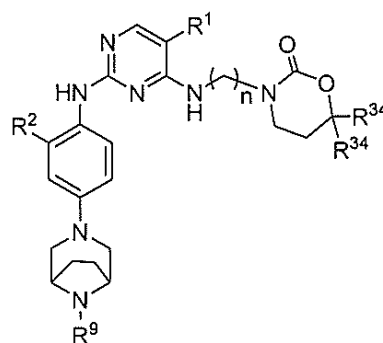
【0078】

一実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

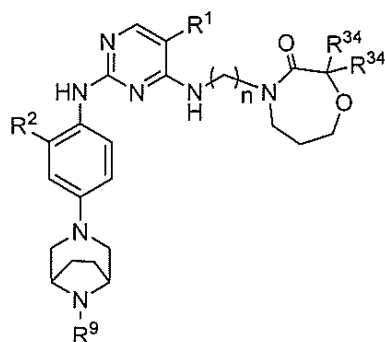
【化22】



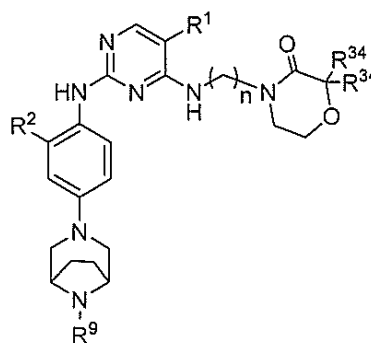
式 I I A. 11 ,



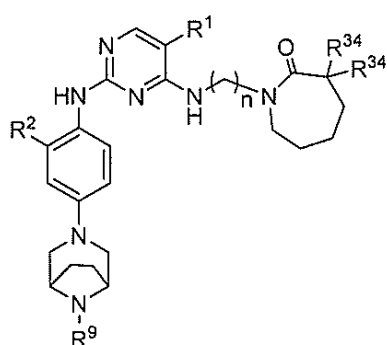
式 I I A. 12 ,



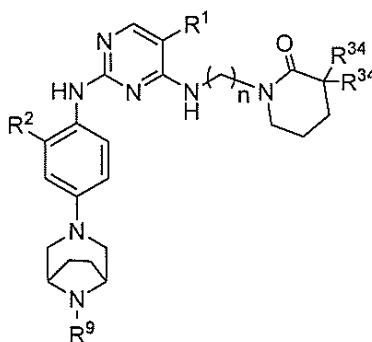
式 I I A. 13 ,



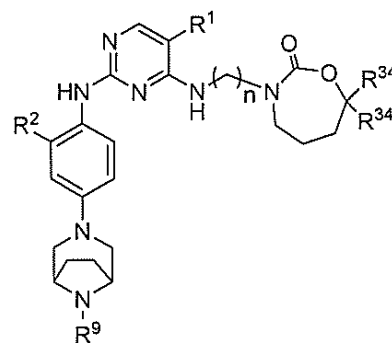
式 I I A. 14 ,



式 I I A. 15 ,



式 I I A. 16 , および



式 I I A. 17

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、H、 C_1-C_2 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生はブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、C

C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0080】

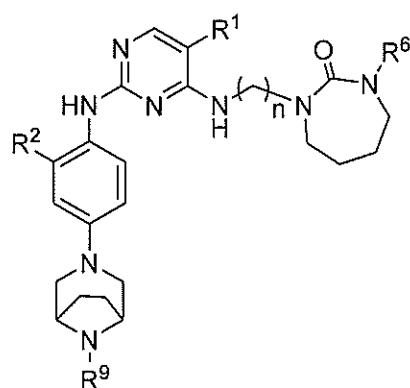
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0081】

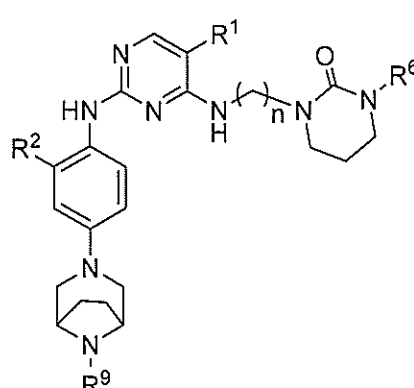
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0082】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、



式 I I A. 18



式 I I A. 19

式中、 R^1 の各発生は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から独立して選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

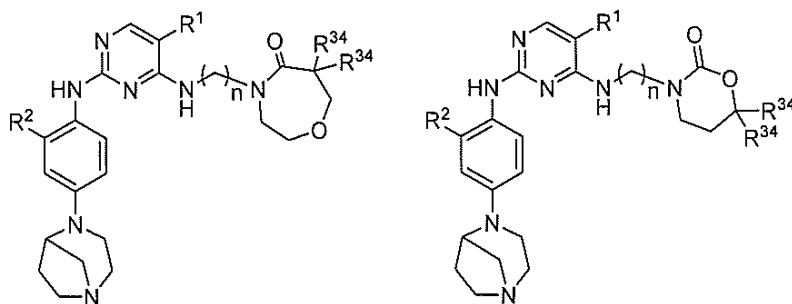
【0083】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9

の各発生は、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキル、C₃－C₄シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、R⁶の各発生は、独立して、C₁－C₃アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキル、C₃－C₄シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、R⁶の各発生は、独立して、C₁－C₃アルキルおよびC₃－C₄シクロアルキルからなる群から選択され、R⁹の各発生は、独立して、HおよびC₁－C₃アルキルから選択され、nは、3である。

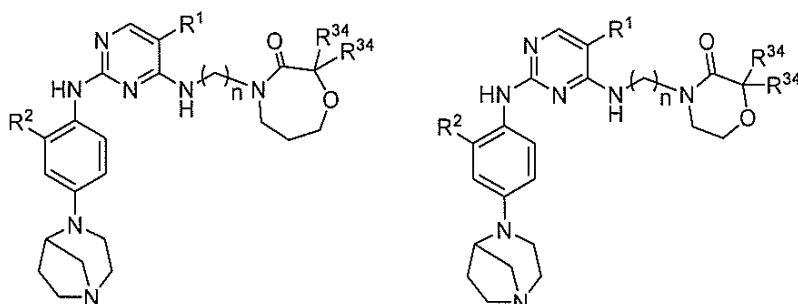
【0084】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化24】



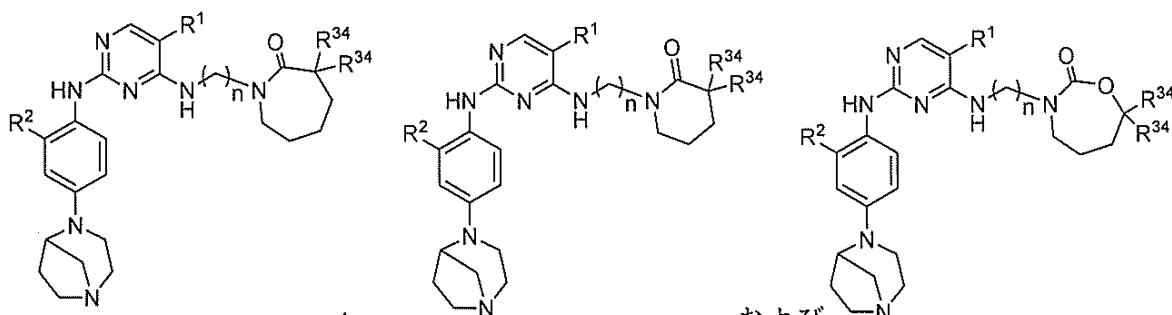
式 I I A. 20

式 I I A. 21



式 I I A. 22

式 I I A. 23



式 I I A. 24

式 I I A. 25

式 I I A. 26

式中、R¹の各発生は、独立して、ブromo、クロロ、CF₃、CF₂H、およびシクロプロピルからなる群から選択され、R²の各発生は、独立して、C₁－C₂アルキル、C₃－C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R³⁴の各発生は、H、C₁

—C₂アルキル、およびC₃—C₅シクロアルキルからなる群から選択され、nは、3である。

【0085】

いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、HおよびC₁—C₂アルキルからなる群から選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各R^{3 4}は、Hであり、nは、3である。

【0086】

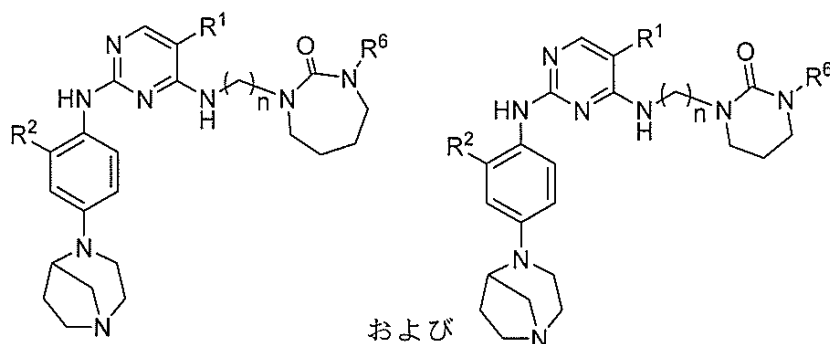
いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、HおよびC₁—C₂アルキルからなる群から選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各R^{3 4}は、Hであり、nは、3である。

【0087】

いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、HおよびC₁—C₂アルキルからなる群から選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各R^{3 4}は、Hであり、nは、3である。

【0088】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化25】



式 I I A. 27

式 I I A. 28

式中、R¹の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、CF₃、CF₂H、およびシクロプロピルからなる群から選択され、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₄シクロアルキルから選択され、nは、3である。

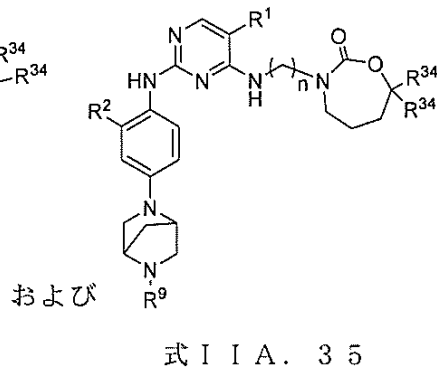
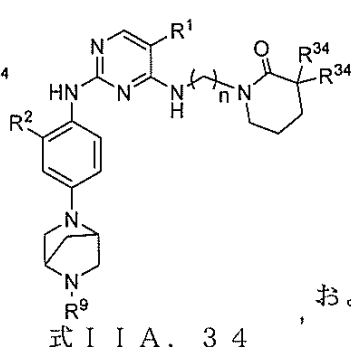
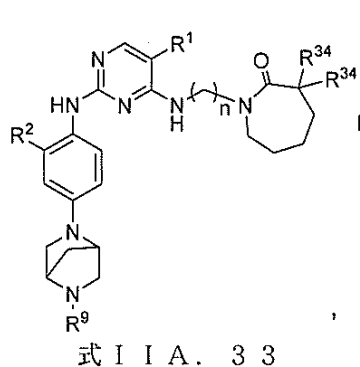
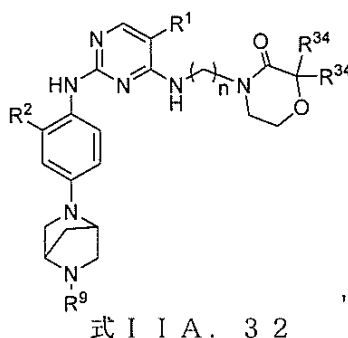
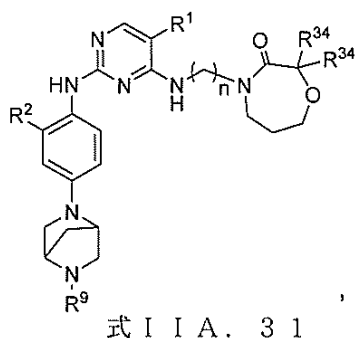
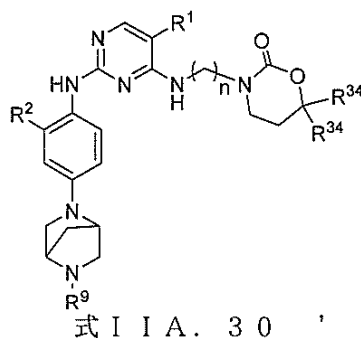
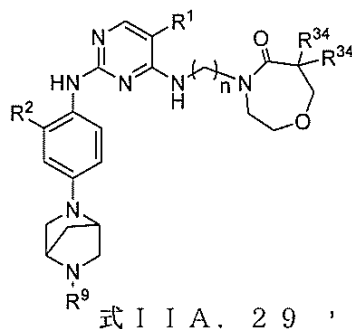
【0089】

いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R⁶の各発生は、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₄シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R⁶の各発生は、独立して、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₄シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hで

あり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

【0090】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化26】



式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブromo、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、 H 、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブromoであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブromoであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、

Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

10

【0093】

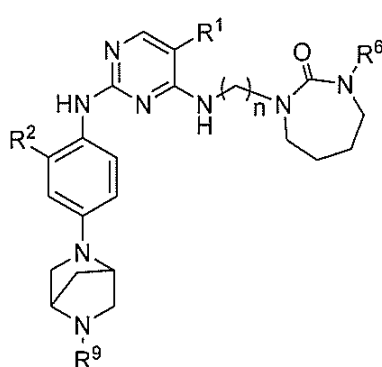
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

【0094】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下から選択される式によって表され、

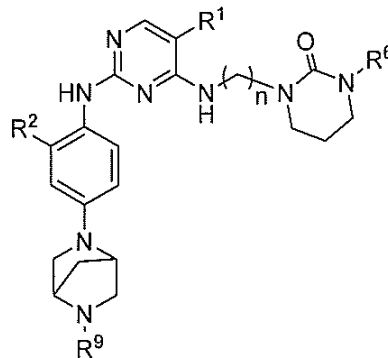
20

【化27】



式 I I A. 36

および



式 I I A. 37'

30

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0095】

40

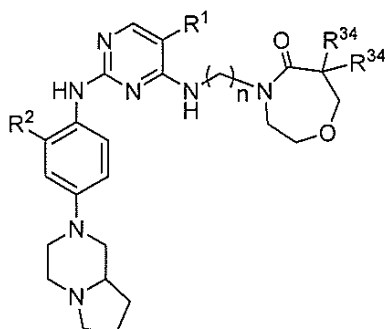
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6

50

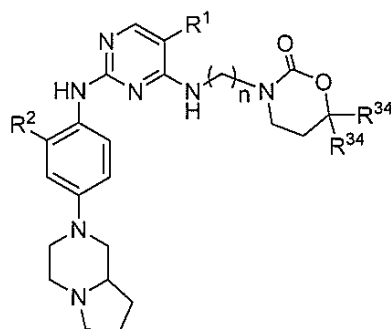
の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0096】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化28】

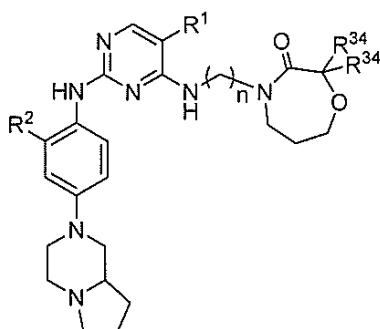


式IIA. 38 ,

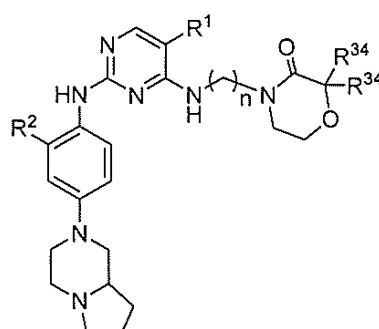


式IIA. 39

10

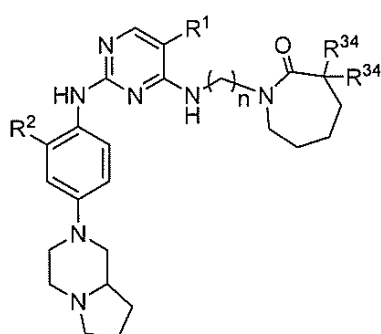


式IIA. 40 ,

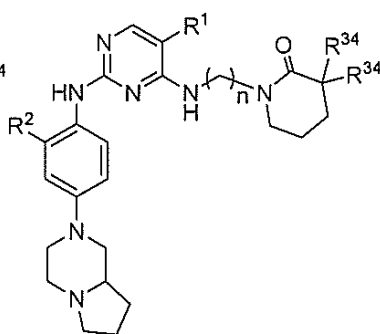


式IIA. 41 ,

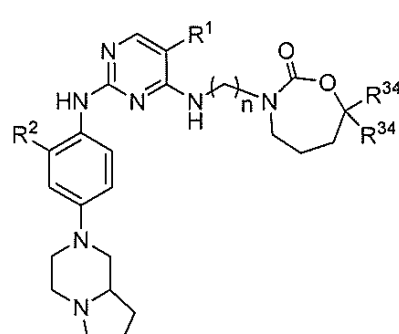
20



式IIA. 42 ,



式IIA. 43 , および



式IIA. 44

30

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、H、 C_1-C_2 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、

50

R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

10

【0099】

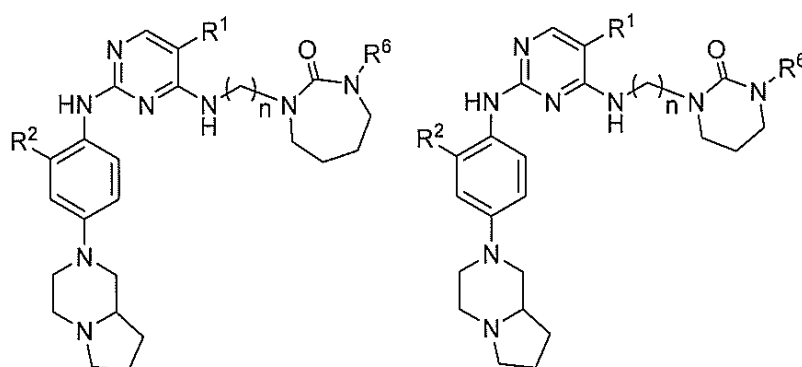
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0100】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

20

【化29】



式 I I A. 45 および 式 I I A. 46 ;

30

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

【0101】

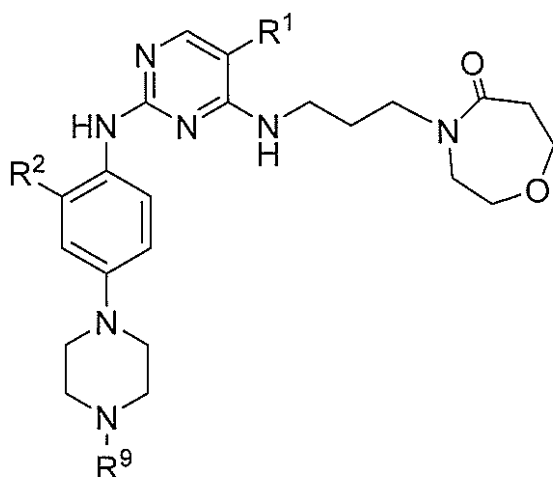
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

40

【0102】

50

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、
【化 3 0】

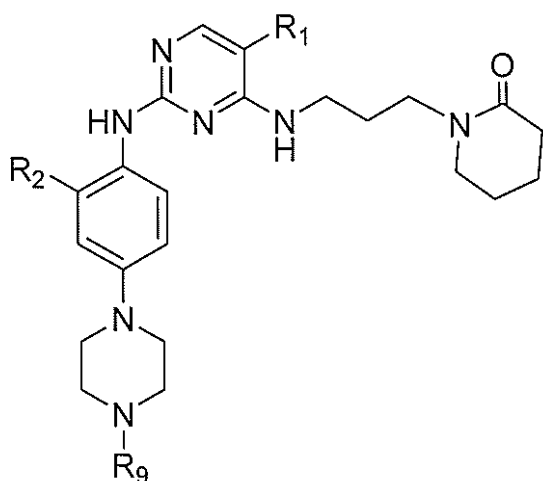


式 I I A. 2 - A

式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモであり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。

【0103】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、
【化 3 1】



式 I I A. 7 - A

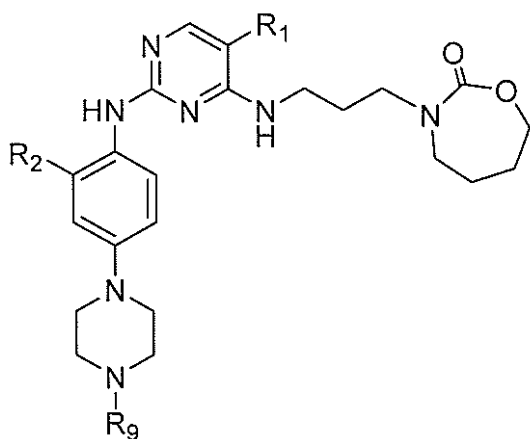
式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモであり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。

10

【0104】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、

【化32】



20

式 I I A. 8 - A

30

式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモであり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。

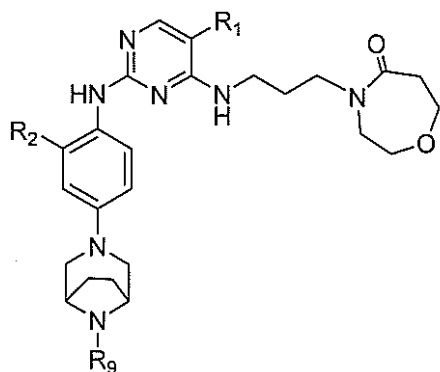
40

【0105】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、

50

【化 3 3】



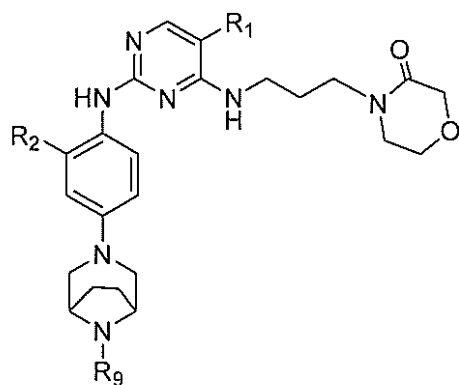
式 I I A. 1 1 - A

式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモであり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。

【0106】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、

【化 3 4】



式 I I A. 1 4 - A

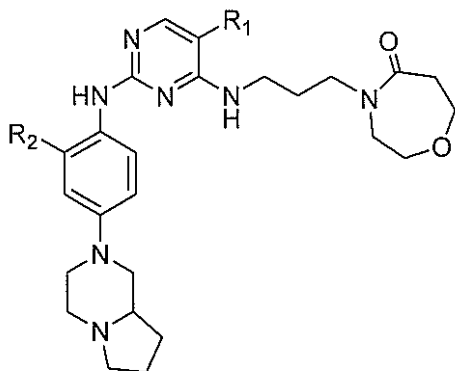
式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキル、H、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモであり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、

およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^9 は、 C_1-C_3 アルキルおよびHから選択される。

【0107】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、

【化35】



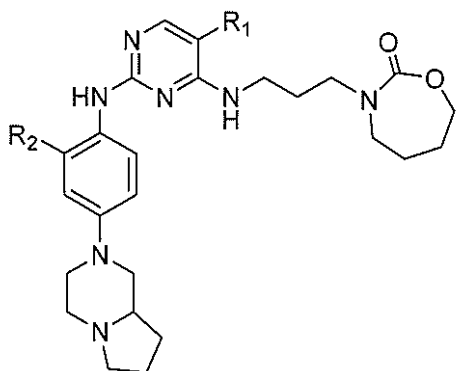
式IIA. 38-A

式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモであり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_2H であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、

【化36】



式IIA. 44-A

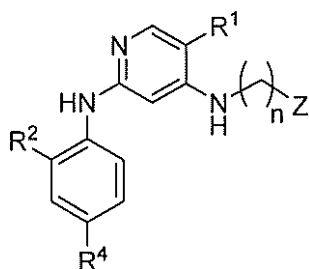
式中、 R^1 は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ブロモであり、 R^2 は、 C_1-C_2 アルキル、 C_3

—C₄シクロアルキル、ブromo、およびクロロからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R¹は、CF₂Hであり、R²は、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブromo、およびクロロからなる群から選択される。

【0109】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下の式によって表され、

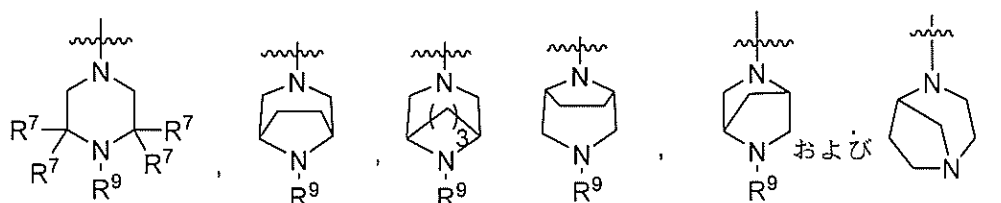
【化37】



式 I I I

またはその薬学的に許容可能な塩であり、式中、nは、2、3、または4であり、R¹は、ハロゲン、シアノ、C₁—C₅アルキル、およびC₃—C₅シクロアルキルからなる群から選択され、各C₁—C₅アルキルおよびC₃—C₅シクロアルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意で置換されてもよく、R²は、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R⁴は、以下からなる群から選択され、

【化38】



R⁶およびR⁹の各発生は、独立して、H、C₁—C₆アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、C(=O)R⁵、SO₂R⁵、およびDからなる群から選択され、各C₁—C₆アルキルおよびC₃—C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁵の各発生は、独立して、H、C₁—C₆アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、各C₁—C₆アルキルおよびC₃—C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、R⁷の各発生は、独立して、H、C₁—C₆アルキル、およびC₃—C₆シクロアルキルからなる群から選択され、各C₁—C₆アルキルおよびC₃—C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つのR⁷が、それらが結合している原子と一緒に結合してオキソを形成し、Dは、少なくとも1つの窒素有し、任意で追加の環窒素または酸素を有するC—結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルから選択され、Dは、R⁷によって1つ以上の利用可能な炭素上で任意に置換されていてもよく、またR⁹によって利用可能な窒素上で任意に置換されていてもよく、Zは、以下からなる群から選択され、

10

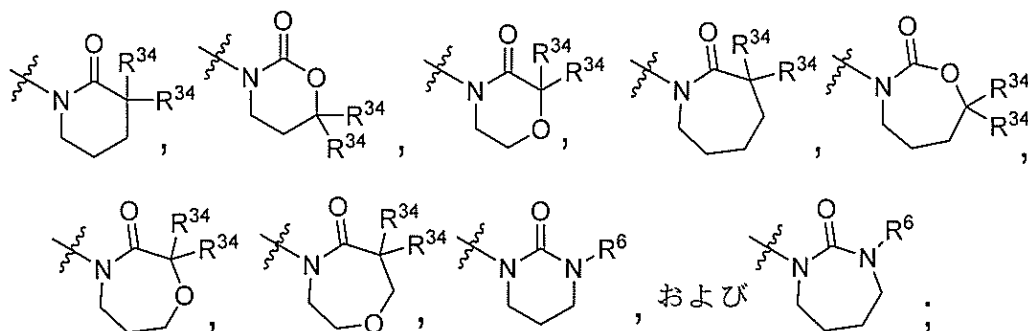
20

30

40

50

【化 3 9】



10

R³⁴の各発生は、独立して、HおよびR³⁶から選択され、R³⁶の各発生は、独立して、C₁–C₆アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルから選択され、各C₁–C₅アルキルおよびC₃–C₆シクロアルキルは、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよく、または2つのR³⁶が、それらが結合している炭素と一緒に結合してC₃–C₆シクロアルキルを形成する。

【0110】

いくつかの実施形態では、R¹は、ハロゲン、C₁–C₅アルキル、およびC₃–C₅シクロアルキルからなる群から選択され、C₁–C₅アルキルは、1、2、または3つの発生のフッ素、およびC₃–C₅シクロアルキルによって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R¹は、CF₃である。いくつかの実施形態では、R¹は、CF₂Hである。いくつかの実施形態では、R¹は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R¹は、ブromoである。いくつかの実施形態では、R¹は、シクロプロピルである。

20

【0111】

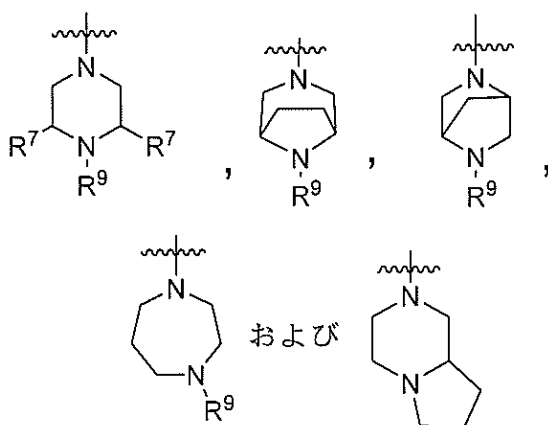
いくつかの実施形態では、R²は、H、C₃–C₄シクロアルキル、C₁–C₅アルキル、およびハロゲンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R²は、C₁–C₂アルキル、C₃–C₄シクロアルキル、ブromo、およびクロロからなる群から選択される。

【0112】

いくつかの実施形態では、R⁴は、以下からなる群から選択される。

30

【化 4 0】



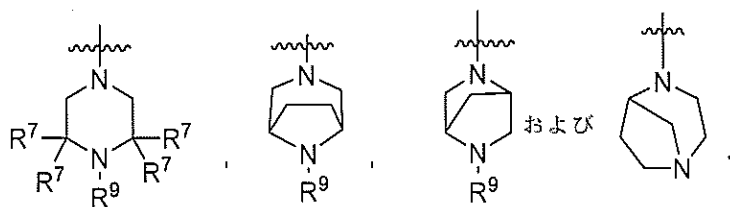
40

【0113】

いくつかの実施形態では、R⁴は、以下からなる群から選択される。

50

【化 4 1】



10

【0114】

いくつかの実施形態では、各 R^6 および R^9 は、独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、および C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、 C_1-C_6 アルキルおよび C_3-C_6 シクロアルキルの各々は、1つ以上の独立の発生のフッ素によって任意に置換されている。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、 H である。

【0116】

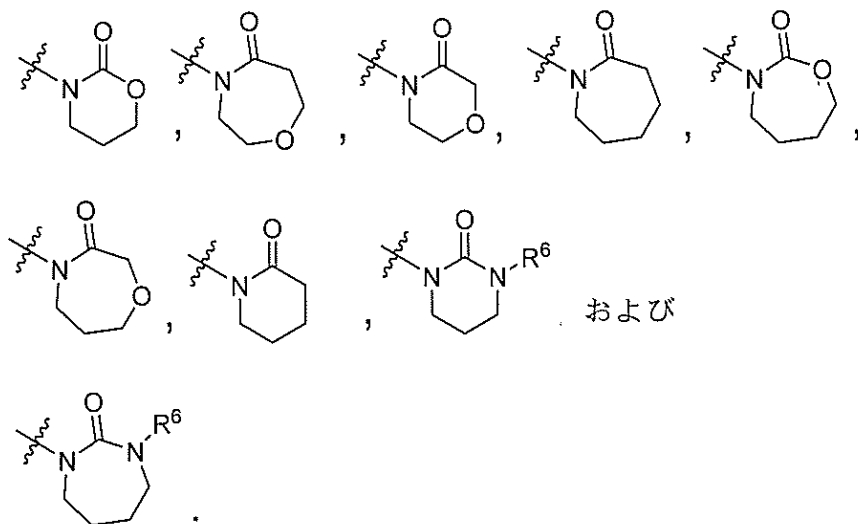
いくつかの実施形態では、 $R^{3,4}$ は、 H および C_1-C_5 アルキルからなる群から選択され、 C_1-C_5 アルキルは、1、2、または3つの独立の発生のフッ素によって任意に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、2つの $R^{3,4}$ は、それらが結合している炭素と一緒に結合して C_3-C_6 シクロアルキルを形成する。

20

【0117】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下からなる群から選択される。

【化 4 2】



30

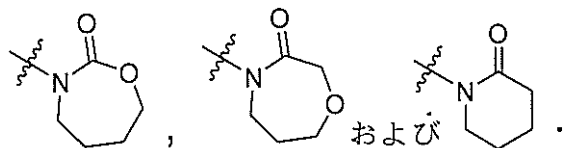
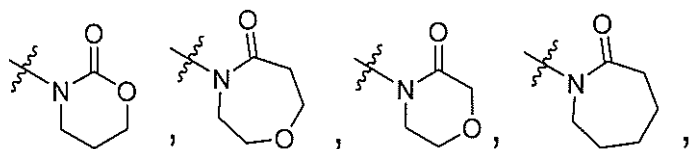
【0118】

いくつかの実施形態では、 Z は、以下からなる群から選択される。

40

50

【化 4 3】



10

【 0 1 1 9】

いくつかの実施形態では、 n は、3である。

【 0 1 2 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、

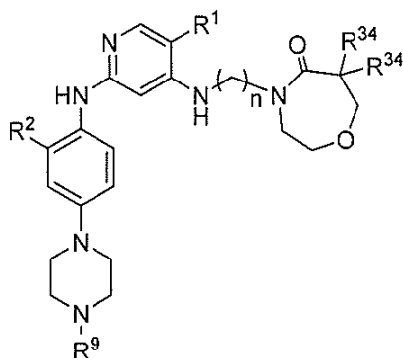
20

30

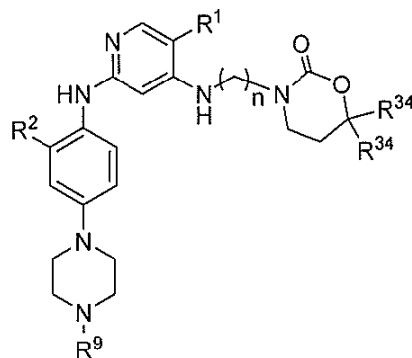
40

50

【化 4 4】

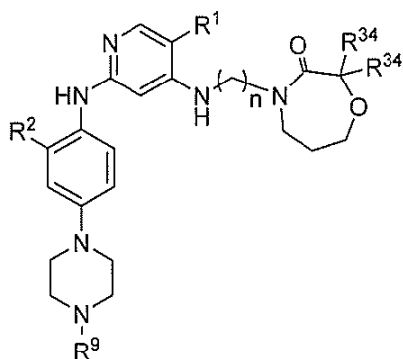


式 IIIA. 2 ,

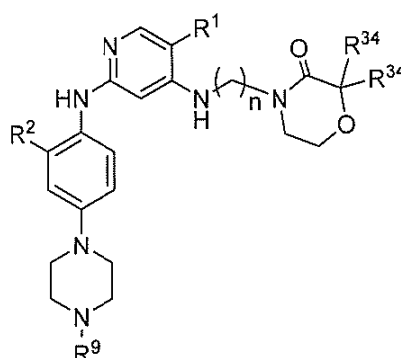


式 IIIA. 3

10

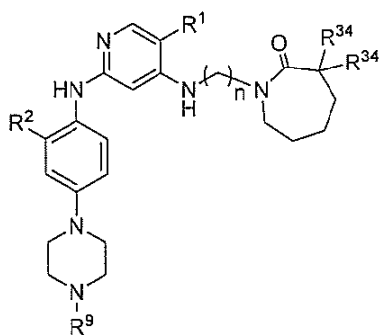


式 IIIA. 4 ,

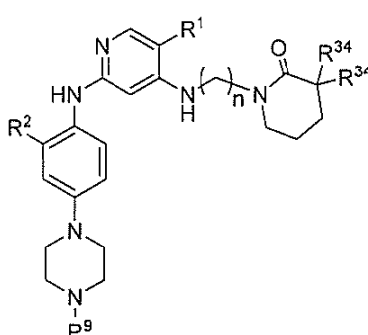


式 IIIA. 5

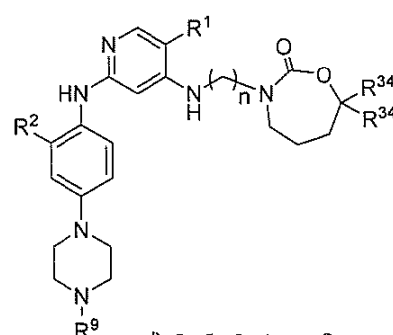
20



式 IIIA. 6 ,



式 IIIA. 7 ,



式 IIIA. 8

30

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、 H 、 C_1-C_2 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

40

【0121】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、

50

Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

【0122】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

10

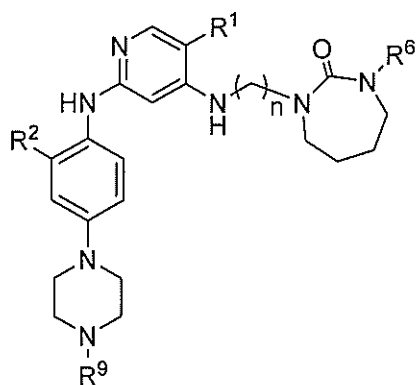
【0123】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

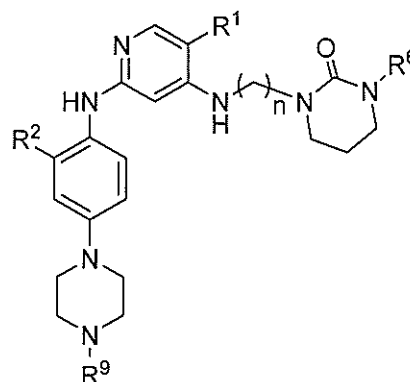
【0124】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化45】

20



式IIIA. 9 および



式IIIA. 10

30

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

40

【0125】

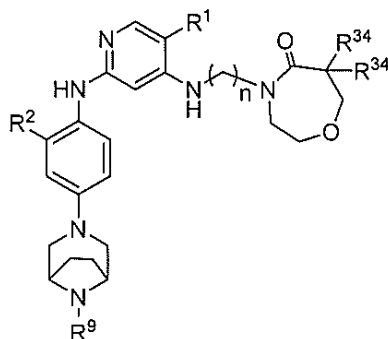
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。い

50

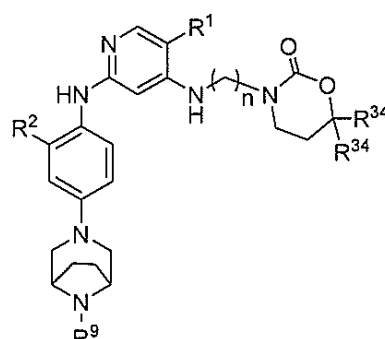
くつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0126】

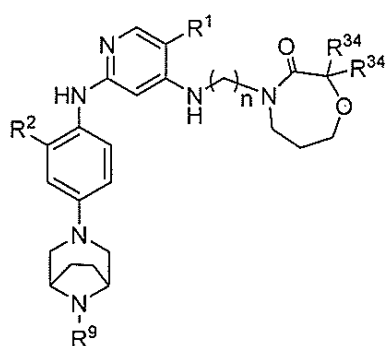
いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化46】



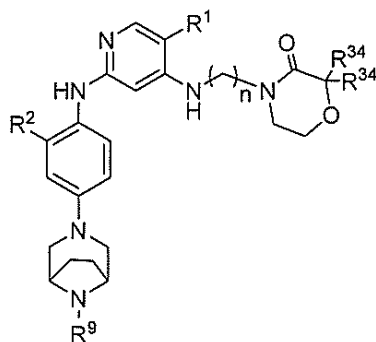
式 I I I A. 1 1 ,



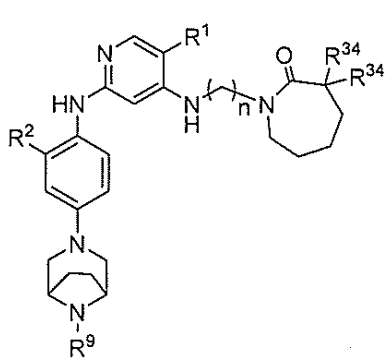
式 I I I A. 1 2 ,



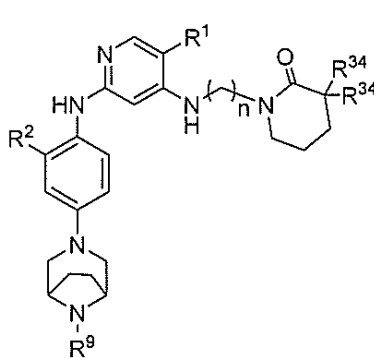
式 I I I A. 1 3 ,



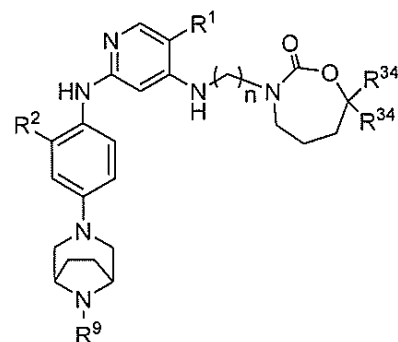
式 I I I A. 1 4 ,



式 I I I A. 1 5 ,



式 I I I A. 1 6 , および



式 I I I A. 1 7

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、 H 、 C_1-C_2 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0127】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生はブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0128】

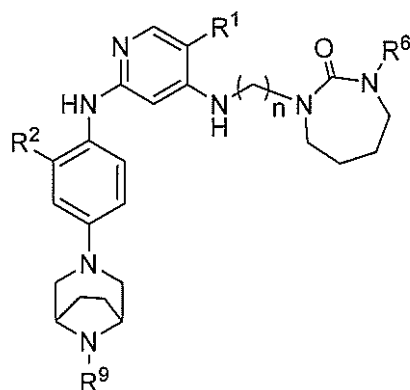
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0129】

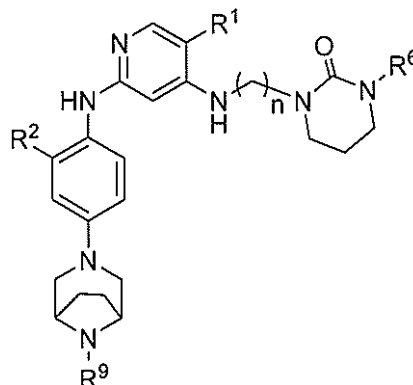
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0130】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化47】



式IIIA. 18 , および



式IIIA. 19

式中、 R^1 の各発生は、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から独立して選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

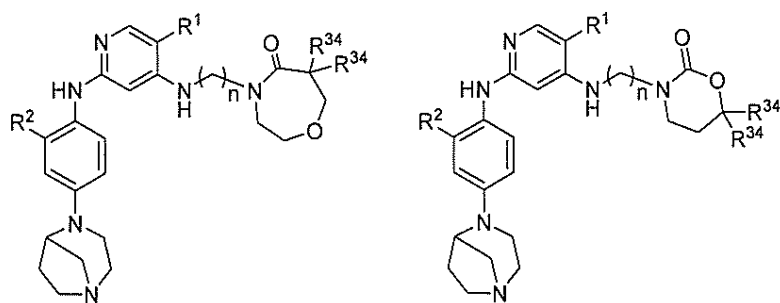
【0131】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して

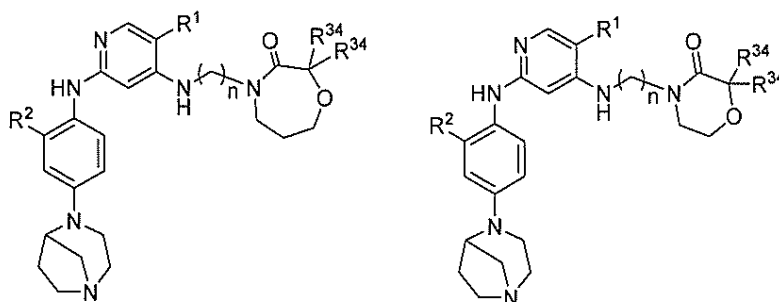
、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0132】

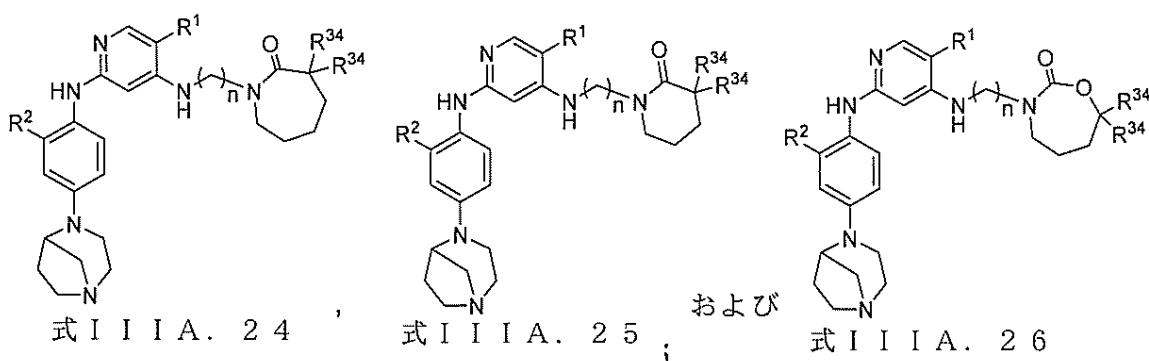
いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化48】



式 I I I A. 20 , 式 I I I A. 21



式 I I I A. 22 , 式 I I I A. 23



式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、 H 、 C_1

—C₂アルキル、およびC₃—C₅シクロアルキルからなる群から選択され、nは、3である。

【0133】

いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、HおよびC₁—C₂アルキルからなる群から選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各R^{3 4}は、Hであり、nは、3である。

【0134】

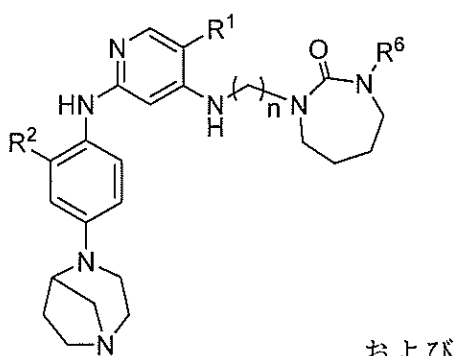
いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、HおよびC₁—C₂アルキルからなる群から選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各R^{3 4}は、Hであり、nは、3である。

【0135】

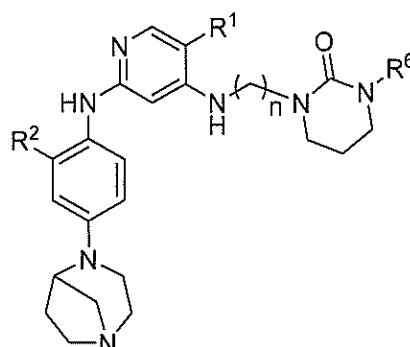
いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R^{3 4}の各発生は、独立して、HおよびC₁—C₂アルキルからなる群から選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₂Hであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各R^{3 4}は、Hであり、nは、3である。

【0136】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化49】



式 I I I A. 25



および

式 I I I A. 26

式中、R¹の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、CF₃、CF₂H、およびシクロプロピルからなる群から選択され、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、R⁶の各発生は、独立して、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₄シクロアルキルから選択され、nは、3である。

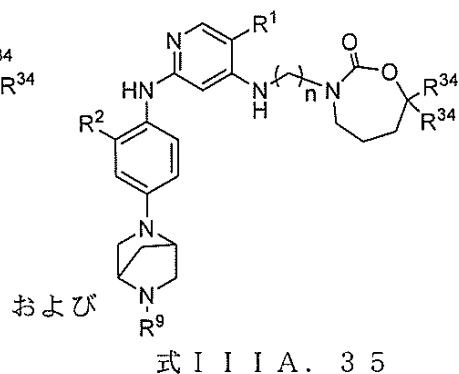
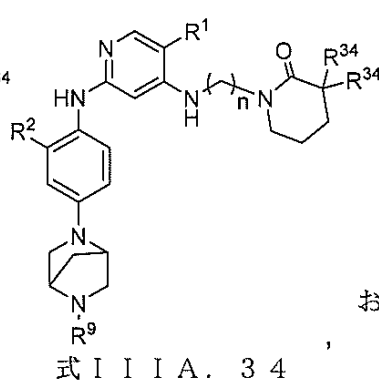
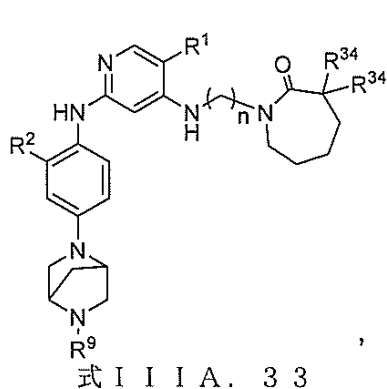
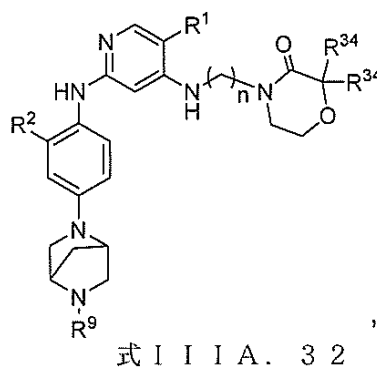
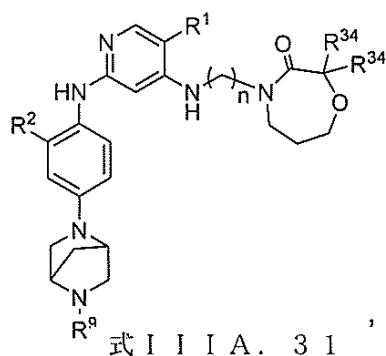
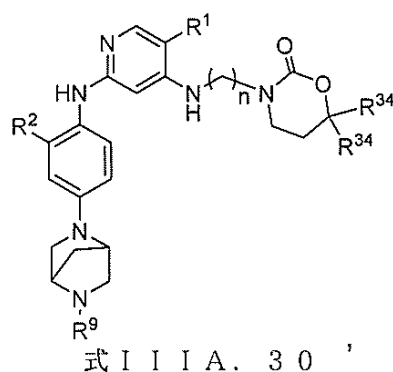
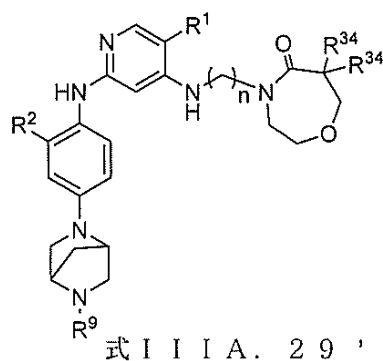
【0137】

いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、ブロモであり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R⁶の各発生は、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₄シクロアルキルから選択され、nは、3である。いくつかの実施形態では、R¹の各発生は、CF₃であり、R²の各発生は、独立して、C₁—C₂アルキル、C₃—C₄シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、R⁶の各発生は、独立して、C₁—C₃アルキルおよびC₃—C₄シクロアルキル

から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

【0138】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化50】



式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブromo、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、 H 、 C_1-C_2 アルキルおよび C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブromoであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、 H および C_1-C_3 アルキルから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、 H および C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実

施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

10

【0141】

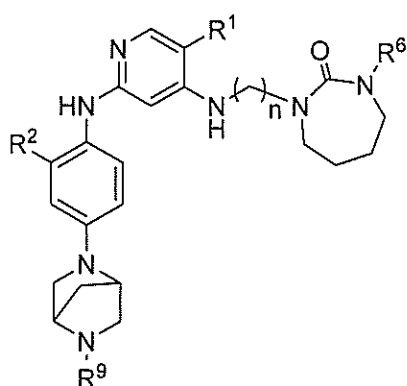
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され； R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 $R^{3,4}$ の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、各 $R^{3,4}$ は、Hであり、 n は、3である。

20

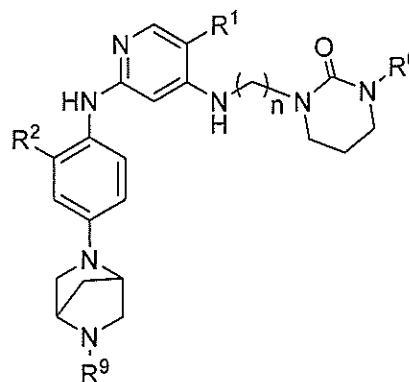
【0142】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下から選択される式によって表され、

【化51】



式 I I I A. 36 および



式 I I I A. 37 ,

30

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

40

【0143】

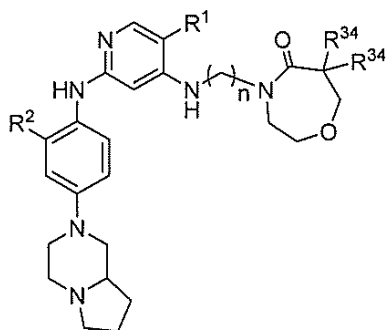
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各

50

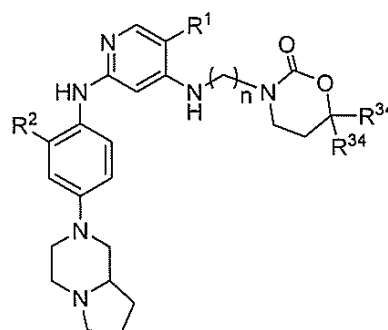
発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルからなる群から選択され、 R^9 の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_3 アルキルから選択され、 n は、3である。

【0144】

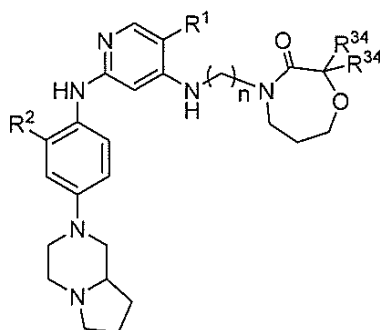
いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化52】



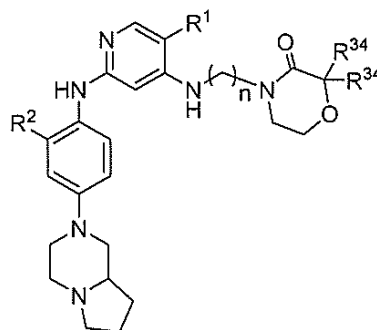
式 I I I A. 38 ,



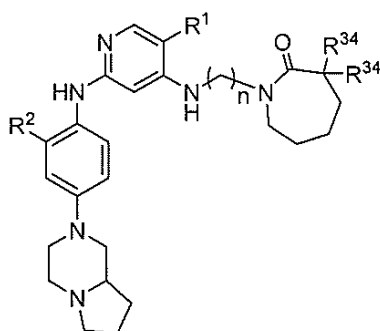
式 I I I A. 39



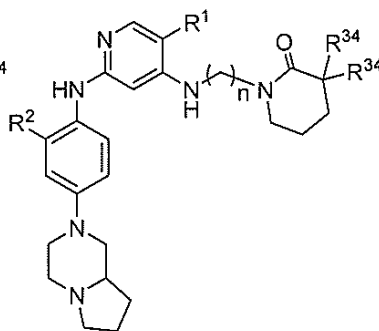
式 I I I A. 40 ,



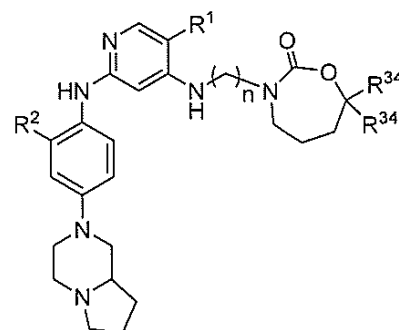
式 I I I A. 41



式 I I I A. 42



式 I I I A. 43 , および



式 I I I A. 44

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^{34} の各発生は、H、 C_1-C_2 アルキル、および C_3-C_5 シクロアルキルからなる群から選択され、 n は、3である。

【0145】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0146】

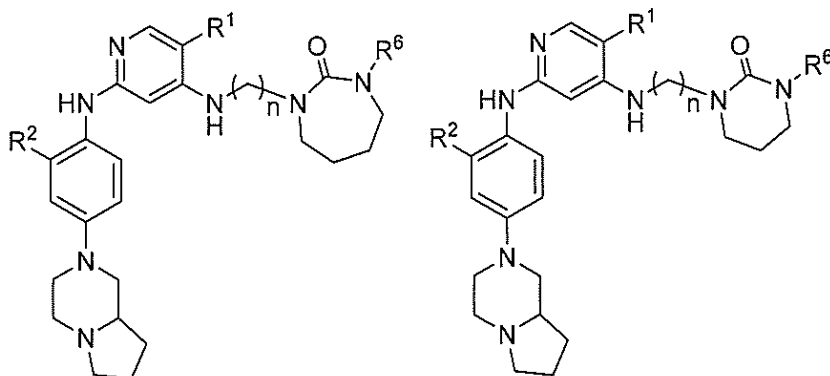
いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^{34} の各発生は、独立して、Hおよび C_1-C_2 アルキルからなる群から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、各 R^{34} は、Hであり、 n は、3である。

【0148】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される式によって表され、
【化53】



式 I I I A. 45 および 式 I I I A. 46

式中、 R^1 の各発生は、独立して、ブロモ、クロロ、 CF_3 、 CF_2H 、およびシクロプロピルからなる群から選択され、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、ブロモであり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_3 であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブロモ、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキル

から選択され、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 R^1 の各発生は、 CF_2H であり、 R^2 の各発生は、独立して、 C_1-C_2 アルキル、 C_3-C_4 シクロアルキル、ブromo、およびクロロから選択され、 R^6 の各発生は、独立して、 C_1-C_3 アルキルおよび C_3-C_4 シクロアルキルから選択され、 n は、3である。

一実施形態では、本明細書に記載されるのは以下の群から選択される化合物であり、1-(3-(5-ブromo-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-メチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-クロロ-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-クロロ-2-(2-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、(R)-1-(3-エチル-4-(4-(3-(2-オキソピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピロリジン-3-カルボニトリル、1-(3-(2-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-2-メチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-ブromo-2-(2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-エチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-シクロプロピル-4-(4-(3-(2-オキソピペリジン-1-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチルピペラジン-2-オン、1-(3-(5-ブromo-2-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-クロロ-2-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)

10

20

30

40

50

プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-クロロ-2-(2-メチル-4-
 -(ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピ
 ル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-
 -イル) -2-シクロプロピルフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミ
 ジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(5-クロロ
 -2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピ
 リミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、(S)-1-(3-エ
 チル-4-(4-(3-(2-オキソピペリジン-1-イル) プロピル) アミノ) -5-
 (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) ピロリジン-3-
 カルボニトリル、1-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチル
 ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)
 ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-イソプロピルピペラジン-1-
 -イル) -2-メチルフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-
 -イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-イソプロ
 ピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフル
 オロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(
 3-(2-(4-(4-シクロブチルピペラジン-1-イル) -2-メチルフェニル
) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピ
 ペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-
 メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ
) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン
 -2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-エチルピペラジン
 -1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)
 アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(
 ピペリジン-4-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-
 4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(1
 , 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミ
 ジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-
 エチル-4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-
 (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-
 オン、1-(3-(2-(4-(4-エチルピペラジン-1-イル) -2-イソプロ
 ピルフェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ)
 プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-エチル-1, 4-
 ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-
 4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-メチ
 ル-6-モルホリノピリジン-3-イル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミ
 ジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、3-(3-(2-(2-
 エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフ
 ルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-
 オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-
 -イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミ
 ノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-クロロ-2-(
 (2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン
 -4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-
 ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) ア
 ミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサジナン-2-オン、
 3-(3-(5-シクロプロピル-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン
 -1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-
 オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(ピペラジン-1-
 -イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ

10

20

30

40

50

) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロ
 ピル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル
) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-
 (3-(5-プロモ-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-
 イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキ
 サジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-メチル-4-(ピペラジン-1-イル
) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
 ロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-
 ((1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-
 イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ
) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、rac-(R)-3-(3-(2-
 ((2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル
) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
 ロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、rac-(R)-3-(3-(2-(2-
 シクロプロピル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-
 イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ
) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-エチル-
 4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリ
 フルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-
 2-オン、3-(3-(2-(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル
) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
 ロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピ
 ル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロ
 メチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) モルホリン-3-オン、1-(3-
 ((2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)
 アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼ
 パン-2-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-モルホリノフェニル) アミノ
) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-
 オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-モルホリノ
 フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロ
 ピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル
 -4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(トリフルオロメチ

10

20

30

ル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-
 (3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)
 アミノ) - 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1
 , 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(5-クロロ-2-(2-シクロプロピ
 ル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル
) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(5-クロロ-
 2-(2-エチル-4-モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ
) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(5-クロロ-2-(2-
 エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-
 4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(5-
 クロロ-2-(2-シクロプロピル-4-モルホリノフェニル) アミノ) ピリミジン-
 4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-
 ((4-(4-エチルピペラジン-1-イル)-2-イソプロピルフェニル) アミノ) -
 5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキ
 サゼパン-3-オン、4-(3-(5-シクロプロピル-2-(2-エチル-4-(
 4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)

40

50

プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロ
 ピル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)
 ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(
 3-(2-(2-エチル-4-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェ
 ニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル
)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-エチル-5-フルオ
 ロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロ
 メチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン
 、4-(3-(5-ブromo-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジ
 ン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-
 -オキサゼパン-3-オン、4-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-
 -メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プ
 ロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(5-ブromo-2-(2-
 イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジ
 ン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-
 -(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-
 (トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサ
 ゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-
 -イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミ
 ノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-シクロ
 プロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフ
 ルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-
 オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-モルホリノフェニル)アミノ)-
 5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-
 オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-モルホリノフェニル)
)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-
 1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(4-エチルピペラジン
 -1-イル)-2-イソプロピルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリ
 ミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-
 -(2-(2-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリ
 フルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン
 -5-オン、4-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラ
 ジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,
 4-オキサゼパン-5-オン、rac-4-(3-(2-(4-(1R, 4R)-
 2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)-2-メチルフェニ
 ル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)
 -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メ
 チル-1, 4-ジアゼパン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)
)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-
 (3-(5-クロロ-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)
 フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン
 -5-オン、4-(3-(5-ブromo-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチ
 ルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル
)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(5-クロロ-2-(2-シクロ
 プロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-
 -イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(5-シ
 クロプロピル-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)
)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オ
 ン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミ
 ノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4

10

20

30

40

50

-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-5-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(5-ブromo-2-(2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(5-クロロ-2-(2-イソプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(5-クロロ-2-(2-シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、rac-(R)-4-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、1-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-メチル-6-モルホリノピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(5-クロロ-2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(5-シクロプロピル-2-(4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-5, 5-ジメチルピロリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピロリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピロリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピロリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(2-(4-

10

20

30

40

50

エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(4-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、(R)-4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]

10

ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(2-(2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(4-エチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-4-(3-(5-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(1R,4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、(S)-2-(4-(3-エチル-4-(4-(3-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチルピペラジン-2-イル)アセトニトリル、(R)-2-(4-(3-エチル-4-(4-(3-(2-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)-1-メチルピペラジン-2-イル)

20

30

40

50

アセトニトリル、(S)-2-(1-メチル-4-(3-メチル-4-((4-(3-
 (5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-2-イル)アセト
 ニトリル、(R)-2-(1-メチル-4-(3-メチル-4-((4-(3-(5-
 オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメ
 チル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリ
 ル、4-(3-((5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチル
 ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)
 -1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-((5-(ジフルオロメチル)-2-(
 (2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン
 -4-イル)アミノ)プロピル)-1, 3-オキサジナン-2-オン、2-((2-エチ
 ル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-4-((3-(2-
 オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル)プロピル)アミノ)ピリミジン-5-カルボ
 ニトリル、4-(3-((2-((2-エチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル
)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プ
 ロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-エチル-4-
 ((1R, 5S)-3-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-
 イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ
)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-エチル-
 4-(9-メチル-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)フェニル
)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-
 1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-エチル-4-(3-メチ
 ル-3, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)フェニル)アミノ)-5-
 (トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサ
 ゼパン-5-オン、(S)-4-(3-((2-((4-(3-(ジメチルアミノ)ピロ
 リジン-1-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリ
 ミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、(R)-4-
 (3-((2-((4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-エチ
 ルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プ
 ロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-エチル-4-
 (1-メチルピロリジン-3-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)
 ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(
 3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ア
 ミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,
 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-(エチル-d)-4-(4-
 メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリ
 ミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-
 ((2-((2-(エチル-d)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル
)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-
 1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((4-(4-メチルピペラジン
 -1-イル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)フェニル)アミノ)-5-(ト
 リフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン
 -5-オン、4-(3-((2-((2-(1, 1-ジフルオロエチル)-4-(4-メ
 チルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジ
 ン-4-イル)アミノ)プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、5-(4-メチ
 ルピペラジン-1-イル)-2-((4-((3-(5-オキソ-1, 4-オキサゼパン
 -4-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)
 アミノ)ベンゾニトリル、2-メチル-2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)
 -2-((4-((3-(5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル)プロピル)ア
 ミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)プロパ

10

20

30

40

50

ニトリル、2-(5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-((4-((3-(5-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェニル)アセトニトリル、4-(3-((2-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-(ジフルオロメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、1-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3-メチルテトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、3-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサゼパン-2-オン、3-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサゼパン-2-オン、1-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-2-オン、1-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-4-メチル-1,4-ジアゼパン-2-オン、4-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン、1-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3-メチル-1,3-ジアゼパン-2-オン、1-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メ

10

20

30

40

チルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-3-メチル-1,3-ジアゼパン-2-オン、3-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-((5-(ジフルオロメチル)-2-((2-エチル-4-((1R,5S)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.

50

1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)
) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-
 -(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-
 -イル) フェニル) アミノ) - 5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ)
) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-(ジフルオロメチル)
) - 2-(2-エチル-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシク
 ロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミ
 ノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(5-(ジフルオロメ
 チル) - 2-(2-エチル-4-(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザビシク
 ロ[2.2.1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) ア
 ミノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、(R)-3-(3-(5-(ジ
 フルオロメチル) - 2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a] ピラ
 ジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル
) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、(S)-3-(3-(5-(ジフルオロメチル)
) - 2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a] ピラジン-2(1H)
) -イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オ
 キサジナン-2-オン、3-(3-(5-(ジフルオロメチル) - 2-(2-エチル
 -4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プ
 ロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピ
 ル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(ジフルオロメチル) ピリ
 ミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサジナン-2-オン、1-(3-
 -(5-(ジフルオロメチル) - 2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-
 -イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 3-メチルテ
 トラヒドロピリミジン-2(1H)-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル
 -4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(ジフルオロメチル)
) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 3-メチルテトラヒドロピリミジン-
 2(1H)-オン、4-(3-(5-(ジフルオロメチル) - 2-(2-エチル-4-
 -(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミ
 ノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-シクロ
 プロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 5-(ジフル
 オロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-3-
 オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-
 -イル) フェニル) アミノ) - 5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ)
 プロピル) - 1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(5-(ジフルオロメチル)
) - 2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)
 ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1, 3-オキサゼパン-2-オン、3-(
 3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニ
 ル) アミノ) - 5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -
 1, 3-オキサゼパン-2-オン、1-(3-(5-(ジフルオロメチル) - 2-(
 (2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-
 4-イル) アミノ) プロピル) - 4-メチル-1, 4-ジアゼパン-2-オン、1-(3-
 -(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)
) アミノ) - 5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 4-
 -メチル-1, 4-ジアゼパン-2-オン、4-(3-(5-(ジフルオロメチル) -
 2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリ
 ミジン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1-メチル-1, 4-ジアゼパン-5-オン、
 4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル)
) アミノ) - 5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピ
 ル) - 1-メチル-1, 4-ジアゼパン-5-オン、1-(3-(5-(ジフルオロメ
 チル) - 2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミ

10

20

30

40

50

ノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -3-メチル-1, 3-ジアゼパン-2-
 オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-
 イル) フェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ
) プロピル) -3-メチル-1, 3-ジアゼパン-2-オン、2-(2-シクロプロピ
 ル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-
 オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボ
 ニトリル、2-(2-シクロプロピル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-
 ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-
 (2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-
 カルボニトリル、2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジ
 アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-
 オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カル
 ボニトリル、2-(2-エチル-4-(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジア
 ザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-
 オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カル
 ボニトリル、2-(2-エチル-4-(1R, 4R)-5-メチル-2, 5-ジアザ
 ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-
 オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボ
 ニトリル、(R)-2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラ
 ジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-オキソ-1, 3-オ
 キサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、(S)-
 2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-
 イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イ
 ル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-エチル-4-(
 ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-オキソ-1, 3-オキ
 サジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-
 シクロプロピル-4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-
 オキソ-1, 3-オキサジナン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カル
 ボニトリル、2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル
) アミノ)-4-(3-(3-メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)
)-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-シクロプ
 ロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(3-
 メチル-2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル) プロピル) アミノ
) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン
 -1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(3-オキソ-1, 4-オキサゼパン-
 4-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-シクロプ
 ロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(3-
 オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カル
 ボニトリル、2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)
 フェニル) アミノ)-4-(3-(5-オキソ-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プ
 ロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(2-エチル-4-(4-メ
 チルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(2-オキソ-1, 3-
 オキサゼパン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(
 (2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-
 4-(3-(2-オキソ-1, 3-オキサゼパン-3-イル) プロピル) アミノ) ピリ
 ミジン-5-カルボニトリル、2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジ
 ン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-(4-メチル-2-オキソ-1, 4-
 ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-(
 (2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-4-(3-
 -(4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -4-((3-(4-メチル-7-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -4-((3-(3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、2-((2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -4-((3-(3-メチル-2-オキソ-1, 3-ジアゼパン-1-イル) プロピル) アミノ) ピリミジン-5-カルボニトリル、1-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、1-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン、3-(3-((2-((2-エチル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-ジメチル-1, 3-オキサジナン-2-オン、4-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((2-((2-シクロプロピル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) -5-

10

20

- (ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((5-(ジフルオロメチル) -2-((2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-((5-(ジフルオロメチル) -2-((2-エチル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-((2-((2-エチル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-((5-(ジフルオロメチル) -2-((2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-((2-((2-エチル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 4-オキサゼパン-3-オン、3-(3-((5-(ジフルオロメチル) -2-((2-エチル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサゼパン-2-オン、3-(3-((2-((2-エチル-4-((1R, 5S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -1, 3-オキサゼパン-2-オン、4-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-((2-((2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -5-(トリフルオロメチル) ピリ

30

40

50

ミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -6, 6-ジメチル-1, 3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-2, 2-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-2, 2-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-6, 6-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、8-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-5-オキサ-8-アザスピロ[2.6]ノナン-9-オン、4-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-6, 6-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(5-(ジフルオロメチル)-2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-6, 6-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-6, 6-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル) アミノ)-5-(ジフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-6, 6-ジメチル-1, 4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-3, 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(1R, 5S)-8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-3, 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(1, 4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-3, 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)-3, 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ

10

20

30

40

50

ン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル
) アミノ) プロピル) アゼチジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-エチル-4-
 (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル)
 アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) -3
 , 3-ジメチルアゼチジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-エチル-4- (5-
 メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミノ
) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン
 -2-オン、1- (3- ((5- (ジフルオロメチル) -2- ((2-エチル-4- (5-
 メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) アミ
 ノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1- (3- ((10
 2- ((2-エチル-4- (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ
 ン-2-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル
) アミノ) プロピル) -3, 3-ジメチルピロリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((20
 (2-エチル-4- ((1 R, 5 S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2.
 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン
 -4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1- (3- ((5- (ジフルオ
 ロメチル) -2- ((2-エチル-4- ((1 R, 5 S) -8-メチル-3, 8-ジアザ
 ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル
) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-エチル-4-
 ((1 R, 5 S) -8-メチル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3- 30
 イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ
) プロピル) -3, 3-ジメチルピロリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((4- (40
 1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル) ア
 ミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリ
 ジン-2-オン、1- (3- ((2- ((4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1]
 オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル) アミノ) -5- (ジフルオロメチル) ピリ
 ミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((50
 4- (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-エチルフェニ
 ル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)
 -3, 3-ジメチルピロリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-エチル-4- (30
 ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル) フェニル) アミノ) -
 5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2
 -オン、1- (3- ((5- (ジフルオロメチル) -2- ((2-エチル-4- (ヘキサ
 ヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル) フェニル) アミノ) ピリミジ
 ン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((2-
 エチル-4- (ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル) フェニ
 ル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル)
 -3, 3-ジメチルピロリジン-2-オン、1- (3- ((5-クロロ-2- ((2-エ
 チル-4- (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)
 フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、 40
 1- (3- ((5-クロロ-2- ((2-エチル-4- ((1 R, 5 S) -8-メチル-
 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) フェニル) アミノ) ピリミ
 ジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1- (3- ((2- ((4-
 (1, 4-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-4-イル) -2-エチルフェニル
) アミノ) -5-クロロピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オ
 ン、1- (3- ((5-クロロ-2- ((2-エチル-4- (ヘキサヒドロピロロ [1,
 2-a] ピラジン-2 (1 H) -イル) フェニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミ
 ノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1- (3- ((5-プロモ-2- ((2-エチル
 -4- (5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェ
 ニル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピロリジン-2-オン、1-

10

20

30

40

50

(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(1R,5S)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-

4-イル)アミノ)プロピル)ピロリジン-2-オン、1-(3-(2-(4-(1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-4-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-ブromoピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピロリジン-2-オン、1-(3-(5-ブromo-2-(2-エチル-4-(ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピロリジン-2-オン、4-(3-(2-(4-(3-(ジエチルアミノ)プロピル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(3-モルホリノプロピル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-3-オン、3-(3-(2-(2-エチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(ジメチルアミノ)メチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(4-(3-(5-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-イル)プロピル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ベンズアミド、4-(3-(2-(4-(4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-3-オン、(S)-4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(モルホリノメチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、1-(3-(2-(2-エチル-4-(2-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(4-(ジメチルグリシル)ピペラジン-1-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-エチル-4-(3,3,5,5-テトラメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-3-オン、4-(3-(2-(2-シクロプロピル-4-(3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3

10

20

30

40

50

- ((2 - ((2 - エチル - 4 - (3, 3, 4 - トリメチルピペラジン - 1 - イル) フェ
 ニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル
) - 1, 4 - オキサゼパン - 3 - オン、4 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (3,
 3, 4, 5, 5 - ペンタメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリ
 フルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン -
 3 - オン、1 - (3 - ((2 - ((2 - クロロ - 4 - (3, 4 - ジメチルピペラジン - 1
 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミ
 ノ) プロピル) アゼパン - 2 - オン、3 - (3 - ((2 - ((4 - (ヘキサヒドロピロロ
 [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H) - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロ
 メチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 3 - オキサゼパン - 2 - オン、
 4 - (3 - ((2 - ((4 - (ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 2 (1H)
 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ
) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 3 - オン、4 - (3 - ((2 - ((4 - (オクタ
 ヒドロ - 2H - ピリド [1, 2 - a] ピラジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (ト
 リフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン
 - 3 - オン、3 - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル
) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1
 , 3 - オキサゼパン - 2 - オン、4 - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン -
 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミ
 ノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 3 - オン、4 - (3 - ((2 - ((4 - (5 -
 メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) アミノ
) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オ
 キサゼパン - 5 - オン、3 - (3 - ((2 - ((2 - ブロモ - 4 - (4 - メチルピペラジ
 ン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル)
 アミノ) プロピル) - 1, 3 - オキサゼパン - 2 - オン、4 - (3 - ((2 - ((2 - メ
 チル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオ
 ロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 3 - オン
 、4 - (3 - ((2 - ((6 - (5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘ
 プタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジ
 ン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、1 - (3 - ((2
 - ((4 - (1R, 5S) - 8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オク
 タン - 3 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル
) アミノ) プロピル) アゼパン - 2 - オン、1 - (3 - ((2 - ((2 - シクロプロピル
 - 4 - (5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェ
 ニル) アミノ) - 5 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピ
 ロリジン - 2 - オン、4 - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
 - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジ
 ン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、4 - (3 - ((2
 - ((2 - メチル - 4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル
) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1
 , 4 - オキサゼパン - 5 - オン、4 - (3 - ((2 - ((4 - (4 - (ジメチルグリシル
) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン -
 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 4 - オキサゼパン - 5 - オン、3 - (3 - ((2 -
 ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) アミノ) -
 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 3 - オキ
 サジナン - 2 - オン、1 - (3 - ((2 - ((2 - シクロプロピル - 4 - (モルホリノメ
 チル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ)
 プロピル) ピペリジン - 2 - オン、3 - (3 - ((2 - ((2 - エチル - 4 - (2 - (ピ
 ロリジン - 1 - イル) エチル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジ
 ン - 4 - イル) アミノ) プロピル) - 1, 3 - オキサジナン - 2 - オン、3 - (3 - ((

10

20

30

40

50

50

ラジン-1-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、3-(3-(2-(2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,3-オキサジナン-2-オン、3-(3-(2-(2-(2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-6,6-ジメチル-1,3-オキサジナン-2-オン、4-(3-(2-(4-(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、1-(3-(2-(2-(2-シクロプロピル-4-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)ピペリジン-2-オン、4-(3-(2-(4-(3-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)-2-エチルフェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、4-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)アミノ)プロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オン、ならびにこれらの薬学的に許容可能な塩、エナンチオマー、立体異性体、および互変異性体である。

【0150】

治療方法

本明細書に記載される化合物は、それを必要とする患者における障害の治療に有用なオートファジーの阻害剤として作用し得る。障害は、例えば、腫瘍、例えば固形腫瘍であってもよい。障害はまた、がんであってもよい。

【0151】

例示的な障害としてはまた、胃腸間質腫瘍、食道癌、胃癌、黒色腫、神経膠腫、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎癌、肝癌、骨肉腫、多発性骨髄腫、子宮頸癌、骨転移性癌(cancers that are metastatic to bone)、甲状腺乳頭癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌が挙げられる。本明細書に記載される方法によって治療されるがんは、転移性がんであってもよい。

【0152】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、RAS変異によって引き起こされるがんの治療に有用である。いくつかの実施形態では、がんは、KRAS変異によって引き起こされる。いくつかの実施形態では、がんは、TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16、またはSTAG2の変異を含む、腫瘍抑制タンパク質における追加の変異を有する。いくつかの実施形態において、これらの追加の変異は、TP53、PTEN、CDN2A/INK4A、p16、またはSTAG2のうちの1つ以上で発生する。いくつかの実施形態では、がんは、膵管腺癌(PDAC)である。いくつかの実施形態では、がんは、肺癌である。いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸である。

【0153】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞阻害の決定は、オートファジックフラックスのモニタリング、例えば、mCherry/GFP-LC3融合タンパク質のオートファジー介在性クリアランスの阻害のモニタリングによって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞阻害の決定は、p62またはLC-3などのオートファジックタンパク質の蓄積のモニタリングによって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞阻害の決定は、ルシフェラーゼタグ付きLC3

10

20

30

40

50

タンパク質のクリアランスの減少によって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーの細胞阻害の決定は、細胞オートファゴソームの減少をモニタリングすることによって、例えば、オートファゴソームマーカー Cyto-ID を用いた蛍光斑点 (fluorescent puncta) の測定によって決定される。

【0154】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物による U L K キナーゼの細胞阻害は、腫瘍細胞または非腫瘍宿主組織のいずれかにおける A T G 1 3、A T G 1 4、ベクリン 1、または S T I N G を含む細胞性 U L K 基質のリン酸化の阻害によって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物による U L K キナーゼの細胞阻害は、免疫細胞を含む宿主組織において決定される。

10

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーのインビボ阻害は、腫瘍細胞または非腫瘍宿主組織のいずれかにおける A T G 1 3、A T G 1 4、ベクリン 1、または S T I N G を含む細胞性 U L K 基質のリン酸化の阻害によって決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物による U L K キナーゼのインビボ阻害は、免疫細胞を含む宿主組織において決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジックフラックスのインビボ阻害は、そのような U L K 阻害のキネティクスおよび程度をモニタリングするための薬力学モデルとして使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物による U L K キナーゼのインビボ阻害は、担脾臓癌動物において決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物による U L K キナーゼのインビボ阻害は、担肺癌動物において決定される。いくつかの実施形態では、U L K キナーゼのインビボ阻害は、担結腸直腸癌動物において決定される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーのインビボ阻害は、オートファゴソーム形成の阻害をモニタリングすることによる腫瘍細胞、または非腫瘍宿主組織におけるオートファジックフラックスの阻害によって、または p 6 2 もしくは L C - I I I などのオートファジックタンパク質の蓄積によって決定される。いくつかの実施形態では、オートファジーのインビボ阻害は、免疫細胞を含む宿主組織で決定される。いくつかの実施形態では、オートファジックフラックスのインビボ阻害は、このような U L K 阻害のキネティクスおよび程度をモニタリングするための薬力学モデルとして使用され得る。

20

30

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の阻害は、例えば S C I D またはヌードマウスなどの、免疫不全マウスにおけるヒト R A S 変異細胞株を利用する異種移植片研究で評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の阻害は、例えば S C I D またはヌードマウスなどの免疫不全マウスにおけるヒト R A S 変異患者由来腫瘍異種移植片 (P D X) を利用する異種移植片研究で評価される。いくつかの実施形態では、異種移植片研究は、脾癌モデルにおける本明細書に記載の化合物の評価を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の阻害は、変異 R A S 癌の同系マウス遺伝子操作モデル (G E M) で評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の阻害は、K P C モデル (L S L - K r a s ^{G12D} / +、L S L - T r p 5 3 ^{R172H} / +、P d x - 1 - C r e) または K P C モデルのバリエーションとして知られるマウス G E M 同系同所性脾癌モデルで評価される。

40

【0157】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、M E K 阻害剤と組み合わせた異種移植片または G E M がんモデルで評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、R A F 阻害剤と組み合わせた異種移植片または G E M がんモデルで評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、E R K 阻害剤と組み合わせ

50

た異種移植片またはGEMがんモデルで評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、RAS G12C直接阻害剤と組み合わせた異種移植片またはGEMがんモデルで評価される。

【0158】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物によるオートファジーおよび抗腫瘍活性の阻害は、免疫正常マウスがんモデルで評価され、ULK阻害剤の作用機序に対する免疫調節成分が評価される。いくつかの実施形態では、免疫正常マウスモデルは、KPCモデル(LSL-Kras^{G12D}/+, LSL-Trp53^{R172H}/+, Pdx-1-Cre)またはKPCモデルのバリエーションとして知られているマウスGEM同系所性膵がんモデルである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、MEK阻害剤と組み合わせて評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、RAF阻害剤と組み合わせて評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、ERK阻害剤と組み合わせて評価される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の免疫調節特性は、RAS G12C直接阻害剤と組み合わせて評価される。

【0159】

いくつかの実施形態では、ULK阻害の免疫調節成分は、強化された自然免疫応答である。いくつかの実施形態では、ULK阻害の免疫調節成分は、強化された適応免疫応答である。いくつかの実施形態では、ULK阻害の免疫調節成分は、抗原提示細胞の強化された活性である。いくつかの実施形態では、ULK阻害の免疫調節成分は、マクロファージを含む骨髄細胞の強化された抗腫瘍活性である。いくつかの実施形態では、ULK阻害の免疫調節成分は、ナチュラルキラー細胞の強化された抗腫瘍活性である。いくつかの実施形態では、ULK阻害の免疫調節成分は、細胞傷害性T細胞を含むエフェクターT細胞の強化された活性である。

【0160】

一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に(例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の1週間、2週間後、または投与後の翌月に)、化合物とULKキナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中のホスホーATG13のレベルに基づいて、ULKキナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料(腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない)を、ホスホーATG13抗体ELISAアッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に、患者から取得された試料(腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない)をホスホーATG13抗体ELISAアッセイと任意に接触させることと、投与前に取得された試料中のホスホーATG13のレベルと、投与過程中または後に取得された試料中のホスホーATG13のレベルとを比較することと、を含む。いくつかの実施形態では、ホスホーATG13は、p-S318ATG13である。

【0161】

一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に(例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の1週間、2週間後、または投与後の翌月に)、化合物とULKキナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中のホスホーATG14のレベルに基づいて、ULKキナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料(腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない)を、ホスホーATG14抗体ELISAアッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に患者から取得された試料(腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない)をホスホーATG14抗体ELISAアッセイと任意に接触させることと、投与前に取得された試料中のホスホーATG14のレベルと、投与過程中または

後に取得された試料中のホスホー A T G 1 4 のレベルとを比較することと、を含む。いくつかの実施形態では、ホスホー A T G 1 4 は、p - A T G 1 4 S e r 2 9 である。

【 0 1 6 2 】

一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に（例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の1週間、2週間後、または投与後の翌月に）、化合物と U L K キナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中の p 6 2 のレベルに基づいて、U L K キナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない）を、p 6 2 抗体 E L I S A アッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に患者から取得された試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない）を p 6 2 抗体 E L I S A アッセイと任意に接触させることと、投与前に取得された試料中の p 6 2 のレベルと、投与過程中または後に取得された試料中の p 6 2 のレベルとを比較することと、を含む。

10

【 0 1 6 3 】

一実施形態では、本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される障害を治療する方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与することと、投与過程中または投与後に（例えば、個別の時点で、例えば意図される化合物の最初の1週間、2週間後、または投与後の翌月に）、化合物と U L K キナーゼとの関与を検出することとを含み、検出が、例えば、前記試料中の p ベクリンのレベルに基づいて、U L K キナーゼ活性の阻害を検出するために、前記患者から得られた試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むがこれに限定されない）を、p ベクリン抗体 E L I S A アッセイと接触させることを含む。いくつかの実施形態では、意図される方法は、化合物の投与前に患者から取得された試料（腫瘍、血液、唾液、または組織を含むが、これらに限定されない）を p ベクリン抗体 E L I S A アッセイと任意に接触させることと、投与前に得られた試料中の p ベクリンのレベルと、投与過程中または後に得られた試料中の p ベクリンのレベルとを比較することと、を含む。

20

【 0 1 6 4 】

本明細書に提供される化合物は、そのような治療を必要とする患者（動物およびヒト）に、最適な医薬有効性を提供するであろう用量で投与することができる。任意の特定の用途での使用に必要な用量は、選択される特定の化合物または組成物だけでなく、投与経路、治療される状態の性質患者の年齢と状態、その後患者が従う併用投薬または特別食、および当業者が認識するであろう他の要因によっても、患者ごとに異なり、適切な用量は、最終的に担当医師の裁量に委ねられることが理解されよう。上述の臨床状態および疾患を治療するために、本明細書に提供される化合物は、従来の非毒性の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する投与単位製剤で、経口的に、皮下に、局所的に、非経口的に、吸入スプレーによって、または直腸に投与され得る。非経口投与には、皮下注射、静脈内もしくは筋肉内注射、または注入技術が含まれ得る。

30

【 0 1 6 5 】

治療は、望ましい限り長時間、または短期間継続することができる。組成物は、例えば、1日1～4回以上のレジメンで投与されてもよい。好適な治療期間は、例えば、少なくとも約1週間、少なくとも約2週間、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約6ヶ月、少なくとも約1年、または無期限とすることができる。治療期間は、所望の結果が達成された時に終了することができる。

40

【 0 1 6 6 】

併用療法

本明細書に記載される化合物、例えば、本明細書に定義される式 I の化合物は、がんなどの本明細書に記載される障害を治療するために、1つ以上の追加の治療剤と組み合わせで投与することができる。例えば、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に定義さ

50

れる式Ⅰの化合物、１つ以上の追加の治療剤、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が、本開示に提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に定義される式Ⅰの化合物および１つの追加の治療剤が投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に定義される式Ⅰの化合物および２つの追加の治療剤が投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に定義される式Ⅰの化合物および３つの追加の治療剤が投与される。併用療法は、２つ以上の治療剤を投与することにより達成することができ、その各々は、別々に製剤化され、投与される。例えば、本明細書に定義される式Ⅰの化合物および追加の治療剤は、別々に製剤化および投与することができる。併用療法はまた、単一の製剤、例えば、１つの治療剤としての式Ⅰの化合物およびMAPKAP経路阻害剤または化学療法剤などの１つ以上の追加の治療剤を含む医薬組成物で、二つ以上の治療剤を投与することにより、達成することができる。例えば、本明細書に定義される式Ⅰの化合物および追加の治療剤は、単一の製剤で投与することができる。他の併用もまた、併用療法に包含される。併用療法における２つ以上の薬剤は同時に投与されることができ、必須ではない。例えば、第１の薬剤（または薬剤の併用）の投与は、数分、数時間、数日、または数週間だけ、第２の薬剤（または薬剤の併用）の投与に先行することができる。ゆえに２つ以上の薬剤は、互いに数分以内に投与されるか、または互いに１、２、３、６、９、１２、１５、１８、または２４時間以内に投与されるか、または互いに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４日以内に投与されるか、または互いに２、３、４、５、６、７、８、９週間以内もしくはそれ以上の週以内に投与することができる。一部の場合においては、さらに長い間隔も可能である。多くの場合において、併用療法で使用される２つ以上の薬剤は、同時に患者の身体内に存在することが望ましいが、必須ではない。

【０１６７】

併用療法は、異なる順序での構成薬剤を使用した併用で使用される１つ以上の薬剤の２回以上の投与を含むこともできる。例えば薬剤Xと薬剤Yとを併用で使用する場合には、それらを任意の組合せで１回以上、連続的に投与することができ、例えばX-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Yなどの順序である。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物と組み合わせて投与され得る１つ以上の追加の治療剤は、MAPKAP経路阻害剤であってもよい。このようなMAPKAP経路阻害剤としては、例えば、MEK阻害剤、ERK阻害剤、RAF阻害剤、およびRas阻害剤が挙げられる。

【０１６９】

例示的なMEK阻害剤としては、限定されるものではないが、トラメチニブ、セルメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なERK阻害剤としては、限定されるものではないが、ウリキセルチニブ、SCH772984、LY3214996、ラボキセルチニブ（ravoxertinib）、VX-11e、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なRAF阻害剤としては、限定されるものではないが、LY3009120、LXH254、RAF709、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。例示的なRas阻害剤としては、限定されるものではないが、AMG-510、MRTX849、およびそれらの薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【０１７０】

本明細書に記載される化合物は、がんを治療することが知られている他の治療剤と組み合わせて投与されてもよい。このような他の治療剤には、放射線療法、抗チューブリン剤、DNAアルキル化剤、DNA合成阻害剤、DNA挿入剤、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン、ステロイド、抗EGFR薬、キナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子、CD4／CD6キナーゼ阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤、DNAメチル化阻害剤、抗HER2剤、抗血管新生薬、プロテアソーム阻害剤、PARP阻害剤、細胞周期調節キナーゼ阻害剤、サリドマイド、レナリドミド、抗体-薬物複合体（ADC）、免疫調節剤

を含む免疫療法剤、標的治療剤、がんワクチン、CAR-T細胞療法が挙げられる。

【0171】

一実施形態では、追加の治療剤は、限定されるものではないが、抗チューブリン剤（例えば、パクリタキセル、nab-パクリタキセルを含む注射用懸濁液用のパクリタキセルタンパク質結合粒子、エリブリン、ドセタキセル、イキサベピロン、ピンクリスチン、アウリスタチン、またはメイタンシノイド）、ビノレルビン、DNAアルキル化剤（シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、テモゾロミドを含む）、DNA挿入剤またはDNAトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ドキシソルビシン、ペグ化リポソームドキシソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、またはエピルビシンなどのアントラサイクリン；トポテカン、イリノテカン、またはエキサテカンなどのカンプトテシンを含む）、5-フルオロウラシル、カペシタビン、シタラビン、デシタビン、5-アザシタジン（5-azacytidine）、ゲムシタビンおよびメトトレキサートを含む化学療法剤であってよい。

【0172】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ラパタニブ（lapatanib）、クリゾチニブ、ブリガチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、エベロリムス、テムシロリムス、アベマシクリブ、LEE011、パルボシクリブ、カボザンチニブ、スニチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、ダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブ、イデラリシブ、イブルチニブ、BLU-667、ロキソ292、ラトロレクチニブ、およびキザルチニブを含むがこれらに限定されないキナーゼ阻害剤、タモキシフェン、フルベストラント、アナストロゾール、レトロゾール、およびエキセメスタンを含むがこれらに限定されない抗エストロゲン剤、アビラテロンアセテート、エンザルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、フルタミド、酢酸シプロテロンを含むがこれらに限定されない抗アンドロゲン剤、プレドニゾンおよびデキサメタゾンを含むがこれらに限定されないステロイド剤、ネラパリブ（neraparib）、オラパリブ、タラゾパリブ、およびルカパリブを含むがこれらに限定されないPARP阻害剤、イリノテカン、カンプトテシン、エキサテカン、およびトポテカンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼI阻害剤、アントラサイクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、およびミトキサントロンを含むがこれらに限定されないトポイソメラーゼII阻害剤、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、およびベリノスタットを含むがこれらに限定されないヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤、DZNepおよび5-アザ-2'-デオキシシチジンを含むがこれらに限定されないDNAメチル化阻害剤、ボルテゾミブおよびカルフィルゾミブ、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミドを含むがこれらに限定されないプロテアソーム阻害剤、トラスツズマブ、アドトラスツズマブ、ペルツズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、イピリムマブ、トレメリムマブを含むがこれらに限定されない生物学的薬剤、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、ピジリズマブ、およびセミプリマブを含む抗PD-1、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブおよびBMS-936559を含む抗PD-L1、ベバシズマブおよびアフリベルセプトを含む抗血管新生薬、およびDM1、DM4、MMAE、MMAF、またはカンプトテシンのペイロード、ブレンツキシマブベドチンおよびトラスツズマブエムタンシンを含む抗体-薬剤-コンジュゲート（ADC）、放射線療法、シブリューセル-Tを含むがこれに限定されない治療用ワクチンであってよい。

【0173】

いくつかの実施形態では、前記追加の治療剤は、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、BMS-936559、またはアベルマブを含む抗PD-1または抗PDL-1治療剤、TSR-022またはMBG453を含むがこれらに限定されない抗TIM3（抗HAVcr2）治療剤、レマトリマブ、LAG525、またはTSR-033を含むがこれらに限定されない抗LAG3治療剤、抗4-1BB（抗CD37、抗TNFRSF9）、SGN-40、CP-870、893またはRO700978

9を含むがこれらに限定されないCD40アゴニスト治療剤、Hu5F9-G4を含むがこれに限定されない抗CD47治療剤、抗CD20治療剤、抗CD38治療剤；ADU-S100、MK-1454、ASA404、またはアミドベンジミダゾールを含むがこれに限定されないSTINGアゴニスト、ドキシソルビシンまたはミトキサントロンを含むがこれらに限定されないアントラサイクリン、アザシチジンまたはデシタビンを含むがこれらに限定されない低メチル化剤を含むがこれに限定されない免疫調節治療剤；上皮成長因子阻害剤、スタチン、メトホルミン、アンジオテンシン受容体ブロッカー、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド、プレドニゾン、またはデキサメタゾンを含むがこれらに限定されない他の免疫調節治療剤であってもよい。

【0174】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、ゴセレリンおよびロイプロリドを含む黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）類似体から選択される。

【0175】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244（ARRY-142886）、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ（dasatanib）、ニロチニブ、デカタニブ（decatanib）、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキセド、azd2171、バタブリン（batabulin）、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ジャイマテカン（gimatecan）、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、ルカントン、LY 317615、ニューラジアブ（neuradiab）、ビテспан（vitespan）、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキシソルビシン、イリノテカン、リボソームドキシソルビシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ（seliciclib）；PD0325901、AZD-6244、カペシタビン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロリ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-エチル]ベンゾイル]-、二ナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、PEG標識イリノテカン、タモキシフェン、トレミフェンクエン酸塩、アナストラゾール（anastrozole）、エキセメスタン、レトロゾール、DES（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、コンジュゲートエストロゲン、ベバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258）；3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリル]-キノロン、バタラニブ、AG-013736、AVE-0005、[D-Ser(Bu^t)₆, Azgly₁₀]の酢酸塩（パイロ-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu^t)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂アセテート[C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x（式中、x=1~2.4）]）、ゴセレリン酢酸塩、リユープロレリン酢酸塩、トリプトレリンパモ酸塩、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタニド（flutamide）、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP-724714；TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ABX-EGF抗体、アービタックス、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ、BMS-214662、ティピファニブ（tipifarnib）；アミホスチン、NVP-LAQ824、

10

20

30

40

50

スベロイルアニリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスパラギナーゼ、Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブチル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、グリベック (gleevec)、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、リュープロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13-シス-レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6-メカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシ (razoxin)、マリマスタット (marimastat)、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンジオスタチン、バイタクシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロラクトン、フィナステリド、シミチジン (cimitidine)、トラスツズマブ、デニロキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、イリノテカン、トポテカン、ドキシソルビシン、ドセタキセル、ビノレルビン、ベバシズマブ (モノクローナル抗体) およびアービタックス、クレモフォル非含有のパクリタキセル、エピチロンB (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、ラパマイシン、40-O- (2-ヒドロキシエチル) -ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ワートマニン、ZM336372、L-779, 450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート (zolendronate)、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2a、ペグ化インターフェロンアルファ-2b、インターフェロンアルファ-2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロネート (editronate)、ミトタン、サイクロスポリン、リポソームダウノルビシン、エドウィナーアスパラギナーゼ (Edwina-asparaginase)、ストロンチウム89、カソピタント (casopitant)、ネツピタント (netupitant)、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ド

10

20

30

40

50

ラセトロン、トロピセトロン、ssペグフィルグラスチム(sspegfilgrastim)、エリスロポエチン、エポエチンアルファおよびダルベポエチンアルファ、イピルムマブ、ベムラフェニブ、ならびにその混合物からなる群から選択されるものからなる群から選択される。

【0176】

医薬組成物およびキット

本開示の別の態様は、薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。特に、本開示は、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と共に製剤化された本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの製剤には、経口、直腸、局所的、バツカル、非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内、または静脈内）直腸、腔、またはエアロゾル投与に適した製剤が含まれるが、いずれの特定の場合においても、最も適切な投与形態は、治療される状態の程度および重症度、ならびに使用される特定の化合物の性質に依存する。例えば、開示された組成物は、単位用量として製剤化されてもよく、および／または経口投与または皮下投与のために製剤化されてもよい。

【0177】

例示的な医薬組成物は、医薬調製物の形態、例えば、有効成分として本明細書に記載の化合物のうちの1つ以上を、外用、経腸または非経口適用に適した有機もしくは無機の担体または賦形剤と混合して含有する固体、半固体、または液体形態で、使用され得る。有効成分は、例えば、錠剤、ペレット、カプセル、座薬、溶液、エマルジョン、懸濁液、および使用に適した任意の他の形態のための通常の高毒性の薬学的に許容可能な担体で、配合されてもよい。活性物体化合物は、疾患のプロセスまたは状態に対する所望の効果を生じさせるのに十分な量で医薬組成物中に含まれる。

【0178】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要有効成分を、医薬担体、例えば、トウモロコシデンプン、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、リン酸ニカルシウムまたはゴムなどの従来の錠剤成分と他の医薬希釈剤、例えば水と混合して、本明細書に提供される化合物、またはそれらの高毒性の薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含有する固体予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均質物と呼ぶ場合、組成物が錠剤、ピル、およびカプセルなどの同等に有効な単位剤形に容易に細分され得るように、有効成分が組成物全体にわたって均一に分散されることを意味する。

【0179】

経口投与のための固形剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖剤、粉末、顆粒等）では、対象組成物が、1つ以上の薬学的に許容可能な担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなど、および／または以下のうちのいずれかと混合される：（1）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸、（2）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび／またはアカシアなど、（3）湿潤剤、例えばグリセロール、（4）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、（5）溶液遅延剤(solution retarding agent)、例えばパラフィン、（6）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（7）湿潤剤、例えばアセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど、（8）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、（9）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物、および（10）着色剤。カプセル、錠剤、およびピルの場合、組成物は緩衝剤も含み得る。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

【0180】

錠剤は、任意に1つ以上の付属成分と共に圧縮または成形によって作製されてもよい。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散剤を使用して調製され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた対象組成物の混合物を適切な機械で成形することによって作製され得る。錠剤、および例えば、糖剤、カプセル、ピル、および顆粒などの他の固体剤形は、任意に、例えば、腸溶性コーティングおよび医薬製剤技術で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて、スコアリング（scored）または調製されてもよい。

10

【0181】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容可能な、水性もしくは有機の溶媒またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末を含む。経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。対象組成物に加えて、前記液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤を含有してもよく、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤など、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に綿実油、ピーナツ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ソルビタンのポリエチレングリコールおよび脂肪酸エステル、シクロデキストリンおよびその混合物である。

20

【0182】

懸濁液は、対象組成物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶セルロース、メタヒドロキシドアルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物などの懸濁剤を含有してもよい。

【0183】

直腸投与または腔投与のための製剤は、座薬として提示することができ、これは、対象組成物を、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、座剤ワックスまたはサリチル酸塩を含む1つ以上の適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができ、これは室温で固体であるが、体温で液体となり、したがって、体腔内で溶解し、活性薬剤を放出する。

30

【0184】

対象組成物の経皮投与のための剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液、パッチ、および吸入剤が含まれる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、および必要とされる任意の防腐剤、緩衝液、または噴射剤と混合され得る。

【0185】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、対象組成物に加えて、動物および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカンス、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

40

【0186】

粉末およびスプレーは、対象組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有してもよい。スプレーはさらに、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴射剤、およびブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を含有してもよい。

【0187】

本開示の組成物および化合物は、代替的にエアロゾルによって投与されてもよい。これ

50

は、水性エアロゾル、リポソーム調製物、または化合物を含有する固体粒子を調製することによって達成される。非水性（例えば、フルオロカーボン噴射剤）懸濁液が使用され得る。超音波ネブライザーは、対象組成物中に含有される化合物の分解をもたらし得る、薬剤をせん断に曝露することを最小限にするため、使用されうる。通常、水性エアロゾルは、従来の薬学的に許容可能な担体および安定剤と共に、対象組成物の水溶液または懸濁液を製剤化することによって作製される。担体および安定剤は、特定の対象組成物の要件に応じて変化するが、典型的には、非イオン性界面活性剤（Tween、Pluronic、またはポリエチレングリコール）、血清アルブミンなどの無害タンパク質、ソルビタンエステル、オレイン酸、レシチン、グリシンなどのアミノ酸、緩衝剤、塩、糖または糖アルコールを含む。エアロゾルは概して、等張性溶液から調製される。

10

【0188】

非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な滅菌等張性水溶液もしくは非水性溶液、分散体、懸濁液もしくはエマルジョンまたは、使用直前に滅菌された注射用溶液または分散液に再構成することができる滅菌粉末、と組み合わせた対象組成物を含み、抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、意図されたレシipientの血液と等張にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含むことができる。

【0189】

本明細書に提供される医薬組成物に用いられ得る適切な水性担体および非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルおよびシクロデキストリンが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散体の場合に必要な粒子サイズの維持によって、および界面活性剤の使用によって維持され得る。

20

【0190】

別の態様では、開示された化合物および腸溶性材料、ならびにそれらの薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含む腸内医薬品製剤が提供される。腸溶性材料は、胃の酸性環境中で実質的に不溶性であり、特定のpHで腸液中で主に可溶性であるポリマーを指す。小腸は、胃と大腸の間の消化管（腸）の一部であり、十二指腸、空腸、および回腸を含む。十二指腸のpHは約5.5であり、空腸のpHは約6.5であり、遠位回腸のpHは約7.5である。

30

【0191】

したがって、腸溶性材料は、例えば、約5.0、約5.2、約5.4、約5.6、約5.8、約6.0、約6.2、約6.4、約6.6、約6.8、約7.0、約7.2、約7.4、約7.6、約7.8、約8.0、約8.2、約8.4、約8.6、約8.8、約9.0、約9.2、約9.4、約9.6、約9.8、または約10.0のpHまで溶解しない。例示的な腸溶性材料としては、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、ポリ酢酸フタル酸ビニル（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、酢酸トリメリット酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースサクシネート、酢酸コハク酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メチルメタクリル酸およびメチルメタクリレートのコポリマー、アクリル酸メチルのコポリマー、メチルメタクリレートおよびメタクリル酸、メチルビニルエーテルおよび無水マレイン酸のコポリマー（Gantrez ESシリーズ）、エチルメタクリレート-メチルメタクリレート-クロロトリメチルアンモニウムエチルアクリレートコポリマー、天然樹脂、例えばゼイン、シェラックおよびコーパルコロフォリウム（copal colophonium）、およびいくつかの市販の腸溶性分散系（例えば、Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric、およびAquateric）が挙げられる。上記の材料のそれぞれの溶解

40

50

性は、既知であるか、またはインビトロで容易に決定可能である。前述は、可能性のある材料のリストであるが、本開示の利益を有する当業者であれば、それが包括的ではなく、本明細書に記載される目的を満たす他の腸溶性材料があることを認識するであろう。

【0192】

有利なことに、本明細書では、例えば、がんの治療を必要とする購入者が使用するためのキットが提供される。そのようなキットには、上述のものなどの適切な剤形、および炎症を媒介、軽減、または防止するためにかかる剤形を使用する方法を説明する説明書が含まれる。説明書は、当業者に公知の投与様式に従って剤形を投与するように、購入者または医療従事者に指示するものである。こうしたキットは、有利には、単一または複数のキットユニットで包装され、販売され得る。こうしたキットの一例は、いわゆるプリスターパックである。プリスターパックは、包装業界で周知であり、医薬品単位剤形（錠剤、カプセルなど）の包装に広く使用されている。プリスターパックは、一般に好ましくは透明なプラスチック材料のホイルで覆われた比較的硬い材料のシートからなる。包装プロセス中に、くぼみがプラスチックホイルに形成される。くぼみは、包装される錠剤またはカプセルのサイズおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセルはくぼみに配置され、比較的硬い材料のシートが、くぼみが形成された方向とは反対のホイルの面でプラスチックホイルに対して密封される。その結果、錠剤またはカプセルは、プラスチックホイルとシートとの間のくぼみに密封される。好ましくは、シートの強度は、くぼみに手で圧力をかけることによってプリスターパックから錠剤またはカプセルを取り出すことができ、それによってくぼみの場所でシート内に開口部が形成され得るような強度である。次いで、錠剤またはカプセルを、当該開口部を介して取り出すことができる。

【0193】

例えば、錠剤またはカプセルの隣の番号の形態で、キット上に記憶補助（memory aid）を提供することが望ましい場合があり、その番号が、そのように指定された錠剤またはカプセルが摂取されるべきレジメンの日に対応する。こうした記憶補助の別の例は、例えば、カードに印刷されたカレンダーであり、例えば、「第1週、月曜日、火曜日、... など... 第2週、月曜日、火曜日、... 」などである。他の種類の記憶補助は、容易に明らかになるであろう。「1日用量」は、所与の日に摂取される単一の錠剤もしくはカプセル、または複数の錠剤もしくはカプセルであり得る。また、第1の化合物の1日用量は、1つの錠剤またはカプセルからなり得、第2の化合物の1日用量は、複数の錠剤またはカプセルからなり得、その逆も同様である。記憶補助はこれを反映する必要がある。

【実施例】

【0194】

本明細書に記載される化合物は、本明細書に含まれる教示および当該技術分野で公知の合成手順に基づく多数の方法で調製することができる。以下に記載される合成方法の説明において、溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験の期間およびワークアップ手順を含む提案されたすべて反応条件が、特に明記しない限り、その反応のための基準の条件となるように選択され得る。有機合成の当業者は、分子の様々な部分に存在する官能性が、提案された試薬および反応と適合性でなければならないことを理解している。反応条件と適合しない置換基は当業者には明らかであり、従って、代替の方法が示される。実施例の出発材料は、市販されているか、または既知の材料から標準的な方法によって容易に調製される。

【0195】

以下の略語は、本開示において使用され、以下の定義を有する：「ADP」はアデノシンニリン酸であり、「Boc」はtert-ブチルカルボネートであり、「CDI」はカルボジイミダゾールであり、「conc」は、濃縮であり、「Cs₂CO₃」は炭酸セシウムであり、「CuI」はヨウ化銅（I）であり、「DBU」は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、「DCC」はN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドであり、「DCE」はジクロロエタンであり、「DCM」はジクロロメタンであり、「DIEA」はN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり、「DMA」はN,N-ジメチルア

セトアミドであり、「DMAP」は4-(ジメチルアミノ)ピリジンであり、「DMF」はN,N-ジメチルホルムアミドであり、「dppf」は1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンであり、「DMEM」はダルベッコ変法イーグル培地であり、「DMSO」はジメチルスルホキシドであり、「DPPA」はジフェニルホスホリルアジドであり、「EDC」は、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドであり、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化であり、「Et₂O」はジエチルエーテルであり、「EtOAc」は酢酸エチルであり、「EtOH」はエタノールであり、「GST」はグルタチオンS-トランスフェラーゼであり、「h」は時間(複数可)であり、「HBTU」は(2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートであり、「H₂」は水素ガスであり、「HCl」は塩酸であり、「Hex」はヘキサンであり、「H₂O」は水であり、「HOBt」はヒドロキシベンゾトリアゾールであり「IC₅₀」は50%阻害濃度であり、「K₂CO₃」は炭酸カリウムであり、「K₃PO₄」はリン酸カリウムであり、「LiMHDS」は、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドであり、「MeCN」はアセトニトリルであり、「MeOH」はメタノールであり、「Me₄tBuXPhos」はジーtert-ブチル(2',4',6'-トリイソプロピル-3,4,5,6-テトラメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィンであり、「MgSO₄」は硫酸マグネシウムであり、「MHz」はメガヘルツであり、「min」は分(複数可)であり、「MS」は質量分析であり、「MTBE」はメチルtert-ブチルエーテルであり、「NADH」はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドであり、「NaH」は水素化ナトリウムであり、「NaHCO₃」は炭酸水素ナトリウムであり、「Na₂SO₄」は硫酸ナトリウムであり、「NH₄Cl」は塩化アンモニウムであり、「NaSMe」は、ナトリウムチオメトキシドであり、「NBS」はN-ブロモスクシンイミドであり、「NMR」は核磁気共鳴であり、「PBS」はリン酸緩衝生理食塩水であり、「Pd/C」はパラジウム炭素であり、「Pd₂(dba)₃」はトリス(ジベンジルデンアセトン)ジパラジウム(0)であり、「Pd(OAc)₂」は酢酸パラジウム(II)であり、「Pd(PPh₃)₄」はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)であり、「prep-HPLC」は分取高速液体クロマトグラフィーであり、「PyBOP」はベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェートであり、「rt」は「周囲温度」としても知られる室温であり、15~25℃の範囲の通常の実験室温度の範囲からなると理解され、「satd.」は飽和していることであり、「T₃P」はn-プロパンホスホン酸無水物であり、「TEA」はトリエチルアミンであり、「TFA」はトリフルオロ酢酸であり、「THF」はテトラヒドロフランであり、「TMS」はトリメチルシリルであり、「Tris」は、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであり、「Xantphos」は4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンであり、「X-Phos」は2-ジシクロヘキシルホスフィノー2',4',6'-トリイソプロピルビフェニルでありおよび「ZnCl₂」は塩化亜鉛である。

【0196】

一般化学

本明細書に記載される例示的化合物は、以下のスキーム、中間調製物、および付随する実施例に示される一般的な合成方法によって利用可能である。

10

20

30

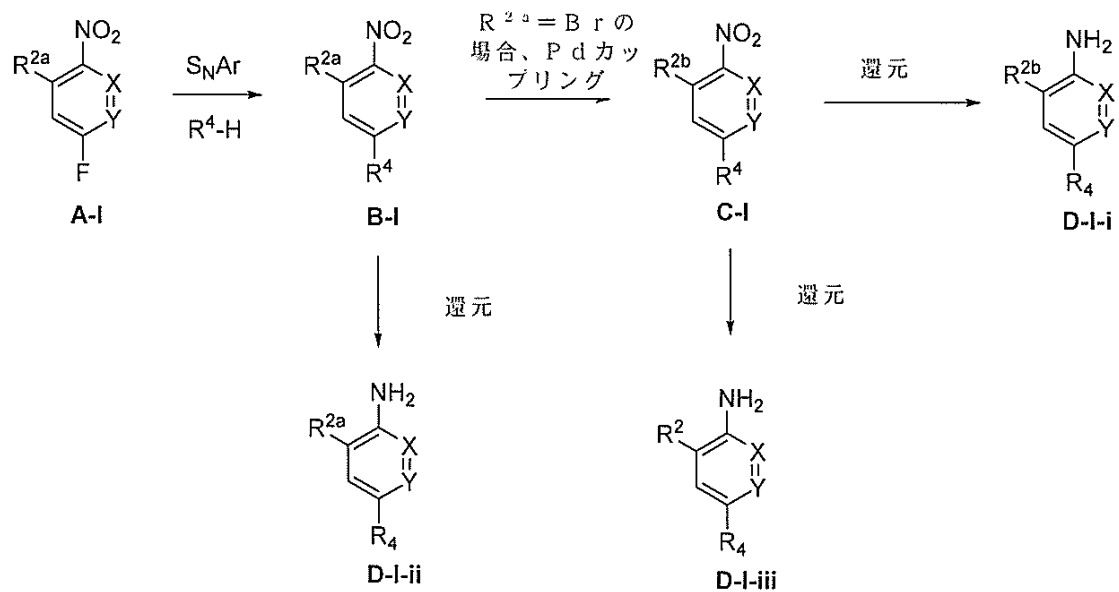
40

50

【化 5 4】

合成スキーム

スキーム 1



10

20

【0197】

スキーム 1 は、アミン D-I-i、D-I-ii、および D-I-iii の例示的な調製を示す。塩基（例えば、 Cs_2CO_3 または K_2CO_3 ）の存在下での脂肪族または複素環式であり得るアミン $\text{R}^4\text{-H}$ で A-I を処理すると、化合物 B-I が得られる。パラジウム触媒（鈴木カップリング）または菌頭カップリング反応の存在下で、市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートで R^{2a} が Br である B-I をさらに処理すると、化合物 C-I が得られる。中間体 C-I は、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、 R^{2b} がアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルであるアミン D-I-i に選択的に変換されてもよい。中間体 C-I は、パラジウム触媒による水素化によって、D-I-iii に完全に還元することができる。 R^{2a} が Cl、Br、アルキル、CN、またはアルコキシである中間体 B-I は、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって D-I-ii に還元されてもよい。

30

【0198】

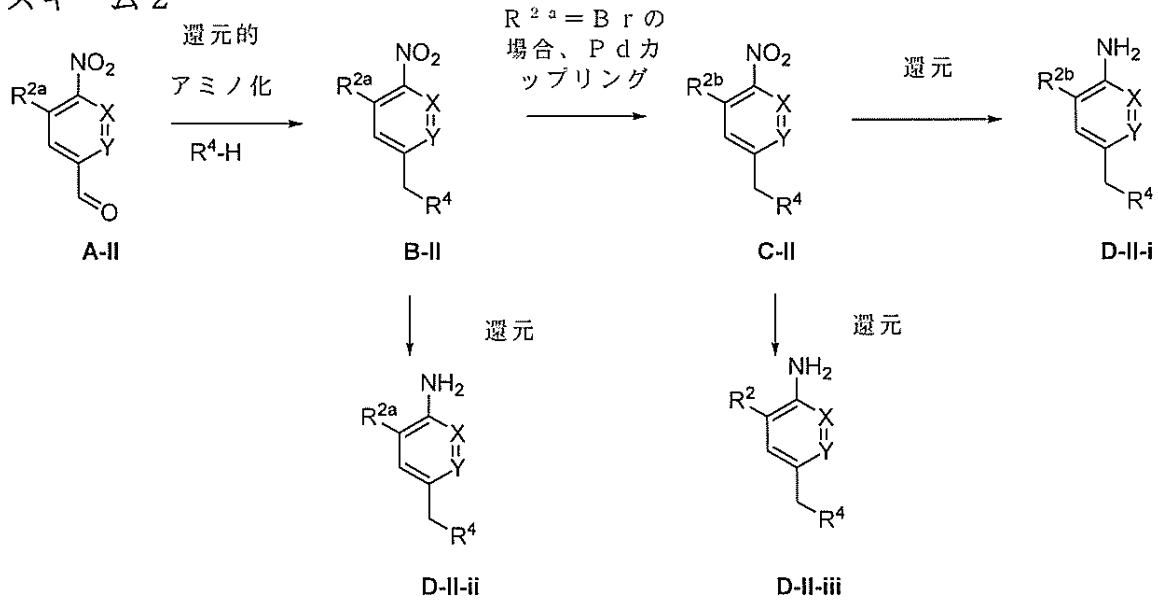
スキーム 1 では、X の例は、N および CH を含み、Y の例は、N、CH、および C-F を含むが、X および Y の両方は N ではなく、 R^2 の例は、アルキルおよびシクロアルキルを含み、 R^4 の例は、下記の中間体の表によって例示される適切な任意の置換基を有する N-結合アルキルおよび N-結合ヘテロシクリルを含む。

40

50

【化 5 5】

スキーム 2



10

20

【0199】

スキーム 2 は、アミン D-II-i、D-II-ii、および D-II-iii の例示的調製を示す。還元のアミノ化条件下（例えば、MeOH などの極性溶媒中の酢酸の触媒量の存在下でのシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）での A-II（市販の出発材料）およびアミン R⁴-H の反応により、化合物 B-II が得られる。パラジウム触媒（鈴木カップリング）または菌頭カップリング反応の存在下で、R^{2a} が Br である B-II を市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートでさらに処理すると、化合物 C-II が得られる。中間体 C-II は、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、R^{2b} がアルケニル、アルキニル、シクロアルキルであるアミン D-II-i に選択的に変換されてもよい。中間体 C-II は、パラジウム触媒による水素化によって D-II-iii に完全に還元することができる。R^{2a} が Cl、Br、アルキル、CN、またはアルコキシである中間体 B-II は、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって D-II-ii に還元されてもよい。

30

【0200】

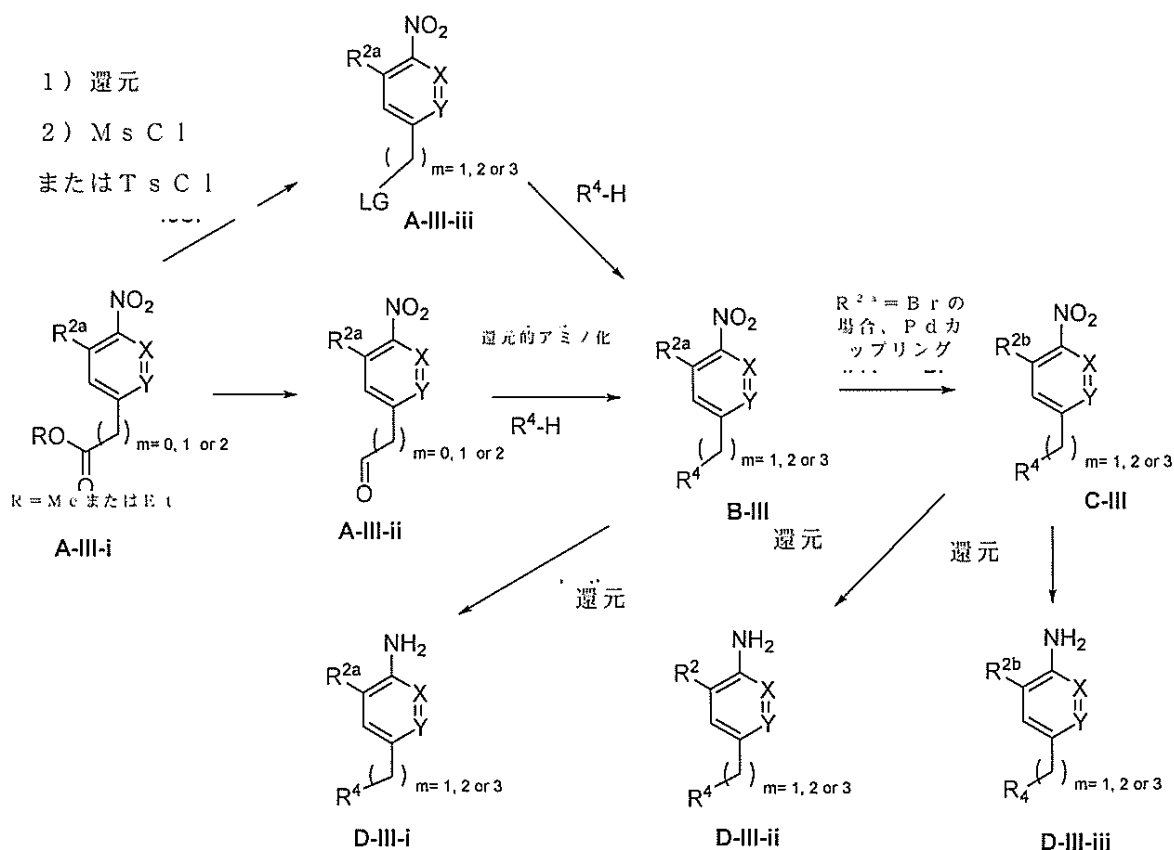
スキーム 2 では、X の例は N および CH を含み、Y の例は N、CH、および C-F を含むが、X および Y の両方は N ではなく、R² の例はアルキルおよびシクロアルキルを含み、R⁴ の例は下記の中間体の表によって例示される適切な任意の置換基を有する N-結合アルキルおよび N-結合ヘテロシクリルを含む。

40

50

【化56】

スキーム3



10

20

【0201】

スキーム3は、アミンD-III-i、D-III-ii、およびD-III-iiiの例示的調製を示す。DIBALなどの還元剤でA-III-iの還元すると、アルデヒドA-III-iiが得られる。A-III-iiを調製する別の方法は、A-III-iを対応するアルコールに還元し、続いてMnO₂を使用するなどの穏やかな酸化条件を行うことである。還元的アミノ化条件下（例えば、MeOHなどの極性溶媒中の酢酸の触媒量の存在下でのシアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム）でのA-III-iiおよびアミンR⁴-Hの反応により、化合物B-IIIが得られる。B-IIIを調製する別の方法は、A-III-iをアルコールに還元し、続いてアルコールをスルホン酸塩A-III-iiiに変換することである。トリエチルアミン、ヒューニツヒ塩基、または炭酸セシウムなどの塩基の存在下でのA-III-iiとアミンR⁴-Hとの反応により、B-IIIが得られる。パラジウム触媒（鈴木カップリング）または菌頭カップリング反応の存在下、市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートで、R^{2a}がBrであるB-IIIをさらに処理すると、化合物C-IIIが得られる。中間体C-IIIは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを伴う亜鉛または鉄金属によって、R^{2b}が、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルであるアミンD-III-iiiに選択的に変換されてもよい。中間体C-IIIは、パラジウム触媒による水素化によってD-III-iiに完全に還元することができる。R^{2a}がCl、Br、アルキル、CNまたはアルコキシである中間体B-IIIは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを有する亜鉛または鉄金属によってD-III-iに還元され得る。

30

40

【0202】

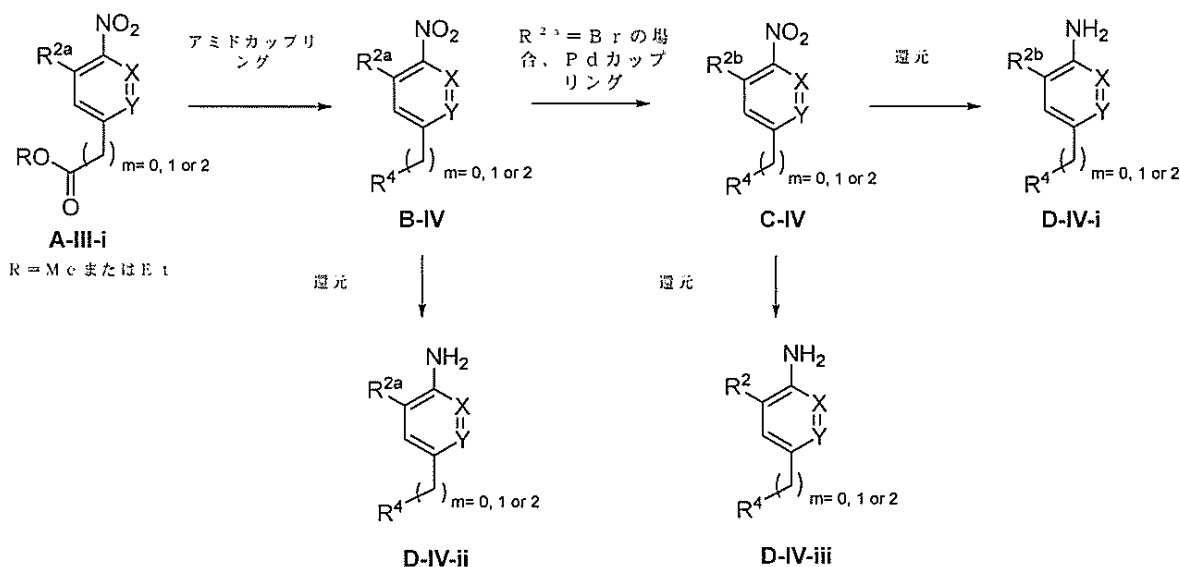
スキーム3では、Xの例はNおよびCHを含み、Yの例はN、CH、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方はNではなく、Rの例はメチルおよびエチルを含み、R²の例は

50

アルキルおよびシクロアルキルを含み、 R^4 の例は下記の中間体の表、ならびにメシラートおよびトシラートを含むLGの例によって例示され、適切な任意の置換基を有するN-結合アルキルおよびN-結合ヘテロシクリルを含む。

【化57】

スキーム4



【0203】

スキーム4は、アミンD-IVの例示的な調製を示す。触媒量のDMAPの存在下、必要に応じてアミドカップリング試薬（例えば、CDI、DCC、EDC、HOBt、HBTU、PyBOP、またはT₃P）下でのA-III-iと様々なアミンとの反応により、アミドB-IVが得られる。

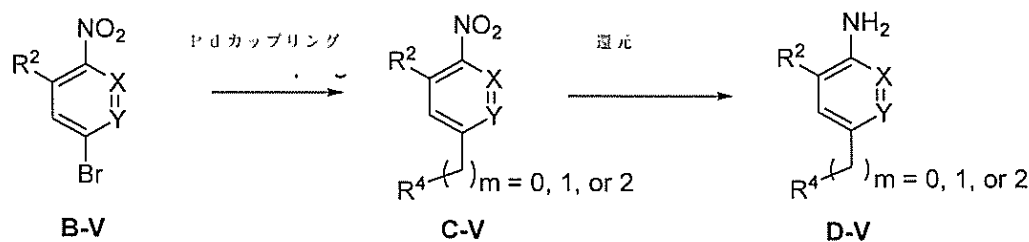
パラジウム触媒（すずきカップリング）または菌頭カップリング反応の存在下で、市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートで R^{2a} がBrであるB-IVをさらに処理すると、化合物C-IVが得られる。中間体C-IVは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを有する亜鉛または鉄金属によって、 R^{2b} がアルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルであるアミンD-IV-iに選択的に転換されてもよい。中間体C-IVは、パラジウム触媒による水素化によってD-IV-iiiに完全に還元することができる。 R^{2a} がCl、Br、アルキル、CNまたはアルコキシである中間体B-IVは、穏やかな還元条件、例えば塩化アンモニウムを有する亜鉛または鉄金属によって、D-IV-iiiに還元されてもよい。

【0204】

スキーム4では、Xの例はNおよびCHを含み、Yの例はN、CH、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方はNではなく、Rの例はメチルおよびエチルを含み、 R^2 の例はアルキルおよびシクロアルキルを含み、 R^4 の例は-C(O)-アルキルおよび-C(O)-ヘテロシクリルを含み、アルキルおよびヘテロシクリル部分は、下記の表に例示される適切な任意の置換基とN-結合している。

【化58】

スキーム5



10

【0205】

スキーム5は、アミンD-Vの例示的調製を示す。B-Vは、パラジウム触媒（鈴木カップリング）の存在下でボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートと反応して、化合物C-Vを得る。多くのボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレートは市販されており、対応するカルボン酸から容易に調製することができないものもある（スキーム7を参照）。中間体C-Vは、標準的な還元条件によって、例えばパラジウム触媒による水素化によって、または亜鉛金属および塩化アンモニウムを含む穏やかな還元条件によって、アミンD-Vに変換され得る。

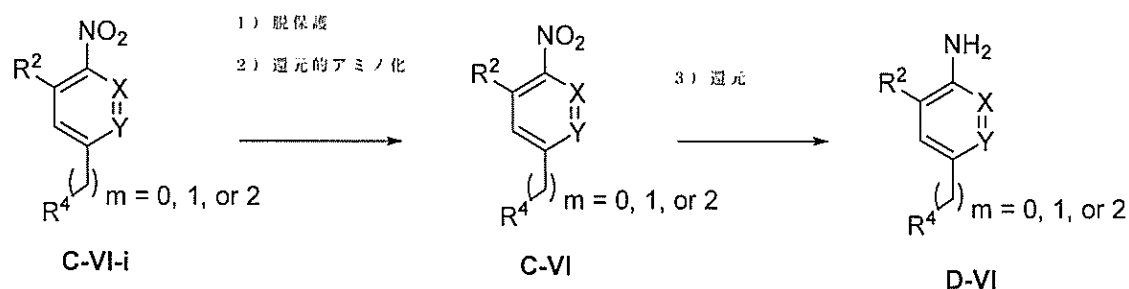
20

【0206】

スキーム5では、Xの例はNおよびCHを含み、Yの例はN、CH、およびC-Fを含み、R²の例はアルキルおよびシクロアルキルを含み、R⁴の例は、下記の中間体の表に例示される適切な任意の置換基を有するC-結合ヘテロシクリルおよびヘテロアリールを含む。

【化59】

スキーム6



30

【0207】

スキーム6は、C-VI-iからのD-VIの例示的な調製を示しており、C-VI-iでは、R⁴は窒素保護基、例えばBoc基を含有する。C-VI-iは、酸性条件下で脱保護されて、アミン塩を提供することができる。MeOH（還元的アミノ化条件）などの極性溶媒中の酢酸の触媒量の存在下で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびアルデヒドまたはケトンで塩をさらに処理すると、C-VIが得られる。中間体C-VIは、標準的な還元条件によって、例えばパラジウム触媒による水素化によって、または亜鉛金属および塩化アンモニウムを含む穏やかな還元条件によって、アニリンD-VIに変換され得る。

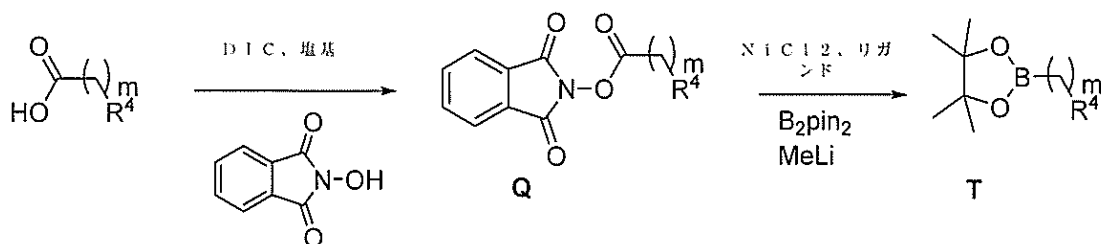
40

【0208】

スキーム6では、Xの例は、NおよびCHを含み、Yの例は、N、CH、およびC-Fを含むが、XおよびYの両方はNではなく、R²の例は、アルキルおよびシクロアルキルを含み、R⁴の例は、以下の中間体の表によって例示される適切な任意の置換基を有する

50

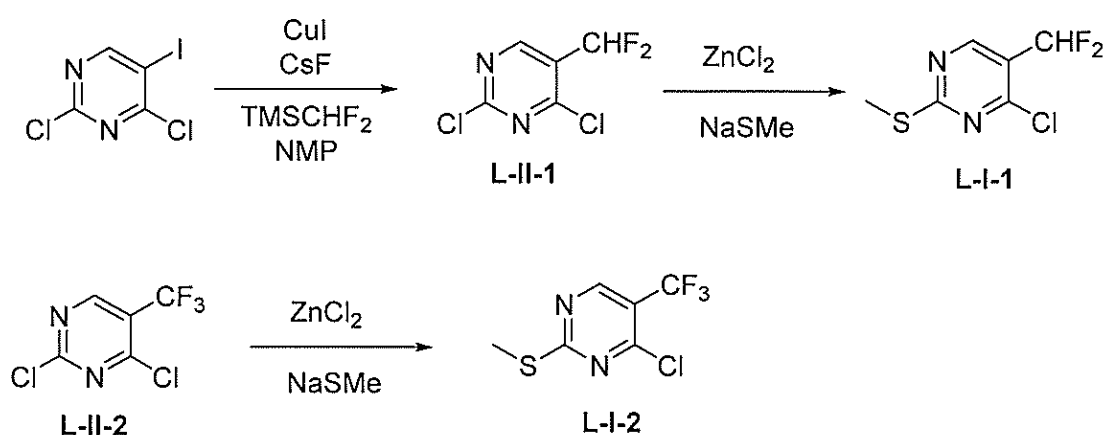
スキーム 7



【 0 2 1 0 】

【化 6 1】

スキーム 8



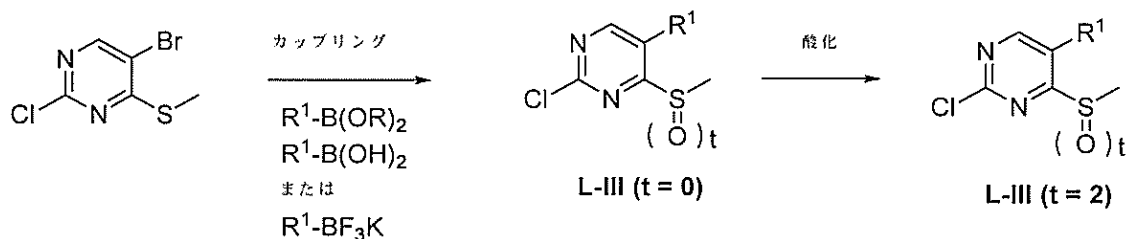
スキーム 8 は、L-I-1 および L-I-2 の例示的調製を示す。市販の 2, 4-ジクロロ-5-ヨードピリミジンは、CuI および CsF の存在下で NMP または DMF などの溶媒中で TMSCF₂H と反応して、ジフルオロメチルピリミジン L-II-1 (US 20150284341) を生成する。ジフルオロメチルピリミジン L-II-1 は、10℃未満の温度でジエチルエーテル中のナトリウムチオメトオキシドおよび塩化亜鉛で処理することにより、チオメチルエーテルピリミジン L-I-1 に変換することができる。

50

WO 2 0 1 2 1 1 0 7 7 3)。L-I-1と同様の方法で、トリフルオロメチルピリミジンL-I-2は、市販の2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン、L-II-2から調製することができる。

【化62】

スキーム9



10

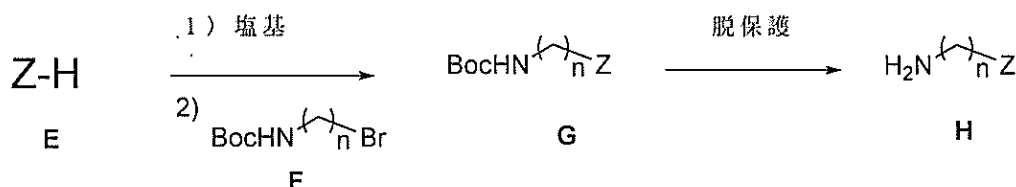
【0212】

スキーム9は、R¹がシクロアルキルであり得るスルホニルピリミジンL-II-I (t=2)の例示的な調製を示す。パラジウム触媒（鈴木カップリング）の存在下で市販の5-ブロモ-2-クロロ-4-(メチルチオ)ピリミジンを、市販のボロン酸エステル／ボロン酸／トリフルオロボレート（スキーム7を参照）で処理すると、チオピリミジンL-II-I (t=0)が得られる。中間体チオピリミジンL-II-I (t=0)は、標準的な酸化によって、例えばmCPBAによってスルホニルピリミジンL-II-I (t=2)に変換されてもよい。

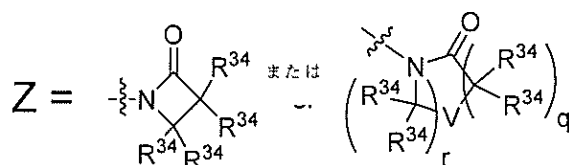
20

【化63】

スキーム10



30



【0213】

スキーム10は、公知の方法を使用した中間体H (I-XII-I)の例示的な調製を示す。塩基、例えば、水素化ナトリウムまたはカリウムtert-ブトキシドの存在下で、(Boc)保護ブロモ中間体Fで市販のラクタム／環状カルバメート／オキソラクタム／環状尿素／ジアゼパノンEを処理すると、Gが得られる。GのBoc保護基は、酸、例えば、HClまたはTFAへの曝露時に除去され得る。

40

【0214】

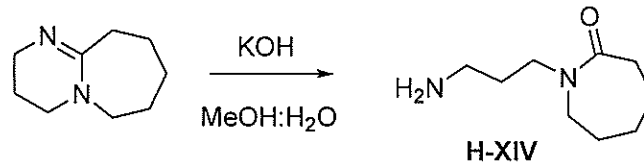
スキーム10では、qは0、1、2、または3とすることができ、rは2、3、4とすることができ、VはC(R³⁴)₂、O、またはNR⁶とすることができ、R⁶はアルキルであり、nは2、3、または4とすることができ、各R³⁴は、独立して、H、C₁-C₆のアルキルとすることができ、または2つのR³⁴は一緒になってシクロアルキルを形成

50

することができる。

【化 6 4】

スキーム 1 1



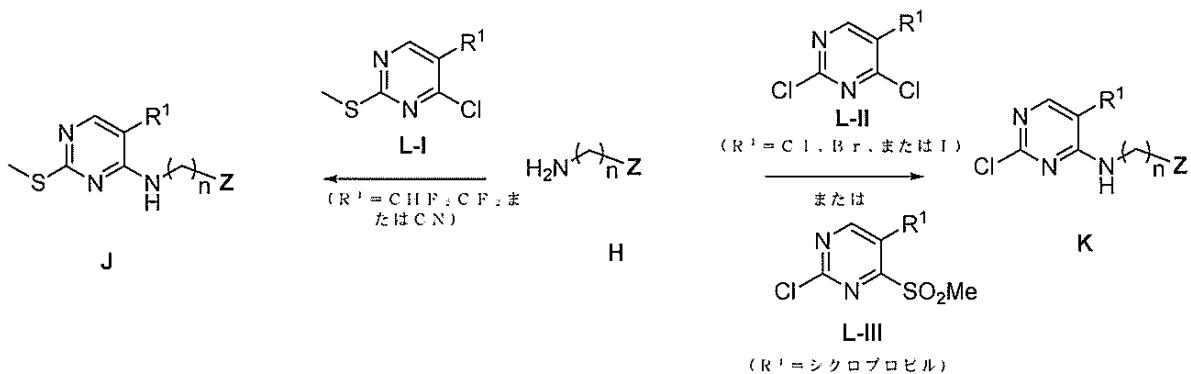
10

【0 2 1 5】

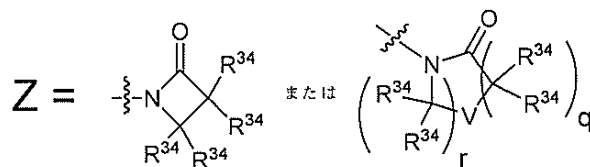
Hを調製する別の実施形態では、H-XIVは、スキーム 1 1 に図示されるように、1つのステッププロセスを介してDBUから調製することができる。DBUは、周囲温度でメタノールおよび水の溶液中で水酸化カリウムにより加水分解されて、H-XIVを得ることができる。

【化 6 5】

スキーム 1 2



20



30

【0 2 1 6】

スキーム 1 2 は、重要な中間体 J および K の例示的な調製を示す。重要な中間体 J は、有機塩基（例えば、トリエチルアミンまたはDIEA）の存在下で任意で加熱することによって、チオピリミジン L-I と反応することによって、H（遊離塩基または酸付加塩のいずれか）から調製することができる。同様の方法で、重要な中間体 K は、L-II または L-III のいずれかを用いて H から調製することができる。

40

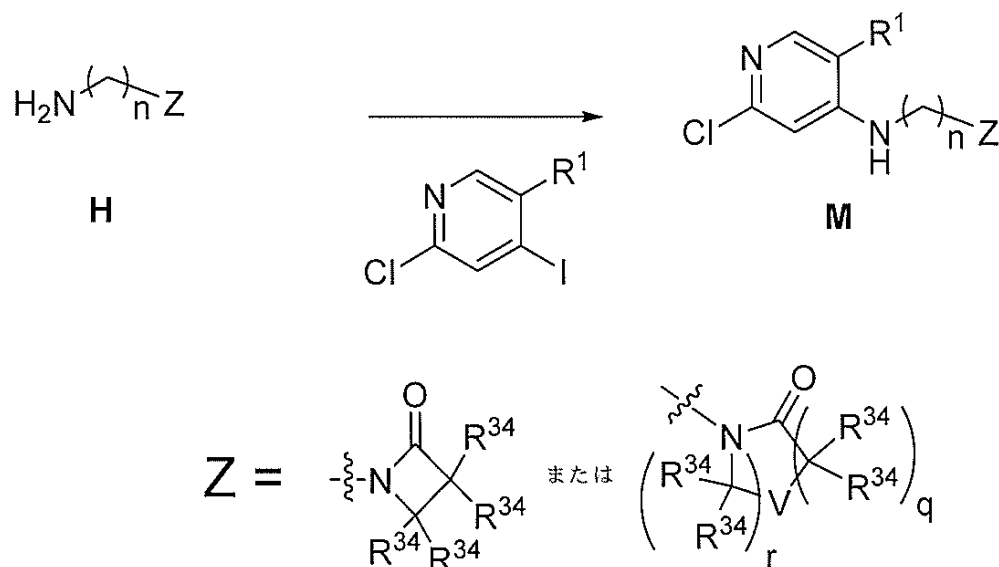
【0 2 1 7】

スキーム 1 2 では、q は 0、1、2、または 3 とすることができ、r は 2、3、または 4 とすることができ、V は C(R³⁴)₂、O、または NR⁶ とすることができ、R⁶ はアルキルであり、n は 2、3、または 4 とすることができ、各 R³⁴ は、独立して、H、C₁-C₆ アルキルとすることができ、または 2 つの R³⁴ は一緒になってシクロアルキル基を形成することができる。

50

【化 6 6】

スキーム 1 3



【0218】

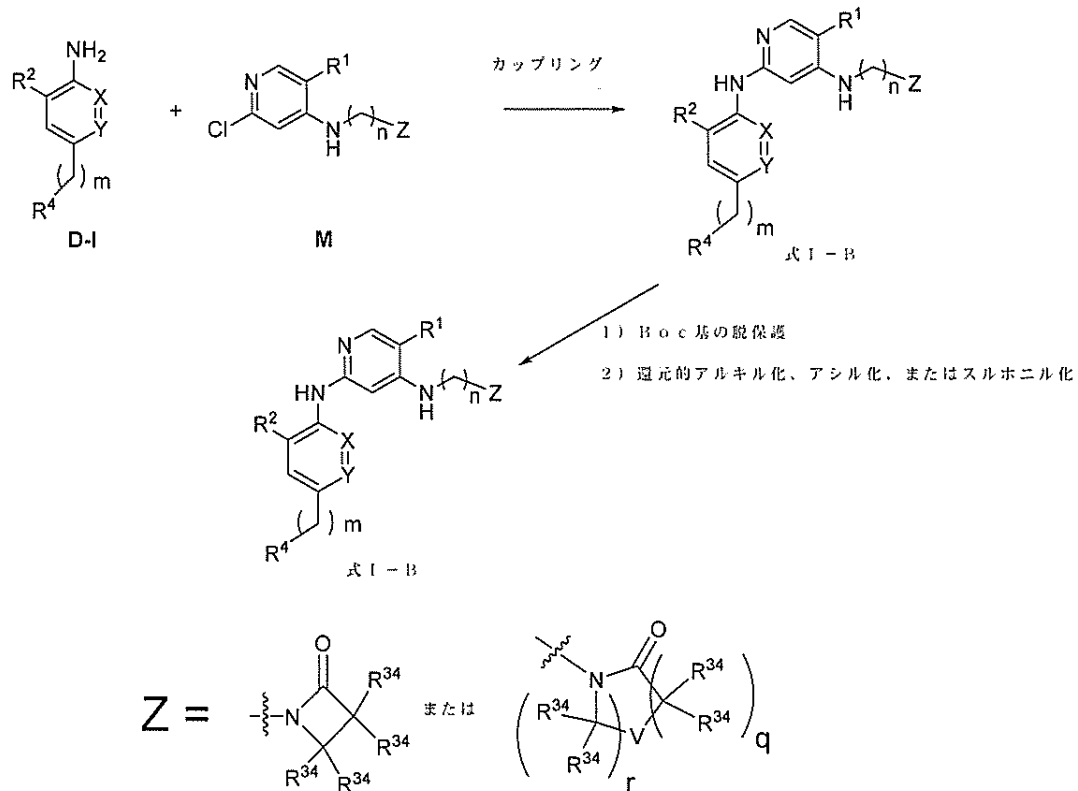
スキーム 1 3 は、重要な中間体 M の例示的な調製を示す。典型的には、周囲温度から 140℃までの範囲の温度で非プロトン性溶媒（例えば、DME、DMF、DMSO、または NMP）中で実行される、バックワルドーハートウィッグカップリング条件（Cs₂CO₃、Xantphos および Pd(OAc)₂）下での市販のヨードピリジンによる H の処理は、重要な中間体 M を提供する。

【0219】

スキーム 1 3 では、R¹ は Br、Cl、1 つ以上のフッ素原子によって任意に置換されているアルキル、またはシクロアルキルであり得、q は 0、1、2、または 3 とすることができ、r は 2、3、または 4 とすることができ、V は C(R³⁴)₂、O、または NR⁶ とすることができ、R⁶ はアルキルであり、n は 2、3、または 4 とすることができ、各 R³⁴ は、独立して、H、C₁–C₆ アルキル、または 2 つの R³⁴ は一緒になってシクロアルキルを形成することができる。

【化 6 8】

スキーム 1 5



【0 2 2 1】

スキーム 15 は、式 I-B の化合物の例示的調製を示す。式 I-B の調製は、D-I および M とのバックワルドーハートウィッグカップリング反応によって達成され得る。市販されていないアミン D-I は、置換ニトロベンゼンまたはニトロピリジンから容易に調製することができる（スキーム 1～6 を参照されたい）。Boc 基などの窒素保護基を含有する式 I-B は、酸性条件下で脱保護され、R⁴ 上の遊離 NH（遊離アミンまたは酸付加塩）を含有する式 I-B を提供することができる。式 I-B（遊離塩基または酸付加塩）を、MeOH などの極性溶媒中の酢酸の触媒量の存在下（還元的アミノ化条件）、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムおよびアルデヒドまたはケトンでさらに処理することにより、R⁴ N 置換式 I-B を得る。スキーム 14 と同様の方法で、遊離アミン（または酸付加塩）を、市販の塩化アシルまたはスルホニルクロリドで処理して、N 置換式 I-B を得ることができる。

【0 2 2 2】

中間体の調製

本明細書に記載される合成手順および方法、ならびに当業者に公知の方法を使用して、以下の化合物を作製した：

【0 2 2 3】

一般的な方法 A：芳香族求核置換：

中間体 B-I-8：1-（3-ブロモ-4-ニトロフェニル）-4-メチルピペラジン

10

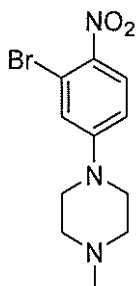
20

30

40

50

【化 6 9】



10

DMF (400 mL) 中の 2-ブロモ-4-フルオロ-1-ニトロベンゼン (50 g、227 mmol) および 1-メチルピペラジン (24 g、250 mmol) の混合物を、室温で K_2CO_3 (63 g、455 mmol) で処理し、反応混合物を 60℃ で 16 時間撹拌した。反応混合物を、氷水 (500 mL) で希釈し、沈殿した固体を濾過した。固体を、 Et_2O および *n*-ペンタンでさらに粉碎し、黄色固体として 1-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (58 g、収率 85%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.2 and 9.4 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 299.0 ($M+H^+$).

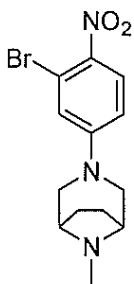
20

【0224】

一般的方法 B：脱保護および還元的アミノ化：

中間体 B-I-24：3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン

【化 7 0】



30

MeOH (30 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (B-I-14、2.57 g、6.2 mmol) の溶液を、1,4-ジオキサン (16 mL、62 mmol) 中の 4N HCl で処理し、反応混合物を、室温で 16 時間撹拌した。反応混合物を、真空下で乾燥して濃縮し、白色固体として 3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩 (2.17 g、収率 100%) を得た。材料を、さらに精製することなく持ち越した。DCE (25 mL) 中の 3-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩 (1.92 g、5.5 mmol) の懸濁液を、DIEA (2.9 mL、17 mmol) およびホルムアルデヒド (1.2 mL、17 mmol) で処理した。黄色懸濁液は、透明なオレンジ色の溶液となった。反応混合物を、室温で 10 分間撹拌し、次いで酢酸 (0.63 mL、11 mmol) を添加した。オレンジ色の溶液は黄色懸濁液となり、20 分間撹拌された。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.33 g、11 mmol) を加え、反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を、水性 $NaHCO_3$ (50 mL) で希釈し、溶液を DCM (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を、無水 Na_2SO_4

40

50

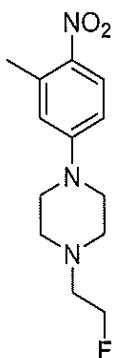
で乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色の固体を得た。褐色固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～15%のMeOH/DCM）を使用して精製し、黄色固体として3-（3-ブromo-4-ニトロフェニル）-8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン（1.71g、収率95%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 9.5 and 2.7 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.22 (brs, 2H), 2.99-3.04 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.92-1.95 (m, 2H), 1.52-1.56 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 326.0 (M+H⁺).

【0225】

一般的方法C：アルキル化：

中間体B-I-23：1-（2-フルオロエチル）-4-（3-メチル-4-ニトロフェニル）ピペラジン

【化71】



1,4-ジオキサン（20mL）中の1-（3-メチル-4-ニトロフェニル）ピペラジン塩酸塩（Boc脱保護生成物のB-I-31.5g、0.58mmol）およびK₂CO₃（4.0g、2.9mmol）の混合物を、1-フルオロ-2-ヨードエタン（2.0mL、2.6mmol）〔注：不安定になりやすいと記載される物質—オレンジ色の液体中にいくつかの固体が存在する〕で処理し、強固にキャップし、24時間にわたって100℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、固体（K₂CO₃）を濾過を介して除去し、DCMで濯ぎ、濾液を濃縮乾固して、黄色油として1-（2-フルオロエチル）-4-（3-メチル-4-ニトロフェニル）ピペラジン（1.52g、収率98%）を得、これは静置すると琥珀色の固体に固化した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.69 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.54-2.56 (m, 7H); LC-MS (ESI) m/z: 268.2 (M+H⁺).

【0226】

上記の一般方法A～Cを使用して、下記の表Aの中間体を調製した。
表A。

10

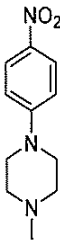
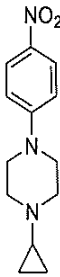
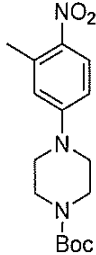
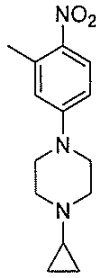
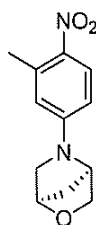
20

30

40

50

【表 1 - 1】

中間体	構造	方法	収 率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) :	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
B-I-1		A	90	8.04 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 3.44 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H).	222.1
B-I-2		A	81	8.03 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.63 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 1.63-1.67 (m, 1H), 0.42-0.45 (m, 2H), 0.33-0.36 (m, 2H).	248.2
B-I-3		A	96	7.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 3.43 (s, 8H), 2.54 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).	322.2
B-I-4		A	90	7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.37 (brs, 4H), 2.62 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.36 (m, 2H).	262.3
B-I-5		A	87	7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.58 (brs, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.16 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.91 (m, 2H).	235.1

10

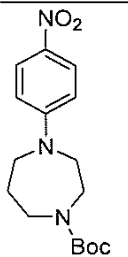
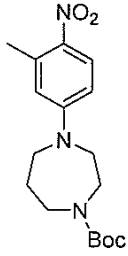
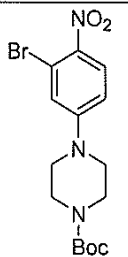
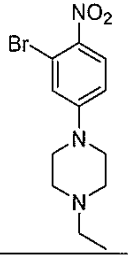
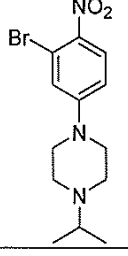
20

30

40

50

【表 1 - 2】

B-I-6		A	80	NMR データなし	322. 2
B-I-7		A	54	7. 95-7. 98 (m, 1H), 6. 72-6. 74 (m, 2H), 3. 73 (t, J = 6. 0 Hz, 1H), 3. 68 (t, J = 5. 6 Hz, 1H), 3. 58-3. 62 (m, 2H), 3. 54 (t, J = 6. 0 Hz, 1H), 3. 47 (t, J = 5. 6 Hz, 1H), 3. 26 (t, J = 5. 2 Hz, 1H), 3. 19 (t, J = 5. 7 Hz, 1H), 2. 54 (d, J = 3. 3 Hz, 3H), 1. 80 (t, J = 6. 3Hz, 1H), 1. 73 (s, 1H), 1. 28 (s, 4H), 1. 14 (s, 5H).	358. 2 (M+Na+H ⁺)
B-I-9		A	100	8. 01 (d, J = 9. 3 Hz, 1H), 7. 24 (m, 1H), 7. 01 (m, 1H), 3. 44 (brs, 8H), 1. 41 (s, 9H).	408. 0 410. 0 (M+Na+H ⁺) (M+Na+3H ⁺)
B-I-10		B	92	7. 98 (d, J = 9. 4 Hz, 1H), 7. 24 (d, J = 2. 7 Hz, 1H), 7. 01 (dd, J = 9. 4 および 2. 7 Hz, 1H), 3. 42 (t, J = 5. 0 Hz, 4H), 2. 44 (t, J = 5. 0 Hz, 4H), 2. 35 (q, J = 7. 2 Hz, 2H), 1. 01 (t, J = 7. 2 Hz, 3H).	データなし
B-I-11		B	95	NMR データなし	328. 0 330. 0

10

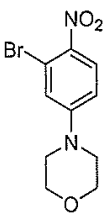
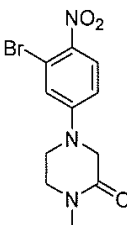
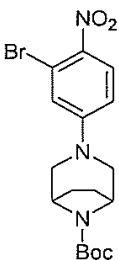
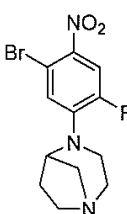
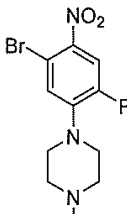
20

30

40

50

【表 1 - 3】

B-I-12		A	58	8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.0$ および 2.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 2H).	287.0 289.0
B-I-13		A	53	8.0 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (brs, 2H), 3.45 (d, $J = 4.0$, 2H), 2.90 (s, 3H).	313.0 315.0
B-I-14		A	76	7.99 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.85 (brs, 2H), 1.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).	データなし
B-I-15		A	37	7.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 9.4$ および 2.8 Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 12.9$ および 5.6 Hz, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 3H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.3$, 4.9 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H).	データなし
B-I-16		A	87	8.02 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 3.26 (m, 4 H), 2.43 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H).	318.0 320.0

10

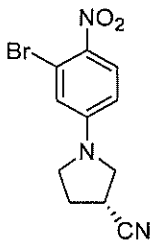
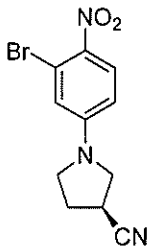
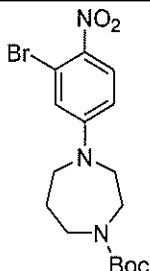
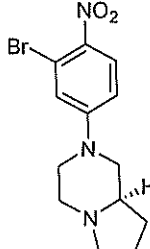
20

30

40

50

【表 1 - 4】

B-I-17		A	20	8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H).	データなし
B-I-18		A	76	8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 3.70-3.73 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 2H), 3.53 (dt, J=10.3 および 6.8 Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 1H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H).	データなし
B-I-19		A	77	7.97 (dd, J=9.4 および 4.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.47-3.76 (m, 6 H), 3.21-3.28 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).	422.2 424.2
B-I-20		A	36	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H).	326.0 328.0

10

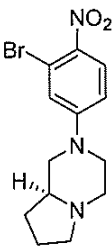
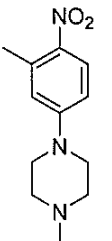
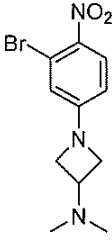
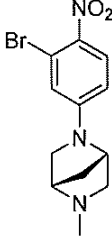
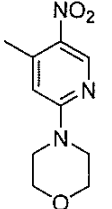
20

30

40

50

【表 1 - 5】

B-I-21		A	64	7.98 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92-3.05 (m, 3H), 2.63 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.15 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.91-2.00 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 1.64-1.73 (m, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H).	326.0 328.0
B-I-22		A	86	7.97 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.40 (brs, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.40 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H).	236.2
B-I-25		A	41	8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.44 (dd, J=9.1および2.5Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 9.1, 5.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H).	300.2 302.2
B-I-26		B	44	7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60-6.91 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J=9.6および2.0Hz, 1H), 2.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).	312.0 314.0
B-I-27		A	90	8.86 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.68 (brs, 8H), 2.51 (s, 3H).	224.33

10

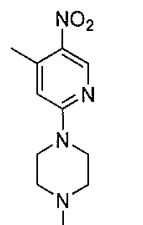
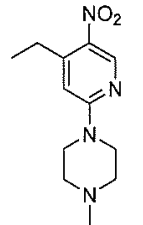
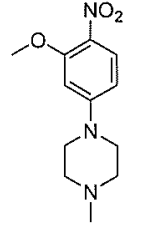
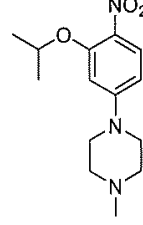
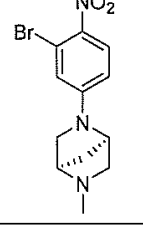
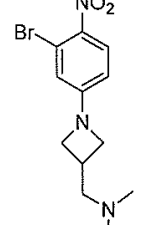
20

30

40

50

【表 1 - 6】

B-I-28		A	99	8.84 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H).	237.2
B-I-29		A	83	8.84 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.71 (brs, 4H), 2.89 (q, 2H), 2.38 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	251.2
B-I-30		A	74	7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (s, 4H), 2.41 (s, 4H), 2.21 (s, 3H).	252.1
B-I-31		A	71	7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H).	280.1
B-I-32		B	87	7.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.60-6.91 (brm, 2H), 4.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.81 (dd, J=9.6および 2.0Hz, 1H), 2.42 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).	312.0 314.0
B-I-A		A	57	7.88 (d, J = 9.1Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 9.1, 2.2Hz, 1H), 5.80 (d, J = 2.3Hz, 1H), 4.20 (t, J = 8.3Hz, 2H), 3.83 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.47 (d, J = 7.2Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.81 (s, 6H).	314.0 316.0

10

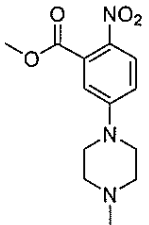
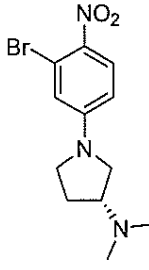
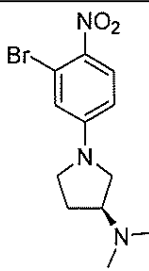
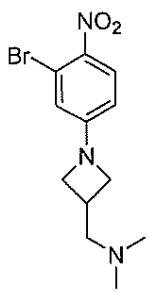
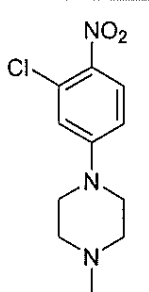
20

30

40

50

【表 1 - 7】

B-I-B		A	粗製物	NMRデータなし	280.2
B-I-C		A	70	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.6および9.3Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).	314.2 316.2
B-I-D		A	58	8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.61 (dd, J=2.6および9.3Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).	336.2 338.2 (Na)
B-I-E		A	57	NMRデータなし	314.2
B-I-F		A	74	7.99 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=2.7および9.5Hz, 1H), 3.42 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.39 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H).	256.0

【 0 2 2 7】

中間体 B-I-33 : 1-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン
2-オン

10

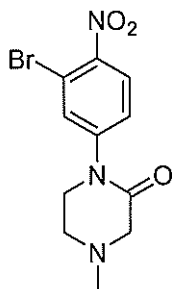
20

30

40

50

【化 7 2】



10

DMF (50 mL) 中の *tert*-ブチル (2-アミノエチル) (メチル) カルバメート (4.3 g、24 mmol) および炭酸カリウム (3.8 g、27 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下で室温で、4-フルオロ-2-ブロモ-1-ニトロベンゼン (5 g、22 mmol) で処理し、混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、溶液を EtOAc で抽出し (2 × 100 mL)、合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% の MeOH / DCM、10 CV) により精製して、黄色液体として *tert*-ブチル (2-((3-ブロモ-4-ニトロフェニル) アミノ) エチル) (メチル) カルバメート (5.6 g、収率 66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺).

20

【0228】

DCM (100 mL) 中の *tert*-ブチル (2-((3-ブロモ-4-ニトロフェニル) アミノ) エチル) (メチル) カルバメート (5.6 g、15 mmol) および TEA (7.6 g、75 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下で 0℃ で、クロロアセチルクロリド (5.1 g、45 mmol) で処理し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、水 (100 mL) で希釈し、溶液を DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物を減圧下で蒸発させ、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% MeOH / DCM、10 CV) により精製して、黄色液体として *tert*-ブチル (2-(N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロアセトアミド) エチル) (メチル) カルバメート (5.6 g、収率 66%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺).

30

【0229】

ジオキサン (100 mL) 中の N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロ-N-(2-(メチルアミノ) エチル) アセトアミド塩酸塩 (5.6 g、12 mmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下で 0℃ で 1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の 4N HCl で処理し、反応混合物を、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗製物を Et₂O (100 mL) 中での結晶化により精製して、黄色固体として N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロ-N-(2-(メチルアミノ) エチル) アセトアミド塩酸塩 (4.79 g、収率 99%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.75 (brs, 2H), 8.16 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); LC-MS (ESI) m/z: 374.1 (M+H⁺).

40

【0230】

DMF (50 mL) 中の N-(3-ブロモ-4-ニトロフェニル)-2-クロロ-N-(2-(メチルアミノ) エチル) アセトアミド塩酸塩 (5.0 g、12 mmol) の溶液

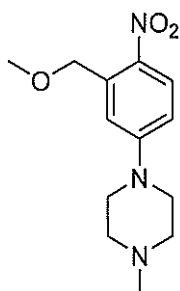
50

を、 N_2 雰囲気下で $0^\circ C$ で60%の鉱油中の NaH (1.1 g、25 mmol)に加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、溶液を $EtOAc$ (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機物を減圧下で蒸発させ、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% $MeOH/DCM$ 、10 CV) により精製して、黄色固体として1-(3-ブromo-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン-2-オン (3.1 g、収率76%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.0 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.3および9.3 Hz, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 314.2 ($M+H^+$).

【0231】

中間体B-I-34: 1-(3-(メトキシメチル)-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン:

【化73】



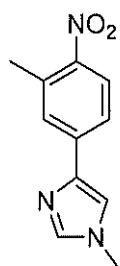
DMF (30 mL) 中の (5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-ニトロフェニル) メタノール (1.0 g、4.0 mmol) の溶液を、 $0^\circ C$ に冷却した。水素化ナトリウム (0.80 g、鉱物中60%) を分割して加え、混合物を同じ条件下で撹拌した。ヨードメタン (1.7 g、12 mmol) を $0^\circ C$ で加え、混合物を室温に徐々に加温し、2時間撹拌した。反応物を、 $EtOAc$ で希釈し、氷水で注意深くクエンチした。混合物を、 $EtOAc$ (3×30 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/ $EtOAc$) により精製し1-(3-(メトキシメチル)-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン (0.76 g、収率72%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.03 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.45 (brs, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.42 (brs, 4H), 2.22 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 266.2 ($M+H^+$).

【0232】

一般的方法D: 鈴木カップリング反応:

中間体C-V-4: 1-メチル-4-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール:

【化74】



10

20

30

40

50

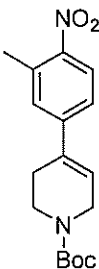
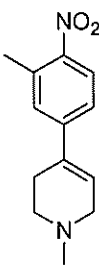
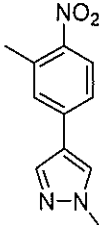
1, 4-ジオキサン (12 mL) および水 (0.5 mL) の混合物中の 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.80 g, 3.0 mmol) および 4-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (0.49 g, 3.0 mmol) の懸濁液を、炭酸カリウム (1.26 g, 9.1 mmol) で処理し、懸濁液を撹拌させた。反応混合物を、バブリングアルゴンにより 2 分間脱気し、Pd(dppf)Cl₂・DCM 付加体 (0.50 g, 0.61 mmol) で処理した。得られた反応混合物を、100℃で 16 時間加熱した。反応物を、水で希釈し、DCM (4×25 mL) で抽出した。有機物を合わせて、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾燥して黒色油を得た。黒色油を、シリカゲル (0~15% の MeOH/DCM, 15 CV) を使用して精製して、1-メチル-4-(3-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール (0.31 g, 収率 47%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 218.2 (M+H⁺).

【0233】

上記の一般方法 D を使用して、下記の表 B の中間体を調製した。

表 B

【表 2】

中間体	構造	方法	収率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
C-V-1		D	62	NMRデータなし	319.2
C-V-2		D	64	NMRデータなし	233.2
C-V-3		D	72	8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H).	218.2

【0234】

一般的方法 E: 鈴木カップリング反応

中間体 C-I-1: 1-(3-シクロプロピル-4-ニトロフェニル)-4-メチルピペラジン

10

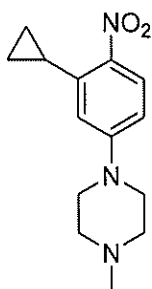
20

30

40

50

【化 7 5】



10

トルエン：H₂O（9：1）（200mL）中の1-（3-ブロモ-4-ニトロフェニル）-4-メチルピペラジン（B-I-8、20g、67mmol）およびシクロプロピルボロン酸（8.6g、100mmol）の混合物をK₃PO₄（43g、200mmol）で処理し、反応混合物を窒素で20分間パージした。トリシクロヘキシルホスフィン（3.7g、13mmol）およびPd（OAc）₂（2.2g、10mmol）を反応混合物に加え、次いで反応混合物を100℃で5時間攪拌した。反応混合物を、水（100mL）で希釈し、溶液をEtOAc（3×200mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して、濾過し、濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～80%のEtOAc／ヘキサン、15CV）により精製して、黄色固体として1-（3-シクロプロピル-4-ニトロフェニル）-4-メチルピペラジン（12g、収率69%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 7.89（d, J = 9.3 Hz, 1H）, 6.85（dd, J = 2.4および9.4 Hz, 1H）, 6.55（s, 1H）, 3.36（m, 4H）, 2.45（m, 1H）, 2.40（m, 4H）, 2.20（s, 3H）, 0.94（m, 2H）, 0.75（m, 2H）; LC-MS（ESI）m/z: 261.3（M+H⁺）。

20

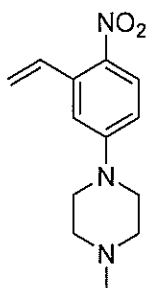
【0235】

一般的方法F：鈴木カップリング反応

中間体C-I-12：1-メチル-4-（4-ニトロ-3-ビニルフェニル）ピペラジン

【化 7 6】

30



40

DMSO（210mL）中の1-（3-ブロモ-4-ニトロフェニル）-4-メチルピペラジン（B-I-8、30g、100mmol）およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム（20g、150mmol）の混合物を、室温でK₂CO₃（42g、301mmol）で処理し、反応混合物を窒素で15分間パージした。PdCl₂（dppf）（3.7g、5.0mmol）を反応混合物に加え、反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物を、冷水（300mL）で希釈し、溶液をEtOAc（3×250mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水（200mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～80%のEtOAc／ヘキサン、10CV）により精製して、1-メチル-4-（4-ニ

50

トロ-3-ビニルフェニル) ピペラジン (20 g、収率 81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.96 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 5.77 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.21 (s, 3H); LC-MS (ESI) m/z: 247.3 (M+H⁺).

【0236】

鈴木反応の一般方法 E または一般方法 F を使用して、下記の表 C の中間体を調製した。

表 C

【表 3-1】

中間体	構造	方法	収率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
C-I-2		E	43	7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.3 および 2.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.36-3.45 (m, 8H), 2.44-2.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.93-0.97 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).	MS データなし
C-I-3		E	91	NMR データなし	276.2
C-I-4		E	62	7.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.21 (s, 4H), 2.43 (s, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 0.96 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).	280.2
C-I-5		E	53	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).	276.1
C-I-6		E	78	7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).	276.1

10

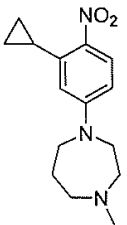
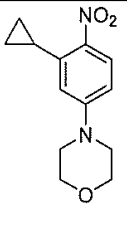
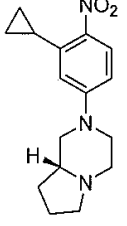
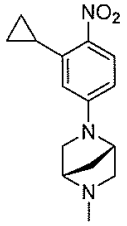
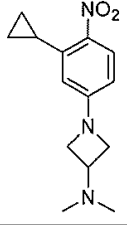
20

30

40

50

【表 3 - 2】

C-I-7		E	44	7.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.6$ および 9.4 Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 0.95 (dd, $J = 1.6$ および 8.4 Hz, 2H), 0.73 (m, 2H).	276.1
C-I-8		E	93	7.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 9.3$ および 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.30-3.33 (m, 4H), 2.46-2.48 (m, 1H), 0.93-0.96 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 2H).	データなし
C-I-9		E	58	7.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 0.92-0.96 (m, 2H), 0.72-0.75 (m, 2H).	288.2
C-I-10		E	64	7.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).	274.2
C-I-11		E	78	7.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 9.1$ and 2.4 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.75 (dd, $J = 8.6$ および 5.2 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.10 (s, 6 H), 0.95 (m, 2H), 0.8 (m, 2H).	262.2

10

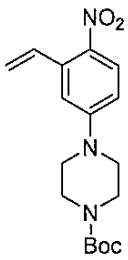
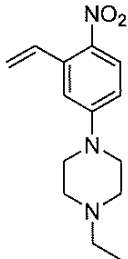
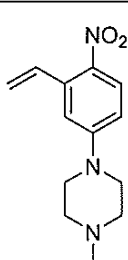
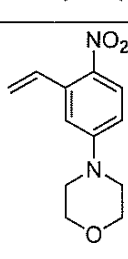
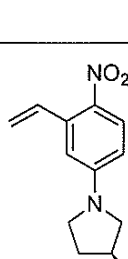
20

30

40

50

【表 3 - 3】

C-I-13		F	87	7.98 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 17.2$ and 10.9 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.46 (s, 8H), 1.41 (s, 9H).	356.2 ($M+Na+H^+$)
C-I-14		F	77	NMR データなし	262.2
C-I-15		F	96	NMR データなし	276.2
C-I-16		F	90	7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 17.3$ および 10.9 Hz, 1H), 7.00 (m 1H), 6.98 (s, 1H), 5.80 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.41 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).	235.2
C-I-17		F	81	8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 17.3$ および 10.9 Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.46-3.70 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H).	データなし

10

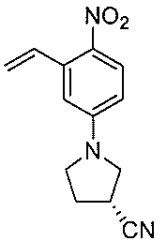
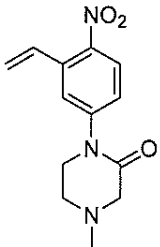
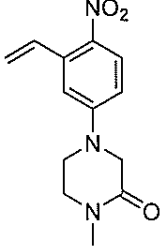
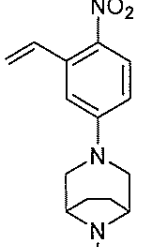
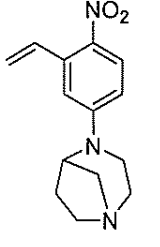
20

30

40

50

【表 3 - 4】

C-I-18		F	72	8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 17.3$ および 10.9 Hz, 1H), 6.62-6.65 (m, 2H), 5.78 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.46-3.70 (m, 4H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.24-2.31 (m, 1H).	データなし
C-I-19		F	32	7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.86 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H).	262.2
C-I-20		F	42	7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.96 (m, 2H), 5.85 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H).	262.3
C-I-21		F	87	7.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 17.2$ および 10.9 Hz, 1H), 6.84 (m, 2H), 5.76 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.23 (brs, 2H), 3.03 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.56 (m, 2H).	274.2
C-I-22		F	56	NMR データなし	260.2

10

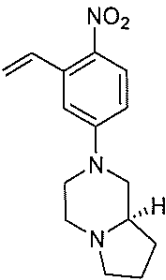
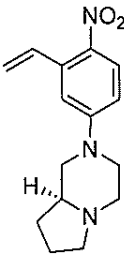
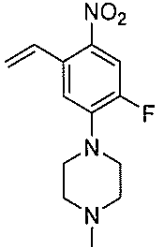
20

30

40

50

【表 3 - 5】

C-I-23		F	95	7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2 および 10.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4 および 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 17.2 および 1.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.91-3.06 (m, 3H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.18 (td, J = 11.3 および 3.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 2H), 1.34-1.42 (m, 1H).	274.2
C-I-24		F	100	7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.2 および 10.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.4 および 2.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 17.2 および 1.2 Hz, 1H), 5.41 (dd, J = 11.0 および 1.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.92-3.03 (m, 2H), 2.62 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.17 (td, J = 11.3 および 3.3 Hz, 1H), 2.06 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.37 (m, 1H).	274.2
C-I-25		F	79	7.90 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 5.83 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.26-3.30 (m, 4H), 2.44-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H).	266.2

10

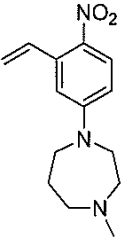
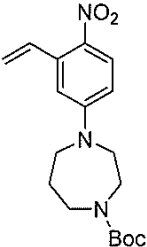
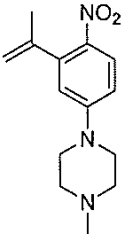
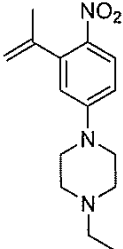
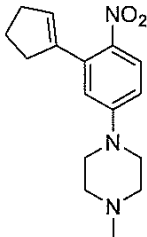
20

30

40

50

【表 3 - 6】

C-I-26		F	75	7.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (dd, $J = 2.9$ および 9.3 Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (m, 2H).	262.2
C-I-27		F	92	7.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 17.2$ および 10.9 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.52-3.81 (m, 6H), 3.23-3.31 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).	
C-I-28		F	57	7.93 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 2.7$ および 9.3 Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.40 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).	262.3
C-I-29		F	88	7.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).	276.3
C-I-30		F	92	7.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.37 (m, 4H), 2.41 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 2H).	289.2

10

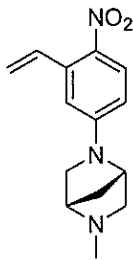
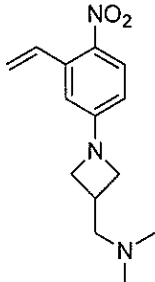
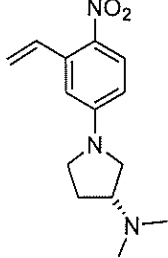
20

30

40

50

【表 3 - 7】

C-I-31		F	91	7.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 17.2$ および 10.9 Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 23.0$ Hz, 2H), 5.73 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.82 (dd, $J = 9.6$ および 2.0 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.71-1.90 (m, 2H).	260.2
C-I-32		F	63	NMR データなし	262.2
C-I-34		F	74	NMR データなし	262.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

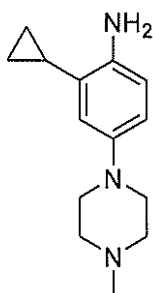
C-I-35		F	63	NMR データなし	262.2
C-I-36		E	89	7.90 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.5 および 9.3Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.51 (brm, 2 H), 3.61 (brm, 2 H), 3.05 (brm, 1H), 2.90 (brm, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 0.94 (m, 2 H), 0.75 (m, 2H).	396.2 (M+Na+H ⁺)
C-I-37		E	粗製物	データなし	288.2
C-I-38		E	68	データなし	276.2

【0237】

一般的方法 G : 還元

中間体 D-I-1 : 2-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン

【化 77】



0℃での MeOH (60 mL) 中の 1-(3-シクロプロピル-4-ニトロフェニル)

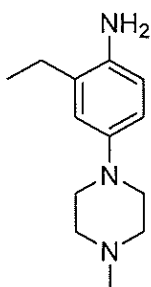
ー４－メチルピペラジン（Ｃ－Ｉ－１、１２ｇ、４６ｍｍｏｌ）の溶液を、 NH_4Cl （７３ｇ、１４ｍｍｏｌ）で処理し、反応混合物を０℃で１０分間攪拌した。亜鉛末（３０ｇ、４５９ｍｍｏｌ）を、氷水浴下で反応混合物中にゆっくりと添加した（内温は２０℃に上昇した）。１５分間の攪拌の後、反応混合物を室温に加温し、室温で１６時間激しく攪拌させた。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、 THF （５００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、暗褐色の粘着性固体として２－シクロプロピル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）アニリン（１０ｇ、９５％）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz, DMSO-d_6): δ 6.52 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.52 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 0.813 (m, 2H), 0.471 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 213.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

【０２３８】

一般的方法H：還元

中間体D－I－１１：２－エチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）アニリン
【化７８】



20

EtOAc （２００ｍＬ）中の１－メチル－４－（４－ニトロ－３－ビニルフェニル）ピペラジン（Ｃ－Ｉ－１２、２０ｇ、８１ｍｍｏｌ）の溶液を、窒素雰囲気下で Pd/C （２０ｇ、１０％ w/w 、５０％の水分）で処理し、次いで、混合物を、水素バルーン圧下で室温で３時間攪拌した。全般的作業後、褐色の粘着性固体として２－エチル－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）アニリン（１６ｇ、収率９０％）を得た。 ^1H NMR（４００ MHz, DMSO-d_6): δ 6.61 (s, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.25 (brs, 2H), 2.89 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.41 (m, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 219.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

30

【０２３９】

D－I－１またはD－I－１１を調製するための一般的方法GまたはHを使用して、下記の表Dの中間体を調製した。

表D

40

50

【表 4 - 1】

中間体	構造	方法	収 率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
D-I-2		G	76	6.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 2.80 (s, 4H), 1.63 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.47 (d, J = 5.2 Hz, 2H).	データなし
D-I-3		G	100	6.51-6.56 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.67 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.85 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 1.65 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.46 (m, 2H).	219.2
D-I-4		G	100	6.49 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.80 (s, 4H), 2.40 (s, 4H), 2.18 (s, 3H), 0.80 (m, 2H), 0.44 (m, 2H).	250.2
D-I-5		G	96	6.56 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.65 (m, 1H), 0.83 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).	246.1
D-I-6		G	70	6.55 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.55 (brs, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).	246.2

10

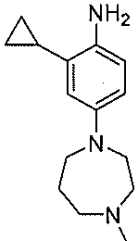
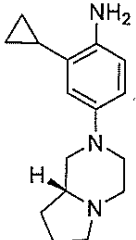
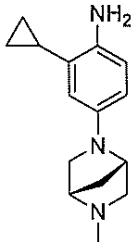
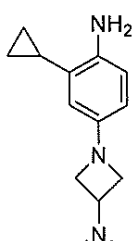
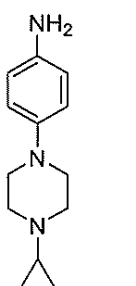
20

30

40

50

【表 4 - 2】

D-I-7		G	74	6.63 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.54 (brm, 2H), 3.32 (m, 6H) 3.16 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (brs, 2H), 1.70 (s, 1H), 0.84 (brm, 2H), 0.51 (brm, 2H).	246.2
D-I-8		G	100	6.57 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 4.48 (brs, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.32 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.45 (m, 2H).	258.2
D-I-9		G	91	6.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.05-3.05 (m, 1H), 2.80 (brs, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.66 (brs, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.46 (m, 2H).	244.2
D-I-10		G	100	NMRデータなし	232.2
D-I-12		H	100	6.65 (d, 2H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 2.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.62 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.62 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.29 (m, 2H).	218.2

10

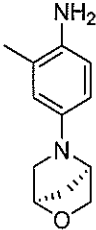
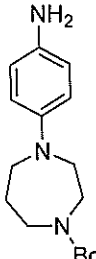
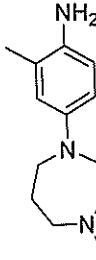
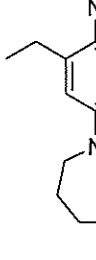
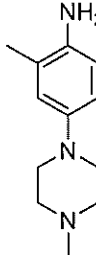
20

30

40

50

【表 4 - 3】

D-I-13		H	92	6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.29 (brs, 1H), 6.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.11 (brs, 2H), 3.64 (brs, 2H), 3.39 (m, 1H), 2.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (m, 1H).	205.1
D-I-14		H	100	NMR データなし	292.2
D-I-15		H	72	6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 4.07 (brs, 2H), 3.33-3.48 (m, 4H), 3.00-3.31 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.43-1.80 (m, 3H), 1.31 (s, 9H).	306.2
D-I-16		H	82	2つの異性体に分割される。	320.2
D-I-17		H	97	6.58 (brs, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.34 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).	206.1

10

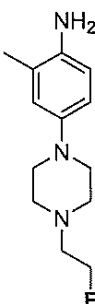
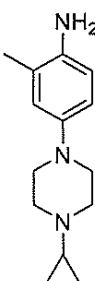
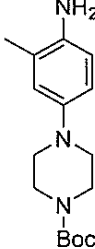
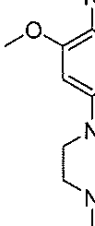
20

30

40

50

【表 4 - 4】

D-I-18		H	100	6.58 (s, 1H), 6.48-6.53 (m, 2H), 4.59 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.35 (brs, 2H), 2.89 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.67 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.55 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.01 (s, 3H).	238.2
D-I-19		H	44	6.58 (s, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.33 (brs, 2H), 2.84 (brs, 4H), 2.63 (brs, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.42 (m, 2H), 0.31 (m, 2H).	232.3
D-I-20		H	99	NMR データなし	292.2
D-I-21		H	92	6.49 (m, 2H), 6.27 (dd, J = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 4.19 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.93 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).	222.1
D-I-22		H	100	6.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.25 (brs, 2H), 2.91 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.17 (d, J = 8.4 Hz, 6H)	250.3

10

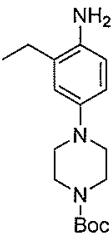
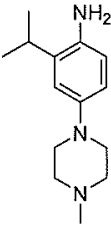
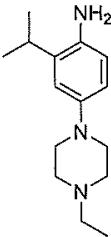
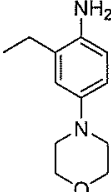
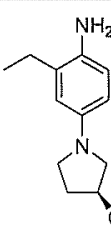
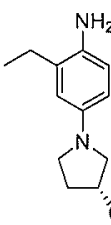
20

30

40

50

【表 4 - 5】

D-I-23		H	100	6.63 (m, 1H), 6.53 (m, 2H), 4.39 (brs, 2H), 3.41 (brs, 4H), 2.83 (brs, 4H), 2.30 (q, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	306.2
D-I-24		H	92	6.63 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.47 (brs, 2H), 2.91 (m, 5H), 2.42 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	234.2
D-I-25		H	93	6.63 (s, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.37 (brs, 2H), 2.92 (m, 5H), 2.47 (m, 4H), 2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	248.3
D-I-26		H	100	NMR データなし	207.2
D-I-27		H	98	6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.26-6.30 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.41 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.28-2.32 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	216.2
D-I-28		H	95	6.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.26-6.30 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.24-3.45 (m, 4H), 3.10-3.14 (m, 1H), 2.41 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	216.2

10

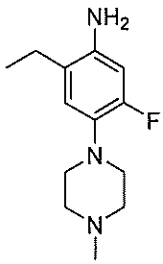
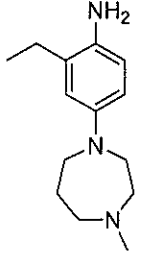
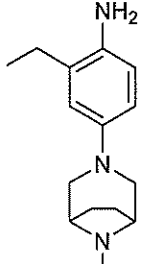
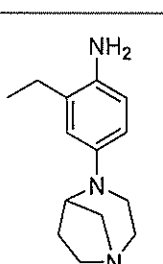
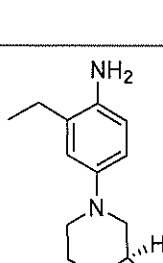
20

30

40

50

【表 4 - 6】

D-I-29		H	91	NMR データなし	238.2
D-I-30		H	87	6.49 (brs, 1H), 6.40 (m, 2H), 3.48 (m, 6H), 2.57 (m, 2H), 2.45 (m, 4H) 2.30 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	233.2
D-I-31		H	100	NMR データなし	246.2
D-I-32		H	97	6.45-6.50 (m, 3H), 4.28 (brs, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.4-2.5 (m, 1H), 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	232.2
D-I-33		H	85	NMR データなし	246.2

10

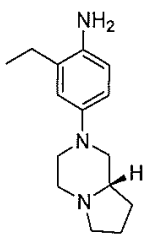
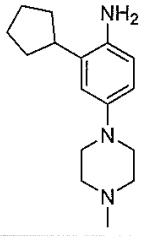
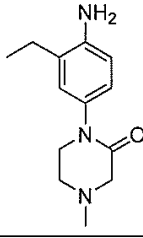
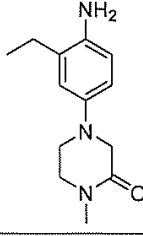
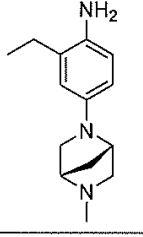
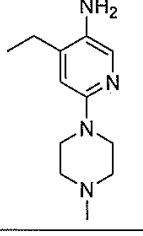
20

30

40

50

【表 4 - 7】

D-I-34		H	100	NMRデータなし	246. 2
D-I-35		H	76	6. 66 (m, 2H), 6. 51 (s, 1H), 4. 57 (brs, 2H), 2. 96 (m, 4H), 2. 89 (m, 8H), 2. 43 (s, 3H), 2. 20 (m, 3H), 1. 90 (m, 2H).	260. 3
D-I-36		H	88	6. 90 (s, 1H), 6. 77 (m, 1H), 6. 50 (s, 1H), 4. 75 (brs, 2H), 3. 98 (s, 2H), 2. 82 (s, 4H), 2. 16 (m, 2H), 1. 95 (m, 1H), 1. 88 (m, 1H), 1. 81 (m, 1H), 1. 32 (t, J = 7. 4 Hz, 3H).	234. 2
D-I-37		H	77	6. 89 (s, 1H), 6. 78 (m, 1H), 6. 52 (s, 1H), 4. 93 (brs, 2H), 3. 39 (s, 2H), 2. 86 (s, 4H), 2. 16 (m, 2H), 1. 98 (m, 1H), 1. 89 (m, 1H), 1. 80 (m, 1H), 1. 35 (t, J = 7. 5 Hz, 3H).	234. 2
D-I-38		H	77	NMRデータなし	232. 2
D-I-39		H	90	7. 56 (s, 1H), 6. 48 (s, 1H), 4. 33 (brs, 2H), 3. 21 (brs, 4H), 2. 41 (q, 2H), 2. 37 (brs, 4H), 2. 19 (s, 3H), 1. 11 (t, J = 7. 4 Hz, 3H).	221. 1

10

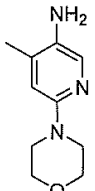
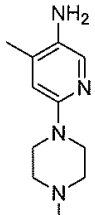
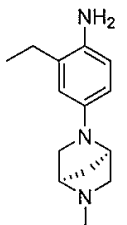
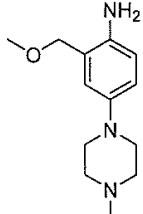
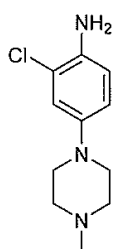
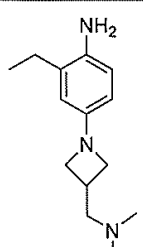
20

30

40

50

【表 4 - 8】

D-I-40		H	92	7.57 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.37 (brs, 2H), 3.67 (brs, 4H), 3.16 (brs, 4H), 2.05 (s, 3H).	194.2
D-I-41		H	96	7.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.33 (brs, 2H), 3.33 (brs, 4H), 2.31 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	207.2
D-I-42		H	93	NMR データなし	232.2
D-I-43		H	80	6.76 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90 (brs, 4H), 2.41 (brs, 4H), 2.19 (s, 3H).	236.3
D-I-44		G	96	NMR データなし	226.2
D-I-45		H	100	NMR データなし	234.0

10

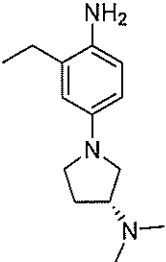
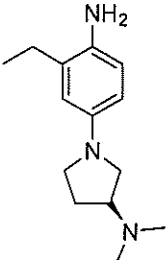
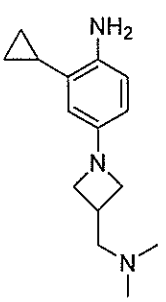
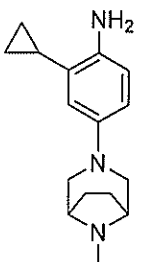
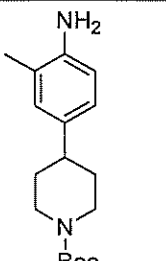
20

30

40

50

【表 4 - 9】

D-I-46		H	93	NMR データなし	234. 2
D-I-47		H	100	NMR データなし	234. 2
D-I-48		G	82	NMR データなし	データなし
D-I-49		G	88	NMR データなし	258. 2
D-V-1		H	100	6. 74 (brm, 1H), 6. 71 (m, 1H), 6. 49 (m, 1H), 4. 57 (brs, 2H), 4. 00 (brm, 2H), 2. 73 (brm, 2H), 2. 33 (m, 1H), 1. 99 (s, 3H), 1. 83 (m, 2H), 1. 38 (s, 9H), 1. 32 (m, 2H).	313. 2 (M+Na+H ⁺).

10

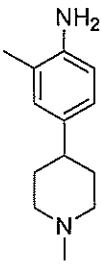
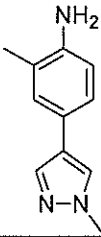
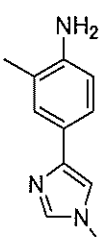
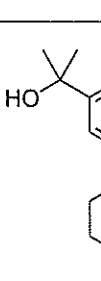
20

30

40

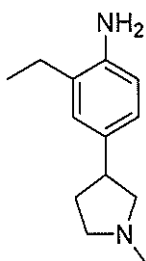
50

【表 4 - 1 0】

D-V-2		H	100	6.99 (brm, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.85 (brm, 1H), 4.82 (brs, 2H), 3.92 (brm, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.96 (brm, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).	185.2
D-V-3		H	93	7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (brs, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).	188.4
D-V-4		H	93	7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (brs, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).	264.2
D-V-5		グリニャール	粗製物	NMRデータなし	250.2

【 0 2 4 0】

中間体 D - V - 6 : 2 - エチル - 4 - (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) アニリン
【化 7 9】



1, 4 - ジオキサン (5 m L) および水 (1 m L) の混合物中の t e r t - 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 - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート (0. 2 5 g、0. 8 5 m m o l)、4 - ブロモ - 2 - エチルアニリン (0. 1 2 1 g、0. 6 0 m m o l) の溶液を、K₂CO₃ (0. 2 5 1 g、1. 8 m m o l) で処理した。混合物を、A r で 2 分間脱気し、次いでビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド (0. 0 4 2 g、

0.06 mmol) を添加した。反応混合物を、マイクロ波下で95℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、混合物をEtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~60%のEtOAc/ヘキサン類、15 CV) により精製して、tert-ブチル3-(4-アミノ-3-エチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.12 g、収率70%) を得、これをさらに精製することなく持ち越した。LC-MS m/z: 289.2 (M+H⁺)。

【0241】

MeOH (20 mL) 中のtert-ブチル3-(4-アミノ-3-エチルフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート (0.12 g、0.42 mmol) の溶液を、Pd-C (0.040 g、0.0424 mmol) で処理した。反応混合物を一晩バルーン下に置いた。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、無色の粘着性油としてtert-ブチル3-(4-アミノ-3-エチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.12 g、収率97%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.81 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.11-3.29 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.40 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (brm, 1H), 1.75 (brm, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H); LC-MS m/z: 313.2 (M+H+Na⁺)。 10

【0242】

EtOAc (25 mL) および飽和NaHCO₃ (水溶液) (25 mL) の二相性混合物中のtert-ブチル3-(4-アミノ-3-エチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.12 g、0.40 mmol) の溶液を、クロロギ酸ベンジル (0.086 mL、0.60 mmol) で処理した。混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を、EtOAcと飽和NaHCO₃との間で分配し、EtOAc (2×25 mL) を抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-エチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.18 g、収率100%) を得、これをさらに精製することなく持ち越した。LC-MS m/z: 447.2 (M+H+Na⁺)。 20

【0243】

DCM (3 mL) 中のtert-ブチル3-(4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-エチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (0.18 g、0.44 mmol) の溶液を、TFA (2 mL) で処理した。混合物を、室温で1時間撹拌した。溶媒を除去して、粗TFA塩を得た。粗製物をDCM中に懸濁し、TEA (1 mL) を添加した。溶媒を減圧下で除去し、真空下で乾燥させた。得られた混合物を、DCMおよびAcOH (3滴) 中に懸濁した。ホルムアルデヒド (5滴) を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.37 g、1.7 mmol) を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。

混合物を、DCMと飽和NaHCO₃との間で分配し、1時間撹拌した。混合物を、DCM (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジル(2-エチル-4-(1-メチルピロリジン-3-イル)フェニル)カルバメート (0.14 g、収率94%) を得、これをさらに精製することなく持ち越した。LC-MS m/z: 339.2 (M+H⁺)。 30

【0244】

EtOAc (20 mL) 中のベンジル(2-エチル-4-(1-メチルピロリジン-3-イル)フェニル)カルバメート (0.14 g、0.41 mmol) の溶液を、Arでフラッシュした。パラジウム炭素 (0.022 g、0.02 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩バルーン下で水素化した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、(2-エチル-4-(1-メチルピロリジン-3-イル)アニリン 40

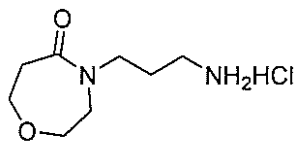
(0.10 g、収率119%)を得、これをさらに精製することなく持ち越した。LC-MS m/z : 205.2 ($M+H^+$)。

【0245】

Zラクトムのアルキル化とBoc基の脱保護の一般的な方法:

中間体H-VII-1

【化80】



10

0℃での乾燥THF(400mL)中の1,4-オキサゼパン-5-オン(10g、87mmol)の溶液を、窒素雰囲気下で水素化ナトリウム(3.0g、130mmol)で少しずつ(portion wise)処理した。反応混合物を、0℃で15分間攪拌し、次いでtert-ブチル(3-ブロモプロピル)カルバメート(21g、87mmol)を添加した。溶液を、0℃から室温16時間攪拌し続けた。反応混合物を、NH₄Clの飽和溶液(200mL)でクエンチし、次いで溶液をEtOAc(2×150mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水(150mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濾過した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(40~50%のEtOAc/ヘキサン、15CV)により精製し、黄色液体としてtert-ブチル(3-(5-オキソ-1,4-オキサゼパン-4-イル)プロピルカルバメート(12g、収率50%)を得た。生成物をDCM(50mL)中に溶解し、1,4-ジオキサン(4当量)中の4N HClで処理した。混合物を、室温で3時間攪拌した後、濃縮し、高真空下で乾燥させて、4-(3-アミノプロピル)-1,4-オキサゼパン-5-オンHCl塩(収率100%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ 8.09(brs、3H)、3.62(m、4H)、3.49(m、2H)、3.35(t、J=6.8Hz、2H)、2.73(m、2H)、2.62(t、J=4.8Hz、2H)、1.78(m、2H)、MS(ESI) m/z : 173.2($M+H^+$)。

20

【0246】

H-VII-1の調製のための一般方法を使用して、下記の表Eの中間体H-III-1からH-VI-1を調製した。

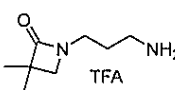
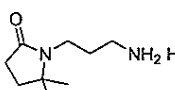
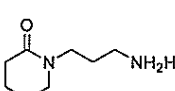
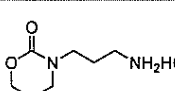
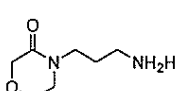
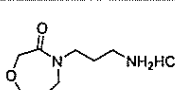
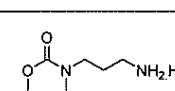
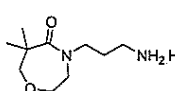
表E

30

40

50

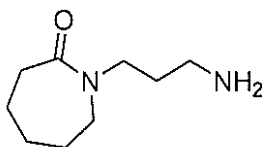
【表 5】

中間体	構造	収 率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
H-I-1		粗 製 物	データなし	157.2
H-II-1		52	Boc: 4.17 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.17 (s, 9H).	171.2
H-III-1		36	Boc: 6.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).	157.2
H-IV-1		64	Boc: 4.14 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).	159.2
H-XII-1		84	Boc: 3.99 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.91 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).	159.2
H-VI-1		57	Boc: 6.73 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.88 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).	173.2
H-IV-2		粗 製 物	NMR データなし	187.2
H-VII-2		粗 製 物	NMR データなし	201.2

【 0 2 4 7 】

中間体 H-XIV : 1-(3-アミノプロピル)アゼパン-2-オン

【化 8 1】



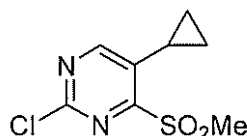
MeOH : H₂O (1 : 1) (130 mL) 中の DBU (22 g、145 mmol) の懸濁液を、N₂ 雰囲気下で 0℃ で KOH (12 g、217 mmol) で処理し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を、減圧下で蒸発させ、残渣を水 (200 mL

）で希釈した。溶液を、DCM中10%のMeOH（3×250mL）で抽出し、合わせた有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、液体油として1-（3-アミノプロピル）アゼパン-2-オン（21g、収率85%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）: δ 3.45 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.65 (m, 8H); LC-MS (ESI) m/z: 171.4 (M+H⁺).

【0248】

中間体 L-I-I-1: 2-クロロ-5-シクロプロピル-4-（メチルスルホニル）ピリミジン

【化82】



（A）トルエン：H₂O（9：1）（650mL）中の5-ブロモ-2-クロロ-4-（メチルチオ）ピリミジン（25.0g、105mmol）およびシクロプロピルボロン酸（13.7g、158mmol）の懸濁液を、K₃PO₄（66.7g、315mmol）を添加して処理した。反応混合物を、窒素で20分間パージし、次いでトリシクロヘキシルホスフィン（5.9g、21mmol）およびPd(OAc)₂（2.35g、10.50mmol）を添加した。反応混合物を、90℃で16時間撹拌した。反応混合物を、水（200mL）で希釈し、EtOAc（3×300mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水（200mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～10%のEtOAc／ヘキサン）により精製して、黄色油として2-クロロ-5-シクロプロピル-4-（メチルチオ）ピリミジン（14.0g、収率66%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 7.92 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.03 (m, 2H), 0.67 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 201.0 (M+H⁺).

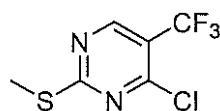
【0249】

（B）0℃でのDCM（60mL）中の2-クロロ-5-シクロプロピル-4-（メチルチオ）ピリミジン（4.0g、20mmol）の溶液を、m-CPPA（4.8g、28mmol）で処理した。反応混合物を、室温に加温し、3時間撹拌した。反応混合物を、飽和水性NaHCO₃（2×40mL）で洗浄した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色固体として2-クロロ-5-シクロプロピル-4-（メチルスルホニル）ピリミジン（3.6g、収率86%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 8.57 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.16 (m, 2H), 0.93 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 217.0 (M+H⁺).

【0250】

中間体 L-I-2: 4-クロロ-2-（メチルチオ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン

【化83】



10

20

30

40

50

ジエチルエーテル（２Ｌ）中の２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｇ、０．４６ｍｏｌ）の溶液を、０℃でＺｎＣｌ_２（エーテル中１．０Ｎ）（５５５ｍＬ、０．５６ｍｏｌ）で滴下して処理し、反応混合物を２時間攪拌した。ナトリウムチオメトキシド（４９ｇ、０．９４ｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温に加温し、４８時間攪拌した。反応混合物を、氷水浴下で２Ｎ ＨＣｌでクエンチし、次いで溶液をＥｔ_２Ｏ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を水（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ_２ＳＯ_４で乾燥させ、濾過し、３５℃で減圧下で濃縮して、無色液体として４－クロロ－２－（メチルチオ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１００ｇ、収率９５％）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (s 1H), 2.62 (s 3H).

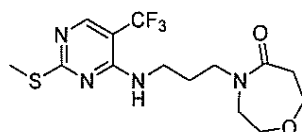
10

【０２５１】

置換反応の一般的な方法：

中間体Ｊ－７：４－（３－（（２－（メチルチオ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）－１，４－オキサゼパン－５－オン

【化８４】



20

DMF（６０ｍＬ）中の４－（３－アミノプロピル）１，４－オキサゼパン－５－オン塩酸塩（Ｈ－ＶＩＩ－１、３．０ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）の溶液を、ＤＩＥＡ（１５．５ｍＬ、８７．２ｍｍｏｌ）で０℃で処理し、１５分間攪拌した。次いで４－クロロ－２－（メチルチオ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（Ｌ－Ｉ－２、６．０ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）を加え、０℃から室温まで１６時間攪拌し続けた。反応混合物を、氷水（１２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ_２ＳＯ_４で乾燥させて、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４０～５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン、１５ＣＶ）により精製して、黄色液体として４－（３－（（２－（メチルチオ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）－１，４－オキサゼパン－５－オン（３．０ｇ、収率４７％）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.25 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 365.3 (M+H⁺).

30

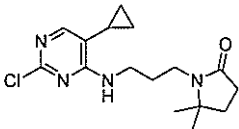
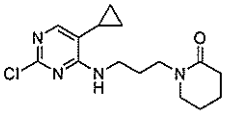
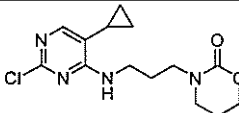
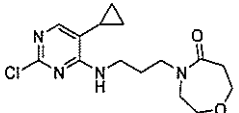
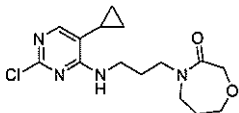
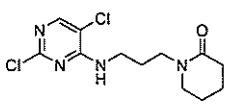
【０２５２】

中間体Ｊ－７の調製のための一般方法を使用して、下記の表Ｆの中間体を調製した。
表Ｆ．

40

50

【表 6 - 1】

中間体	構造	収 率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ	LC-MS (m/z: (M+H) ⁺)
K-1		31	NMR データなし	323. 2
K-2		82	7. 69 (s, 1H), 7. 51 (t, J = 5. 9 Hz, 1H), 3. 34 (t, J = 6. 4 Hz, 3H), 3. 24 (m, 2H), 2. 22 (t, J = 6. 3 Hz, 2H), 1. 68-1. 73 (m, 6H), 1. 46-1. 56 (m, 2H), 0. 86-0. 90 (m, 2H), 0. 54 (m, 2H).	309. 2
K-3		47	7. 69 (s, 1H), 7. 43 (s, 1H), 4. 17 (m, 2H), 3. 39 (m, 2H), 3. 29 (m, 4H), 1. 94 (m, 2H), 1. 77 (m, 2H), 1. 48 (m, 1H), 0. 89 (m, 2H), 0. 56 (m, 2H).	311. 3
K-4		42	7. 69 (s, 1H), 7. 45 (s, 1H), 3. 66 (m, 4H), 3. 56 (brs, 2H), 3. 35 (m, 4H), 2. 64 (m, 2H), 1. 69 (m, 2H), 1. 50 (m, 1H), 0. 88 (m, 2H), 0. 56 (m, 2H).	325. 3
K-5		51	7. 70 (s, 1H), 7. 45 (brs, 1H), 4. 12 (s, 2H), 3. 76 (t, J = 5. 2 Hz, 2H), 3. 50 (m, 2H), 3. 37 (m, 4H), 1. 85 (m, 2H), 1. 72 (m, 2H), 1. 51 (m, 1H), 0. 89 (m, 2H), 0. 55 (m, 2H).	325. 1
K-6		37	8. 15 (s, 1H), 7. 94 (m, 1H), 3. 35 (m, 2H), 3. 30 (m, 2H), 3. 25 (m, 2H), 2. 21 (m, 2H), 1. 72 (m, 6H).	303. 20

10

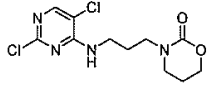
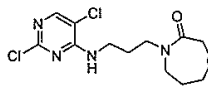
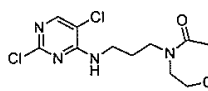
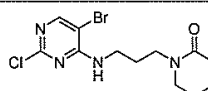
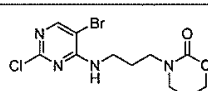
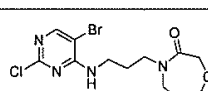
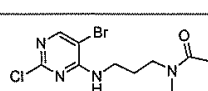
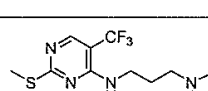
20

30

40

50

【表 6 - 2】

K-7		64	8.15 (s, 1H), 7.90 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).	305.2
K-8		47	8.20 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).	319.1
K-9		51	8.15 (s, 1H), 7.91 (brs, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.66 (m, 2H).	319.0
K-10		39	8.23 (s, 1H), 7.58 (brs, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.71 (m, 6H).	347.1
K-11		56	8.23 (s, 1H), 7.72 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).	349.0
K-12		48	8.23 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).	363.0
K-13		50	8.23 (s, 1H), 7.74 (brs, 1H), 3.66 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).	363.2
J-1		100	7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H).	335.2

10

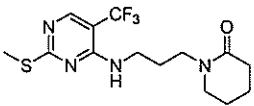
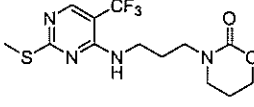
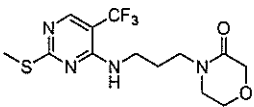
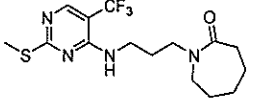
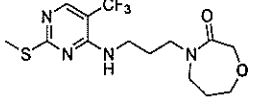
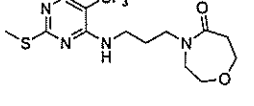
20

30

40

50

【表 6 - 3】

J-2		91	8.24 (s, 1H), 7.58 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.21-3.28 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65-1.75 (m, 6H).	349.2
J-3		65	8.25 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22-3.27 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.73-1.80 (m, 2H).	351.2
J-4		77	8.25 (s, 1H), 1.54 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 1.77 (m, 2H).	351.1
J-5		65	8.26 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.52 (m, 4H).	363.2
J-6		64	8.25 (s, 1H), 7.52 (brs, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).	365.3
J-7		47	8.25 (s, 1H), 7.52 (bs, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68 (m, 2H).	365.3

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

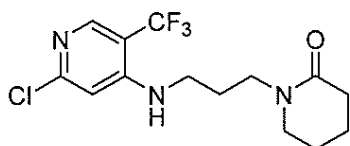
J-8		89	8.25 (s, 1H), 7.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.42 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.68 (m, 2H).	322.2
J-A		81	8.26 (s, 1H), 7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.17 (s, 6H).	349.2
J-B		粗製物	NMR データなし	379.2
J-C		粗製物	NMR データなし	393.2

【0253】

Pdカップリング反応の一般的方法：

中間体M-1：4-（3-（（2-（メチルチオ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）-1，4-オキサゼパン-5-オン

【化85】



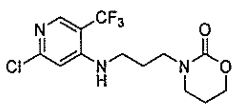
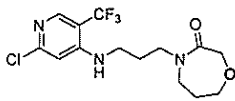
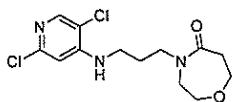
トルエン（180 mL）中の1-（3-アミノプロピル）ピペリジン-2-オン塩酸塩（H-II-I-1、9.0 g、29.3 mmol）および2-クロロ-4-ヨード-5-（トリフルオロメチル）ピリジン（6.19 g、32.2 mmol）の溶液を、炭酸セシウム（23.9 g、73.2 mmol）で処理した。混合物を15分間Arでパージした。次いで、PdCl₂（dppf）DCM（2.39 g、2.93 mmol）を加え、混合物をさらに5分間Arでパージした。シール管を閉じ、予め加熱された油浴中で、90℃で16時間、通常どおり加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、水（100 mL）中に注いだ。溶液を、EtOAc（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を、塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（40～45%のEtOAc／ヘキサン、12 CV）により精製して、褐色固体として1-（3-（（2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-4-イル）アミノ）プロピル）ピペリジン-2-オン（2.6 g、収率26%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 8.18 (s, 1H), 6.98 (t, J = 6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.67 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z: 336.1 (M+H⁺).

【0254】

中間体M-1の調製のための一般方法を使用して、下記の表Gの中間体を調製した。

表 G

【表 7】

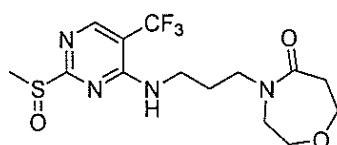
中間体	構造	収 率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ	LC-MS (m/z: (M+H) ⁺)
M-2		26	8.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).	338.2
M-3		27	8.18 (s, 1H), 6.90 (brs, 2H), 3.64 (brs, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).	351.1
M-4		19	7.99 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.94 (brs, 2H), 1.65 (m, 2H).	318.2

【 0 2 5 5 】

スルフィニル中間体に対する酸化の一般的方法：

中間体 J-14：4-（3-（（2-（メチルスルフィニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）-1, 4-オキサゼパン-5-オン

【化 8 6】



0℃での、DCM（60 mL）中の4-（3-（（2-（メチルチオ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）-1, 4-オキサゼパン-5-オン（J-7、3.0 g、8.2 mmol）の溶液、m-CPPA（2.0 g、11.5 mmol）を加え、0℃から室温まで3時間撹拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（2×90 mL）で洗浄した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、4-（3-（（2-（メチルスルフィニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）-1, 4-オキサゼパン-5-オンおよび4-（3-（（2-（メチルスルホニル）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）アミノ）プロピル）-1, 4-オキサゼパン-5-オン（3.0 g、95%、9：1）の混合物を淡黄色半固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); LC-MS (ESI) m/z: 381.3 (M+H⁺).

【 0 2 5 6 】

中間体 J-14 の調製のための一般方法を使用して、下記の表 H の中間体を調製した。
表 H

10

20

30

40

50

【表 8 - 1】

中間体	構造	収 率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
J-8-A		90	8.58 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).	351.2
J-9		96	8.58 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.73 (m, 6H).	365.3
J-10		92	8.58 (s, 1H), 7.99 (brs, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).	367.2
J-11		96	8.59 (s, 1H), 8.00 (brs, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (m, 2H).	367.1
J-12		83	8.58 (s, 1H), 8.02 (brs, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.56 (m, 4H).	379.4
J-13		96	8.58 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).	381.3
J-14		95	8.59 (s, 1H), 7.94 (brs, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.36 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).	381.3

10

20

30

40

50

【表 8 - 2】

J-15		100	NMR データなし	338.2
J-16		粗製物	NMR データなし	365.2
J-17		粗製物	NMR データなし	395.2
J-18		粗製物	NMR データなし	409.2

【0257】

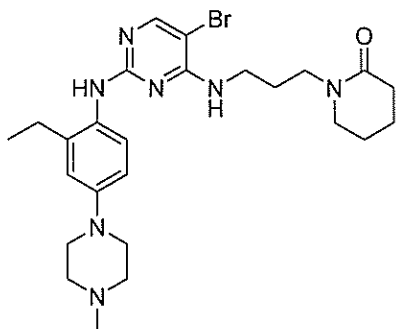
例示的化合物：上述の方法を使用して、下記の式 I - A および式 I - B の化合物を調製した。式 I - A および式 I - B の化合物の例を、表 I に示す。化合物の調製のための例示的方法も以下に提示される。

【0258】

一般的方法 I：置換反応

実施例 23：1 - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 2 - オン

【化 87】



室温での 2 - ブタノール (80 mL) 中の 1 - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 2 - オン (K - 10、4.0 g、11.6 mmol) の溶液を、2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (D - I - 11、2.53 g、11.6 mmol) で処理した。反応混合物を、1,4 - ジオキサン中の 4 N HCl (3.5 mL、13.9 mmol) で処理し、95℃で 72 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次いで飽和水性 NaHCO₃ で塩基性にした。溶液を DCM (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 ~ 5 %の MeOH / DCM、10 CV) で精製した。生成物を DCM (200 mL) 中に溶解し、残留パラジウムを除去するために Quadrasil - MP 樹脂 (w / w) を添加した。溶液を 4 時間攪拌し、濾過した。濾液を蒸発させて、1 - (3 - ((5 - ブロモ - 2 - ((2 - エチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 2 - オン (1.70 g、収率 28 %) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): δ 8.09 (s, 1

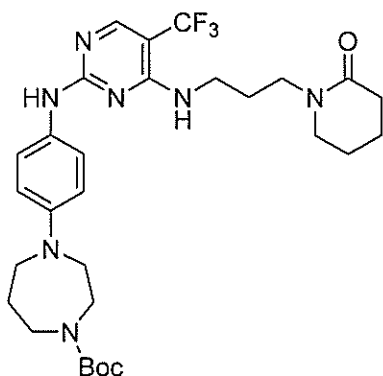
H), 7.81 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.43 (m, 5H), 2.21 (s, 5H), 1.67 (s, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); LC-MS (ESI) m/z : 530.3 ($M+H^+$).

【0259】

一般的方法J：置換反応

tert-ブチル 4- (4- ((4- ((3- (2-オキソピペリジン-1-イル) プロピル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシル

【化88】



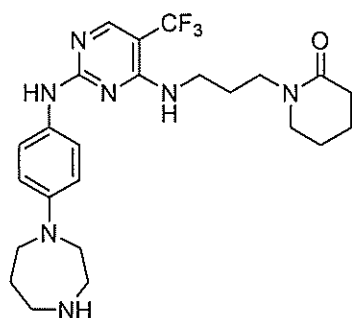
DMF (3.0 mL) 中の *tert*-ブチル 4- (4-アミノフェニル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (D-I-12、0.21 g、0.57 mmol) および 1- (3- ((2- (メチルスルフィニル) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン (J-9、0.17 g、0.57 mmol) の溶液を、密封し、90℃で12時間加熱した。混合物を濃縮し、粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~4%のMeOH/DCM、12 CV) により精製して、生成物 *tert*-ブチル 4- (4- ((4- ((3- (2-オキソピペリジン-1-イル) プロピル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ) フェニル) -1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (0.20 g、収率60%) を得た。LC-MS (ESI) m/z : 592.4 ($M+H^+$)。

【0260】

一般的方法K：R⁴部分のBoc基の脱保護

実施例9：1- (3- ((2- ((4- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン

【化89】



DCM (3 mL) 中の *tert*-ブチル 4- (4- ((4- ((3- (2-オキソピペリジン-1-イル) プロピル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-

イル) アミノ) フェニル) - 1, 4-ジアゼパン-1-カルボキシレート (0.20 g、0.34 mmol) の溶液を、1, 4-ジオキサン中の 4N HCl (1.0 mL) で処理した。混合物を、室温で 2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、残渣を水 (1.0 mL) およびアセトニトリル (1 mL) に溶解し、凍結および凍結乾燥して、1-(3-(2-(4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン塩酸塩 (0.12 g、収率 67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.23 (brs, 1H), 8.27 (s, 1H, FA), 8.08 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.34-3.37 (m, 3H), 3.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.98 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 7H); LC-MS (ESI) m/z: 492.4 (M+H⁺).

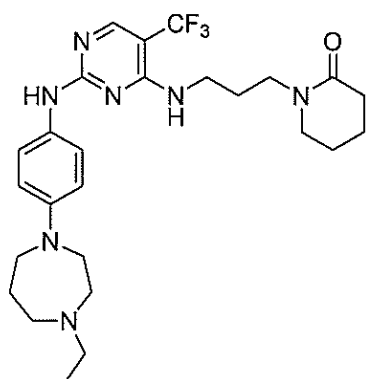
10

【0261】

一般的方法 L: R⁴ 部分の還元的アルキル化

実施例 10: 1-(3-(2-(4-(4-エチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン

【化 90】



20

メタノール (0.5 mL) 中の 1-(3-(2-(4-(1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン (9.0.10 g、0.20 mmol) の溶液を、アセトアルデヒド (0.1 mL、1.8 mmol)、および酢酸 (2 滴) で処理した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.026 g、0.41 mmol) を加え、混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶液を、塩水で処理し、次いで EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗製物を、逆相カラムクロマトグラフィー (0% ~ 20% CH₃CN/H₂O (0.1% FA)、15 CV) により精製して、1-(3-(2-(4-(4-エチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) アミノ) プロピル) ピペリジン-2-オン (56 mg、収率 49%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.21 (brs, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 4.9 Hz, 3H), 3.36-3.42 (m, 5H), 3.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.72 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.53-2.56 (m, 4H), 2.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 7H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 520.4 (M+H⁺).

30

40

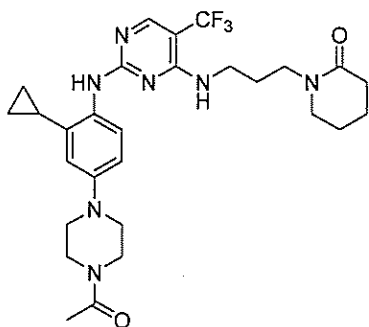
【0262】

R⁴ 部分のアシル化の一般的な方法:

実施例 36: 1-(3-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル) - 2-

50

シクロプロピルフェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル
) アミノ) プロピル) ピペリジン - 2 - オン
 【化 9 1】



10

2. 5 mL の 30% MeCN : 水の 1 - (3 - ((2 - ((2 - シクロプロピル - 4 -
 (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン
 - 4 - イル) アミノ) プロピル) ピペリジン - 2 - オン (34.0.21 g、0.40 m
 mol) 溶液を、室温で無水酢酸 (1.0 当量) で処理した。反応混合物を室温で 30 分
 間攪拌し、溶液を水 (15 mL) で希釈した。溶液を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出
 し、合わせた有機物を飽和 NaHCO₃ (15 mL) で洗浄した。有機層を、MgSO₄
 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (0 ~ 10% の DCM / MeOH、25 CV) により精製して、透明ガラス状固体とし
 て 1 - (3 - ((2 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - シクロプロ
 ピルフェニル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ)
 プロピル) ピペリジン - 2 - オン (0.13 g、収率 57%) を得た。¹H NMR (400 M
 Hz, DMSO-d₆) : δ 8.64 (brs, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.05 (brs, 1H)
 , 6.75 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.54 (d, 4H), 3.01-3.24 (m, 10 H), 2.18-2.19
 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 6 H), 0.82 (d, 2H)
 , 0.58 (d, 2H); LC-MS (ESI) m/z : 560.4 (M+H⁺).

20

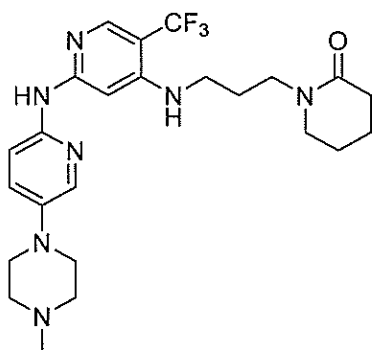
30

【 0 2 6 3 】

一般的方法 M : Pd カップリング反応

実施例 97 : 1 - (3 - ((2 - ((5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン
 - 2 - イル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル) アミノ) プロ
 ピル) ピペリジン - 2 - オン

【化 9 2】



40

1, 4 - ジオキサン (3 mL) 中の市販の 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピ
 リジン - 2 - アミン (0.13 g、0.66 mmol) および 1 - (3 - ((2 - クロロ

50

－5－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－2－オン（M－1、0.20 g、0.60 mmol）の混合物を、炭酸セシウム（0.39 g、1.2 mmol）で処理した。溶液を、Arでスパージングし、Pd₂（dba）₃（0.055 g、0.06 mmol）およびXantphos（0.069 g、0.12 mmol）で処理した。混合物を、Arで再びスパージングし、しっかりとキャップし、90℃で15時間加熱した。混合物を室温に冷却し、DCM（20 mL）および水（10 mL）で希釈した。黒色固体を濾過し、次いで濾液を塩水で処理した。溶液を、追加のDCM（3×25 mL）で抽出した。合わせた有機物を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、オレンジ固体として1－（3－（（2－（（5－（4－メチルピペラジン－1－イル）ピリジン－2－イル）アミノ）－5－（トリフルオロメチル）ピリジン－4－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－2－オン（0.18 g、収率57%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）: δ 9.35 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 9.1 and 3.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.19-6.21 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.13 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.05-3.10 (m, 4H), 2.44-2.49 (m, 4H), 2.20-2.23 (m, 5H), 1.66-1.76 (m, 6H); LC-MS (ESI) m/z: 492.2 (M+H⁺).

10

20

30

40

50

【表 9 - 1】

表 I. 例示の化合物

実施例 番号	生成物	方法	収 率 (%)	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ	LC-MS (m/z: (M+H ⁺))
1		I	20	8.58 (1H, s), 8.14 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 6.89 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.16 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.96 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 2.65 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.26 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.16 (s, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.43 (m, 4H), 0.32 (m, 2H).	504.4
2		J	20	8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.13 (m, 6H), 2.56 (brs, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 2H).	492.4
3		J	22	9.72 (s, 1H), 9.24 (brs, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.86 (dd, J = 2.4, 8.7 Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.21 (brs, 4H), 3.12 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).	478.4

10

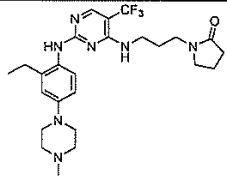
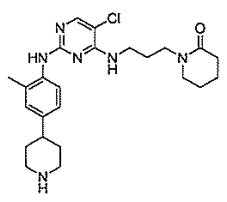
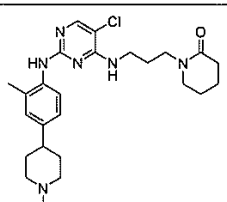
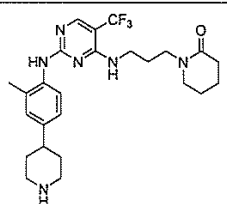
20

30

40

50

【表 9 - 2】

4		J	64	8.60 (brs, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.76 (brs, 1H), 6.72 (dd, J=2.5 および 8.5Hz, 1H), 3.21 (brs, 4H), 3.09 (brs, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.19 (m, 5H), 1.87 (m, 2H), 1.57 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	506.4
5		I & K	47	8.32 (s, 1H, FA), 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 6H), 3.18 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.67 (m, 6H).	457.4
6		I	65	8.20 (brs, 1H, FA), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 3H), 2.13-2.20 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H).	471.4
7		J & K	80	8.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H, FA), 8.06 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 6H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.18-2.20 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 6H).	491.4

10

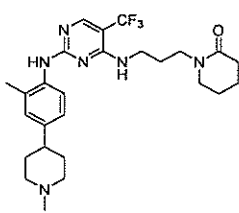
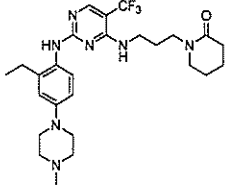
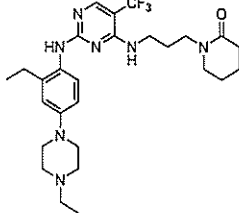
20

30

40

50

【表 9 - 3】

8		J	42	8.71 (s, 1H), 8.20 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.19-3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 10H).	505.4
11		J	7	8.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H:FA), 8.01 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (m, 1H), 3.1-3.4 (brm, 6H), 3.09 (m, 2H), 2.50 (m, 3H), 2.44 (m, 5H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.65 (brm, 4H), 1.54 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	520.4
12		J, K & L	5	8.60 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.10 (brm, 1H), 6.95 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.19 (brs, 4H), 3.05-3.10 (m, 6H), 2.50 (m, 4H), 2.48 (m, 6H), 2.33-2.37 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.66 (brm, 4H), 1.58 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	534.4

10

20

30

40

50

【表 9 - 4】

13		J, K & L	20	8.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.24 (brm, 1H), 6.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.22 (brm, 4H), 3.12 (brm, 2H), 3.09 (brm, 4H), 2.41 (brm, 4H), 2.35 (brm, 3H), 2.18-2.19 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.66 (brm, 4H), 1.60 (brm, 2H), 1.02 (brm, 3H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	546.4
14		J	29	8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.03 (s, 1H), 7.24 (brm, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.42 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.12-3.24 (m, 10H), 3.06 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.18-2.20 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.66 (brm, 4H), 1.60 (brm, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	578.4
15		I	6	8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 2.2 and 8.6 Hz, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.09 (m, 7H), 2.45 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.67 (brs, 4H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	544.4 546.4
16		J	68	10.18 (brs, 1H), 9.26 (brs, 2H), 8.50 (brs, 1H), 7.32 (t, J = 8.56 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 3.38 (brs, 4H), 3.20 (brs, 10H), 2.21 (brs, 5H), 1.63 (brs, 6H).	492.4

10

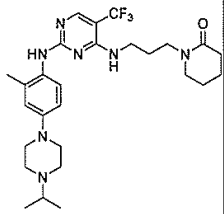
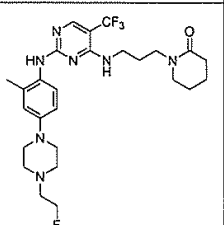
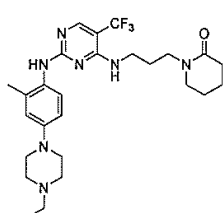
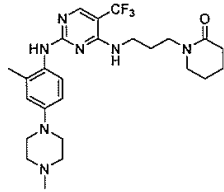
20

30

40

50

【表 9 - 5】

17		J, K & L	26	8.62 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.17 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.21 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.06 (brm, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.20 (brm, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.63 (m, 7H), 1.19 (brm, 2H), 1.00 (brm, 6H).	534.5
18		J	43	8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 6.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 6H), 3.06-3.10 (m, 4H), 2.68 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 2.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.19-2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.59-1.66 (m, 6H).	538.4
19		J, K & L	26	8.61 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.19 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.63 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	520.5
20		J	30	8.60 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (brs, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20 (brs, 4H), 3.14 (brs, 2H), 3.08 (brs, 4H), 2.43 (brs, 4H), 2.20 (brs, 5H), 2.13 (s, 3H), 1.63 (m, 6H).	506.4

10

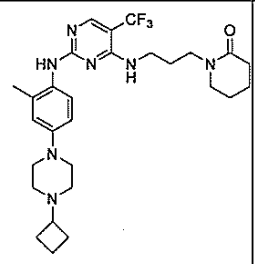
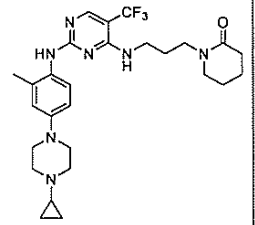
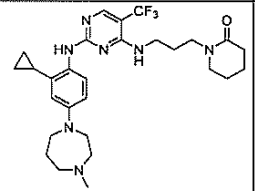
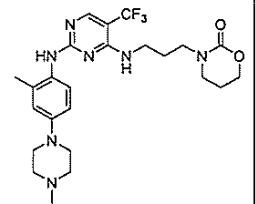
20

30

40

50

【表 9 - 6】

21		J, K & L	12	8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.10 (brs, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.41 (brs, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.66 (m, 8H).	546.5
22		J, K & L	19	8.61 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.15 (brs, 1H), 6.97 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.21 (m, 5H), 3.04 (brs, 4H), 2.65 (brs, 4H), 2.19 (brs, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.67 (m, 8H), 0.42 (m, 2H), 0.33 (m, 2H).	532.4
24		J	16	8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.46 (brs, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.17 (m, 8H), 2.58 (brs, 2H), 2.43 (brs, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.58 (m, 6H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).	546.6
25		J	72	8.67 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H, FA), 8.03 (brs, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.91 (brm, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.10-3.40 (m, 14H), 2.76 (brs, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.87-1.92 (m, 2H), 1.62-1.69 (brm, 2H).	508.2

10

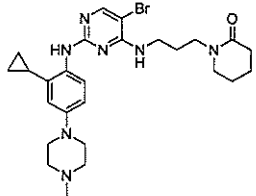
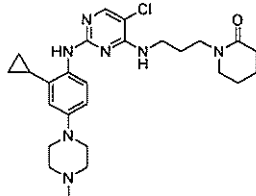
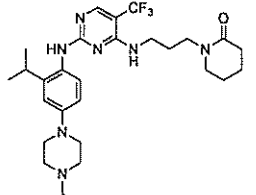
20

30

40

50

【表 9 - 7】

26		I	6	8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 5.76 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.5 and 8.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.05 (brs, 4H), 2.44 (brs, 4H), 2.20 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.65 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	544.3 546.3
27		I	13	8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.72 Hz, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.70 (dd, J=2.5 および 8.8Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (brs, 4H), 2.42 (brs, 4H), 2.42 (m, 5H), 1.94 (m, 1H), 1.66 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	498.4
28		J	18	8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=2.6 および 8.6Hz, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.12 (brs, 8H), 2.50 (m, 3H), 2.39 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.69 (t, J = 3.4 Hz, 4H), 1.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	548.5

10

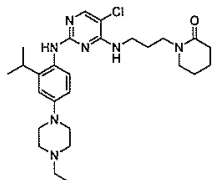
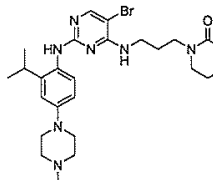
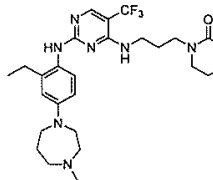
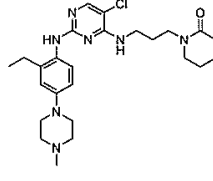
20

30

40

50

【表 9 - 8】

29		I	10	8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=2.4 および 8.6Hz, 1H), 3.16 (m, 14H), 2.35 (m, 2H), 2.19 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.62 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	514.5
30		I	9	8.09 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (brs, 2H), 6.67 (dd, J=8.5 および 16.6Hz, 1H), 3.15 (m, 14H), 2.47 (m, 1H), 2.36 (q, 2H), 2.19 (brs, 2H), 1.62 (m, 6H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H).	558.4 560.4
31		J, K & L	6	8.24 (brs, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (brs, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 6H), 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	534.4
32		I	50	11.4 (brs, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.19 (brs, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 3.81 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.2-3.05 (m, 10H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.63 (s, 6H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	486.2

10

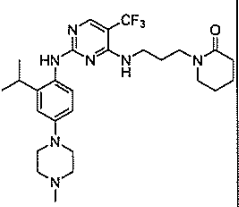
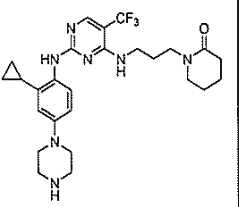
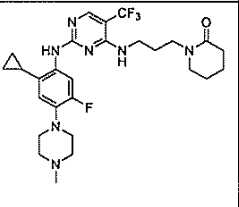
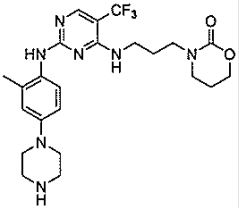
20

30

40

50

【表 9 - 9】

33		J	11	8.30 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=2.5 および 8.6Hz, 1H), 6.66 (brs, 1H), 3.24 (m, 5H), 3.14 (m, 8H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	534.5
34		I & K	49	8.59 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.10-3.25 (m, 7H), 3.06 (t, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 6H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	518.2
35		I	39	8.63 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.55 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.01 (brs, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.92-1.98 (m, 1H), 1.66 (m, 6H), 0.85 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	550.2
37		J & K	48	10.3 (brs, 1H), 9.37 (brs, 1H), 8.49 (brs, 1H), 7.37 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.55 (brs, 4H), 3.35-3.42 (m, 4H), 3.08-3.23 (m, 6H), 2.22 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.62-1.73 (brm, 2H).	494.2

10

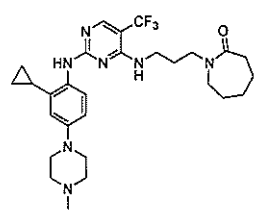
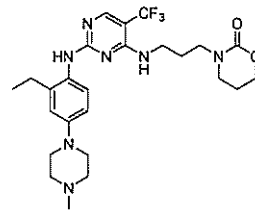
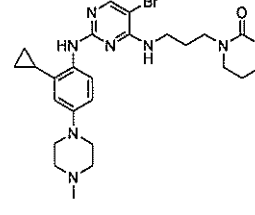
20

30

40

50

【表 9 - 1 0】

38		J	30	8.60 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.23 (brs, 6H), 3.12 (brs, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.39 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.33 (brs, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.58 (m, 8H), 0.81 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).	546.5
39		J	29	8.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.25-3.38 (m, 7H), 3.13 (brs, 4H), 2.97 (brs, 4H), 2.51-2.59 (m, 4H), 1.88 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	522.4
40		I	12	8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.17 (brs, 4H), 3.04 (brs, 4H), 2.42 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.03 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	544.5

10

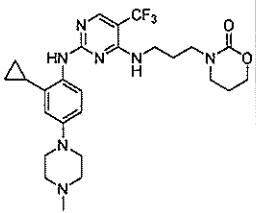
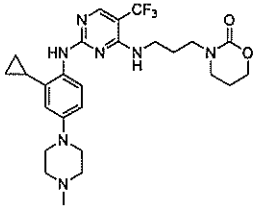
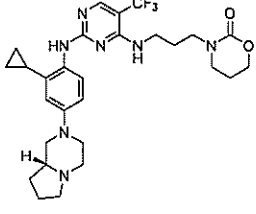
20

30

40

50

【表 9 - 1 1】

41		J	13	8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6 and 8.7 Hz, 1H), 6.65 (brs, 1H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).	534.2
41		J	44	10.6 (brs, 1H), 7.32 (brs, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.30 (brs, 2H), 2.99-3.14 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 1.87-1.94 (m, 4H), 1.68 (brs, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).	534.2
42		J	6	8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (dd, J=8.8および2.7Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 3.02 (d, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.70-2.07 (brm, 11H), 1.35 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	560.3

10

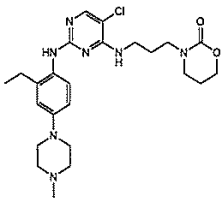
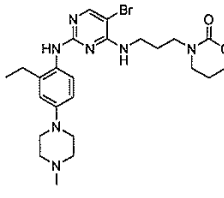
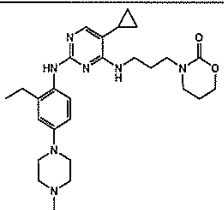
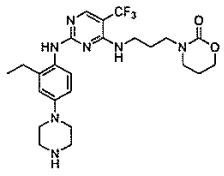
20

30

40

50

【表 9 - 1 2】

43		I	7	8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.5および8.6Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	488.2
44		I	9	7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.7および8.6Hz, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.14 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	532.2 534.2
45		I	11	7.71 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 4.13 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.09 (brs, 4H), 2.53 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.06 (t, J = 8.6 Hz, 3H), 0.77 (m, 2H), 0.39 (m, 2H).	494.5
46		J & K	49	10.1 (brs, 1H), 9.28 (brs, 2H), 8.36 (brs, 1H), 7.31 (brs, 1H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.12 (brs, 2H), 2.96-3.46 (m, 12H), 2.52-2.61 (m, 2H), 2.50-2.52 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.69 (brs, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	508.2

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 3】

47		J	52	8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=2.6および8.7Hz, 1H), 6.68 (brs, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.25 (m, 6H), 3.08 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	534.3
47		J	55	10.5 (brs, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.81 (dd, J = 2.6 and 8.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.74 (brs, 2H), 3.46 (brs, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).	534.3
48		J	24	8.66 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.06 (brs, 2H), 6.40-6.43 (m, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.25-3.48 (m, 7H), 3.0-3.2 (brm, 4H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 3H), 1.57-1.66 (m, 6H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	516.2

10

20

30

40

50

【表 9 - 1 4】

49		J	33	8.62 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.73 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.41 (brs, 4H), 3.20 (m, 4H), 3.07 (brs, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.19 (brs, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (brs, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.61 (m, 2H).	546.5
50		J	36	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.35 (brm, 2H), 3.20 (brm, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.50 (m, 2H), 1.76 (brm, 2H), 1.57 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	523.4
51		J	48	8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.94 (brm, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 6H), 3.36 (brm, 2H), 3.23 (brm, 4H), 3.05 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.76 (brm, 2H), 1.60 (brm, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).	535.4
52		J	37	8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H, FA), 8.04 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.2-3.7 (m, 6H), 3.20 (brm, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (brm, 2H), 1.60 (brm, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).	594.4

10

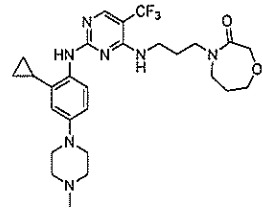
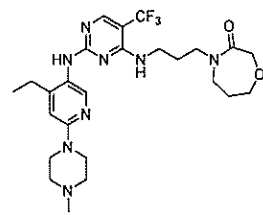
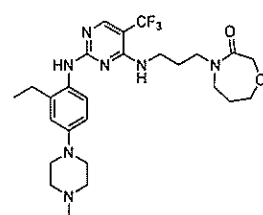
20

30

40

50

【表 9 - 15】

52		J	36	11.1 (brs, 1H), 10.23 (brs, 1H), 8.46 (brs, 1H), 7.36 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.09-3.45 (br m, 12H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 1.93 (brs, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.63 (brs, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).	594.4
53		J	7	10.6 (brs, 1H), 9.69 (brs, 1H), 8.10 (brs, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.75 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.49 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.40 (brs, 2H), 3.24 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 1.77 (brs, 2H), 1.59 (brs, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	537.55
54		J	53	8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H, FA), 8.01 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.40 (brm, 2H), 3.20 (brm, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.4-2.6 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.75 (brm, 2H), 1.57 (brm, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	536.4

10

20

30

40

50

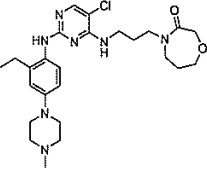
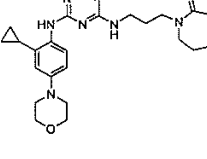
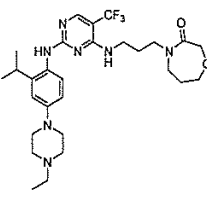
10

20

30

40

【表 9 - 17】

58		I	25	8.14 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.7 および2.7Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.37-3.39 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 4H), 3.08 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.51-2.52 (m, 2H), 2.47 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	502.4
59		I	40	8.02 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.70-3.74 (m, 6H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.26 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.65 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	502.4
60		J	29	8.61 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.4 および8.7Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.19 (brs, 4H), 3.10 (brs, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H).	564.6

10

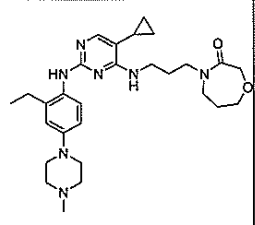
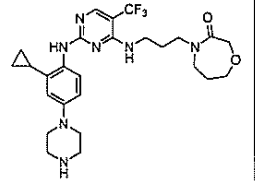
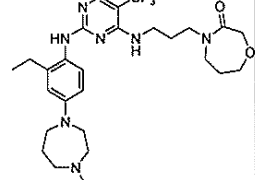
20

30

40

50

【表 9 - 18】

61		I	9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ at HT): 7.74 (brs, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.54 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (m, 2H), 0.46 (m, 2H).	508.3
62		J & K	72	8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.16 (d, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.88 (s, 4H), 1.90-1.95 (m, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.56 (m, 2H).	534.2
63		J, K & L	23	8.20 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.64 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	550.4

10

20

30

40

50

【表 9 - 19】

64		J	33	8.74 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.19 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.20-3.42 (m, 7H), 3.00 (s, 4H), 2.51-2.5 (m, 4H), 2.26 (brs, 3H), 1.76 (brs, 2H), 1.61 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.8 Hz, 3H).	554.2
65		J	30	8.61 (brs, 1H), 8.15 (s, 1H, FA), 8.03 (brs, 1H), 7.16 (brm, 1H), 6.92 (brm, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.32-3.40 (m, 3H), 3.17-3.28 (m, 3H), 3.08 (m, 4H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (brm, 2H).	522.4
66		J	42	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.20 (brs, 4H), 3.09 (brs, 5H), 2.60 (brs, 3H), 2.36 (brs, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	536.2
67		J	10	10.8 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.30 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.08 (brs, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.60 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	537.6

10

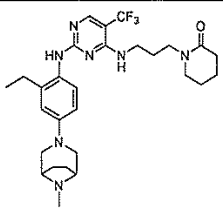
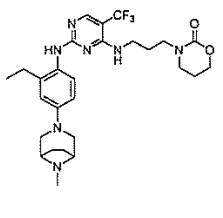
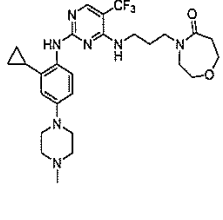
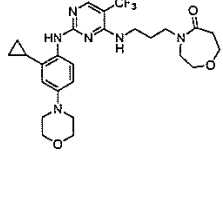
20

30

40

50

【表 9 - 20】

68		J	48	8.59 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.07 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (brs, 2H), 2.62-3.28 (m, 12H), 1.95-2.38 (s, 8H), 1.50-1.80 (m, 9H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	546.4
69		J	41	11.0 (brs, 1H), 10.10 (brs, 1H), 8.36 (brs, 1H), 7.30 (brd, J = 16.6 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.92-4.19 (m, 4H), 3.70 (brd, 2H), 3.05-3.54 (brm, 7H), 2.72 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.56 (brs, 2H), 2.16-2.21 (m, 3H), 1.64-1.93 (brm, 6H), 1.10 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	548.3
70		J	18	11.2 (brs, 1H), 10.3 (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 7.31 (brm, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.78-3.87 (m, 2H), 3.0-3.7 (m, 16H), 2.78 (s, 3H), 2.55-2.64 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).	548.4
71		J	56	8.59 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92-6.93 (m, 1H), 6.72 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.56-3.64 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.04 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58-2.62 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	535.4

10

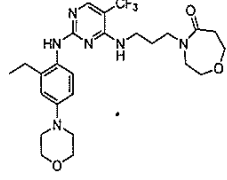
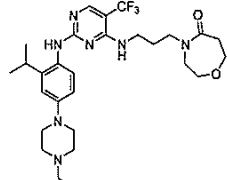
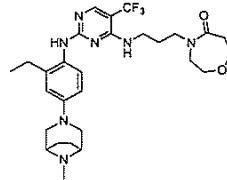
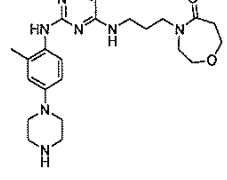
20

30

40

50

【表 9 - 2 1】

72		J	34	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.55-3.64 (m, 4H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.12-3.28 (m, 4H), 3.06 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.56-2.64 (m, 2H), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (brm, 2H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	523.4
73		J	16	8.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.81 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.19 (brs, 5H), 3.10 (s, 6H), 2.60 (brs, 2H), 2.36 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.52 (brs, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	564.1
74		J	51	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (brs, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.67 (m, 2H), 3.42-3.70 (m, 7H), 2.61-3.39 (brm, 12H), 1.5-2.4 (m, 10H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	562.4
75		J & K	81	10.2 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.42 (brs, 1H), 7.33 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (brd, J = 8.7 Hz, 1H), 3.1-3.7 (brm, 18H), 2.57-2.65 (brm, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H).	508.2

10

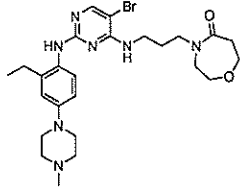
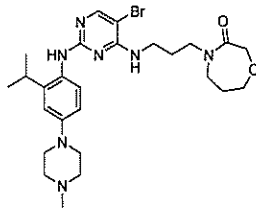
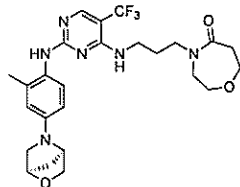
20

30

40

50

【表 9 - 2 2】

76		I	5	8.10 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 3H), 3.60 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 8 H), 2.52-2.61 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	546.4
77		I	8	8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 2.5, 8.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.53 (m, 1H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	560.5 562.5
78		J	20	9.58 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.77 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 2H).	521.4

10

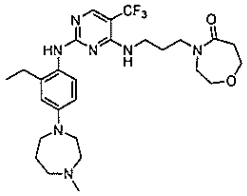
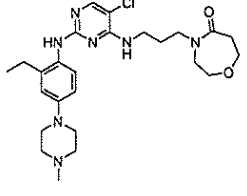
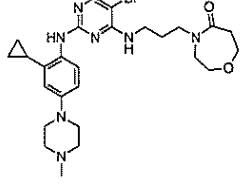
20

30

40

50

【表 9 - 2 3】

79		J, K & L	14	8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (m, 3H), 3.62 (m, 6H), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.13 (brs, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.61 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	550.5
80		I	52	8.14 (s, 1H, FA), 8.05 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.7 および 2.8Hz, 1H), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.51-2.54 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.05 (t, J = 5.3 Hz, 3H).	502.4
81		I	34	8.14 (s, 1H, FA), 8.02 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.38 (brs, 2H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 3.04-3.04 (m, 4H), 2.59-2.62 (m, 2H), 2.43 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89-1.93 (m, 1H), 1.56-1.64 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.56 (m 2H).	556.2

10

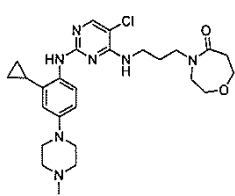
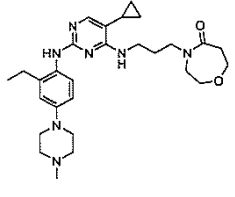
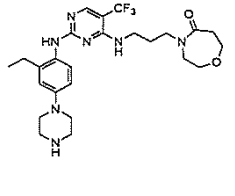
20

30

40

50

【表 9 - 2 4】

82		I	44	8.15 (s, 1H, FA), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.28 (bm, 4H), 3.04 (4H, m), 2.59-2.61 (m, 2H), 2.45 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).	514.2
83		I	32	9.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (brs, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.61 (brs, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.41 (brs, 2H), 3.36 (brs, 2H), 3.29 (brs, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.89 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).	508.3
84		J & K	95	8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 4H), 2.99 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H) [注:遊離塩基としてのスペクトル, NHが1つ欠落]	522.2

10

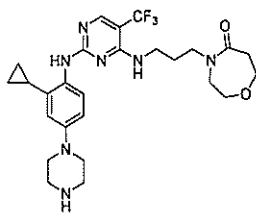
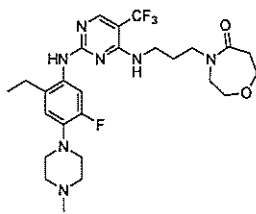
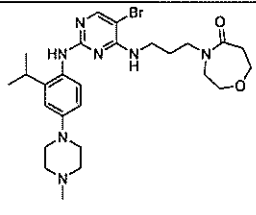
20

30

40

50

【表 9 - 2 5】

85		J & K	86	10.2 (brs, 1H), 9.29 (brs, 1H), 8.50 (brs, 1H), 7.35 (brs, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.55-3.64 (m, 6H), 3.35-3.43 (m, 6H), 3.15-3.23 (m, 6H), 2.54-2.64 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).	534.2
86		J	10	8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 4H), 2.92-3.05 (brm, 4H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.37 (brs, 4H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	554.3
87		I	26	8.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.36 (brs, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.09 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	560.5 562.5

10

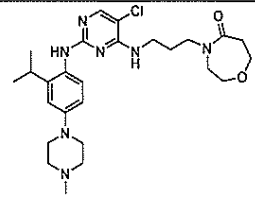
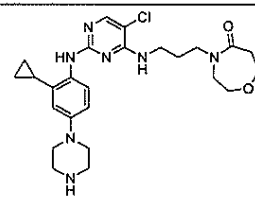
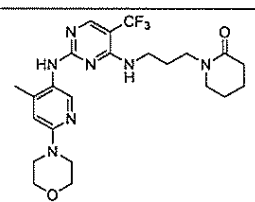
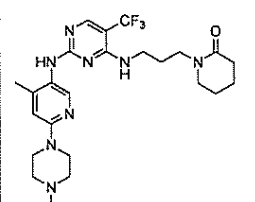
20

30

40

50

【表 9 - 2 6】

88		I	10	8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.36 (brs, 2H), 3.23 (brs, 4H), 3.08 (brs, 5H), 2.60 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 6H).	516.4
89		I & K	10	9.12 (brs, 2H), 8.67 (brs, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (brs, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 4H), 2.57-2.63 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).	500.2
90		J	12	8.44 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.65 (m, 6H).	494.34
91		J	21	8.70 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.42 (brs, 4H), 3.15 (brs, 5H), 2.38 (brs, 4H), 2.20 (s, 5H), 2.11 (s, 3H), 1.62 (m, 7H).	507.4

10

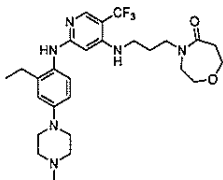
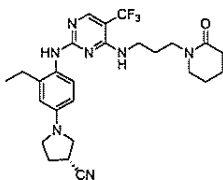
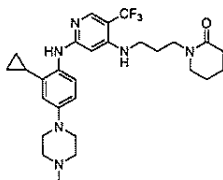
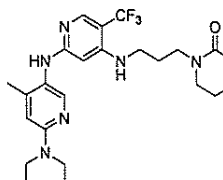
20

30

40

50

【表 9 - 2 7】

92		M	25	8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.94 (brs, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	535.5
93		J	31	8.05 (s, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 3.15-3.57 (m, 13H), 2.42-2.46 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 3H), 1.64-1.67 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	516.2
94		M	21	8.12 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.4および8.6Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.97 (brs, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.15 (brs, 2H), 3.07 (brs, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.44 (brs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (m, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).	531.3
95		M	18	8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.03 (brs, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.42 (brs, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.38 (m, 4H), 2.20 (brs, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (m, 6H).	506.5

10

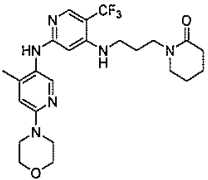
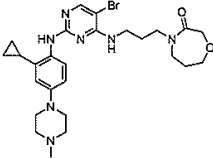
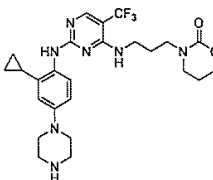
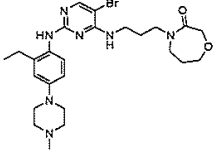
20

30

40

50

【表 9 - 2 8】

96		M	11	8.18 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.05 (brs, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.67 (m, 6H).	493.4
98		I	17	7.98 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.8および2.8Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.00 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.84-1.9 (m, 1H), 1.70-1.73 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.75-0.79 (m, 2H), 0.49-0.52 (m, 2H).	546.2 548.2
99		J & K	41	9.24 (brs, 2H), 6.85 (dd, J=8.8および2.7Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.12 (brs, 2H), 3.33-3.40 (brs, 6H), 3.06-3.26 (m, 9H), 1.89 (brs, 3H), 1.68 (brs, 2H), 0.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.67 (m, 2H).	520.2
100		I	34	8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.68-6.77 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.03 (t, J = 6.4 Hz, 3H).	546.2 548.2

10

20

30

40

50

【表 9 - 2 9】

101		J	26	8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.95 (brs, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.62 (m, 2H).	547.6
102		M	23	8.77 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.95 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.13 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).	493.4
103		M	12	8.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.06 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.44 (m, 4H), 2.22 (m, 5H), 1.70 (m, 6H).	491.4
104		M	5	7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.61 (brs, 4H), 3.41 (brs, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.05 (brs, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.43 (brs, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).	513.5

10

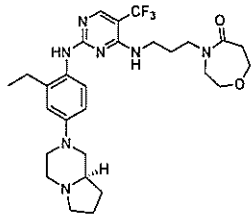
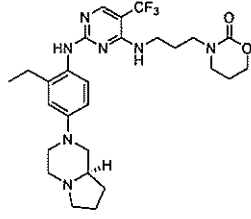
20

30

40

50

【表 9 - 3 0】

105		J	45	8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7および2.8Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.53-3.62 (m, 5H), 3.34-3.45 (brm, 2H), 3.03-3.29 (brm, 6H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (td, J = 11.1 and 3.2 Hz, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 1.78-1.83 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	562.4
106		J	41	8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8.7および2.8Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.99-3.27 (m, 8H), 2.68 (dt, J = 11.6および3.2Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.37 (m, 1H), 2.20 (td, J = 11.1および3.2Hz, 1H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 3H), 1.61-1.73 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	548.4

10

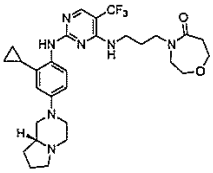
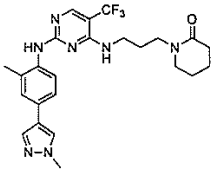
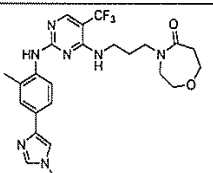
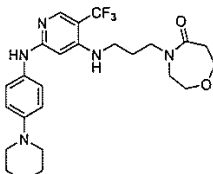
20

30

40

50

【表 9 - 3 1】

107		J	40	8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 5H), 3.35 (brs, 2H), 3.19-3.26 (m, 4H), 3.08 (brs, 1H), 2.59 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.57-1.90 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.59 (m, 2H).	574.3
108		J	27	8.77 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (m, 4H), 3.12 (brs, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.64 (m, 6H).	488.3
109		J	35	8.76 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.54-3.63 (m, 5H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.19-3.28 (m, 4H), 2.57-2.63 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.60 (m, 2H).	504.4
110		M	24	8.76 (brs, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.00 (brs, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.62 (brs, 4H), 3.46 (brs, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 2.63 (m, 2H), 2.55 (brs, 4H), 2.29 (brs, 3H), 1.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H).	507.3

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 2】

111		J	28	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 6.86 (brs, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.10 (brs, 15H), 2.25 (s, 3H), 1.88 (brs, 4H), 1.61 (brs, 2H), 1.54 (m, 6H).	562.3
112		J	16	8.59 (brs, 1H), 8.01 (brs, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8 Hz & 2.32 Hz, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 3.01 (M, 3h), 2.59 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.88 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.52 (m, 6H).	576.3
113		J	21	8.61 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.00 (brs, 13H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (brs, 2H), 1.88 (brs, 2H), 1.69 (m, 6H), 1.51 (m, 8H).	560.4
114		J	16	8.65 (brs, 1H), 8.02 (brs, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8 および 2.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.42 (dd, J = 9.6 Hz & 4.4 Hz, 4H), 3.25 (m, 5H), 3.14 (brs, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 1.63 (brs, 2H), 1.08 (m, 3H).	536.2

10

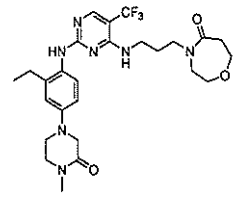
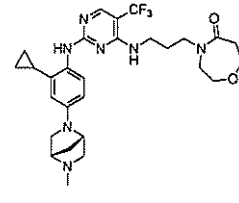
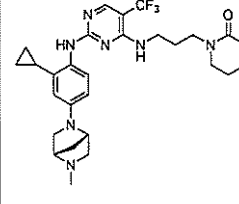
20

30

40

50

【表 9 - 3 3】

115		J	9	8.65 (brs, 1H), 8.03 (brs, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (dd, J=11.2 および 2.4Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.22 (brs, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.59 (brs, 2H), 2.53 (brs, 2H), 1.56 (brs, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	550.3
116		J	54	8.52 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.36 (dd, J=8.6 および 2.6Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.59 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 3.34-3.35 (m, 3H), 3.15-3.26 (brs, 4H), 3.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.55 (brs, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).	560.4
117		J	48	8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.12 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.09-3.28 (m, 6H), 2.80 (s, 1H), 2.32 (brs, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.78 (brs, 1H), 1.64 (brs, 2H), 0.80 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).	546.2

10

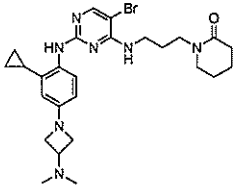
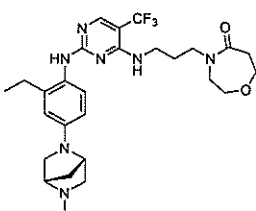
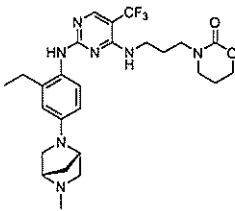
20

30

40

50

【表 9 - 3 4】

118		I	14	8.01 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.19 (m, 1H), 5.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.13 (m, 3H), 2.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.53 (m, 2H).	542.2 544.4
119		J	19	8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.60 (brs, 5H), 3.43 (brs, 4H), 3.13-3.24 (brm, 4H), 2.78 (brs, 1H), 2.59-2.62 (m, 3H), 2.15-2.47 (m, 5H), 1.53-1.88 (brm, 4H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	548.4
120		J	12	8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.09-4.15 (m, 2H), 3.36-3.48 (brm, 2H), 3.12-3.27 (m, 6H), 2.78 (s, 1H), 2.45-2.47 (m, 3H), 2.28 (brs, 3H), 1.61-1.88 (brm, 7H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	534.2

10

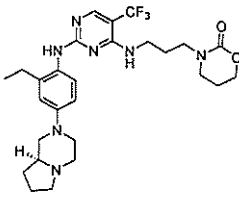
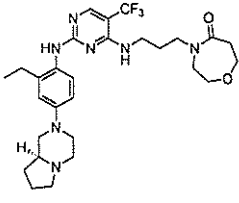
20

30

40

50

【表 9 - 3 5】

121		J	40	8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.8 および 2.8Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.23 (brs, 3 H), 2.97-3.17 (br m, 6H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.02-2.08 (m, 2H), 1.85-1.91 (m, 2H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 4 H), 1.31-1.39 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	548.2
122		J	29	8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=8.7 および 2.8Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.54-3.64 (m, 5 H), 3.32-3.37 (m, 2 H), 3.13-3.27 (m, 4 H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.49-2.55 (m, 2H), 2.35 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 11.1Hz, 1H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 2H), 1.54 (brs, 2H), 1.32-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	562.2

10

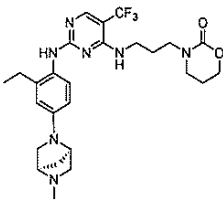
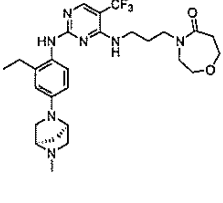
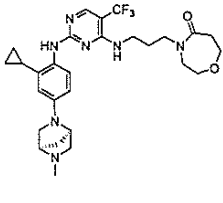
20

30

40

50

【表 9 - 3 6】

123		J	17	8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.00 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.37 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.31-3.40 (m, 2H), 2.91-3.29 (m, 8H), 2.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.80-1.93 (m, 3H), 1.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.43-1.70 (brm, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	534.2
124		J	23	8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.01 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.37-6.39 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.60 (brs, 4H), 3.33-3.51 (m, 3H), 2.99-3.27 (m, 5H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.51-2.64 (m, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.75 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.52 (brs, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	548.2
125		J	57	8.51 (s, 1H), 8.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.10 (brs, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.36 (dd, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.60 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.35 (brs, 3H), 3.15-3.29 (m, 5H), 3.08 (m, 1H), 2.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 1.55 (brs, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).	560.4

10

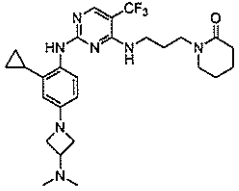
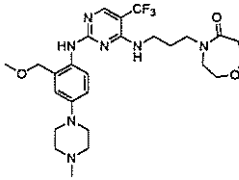
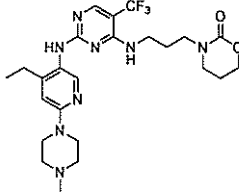
20

30

40

50

【表 9 - 3 7】

126		J	14	8.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 8.5 および 2.5 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.67 (m, 4H), 0.80 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 0.54 (m, 2H).	531.4
127		J	7	8.49 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 2.5 および 8.80 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.59 (m, 2H).	552.3
128		J	16	8.71 (brs, 1H), 8.10 (brs, 1H), 7.93 (brs, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.16 (m, 6H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.26 (brs, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	523.3

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 8】

129		J	45	8.77 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 8.9 Hz, 5H), 3.40 (m, 2H), 3.23-3.32 (m, 4H), 2.92-3.05 (brm, 4H), 2.63 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.37 (brs, 4H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	493.3
130		J	27	8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (brm, 1H), 6.96 (brm, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.05-3.27 (m, 7H), 2.42 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.59-1.66 (m, 7H), 0.79 (m, 2H), 0.55 (m, 2H).	558.4
131		J	30	8.64 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.8 および 8.9 Hz, 1H), 3.60-3.62 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.15-3.29 (m, 4H), 3.12 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.42 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.56 (s, 2H).	586.2 588.2
132		J	44	8.68 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.8 および 8.9 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.14-3.25 (m, 8H), 2.60 (m, 2H), 2.45 (brs, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H).	542.2

10

20

30

40

50

【表 9 - 3 9】

133		J	29	8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.22 (brm, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.42 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.79-1.90 (m, 5H), 1.55 (brm, 2H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H).	574.3
134		J	4	9.70 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (brs, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.8 (s, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).	566.3
135		J	7	9.71 (brs, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.0 (brs, 1H), 6.85 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.13 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.23 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).	552.3
136		J	25	8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 2.6 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.65 (d, J = 10.9 Hz, 4H), 3.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.25 (m, 5H), 2.65 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.94 (m, 1H), 1.60 (brs, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).	548.4

10

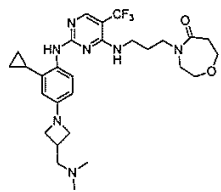
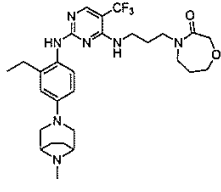
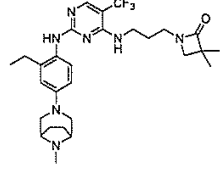
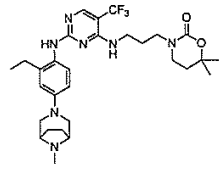
20

30

40

50

【表 9 - 4 0】

137		J	18	8.61 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 9.4 Hz, 4H), 3.49 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.35-3.45 (m, 7H), 2.98 (m, 2H), 2.90 (brm, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 6H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (brs, 2H), 0.85 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	562.4
138		J	30	8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.73 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.19 (brs, 4H), 2.40-2.47 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.74-1.87 (m, 6H), 1.55 (brs, 2H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	562.4
139		J	50	8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (brm, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.92 (brs, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.59 (brs, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	546.4
140		J	53	8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.15 (m, 6H), 2.43 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (m, 6H), 1.62 (brs, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	576.4

10

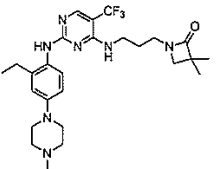
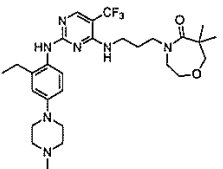
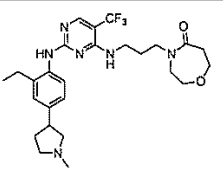
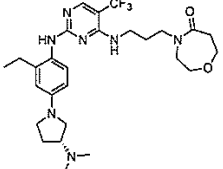
20

30

40

50

【表 9 - 4 1】

141		J	11	8.61 (brs, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.7 および 8.7 Hz, 1H), 3.21 (brs, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.91 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.60 (brs, 2H), 1.14 (s, 6H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	520.3
142		J	24	8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.8 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.5 および 8.6 Hz, 1H), 3.61 (brs, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.10 (m, 6H), 2.54 (q, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (brs, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.06 (t, J = 6.8 Hz, 3H).	564.3
143		J	24	8.73 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.36 (brm, 2H), 3.1-3.2 (brm, 4H), 2.97 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.73 (brm, 2H), 2.52-2.62 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 1.76 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	521.2
144		J	18	8.53 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.35 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	550.4

10

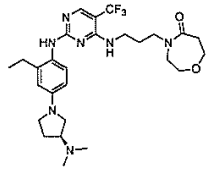
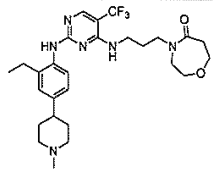
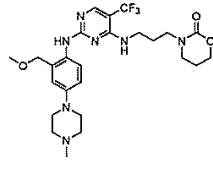
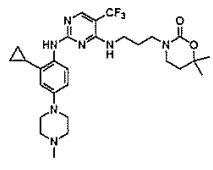
20

30

40

50

【表 9 - 4 2】

145		J	26	8.53 (brs, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.86 (brm, 1H), 6.35 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	550.4
146		J	21	8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.1-3.6 (brm, 8H), 3.00 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 4H), 2.32 (m, 3H), 2.21 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	535.2
147		J	15	8.5 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (dd, J=1.6 および 8.8Hz, 1H), 5.25 (brs, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).	538.3
148		J	19	8.6 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.9 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=2.4 および 8.6Hz, 1H), 6.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.26 (brs, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.43 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 0.81 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	562.3

10

20

30

40

50

【表 9 - 4 3】

149		J	30	8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.07 (brm, 1H), 6.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (brm, 2H), 3.48-3.58 (brm, 6H), 3.21 (brm, 4H), 3.03-3.24 (brm, 6H), 2.54-2.63 (m, 2H), 1.89 (brm, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.51 (brm, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	648.4
150		K	42	10.13 (br s, 1H), 9.75 (brs, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 7.32 (brs, 1H), 6.83 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.19-3.70 (brm, 8H), 2.93-3.11 (m, 4H), 2.59 (brs, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.08 (m, 4H), 1.56-1.75 (brm, 2H), 1.13 (t, J = 7.5 Hz, 3H).	548.3
151		J	20	8.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.17 (brm, 1H), 7.00 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.0-3.32 (m, 7H), 2.79 (brs, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.25 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.72 (s, 4H), 1.64 (brs, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).	546.4

10

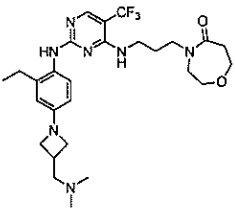
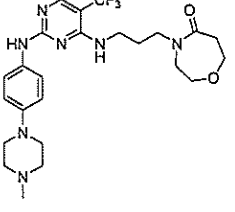
20

30

40

50

【表 9 - 4 4】

152		J	40	8.57 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 3.96 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 2.61 (s, 7H), 2.49 (m, 4H), 1.54 (brs, 2H), 1.04 (m, 3H).	550.2
153		J	34	9.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (brs, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.33-3.42 (m, 6H), 3.04 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.61-2.63 (m, 2H), 2.43 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.69 (m, 2H).	508.4

【0264】

実施例130. ULK1. 2の生化学的アッセイ (配列番号1)

ULK1キナーゼの活性を、NADHのATP加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用して、分光学的に決定した (例えば、Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942)。アッセイを、384ウェルプレート (最終体積100μL) において、アッセイ緩衝液 (100mM Tris、pH7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.1%オクチルβ-D-グルコシド、0.002% (w/v) BSA、および0.002% Triton X-100) 中の19 nMのULK1 (Eurofins CAT# 14-959)、0.25 mg/mLのミエリン塩基性タンパク質、1.5単位のピルビン酸キナーゼ、2.1単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1mMのホスホエノールピルビン酸、0.28mMのNADH、および1mMのATPを使用して行った。ULK1の阻害を、段階希釈した試験化合物 (最終アッセイ濃度1%DMSO) を加えることによって測定した。340nmでの吸収の減少を、6時間、30℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー (BioTek) 上で継続的にモニターした。反応速度を、2~3時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照 (すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応) を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀値を、Prism (GraphPad software) を使用して、4つのパラメータのシグモイド曲線をデータに適合させることによって、計算した。

ULK1タンパク質配列 (N末端Hisタグ付き残基1~314、配列番号1)

MSYYHHHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMDPFFMEPEGRRGGTET
VGKFEFSRKDLIGHGAFAVVFKGRHREKHDLEVAVKCKINK
KNLAKSQTL LGKEIKILKELKHENIVALYDFQEMANSVYL
VMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQQIAGAMRLLLH
SKGIIHRDLKPQNI LLSNPAGRANPN SIRVKIADFGFAR
YLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDYGKADLWSIGTI
VYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNTLVPTIPRETSAP
LRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPSVRKSPPV
PVPSYPSSGSGSSSSSSSTSHLAS

【0265】

実施例131. ULK1. 3の生化学的アッセイ（配列番号2）

ULK1キナーゼの活性を、NADHのATP加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用して、分光学的に決定した（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942）。アッセイを、384ウェルプレート（最終体積100μL）において、アッセイ緩衝液（100mM Tris、pH7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.004%（w/v）BSA、および0.004% Triton X-100）中の0.1 nMのULK1（Berylliumより）、0.075 mMのペプチド基質（YANWLAASIYLDGKKK）、1.5単位のピルビン酸キナーゼ、2.1単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1mMのホスホエノールピルビン酸、0.28mMのNADH、および1mMのATPを使用して行った。ULK1の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度1%DMSO）を加えることによって測定した。340nmでの吸収の減少を、6時間、30℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（BioTek）上で連続的にモニターした。反応速度を、2～3時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀値を、Prism（GraphPad software）のソフトウェアルーチンを使用して、計算した。

10

ULK1タンパク質配列（残基1～283、配列番号2）

20

MEPGRGGTETVGKFEFSRKDLIGHGAFAVVFKGRHRAAHD
LEVAVKCIKKNLAKSQTL LGKEIKILKELKHENIVALYD
FQEMANSVYLVMEYCNGGDLADYLHAMRTLSEDTIRLFLQ
QIAGAMRL LHSKGI IHRDLKPQNI LLSNPAGR RANPN SIR
VKIADFGFARYLQSNMMAATLCGSPMYMAPEVIMSQHYDG
KADLWSIGTIVYQCLTGKAPFQASSPQDLRLFYEKNKTLV
PTIPRETSAPLRQLLLALLQRNHKDRMDFDEFFHHPFLDASPS

【0266】

実施例132. ULK2の生化学的アッセイ（配列番号3）

30

ULK2キナーゼの活性を、NADHのATP加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用して、分光学的に決定した（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289: 1938-1942）。アッセイを、384ウェルプレート（最終体積100μL）において、アッセイ緩衝液（100mM Tris、pH7.5、15mM MgCl₂、0.5mM DTT、0.1%オクチル-β-D-グルコシド、0.002%（w/v）BSA、および0.002% Triton X-100）中の9.7 nMのULK2（Eurofins CAT#14-772）、0.25 mg/mLのミエリン塩基性タンパク質、1.5単位のピルビン酸キナーゼ、2.1単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1mMのホスホエノールピルビン酸、0.28mMのNADH、および1mMのATPを使用して行った。ULK2の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度1%DMSO）を加えることによって測定した。340nmでの吸収の減少を、6時間、30℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（BioTek）上で連続的にモニターした。反応速度を、2～3時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀値を、Prism（GraphPad software）を使用して、4つのパラメータのシグモイド曲線をデータに適合させることによって、計算した。

40

ULK2タンパク質配列（N末端GSTおよびHisタグ付き残基1～306、配列番号3）

MSPILGYWKIKGLVQPTRL LLEYLEEKYEEHLYERDEGDK

50

WRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAIIRYIADKHN
MLGGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYS KDFETLKV
DFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDMFLYDALD
VVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYLKSSKYIA
WPLQG WQATFGGGDHPPKSDLEVL FQGPEFMEVVGD FEYS
KRD LVGHGAF AVVFRGRHRQKTDWEVAIKSINKKNLSKSQ
ILLGKEIKILKELQHENIVALYDVQELPNSVFLVMEYCNG
GDLADYLQAKGTLSEDTIRVFLHQIAAAMRILHSKGIIHR
DLKPQNI LLSYANRRKSSVSGIRIKIADFGFARYLHSNMM
AATLCGSPMYMAPEVIMSQH YDAKADLWSIGTVIYQCLVG
KPPFQANSPQDLRMFY EKNRSLMP SIPRETSPYLANLLLG
LLQRNQKDRMDFEAFFSHPFLEQGPVKKSCPVVPVPMYSGS
VSGSSCGSSP SCRFASHHHHHH

10

20

30

40

50

【表 10 - 1】

表 1. 表 I に示される例示的化合物による
ULK 1 およびULK 2 キナーゼの生化学的活性の阻害

実施例 (化合物) 番号	ULK1. 2	ULK1. 3	ULK2. 2
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+
30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+

10

20

30

40

50

【表 10 - 2】

40		+	
41		+	+
42		+	
43		+	
44		+	
45		+	
46		+	+
47		+	
48		+	
49		+	
50	+		+
51	+		+
52	+	+	+
53		+	
54	+		+
55	+		+
56		+	
57	+		+
58	+		+
59	+		+
60	+		
61		+	
62		+	
63		+	
64		+	
65	+		+
66	+	+	+
67		+	
68		+	
69		+	
70	+	+	+
71	+		+
72	+		+
73	+		+
74		+	+
75		+	
76	+	+	
77		+	
78		+	
79		+	
80		+	

10

20

30

40

50

【表 10 - 3】

81		+	
82		+	+
83		+	+
84		+	+
85		+	
86		+	+
87		+	+
88		+	+
89		+	+
90	+	+	+
91	+	+	+
92		+	
93		+	+
94		+	+
95	+	+	+
96	+	+	+
97		+	+
98		+	+
99		+	+
100		+	+
101		+	
102		+	
103		+	
104		+	+
105		+	
106		+	
107		+	
108	+	+	+
109	+	+	+
110		+	
111		+	
112		+	
113		+	
114		+	+
115		+	+
116		+	+
117		+	+
118		+	+
119		+	
120		+	
121		+	

10

20

30

40

50

【表 10 - 4】

122		+	
123		+	
124		+	
125		+	
126		+	
127		+	
128		+	
129		++	
130		++	
131		+	
132		+	
133		+++	
134		++++	
135		+++	
136		+	
137		+	
138		+++	
139		++++	
140		+++	
141		++	
142		+	
143		+	
144		+	
145		+	
146		++	
147		+	
148		+	
150		+	
151		+	
152		+	

10

20

30

【0267】

表1では、「+」は、1 nM超かつ25 nM以下のIC₅₀を指し、「++」は、25 nM超かつ100 nM以下のIC₅₀を指し、「+++」は、100 nM超かつ500 nM以下のIC₅₀を指し、「++++」は、500 nM超のIC₅₀を指す。

【0268】

実施例133. ULKキナーゼ基質ATG13タンパク質の細胞阻害

40

トラメチニブと組み合わせたULK阻害剤で処理した後の変異KRAS A549細胞のpATG13レベル

A549 (KRAS変異体) ヒト肺癌細胞 (6,000細胞/ウェル) を、10%の特性評価されたウシ胎児血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、100単位/mLのペニシリンG、および100 µg/mLのストレプトマイシンが補充された50 µLの予め加温されたDMEM培地の入った384ウェルの組織培養処理プレートに添加し、37℃、5%CO₂、および95%湿度で一晩増殖させた。翌日、トラメチニブまたは対照としてDMSOを含有する10 µLの培地をウェルに添加した。ウェルにおけるトラメチニブの最終濃度は、250 nMであった。試験化合物の用量反応 (ウェル当たり0.6 µL) を添加した。DMSO (0.6 µL) を対照ウェルに加えた。プレートを

50

軽く振ってウェルを混合し、次いで37℃で一晩インキュベートした。翌日、培地を吸引し、細胞をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Gibco) で洗浄した。Halt ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤 (Pierce、Rockford, IL) ならびにホスファターゼインヒビターカクテル2 (Sigma、St. Louis, MO) を含有するMPER溶解緩衝液 (Pierce、Rockford, IL) を用いて、4℃で10分間振とうしながら細胞を溶解した。

【0269】

ホスホセリン318 ATG13 (pATG13) の細胞レベルを、ELISA法により測定した。総ATG13抗体 (Cell Signaling Cat#13273) を使用して、ウェルをコーティングした。プレートを4℃で一晩インキュベートし、ELISA洗浄緩衝液 (Biolegend Cat#421601) で洗浄した。次いで、ウェルをアッセイ希釈剤 (Biolegend Cat#421203) で室温で1時間ブロッキングした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。細胞溶解物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。ビオチン化pS318-ATG13抗体 (Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49) をアッセイ希釈剤で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ (Thermo Fisher Cat#21140) に結合したストレプトアビジンを、アッセイ希釈剤中で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。高感度TMB基質 (Biolegend Cat#421101) を各ウェルに加え、室温で20分間インキュベートした。2N硫酸で反応を停止させた。プレートを、450nmおよび540nm (バックグラウンド) での吸光度を測定するプレートリーダー上で分析した。シグナルは、最初に、各ウェルについて、450nmでの吸光度から540nmでのバックグラウンド吸光度を差し引くことによって計算された。次に、ブランクのウェルからの450nmでのバックグラウンド補正吸光度を試験ウェルから差し引いた。データを対照ウェルと比較して、ATG13リン酸化%を決定した。GraphPad Prismを使用して、IC50値を計算した。

【0270】

実施例134. トラメチニブと組み合わせたULK阻害剤を用いた処理後の変異KRas MiaPaCa-2細胞のpATG13レベル

MiaPaCa-2ヒト膵癌細胞 (10000細胞/ウェル) を、10%の特性評価されたウシ胎児血清 (Invitrogen、Carlsbad, CA)、100単位/mLペニシリンG、100μg/mLストレプトマイシン、および2.5%のウマ血清を補充した、50μLの予め加温されたDMEM培地の入った384ウェル組織培養処理プレートに添加し、37℃、5%CO₂、および95%湿度で一晩増殖させた。翌日、トラメチニブまたは対照としてDMSOを含有する10μLの培地をウェルに添加した。ウェルにおけるトラメチニブの最終濃度は、250nMであった。試験化合物の用量反応 (ウェル当たり0.6μL) を添加した。DMSO (0.6μL) を対照ウェルに加えた。プレートを軽く振ってウェルを混合し、次いで37℃で一晩インキュベートした。翌日、培地を吸引し、細胞をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Gibco) で洗浄した。Halt ホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤 (Pierce、Rockford, IL) ならびにホスファターゼインヒビターカクテル2 (Sigma、St. Louis, MO) を含有するMPER溶解緩衝液 (Pierce、Rockford, IL) を用いて、4℃で10分間振とうしながら細胞を溶解した。

【0271】

ホスホセリン318 ATG13 (pATG13) の細胞レベルを、ELISA法により測定した。総ATG13抗体 (Cell Signaling Cat#13273) を使用して、ウェルをコーティングした。プレートを4℃で一晩インキュベートし、ELISA洗浄緩衝液 (Biolegend Cat#421601) で洗浄した。次いで、

ウェルをアッセイ希釈剤 (Biolegend Cat # 421203) で室温で1時間ブロッキングした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。細胞溶解物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。ビオチン化pS318-ATG13抗体 (Rockland Immunochemicals Cat # 600-401-C49) をアッセイ希釈剤で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ (Thermo Fisher Cat # 21140) に結合したストレプトアビジンを、アッセイ希釈剤中で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。高感度TMB基質 (Biolegend Cat # 421101) を各ウェルに加え、室温で20分間インキュベートした。2N硫酸で反応を停止させた。プレートを、450nmおよび540nm (バックグラウンド) での吸光度を測定するプレートリーダー上で分析した。シグナルは、最初に、各ウェルについて、450nmでの吸光度から540nmでのバックグラウンド吸光度を差し引くことによって計算された。次に、ブランクのウェルからの450nmでのバックグラウンド補正吸光度を試験ウェルから差し引いた。データを対照ウェルと比較して、ATG13リン酸化%を決定した。GraphPad Prismを使用して、IC₅₀値を計算した。

【0272】

実施例135. トラメチニブと組み合わせたULK阻害剤を用いた処理後の変異KRASHCT-116細胞のpATG13レベル

HCT-116ヒト結腸癌細胞 (10000細胞/ウェル) を、10%の特性評価されたウシ胎児血清 (Invitrogen, Carlsbad, CA)、100単位/mLのペニシリンG、および100μg/mLのストレプトマイシンが補充された50μLの予め加温されたDMEM培地の入った384ウェルの組織培養処理プレートに添加し、37℃、5%CO₂、および95%湿度で一晩増殖させた。翌日、トラメチニブまたは対照としてDMSOを含有する10μLの培地をウェルに添加した。ウェルにおけるトラメチニブの最終濃度は、250nMであった。試験化合物の用量反応 (ウェル当たり0.6μL) を添加した。DMSO (0.6μL) を対照ウェルに加えた。プレートを軽く振ってウェルを混合し、次いで37℃で一晩インキュベートした。翌日、培地を吸引し、細胞をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Gibco) で洗浄した。Haltホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤 (Pierce, Rockford, IL) ならびにホスファターゼインヒビターカクテル2 (Sigma, St. Louis, MO) を含有するMPER溶解緩衝液 (Pierce, Rockford, IL) を用いて、4℃で10分間振とうしながら細胞を溶解した。

【0273】

ホスホセリン318 ATG13 (pATG13) の細胞レベルを、ELISA法により測定した。総ATG13抗体 (Cell Signaling Cat # 13273) を使用して、ウェルをコーティングした。プレートを4℃で一晩インキュベートし、ELISA洗浄緩衝液 (Biolegend Cat # 421601) で洗浄した。次いで、ウェルをアッセイ希釈剤 (Biolegend Cat # 421203) で室温で1時間ブロッキングした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。細胞溶解物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。ビオチン化pS318-ATG13抗体 (Rockland Immunochemicals Cat # 600-401-C49) をアッセイ希釈剤で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ (Thermo Fisher Cat # 21140) に結合したストレプトアビジンを、アッセイ希釈剤中で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。高感度TMB基質 (Biolegend Cat # 421101) を各ウェルに加え、室温で20分間インキュベートした。2N硫酸で反応を停止させた。プレ-

トを、450nmおよび540nm（バックグラウンド）での吸光度を測定するプレートリーダー上で分析した。シグナルは、最初に、各ウェルについて、450nmでの吸光度から540nmでのバックグラウンド吸光度を差し引くことによって計算された。次に、ブランクのウェルからの450nmでのバックグラウンド補正吸光度を試験ウェルから差し引いた。データを対照ウェルと比較して、ATG13リン酸化%を決定した。GraphPad Prismを使用して、IC50値を計算した。

【0274】

実施例136．トラメチニブと組み合わせたULK阻害剤を用いた処置後の変異BRAF A375細胞のpATG13レベル

A375ヒト悪性黒色腫瘍細胞（20000細胞／ウェル）を、10%の特性評価されたウシ胎児血清（Invitrogen、Carlsbad, CA）、100単位／mLのペニシリンG、および100μg／mLのストレプトマイシンが補充された100μLの予め加温されたDMEM培地の入った96ウェルの組織培養処理プレートに添加し、37℃、5%CO2、および95%湿度で一晩増殖させた。翌日、トラメチニブまたは対照としてDMSOを含有する培地を100μLウェルに添加した。ウェルにおけるトラメチニブの最終濃度は、250nMであった。試験化合物の用量反応（ウェル当たり0.5μL）を添加した。DMSO（0.5μL）を対照ウェルに加えた。プレートを軽く振ってウェルを混合し、次いで37℃で一晩インキュベートした。翌日、培地を吸引し、細胞をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水（Gibco）で洗浄した。Haltホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤（Pierce、Rockford, IL）ならびにホスファターゼインヒビターカクテル2（Sigma、St. Louis, MO）を含有するMPER溶解緩衝液（Pierce、Rockford, IL）を用いて、4℃で10分間振とうしながら細胞を溶解した。

【0275】

ホスホセリン318 ATG13（pATG13）の細胞レベルを、ELISA法により測定した。総ATG13抗体（Cell Signaling Cat#13273）を使用して、ウェルをコーティングした。プレートを4℃で一晩インキュベートし、ELISA洗浄緩衝液（Biolegend Cat#421601）で洗浄した。次いで、ウェルをアッセイ希釈剤（Biolegend Cat#421203）で室温で1時間ブロッキングした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。細胞溶解物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。ビオチン化pS318-ATG13抗体（Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49）をアッセイ希釈剤で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ（Thermo Fisher Cat#21140）に結合したストレプトアビジンを、アッセイ希釈剤中で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。高感度TMB基質（Biolegend Cat#421101）を各ウェルに加え、室温で20分間インキュベートした。2N硫酸で反応を停止させた。プレートを、450nmおよび540nm（バックグラウンド）での吸光度を測定するプレートリーダー上で分析した。シグナルは、最初に、各ウェルについて、450nmでの吸光度から540nmでのバックグラウンド吸光度を差し引くことによって計算された。次に、ブランクのウェルからの450nmでのバックグラウンド補正吸光度を試験ウェルから差し引いた。データを対照ウェルと比較して、ATG13リン酸化%を決定した。GraphPad Prismを使用して、IC50値を計算した。

【0276】

実施例137．トラメチニブと組み合わせたULK阻害剤を用いた処理後の変異HRaST24細胞のpATG13レベル

T24ヒト膀胱癌細胞（25000細胞／ウェル）を、10%の特性評価されたウシ胎児血清（Invitrogen、Carlsbad, CA）、100単位／mLのペニシ

リンG、および100 µg/mLのストレプトマイシンが補充された100 µLの予め加温されたDMEM培地の入った96ウェルの組織培養処理プレートに添加し、37℃、5%CO₂、および95%湿度で一晩増殖させた。翌日、トラメチニブまたは対照としてDMSOを含有する培地を100 µLウェルに添加した。ウェルにおけるトラメチニブの最終濃度は、250 nMであった。試験化合物の用量反応（ウェル当たり0.5 µL）を添加した。DMSO（0.5 µL）を対照ウェルに加えた。プレートを軽く振ってウェルを混合し、次いで37℃で一晩インキュベートした。翌日、培地を吸引し、細胞をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水（Gibco）で洗浄した。Haltホスファターゼおよびプロテアーゼ阻害剤（Pierce、Rockford, IL）ならびにホスファターゼインヒビターカクテル2（Sigma、St. Louis, MO）を含有するMPER溶解緩衝液（Pierce、Rockford, IL）を用いて、4℃で10分間振とうしながら細胞を溶解した。

【0277】

ホスホセリン318 ATG13（pATG13）の細胞レベルを、ELISA法により測定した。総ATG13抗体（Cell Signaling Cat#13273）を使用して、ウェルをコーティングした。プレートを4℃で一晩インキュベートし、ELISA洗浄緩衝液（Biolegend Cat#421601）で洗浄した。次いで、ウェルをアッセイ希釈剤（Biolegend Cat#421203）で室温で1時間ブロッキングした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。細胞溶解物をウェルに加え、室温で2時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。ビオチン化pS318-ATG13抗体（Rockland Immunochemicals Cat#600-401-C49）をアッセイ希釈剤で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。西洋ワサビペルオキシダーゼ（Thermo Fisher Cat#21140）に結合したストレプトアビジンを、アッセイ希釈剤中で希釈し、各ウェルに添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートウェルを、ELISA洗浄緩衝液で洗浄した。高感度TMB基質（Biolegend Cat#421101）を各ウェルに加え、室温で20分間インキュベートした。2N硫酸で反応を停止させた。プレートを、450 nmおよび540 nm（バックグラウンド）での吸光度を測定するプレートリーダー上で分析した。シグナルは、最初に、各ウェルについて、450 nmでの吸光度から540 nmでのバックグラウンド吸光度を差し引くことによって計算された。次に、ブランクのウェルからの450 nmでのバックグラウンド補正吸光度を試験ウェルから差し引いた。データを対照ウェルと比較して、%ATG13リン酸化を決定した。GraphPad Prismを使用して、IC₅₀値を計算した。

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 1】

表 2. 表 I に示される例示的化合物による
変異 R a s または変異 B R A F 細胞株における U L K キナーゼの阻害

実施例 (化合物) 番号	A549 pATG13 ELISA	MiaPaca-2 pATG13 ELISA	HCT-116 pATG13 ELISA	T24 pATG13 ELISA	A375 pATG13 ELISA
4	+++	+++			
7	++++				
8	++				
10	++	++			
11	++	+	+		+
12	+	+			
13	+	+			
14	+	+	+	+	+
16	+	+			
19	++	++			
20	+++	++	++		
21	+++	++			
23	+	+	+		+
26	++	+			
27	++	++			
28	++	++			
30	+++	++			
31	+++	++			
33	++	+			
34	+	+	+	++	
35	++	++			
36	++++	++++			
37	++	+			+++
39	+	+	+	+	+
40	+	+			
41	+	+	+	+	+
42	+	+			
44	+	+			
46	+	+	++	++	++
47	++	+++	++		+++
50	++++	++++			
52	+	+	+		++
54	+	+	+		
55	++	+	+		++
57	++++				
58	++	+	+		

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 2】

60	+	+	+		+	+	+
62	+	+	+				
65	+	+	+				
66	+	+	+	+	+	+	
67	+	+	+				
68	+	+	+				
69	+	+	+				
70	+	+	+	+	+	+	
71		+	+	+	+	+	
72		+	+	+			
73	+	+	+	+		+	
74	+	+	+	+	+		
75	+	+	+	+		+	+
76	+	+	+	+	+		
79	+	+	+				
80	+	+	+	+			
81	+	+	+				
82	+	+	+				
84	+	+	+	+	+	+	+
85	+	+	+	+		+	+
86	+	+	+	+	+	+	
87	+	+	+				
88	+	+	+				
91	+	+	+	+			
92	+	+	+	+			
99	+	+	+		+	+	+
100	+	+	+				
101	+	+	+	+			
102	+	+	+				
103	+	+	+				
105	+	+	+	+			
106	+	+	+	+			
107	+	+	+				
109	+	+	+				
110	+	+	+				
112	+	+	+				
116	+	+	+				
117	+	+	+				
119	+	+	+				
120	+	+	+				

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

122	+++	++			
123	+				
124	+	+			
125	+	+			
126	++	+			
127	++	++			
129	+++	++			
130	+++	+++			
131	++	+++			
132	++	+			
137	++	+			
147	++	++			
148	+	+			
150	++	+			

10

【0 2 7 8】

表 2 では、「+」は、10 nM 超かつ 100 nM 以下の IC₅₀ を指し、「++」は、100 nM 超かつ 300 nM 以下の IC₅₀ を指し、「+++」は、300 nM 超かつ 600 nM 以下の IC₅₀ を指し、「++++」は、600 nM 超の IC₅₀ を指す。

20

【0 2 7 9】

実施例 138. LRRK2 の生化学的アッセイ（配列番号 4）

LRRK2 キナーゼの活性を、NADH の ATP 加水分解依存性酸化を継続的にモニターする共役ピルビン酸キナーゼ／乳酸デヒドロゲナーゼアッセイを使用して、分光学的に決定した（例えば、Schindler et al. Science (2000) 289:1938-1942）。アッセイを、384 ウェルプレート（最終体積 100 μL）において、アッセイ緩衝液（100 mM Tris、pH 7.5、15 mM MgCl₂、0.5 mM DTT、0.004% (w/v) BSA、および 0.004% Triton X-100）中の 26.4 nM の LRRK2（Thermo Fisher）、0.1 mM のペプチド基質（RLGRDKYKTLRQIRQ）、1.5 単位のピルビン酸キナーゼ、2.1 単位の乳酸デヒドロゲナーゼ、1 mM のホスホエノールピルビン酸、0.28 mM の NADH、および 1 mM の ATP を使用して行った。LRRK2 の阻害を、段階希釈した試験化合物（最終アッセイ濃度 1% DMSO）を加えることによって測定した。340 nm での吸収の減少を、6 時間、30℃で、マルチモードマイクロプレートリーダー（BioTek）上で連続的にモニターした。反応速度を、2～3 時間の時間枠を使用して計算した。化合物の各濃度での反応速度を、対照（すなわち、試験化合物を用いない反応および既知の阻害剤を用いた反応）を使用して、パーセント阻害に変換し、IC₅₀ 値を、Prism (GraphPad software) のソフトウェアルーチンを使用して計算した。

30

40

LRRK2 タンパク質配列（残基 970-2528；配列番号 4）

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEKYE EHL YERDEGDK
WRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSM A IIRYIADKHN
MLGGCPKERA EISMLEGAVLDIRYGVSR IAYS KDFETLKV
DFLSKLP EMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHP DFM L YDALD
VVL YMDPMCLDAFPKLVCFKKRIE AIPQIDKY LKSSKYIA
WPLQG WQATFGGGDHPPKSDLVPRHNQTS L YKKAGTMHSD
SISSLASEREYITS L DLSANELRDIDALS QKCCISVHLEH
LEKLELHQNALTSFPQQLCETLKS L THLDLHSNKFTSFPS

50

Y L L K M S C I A N L D V S R N D I G P S V V L D P T V K C P T L K Q F N L S Y
N Q L S F V P E N L T D V V E K L E Q L I L E G N K I S G I C S P L R L K E L K
I L N L S K N H I S S L S E N F L E A C P K V E S F S A R M N F L A A M P F L P
P S M T I L K L S Q N K F S C I P E A I L N L P H L R S L D M S S N D I Q Y L P
G P A H W K S L N L R E L L F S H N Q I S I L D L S E K A Y L W S R V E K L H L
S H N K L K E I P P E I G C L E N L T S L D V S Y N L E L R S F P N E M G K L S
K I W D L P L D E L H L N F D F K H I G C K A K D I I R F L Q Q R L K K A V P Y
N R M K L M I V G N T G S G K T T L L Q Q L M K T K K S D L G M Q S A T V G I D
V K D W P I Q I R D K R K R D L V L N V W D F A G R E E F Y S T H P H F M T Q R
A L Y L A V Y D L S K G Q A E V D A M K P W L F N I K A R A S S S P V I L V G T
H L D V S D E K Q R K A C M S K I T K E L L N K R G F P A I R D Y H F V N A T E
E S D A L A K L R K T I I N E S L N F K I R D Q L V V G Q L I P D C Y V E L E K
I I L S E R K N V P I E F P V I D R K R L L Q L V R E N Q L Q L D E N E L P H A
V H F L N E S G V L L H F Q D P A L Q L S D L Y F V E P K W L C K I M A Q I L T
V K V E G C P K H P K G I I S R R D V E K F L S K K R K F P K N Y M S Q Y F K L
L E K F Q I A L P I G E E Y L L V P S S L S D H R P V I E L P H C E N S E I I I
R L Y E M P Y F P M G F W S R L I N R L L E I S P Y M L S G R E R A L R P N R M
Y W R Q G I Y L N W S P E A Y C L V G S E V L D N H P E S F L K I T V P S C R K
G C I L L G Q V V D H I D S L M E E W F P G L L E I D I C G E G E T L L K K W A
L Y S F N D G E E H Q K I L L D D L M K K A E E G D L L V N P D Q P R L T I P I
S Q I A P D L I L A D L P R N I M L N N D E L E F E Q A P E F L L G D G S F G S
V Y R A A Y E G E E V A V K I F N K H T S L R L L R Q E L V V L C H L H H P S L
I S L L A A G I R P R M L V M E L A S K G S L D R L L Q Q D K A S L T R T L Q H
R I A L H V A D G L R Y L H S A M I I Y R D L K P H N V L L F T L Y P N A A I I
A K I A D Y G I A Q Y C C R M G I K T S E G T P G F R A P E V A R G N V I Y N Q
Q A D V Y S F G L L L Y D I L T T G G R I V E G L K F P N E F D E L E I Q G K L
P D P V K E Y G C A P W P M V E K L I K Q C L K E N P Q E R P T S A Q V F D I L
N S A E L V C L T R R I L L P K N V I V E C M V A T H H N S R N A S I W L G C G
H T D R G Q L S F L D L N T E G Y T S E E V A D S R I L C L A L V H L P V E K E
S W I V S G T Q S G T L L V I N T E D G K K R H T L E K M T D S V T C L Y C N S
F S K Q S K Q K N F L L V G T A D G K L A I F E D K T V K L K G A A P L K I L N
I G N V S T P L M C L S E S T N S T E R N V M W G G C G T K I F S F S N D F T I
Q K L I E T R T S Q L F S Y A A F S D S N I I T V V V D T A L Y I A K Q N S P V
V E V W D K K T E K L C G L I D C V H F L R E V M V K E N K E S K H K M S Y S G
R V K T L C L Q K N T A L W I G T G G G H I L L L D L S T R R L I R V I Y N F C
N S V R V M M T A Q L G S L K N V M L V L G Y N R K N T E G T Q K Q K E I Q S C
L T V W D I N L P H E V Q N L E K H I E V R K E L A E K M R R T S V E

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 1】

表 3. 表 I に示される例示的化合物による
LRRK2 キナーゼ活性の阻害

実施例 (化合物) 番号	LRRK2
1	++++
2	+
5	++
14	+
18	+
33	+++
35	+
37	++
39	+
41	+
46	++
47	++
48	++
49	++
50	+
51	+
52	+
55	++
56	++
58	++
61	++++
64	+
66	++
68	++
69	+++
70	+
74	+++
76	++
78	++
79	++
84	++
86	+
87	+++
90	+++

10

20

30

40

50

【表 1 2 - 2】

92	+	+	+	+
93	+	+		
99	+			
105	+			
106	+	+		
107	+	+		
108	+			
109	+			
111	+	+		
112	+	+		
113	+	+		
114	+			
115	+	+		
116	+			
117	+			
118	+			
119	+	+		
120	+	+		
122	+			
123	+	+		
124	+	+		
125	+			
126	+			
127	+	+	+	
129	+	+	+	+
131	+	+		
132	+			
147	+	+	+	
148	+	+		

10

20

30

【0280】

表3では、「+」は、1 nM超かつ100 nM以下のIC₅₀を指し、「++」は、100 nM超かつ300 nM以下のIC₅₀を指し、「+++」は、300 nM超かつ600 nM以下のIC₅₀を指し、「++++」は、600 nM超のIC₅₀を指す。

【0281】

実施例139．膵管腺癌（PDAC）におけるULK阻害剤のインビトロおよびインビボでの評価

ULK阻害剤は、PDACフラックスアッセイで評価され、Trp53^{lox/+}、LSL-Kras^{G12D}、Rosa-rtTA^{LSL}、p48Cre⁺）の原発腫瘍に由来する細胞を含む、複数のPDAC細胞株のパネルにおける化合物のIC₅₀は、トラメチニブの非存在下または存在下で、クローン原性2Dアッセイおよび3Dオルガノイドアッセイを使用して決定される。

【0282】

単回および複数回の投与後の同系同所性モデルを使用したインビボでのPDAC腫瘍におけるフラックスレポーターを使用するオートファージフラックスの阻害が評価される。

40

50

【0283】

P D A CモデルにおけるU L K阻害剤の治療有効性は、(i) P D A Cの腫瘍動態を皮下で評価すること、(i i) 同系モデルの脾臓におけるP D A C (K P C移植C 5 7ブラックマウス) の腫瘍動態を同所性的に評価すること、(i i i) U L K阻害剤およびM E K阻害剤による同系モデルにおける腫瘍増殖動態を評価すること、(i v) P D A C自所性モデルにおいて前記化合物を評価すること、(v) 腫瘍微小環境における組織学的変化を評価すること、(v i) U L K阻害剤による阻害時の腫瘍における免疫細胞浸潤の変化を評価すること、(v i i) 免疫チェックポイント阻害と組み合わせたU L K阻害剤の有効性を評価すること、によって評価する。

【0284】

均等物

具体的な実施形態について論じてきたが、上記の明細書は例示であり、限定するものではない。実施形態の多くの変形が、本明細書の検討によって当業者に明らかになるであろう。開示されるものの全範囲は、特許請求の範囲、均等物の全範囲、および明細書、ならびにかかる変形を参照することによって決定されるべきである。

【0285】

別段の指示が無い限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される成分、反応条件などの量を表す全ての数は、全ての場合で用語「約」によって変更されるものとして理解されるべきである。したがって、反対に示されない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、取得されることが求められている所望の特性に応じて変動し得る近似値である。

【配列表】

0007593947000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/506 (2006.01)
C 0 7 D 413/12 (2006.01)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)
A 6 1 K 31/5355 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)
C 0 7 D 487/04 (2006.01)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/553 (2006.01)
C 0 7 D 487/08 (2006.01)
C 0 7 D 491/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
A 6 1 K 31/397 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
C 1 2 N 9/99 (2006.01)
C 1 2 N 9/12 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/506
C 0 7 D 413/12
A 6 1 K 31/551
A 6 1 K 31/5355
C 0 7 D 401/14
A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 487/04 1 4 0
C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/553
C 0 7 D 487/08
C 0 7 D 491/08
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/4375
A 6 1 P 35/04
C 1 2 N 9/99
C 1 2 N 9/12

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/846,251

(32)優先日 令和1年5月10日(2019.5.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/911,730

(32)優先日 令和1年10月7日(2019.10.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国カンザス州6 6 0 4 7, ローレンス, ブラックジャック・オーク・ドライブ 4 1
6 5

(72)発明者 アン, ユ・ミ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, スミス・ストリート 2 0 0

(72)発明者 コールドウェル, ティモシー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, スミス・ストリート 2 0 0

(72)発明者 ヴォゲティ, ラクシュミナラヤーナ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2 4 5 1, ウォルサム, スミス・ストリート 2 0 0

審査官 小森 潔

(56)参考文献 国際公開第2 0 0 9 / 1 2 2 1 8 0 (WO, A 1)

特表2 0 0 6 - 5 0 8 9 9 7 (JP, A)

特表2 0 0 5 - 5 0 9 6 2 4 (JP, A)

特表2 0 1 7 - 5 2 6 6 7 4 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

CAplus / REGISTRY (STN)