

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7377207号
(P7377207)

(45)発行日 令和5年11月9日(2023.11.9)

(24)登録日 令和5年10月31日(2023.10.31)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08

請求項の数 16 (全311頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-541375(P2020-541375)
 (86)(22)出願日 平成31年1月28日(2019.1.28)
 (65)公表番号 特表2021-512078(P2021-512078 A)
 (43)公表日 令和3年5月13日(2021.5.13)
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/015473
 (87)国際公開番号 WO2019/148136
 (87)国際公開日 令和1年8月1日(2019.8.1)
 審査請求日 令和4年1月28日(2022.1.28)
 (31)優先権主張番号 62/623,312
 (32)優先日 平成30年1月29日(2018.1.29)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

(73)特許権者 308014846
 メルク パテント ゲーエムベーハー
 ドイツ国 6 4 2 9 3 ダルムシュタット
 , フランクフルター シュトラッセ 2 5 0
 (73)特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTI
 CALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
 2 1 0, ボストン, ノーザン アベニ
 ュー 5 0
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413

最終頁に続く

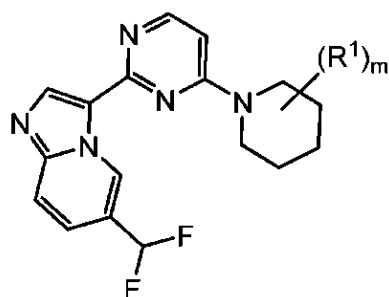
(54)【発明の名称】 G C N 2 阻害剤およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

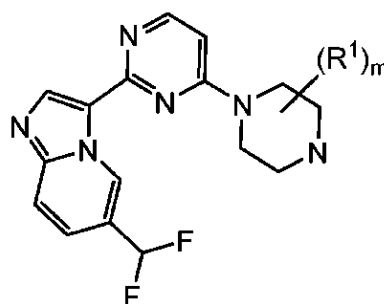
【請求項1】

式 X V - a、X V - b、もしくは X V - c :

【化 5 2 5】

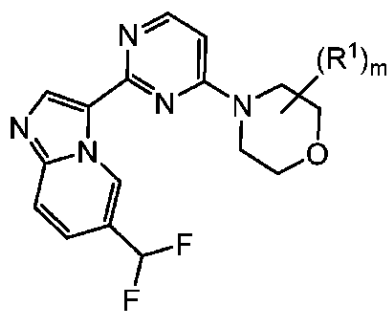


XV-a



XV-b

【化 5 2 6】



XV-c

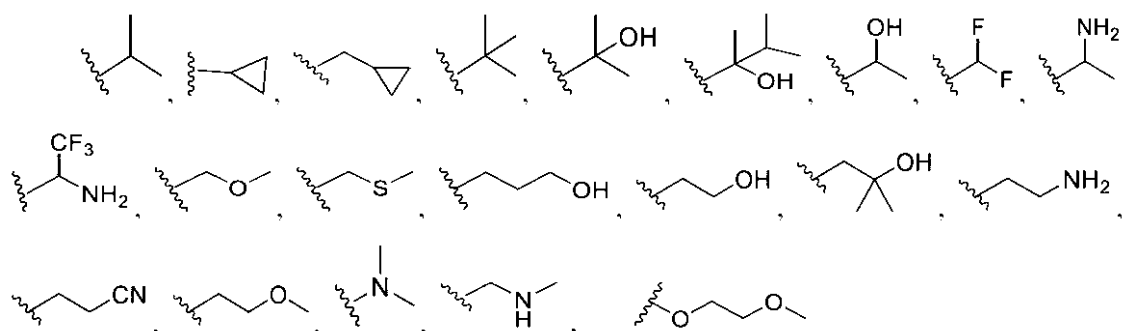
10

のうちの1つの化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、

mは、0、1、2、3、4または5であり；そして

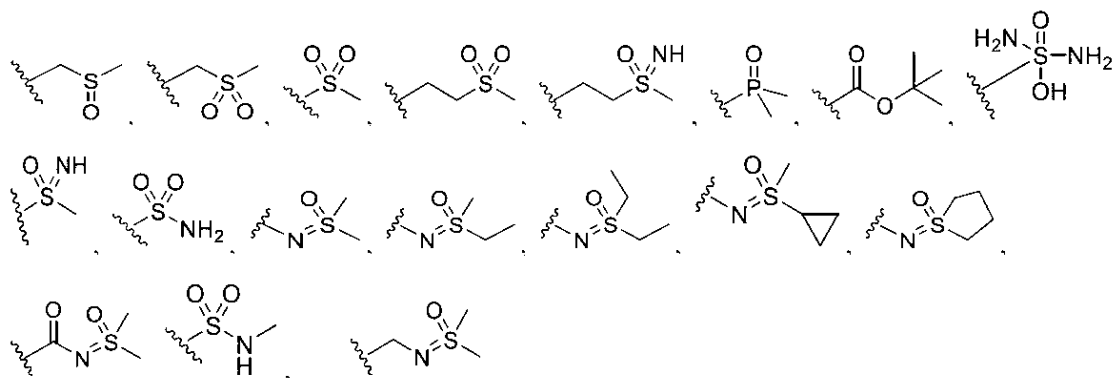
R¹の各々は独立して、水素、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、-OH、-OCH₃
-CH₂OH、-CH₂CN、-CF₃、-CH₂NH₂、-COOH、-NH₂、

【化 1 7】



20

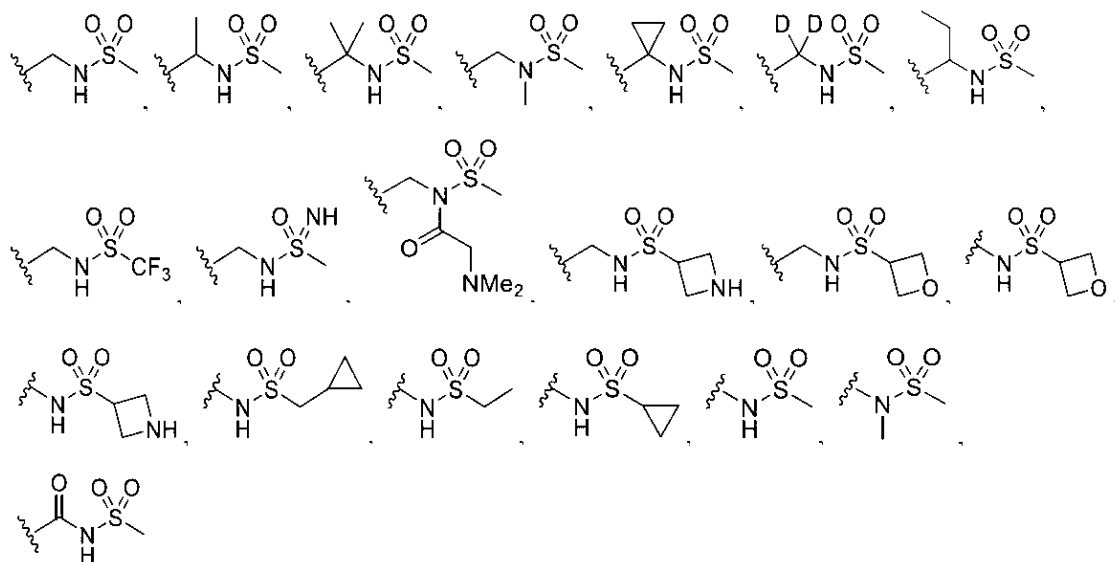
【化 1 8】



30

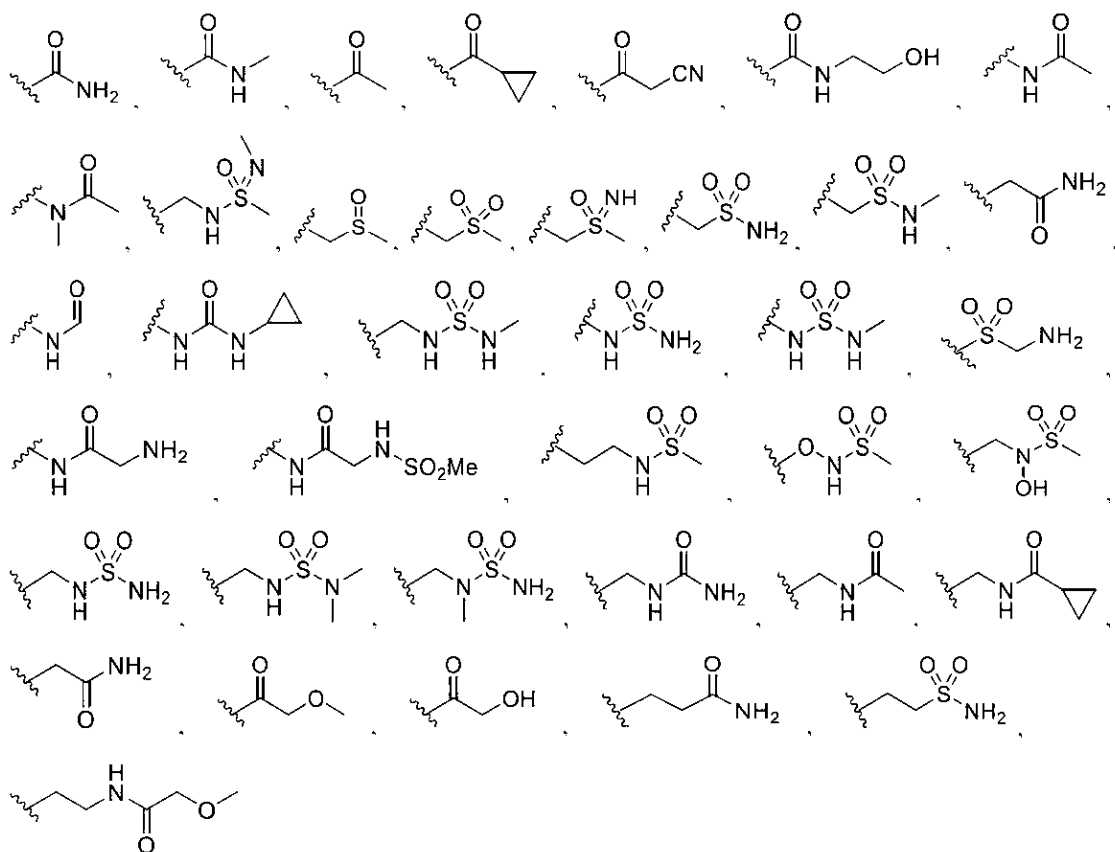
40

【化 19】



10

【化 20】



20

30

40

50

The image displays 15 chemical scaffolds, each with a wavy line indicating a point of attachment. The scaffolds are arranged in three rows:

- Row 1:
 - 1. A piperidine ring with a carbonyl group at the 2-position.
 - 2. A morpholine ring with a sulfonamide group at the 2-position.
 - 3. A cyclopentyl ring with a sulfonamide group.
 - 4. A pyrazole ring with a carbonyl group at the 3-position.
 - 5. A pyrazole ring with an amine group at the 4-position.
 - 6. A pyrazole ring with a methylene group at the 4-position.
- Row 2:
 - 7. A pyrazole ring with an ether group at the 3-position.
 - 8. A cyclobutyl ring with an amine group.
 - 9. A cyclopentyl ring.
 - 10. A cyclohexyl ring.
 - 11. A piperidine ring with a hydroxyl group at the 4-position.
 - 12. A morpholine ring.
 - 13. A morpholine ring.
- Row 3:
 - 14. A piperidine ring with a methanesulfonyl group at the 2-position.
 - 15. A piperidine ring.
 - 16. A pyrrolidine ring with a carbonyl group at the 2-position.
 - 17. A four-membered cyclic ether (oxetane) with a wavy line at the 3-position.
 - 18. A six-membered cyclic ether (tetrahydropyran) with a wavy line at the 2-position.
 - 19. A four-membered ring with a fluorine atom and an amine group.
 - 20. A cyclopropyl ring with a hydroxyl group.

Chemical structures of various pyrazole derivatives, categorized by the number of substituents on the pyrazole ring. The structures are arranged in four rows, separated by commas. Each structure has a wavy line indicating a point of attachment to a larger molecule.

Row 1 (1-substituted):

- 1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazole
- 1-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole
- 1,3-dimethyl-1H-pyrazole
- 1-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole
- 1-(cyanomethyl)-1H-pyrazole
- 1-(cyclopropylmethyl)-1H-pyrazole
- 1-(chloromethyl)-1H-pyrazole
- 1H-pyrazole

Row 2 (2-substituted):

- 2-methyl-1H-pyrazole
- 2-fluoro-1H-pyrazole
- 2-(carbamoylmethyl)-1H-pyrazole
- 2-(1H-tetrazol-5-yl)-1H-pyrazole
- 2-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole
- 2-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole

Row 3 (3-substituted):

- 3-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole
- 3-methyl-1H-pyrazole
- 3-methyl-1H-pyrazole
- 3-ethyl-1H-pyrazole
- 3-methyl-1H-pyrazole
- 3-methyl-1H-pyrazole
- 3-methyl-1H-pyrazole

Row 4 (4-substituted):

- 4-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole
- 4-amino-1H-pyrazole
- 4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole
- 4-hydroxy-1H-pyrazole
- 4-(sulfonylmethyl)-1H-pyrazole
- 4-(sulfonylmethyl)-1H-pyrazole
- 4-(sulfonylmethyl)-1H-pyrazole

Row 5 (5-substituted):

- 5-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole
- 5-(hydroxymethyl)-1H-pyrazole

50

Chemical structures of various heterocyclic compounds, including pyrrolidines, piperidines, tetrahydropyranes, and various fused and substituted rings, with wavy lines indicating attachment points.

20

または

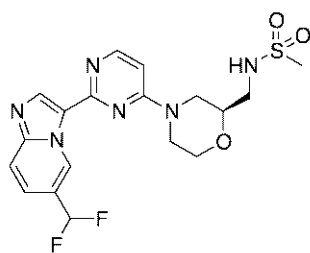
40

【請求項 2】

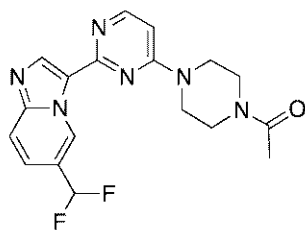
【請求項 3】

前記化合物は、

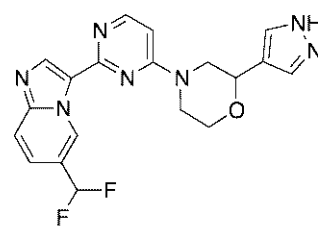
【化 2 5 - 1】



I-13

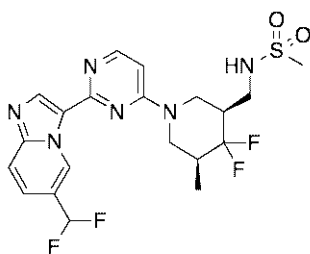


I-14

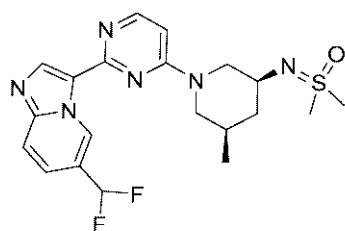


I-15

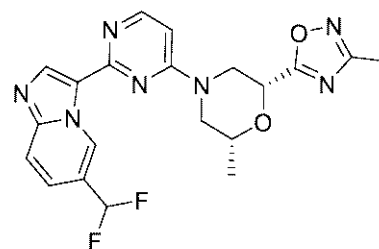
10



I-16

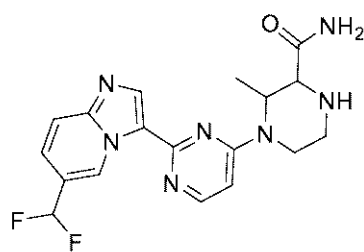


I-340

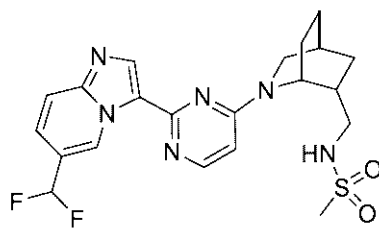


I-375

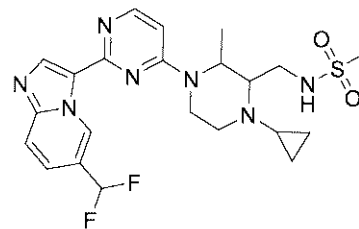
20



I-378



I-394



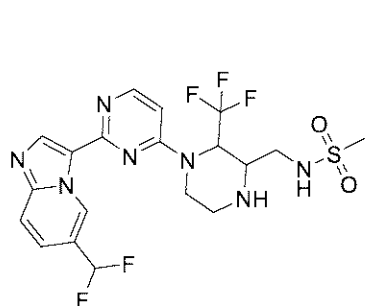
I-472

30

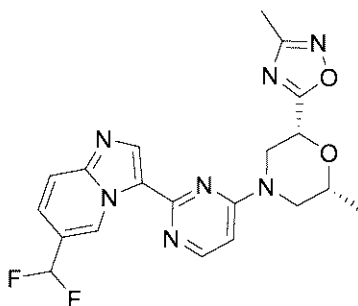
40

50

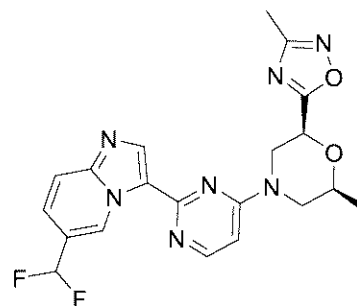
【化 2 5 - 2】



I-496

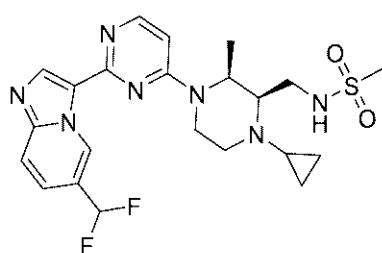


I-497

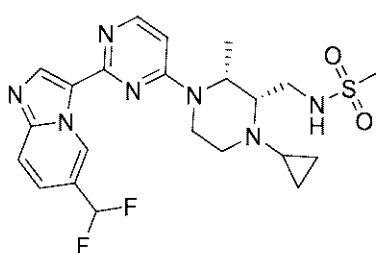


I-498

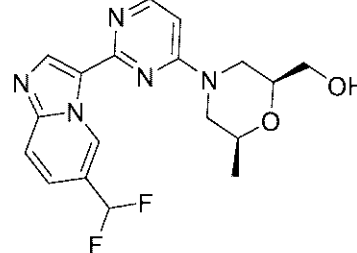
10



I-516

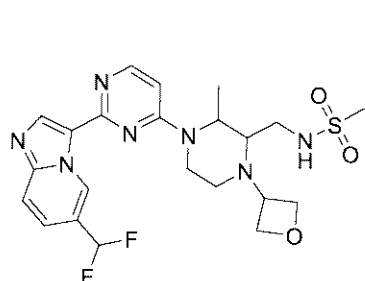


I-517

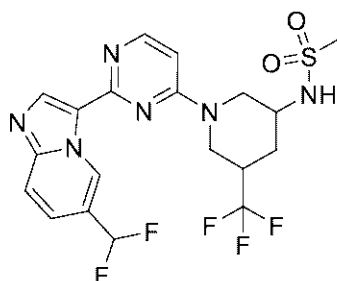


I-524

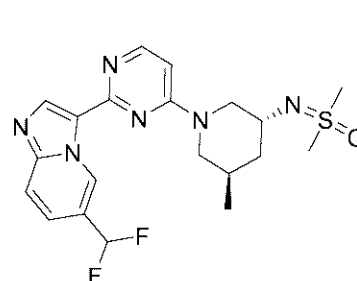
20



I-530



I-531



I-569

30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4】

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

【請求項 5】

患者または生物学的サンプルにおいて、GCN2 を阻害するための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む薬学的組成物。

40

【請求項 6】

GCN2 媒介性の障害、疾患、または状態を処置するための、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項 7】

前記 GCN2 媒介性の障害、疾患、または状態は、炎症状態、免疫学的状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓症状態、がん、感染、神経変性疾患、変性疾患、神経炎症疾患、心血管疾患、および代謝状態。からなる群より選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記がんは、固形腫瘍であって、ここで該固形腫瘍は、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部

50

、食道、子宮頸部、甲状腺、腸管、肝臓、脳、前立腺、泌尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭、軟骨肉腫およびユーイング肉腫が挙げられる骨、胎児組織腫瘍が挙げられる生殖細胞、および／または肺の腫瘍の群、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓がん、グリア芽細胞腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および／または悪性黒色腫の群を起源とする、固形腫瘍、ならびに血液および免疫系の腫瘍の群からなる群より選択される、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記自己免疫状態は、関節リウマチ、全身性ループス、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群または移植器官拒絶である、請求項7に記載の組成物。

【請求項10】

前記代謝状態は糖尿病である、請求項7に記載の組成物。

【請求項11】

前記変性疾患は骨関節症である、請求項7に記載の組成物。

【請求項12】

前記炎症状態は、喘息、炎症性腸疾患、または巨細胞関節炎である、請求項7に記載の組成物。

【請求項13】

前記心血管疾患は虚血傷害である、請求項7に記載の組成物。

【請求項14】

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性大脳出血ーオランダ型、脳のアミロイドアンギオパチー、クロイツフェルトーヤコブ病、前頭側頭型痴呆、ハンチントン病、またはパーキンソン病である、請求項7に記載の組成物。

【請求項15】

前記感染は、リーシュマニア、らい菌 (*M. leprae*)、結核菌 (*M. tuberculosis*) および／もしくは *M. アビウム* (*M. avium*) が挙げられるマイコバクテリア、マラリア原虫、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタインーバーウイルス、単純ヘルペスウイルス、またはC型肝炎ウイルスにより引き起こされる、請求項7に記載の組成物。

【請求項16】

前記GCN2媒介性の障害、疾患、または状態は、がんであり、そして前記組成物は、がんの処置のための第二の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項6に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、米国特許法第119条第(e)項の下で、米国仮出願第62／623,312号(2018年1月29日出願)の利益を主張する。この米国仮出願の内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

発明の技術分野

【0002】

本発明は、一般アミノ酸制御必須 (General amino acid Control Non-derepressible) 2キナーゼ (「GCN2」) を阻害するのに有用な化合物および方法に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に受容可能な組成物、および様々な障害の処置において、前記組成物を使用する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

GCN2 (一般アミノ酸制御必須2) は、真核生物でのアミノ酸欠損への細胞応答に関

10

20

30

40

50

与する、遍在的に発現されるプロテインキナーゼである (Castilho et al., 2014)。細胞での、1つまたはそれより多くのアミノ酸の欠損は、非荷電のコグネイト転移RNA (tRNA) の蓄積を引き起こし、これらは、GCN2により直接結合されて、キナーゼの活性化、および真核生物開始因子2 α (eIF2 α) のセリン51でのリン酸化をもたらす (Wek et al., 1989; Dong et al., 2000)。eIF2 α のリン酸化は、タンパク質翻訳の開始をもたらす、これは、大部分のmRNAの翻訳の減少を引き起こして、アミノ酸の全体的な利用の低下をもたらす。同時に、eIF2 α リン酸化は、mRNAの、特定の上流オープンリーディングフレームをそれらの5' 未翻訳領域 (5' -UTR) に含む特定のサブセット (例えば、哺乳動物の転写因子ATF4 (Vattem and Wek, 2004)) の翻訳を増大させ、これは、タンパク質ホメオスタシスの修復を促進する。従って、GCN2は、アミノ酸消耗に応答する細胞の発生運命の重大な決定因子である。

【0004】

アミノ酸欠損への細胞応答の誘導は、特に特定の疾患環境 (がんおよび自己免疫が挙げられる) において、哺乳動物の免疫系の調節のための重要な機構であることが明らかになっている。これらの環境での免疫反応の制御に関与する種々の免疫抑制細胞型 (免疫寛容樹状細胞、骨髄由来のサブプレッサ細胞 (MDSC)、免疫寛容/M2マクロファージおよびがん細胞自体が挙げられる) は、それぞれが、アミノ酸の消耗を使用してT細胞応答を抑制することが報告されている (Munn et al., 2004; Munn et al., 2005; Rodriguez et al., 2010; Whyte et al., 2011; Uyttenhove et al., 2003)。これは、これらの細胞内のアミノ酸異化酵素 (例えば、トリプトファンアルギニン異化酵素であるインドールアミン2, 3ジオキシゲナーゼ (IDO) およびトリプトファン2, 3ジオキシゲナーゼ (TDO)、ならびにアルギニン異化酵素 (アルギナーゼ1および2 (ARG1、ARG2)) の過剰発現と組み合わせ、アミノ酸の細胞内輸送によって達成される。その結果、これらの細胞は、どこにあらうとも、特定のアミノ酸の局所細胞外濃度を低下させ得、従って、GCN2活性を、近傍のT細胞内で、抗原特異的な様式で誘導し得る (Munn et al., 2004)。マウス系では、インビトロとインビボとの両方で、トリプトファンまたはアルギニンの局所濃度の消耗 (例えば、IDOまたはARG1を発現する樹状細胞による) は、T細胞の増殖の停止およびアネルギーを、GCN2依存の様式で誘導することが報告されている (Munn et al., 2005; Rodriguez et al., 2007; Fletcher et al., 2015)。さらに、MDSCおよび免疫抑制調節T細胞 (T-reg) の誘導および/または維持もまた、アミノ酸消耗条件下では、GCN2活性に依存し得る (Fletcher et al., 2015; Fallarino et al., 2006)。最後に、他の研究は、免疫寛容マクロファージ内での、IDOによるGCN2の活性化を、アポトーシス細胞への全身自己免疫反応を抑制するための主要な機構であると示唆している (Ravishankar et al., 2015)。これらの知見は、GCN2を、種々の疾患状態に関連するアミノ酸消耗の免疫抑制効果の潜在的に重要なエフェクターであるとみなしている。

【0005】

初期のがんは、成長するために、宿主の抗がん免疫を免れる必要がある (Corthay, 2014)。これは、腫瘍抗原提示を調節することによって、そして/または腫瘍免疫回避機構を使用して免疫攻撃を能動的に抑制することによって、達成され得る。IDOおよびARG1などの、アミノ酸異化酵素の高い発現は、種々の腫瘍型を有するがん患者の大きな集団にわたって、がん細胞自体においてと、腫瘍、腫瘍排出リンパ節および/または末梢循環に蓄積する免疫抑制宿主細胞型においてとの両方で、観察されている (Uyttenhove et al., 2003; Pilotte et al., 2012; Zea et al., 2005)。従って、アミノ酸消耗は、抗がん免疫が修復する、強力かつ広範な免疫回避機構であり得る。これに一致して、腫瘍と腫瘍排出リンパ節との両方でのアミノ酸消耗は、数種の同系マウス腫瘍モデルにおいて、既存の腫瘍免疫剤 (im

10

20

30

40

50

muno-oncology agent) (チェックポイント受容体遮断抗体を含む) に対する抵抗機構として樹立されている (Holmgaard et al., 2013; Spranger et al., 2014)。これに基づいて、IDOおよびTDOの阻害剤は、現在、がんの臨床試験が進行中であり、そしてさらなるアミノ酸カタボラーゼ (catabolase) の阻害剤は、前臨床開発中である。従って、GCN2の阻害剤もまた、免疫系におけるアミノ酸消耗のnodalエフェクターシグナルの妨害、および抗がん免疫反応の樹立によって、がん処置のために有用であり得る。GCN2の遺伝子切断は、標準的な成長条件下でマウスにおいて十分に許容されており (Zhang et al., 2002)、そしてGCN2の阻害は、個々のアミノ酸カタボラーゼの阻害剤より広い有用性を有し得る。なぜなら、GCN2は、数種の異なるアミノ酸の消耗に応答するからである。

10

【0006】

さらに、GCN2の活性化および過剰発現は、正常組織と比較して、種々のヒト腫瘍において観察されている (Ye et al., 2010; Wang et al., 2013)。GCN2の消耗は、マウス胚線維芽細胞およびヒトがん細胞の成長を、インビトロで、重篤なアミノ酸またはグルコースの消耗条件下で低下させ、そしてマウスにおけるヒト腫瘍異種移植片の成長を遮断した (Ye et al., 2010)。従って、GCN2阻害剤は、腫瘍の微小環境での栄養供給の頻繁な妨害に起因して、直接的な抗がん効果を有し得る。

20

【0007】

これらの理由により、がんの処置のための、単一の薬剤として、または例えば、抗CTLA4および抗PD1/PD-L1チェックポイント遮断抗体と組み合わせてのいずれかでの、GCN2の強力かつ選択的な阻害剤の開発が必要とされている。

【発明の概要】

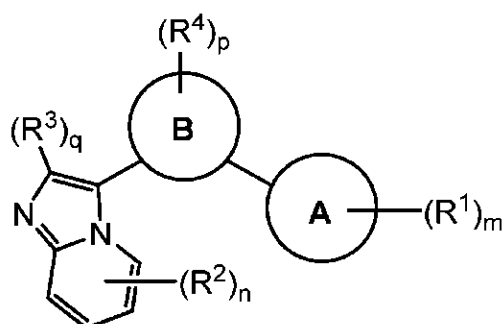
【課題を解決するための手段】

【0008】

発明の要旨

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、GCN2キナーゼの阻害剤として有効であることが、ここで見出された。このような化合物は、一般式I:

【化1】



I

30

40

またはその薬学的に受容可能な塩を有し、ここで各可変物は、本明細書中で定義および記載されるとおりである。

【0009】

本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、GCN2キナーゼが関与するシグナル伝達経路の調節に関連する、種々の疾患、障害または状態を処置するために有用である。このような疾患、障害、または状態としては、本明細書中に記載されるものが挙げられる。

【0010】

本発明により提供される化合物はまた、生物学および病理学的現象におけるGCN2

50

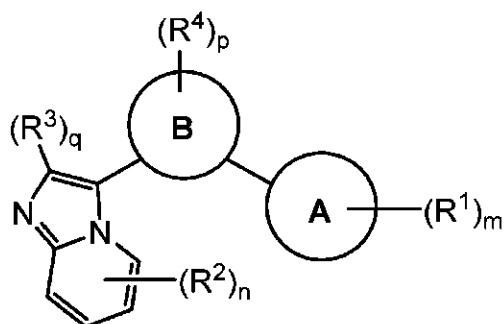
酵素の研究；身体組織において起こる細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに新たな G C N 2 阻害剤またはキナーゼ、シグナル伝達経路、およびサイトカインレベルの他のレギュレーターの、インビトロまたはインビボでの比較評価のために有用である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I :

【化 5 1 7】



I

またはその薬学的に受容可能な塩の化合物であって、式 I において：

環 A は、3 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8 員～10 員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の芳香環と必要に応じて縮合し、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する、4 員～8 員の部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和二環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロ芳香環、または

H e t から選択され、ここで H e t は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和二環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和架橋二環式複素環式環であり；

環 B は、

10

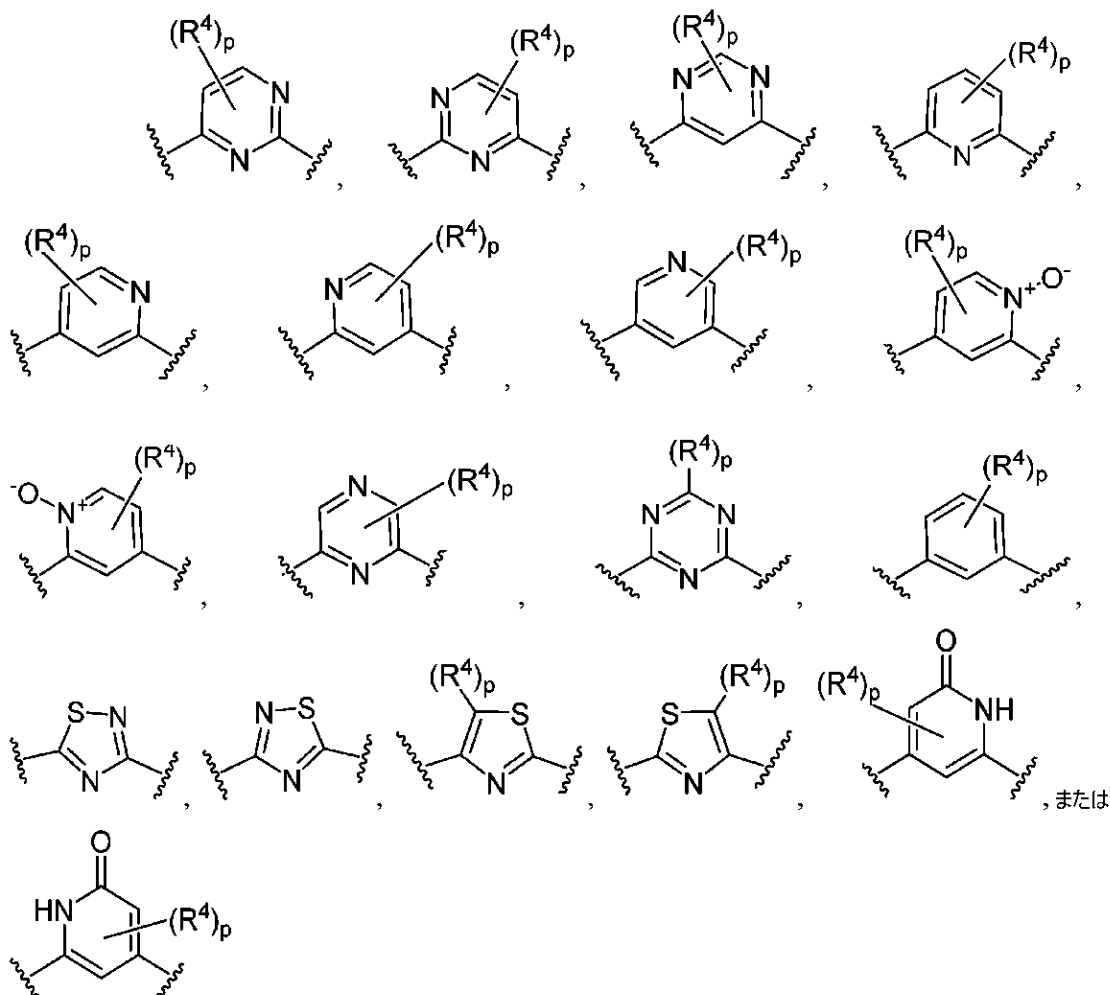
20

30

40

50

【化 5 1 8】



10

20

であり；

各Rは独立して、水素であるか、またはC₁～6脂肪族、3員～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8員～10員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロ芳香環から選択される必要に応じて置換された基であるか；あるいは2個のR基は必要に応じて一緒になって、二価C₂～4アルキレン鎖を形成し；

30

2個のR基は、これらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された3員～7員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成し；

40

各R'は独立して、水素、またはハロゲンで必要に応じて置換されたG₁～3脂肪族基であり；

R¹の各々は独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-C(O)NRS(O)₂R、-C(O)N=S(O)R₂、-NR₂、-NRC(O)R、-NRC(O)NR₂、-NRC(O)OR、-NRS(O)₂R、-NRS(O)₂NR₂、-OR、-ON(R)SO₂R、-P(O)R₂、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)(NH)R、-S(O)₂N(R)₂、-S(NH₂)₂(O)OH、-N=S(O)R₂、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂NHSO₂CH₃、-CD₃、-CD₂NRS(O)₂R、またはRであるか；あるいは：

2個のR¹基は必要に応じて一緒になって、=Oまたは=NHを形成するか；あるいは

50

2 個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、二価 $C_2 \sim 4$ アルキレン鎖を形成し；
 R^2 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-O$ -フェニル、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環から選択され；
 R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、フェニル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環から選択され；
 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-N(R)_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和のスピロ環式複素環式環から選択され；
 m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；
 n は、0、1、または 2 であり；
 p は、0 または 1 であり；そして
 q は、0 または 1 である、
 化合物。

10

20

(項目 2)

環 A は Het である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

Het は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和スピロ環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和二環式複素環式環である、項目 2 に記載の化合物。

30

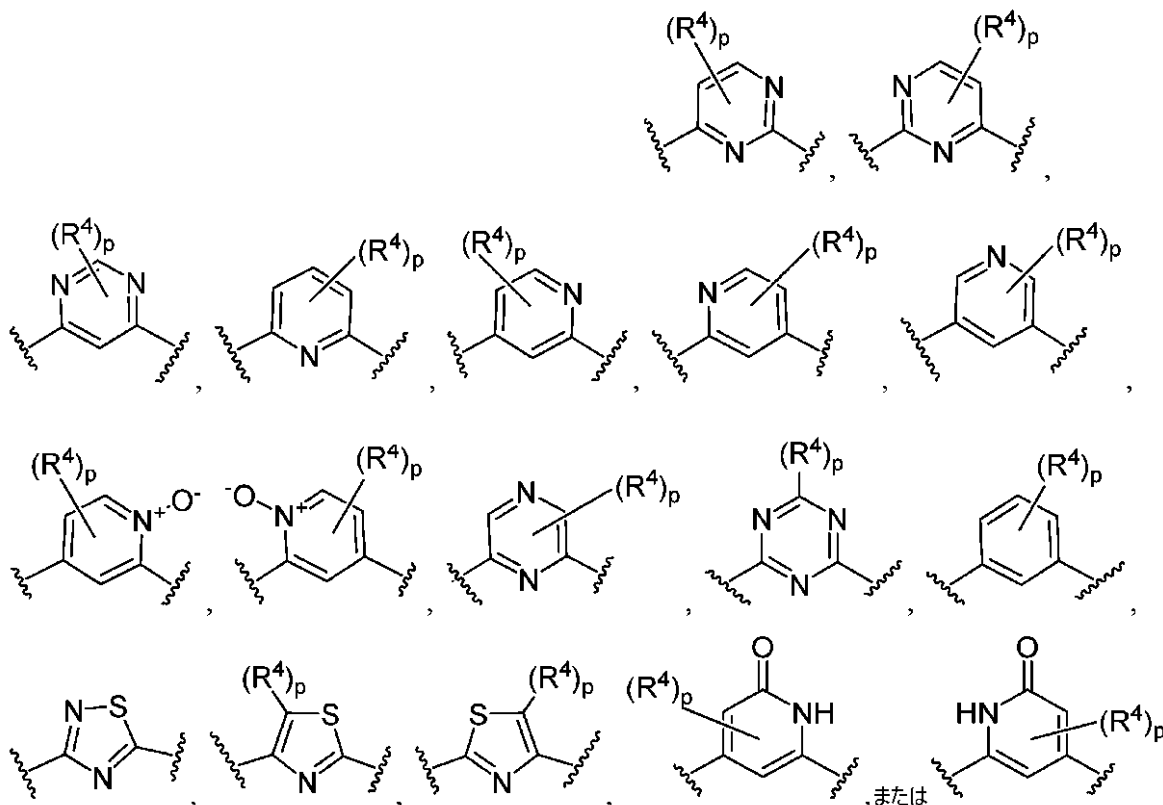
(項目 4)

環 B は、

40

50

【化 5 1 9】



10

20

である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

R^1 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R$ 、 $-C(O)N=S(O)R_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OR$ 、 $-ON(R)SO_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NH)R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH SO_2CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2NRS(O)_2R$ 、または R である、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 6)

R^2 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

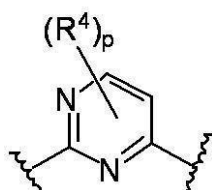
R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環から選択される、項目 1 に記載の化合物。

40

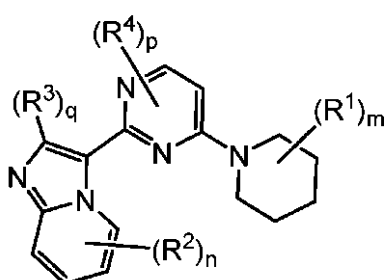
(項目 8)

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-N(R)_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、該必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和のスピロ環式複素環式環から選択される、項目 1 に記載の化合物。

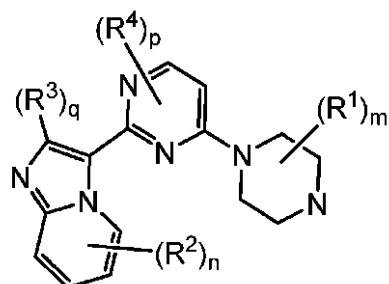
50

(項目 9)環 B は、【化 5 2 0】である、項目 1 に記載の化合物。

10

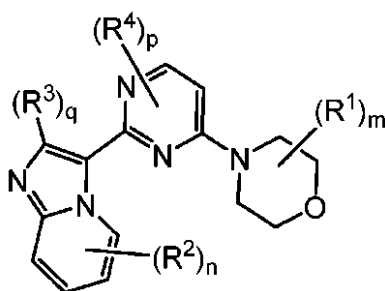
(項目 1 0)式 I V - a、I V - b、もしくは I V - c :【化 5 2 1】

IV-a



IV-b

20

【化 5 2 2】

IV-c

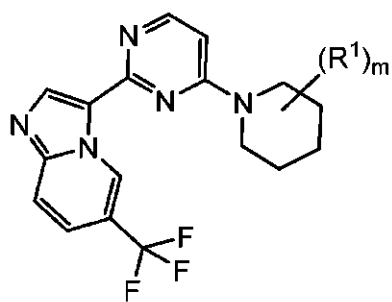
30

のうちの 1 つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目 9 に記載の化合物。(項目 1 1)式 X I I I - a、X I I I - a、もしくは X I I I - c :

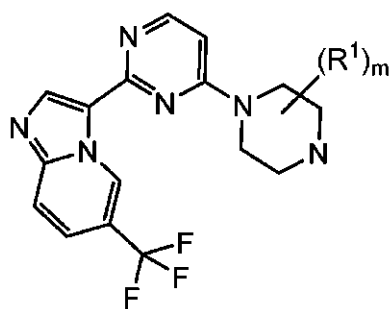
40

50

【化 5 2 3】

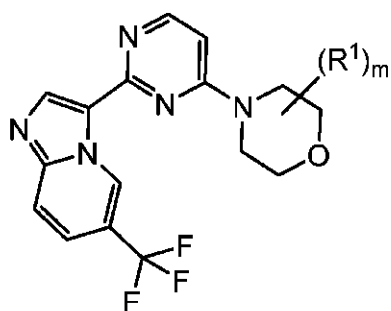


XIII-a



XIII-a

10



XIII-c

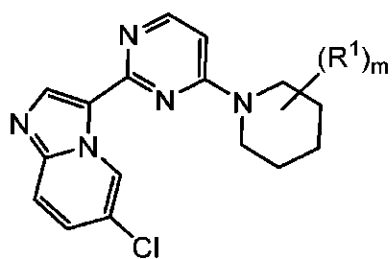
20

のうちの1つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目9に記載の化合物。

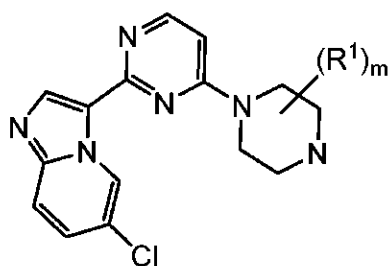
(項目12)

式XIV-a、XIV-b、もしくはXIV-c：

【化 5 2 4】

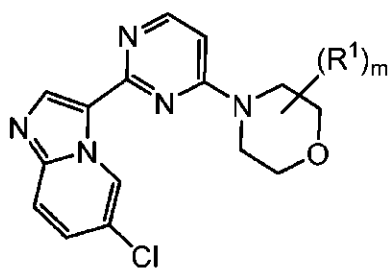


XIV-a



XIV-b

30



XIV-c

40

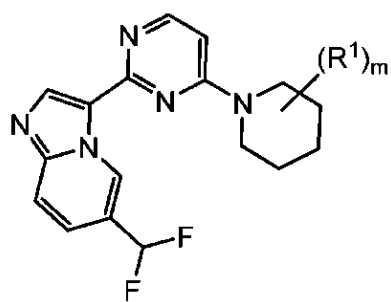
のうちの1つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目9に記載の化合物。

(項目13)

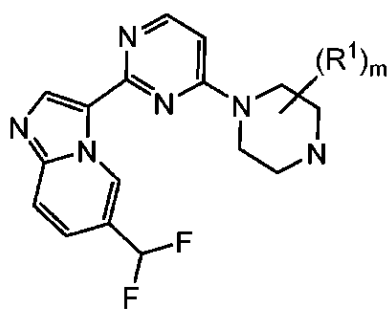
式XV-a、XV-b、もしくはXV-c：

50

【化 5 2 5】



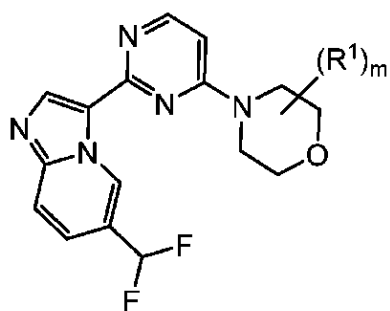
XV-a



XV-b

10

【化 5 2 6】



XV-c

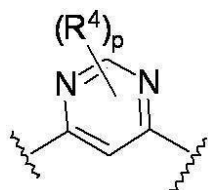
20

のうちの 1 つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目 9 に記載の化合物。

(項目 1 4)

環 B は、

【化 5 2 7】



30

である、項目 1 に記載の化合物。

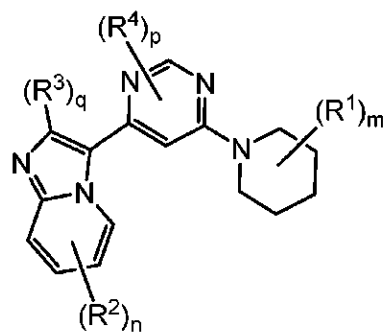
(項目 1 5)

式 VI-a、VI-b、もしくは VI-c：

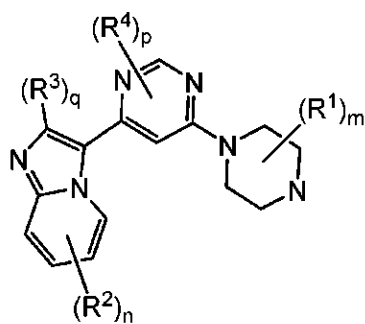
40

50

【化 5 2 8】

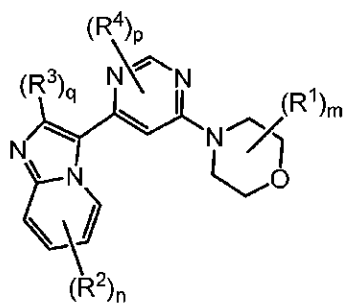


VI-a



VI-b

10



VI-c

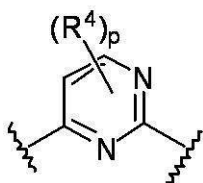
20

のうちの 1 つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

環 B は、

【化 5 2 9】



30

である、項目 1 に記載の化合物。

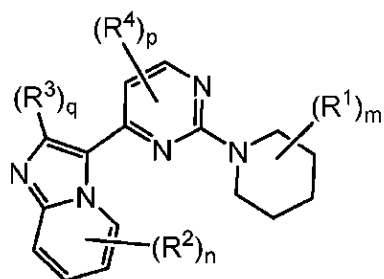
(項目 1 7)

式 X I I - a、X I I - b、もしくは X I I - c :

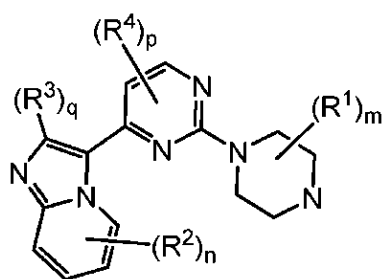
40

50

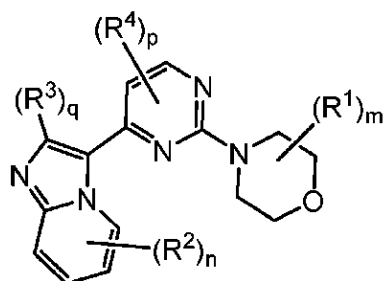
【化 5 3 0】



XII-a



XII-b



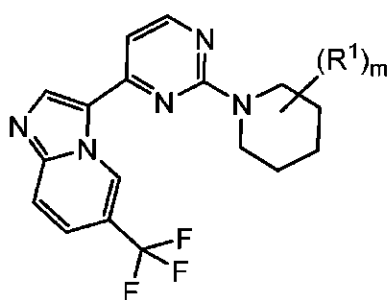
XII-c

のうちの1つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目16に記載の化合物。

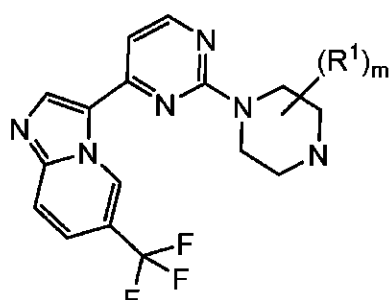
(項目18)

式XVI-a、XVI-b、もしくはXVI-c：

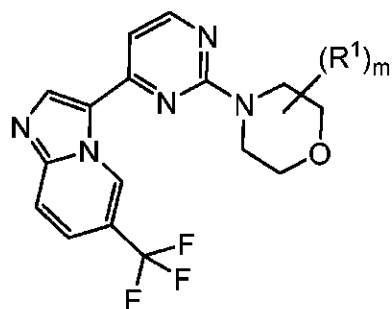
【化 5 3 1】



XVI-a



XVI-b



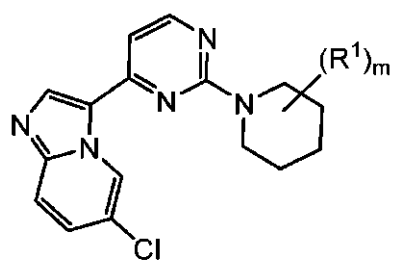
XVI-c

のうちの1つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目16に記載の化合物。

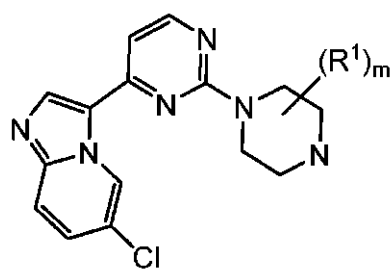
(項目19)

式 XVII-a、XVII-b、もしくは XVII-c :

【化 5 3 2】



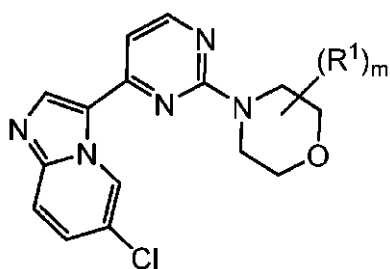
XVII-a



XVII-b

10

【化 5 3 3】



XVII-c

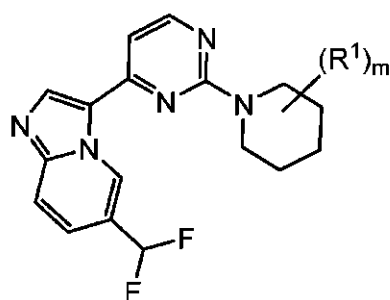
20

のうちの 1 つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目 1 6 に記載の化合物。

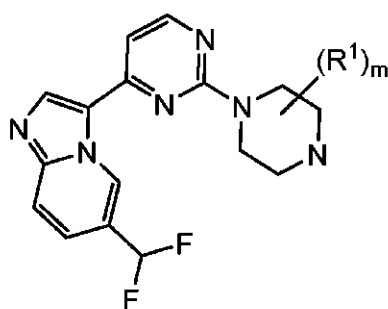
(項目 2 0)

式 XVIII-a、XVIII-b、もしくは XVIII-c :

【化 5 3 4】

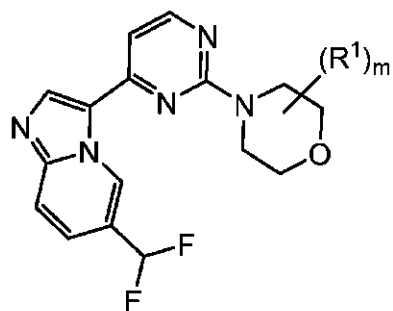


XVIII-a



XVIII-b

30

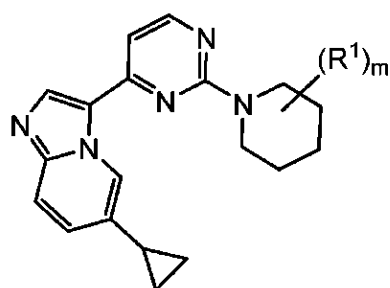


XVIII-c

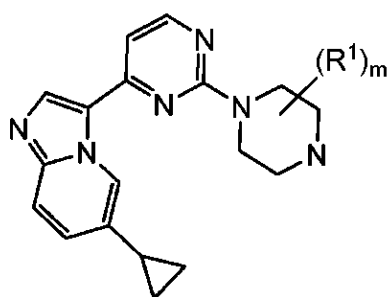
40

のうちの 1 つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目 1 6 に記載の化合物。

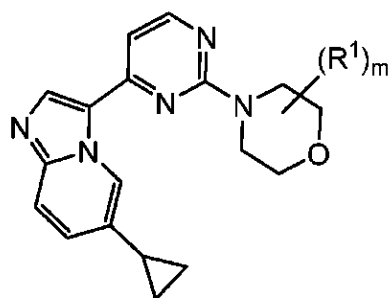
50

(項目 2 1)式 XIX-a、XIX-b、もしくは XIX-c :【化 5 3 5】

XIX-a

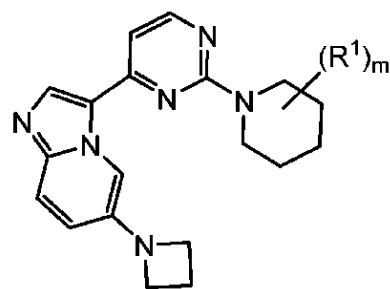


XIX-b

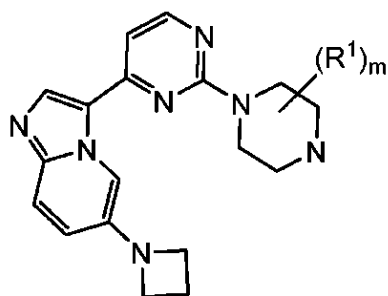


XIX-c

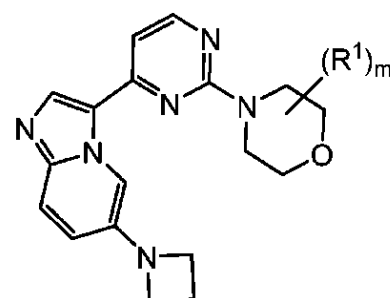
のうちの 1 つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目 1 6 に記載の化合物。

(項目 2 2)式 XX-a、XX-b、もしくは XX-c :【化 5 3 6】

XX-a



XX-b

【化 5 3 7】

XX-c

10

20

30

40

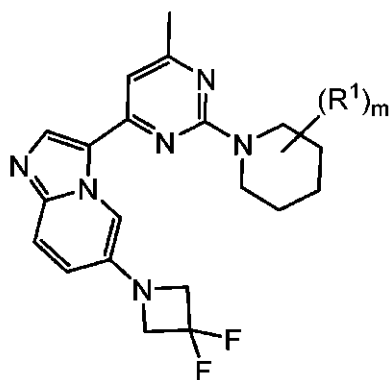
50

のうちの1つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目16に記載の化合物。

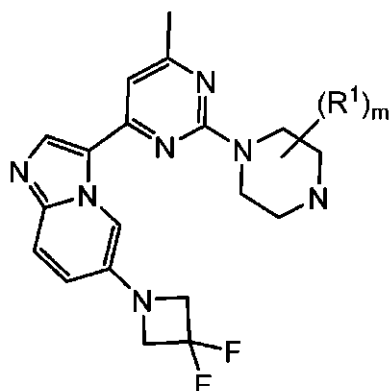
(項目23)

式XXI-a、XXI-b、もしくはXXI-c：

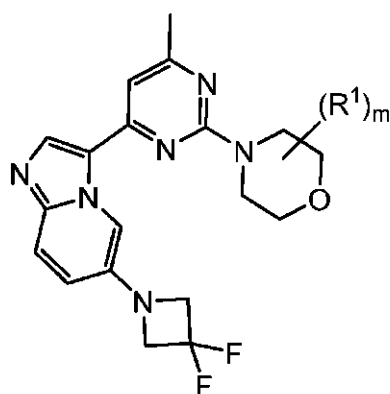
【化538】



XXI-a



XXI-b



XXI-c

のうちの1つ、またはその薬学的に受容可能な塩の、項目16に記載の化合物。

(項目24)

mは、1、2、3、4または5であり、特に、1、2または3である、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

前記化合物は、表1に図示される化合物から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目26)

項目1～25のいずれか1項に記載の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含有する、薬学的組成物。

(項目27)

患者または生物学的サンプルにおいて、GCN2を阻害する方法であって、項目1～25のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的組成物を、該患者に投与する工程、または該生物学的サンプルと接触させる工程を包含する、方法。

(項目28)

患者において、GCN2媒介性の障害、疾患、または状態を処置する方法であって、該患者に、項目1～25のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項目29)

前記GCN2媒介性の障害、疾患、または状態は、炎症状態、免疫学的状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓症状態、がん、感染、神経変性疾患、変性疾

患、神経炎症疾患、心血管疾患、および代謝状態、からなる群より選択される、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記がんは、固形腫瘍であって、ここで該固形腫瘍は、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸管、肝臓、脳、前立腺、泌尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭、軟骨肉腫およびユーイング肉腫が挙げられる骨、胎児組織腫瘍が挙げられる生殖細胞、および／または肺の腫瘍の群、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓がん、グリア芽細胞腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および／または悪性黒色腫の群を起源とする、固形腫瘍、ならびに血液および免疫系の腫瘍の群からなる群より選択される、項目 29 に記載の方法。

10

(項目 31)

前記自己免疫状態は、関節リウマチ、全身性ループス、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群または移植器官拒絶である、項目 29 に記載の方法。

(項目 32)

前記代謝状態は糖尿病である、項目 29 に記載の方法。

(項目 33)

前記変性疾患は骨関節症である、項目 29 に記載の方法。

(項目 34)

前記炎症状態は、喘息、炎症性腸疾患、または巨細胞関節炎である、項目 29 に記載の方法。

20

(項目 35)

前記心血管疾患は虚血傷害である、項目 29 に記載の方法。

(項目 36)

前記神経変性疾患は、アルツハイマー病、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性大脳出血ーオランダ型、脳のアミロイドアンギオパチー、クロイツフェルトーヤコブ病、前頭側頭型痴呆、ハンチントン病、またはパーキンソン病である、項目 29 に記載の方法。

(項目 37)

前記感染は、リーシュマニア、らい菌 (*M. leprae*)、結核菌 (*M. tuberculosis*) および／もしくは *M. アビウム* (*M. avium*) が挙げられるマイコバクテリア、マラリア原虫、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタインーバーウイルス、単純ヘルペスウイルス、または C 型肝炎ウイルスにより引き起こされる、項目 29 に記載の方法。

30

(項目 38)

前記 GCN2 媒介性の障害、疾患、または状態は、がんであり、そして前記方法は、がんの処置のための第二の薬剤を投与する工程をさらに包含する、項目 28 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0011】

特定の実施形態の詳細な説明

1. 本発明の特定の実施形態の一般的な説明：

本発明の化合物およびその組成物は、GCN2 プロテインキナーゼの阻害剤として有用である。いくつかの実施形態において、提供される化合物は、GCN2 を阻害する。

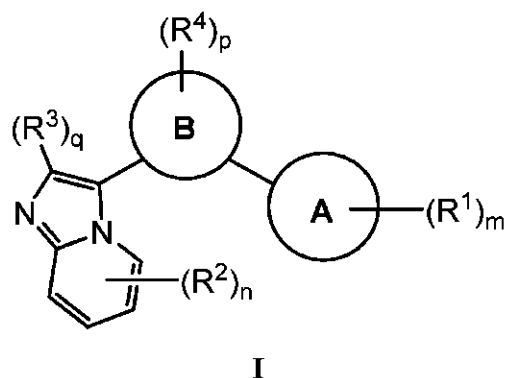
40

【0012】

特定の実施形態において、本発明は、式 I：

50

【化 2】



またはその薬学的に受容可能な塩の化合物を提供し、式 I において：

環 A は、3 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8 員～10 員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の芳香環と必要に応じて縮合し、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する、4 員～8 員の部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和二環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロ芳香環、または

H e t から選択され、ここで H e t は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和二環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和架橋二環式複素環式環であり；

環 B は、

10

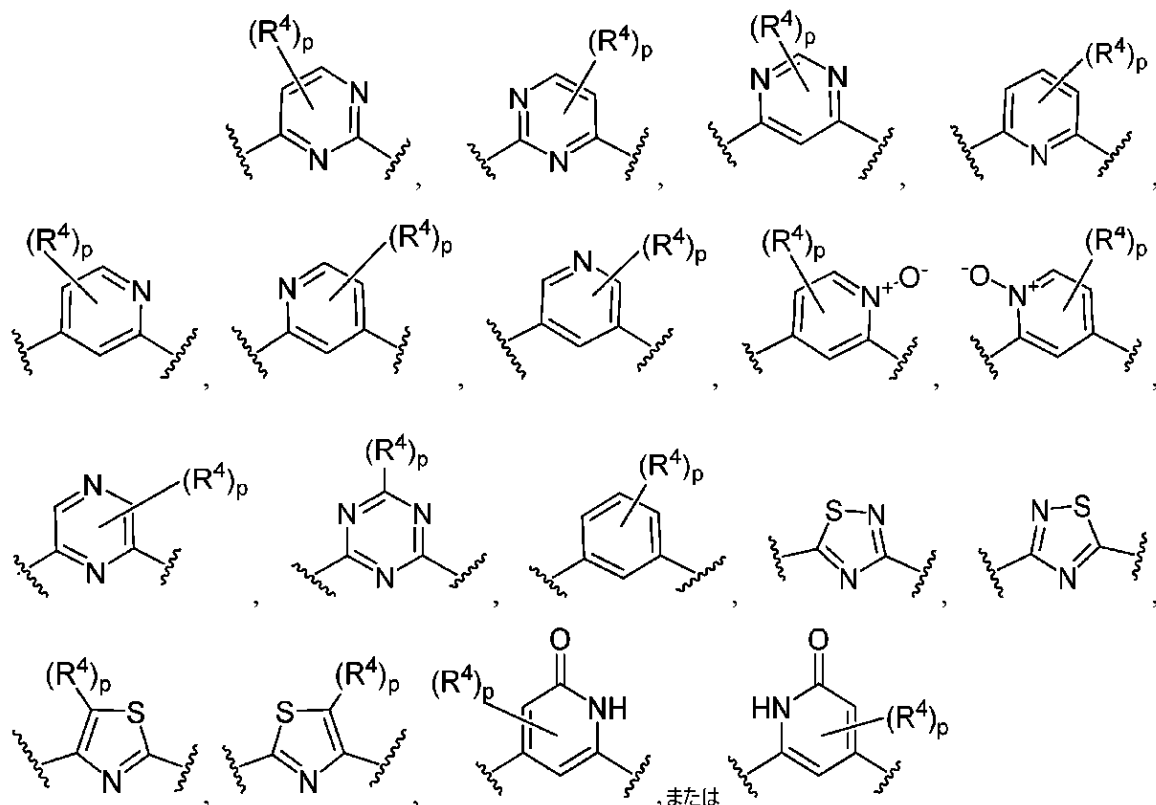
20

30

40

50

【化 3】



であり；

各 R は独立して、水素であるか、または C₁～₆ 脂肪族、3 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8 員～10 員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロ芳香環から選択される必要に応じて置換された基であるか；あるいは 2 個の R 基は必要に応じて一緒になって、二価 C₂～₄ アルキレン鎖を形成し；

2 個の R 基は、これらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成し；

各 R' は独立して、水素、またはハロゲンで必要に応じて置換された G₁ ~ G₃ 脂肪族基であり；

R^1 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R$ 、 $-C(O)N=S(O)R_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OR$ 、 $-ON(R)SO_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NH)R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NHSO_2CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2NRS(O)_2R$ 、またはRであるか；あるいは：

2 個の R¹ 基は必要に応じて一緒になって、=O または =NH を形成するか；あるいは

2 個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、二価 $C_{2\sim 4}$ アルキレン鎖を形成し；

R^2 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{O}$ -フェニル、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $\text{C}_{1\sim 3}$ 脂肪族、フェニル

、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和単環式複素環から選択され；

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、フェニル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロ芳香環から選択され；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-N(R)_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和のスピロ環式複素環式環から選択され；

mは、0、1、2、3、4または5であり；

nは、0、1、または2であり；

pは、0または1であり；そして

qは、0または1である。

2. 化合物および定義：

【0013】

本発明の化合物は、本明細書において一般に記載されているものを含み、本明細書において開示されているクラス、部分クラスおよび種によってさらに例示される。本明細書で使用する場合、特に示さない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、*Handbook of Chemistry and Physics*、第75版、元素周期表CAS版に従って特定される。さらに、有機化学の一般的な原理は、それらの全内容が参照により本明細書に組み込まれている、「*Organic Chemistry*」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999年および「*March's Advanced Organic Chemistry*」、第5版、編：Smith, M. B. および March, J.、John Wiley & Sons、New York：2001年に記載されている。

【0014】

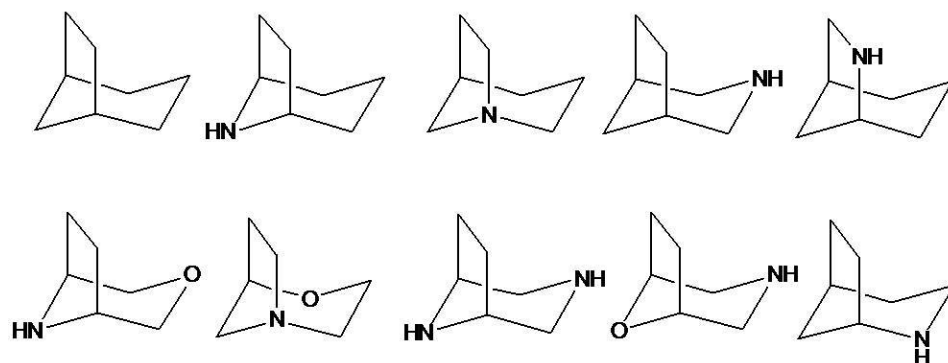
用語「脂肪族」または「脂肪族基」は、本明細書で使用する場合、完全に飽和であるか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有する、直鎖状（すなわち、非分岐状）または分岐状の置換または無置換の炭化水素鎖、あるいは完全に飽和であるか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素（本明細書において、「炭素環」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称される）を意味し、これらは、分子の残りへの結合点を1つ有する。別段の指定がない限り、脂肪族基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1～5個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態において、脂肪族基は、1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1～3個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1～2個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態において、「脂環式」（または「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）とは、完全に飽和であるか、または1つもしくは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではない単環式 $C_3\sim C_6$ 炭化水素を指し、これは、分子の残りへの1つの結合点を有する。好適な脂肪族基には、以下に限定されないが、線状もしくは分岐状の、置換または無置換アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルなどのそれらの混成体が含まれる。

【0015】

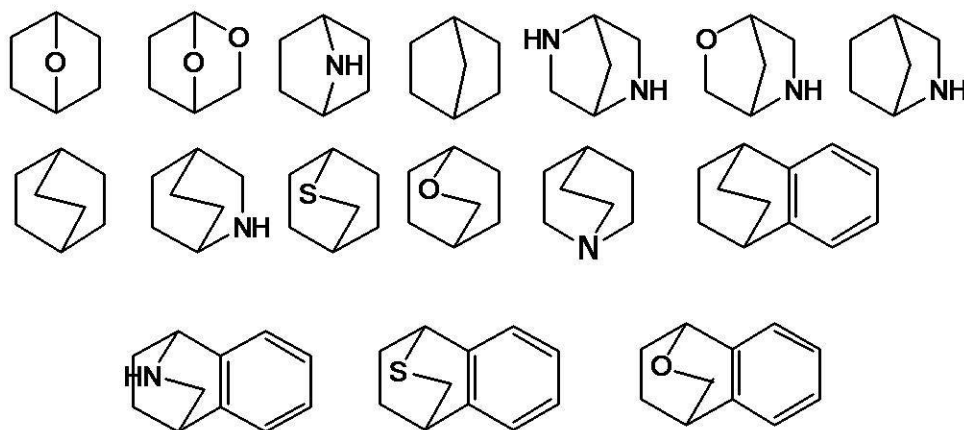
本明細書で使用する場合、用語「架橋二環式」とは、少なくとも1つの橋を有する任意

の二環式環系、すなわち、炭素環式または複素環式の、飽和または部分不飽和なものを指す。IUPACによって定義されている通り、「橋」は、2つ橋頭を連結する、原子の非分岐鎖、または原子もしくは原子価結合であり、この場合、「橋頭」は、3個またはそれより多い骨格原子（水素を除外する）に結合した環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態において、架橋二環式基は、7～12個の環員、および窒素、酸素または硫黄から独立して選択される0～4個のヘテロ原子を有する。このような架橋二環式基は、当技術分野で周知であり、以下に示されている基を含み、基はそれぞれ、任意の置換可能な炭素原子または窒素原子において、分子の残りに結合している。別段の指定がない限り、架橋二環式基は、脂肪族基に関して示されているような1つまたは複数の置換基により必要に応じて置換されている。さらにまたは代替的に、架橋二環式基の置換可能ないずれの窒素も、必要に応じて置換されている。例示的な架橋二環式には、以下が含まれる：

【化4】



【化5】



【0016】

用語「低級アルキル」とは、直鎖状または分岐状のC₁～4アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびtert-ブチルである。

【0017】

用語「低級ハロアルキル」とは、1個または複数のハロゲン原子により置換されている直鎖状または分岐状のC₁～4アルキル基を指す。

【0018】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化形態、任意の塩基性窒素の四級化形態、または複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N（3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような）、NH（ピロリジニルにおけるような）またはNR⁺（N-置換ピロリジニルにおけるような）を含めて）のうちの1つまたは複数を含む。

【0019】

用語「不飽和」は、本明細書で使用する場合、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0020】

本明細書で使用する場合、用語「二価の飽和または不飽和な、直鎖状または分岐状C₁～₈（またはC₁～₆）炭化水素鎖」とは、本明細書で定義されている直鎖状または分岐状である、二価のアルキレン鎖、アルケニレン鎖およびアルキニレン鎖を指す。

【0021】

用語「アルキレン」とは、二価のアルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち、 $-(CH_2)_n-$ であり、 n は、正の整数、好ましくは1～6、1～4、1～3、1～2または2～3である。置換アルキレン鎖は、1個または複数のメチレン水素原子が置換基により置き換えられているポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基に関して以下に記載されているものが含まれる。

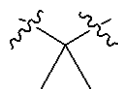
【0022】

用語「アルケニレン」とは、二価のアルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、1個または複数の水素原子が置換基により置き換えられている、少なくとも1つの二重結合を含有するポリメチレン基である。好適な置換基には、置換脂肪族基に関して以下に記載されているものが含まれる。

【0023】

本明細書で使用する場合、用語「シクロプロピレニル」とは、以下の構造である、二価のシクロプロピル基を指す：

【化6】



【0024】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、BrまたはIを意味する。

【0025】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」におけるような、より大きな部分の一部として使用されている、用語「アリール」は、合計が5～14個の環員を有する単環式環系または二環式環系であって、これらの系中の少なくとも1つの環は芳香族であり、これらの系中の各環は、3～7個の環員を含有するものを指す。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換的に使用することができる。本発明のある種の実施形態において、「アリール」とは、以下に限定されないが、1つまたは複数の置換基を有してもよい、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどを含む、芳香族環系を指す。同様に、用語「アリール」の範囲内には、本明細書において使用されている場合、インダニル、フタルイミジル、ナフトイミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチルなどの、芳香族環が1つまたは複数の非芳香族環に縮合している基も含まれる。

【0026】

単独で、またはより大きな部分、例えば、「ヘテロアラルキル」または「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用されている、用語「ヘテロアリール」および「ヘテロアラー（heteroar-）」は、5～10個の環原子、好ましくは5個、6個または9個の環原子を有しており、環式配列中に共有されている6個、10個または14個のπ電子を有し、かつ炭素原子に加えて、1～5個のヘテロ原子を有する基を指す。用語「ヘテロ原子」とは、窒素、酸素または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態、および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。ヘテロアリール基には、非限定的に、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニルが含まれる。用語「ヘテロアリール」および「ヘテロ

10

20

30

40

50

アラール (hetero aryl)」はまた、本明細書で使用する場合、複素芳香族環が、1つまたは複数のアリアル環、脂環式環またはヘテロシクリル環に縮合している基であって、ラジカルまたは結合点が複素芳香族環上に存在するものを含む。非限定例には、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、4H-キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、およびピリド [2, 3-b] -1, 4-オキサジン-3 (4H)-オンが含まれる。ヘテロアリアル基は、単環式または二環式とすることができる。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」、「ヘテロアリアル基」または「複素芳香族」と互換的に使用することができ、これらの用語のいずれも、必要に応じて置換されている環を含む。用語「ヘテロアラールキル」は、ヘテロアリアルによって置換されているアルキル基を指し、アルキルおよびヘテロアリアル部分は、独立して、必要に応じて置換されている。

【0027】

本明細書で使用する場合、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環式ラジカル」および「複素環式環」は、互換的に使用され、飽和しているかまたは部分不飽和であるかのいずれかの、安定な5~7員の単環式または7~10員の二環式の複素環式部分であって、炭素原子に加えて、1個または複数の、好ましくは1~4個の上で定義したヘテロ原子を有する、複素環式部分を指す。複素環の環原子を参照して使用する時、用語「窒素」は、置換されている窒素を含む。一例として、酸素、硫黄または窒素から選択される0~3個のヘテロ原子を有する、飽和または部分不飽和な環では、窒素は、N (3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH (ピロリジニルにおけるような) または⁺NR (N-置換ピロリジニルにおけるような) であってもよい。

【0028】

複素環式環は、安定な構造をもたらす、任意のヘテロ原子または炭素原子において、そのペンダント基に結合され得、これらの環原子のいずれも、必要に応じて置換され得る。このような飽和または部分不飽和な複素環式ラジカル例には、非限定的に、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニルが含まれる。用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環式基」、「複素環式部分」および「複素環式ラジカル」は、本明細書において互換的に使用され、同様に、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニルなどの、ヘテロシクリル環が1つまたは複数のアリアル、ヘテロアリアルまたは脂環式環に縮合している基を含む。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式とすることができる。用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、ヘテロシクリルによって置換されているアルキル基を指し、アルキルおよびヘテロシクリル部分は、独立して、必要に応じて置換されている。

【0029】

本明細書で使用する場合、用語「部分不飽和な」とは、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む、環部分を指す。用語「部分不飽和な」は、複数の不飽和部位を有する環を包含することが意図されているが、本明細書において定義されている、アリアル部分またはヘテロアリアル部分を含むことは意図されていない。

【0030】

本明細書に記載されている通り、本発明の化合物は、「必要に応じて置換されている」部分を含有してもよい。一般に、用語「置換されている」とは、用語「必要に応じて」が前に付いていようがいなかろうが、指定部分の1個または複数の水素が好適な置換基により置き換えられていることを意味する。特に示さない限り、「必要に応じて置換されている」基は、この基のそれぞれの置換可能な位置に好適な置換基を有することがあり、任意

の所与の構造中の1つより多くの位置が、特定の群から選択される1つより多くの置換基により置換され得る場合、この置換基は、各位置において、同一であってもよく、または異なってもよい。本発明によって想起される置換基の組合せは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。用語「安定な」とは、本明細書で使用する場合、その生成、検出、ならびにある種の実施形態において、本明細書において開示されている1つまたは複数の目的のための、その回収、精製および使用を可能にする条件が施されても、実質的に変質しない化合物を指す。

【0031】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は、独立して、ハロゲン； $-(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OR^\circ$ ； $-O(CH_2)_{0\sim4}R^\circ$ 、 $-O-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}CH(OR^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}Ph$ （これは R° で置換され得る）； $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ （これは R° で置換され得る）； $-CH=CHPh$ （これは R° で置換され得る）； $-(CH_2)_{0\sim4}O(CH_2)_{0\sim1}$ -ピリジル（これは R° で置換され得る）； $-NO_2$ ； $-CN$ ； $-N_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)R^\circ$ ； $-C(S)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)OSiR^\circ_3$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)R^\circ$ ； $-OC(O)(CH_2)_{0\sim4}SR-$ 、 $-SC(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SC(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}C(O)NR^\circ_2$ ； $-C(S)NR^\circ_2$ ； $-C(S)SR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OC(O)NR^\circ_2$ ； $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-C(O)C(O)R^\circ$ ； $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$ ； $-C(NOR^\circ)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}SSR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)_2OR^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}OS(O)_2R^\circ$ ； $-S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)R^\circ$ ； $-(CH_2)_{0\sim4}S(O)(NR^\circ)R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$ ； $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$ ； $-N(R^\circ)S(O)(NR^\circ)R^\circ_2$ ； $-N(OR^\circ)R^\circ$ ； $-N=S(O)R^\circ_2$ ； $-N(OR^\circ)SO_2R^\circ$ ； $-C(NH)NR^\circ_2$ ； $-P(O)_2R^\circ$ ； $-P(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)R^\circ_2$ ； $-OP(O)(OR^\circ)_2$ ； $-SiR^\circ_3$ ； $-(C_{1\sim4}$ の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン) $O-N(R^\circ)_2$ ；または $-(C_{1\sim4}$ の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン) $C(O)O-N(R^\circ)_2$ であり、ここで各 R° は、以下で定義されるように置換され得、そして独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0\sim1}Ph$ 、 $-CH_2-$ （5員～6員のヘテロアリアル環）、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリアル環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、 R° の2個の独立した存在は、それらの間にある原子（単数または複数）と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、3員～12員の飽和、部分不飽和、またはアリアル環の単環式環または二環式環を形成し、これは、以下で定義されるように置換され得る。

【0032】

$R^\bullet$ （ $R^\bullet$ の2個の独立した存在がこれらの間の原子と一緒にすることにより形成された環）上の適切な一価置換基は独立して、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}CH(OR^\bullet)_2$ ； $-O(CH_2)_{0\sim2}R^\bullet$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0\sim2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1\sim4}$ の直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン) $C(O)OR^\bullet$ 、または $-SSR^\bullet$ であり、こ

10

20

30

40

50

ここで各 $R^{\bullet}$ は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。 R° の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、 $=O$ および $=S$ が挙げられる。

【0033】

「必要に応じて置換された」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、以下のものが挙げられる： $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2 \sim 3}O-$ 、または $-S(C(R^*_2))_{2 \sim 3}S-$ 。ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。「必要に応じて置換された」基のビシナルの置換可能な炭素に結合する適切な二価置換基としては、 $-O(CR^*_2)_{2 \sim 3}O-$ が挙げられ、ここで R^* の各独立した存在は、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ 脂肪族、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換の5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環から選択される。

【0034】

R^* の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(ハロR^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(ハロR^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、または $-NO_2$ が挙げられ、ここで各 $R^{\bullet}$ は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【0035】

「必要に応じて置換された」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、 $-R^+$ 、 $-NR^+_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(O)OR^+$ 、 $-C(O)C(O)R^+$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^+$ 、 $-S(O)_2R^+$ 、 $-S(O)_2NR^+_2$ 、 $-C(S)NR^+_2$ 、 $-C(NH)NR^+_2$ 、または $-N(R^+)S(O)_2R^+$ が挙げられ；ここで各 R^+ は独立して、水素、以下で定義されるように置換され得る $C_1 \sim 6$ 脂肪族、非置換 $-OPh$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する非置換5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環であるか、あるいは上記定義にかかわらず、 R^+ の2個の独立した存在は、これらの間の原子（単数または複数）と一緒にあって、独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する、非置換の3員～12員の飽和、部分不飽和、またはアリールの単環式環または二環式環を形成する。

【0036】

R^+ の脂肪族基上の適切な置換基は、独立して、ハロゲン、 $-R^{\bullet}$ 、 $-(ハロR^{\bullet})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{\bullet}$ 、 $-O(ハロR^{\bullet})$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^{\bullet}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{\bullet}$ 、 $-NR^{\bullet}_2$ 、または $-NO_2$ であり、ここで各 $R^{\bullet}$ は置換されていないか、または「ハロ」が先行する場合、1個もしくはそれより多くのハロゲンのみで置換されており、そして独立して、 $C_1 \sim 4$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 1}Ph$ 、または独立して窒素、酸素、もしくは硫黄から選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の飽和環、部分不飽和環、もしくはアリール環である。

【0037】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に受容可能な塩」は、妥当な医療的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などがなく、ヒトおよび下等動物の組織に接触

10

20

30

40

50

させて使用するのに好適であり、かつ妥当な利益／リスク比に見合う塩を意味する。薬学的に受容可能な塩は、当技術分野において周知である。例えば、S. M. Bergeらが、参照により本明細書に組み込まれている、J. Pharmaceutical Sciences、1977年、66巻、1～19頁に薬学的に受容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、好適な無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から誘導されるものを含む。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸と共に、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸と共に、またはイオン交換などの当技術分野において使用されている他の方法を使用することにより形成される、アミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【0038】

適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_1\sim 4\text{アルキル})_4$ 塩が含まれる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらに、薬学的に受容可能な塩には、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム陽イオン、四級アンモニウム陽イオン、およびアミン陽イオンが含まれる。

【0039】

特に明記しない限り、本明細書において図示されている構造は、該構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体）、例えば、各不斉中心に関してRおよびS立体配置、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE立体構造異性体を含むことがやはり意図される。したがって、本化合物の単一立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体混合物が、本発明の範囲内にある。特に明記しない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体が、本発明の範囲内にある。さらに、特に明記しない限り、本明細書において図示されている構造は、1個または複数の同位体に富む原子が存在することしか違いのない化合物も含まれることがやはり意図される。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、または ^{13}C もしくは ^{14}C に富む炭素による炭素の置き換えを含む、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内にある。このような化合物は、例えば、分析用手段として、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。ある種の実施形態において、提供される化合物の R^x は、1個または複数の重水素原子を含む。

【0040】

本明細書で使用する場合、用語「阻害剤」は、測定可能な親和性で、GCN2に結合する、および／またはこれを阻害する化合物として定義される。ある種の実施形態において、阻害剤は、約50 μM 未満、約1 μM 未満、約500 nM未満、約100 nM未満、約10 nM未満または約1 nM未満の、IC₅₀および／または結合定数を有する。

【0041】

本発明の化合物は、検出可能部分に繋留され得る。このような化合物は、画像化剤として有用であることが理解される。当業者は、検出可能部分を、適した置換基を介して提供される化合物と結合させてもよいということを認識する。本明細書において、用語「適した置換基」とは、検出可能部分に共有結合され得る部分をいう。このような部分は、当業者には周知であり、例えば、いくつか例を挙げると、カーボネート部分、アミノ部分、チオール部分またはヒドロキシル部分を含有する基が挙げられる。このような部分は、提供される化合物と直接結合されても、二価の飽和または不飽和炭化水素鎖などの繋留基を介して結合されてもよいことが理解される。いくつかの実施形態において、このような部分は、クリックケミストリーによって結合させられ得る。いくつかの実施形態において、このような部分は、必要に応じて銅触媒の存在下で、アルキンとのアジドの1, 3-環化付加によって結合させられ得る。クリックケミストリーを使用する方法は、当技術分野で公知であり、Rostovtsev et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99およびSun et al., Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57によって記載されるものが挙げられる。

10

【0042】

本明細書において、用語「検出可能部分」は、用語「標識」と交換可能に使用され、検出され得る任意の部分、例えば、一次標識および二次標識に関する。放射性同位体（例えば、トリチウム、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、または ^{14}C ）、質量タグ、および蛍光標識などの一次標識は、さらなる修飾を行わずに検出され得るシグナル生成レポーター基である。検出可能部分としてはまた、発光基およびリン光基が挙げられる。

20

【0043】

本明細書において、用語「二次標識」とは、検出可能なシグナルの生成のために二次中間体の存在を必要とする、ビオチンおよび種々のタンパク質抗原などの部分をいう。ビオチンに対しては、二次中間体として、ストレプトアビジン-酵素結合体を含み得る。抗原標識に対しては、二次中間体は、抗体-酵素結合体を含み得る。いくつかの蛍光基は、それらが、非放射性蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）のプロセスにおいてエネルギーを別の基に移動し、第2の基が検出されるシグナルを生じるので二次標識として作用する。

【0044】

本明細書において、用語「蛍光標識」、「蛍光色素」および「発蛍光団」は、規定の励起波長で光エネルギーを吸収し、異なる波長で光エネルギーを放出する部分をいう。蛍光標識の例として、Alexa Fluor色素（Alexa Fluor 350、Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 532、Alexa Fluor 546、Alexa Fluor 568、Alexa Fluor 594、Alexa Fluor 633、Alexa Fluor 660およびAlexa Fluor 680）、AMCA、AMCA-S、BODIPY色素（BODIPY FL、BODIPY R6G、BODIPY TMR、BODIPY TR、BODIPY 530/550、BODIPY 558/568、BODIPY 564/570、BODIPY 576/589、BODIPY 581/591、BODIPY 630/650、BODIPY 650/665）、カルボキシローダミン6G、カルボキシ-X-ローダミン（ROX）、カスケードブルー、カスケードイエロー、クマリン343、シアニン色素（Cy3、Cy5、Cy3.5、Cy5.5）、ダンシル、ダポキシル（Dapoxyl）、ジアルキルアミノクマリン、4', 5'-ジクロロ-2', 7'-ジメトキシフルオレセイン、DM-NERF、エオシン、エリスロシン、フルオレセイン、FAM、ヒドロキシクマリン、IRDyes（IRD40、IRD700、IRD800）、JOE、リサミンローダミンB、マリーナブルー、メトキシクマリン、ナフトフルオレセイン、オレゴングリーン488、オレゴングリーン500、オレゴングリーン514、パシフィックブルー、PyMPO、ピレン、ローダミンB、ローダミン6G、ローダミングリーン、ローダミンレッド、ロドルグリーン、2', 4', 5', 7'-テトラブプロモスルホンフルオレセイン、テトラメチルローダミン（TMR）、カルボキシテトラメチルローダミン（TAMRA）、テキサスレッド、テキサス

30

40

50

レッド-Xが挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

本明細書において、用語「質量タグ」とは、質量分析(MS)検出技術を使用してその質量によって一意的に検出され得る任意の部分を用いる。質量タグの例として、N-[3-[4'-(p-メトキシテトラフルオロベンジル)オキシ]フェニル]-3-メチルグリセロニル]イソニペコン酸、4'-(2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(ペンタフルオロフェノキシ))メチルアセトフェノンおよびそれらの誘導体などのエレクトロフォア放出タグが挙げられる。これらの質量タグの合成および有用性は、米国特許第4,650,750号、同4,709,016号、同5,360,819号、同5,516,931号、同5,602,273号、同5,604,104号、同5,610,020号および同5,650,270号に記載されている。質量タグのその他の例として、種々の長さおよび塩基組成のヌクレオチド、ジデオキシヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、オリゴペプチド、オリゴ糖および種々の長さおよびモノマー組成のその他の合成ポリマーが挙げられるが、これらに限定されない。適切な質量範囲(100~2000ダルトン)の、中性のものと荷電したものの両方の多種多様な有機分子(生体分子または合成化合物)を、質量タグとして使用してもよい。

【0046】

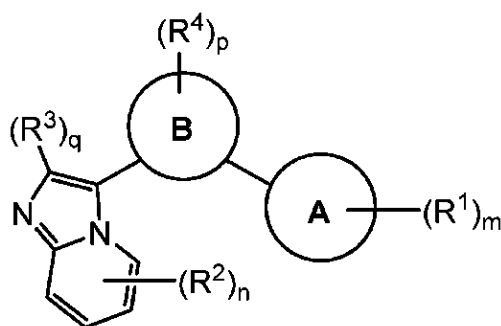
用語「測定可能な親和性」および「測定可能な程度に阻害する」は、本明細書で使用する場合、本発明の化合物またはその組成物、およびGCN2プロテインキナーゼを含むサンプルと、前記化合物またはその組成物の非存在下でGCN2プロテインキナーゼを含む等価なサンプルとの間のGCN2プロテインキナーゼ活性に測定可能な変化があることを意味する。

3. 例示的な実施形態の説明：

【0047】

上記のように、特定の実施形態において、本発明は、式I：

【化7】



I

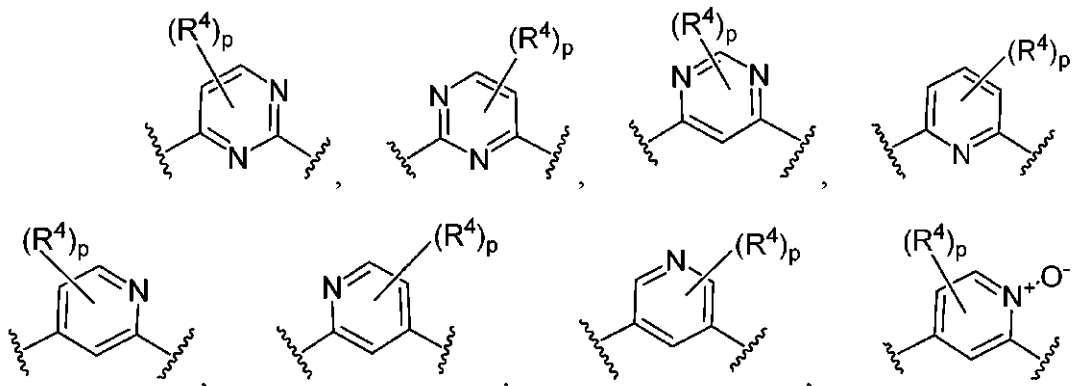
またはその薬学的に受容可能な塩の化合物を提供し、式Iにおいて：

環Aは、3員~8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8員~10員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0個~4個のヘテロ原子を有する5~6員の芳香環と必要に応じて縮合し、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個~2個のヘテロ原子を有する、4員~8員の部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個~2個のヘテロ原子を有する7員~12員の部分不飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有する7員~12員の部分不飽和二環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個~4個のヘテロ原子を有する5員~6員の単環式ヘテロ芳香環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個~5個のヘテロ原子を有する8員~10員の二環式ヘテロ芳香環、または

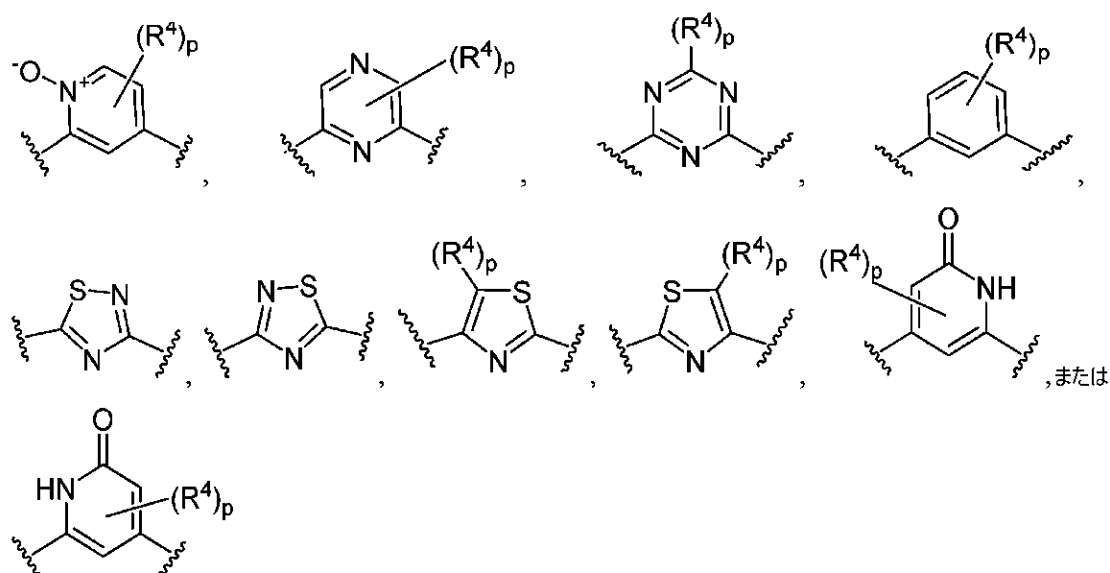
H e t から選択され、ここで H e t は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和二環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和架橋二環式複素環式環であり；

環 B は、

【化 8】



【化 9】



であり；

各 R は独立して、水素であるか、または C₁～6 脂肪族、3 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8 員～10 員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロ芳香環から選択される必要に応じて置換された基であるか；あるいは

2 個の R 基は必要に応じて一緒になって、二価 C₂～4 アルキレン鎖を形成し；

2 個の R 基は、これらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成し；

各 R' は独立して、水素、またはハロゲンで必要に応じて置換された $G_1 \sim 3$ 脂肪族基であり；

R^1 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R$ 、 $-C(O)N=S(O)R_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OR$ 、 $-ON(R)SO_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NH)R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NH_2SO_2CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2NRS(O)_2R$ 、または R であるか；あるいは：

2 個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、 $=O$ または $=NH$ を形成するか；あるいは
2 個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、二価 $C_2 \sim 4$ アルキレン鎖を形成し；

R^2 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-O$ -フェニル、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環から選択され；

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、フェニル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環から選択され；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-N(R)_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_1 \sim 3$ 脂肪族、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和もしくは部分不飽和のスピロ環式複素環式環から選択され；

m は、0、1、2、3、4 または 5 であり；

n は、0、1、または 2 であり；

p は、0 または 1 であり；そして

q は、0 または 1 である。

【0048】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、環 A は、3 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8 員～10 員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する 5～6 員の芳香環と必要に応じて縮合し、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する、4 員～8 員の部分不飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和二環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の部分不飽和架橋二環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロ芳香環、または Het から選択され、ここで Het は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和スピロ環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 7 員～12 員の飽和二環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 7 員

10

20

30

40

50

～12員の飽和架橋二環式複素環式環である。

【0049】

いくつかの実施形態において、環Aは、3員～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aはフェニルである。いくつかの実施形態において、環Aは、8員～10員の二環式芳香族炭素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0個～4個のヘテロ原子を有する5～6員の芳香環と必要に応じて縮合し、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する、4員～8員の部分不飽和単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する7員～12員の部分不飽和スピロ環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の部分不飽和二環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する7員～12員の部分不飽和架橋二環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する5員～6員の単環式ヘテロ芳香環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～5個のヘテロ原子を有する8員～10員の二環式ヘテロ芳香環である。

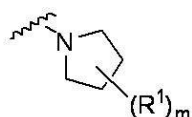
【0050】

いくつかの実施形態において、環AはHetである。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～4個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和スピロ環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～3個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和二環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、環Aは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和架橋二環式複素環式環である。

【0051】

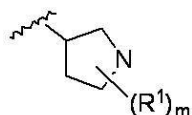
いくつかの実施形態において、環Aは、

【化10】



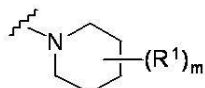
である。いくつかの実施形態において、環Aは、

【化11】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

【化12】



である。いくつかの実施形態において、環Aは、

10

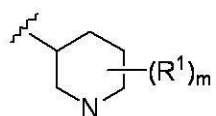
20

30

40

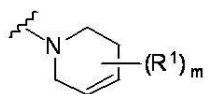
50

【化 1 3】



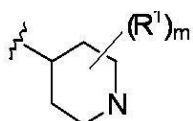
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 4】



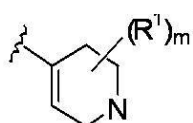
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 5】



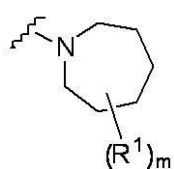
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 6】



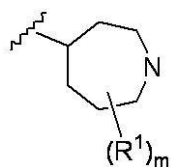
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 7】



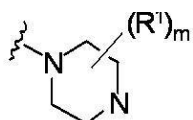
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 8】



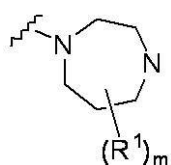
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 9】



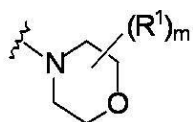
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 0】



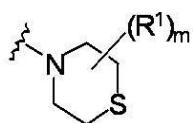
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 1】



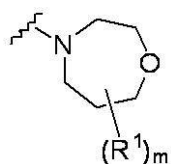
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 2】



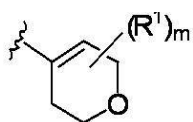
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 3】



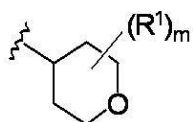
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 4】



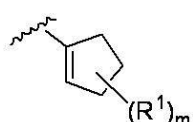
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 5】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 6】

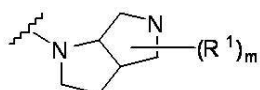


である。

【0 0 5 2】

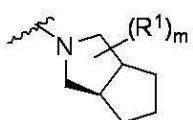
いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 7】



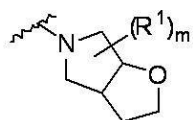
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 2 8】



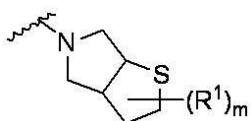
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 29】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

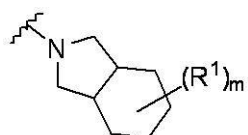
【化 30】



10

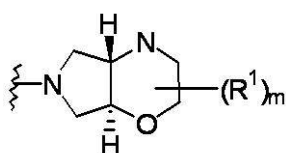
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 31】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

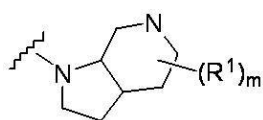
【化 32】



20

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

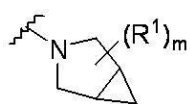
【化 33】



30

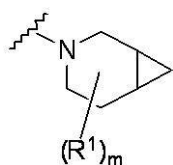
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 34】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 35】

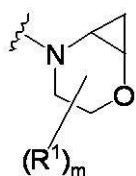


40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

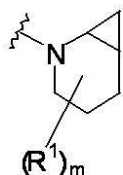
50

【化 3 6】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

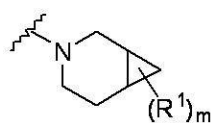
【化 3 7】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

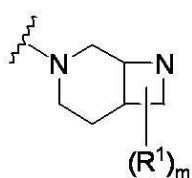
【化 3 8】



20

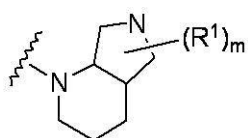
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 3 9】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

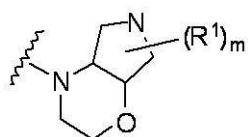
【化 4 0】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

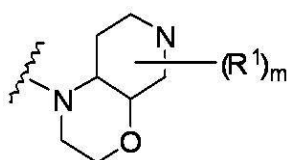
【化 4 1】



40

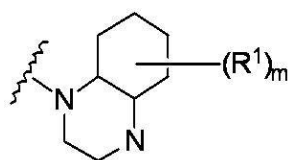
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 4 2】

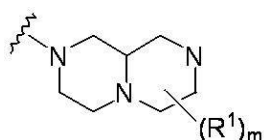


50

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 3】

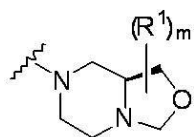


である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 4】



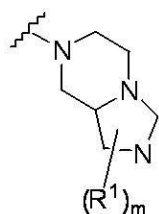
10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 5】



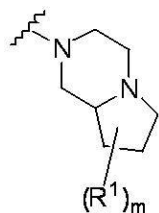
20

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 6】



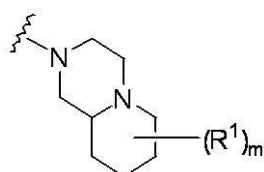
30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 7】



40

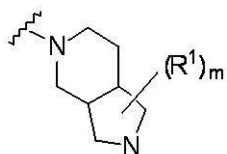
である。いくつかの実施形態において、環 A は、
【化 4 8】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

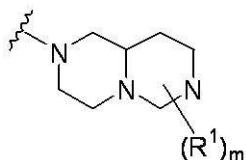
50

【化 4 9】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

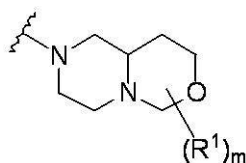
【化 5 0】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

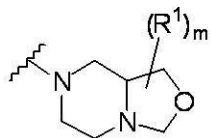
【化 5 1】



20

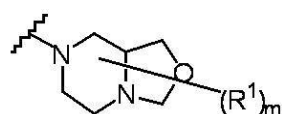
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 2】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

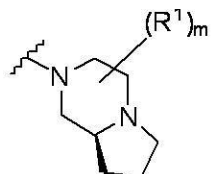
【化 5 3】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

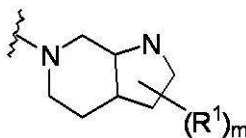
【化 5 4】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

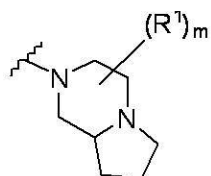
【化 5 5】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

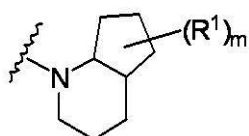
50

【化 5 6】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

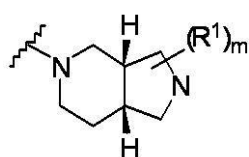
【化 5 7】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

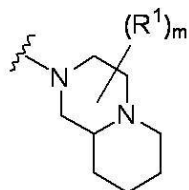
【化 5 8】



20

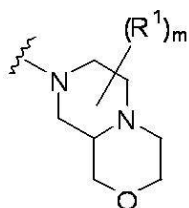
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 5 9】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

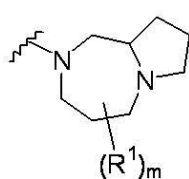
【化 6 0】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 1】



40

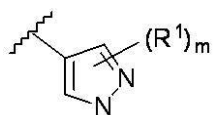
である。

【0 0 5 3】

いくつかの実施形態において、環 A は、

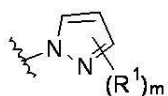
50

【化 6 2】



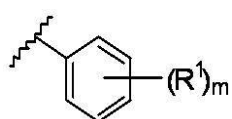
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 3】



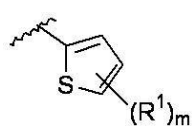
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 4】



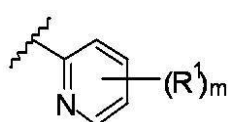
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 5】



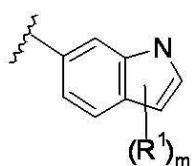
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 6】



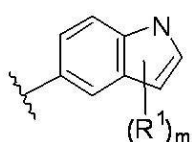
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 7】



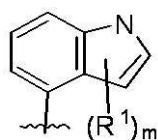
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 8】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 6 9】

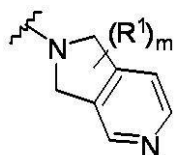


である。

【0054】

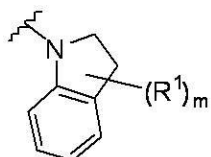
いくつかの実施形態において、環 A は、

【化70】



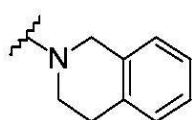
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化71】



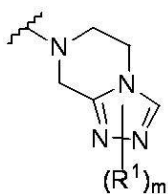
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化72】



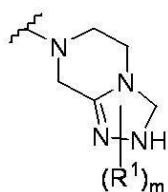
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化73】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化74】

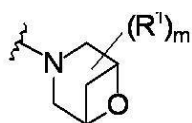


である。

【0055】

いくつかの実施形態において、環 A は、

【化75】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

10

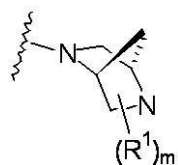
20

30

40

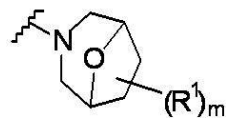
50

【化 7 6】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

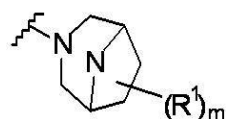
【化 7 7】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 7 8】



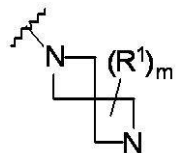
である。

【0 0 5 6】

20

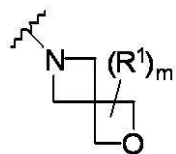
いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 7 9】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

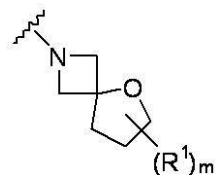
【化 8 0】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

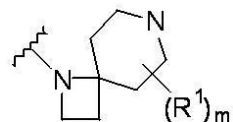
【化 8 1】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

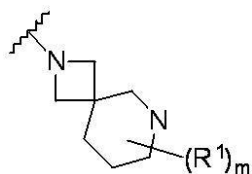
【化 8 2】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

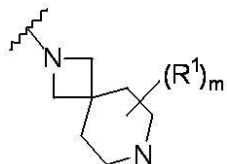
50

【化 8 3】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

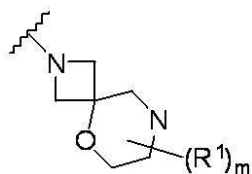
【化 8 4】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

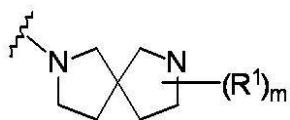
【化 8 5】



20

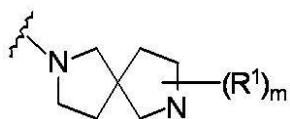
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 8 6】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

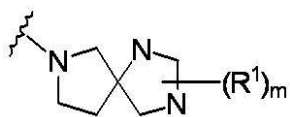
【化 8 7】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

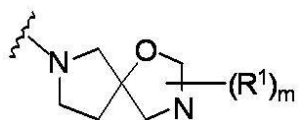
【化 8 8】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

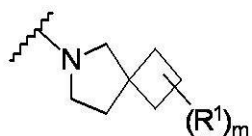
【化 8 9】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

50

【化 9 0】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

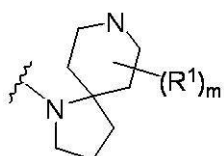
【化 9 1】



10

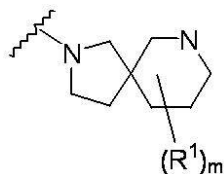
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 9 2】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

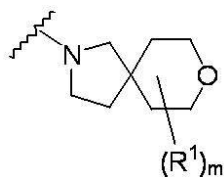
【化 9 3】



20

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

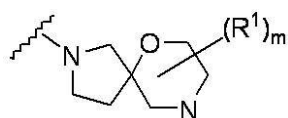
【化 9 4】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

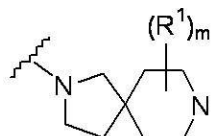
【化 9 5】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

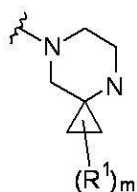
【化 9 6】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

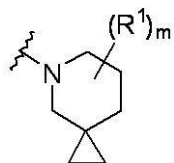
50

【化 9 7】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

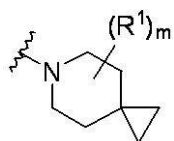
【化 9 8】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

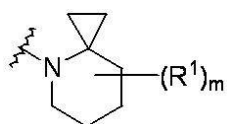
【化 9 9】



20

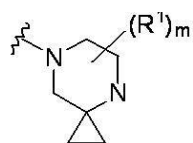
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 0 0】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

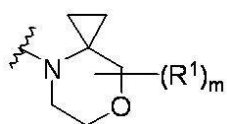
【化 1 0 1】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

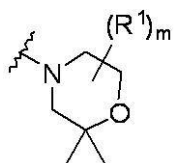
【化 1 0 2】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

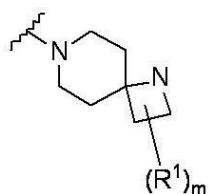
【化 1 0 3】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

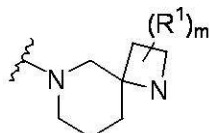
50

【化 1 0 4】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

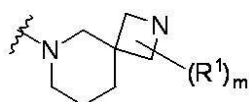
【化 1 0 5】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

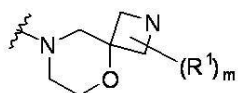
【化 1 0 6】



20

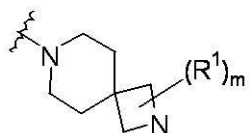
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 0 7】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

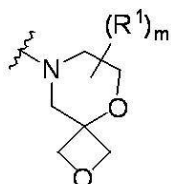
【化 1 0 8】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

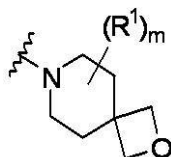
【化 1 0 9】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

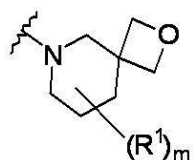
【化 1 1 0】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

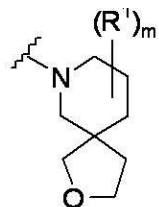
50

【化 1 1 1】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

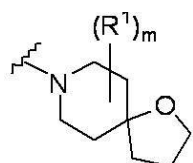
【化 1 1 2】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

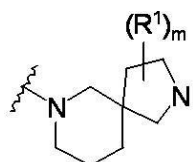
【化 1 1 3】



20

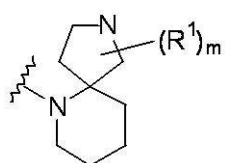
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 1 4】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

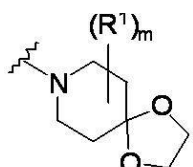
【化 1 1 5】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

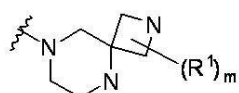
【化 1 1 6】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 1 7】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

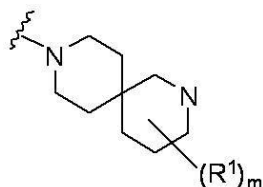
50

【化 1 1 8】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

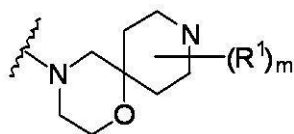
【化 1 1 9】



10

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

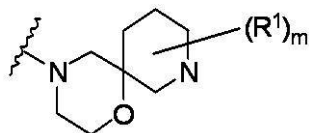
【化 1 2 0】



20

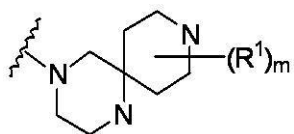
である。いくつかの実施形態において、環 A は、

【化 1 2 1】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

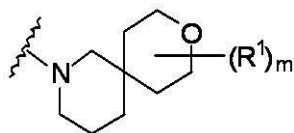
【化 1 2 2】



30

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

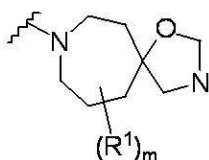
【化 1 2 3】



40

である。いくつかの実施形態において、環 A は、

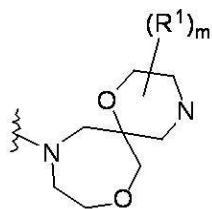
【化 1 2 4】



である。いくつかの実施形態において、環 A は、

50

【化 1 2 5】



である。

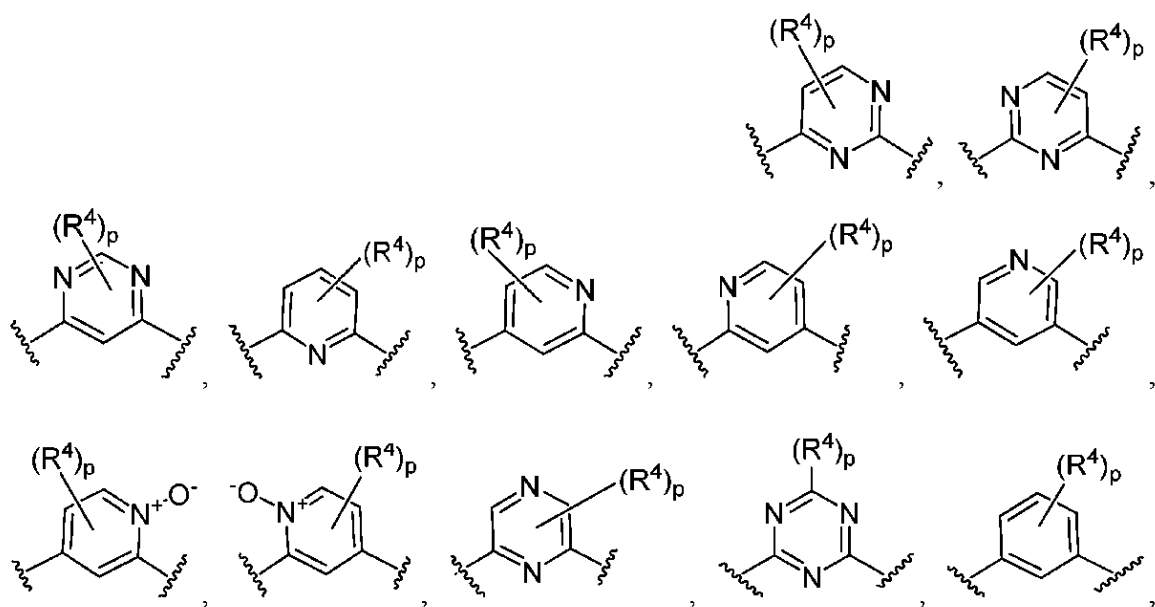
【 0 0 5 7】

いくつかの実施形態において、環 A は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

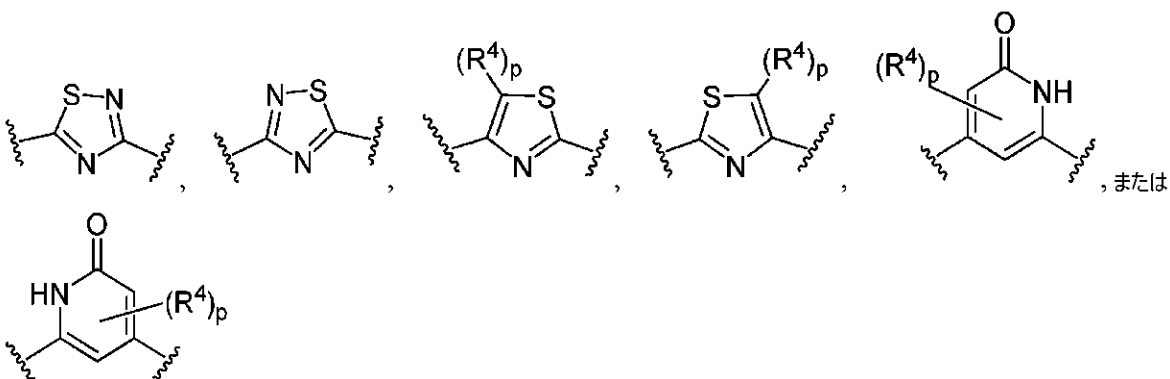
【 0 0 5 8】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、環 B は、

【化 1 2 6】



【化 1 2 7】



である。

【 0 0 5 9】

いくつかの実施形態において、環 B は、

10

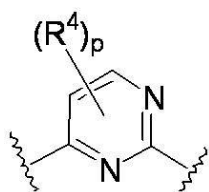
20

30

40

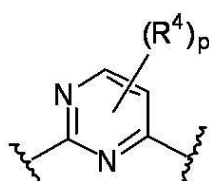
50

【化 1 2 8】



である。いくつかの実施形態において、環 B は、

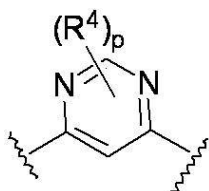
【化 1 2 9】



10

である。いくつかの実施形態において、環 B は、

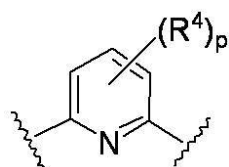
【化 1 3 0】



20

である。いくつかの実施形態において、環 B は、

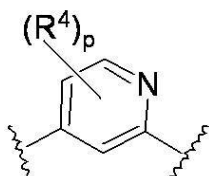
【化 1 3 1】



30

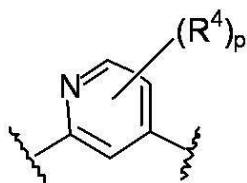
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 3 2】



である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 3 3】

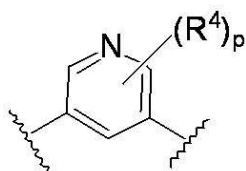


40

である。いくつかの実施形態において、環 B は、

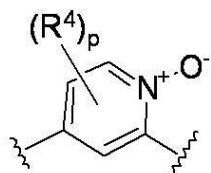
50

【化 1 3 4】



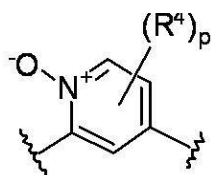
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 3 5】



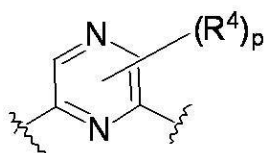
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 3 6】



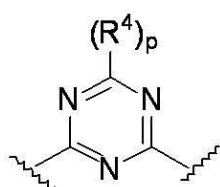
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 3 7】



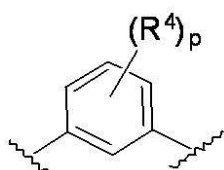
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 3 8】



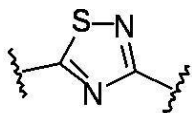
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 3 9】



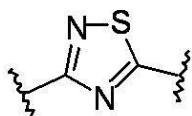
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 4 0】



である。いくつかの実施形態において、環 B は、

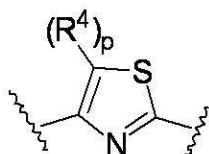
【化 1 4 1】



10

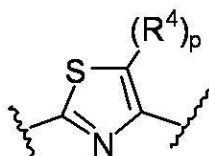
である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 4 2】



である。いくつかの実施形態において、環 B は、

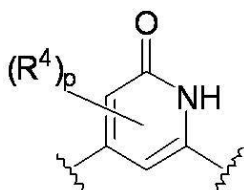
【化 1 4 3】



20

である。いくつかの実施形態において、環 B は、

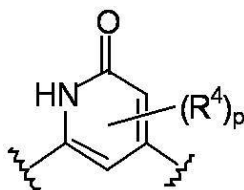
【化 1 4 4】



30

である。いくつかの実施形態において、環 B は、

【化 1 4 5】



40

である。

【0 0 6 0】

いくつかの実施形態において、環 B は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0 0 6 1】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、各 R は独立して、水素であるか、または C₁~₆ 脂肪族、3 員~8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、8 員~10 員の二環式芳香族炭素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して

50

選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 8 員～10 員の二環式ヘテロ芳香環から選択される必要に応じて置換された基であるか；あるいは 2 個の R 基は必要に応じて一緒になって、二価 $C_2 \sim 4$ アルキレン鎖を形成するか；あるいは 2 個の R 基は、これらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成する。

【0062】

いくつかの実施形態において、R は水素である。いくつかの実施形態において、R は、必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態において、R は、必要に応じて置換された 3 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環である。いくつかの実施形態において、R は、必要に応じて置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、R は、必要に応じて置換された 8 員～10 員の二環式芳香族炭素環式環である。いくつかの実施形態において、R は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～2 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 4 員～8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、R は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環である。いくつかの実施形態において、R は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 8 員～10 員の二環式ヘテロ芳香環である。いくつかの実施形態において、2 個の R 基は必要に応じて一緒になって、二価 $C_2 \sim 4$ アルキレン鎖を形成する。いくつかの実施形態において、2 個の R 基は、これらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される 0 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 3 員～7 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環を形成する。

【0063】

いくつかの実施形態において、R は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0064】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、R' の各々は独立して、水素、またはハロゲンで必要に応じて置換された $C_1 \sim 3$ 脂肪族基である。

【0065】

いくつかの実施形態において、R' は水素である。いくつかの実施形態において、R' は、ハロゲンで必要に応じて置換された $C_1 \sim 3$ 脂肪族基である。

【0066】

いくつかの実施形態において、R' は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0067】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 R^1 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、 $-C(O)NRS(O)_2R$ 、 $-C(O)N=S(O)R_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-NRC(O)NR_2$ 、 $-NRC(O)OR$ 、 $-NRS(O)_2R$ 、 $-NRS(O)_2NR_2$ 、 $-OR$ 、 $-ON(R)SO_2R$ 、 $-P(O)R_2$ 、 $-SR$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)(NH)R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-S(NH_2)_2(O)OH$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2SO_2CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2NRS(O)_2R$ 、または R であるか；あるいは：2 個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、 $=O$ または $=NH$ を形成するか；あるいは 2 個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、二価 $C_2 \sim 4$ アルキレン鎖を形成する。

【0068】

いくつかの実施形態において、 R^1 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^1

はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NO_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(O)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(O)NRS(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-C(O)N=S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NRC(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NRC(O)NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NRC(O)OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NRS(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NRS(O)_2NR_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-ON(R)SO_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-P(O)R_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-SR$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-S(O)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-S(O)(NH)R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-S(O)_2N(R)_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-S(NH_2)_2(O)OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-N=S(O)R_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CD_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CD_2NRS(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は R である。いくつかの実施形態において、2個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、 $=O$ または $=NH$ を形成する。いくつかの実施形態において、2個の R^1 基は必要に応じて一緒になって、二価 $C_{2\sim4}$ アルキレン鎖を形成する。

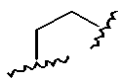
【0069】

いくつかの実施形態において、 R^1 はフルオロである。いくつかの実施形態において、 R^1 はクロロである。いくつかの実施形態において、 R^1 はメチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 はエチルである。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CH_2OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CH_2CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-CH_2NH_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-COOH$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は $-NH_2$ である。

【0070】

いくつかの実施形態において、2個の R^1 基は、 $=O$ を形成する。いくつかの実施形態において、2個の R^1 基は、 $=NH$ を形成する。いくつかの実施形態において、2個の R^1 基は、

【化146】



を形成する。

【0071】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化147】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

20

30

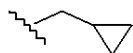
40

50

【化 1 4 8】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

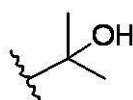
【化 1 4 9】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

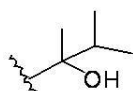
【化 1 5 0】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 5 1】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 5 2】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 5 3】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

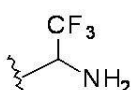
【化 1 5 4】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 5 5】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 5 6】



である。

【0 0 7 2】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

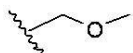
20

30

40

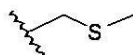
50

【化 1 5 7】



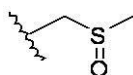
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 5 8】



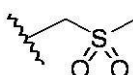
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 5 9】



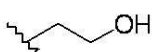
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6 0】



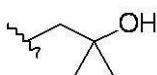
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6 1】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6 2】



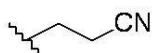
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6 3】



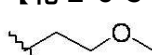
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6 4】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6 5】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 6 6】



である。

10

20

30

40

50

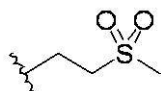
【0073】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化167】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

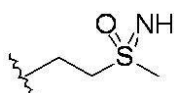
【化168】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化169】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

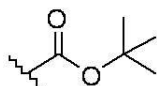
【化170】



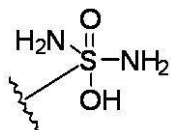
20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化171】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

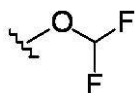
【化172】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化173】



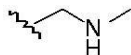
40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化174】

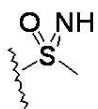
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化175】



50

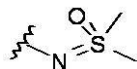
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化176】



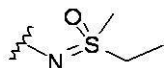
である。

【0074】

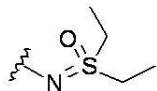
いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化177】



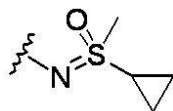
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化178】



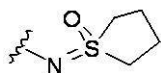
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化179】



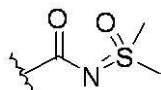
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化180】



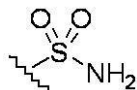
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化181】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化182】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化183】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

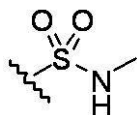
20

30

40

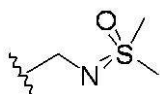
50

【化 1 8 4】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 8 5】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 8 6】



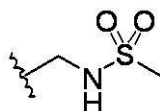
である。

【0 0 7 5】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

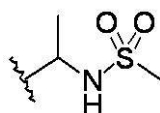
20

【化 1 8 7】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

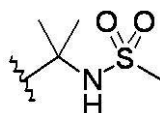
【化 1 8 8】



30

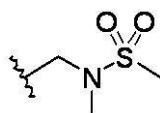
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 8 9】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

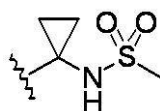
【化 1 9 0】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

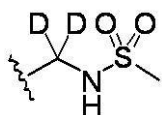
【化 1 9 1】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

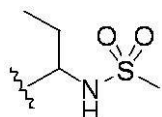
50

【化 1 9 2】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

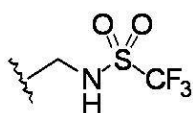
【化 1 9 3】



10

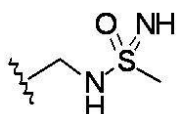
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 9 4】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

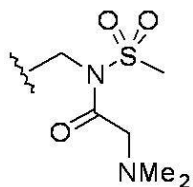
【化 1 9 5】



20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 9 6】



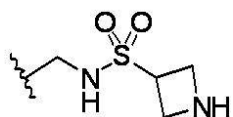
30

である。

【0 0 7 6】

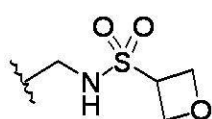
いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 9 7】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 1 9 8】

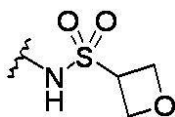


40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

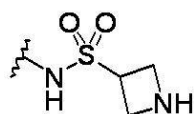
50

【化 1 9 9】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

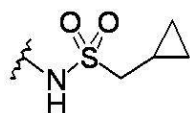
【化 2 0 0】



10

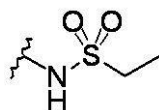
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 0 1】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

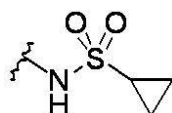
【化 2 0 2】



20

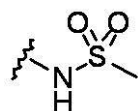
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 0 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

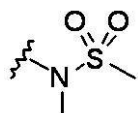
【化 2 0 4】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

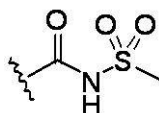
【化 2 0 5】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 0 6】



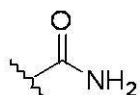
である。

【0 0 7 7】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

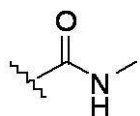
50

【化 2 0 7】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 0 8】



10

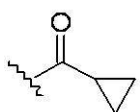
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 0 9】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

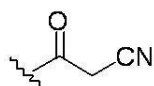
【化 2 1 0】



20

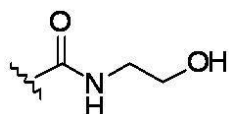
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 1 1】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

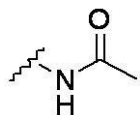
【化 2 1 2】



30

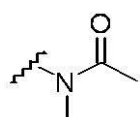
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 1 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 1 4】

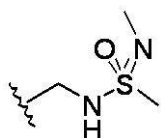


40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

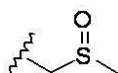
50

【化 2 1 5】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 1 6】



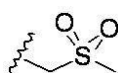
10

である。

【0 0 7 8】

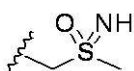
いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 1 7】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

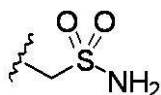
【化 2 1 8】



20

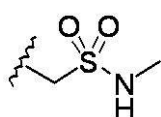
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 1 9】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

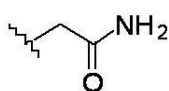
【化 2 2 0】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

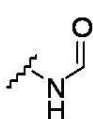
【化 2 2 1】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

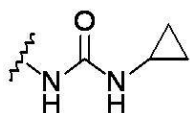
【化 2 2 2】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

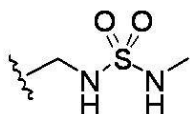
50

【化 2 2 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

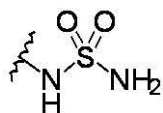
【化 2 2 4】



10

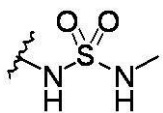
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 2 5】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 2 6】



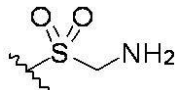
20

である。

【0 0 7 9】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

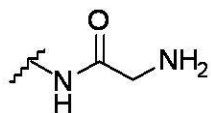
【化 2 2 7】



30

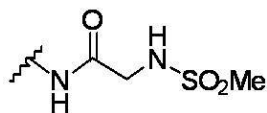
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 2 8】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

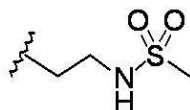
【化 2 2 9】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

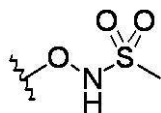
【化 2 3 0】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

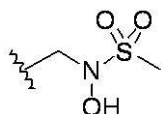
50

【化 2 3 1】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

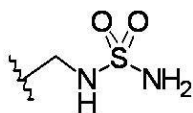
【化 2 3 2】



10

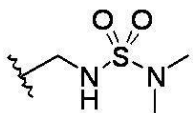
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 3 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

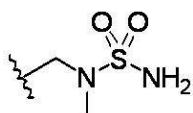
【化 2 3 4】



20

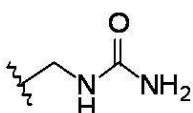
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 3 5】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 3 6】



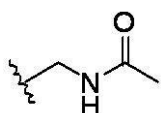
30

である。

【0 0 8 0】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

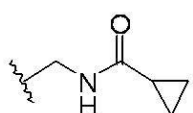
【化 2 3 7】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

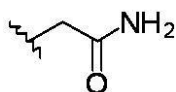
【化 2 3 8】



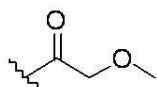
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 2 3 9】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

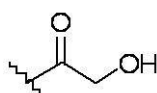
【化 2 4 0】



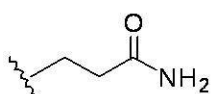
10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 4 1】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

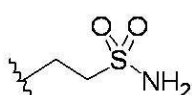
【化 2 4 2】



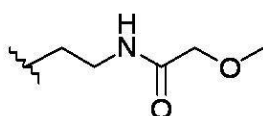
20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 4 3】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

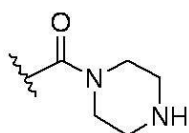
【化 2 4 4】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

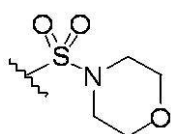
【化 2 4 5】



40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 4 6】

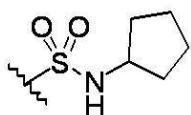


である。

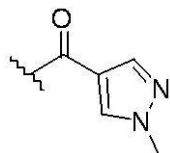
【0 0 8 1】

50

いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 4 7】

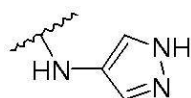


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 4 8】

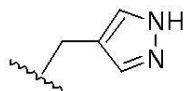


10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 4 9】

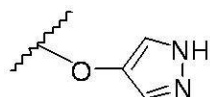


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 5 0】



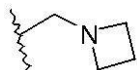
20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 5 1】

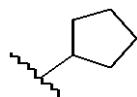


30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 5 2】

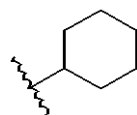


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 5 3】



40

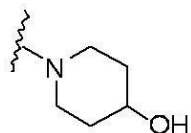
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 2 5 4】



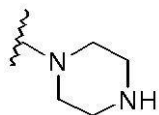
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 2 5 5】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 5 6】



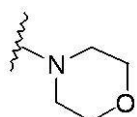
10

である。

【0 0 8 2】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

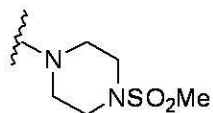
【化 2 5 7】



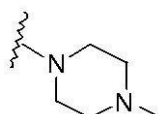
20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 5 8】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

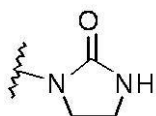
【化 2 5 9】



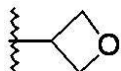
30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 6 0】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

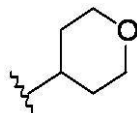
【化 2 6 1】



40

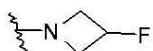
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 6 2】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

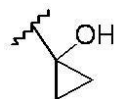
50

【化 2 6 3】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

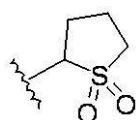
【化 2 6 4】



10

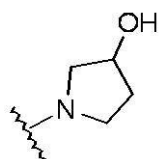
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 6 5】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 6 6】



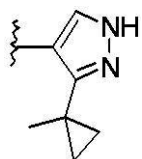
20

である。

【0 0 8 3】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

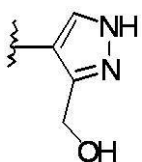
【化 2 6 7】



30

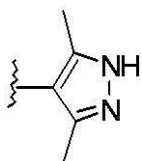
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 6 8】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 6 9】

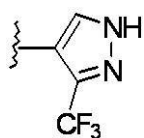


40

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

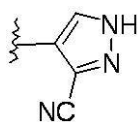
50

【化 2 7 0】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

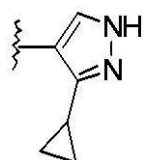
【化 2 7 1】



10

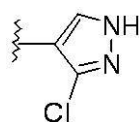
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 7 2】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

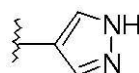
【化 2 7 3】



20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

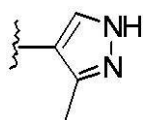
【化 2 7 4】



30

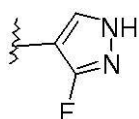
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 7 5】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 7 6】



40

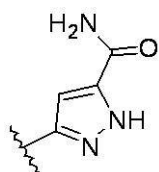
である。

【0 0 8 4】

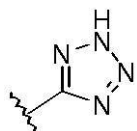
いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 2 7 7】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

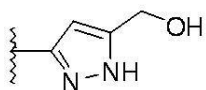
【化 2 7 8】



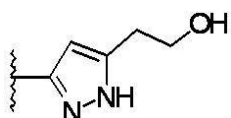
10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 7 9】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

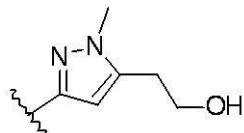
【化 2 8 0】



20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

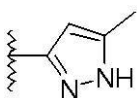
【化 2 8 1】



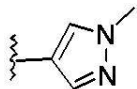
30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 8 2】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

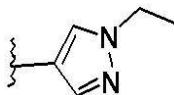
【化 2 8 3】



40

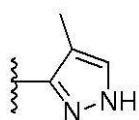
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 8 4】

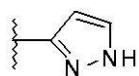
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 2 8 5】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 8 6】

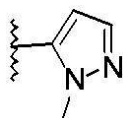


である。

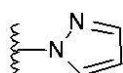
【0 0 8 5】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

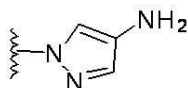
【化 2 8 7】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

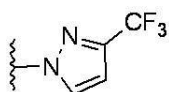
【化 2 8 8】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

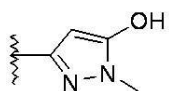
【化 2 8 9】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

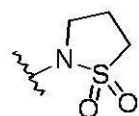
【化 2 9 0】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

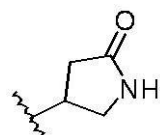
【化 2 9 1】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 9 2】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 2 9 3】



10

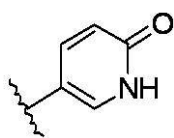
20

30

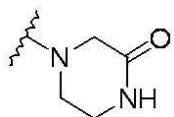
40

50

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化294】

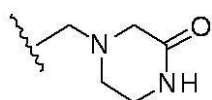


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化295】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化296】



である。

20

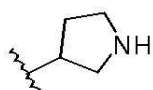
【0086】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化297】

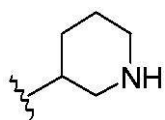


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化298】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化299】

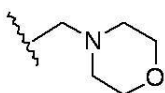


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化300】

40



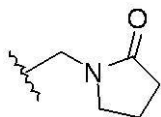
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化301】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

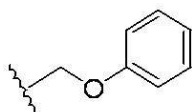
50

【化 3 0 2】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

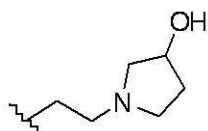
【化 3 0 3】



10

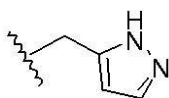
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 0 4】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

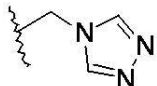
【化 3 0 5】



20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 0 6】



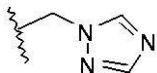
である。

30

【0 0 8 7】

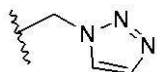
いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 0 7】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

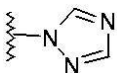
【化 3 0 8】



40

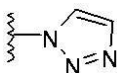
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 0 9】



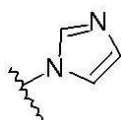
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 1 0】

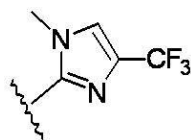


50

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 3 1 1】

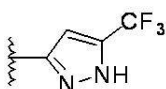


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 3 1 2】

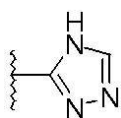


10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 3 1 3】

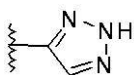


である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 3 1 4】

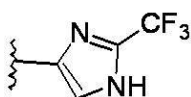


20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 3 1 5】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 3 1 6】

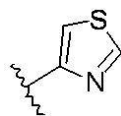


30

である。
【0 0 8 8】

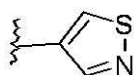
いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 1 7】



40

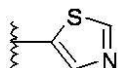
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、
【化 3 1 8】



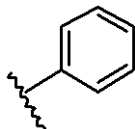
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 3 1 9】

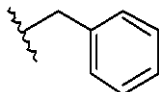


である。いくつかの実施形態において、R¹は、
【化 3 2 0】

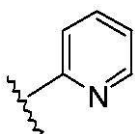


10

である。いくつかの実施形態において、R¹は、
【化 3 2 1】

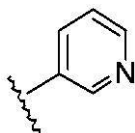


である。いくつかの実施形態において、R¹は、
【化 3 2 2】



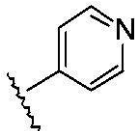
20

である。いくつかの実施形態において、R¹は、
【化 3 2 3】

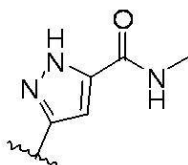


30

である。いくつかの実施形態において、R¹は、
【化 3 2 4】



である。いくつかの実施形態において、R¹は、
【化 3 2 5】

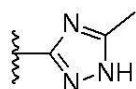


40

である。いくつかの実施形態において、R¹は、

50

【化 3 2 6】

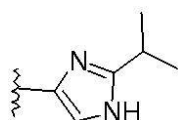


である。

【0 0 8 9】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

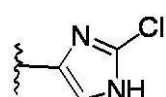
【化 3 2 7】



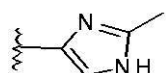
10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 2 8】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

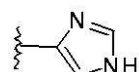
【化 3 2 9】



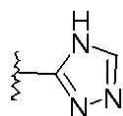
20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 3 0】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

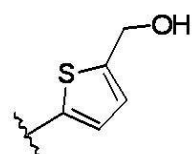
【化 3 3 1】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

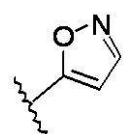
【化 3 3 2】



40

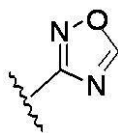
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 3 3】

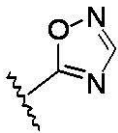
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

50

【化 3 3 4】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

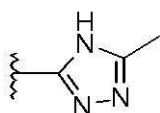
【化 3 3 5】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 3 6】



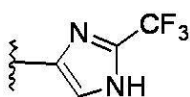
である。

20

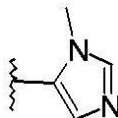
【0 0 9 0】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 3 7】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

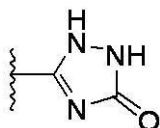
【化 3 3 8】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

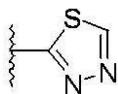
【化 3 3 9】



40

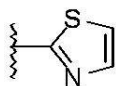
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 0】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

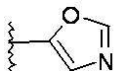
50

【化 3 4 1】



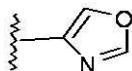
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 2】



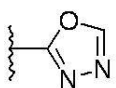
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 3】



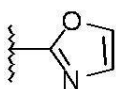
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 4】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 5】

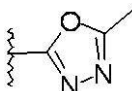


である。

【0 0 9 1】

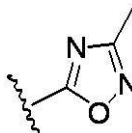
いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 6】



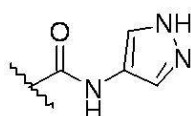
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 7】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 4 8】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

10

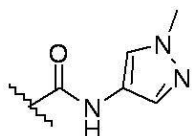
20

30

40

50

【化 3 4 9】

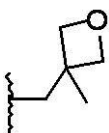


である。

【0 0 9 2】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、

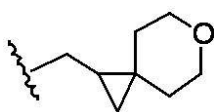
【化 3 5 0】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

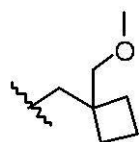
【化 3 5 1】



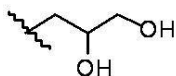
20

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 5 2】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

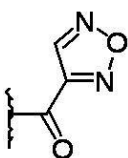
【化 3 5 3】



30

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

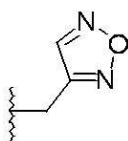
【化 3 5 4】



40

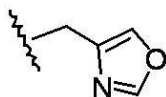
である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 5 5】

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

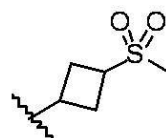
50

【化 3 5 6】



である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

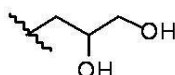
【化 3 5 7】



10

である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、

【化 3 5 8】



である。

【0 0 9 3】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

20

【0 0 9 4】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 R^2 の各々は R^2 の各々は独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-S(O)_2N(R)_2$ 、 $-O$ -フェニル、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、フェニル、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員の飽和単環式複素環から選択される。

【0 0 9 5】

いくつかの実施形態において、 R^2 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-C(O)N(R')_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-OR'$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-N(R')_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2R$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-S(O)_2N(R)_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-O$ -フェニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、必要に応じて置換された $C_{1\sim3}$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、必要に応じて置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 4 員～8 員の飽和単環式複素環である。

30

40

【0 0 9 6】

いくつかの実施形態において、 R^2 はフルオロである。いくつかの実施形態において、 R^2 はクロロである。いくつかの実施形態において、 R^2 はブromoである。いくつかの実施形態において、 R^2 はメチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 はエチルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

50

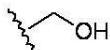
【化 3 5 9】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

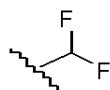
【化 3 6 0】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 6 1】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 6 2】

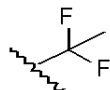


である。

【0 0 9 7】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

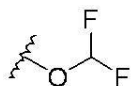
【化 3 6 3】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 6 4】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 6 5】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 6 6】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 6 7】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

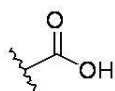
20

30

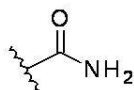
40

50

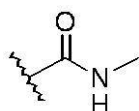
【化 3 6 8】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

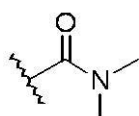
【化 3 6 9】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

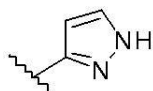
【化 3 7 0】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 7 1】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

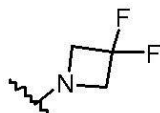
【化 3 7 2】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 7 3】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 7 4】

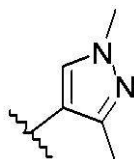


である。

【0 0 9 8】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 7 5】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

10

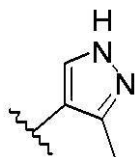
20

30

40

50

【化 3 7 6】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

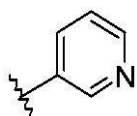
【化 3 7 7】



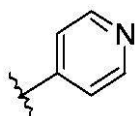
10

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 7 8】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

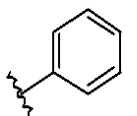
【化 3 7 9】



20

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

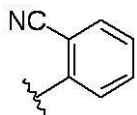
【化 3 8 0】



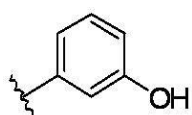
30

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 8 1】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

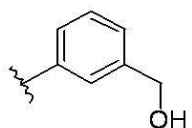
【化 3 8 2】



40

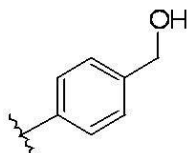
である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 8 3】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

50

【化 3 8 4】

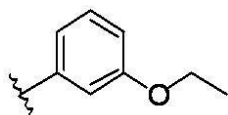


である。

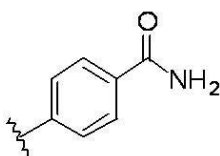
【0 0 9 9】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 8 5】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 8 6】

である。いくつかの実施形態において、 R^2 は、

【化 3 8 7】



である。

【0 1 0 0】

いくつかの実施形態において、 R^2 は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0 1 0 1】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 R^3 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-N(R')_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_{1\sim3}$ 脂肪族、フェニル、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環から選択される。

【0 1 0 2】

いくつかの実施形態において、 R^3 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^3 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^3 は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は $-OR'$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は $-N(R')_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、必要に応じて置換された $C_{1\sim3}$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態において、 R^3 は、必要に応じて置換されたフェニルである。いくつかの実施形態において、 R^3 は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された 5 員～6 員の単環式ヘテロ芳香環である。

【0 1 0 3】

いくつかの実施形態において、 R^3 は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0 1 0 4】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-C$

N、 $-OR$ 、 $-N=S(O)R_2$ 、 $-N(R)_2$ 、または必要に応じて置換された基であり、この必要に応じて置換された基は、 $C_1\sim 3$ 脂肪族、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する7員～12員の飽和もしくは部分不飽和のスピロ環式複素環式環から選択される。

【0105】

いくつかの実施形態において、 R^4 は水素である。いくつかの実施形態において、 R^4 はハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-CN$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-OR$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-N=S(O)R_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-N(R)_2$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、必要に応じて置換された $C_1\sim 3$ 脂肪族基である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された4員～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1個～2個のヘテロ原子を有する必要に応じて置換された7員～12員の飽和もしくは部分不飽和のスピロ環式複素環式環である。

【0106】

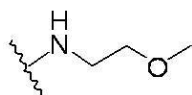
いくつかの実施形態において、 R^4 はフルオロである。いくつかの実施形態において、 R^4 はクロロである。いくつかの実施形態において、 R^4 はメチルである。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-CF_3$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

【化388】



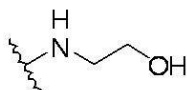
である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

【化389】



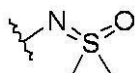
である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

【化390】



である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

【化391】



である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

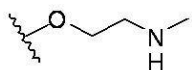
【化392】



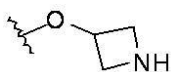
である。

【0107】

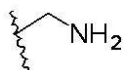
いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化393】



である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化394】



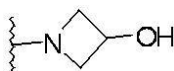
である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化395】



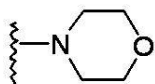
である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化396】



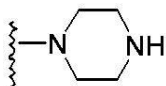
である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化397】



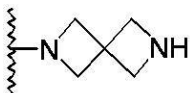
である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化398】



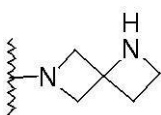
である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化399】



である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化400】



である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、
【化401】



である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

10

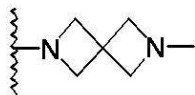
20

30

40

50

【化 4 0 2】

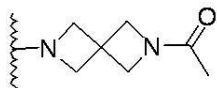


である。

【0 1 0 8】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、

【化 4 0 3】



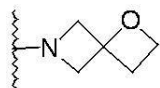
10

である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

【化 4 0 4】

である。いくつかの実施形態において、 R^4 は、

【化 4 0 5】



20

である。

【0 1 0 9】

いくつかの実施形態において、 R^4 は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0 1 1 0】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 m は、0、1、2、3、4 または 5 である。

【0 1 1 1】

30

いくつかの実施形態において、 m は 0 である。いくつかの実施形態において、 m は 1 である。いくつかの実施形態において、 m は 2 である。いくつかの実施形態において、 m は 3 である。いくつかの実施形態において、 m は 4 である。いくつかの実施形態において、 m は 5 である。

【0 1 1 2】

いくつかの実施形態において、 m は、1、2 または 3 である。

【0 1 1 3】

いくつかの実施形態において、 m は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0 1 1 4】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 n は、0、1、または 2 である。

40

【0 1 1 5】

いくつかの実施形態において、 n は 0 である。いくつかの実施形態において、 n は 1 である。いくつかの実施形態において、 n は 2 である。

【0 1 1 6】

いくつかの実施形態において、 n は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0 1 1 7】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 p は、0 または 1 である。

【0 1 1 8】

いくつかの実施形態において、 p は 0 である。いくつかの実施形態において、 p は 1 である。

50

【0119】

いくつかの実施形態において、 p は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0120】

上で定義され、そして本明細書中に記載されるように、 q は、0 または 1 である。

【0121】

いくつかの実施形態において、 q は 0 である。いくつかの実施形態において、 q は 1 である。

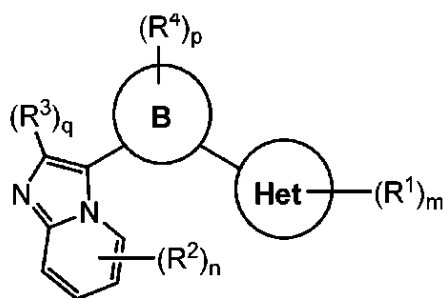
【0122】

いくつかの実施形態において、 q は、下記の表 1 に図示されるものから選択される。

【0123】

特定の実施形態において、本発明は、環 A が Het であり、これによって、式 I I :

【化 406】



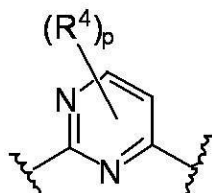
II

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで環 B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0124】

特定の実施形態において、本発明は、環 A は Het であり、そして B は、

【化 407】



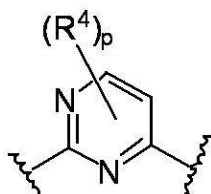
III

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0125】

特定の実施形態において、本発明は、環Aは、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環Bは、

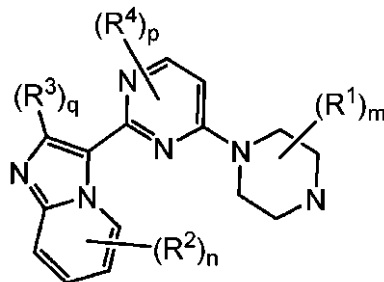
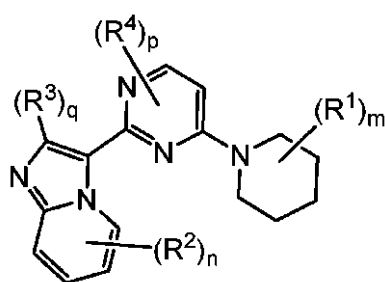
【化409】



10

であり、これによって、それぞれ式IV-a、IV-b、もしくはIV-c：

【化410】

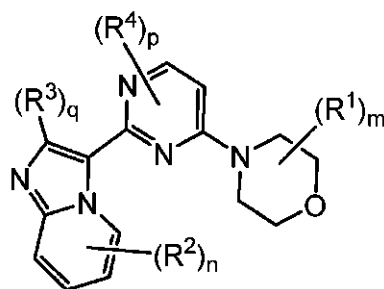


20

【化411】

IV-a

IV-b



IV-c

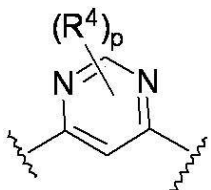
30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Iの化合物を提供し、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0126】

特定の実施形態において、本発明は、環AはHetであり、そしてBは、

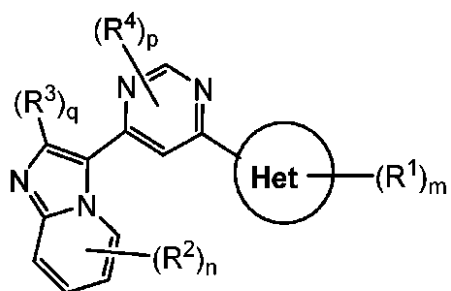
【化412】



であり、これによって、式V：

50

【化 4 1 3】



V

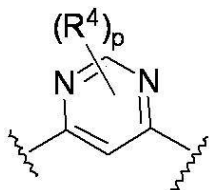
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Ⅰの化合物を提供し、ここで Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0127】

特定の実施形態において、本発明は、環 A は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環 B は、

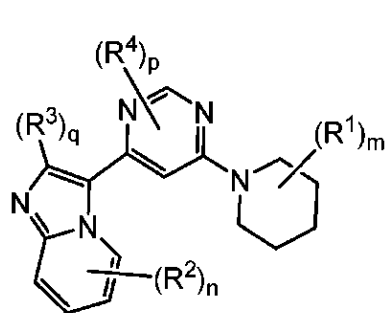
【化 4 1 4】



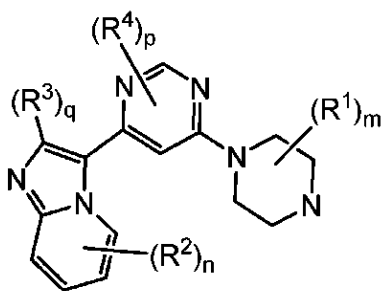
20

であり、これによって、それぞれ式 VI-a、VI-b、もしくは VI-c :

【化 4 1 5】

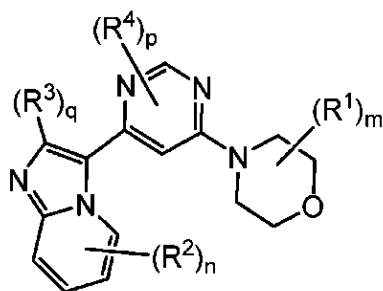


VI-a



VI-b

30



VI-c

40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Ⅰの化合物を提供し、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方

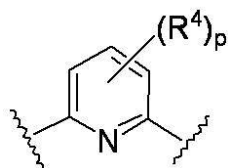
50

で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0128】

特定の実施形態において、本発明は、環AはHetであり、そして環Bは、

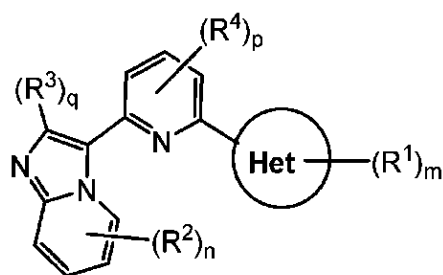
【化416】



10

であり、これによって、式VII:

【化417】



VII

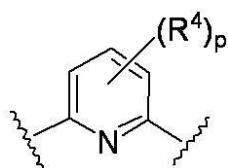
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Iの化合物を提供し、ここでHet、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、m、n、p、およびqの各々は、単独でと組み合わせるの両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0129】

特定の実施形態において、本発明は、環Aは、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環Bは、

【化418】



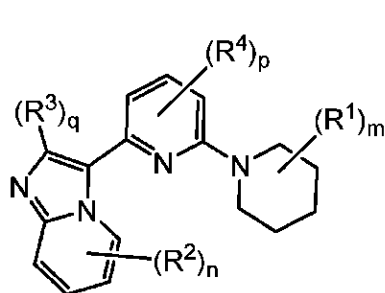
30

であり、これによって、それぞれ式VIII-a、VIII-b、もしくはVIII-c:

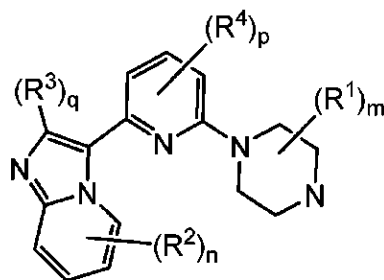
40

50

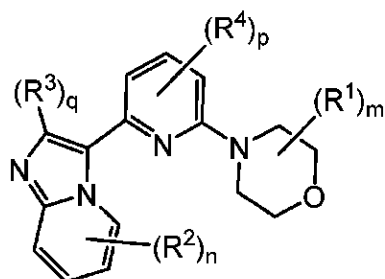
【化 4 1 9】



VIII-a



VIII-b



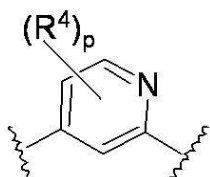
VIII-c

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0130】

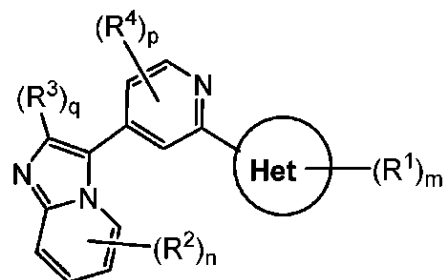
特定の実施形態において、本発明は、環 A は Het であり、そして B は、

【化 4 2 0】



であり、これによって、式 IX :

【化 4 2 1】



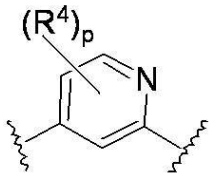
IX

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0131】

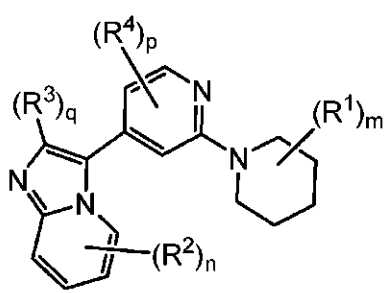
特定の実施形態において、本発明は、環 A は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環 B は、

【化 4 2 2】

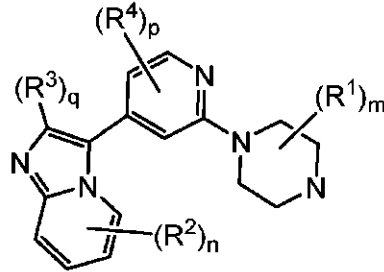


であり、これによって、それぞれ式 X-a、X-b、もしくは X-c：

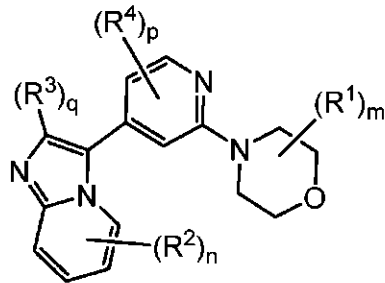
【化 4 2 3】



X-a



X-b



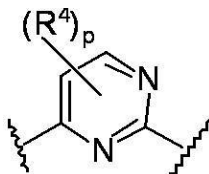
X-c

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0 1 3 2】

特定の実施形態において、本発明は、環 A は H e t であり、そして B は、

【化 4 2 4】



であり、これによって、式 X I：

10

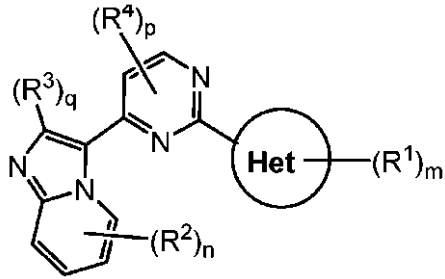
20

30

40

50

【化 4 2 5】



XI

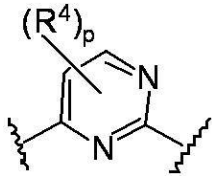
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで Het、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0133】

特定の実施形態において、本発明は、環 A は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環 B は、

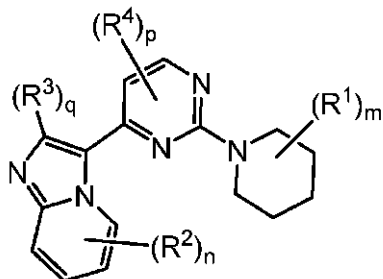
【化 4 2 6】



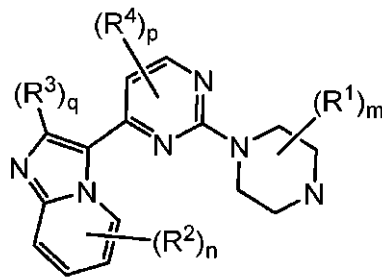
20

であり、これによって、それぞれ式 XII-a、XII-b、もしくは XII-c：

【化 4 2 7】

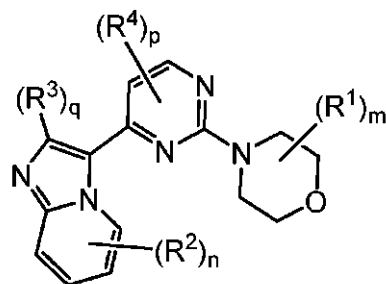


XII-a



XII-b

30



XII-c

40

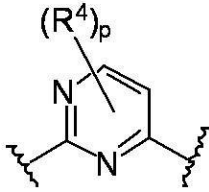
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 、 n 、 p 、および q の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

50

【0134】

特定の実施形態において、本発明は、 n は1であり、 p は1であり、 q は1であり、 R^2 は $-CF_3$ であり、 R^3 は水素であり、 R^4 は水素であり、環Aは、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環Bは、

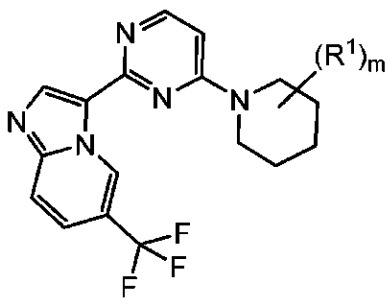
【化428】



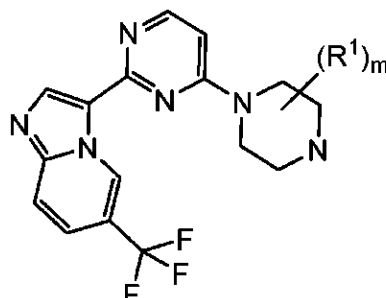
10

であり、これによって、それぞれ式XIII-a、XIII-b、もしくはXIII-c：

【化429】

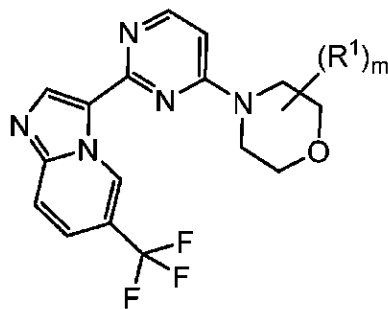


XIII-a



XIII-b

20



XIII-c

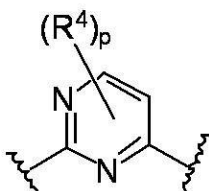
30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Iの化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0135】

特定の実施形態において、本発明は、 n は1であり、 p は1であり、 q は1であり、 R^2 はクロロであり、 R^3 は水素であり、 R^4 は水素であり、環Aは、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環Bは、

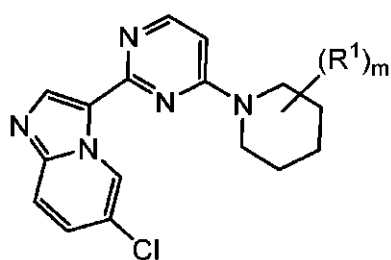
【化430】



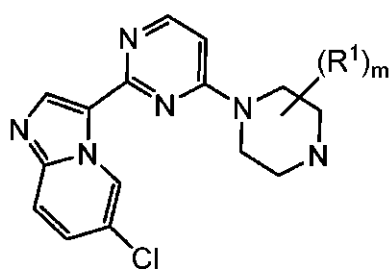
40

50

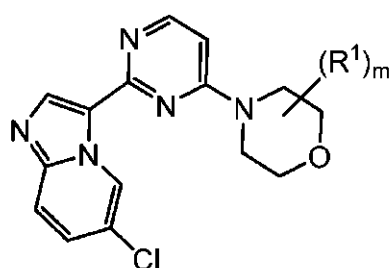
であり、これによって、それぞれ式XIV-a、XIV-b、もしくはXIV-c：
【化431】



XIV-a



XIV-b



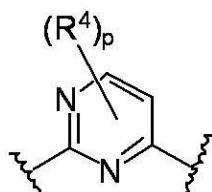
XIV-c

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Iの化合物を提供し、ここでR¹およびmの各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

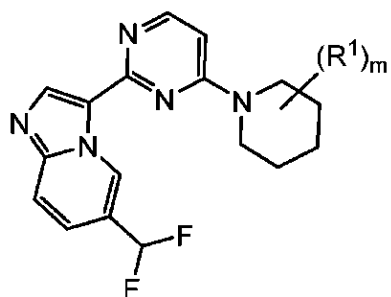
【0136】

特定の実施形態において、本発明は、nは1であり、pは1であり、qは1であり、R²は-CHF₂であり、R³は水素であり、R⁴は水素であり、環Aは、ピペリジニル、ペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環Bは、

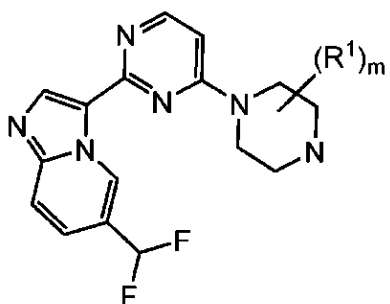
【化432】



であり、これによって、それぞれ式XV-a、XV-b、もしくはXV-c：
【化433】



XV-a



XV-b

10

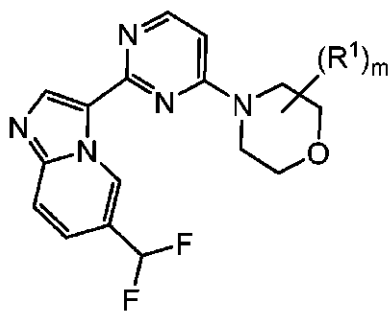
20

30

40

50

【化 4 3 4】



XV-c

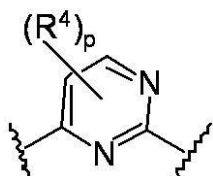
10

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【 0 1 3 7】

特定の実施形態において、本発明は、 n は 1 であり、 p は 1 であり、 q は 1 であり、 R^2 は $-CF_3$ であり、 R^3 は水素であり、 R^4 は水素であり、環 A は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環 B は、

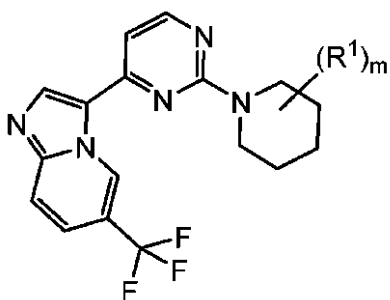
【化 4 3 5】



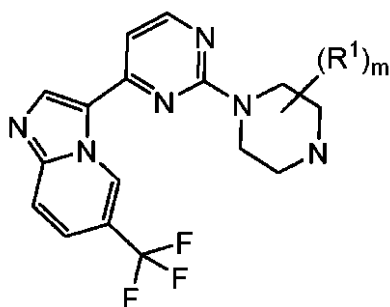
20

であり、これによって、それぞれ式 XVI-a、XVI-b、もしくは XVI-c :

【化 4 3 6】



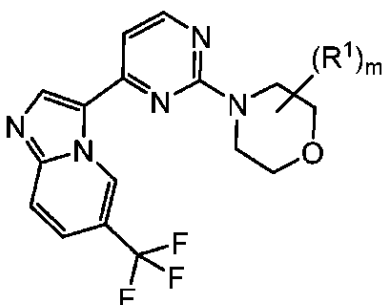
XVI-a



XVI-b

30

【化 4 3 7】



XVI-c

40

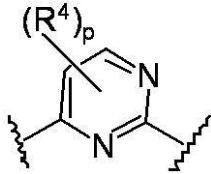
50

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Ⅰの化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0138】

特定の実施形態において、本発明は、 n は1であり、 p は1であり、 q は1であり、 R^2 はクロロであり、 R^3 は水素であり、 R^4 は水素であり、環Aは、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環Bは、

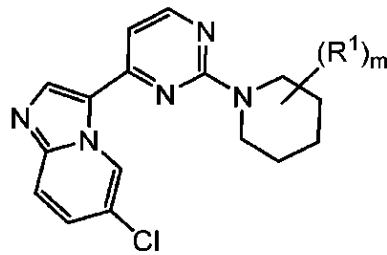
【化438】



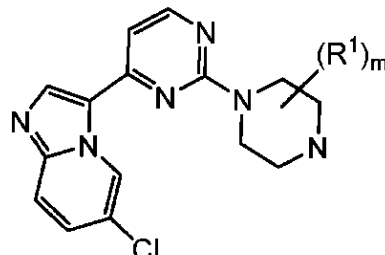
10

であり、これによって、それぞれ式XVII-a、XVII-b、もしくはXVII-c：

【化439】

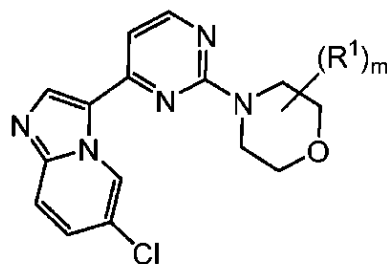


XVII-a



XVII-b

20



XVII-c

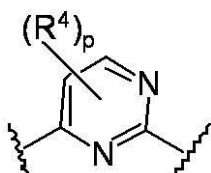
30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式Ⅰの化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0139】

特定の実施形態において、本発明は、 n は1であり、 p は1であり、 q は1であり、 R^2 は $-CHF_2$ であり、 R^3 は水素であり、 R^4 は水素であり、環Aは、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環Bは、

【化440】



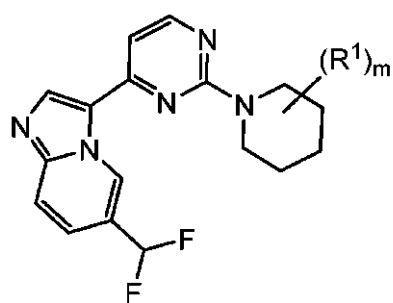
40

であり、これによって、それぞれ式XVII-a、XVII-b、もしくはXVII-c

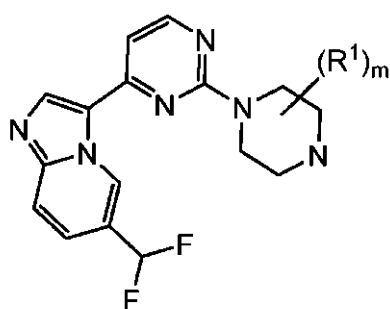
50

I - c :

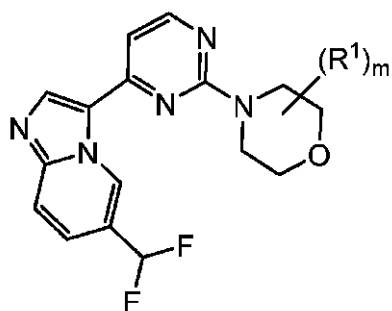
【化 4 4 1】



XVIII-a



XVIII-b



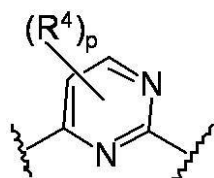
XVIII-c

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0140】

特定の実施形態において、本発明は、 n は 1 であり、 p は 1 であり、 q は 1 であり、 R^2 はシクロプロピルであり、 R^3 は水素であり、 R^4 は水素であり、環 A は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環 B は、

【化 4 4 2】



であり、これによって、それぞれ式 XIX-a、XIX-b、もしくは XIX-c :

10

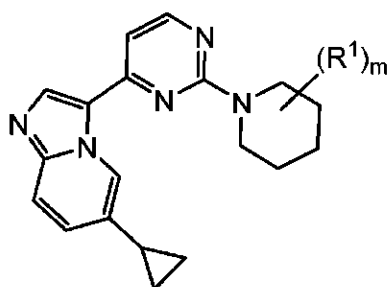
20

30

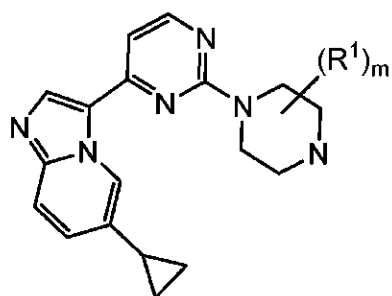
40

50

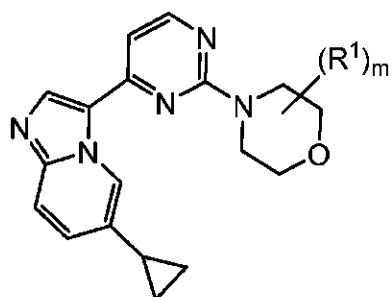
【化 4 4 3】



XIX-a



XIX-b



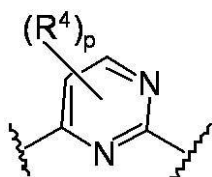
XIX-c

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0141】

特定の実施形態において、本発明は、 n は 1 であり、 p は 1 であり、 q は 1 であり、 R^2 はアゼチジニルであり、 R^3 は水素であり、 R^4 は水素であり、環 A は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環 B は、

【化 4 4 4】



であり、これによって、それぞれ式 XX-a、XX-b、もしくは XX-c :

10

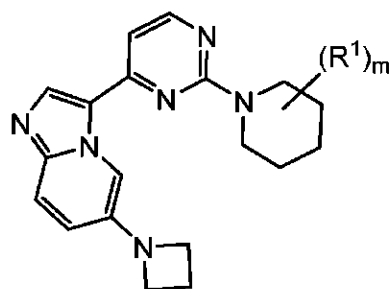
20

30

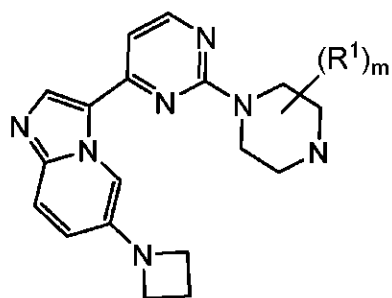
40

50

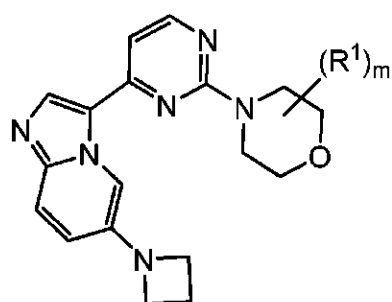
【化 4 4 5】



XX-a



XX-b



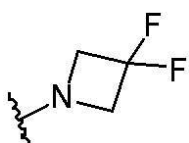
XX-c

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0 1 4 2】

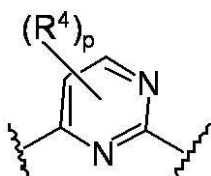
特定の実施形態において、本発明は、 n は 1 であり、 p は 1 であり、 q は 1 であり、 R^2 は、

【化 4 4 6】



であり、 R^3 は水素であり、 R^4 はメチルであり、環 A は、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、そして環 B は、

【化 4 4 7】



であり、これによって、それぞれ式 XXI-a、XXI-b、もしくは XXI-c :

10

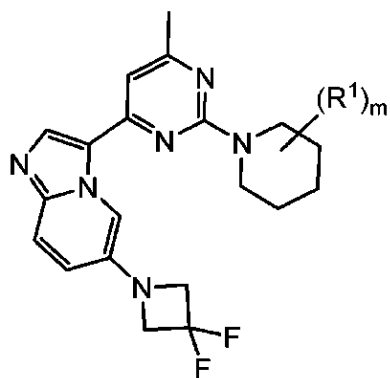
20

30

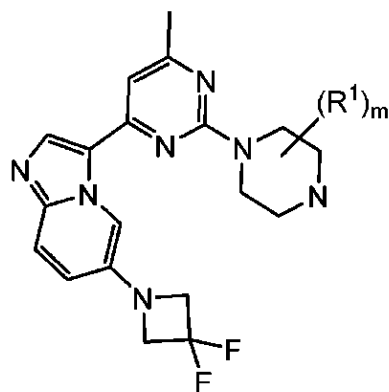
40

50

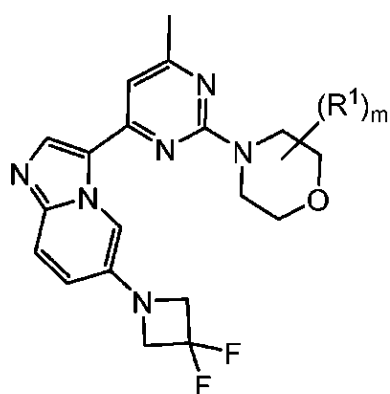
【化 4 4 8】



XXI-a



XXI-b



XXI-c

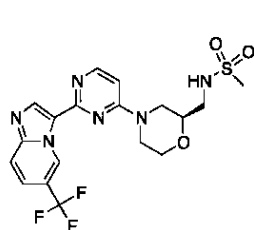
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を形成している、式 I の化合物を提供し、ここで R^1 および m の各々は、単独でと組み合わせての両方で、上で定義され、そして本明細書中の実施形態に記載されるとおりである。

【0143】

本発明の例示的な化合物は、下記の表 1 に記載されている。

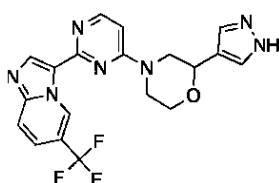
【表 1 - 1】

表 1. 例示的な式 I の化合物



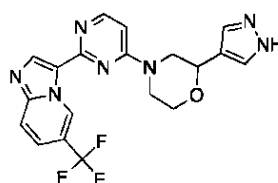
I-1

単一の立体異性体



I-2

単一の立体異性体



I-3

10

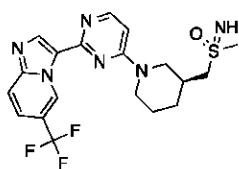
20

30

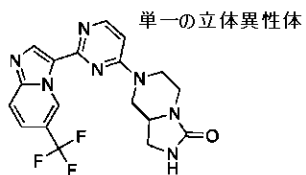
40

50

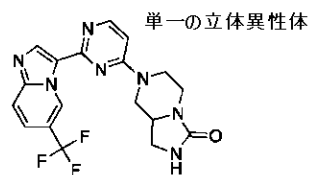
【表 1 - 2】



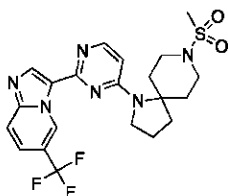
I-4



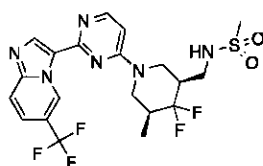
I-5



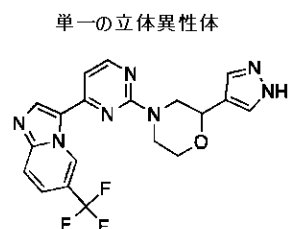
I-6



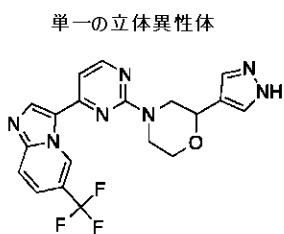
I-7



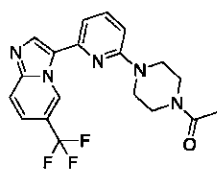
I-8



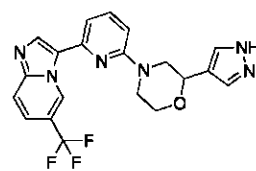
I-9



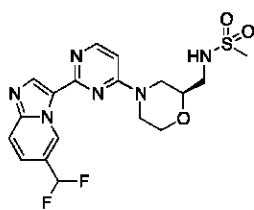
I-10



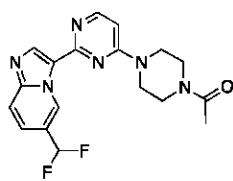
I-11



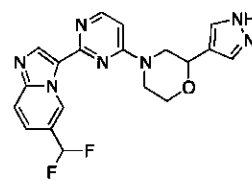
I-12



I-13



I-14



I-15

10

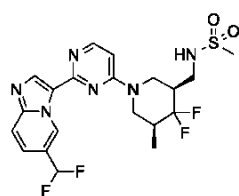
20

30

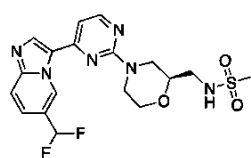
40

50

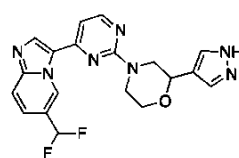
【表 1 - 3】



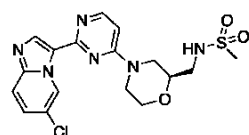
I-16



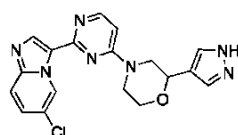
I-17



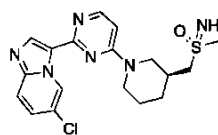
I-18



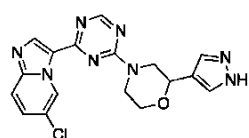
I-19



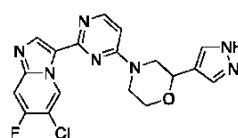
I-20



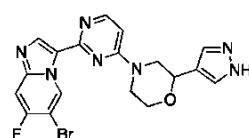
I-21



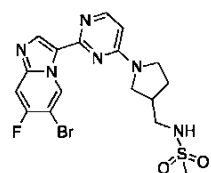
I-22



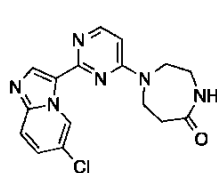
I-23



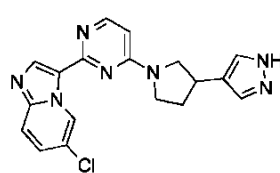
I-24



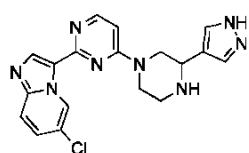
I-25



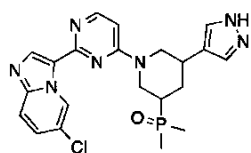
I-26



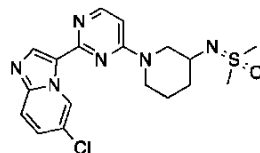
I-27



I-28



I-29



I-30

10

20

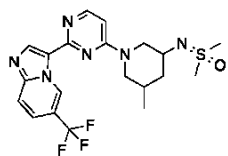
30

40

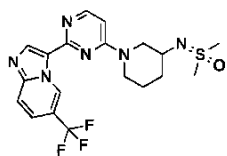
50

【表 1 - 4】

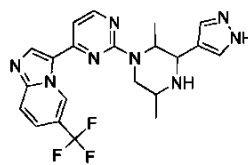
単一の立体異性体

**I-31**

単一の立体異性体

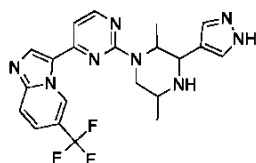
**I-32**

単一の立体異性体

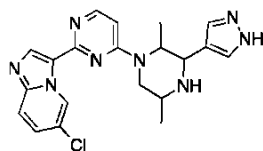
**I-33**

10

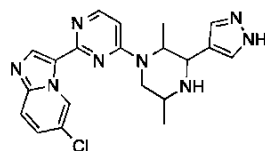
単一の立体異性体

**I-34**

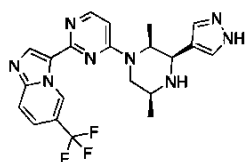
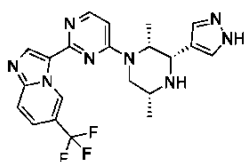
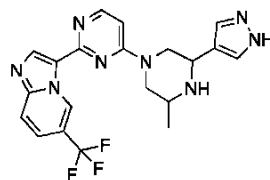
単一の立体異性体

**I-35**

単一の立体異性体

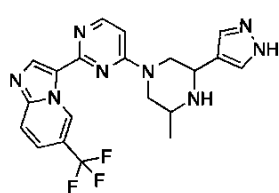
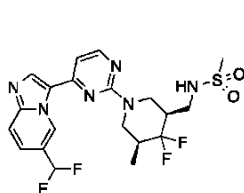
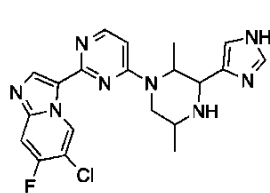
**I-36**

単一の立体異性体

**I-37****I-38****I-39**

20

単一の立体異性体

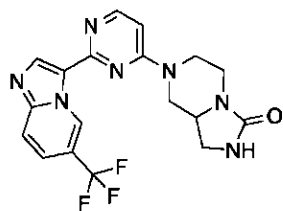
**I-40****I-41**単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)**I-42**

30

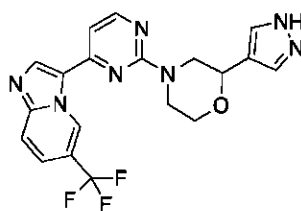
40

50

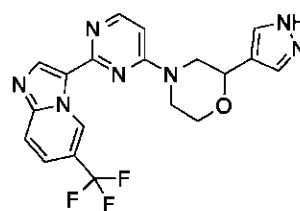
【表 1 - 5】



I-43

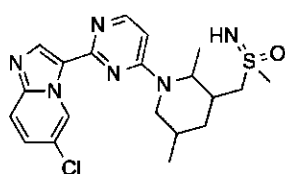


I-44



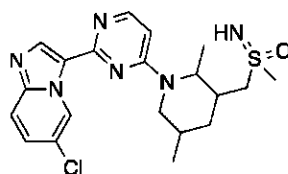
I-45

単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)

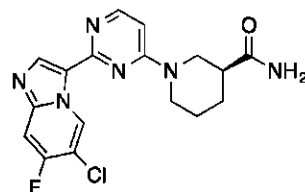


I-46

単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)

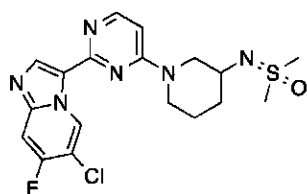


I-47



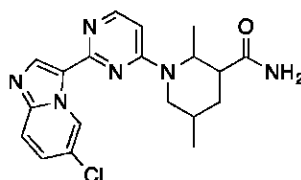
I-48

10

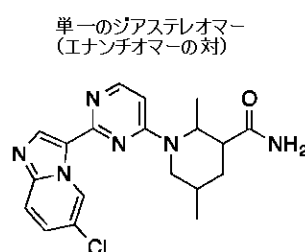


I-49

単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)



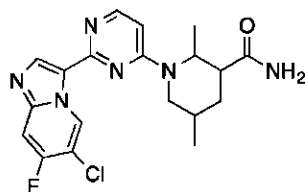
I-50



I-51

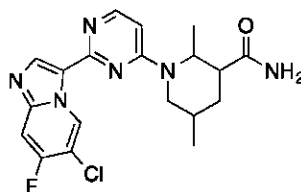
20

単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)



I-52

単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)



I-53

30

単一のジアステレオマー、エナンチオマーの対

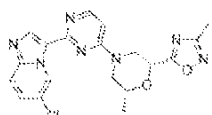
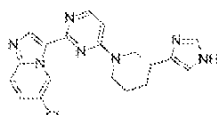
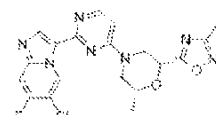
ラセミ混合物

単一のジアステレオマー、エナンチオマーの対

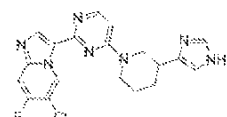
40

50

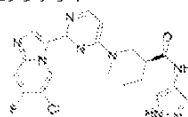
【表 1 - 6】

**I-54****I-55****I-56**

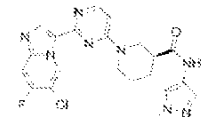
ラセミ混合物

**I-57**

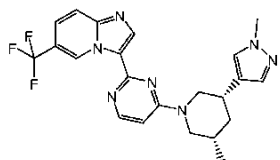
単一のエナンチオマー

**I-58**

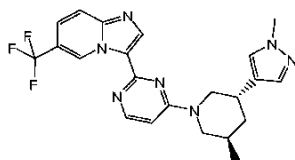
単一のエナンチオマー

**I-59**

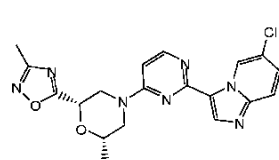
単一のジアステロマー、エナンチオマーの対

**I-60**

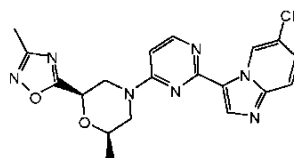
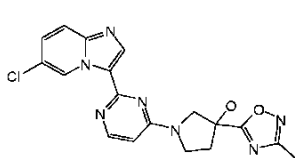
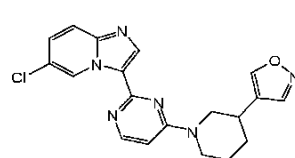
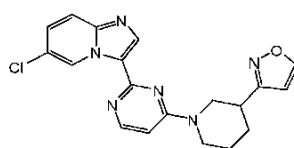
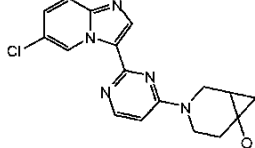
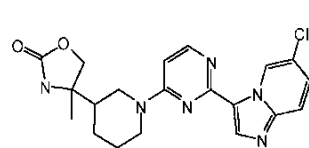
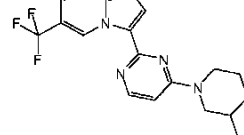
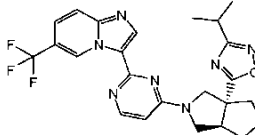
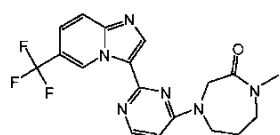
単一のジアステロマー、エナンチオマーの対

**I-61**

単一のエナンチオマー

**I-62**

単一のエナンチオマー

**I-63****I-64****I-65****I-66****I-67****I-68**

10

20

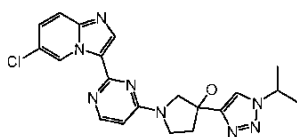
30

40

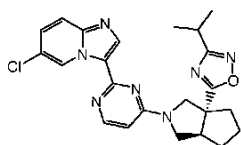
50

【表 1 - 7】

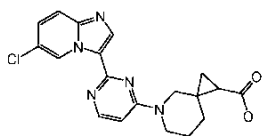
I-69



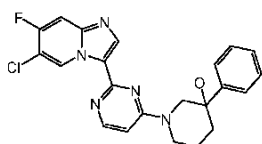
I-72



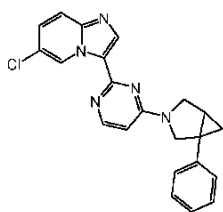
I-75



I-78

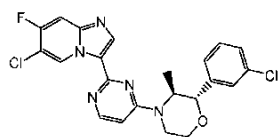


I-81

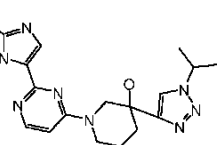


I-84

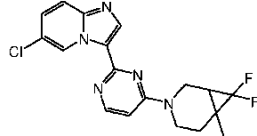
I-70



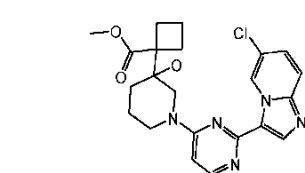
I-73



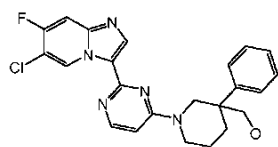
I-76



I-79

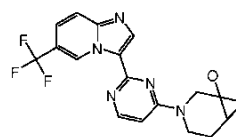


I-82

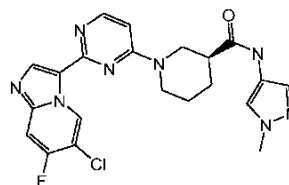


I-85

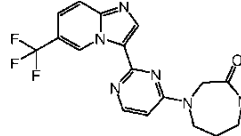
I-71



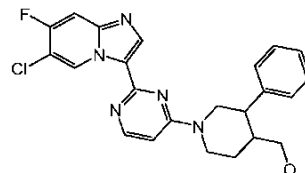
I-74



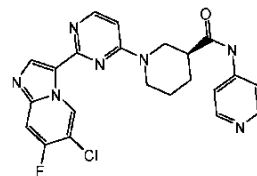
I-77



I-80



I-83



I-86

10

20

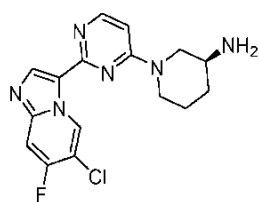
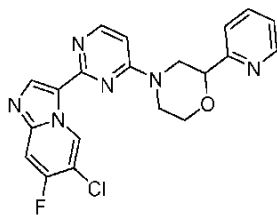
30

40

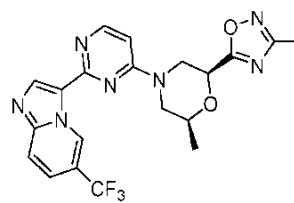
50

【表 1 - 8】

単一のエナンチオマー

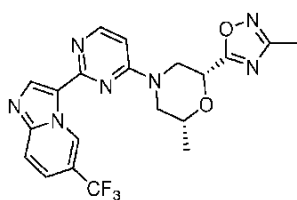
**I-87****I-88**

単一のエナンチオマー

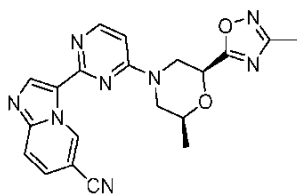
**I-89**

10

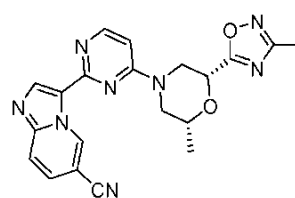
単一のエナンチオマー

**I-90**

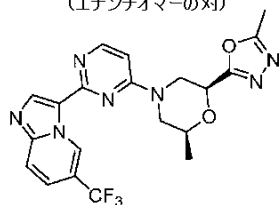
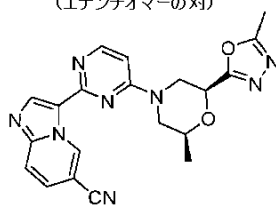
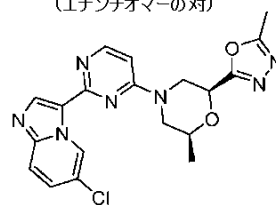
単一のエナンチオマー

**I-91**

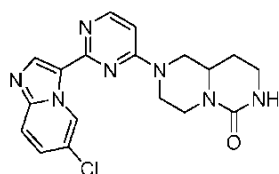
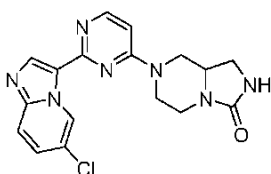
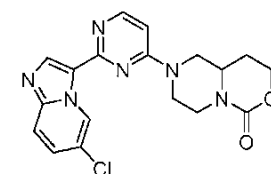
単一のエナンチオマー

**I-92**

20

単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)**I-93**単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)**I-94**単一のジアステレオマー
(エナンチオマーの対)**I-95**

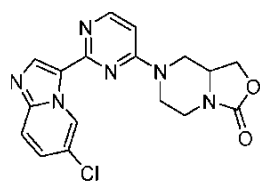
30

**I-96****I-97****I-98**

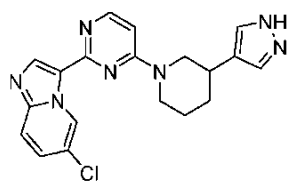
40

50

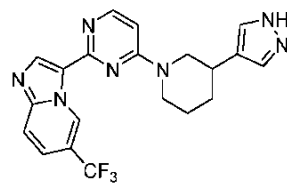
【表 1 - 9】



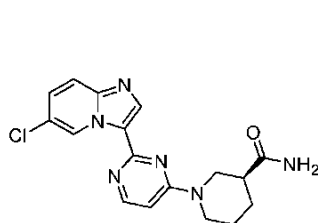
I-99



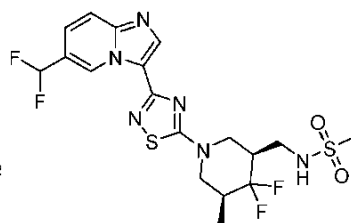
I-100



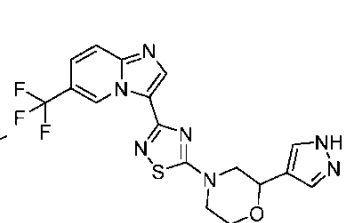
I-101



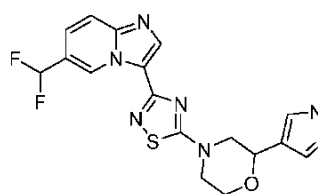
I-102



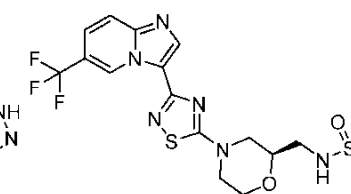
I-103



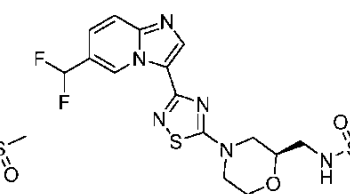
I-104



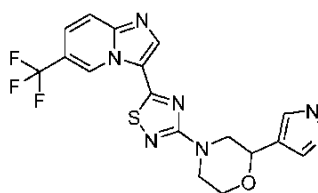
I-105



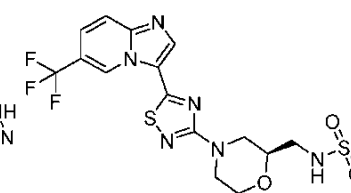
I-106



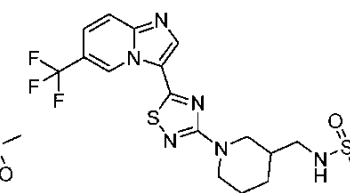
I-107



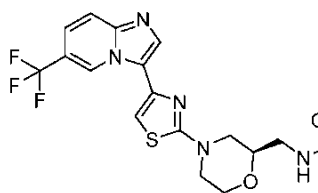
I-108



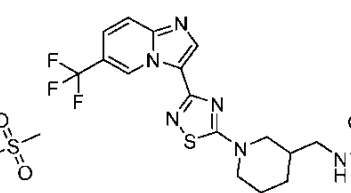
I-109



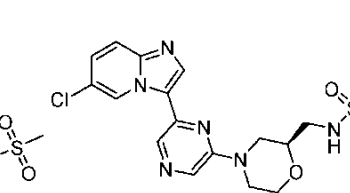
I-110



I-111



I-112



I-113

10

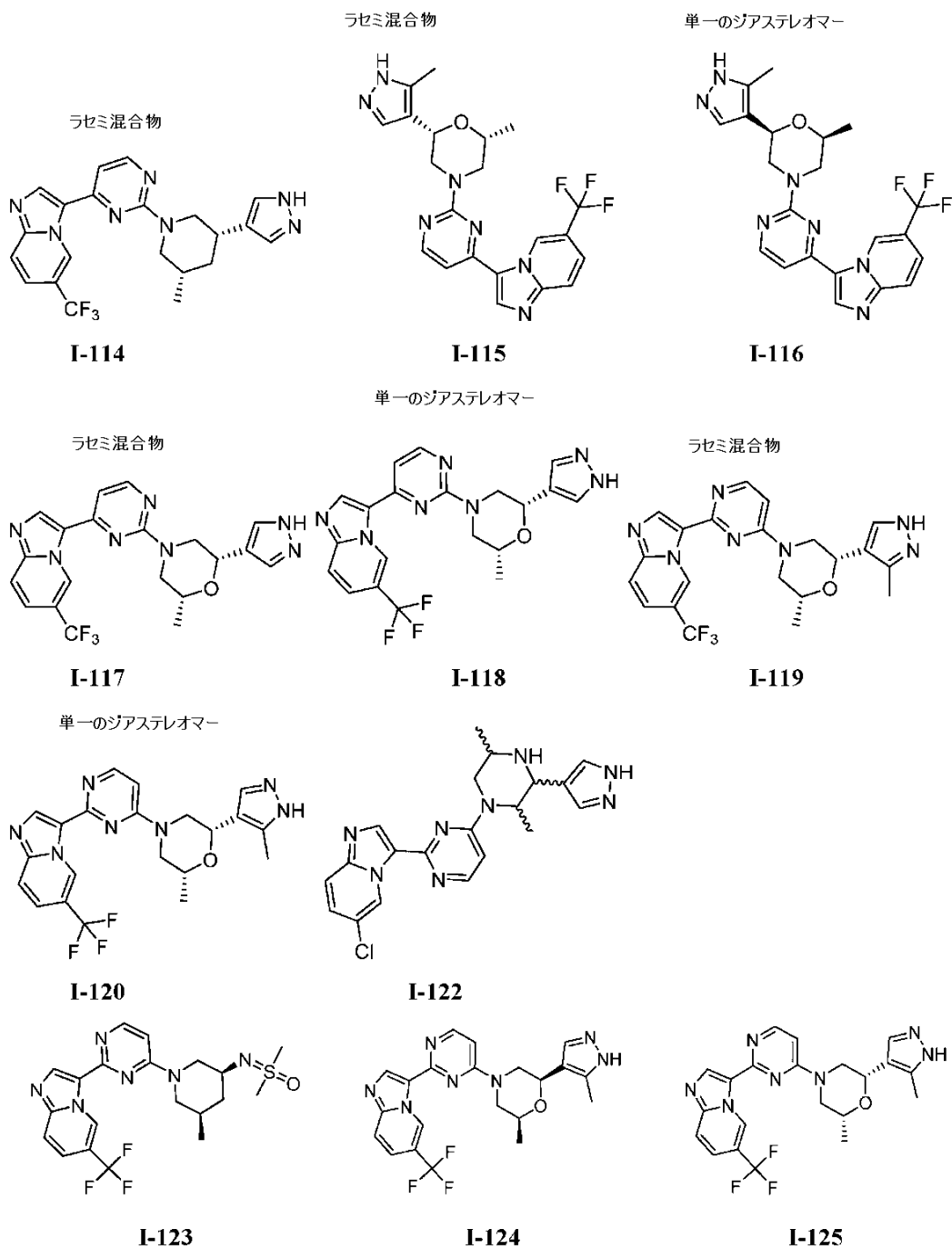
20

30

40

50

【表 1 - 10】



10

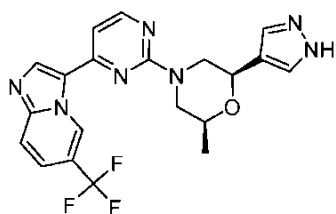
20

30

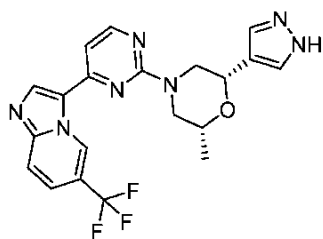
40

50

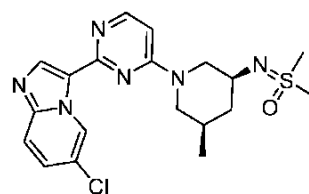
【表 1 - 1 1】



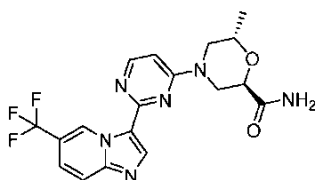
I-126



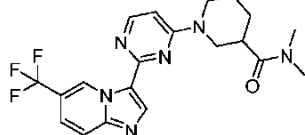
I-127



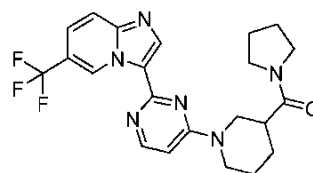
I-128



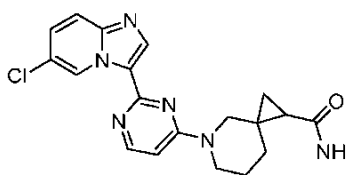
I-129



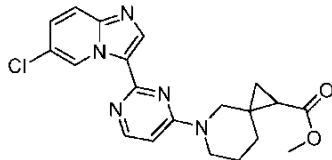
I-130



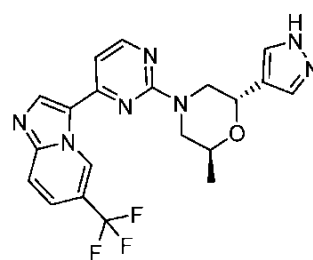
I-131



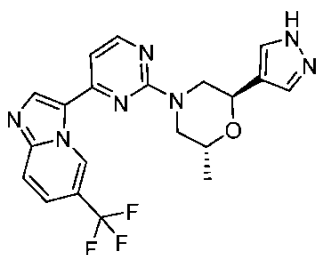
I-132



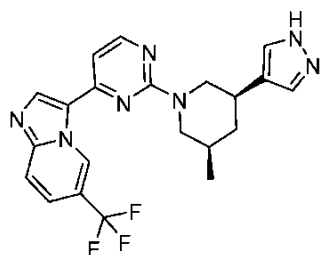
I-133



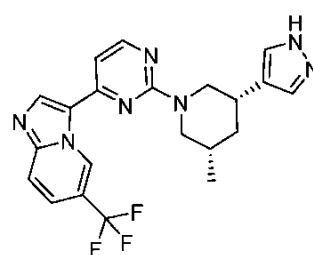
I-134



I-135



I-136



I-137

10

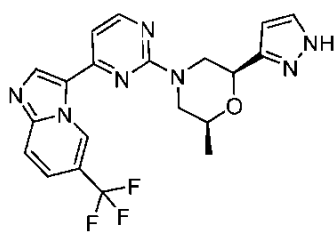
20

30

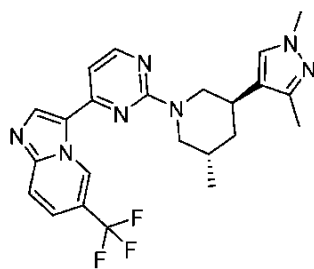
40

50

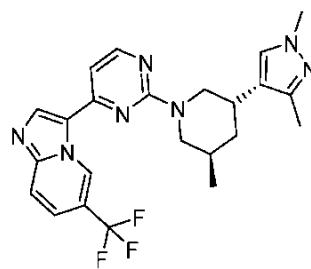
【表 1 - 1 2】



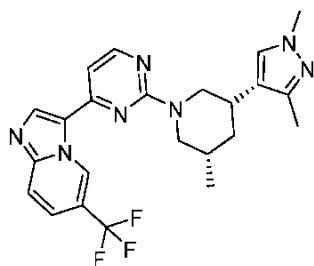
I-138



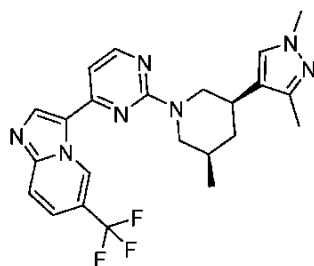
I-139



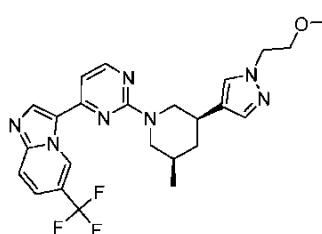
I-140



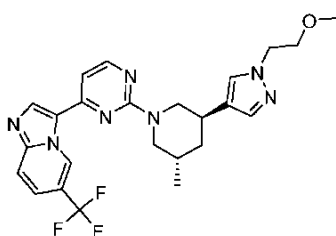
I-141



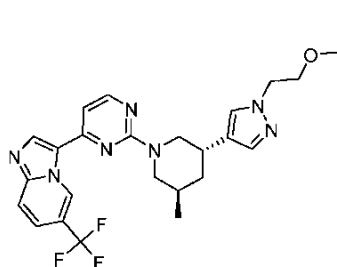
I-142



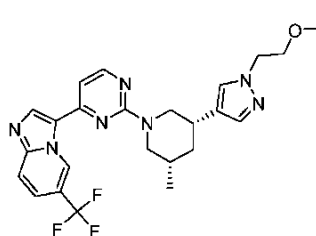
I-143



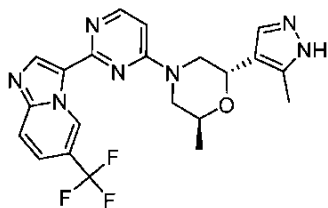
I-144



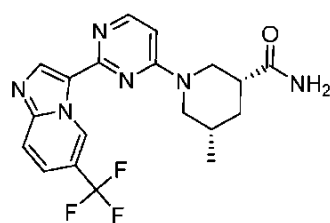
I-145



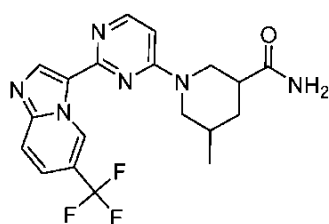
I-146



I-147



I-148



I-149

10

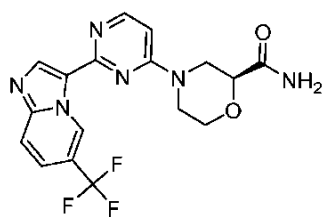
20

30

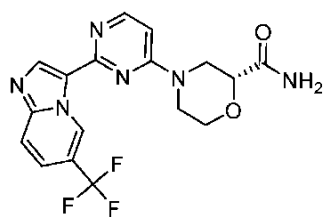
40

50

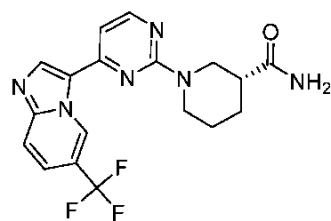
【表 1 - 13】



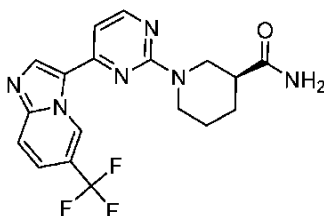
I-150



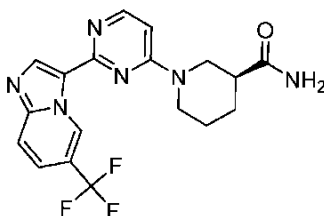
I-151



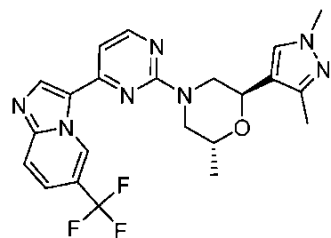
I-152



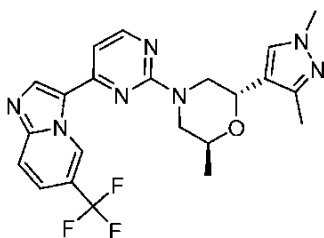
I-153



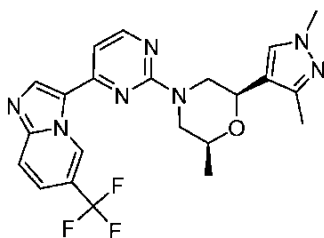
I-154



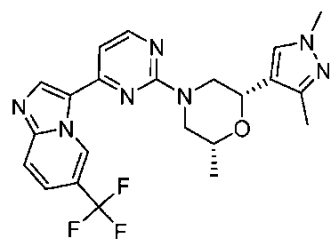
I-155



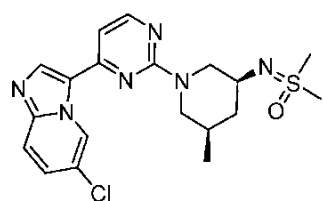
I-156



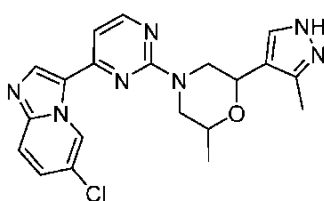
I-157



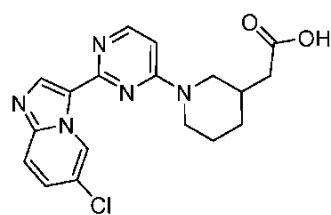
I-158



I-159



I-160



I-161

10

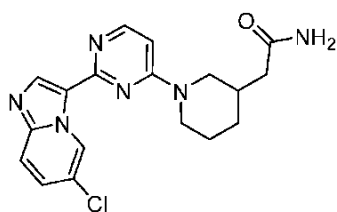
20

30

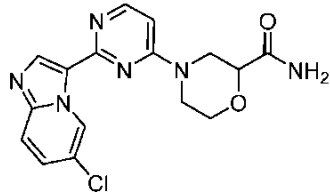
40

50

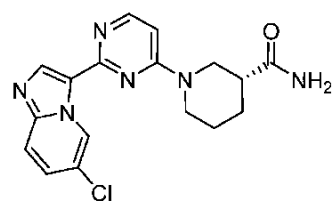
【表 1 - 1 4】



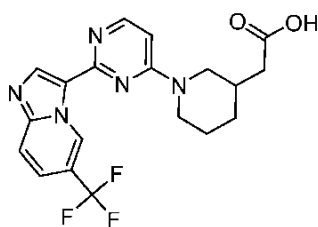
I-162



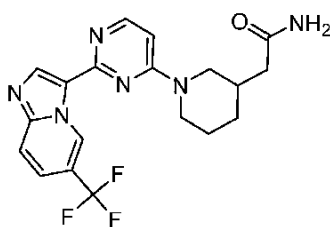
I-163



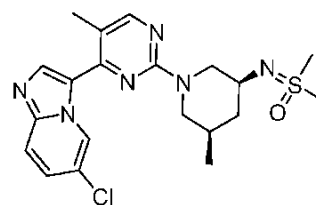
I-164



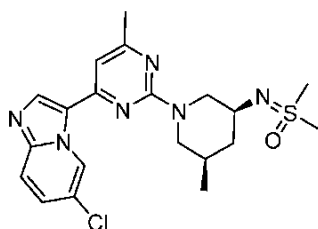
I-165



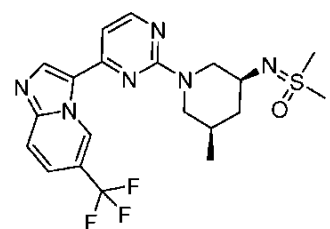
I-166



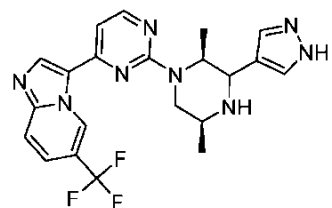
I-167



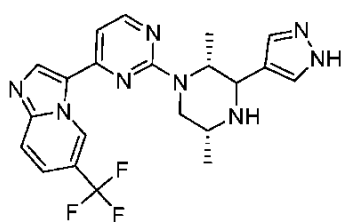
I-168



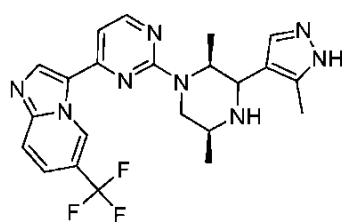
I-169



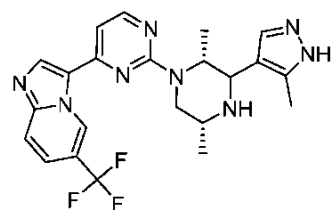
I-170



I-171



I-172



I-173

10

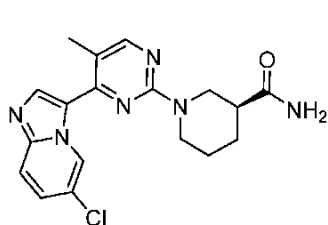
20

30

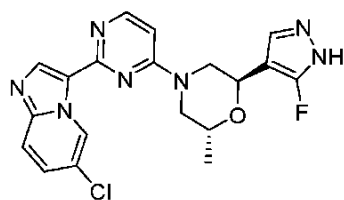
40

50

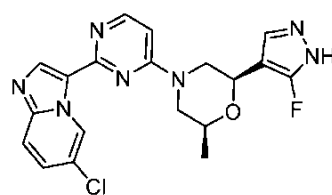
【表 1 - 15】



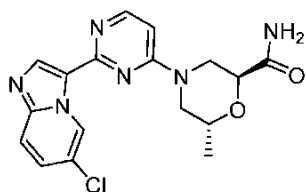
I-174



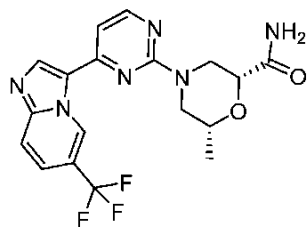
I-175



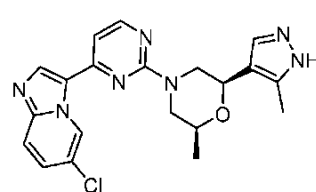
I-176



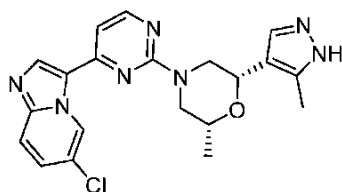
I-177



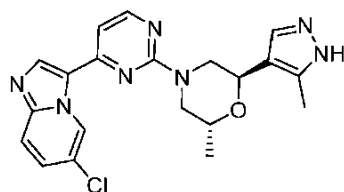
I-178



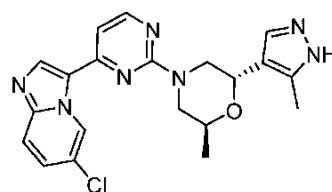
I-179



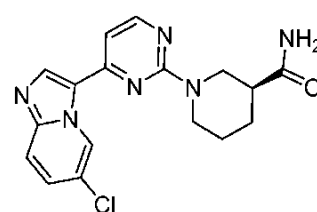
I-180



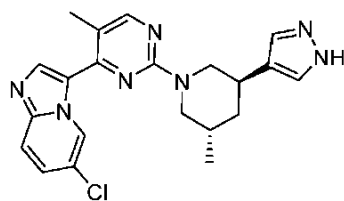
I-181



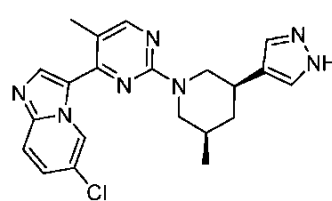
I-182



I-183



I-184



I-185

10

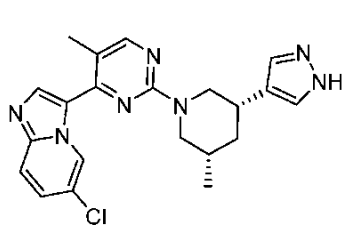
20

30

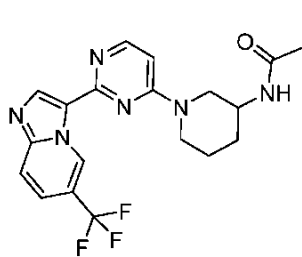
40

50

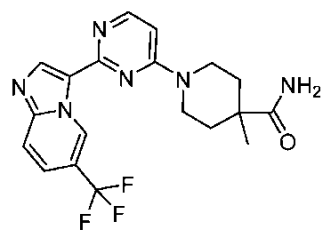
【表 1 - 1 6】



I-186

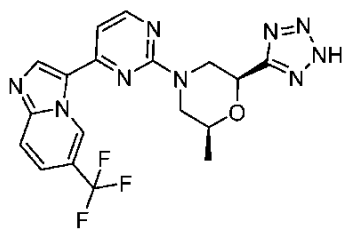


I-187

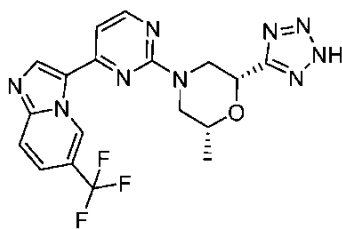


I-188

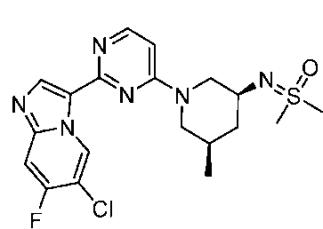
10



I-189

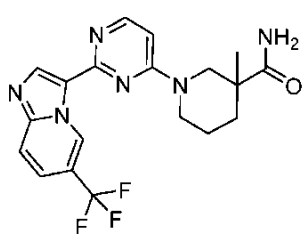


I-190

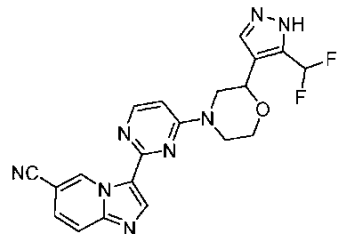


I-191

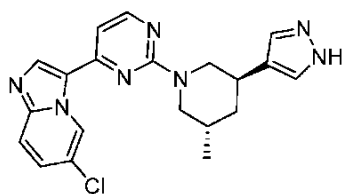
20



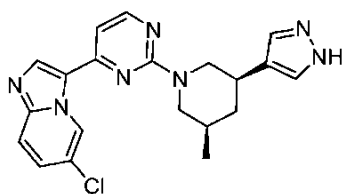
I-192



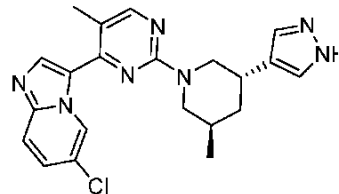
I-193



I-195



I-196



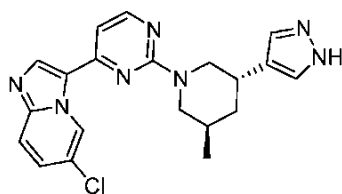
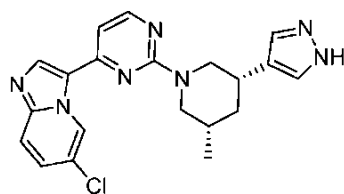
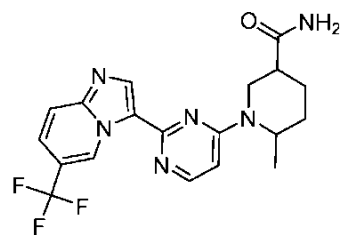
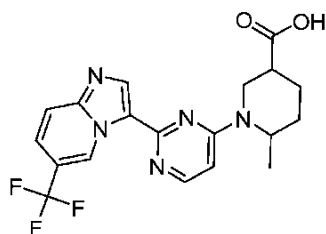
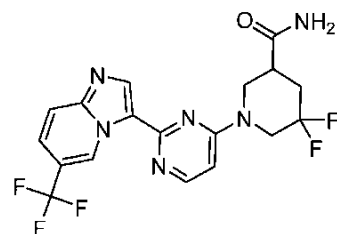
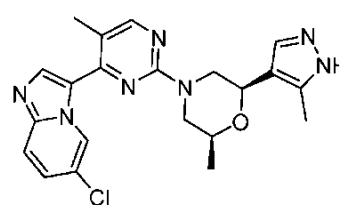
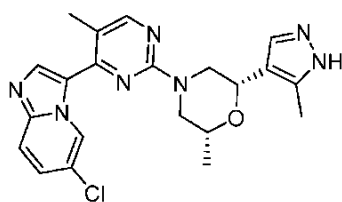
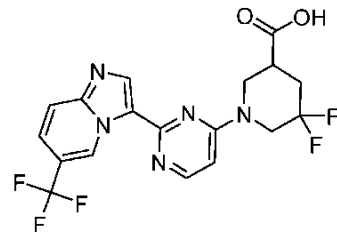
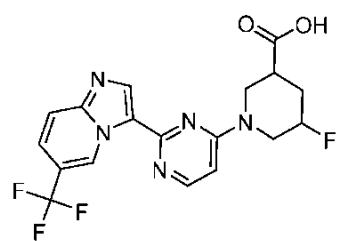
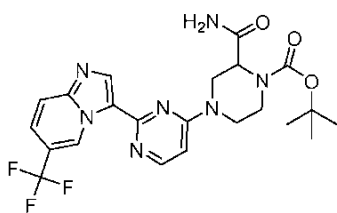
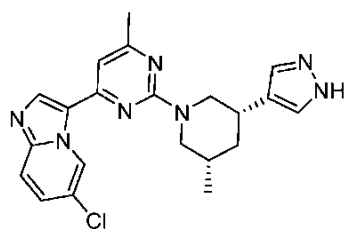
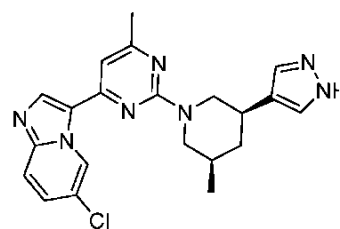
I-197

30

40

50

【表 1 - 17】

**I-198****I-199****I-200****I-201****I-202****I-203****I-204****I-205****I-206****I-207****I-208****I-209**

10

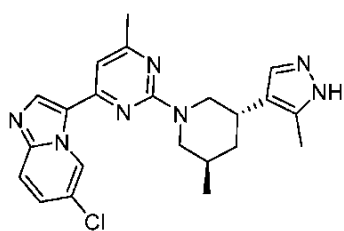
20

30

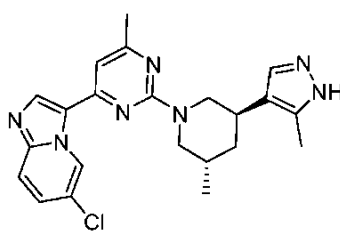
40

50

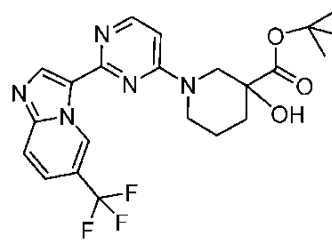
【表 1 - 1 8】



I-210

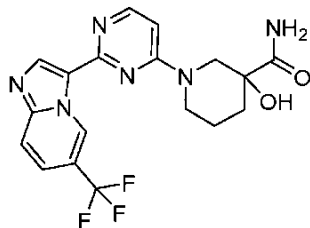


I-211

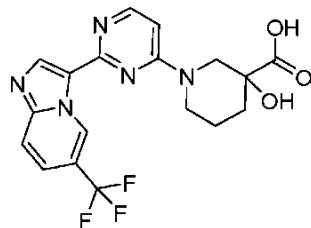


I-212

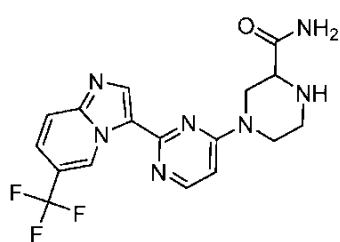
10



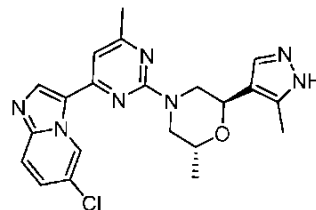
I-213



I-214

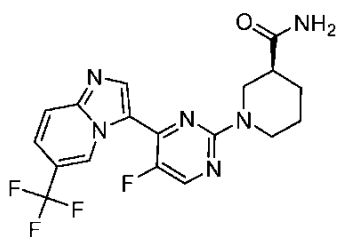


I-217

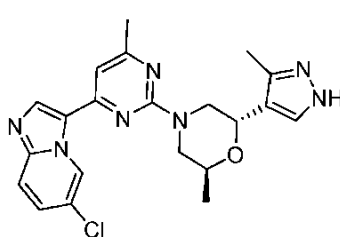


I-218

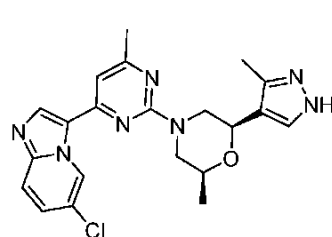
20



I-219



I-220



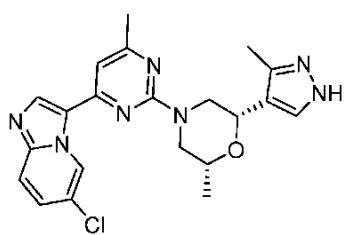
I-221

30

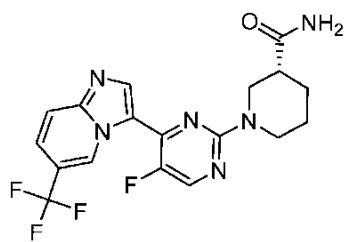
40

50

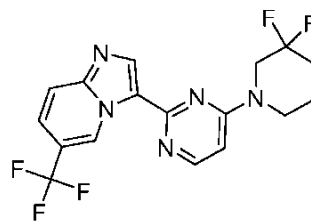
【表 1 - 19】



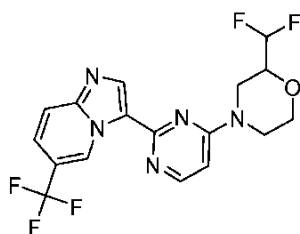
I-222



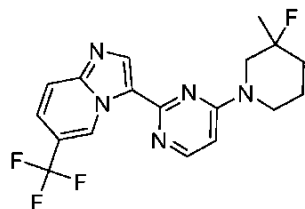
I-223



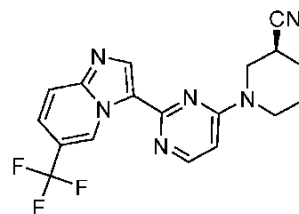
I-224



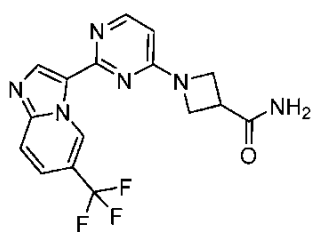
I-225



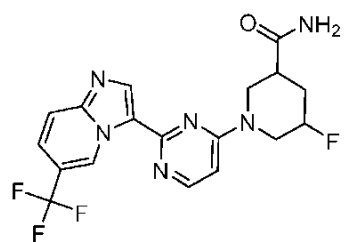
I-226



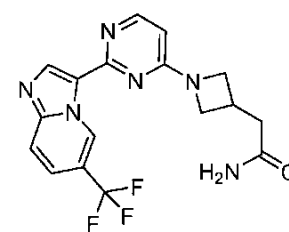
I-227



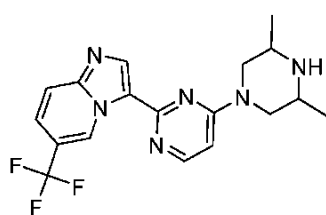
I-228



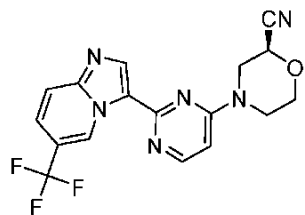
I-229



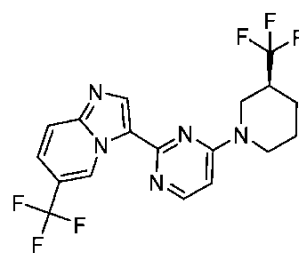
I-230



I-231



I-232



I-233

10

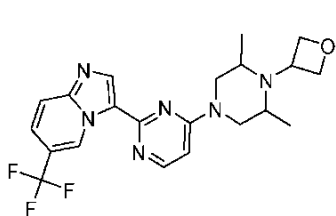
20

30

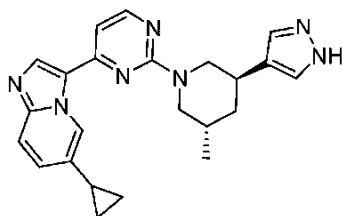
40

50

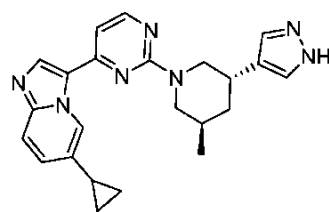
【表 1 - 20】



I-234

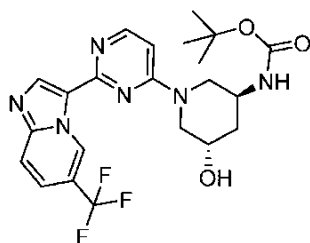


I-235

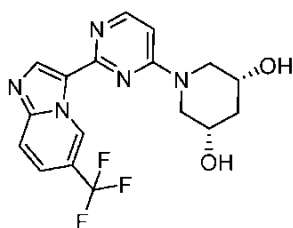


I-236

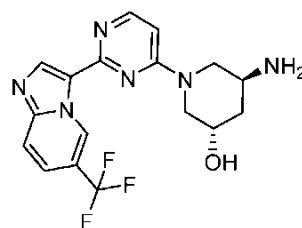
10



I-237

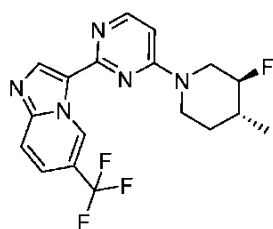


I-238

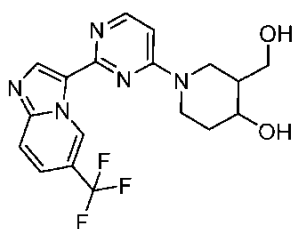


I-239

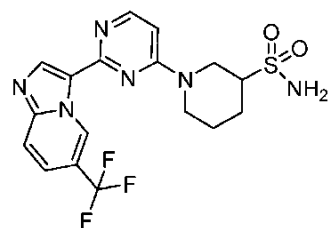
20



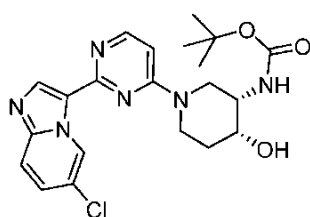
I-240



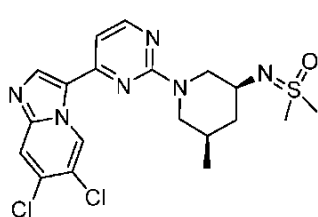
I-241



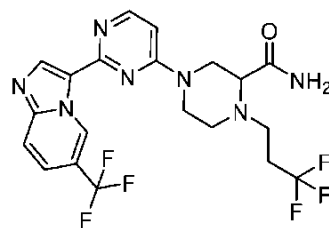
I-242



I-243



I-244



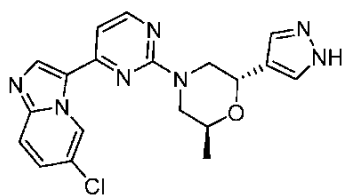
I-245

30

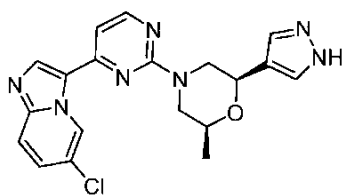
40

50

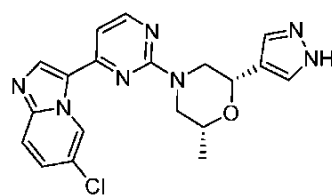
【表 1 - 2 1】



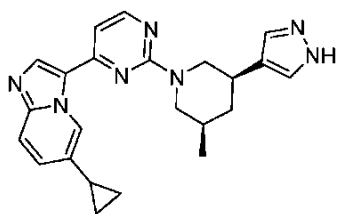
I-246



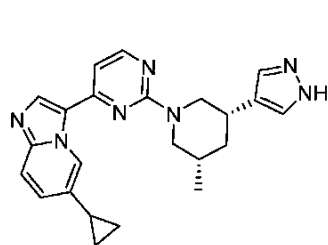
I-247



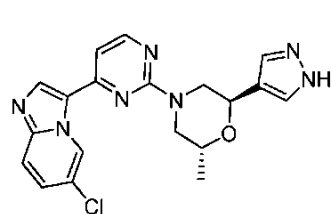
I-248



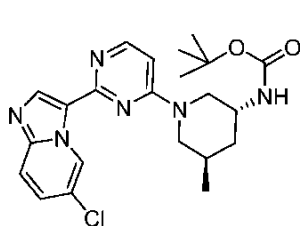
I-249



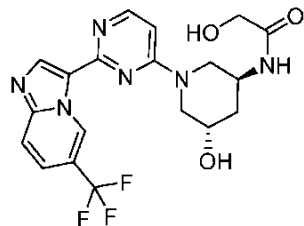
I-250



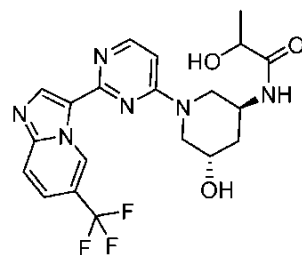
I-251



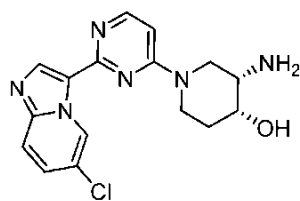
I-252



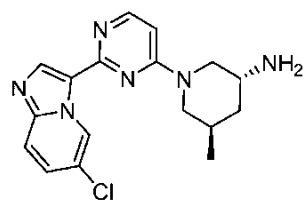
I-253



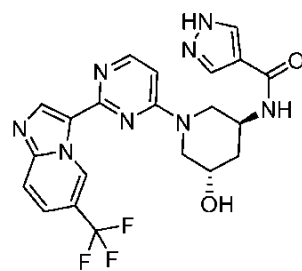
I-254



I-255



I-256



I-257

10

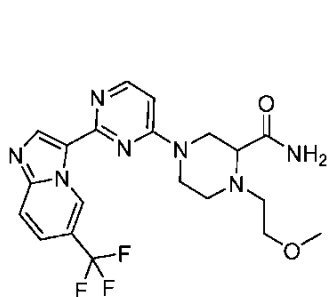
20

30

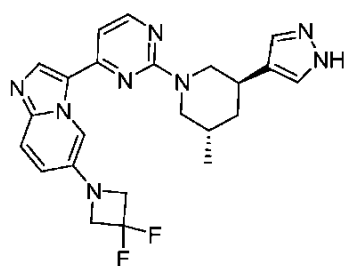
40

50

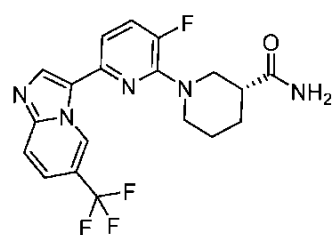
【表 1 - 2 2】



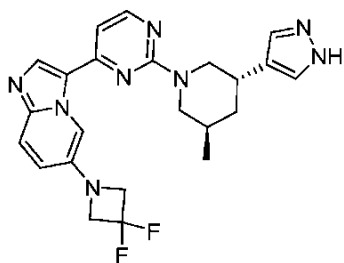
I-258



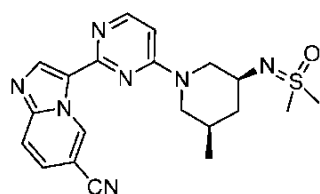
I-259



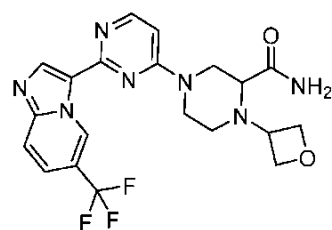
I-260



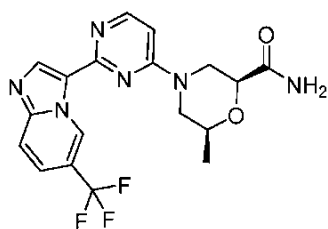
I-261



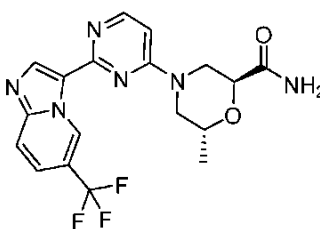
I-262



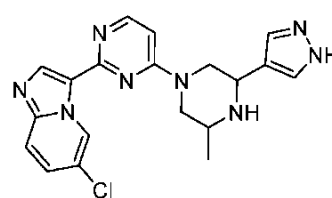
I-263



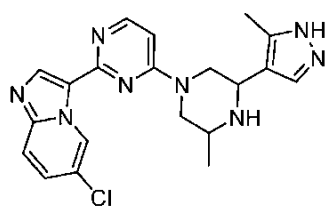
I-264



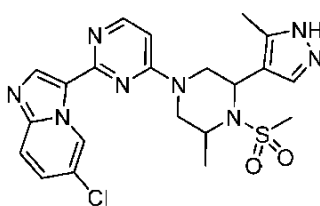
I-265



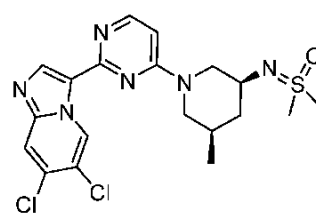
I-266



I-267



I-268



I-269

10

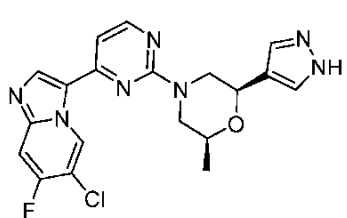
20

30

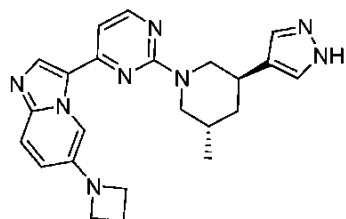
40

50

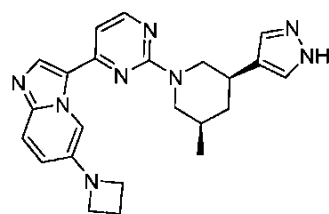
【表 1 - 2 3】



I-270

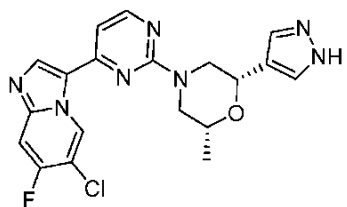


I-271

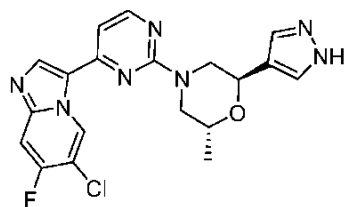


I-272

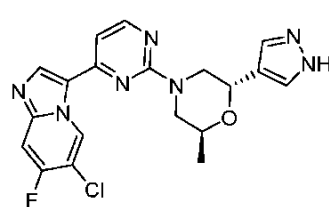
10



I-273

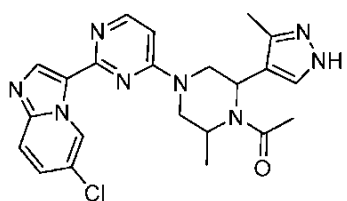


I-274

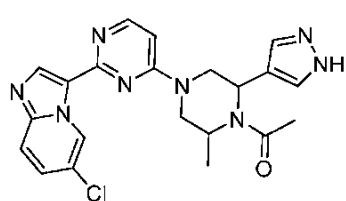


I-275

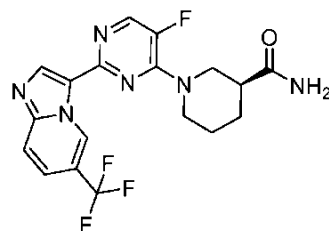
20



I-276

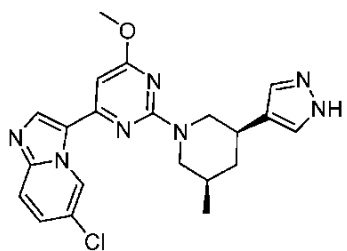


I-277

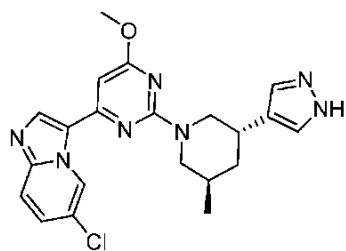


I-278

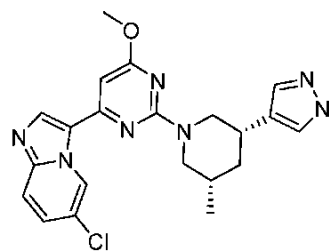
30



I-279



I-280

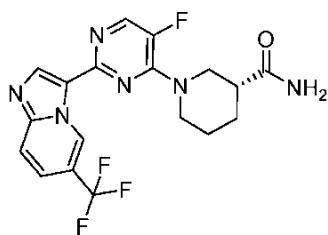


I-281

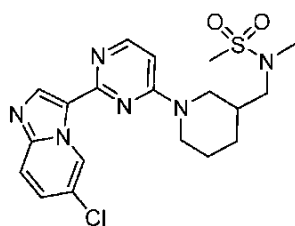
40

50

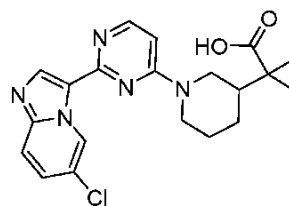
【表 1 - 2 4】



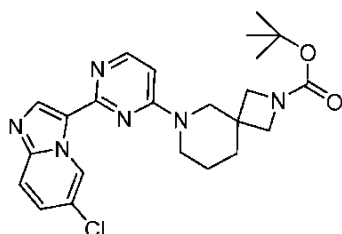
I-282



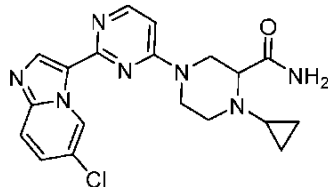
I-283



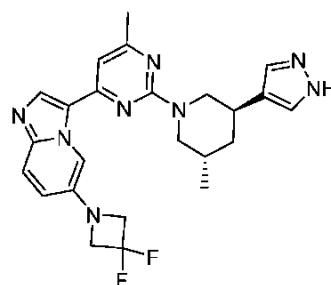
I-284



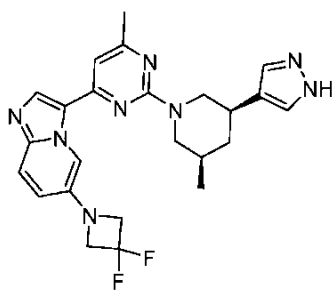
I-285



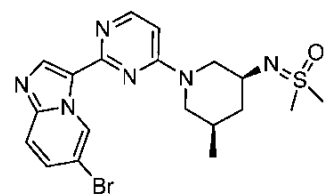
I-286



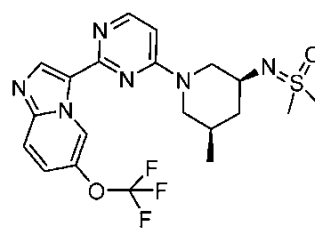
I-287



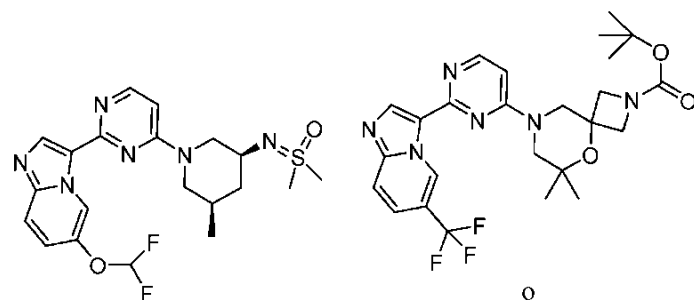
I-288



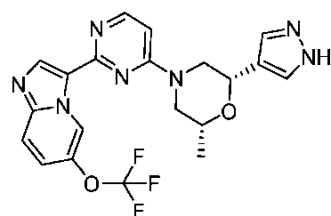
I-289



I-290



I-291



10

20

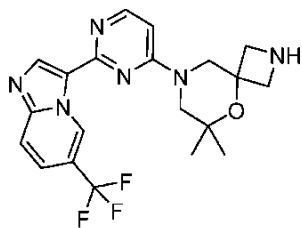
30

40

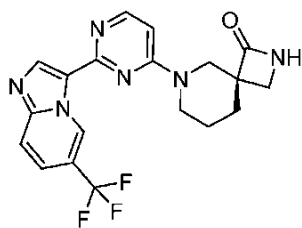
50

【表 1 - 2 5】

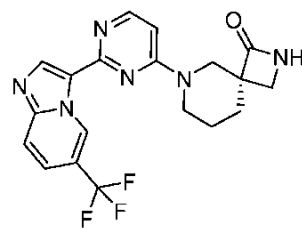
I-291



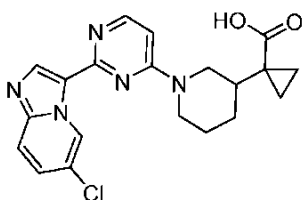
I-292



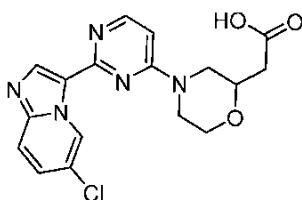
I-293



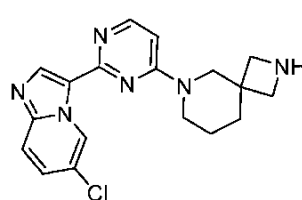
I-294



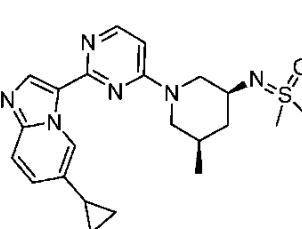
I-295



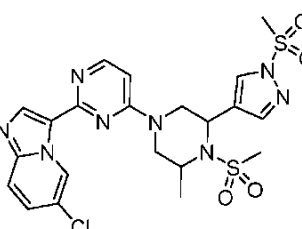
I-296



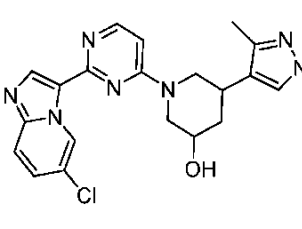
I-297



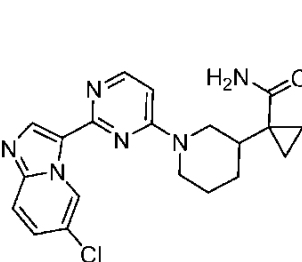
I-298



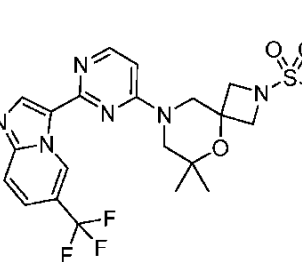
I-299



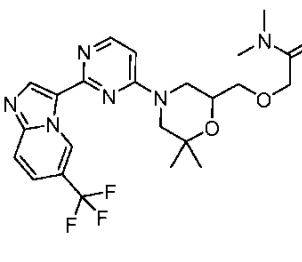
I-300



I-301



I-302



I-303



I-304



I-305



10

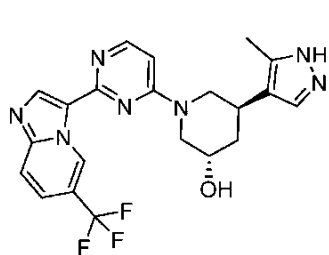
20

30

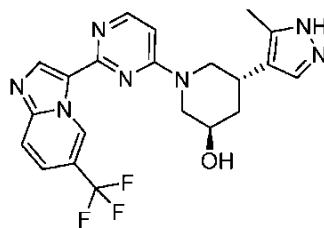
40

50

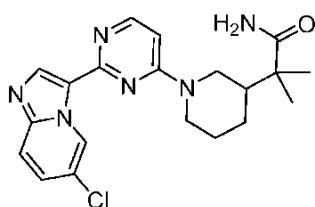
【表 1 - 2 6】



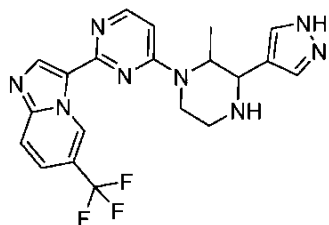
I-307



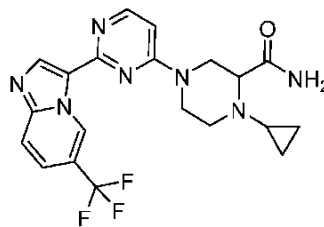
I-308



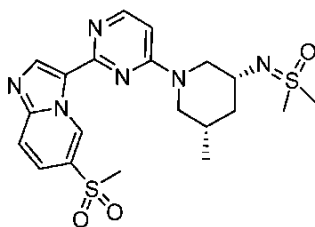
I-309



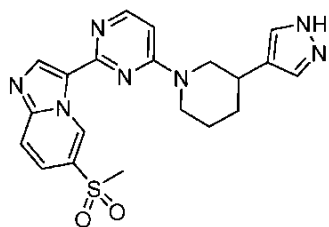
I-310



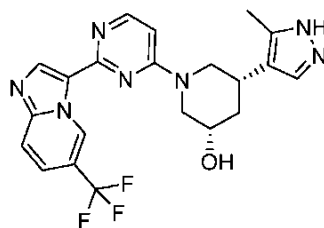
I-311



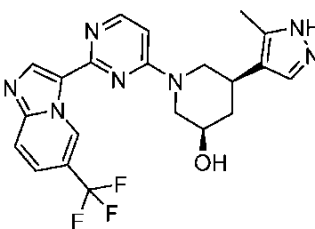
I-312



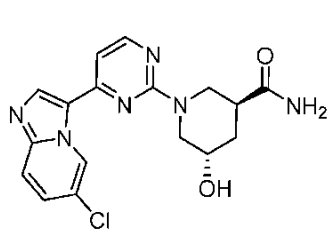
I-313



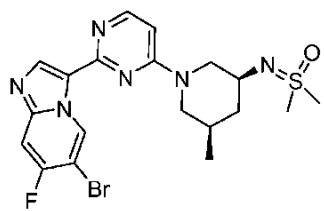
I-314



I-315



I-316



I-317

10

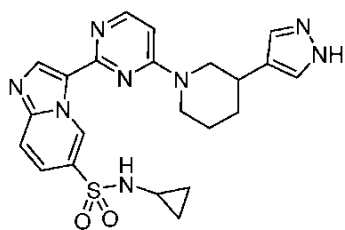
20

30

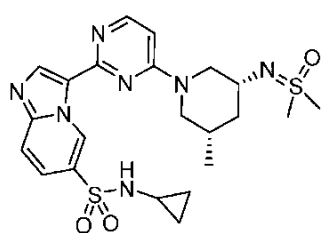
40

50

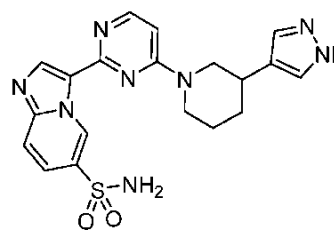
【表 1 - 27】



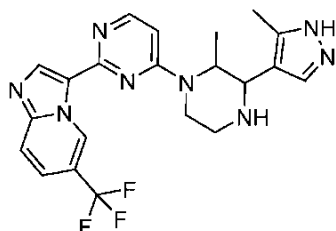
I-318



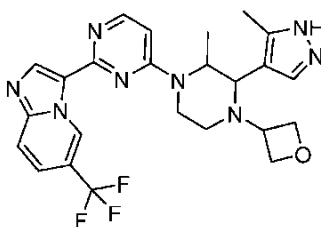
I-319



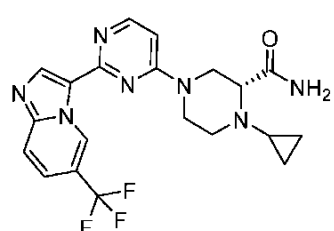
I-320



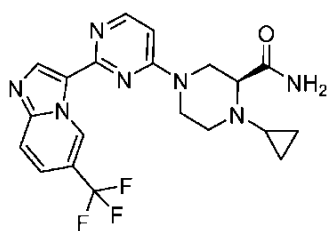
I-321



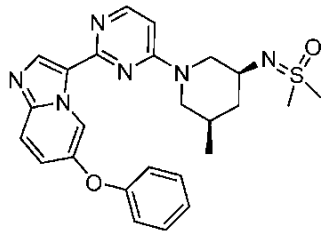
I-322



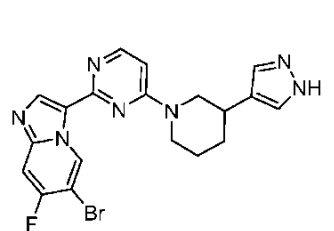
I-323



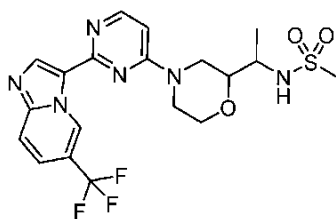
I-324



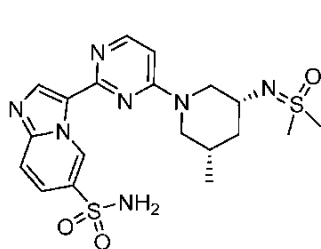
I-325



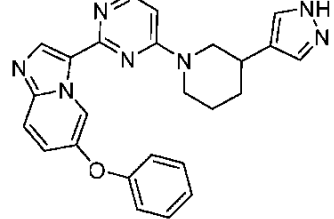
I-326



I-327



I-328



I-329

10

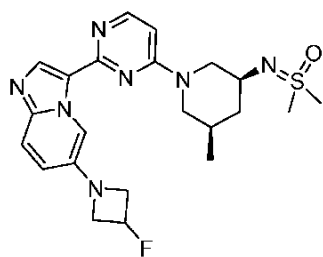
20

30

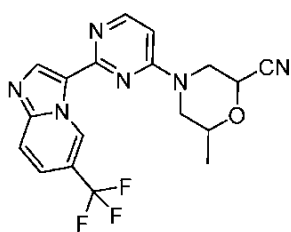
40

50

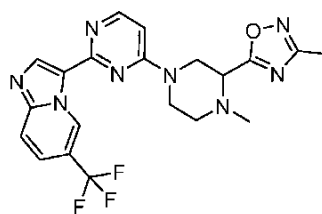
【表 1 - 2 8】



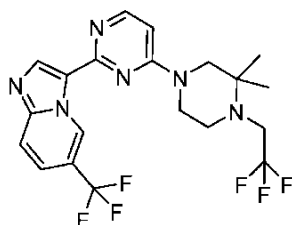
I-330



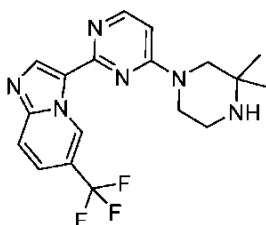
I-331



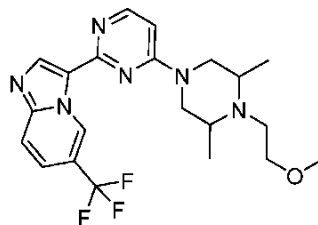
I-332



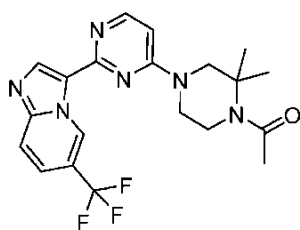
I-333



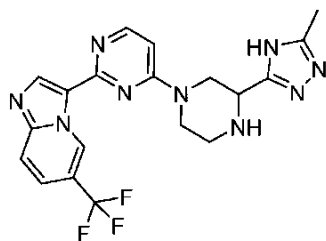
I-334



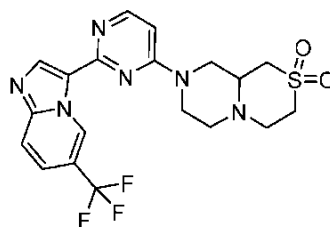
I-335



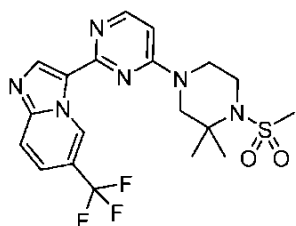
I-336



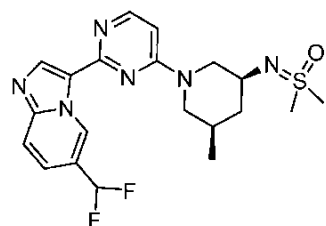
I-337



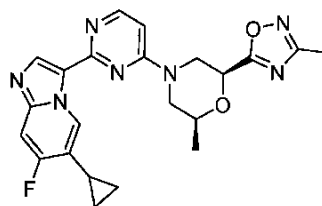
I-338



I-339



I-340



I-341

10

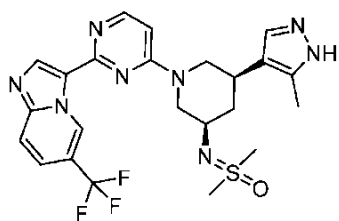
20

30

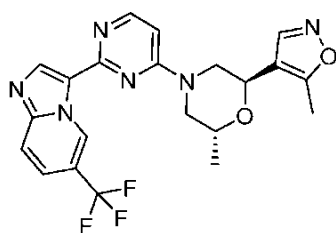
40

50

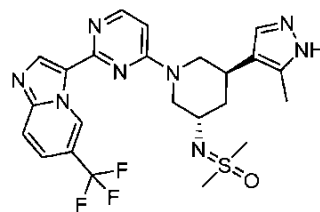
【表 1 - 2 9】



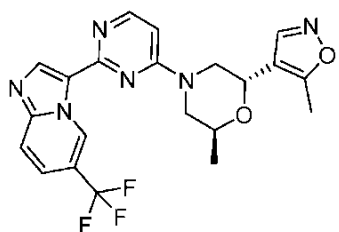
I-342



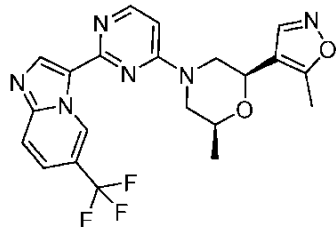
I-343



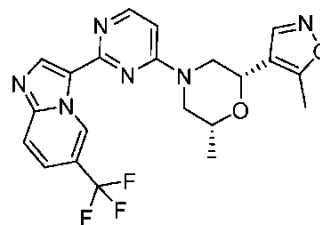
I-344



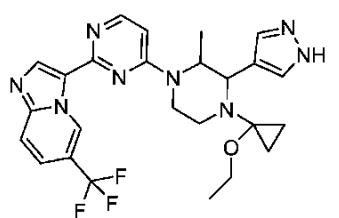
I-345



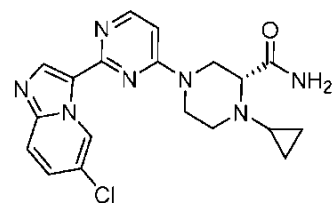
I-346



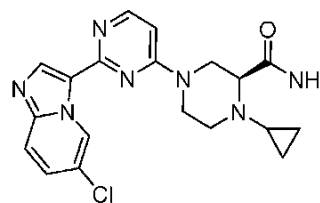
I-347



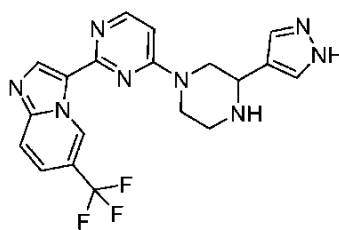
I-348



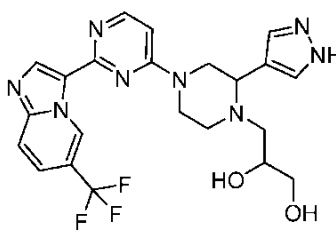
I-349



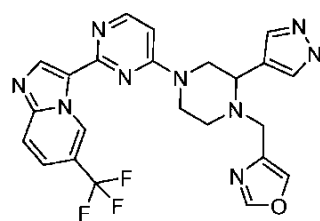
I-350



I-351



I-352



I-353

10

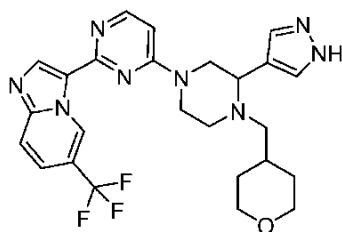
20

30

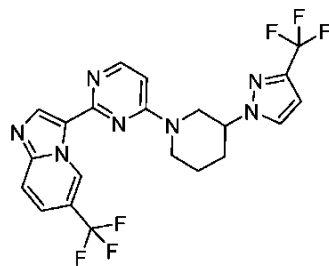
40

50

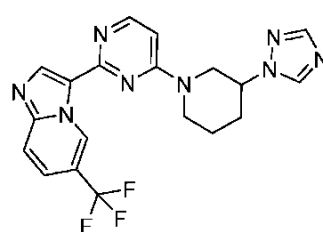
【表 1 - 3 0】



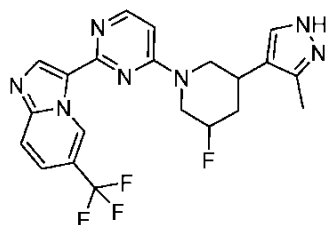
I-354



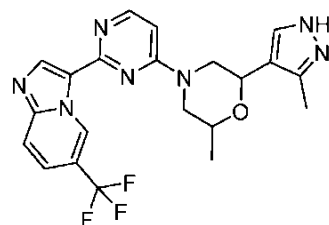
I-355



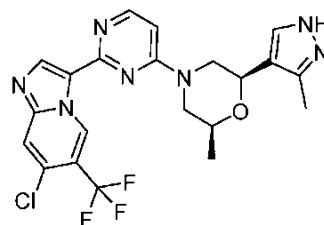
I-356



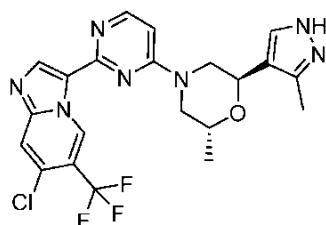
I-357



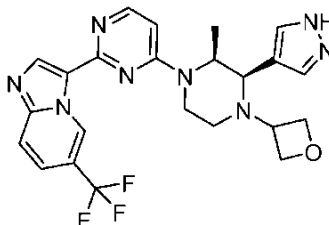
I-358



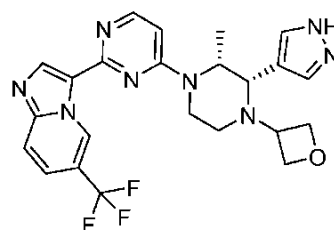
I-359



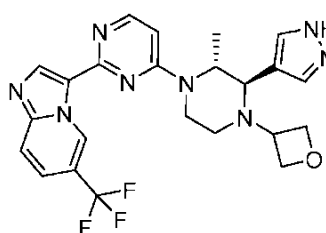
I-360



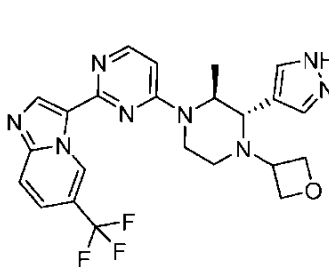
I-361



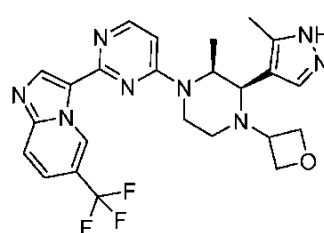
I-362



I-363



I-364



I-365

10

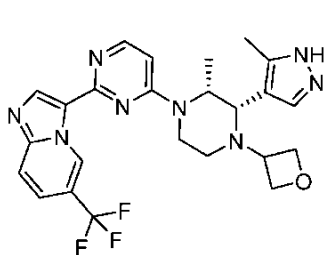
20

30

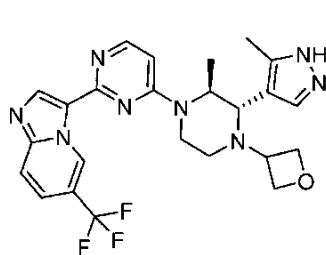
40

50

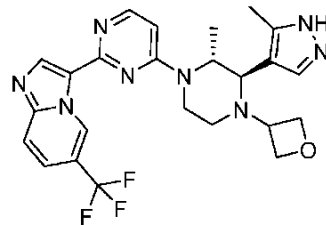
【表 1 - 3 1】



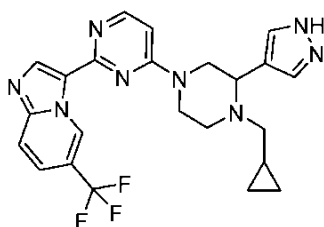
I-366



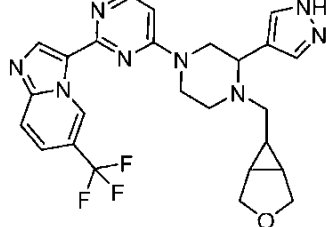
I-367



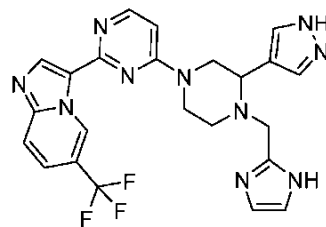
I-368



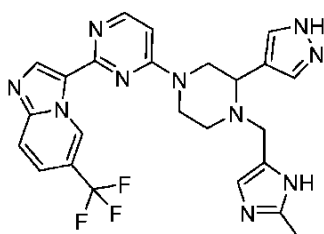
I-369



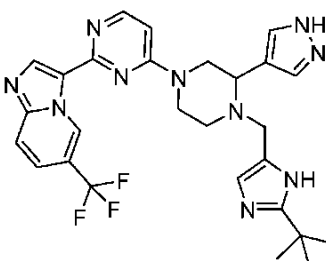
I-370



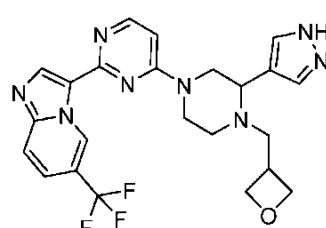
I-371



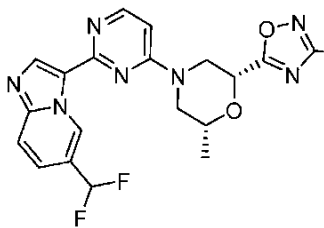
I-372



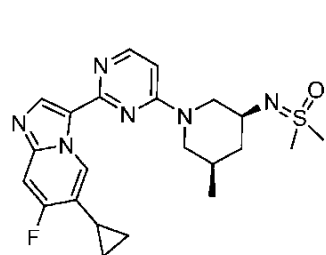
I-373



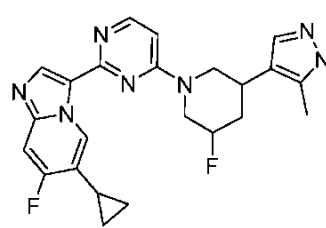
I-374



I-375



I-376



I-377

10

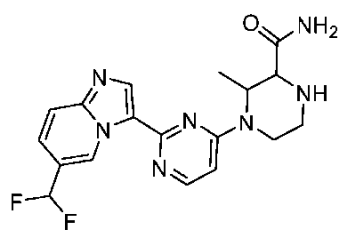
20

30

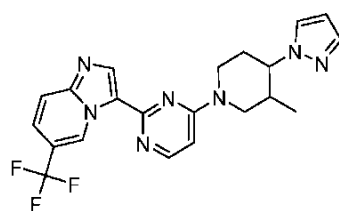
40

50

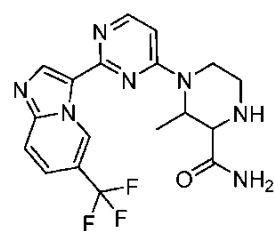
【表 1 - 3 2】



I-378

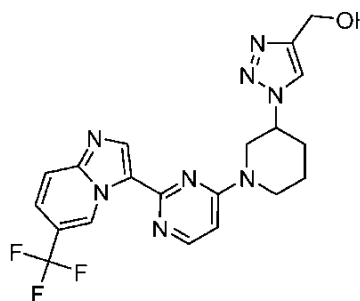


I-379

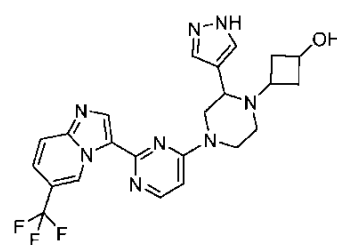


I-380

10

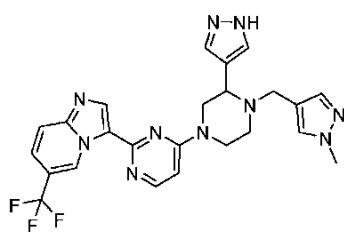


I-382

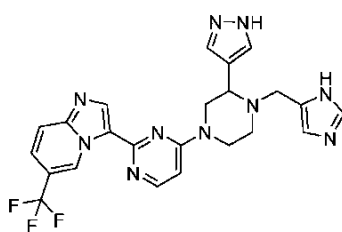


I-383

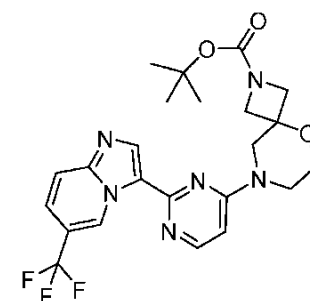
20



I-384



I-385



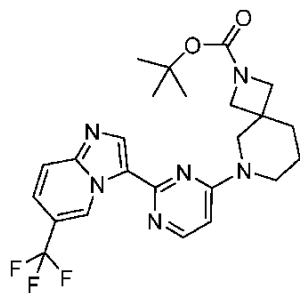
I-386

30

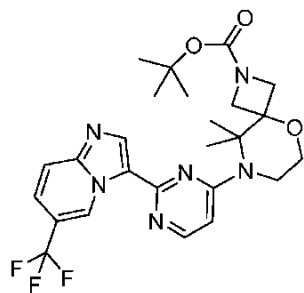
40

50

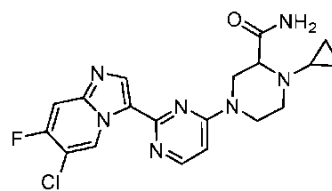
【表 1 - 3 3】



I-387

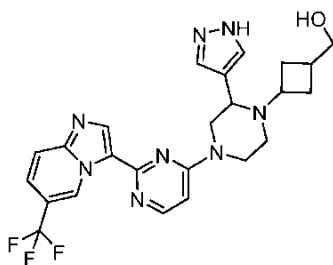


I-388

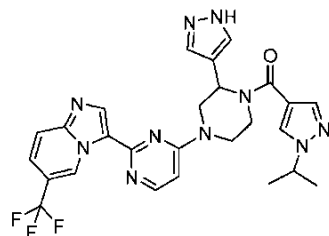


I-389

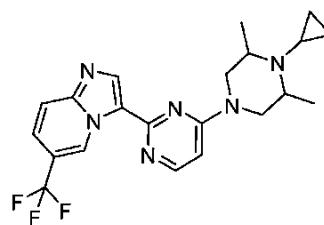
10



I-390

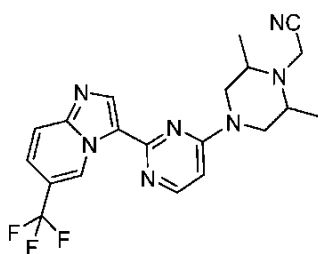


I-391

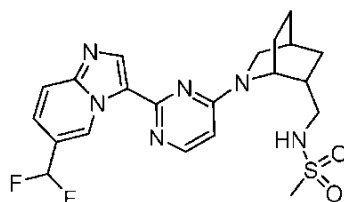


I-392

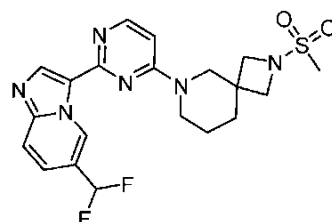
20



I-393

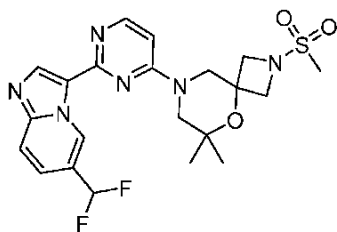


I-394

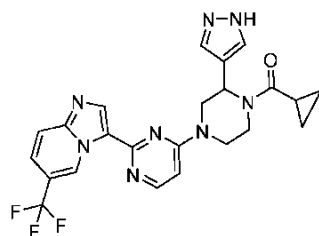


I-395

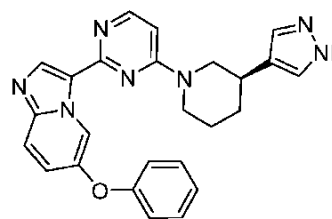
30



I-396



I-397

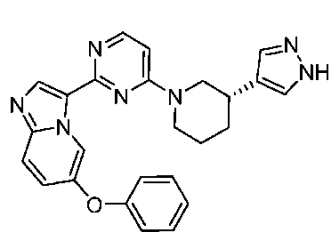
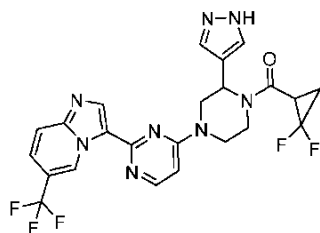
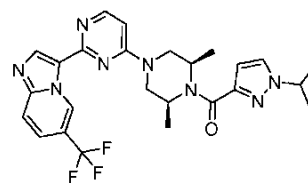
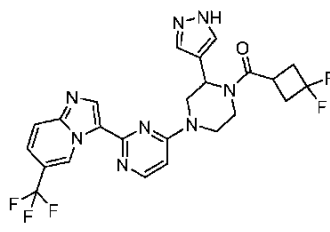
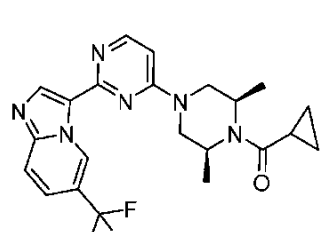
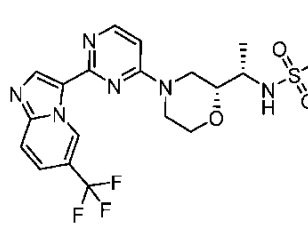
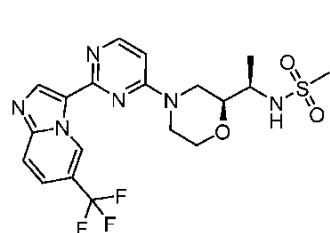
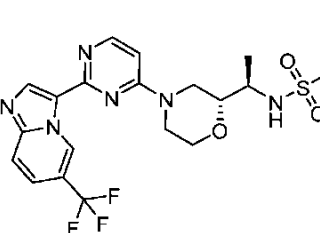
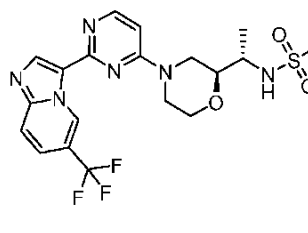
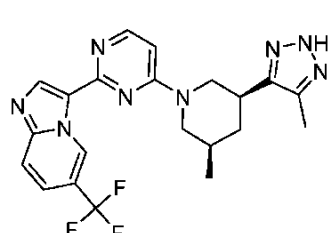
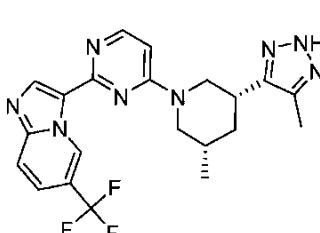
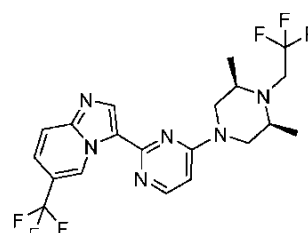


I-398

40

50

【表 1 - 3 4】

**I-399****I-400****I-401****I-402****I-403****I-404****I-405****I-406****I-407****I-408****I-409****I-410**

10

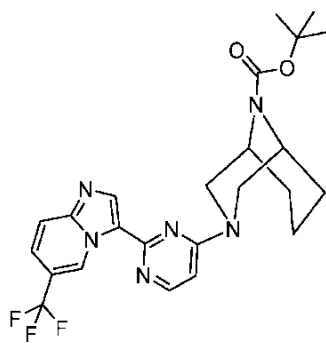
20

30

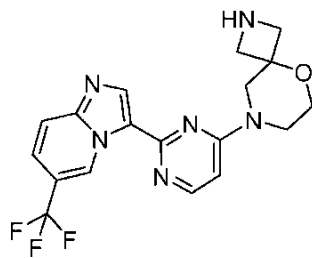
40

50

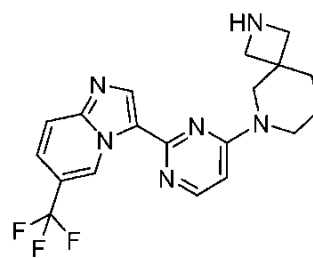
【表 1 - 3 5】



I-411

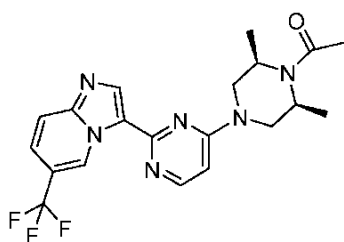


I-412

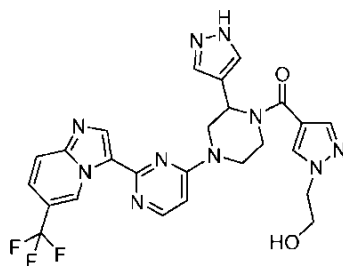


I-413

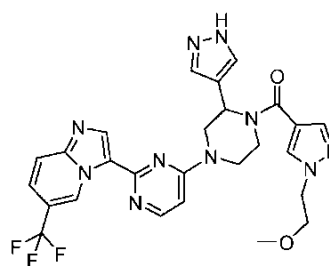
10



I-414

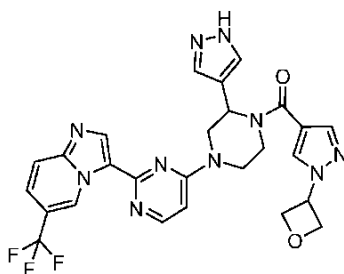


I-415

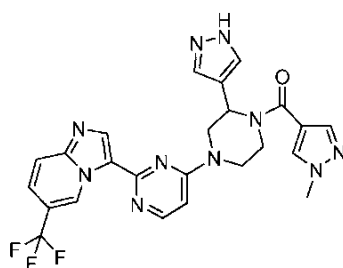


I-416

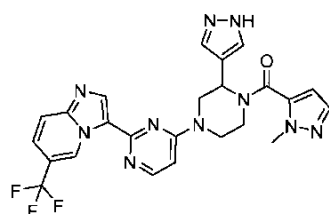
20



I-417



I-418



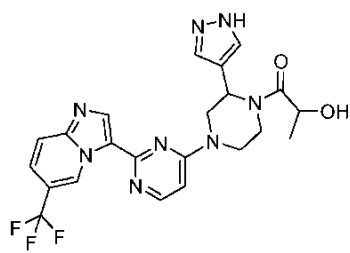
I-419

30

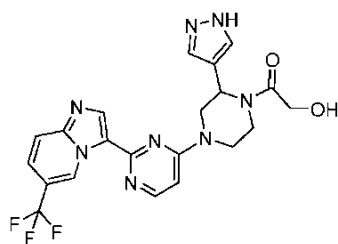
40

50

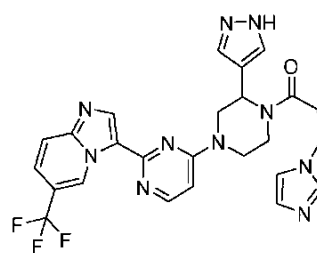
【表 1 - 3 6】



I-420

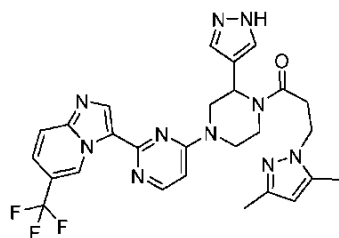


I-421

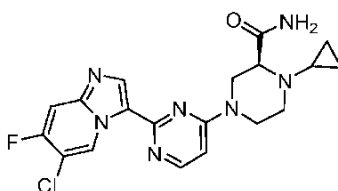


I-422

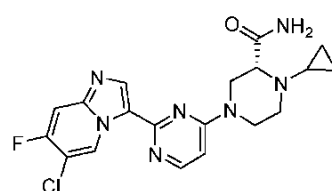
10



I-423

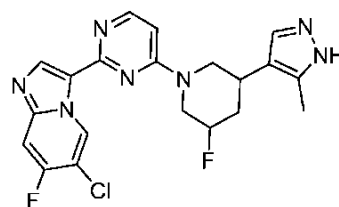


I-424

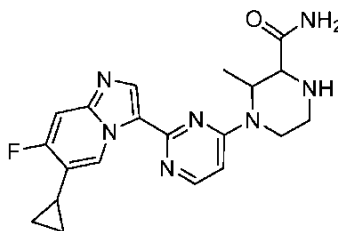


I-425

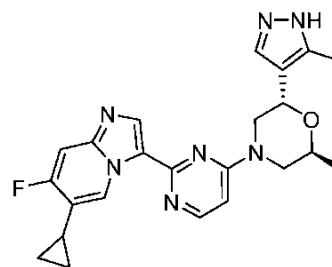
20



I-426

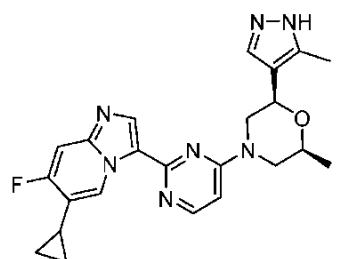


I-427



I-428

30

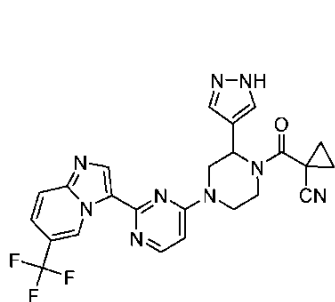


I-429

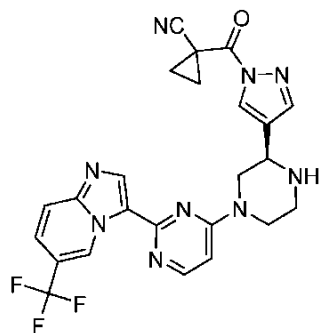
40

50

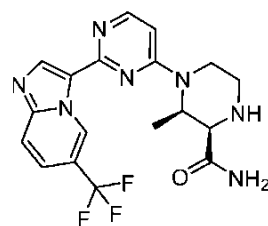
【表 1 - 3 7】



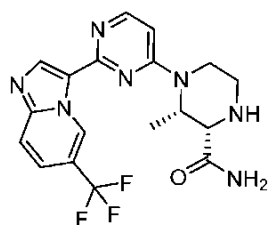
I-432



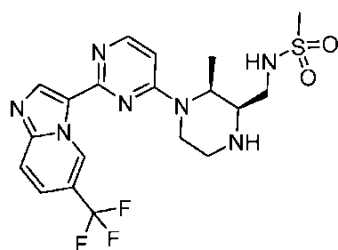
I-433



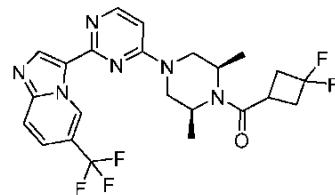
I-434



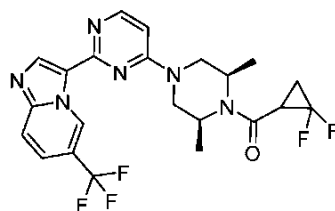
I-435



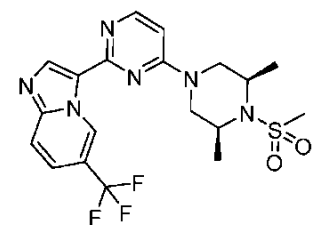
I-436



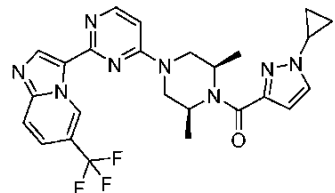
I-437



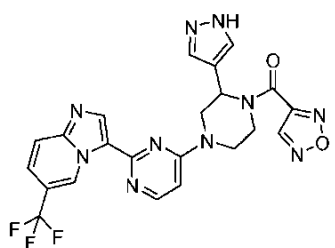
I-438



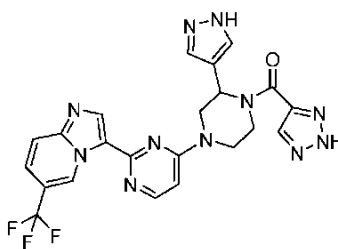
I-439



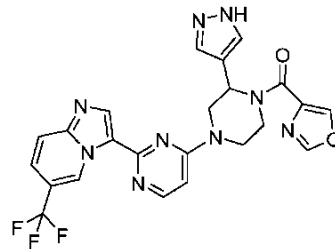
I-440



I-441



I-442



I-443

10

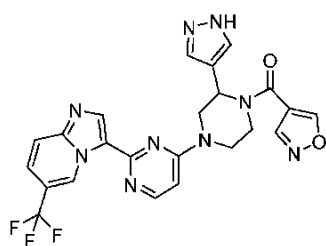
20

30

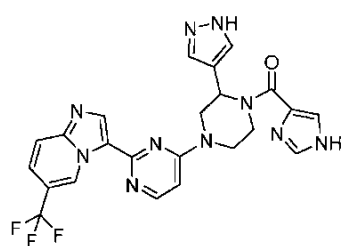
40

50

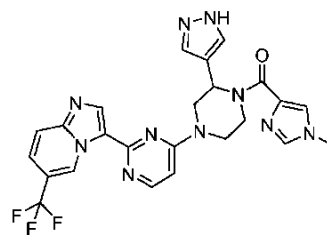
【表 1 - 3 8】



I-444

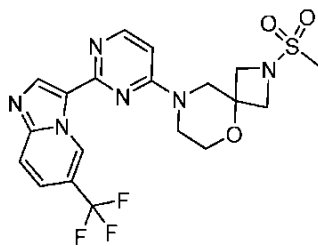


I-445

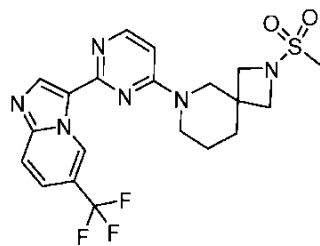


I-446

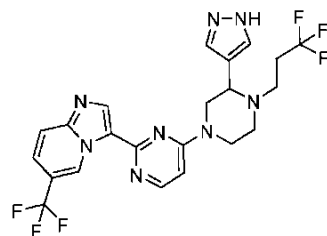
10



I-447

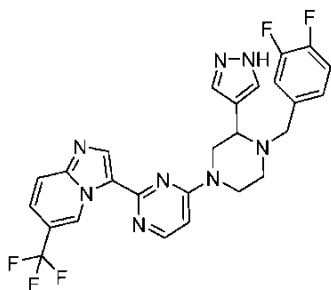


I-448

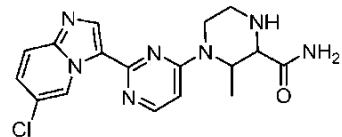


I-449

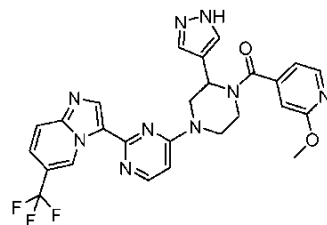
20



I-450

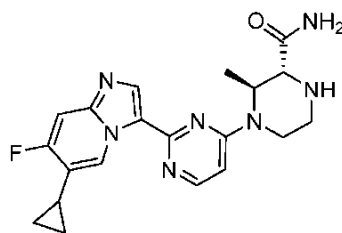


I-451

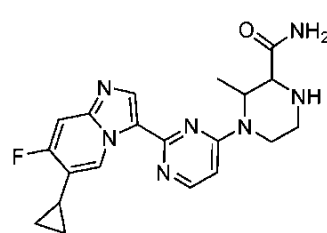


I-452

30



I-454

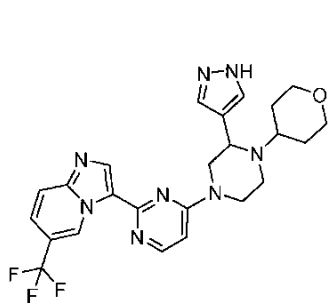


I-455

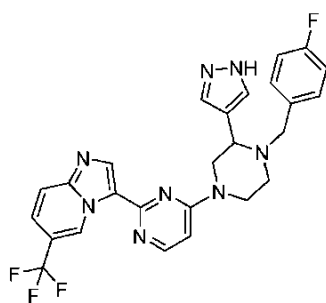
40

50

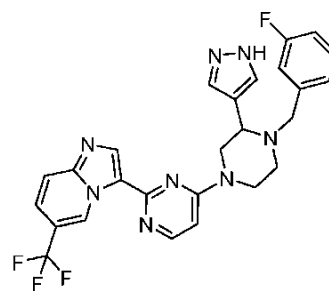
【表 1 - 3 9】



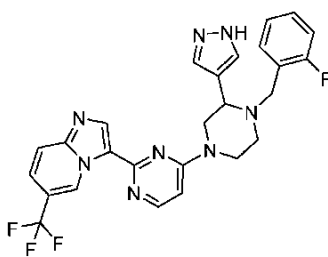
I-456



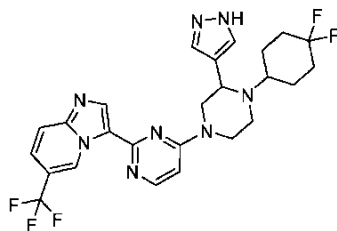
I-457



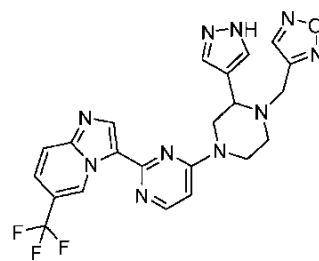
I-458



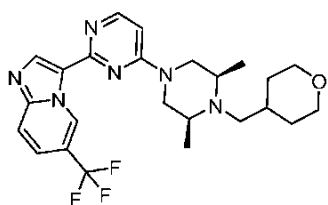
I-459



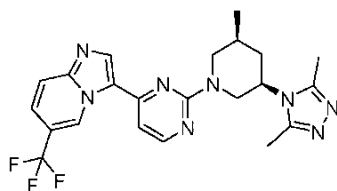
I-460



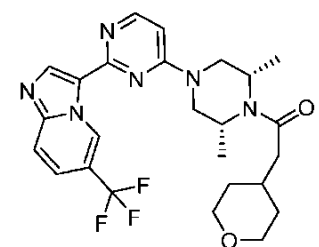
I-461



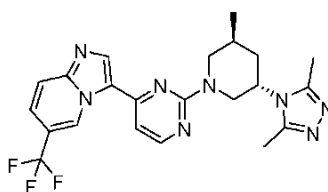
I-462



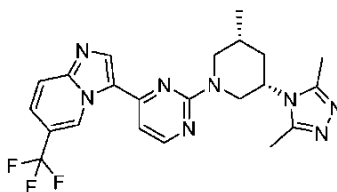
I-463



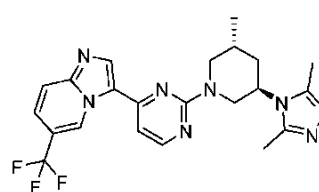
I-464



I-465



I-466



I-467

10

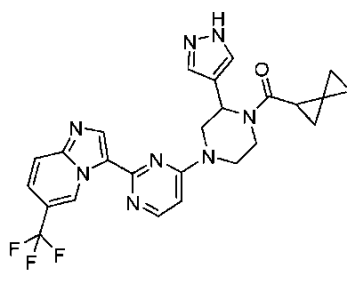
20

30

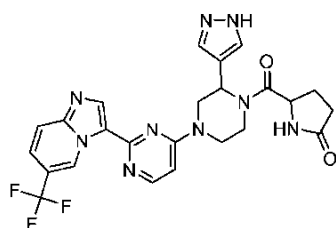
40

50

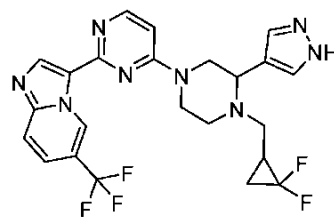
【表 1 - 40】



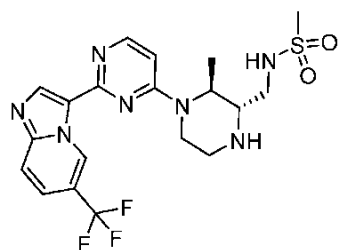
I-468



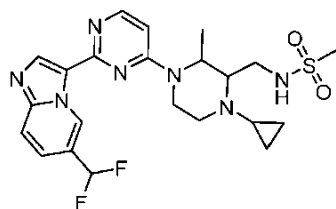
I-469



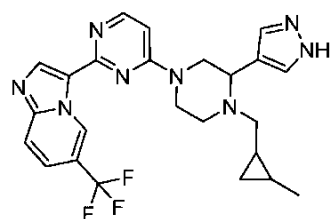
I-470



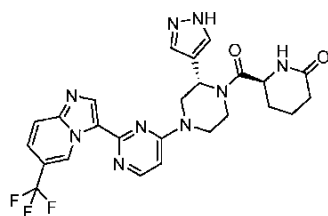
I-471



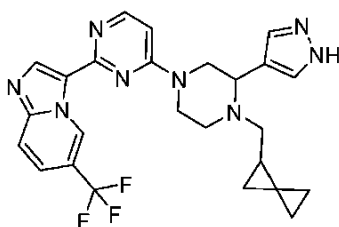
I-472



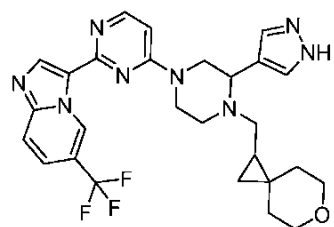
I-473



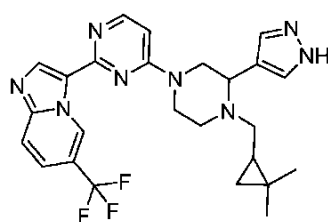
I-474



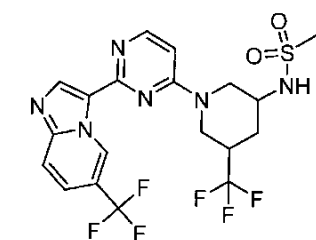
I-475



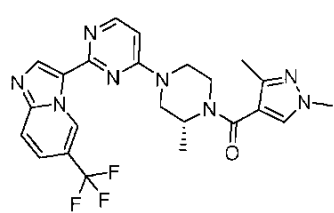
I-476



I-477



I-478



I-479

10

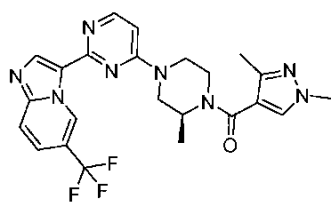
20

30

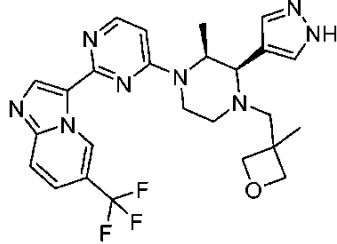
40

50

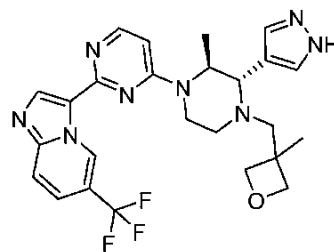
【表 1 - 4 1】



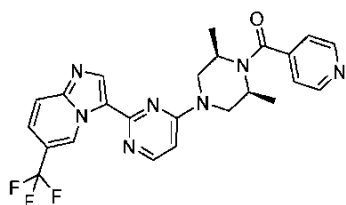
I-480



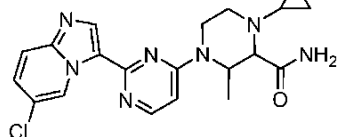
I-481



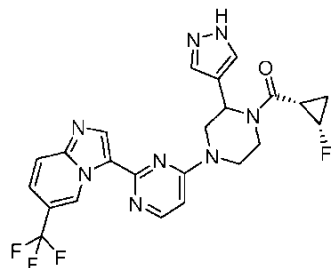
I-482



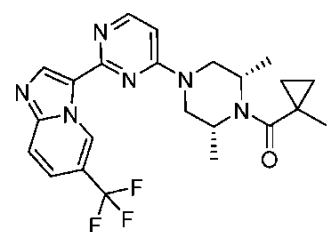
I-483



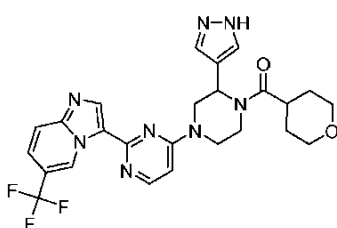
I-484



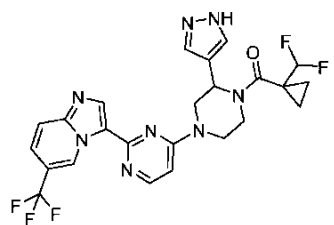
I-485



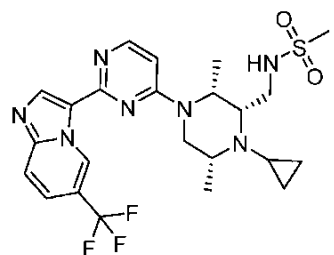
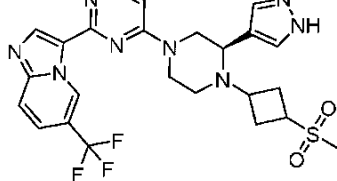
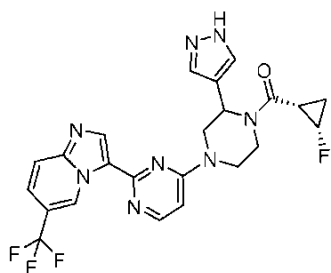
I-486



I-487



I-488



10

20

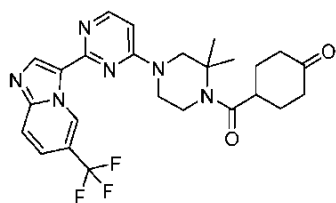
30

40

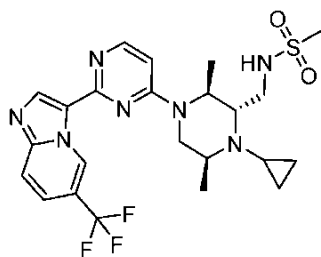
50

【表 1 - 4 2】

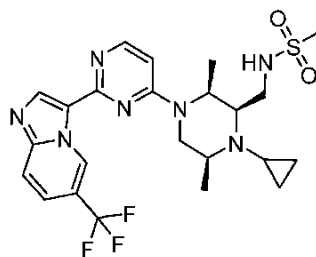
I-489



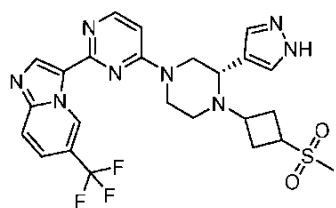
I-490



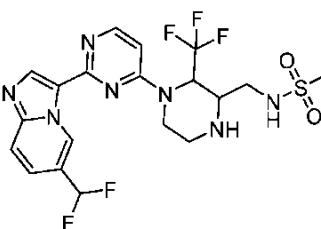
I-491



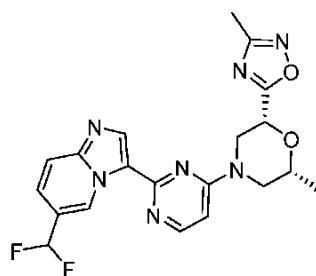
I-492



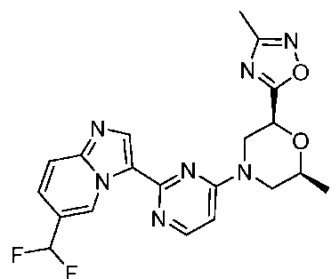
I-493



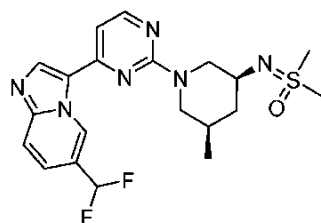
I-494



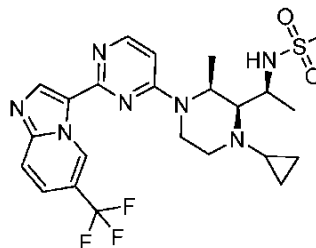
I-495



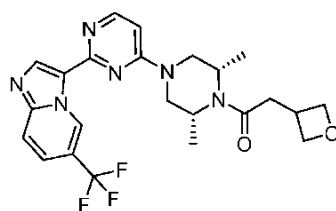
I-496



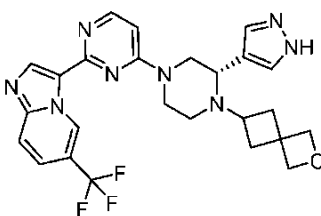
I-497



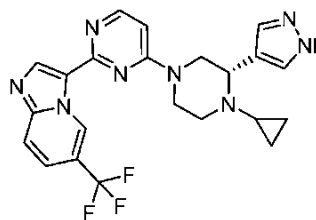
I-498



I-499



I-500



10

20

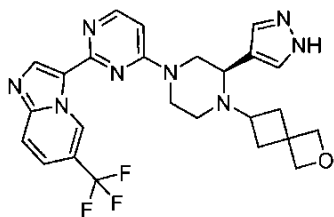
30

40

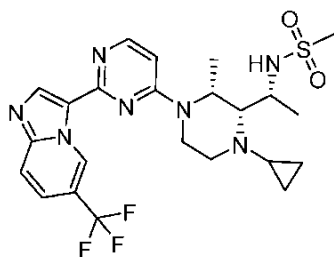
50

【表 1 - 4 3】

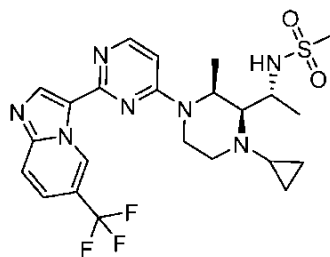
I-501



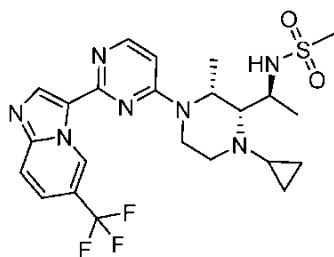
I-502



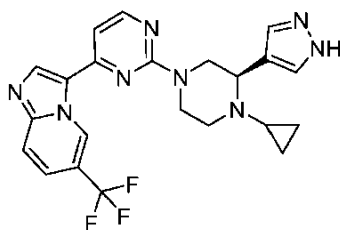
I-503



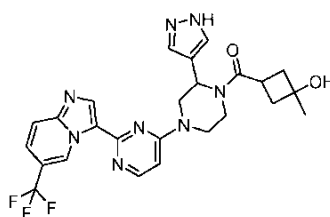
I-504



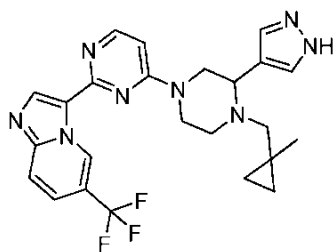
I-505



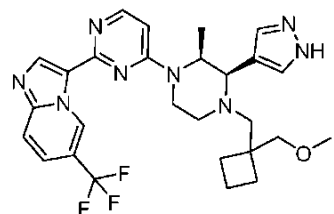
I-506



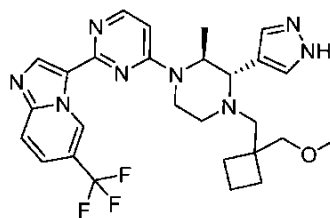
I-507



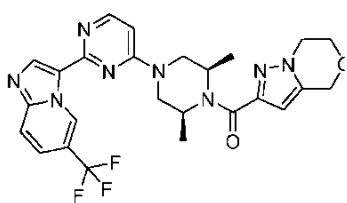
I-508



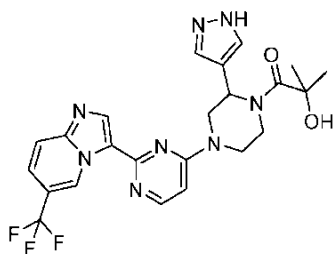
I-509



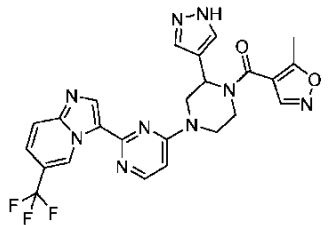
I-510



I-511



I-512



10

20

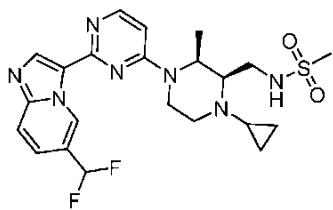
30

40

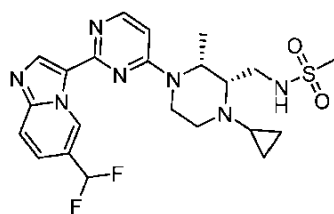
50

【表 1 - 4 4】

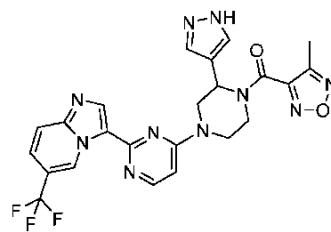
I-513



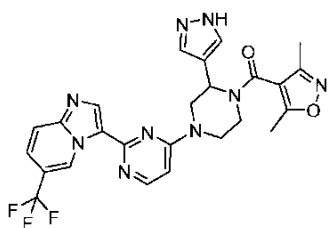
I-514



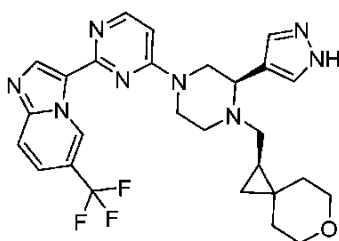
I-515



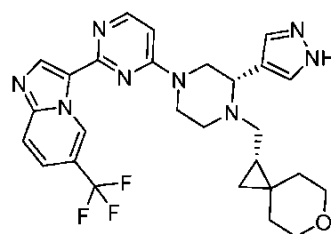
I-516



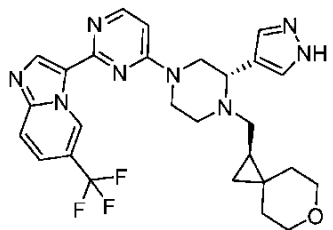
I-517



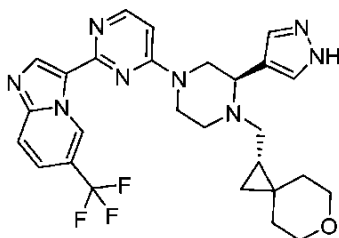
I-518



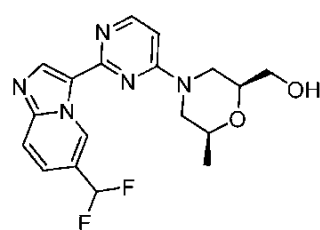
I-519



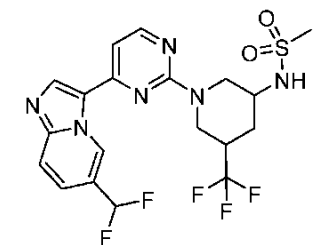
I-520



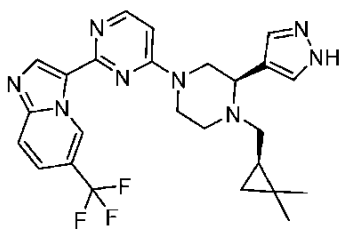
I-521



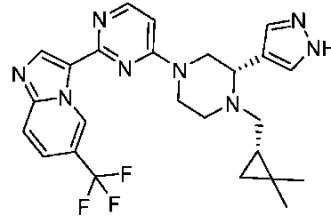
I-522



I-523



I-524



I-525



I-526



I-527



10

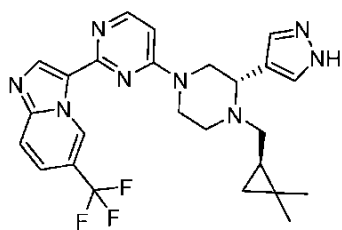
20

30

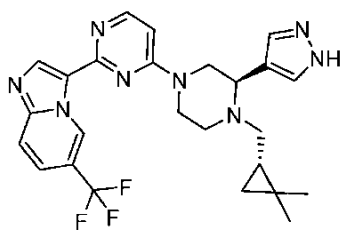
40

50

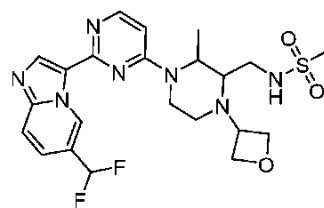
【表 1 - 4 5】



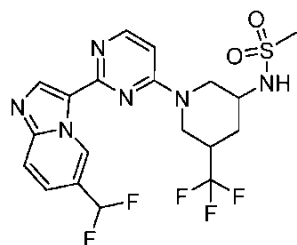
I-528



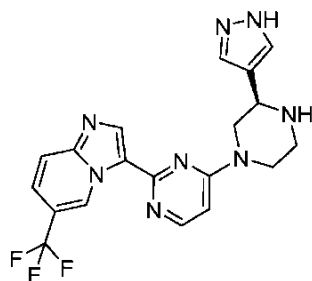
I-529



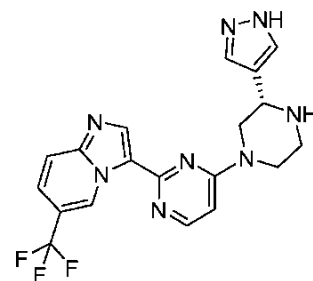
I-530



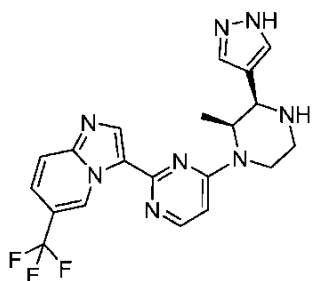
I-531



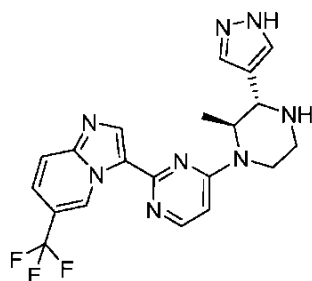
I-532



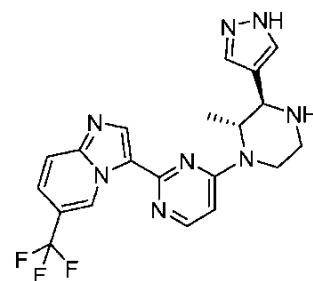
I-533



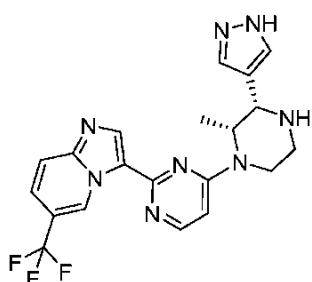
I-534



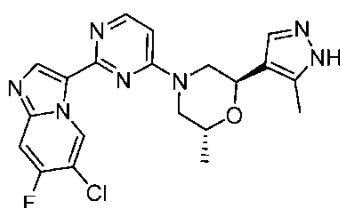
I-535



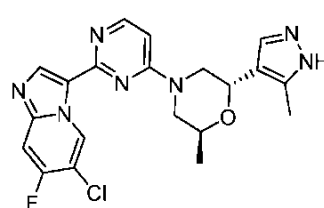
I-536



I-537



I-538



I-539

10

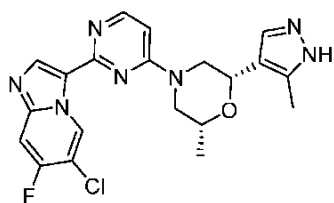
20

30

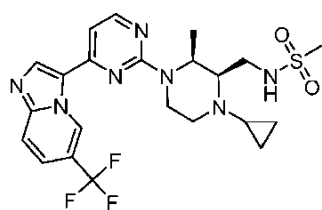
40

50

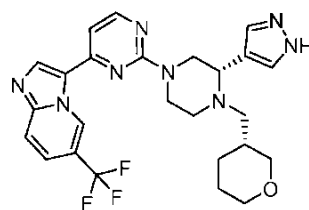
【表 1 - 4 6】



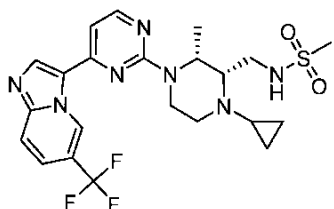
I-540



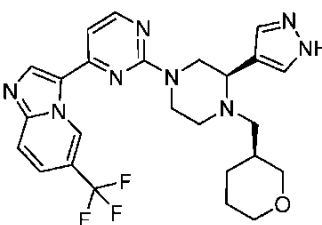
I-541



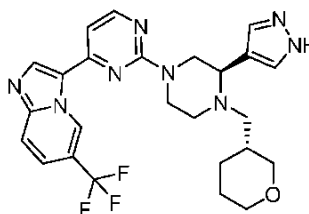
I-542



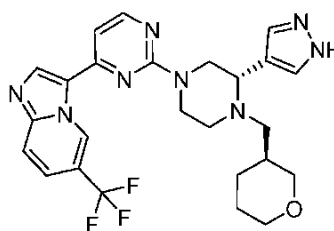
I-543



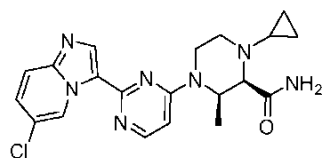
I-544



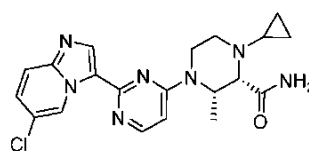
I-545



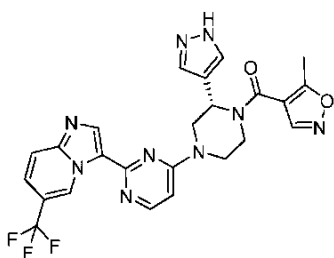
I-546



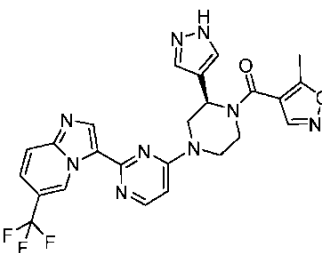
I-547



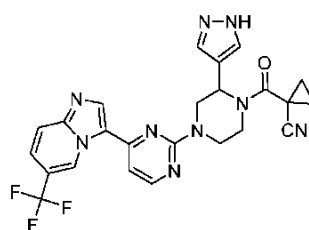
I-548



I-549



I-550



I-551

10

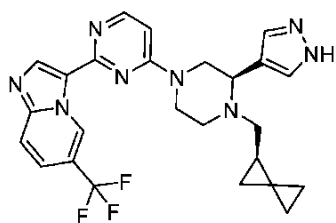
20

30

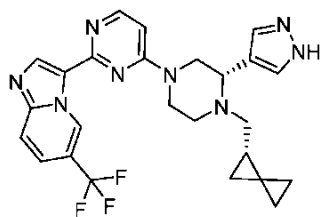
40

50

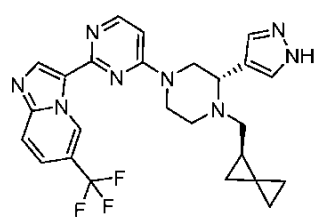
【表 1 - 4 7】



I-552

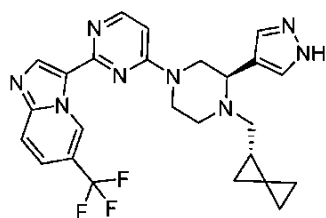


I-553

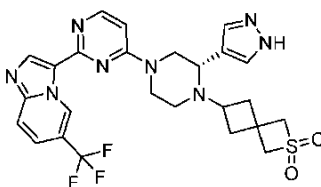


I-554

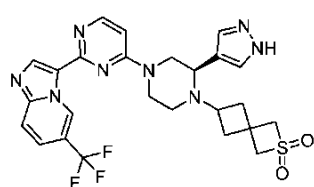
10



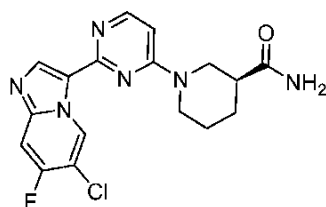
I-555



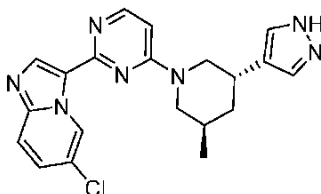
I-556



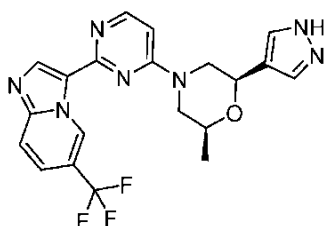
I-557



I-558

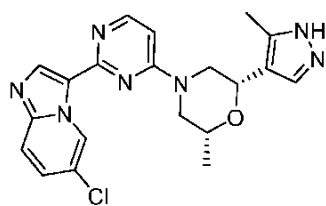


I-559

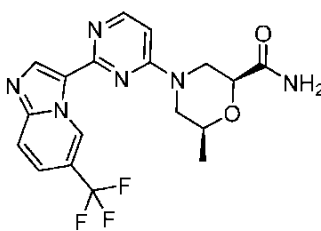


I-560

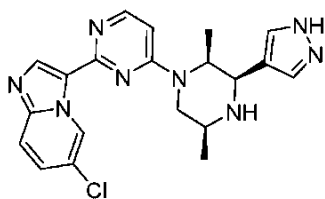
20



I-561



I-562



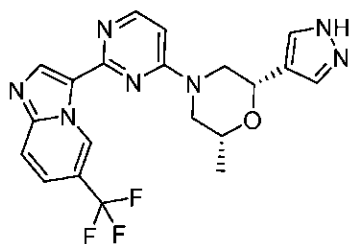
I-563

30

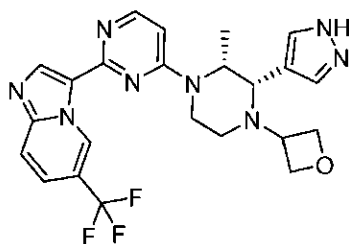
40

50

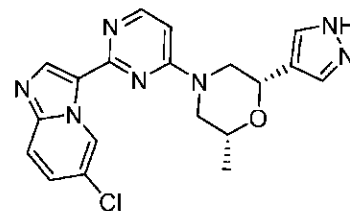
【表 1 - 4 8】



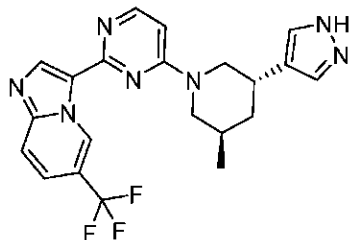
I-564



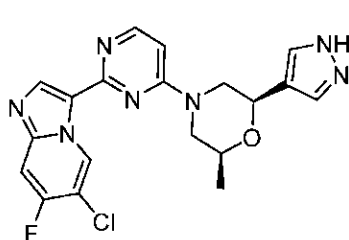
I-565



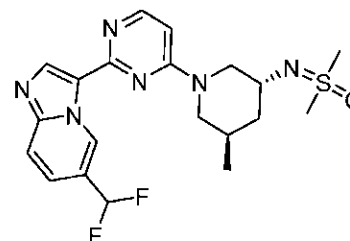
I-566



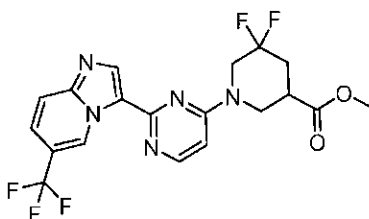
I-567



I-568



I-569



I-570

【0144】

いくつかの実施形態において、本発明は、上の表 1 に示されている化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0145】

特定の実施形態において、本発明は、GCN2 および阻害剤を含む複合体を提供する。

4. 本化合物を得る一般的な方法：

【0146】

本発明の化合物は、一般に、類似化合物に関する当業者に公知の合成法および／または半合成法により、ならびに本明細書における実施例に詳細に記載されている方法により調製または単離することができる。

【0147】

以下のスキームにおいて、特定の保護基（「PG」）、脱離基（「LG」）または変換条件が図示されている場合、当業者は、他の保護基、脱離基および変換条件もやはり好適であり、企図されることを理解しているであろう。このような基および変換は、それらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれている、March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure、M. B. Smith および J. March、第 5 版、John Wiley & Sons、2001 年、Comprehensive Organic Transformations、R. C. Larock、第 2 版、John Wiley & Sons、1999 年、および Protecting Groups in Organic Synthesis、T. W. Greene and P. G. M.

Wuts、第3版、John Wiley & Sons、1999年に詳細に記載されている。

【0148】

本明細書で使用する場合、語句「脱離基」(LG)には、以下に限定されないが、ハロゲン(例えば、フッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物)、スルホネート(例えばメシレート、トシレート、ベンゼンスルホネート、ブロシレート、ニシレート、トリフレート)、ジアゾニウムなどが含まれる。

【0149】

本明細書で使用する場合、語句「酸素保護基」には、例えば、カルボニル保護基、ヒドロキシル保護基などが含まれる。ヒドロキシル保護基は、当技術分野で周知であり、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Protecting Groups in Organic Synthesis、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons、1999年に詳細に記載されているものを含む。好適なヒドロキシル保護基の例には、以下に限定されないが、エステル、アリルエーテル、エーテル、シリルエーテル、アルキルエーテル、アリーラルキルエーテルおよびアルコキシアリルエーテルが含まれる。このようなエステルの例には、ギ酸エステル、酢酸エステル、炭酸エステルおよびスルホン酸エステルが含まれる。具体例には、ギ酸エステル、ベンゾイルギ酸エステル、クロロ酢酸エステル、トリフルオロ酢酸エステル、メトキシ酢酸エステル、トリフェニルメトキシ酢酸エステル、p-クロロフェノキシ酢酸エステル、3-フェニルプロピオン酸エステル、4-オキソペンタン酸エステル、4,4-(エチレンジチオ)ペンタン酸エステル、ピバル酸エステル(トリメチルアセチル)、クロトン酸エステル、4-メトキシクロトン酸エステル、安息香酸エステル、p-ベニル安息香酸エステル(p-benyl benzoate)、2,4,6-トリメチル安息香酸エステル、炭酸エステル(メチル、9-フルオレニルメチル、エチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、2-(フェニルスルホニル)エチル、ビニル、アリルおよびp-ニトロベンジルなど)が含まれる。このようなシリルエーテルの例には、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリルおよび他のトリアルキルシリルエーテルが含まれる。アルキルエーテルには、メチル、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、トリチル、t-ブチル、アリルおよびアリルオキシカルボニルエーテルまたは誘導体が含まれる。アルコキシアリルエーテルには、メトキシメチル、メチルチオメチル、(2-メトキシエトキシ)メチル、ベンジルオキシメチル、ベーター(トリメチルシリル)エトキシメチルおよびテトラヒドロピラニルエーテルなどのアセタールが含まれる。アリーラルアルキルエーテルの例には、ベンジル、p-メトキシベンジル(MPM)、3,4-ジメトキシベンジル、O-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、ならびに2-および4-ピコリルが含まれる。

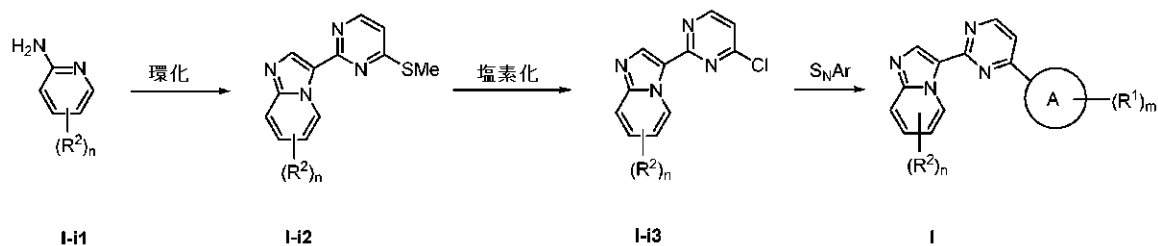
【0150】

アミノ保護基は、当技術分野で周知であり、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、Protecting Groups in Organic Synthesis、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、第3版、John Wiley & Sons、1999年に詳細に記載されているものを含む。好適なアミノ保護基には、以下に限定されないが、アラルキルアミン、カルバメート、環式イミド、アリルアミン、アミドなどが含まれる。このような基の例には、t-ブチルオキシカルボニル(BOC)、エチルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニル、トリクロロエチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル(Alloc)、ベンジルオキソカルボニル(CBZ)、アリル、フタルイミド、ベンジル(Bn)、フルオレニルメチルカルボニル(Fmoc)、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フェニルアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイルなどが含まれる。

【0151】

スキーム 1: 環 B が、2 位から二環式コアに結合しているピリミジンであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であり、 p が 1 であり、そして q が 1 である、式 I の化合物の調製のための一般スキーム。

【化 4 4 9】



10

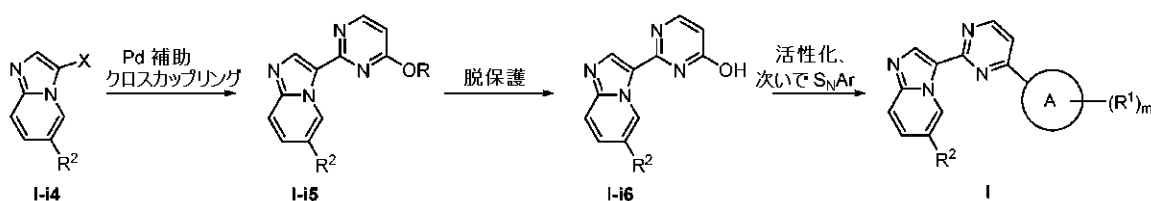
【0 1 5 2】

上記スキーム 1 において、環 A、 R^1 、 R^2 、 m および n の各々は、上記および下記、ならびに本明細書中に記載されるクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 5 3】

スキーム 2: 環 B が、2 位から二環式コアに結合しているピリミジンであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であり、 n が 1 であり、 p が 1 であり、そして q が 1 である、式 I の化合物の調製のための一般スキーム。

【化 4 5 0】



20

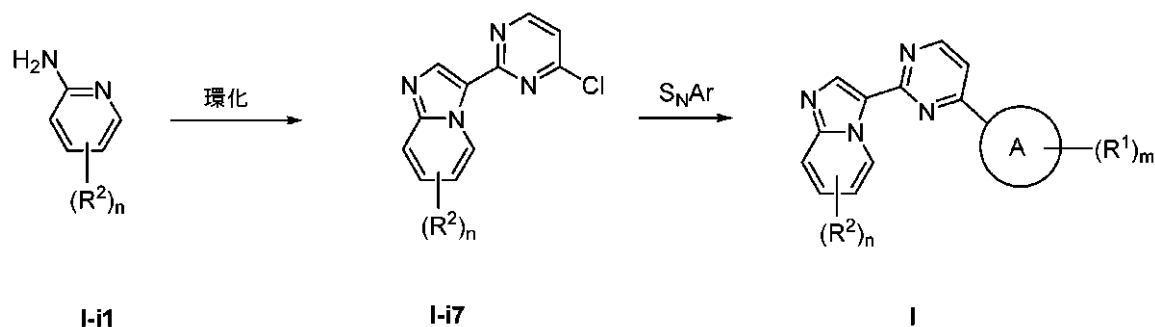
【0 1 5 4】

上記スキーム 2 において、環 A、 R^1 、 R^2 、および m の各々は、上記および下記、ならびに本明細書中に記載されるクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0 1 5 5】

スキーム 3: 環 B が、2 位から二環式コアに結合しているピリミジンであり、 R^3 が水素であり、 R^4 が水素であり、 p が 1 であり、そして q が 1 である、式 I の化合物の調製のための一般スキーム。

【化 4 5 1】



40

【0 1 5 6】

上記スキーム 3 において、環 A、 R^1 、 R^2 、 m および n の各々は、上記および下記、ならびに本明細書中に記載されるクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

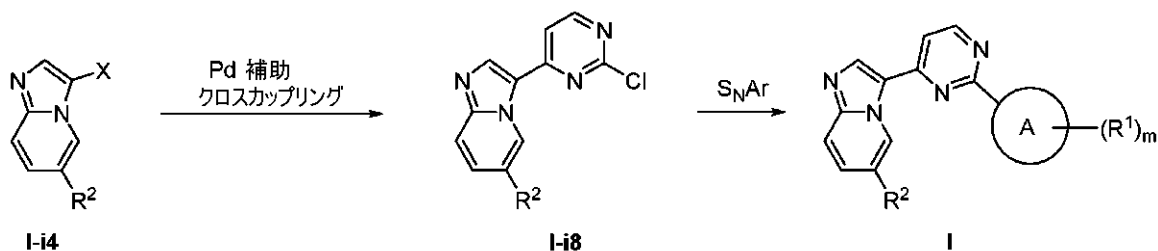
【0 1 5 7】

スキーム 4: 環 B が、4 位から二環式コアに結合しているピリミジンであり、 R^3 が

50

水素であり、 R^4 が水素であり、 n が 1 であり、 p が 1 であり、そして q が 1 である、式 I の化合物の調製のための一般スキーム。

【化 4 5 2】



10

【0158】

上記スキーム 4 において、環 A、 R^1 、 R^2 、および m の各々は、上記および下記、ならびに本明細書中に記載されるクラスおよびサブクラスで定義されるとおりである。

【0159】

当業者は、式 I の化合物が、1 つまたはそれより多くの立体中心を含み得、そしてラセミ体またはジアステレオマー混合物として存在し得ることを、理解する。当業者また、これらの化合物の立体富化された異性体または立体的に純粋な異性体を得るために異性体を分離するための、当該分野において公知である多数の方法が存在することを理解し、これらの方法としては、HPLC、キラル HPLC、ジアステレオマー塩の分別晶出、反応速度論的酵素解析（例えば、真菌、細菌、または動物由来のリパーゼまたはエステラーゼによる）、およびエナンチオ富化された試薬を使用する共有結合ジアステレオマー誘導体の形成が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0160】

当業者は、脂肪族基、アルコール、カルボン酸、エステル、アミド、アルデヒド、ハロゲンおよびニトリルなどの、本発明の化合物中に存在する様々な官能基が、以下に限定されないが、還元、酸化、エステル化、加水分解、部分酸化、部分還元、ハロゲン化、脱水、部分水合および水合を含めた、当該分野で周知の技法により相互変換され得ることを認識しているであろう。その全体が参照により本明細書に組み込まれている「March's Advanced Organic Chemistry」、第 5 版、編：Smith, M. B. および March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 年。このような相互変換は、上述の技法の 1 つまたはそれより多くを必要とすることがあり、本発明の化合物を合成するためのある種の方法が例示において以下に記載されている。

30

5. 使用、製剤化および投与

a. 薬学的に受容可能な組成物

【0161】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な誘導体、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む組成物を提供する。本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者において、測定可能な程度に、GCN2 プロテインキナーゼまたはその変異体を阻害するのに有効となるものである。ある種の実施形態において、本発明の組成物中の化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者において、測定可能な程度に、GCN2 プロテインキナーゼまたはその変異体を阻害するのに有効となるものである。ある種の実施形態において、本発明の組成物は、このような組成物を必要としている患者に投与するために製剤化される。いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、患者に経口投与するために製剤化される。

40

【0162】

用語「患者」とは、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【0163】

50

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクル」とは、共に製剤化される、本化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバントまたはビヒクルを指す。本発明の組成物中で使用することができる、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルには、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など）、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースをベースとする物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

【0164】

「薬学的に受容可能な誘導体」は、レシipientに投与すると、本発明の化合物、または阻害活性代謝産物またはその残留物を直接または間接的のどちらか一方で、供給することが可能な、本発明の化合物の非毒性塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体のいずれかを意味する。

【0165】

本明細書で使用する場合、用語「阻害活性代謝産物またはその残留物」は、代謝産物またはその残留物もまた、GCN2プロテインキナーゼまたはその変異体の阻害剤であることを意味する。

【0166】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸により、経鼻により、頬により、経膈により、または埋め込まれたレザーバーを介して投与することができる。用語「非経口的」には、本明細書で使用する場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝臓内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技法が含まれる。好ましくは、本組成物は、経口的に、腹腔内にまたは静脈内に投与される。本発明の組成物の滅菌注射可能な形態は、水性または油性の懸濁液剤とすることができる。これらの懸濁液剤は、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技法に従い、製剤化することができる。滅菌注射調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液剤として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液剤または懸濁液剤とすることもできる。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発油が、溶媒または懸濁媒体として、慣用的に使用される。

【0167】

この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を用いてよい。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、とりわけポリオキシエチル化型のオリーブ油またはヒマシ油などの、天然の薬学的に受容可能な油と同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液剤はまた、エマルション剤および懸濁液剤を含む、薬学的に受容可能な剤形の製剤化に一般に使用される、カルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤などの、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有してもよい。薬学的に受容可能な固体、液体または他の剤形の製造において一般に使用される、Tweens、Spansおよび他の乳化剤、または生体利用率の向上剤などの、他の一般に使用される界面活性剤もまた、製剤化の目的で使用する事ができる。

【0168】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、以下に限定されないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液剤または溶液剤を含めた、任意の経口的に許容される剤形で、経口により投与することができる。経口使用向けの錠剤の場合、一般に使用されるキャリアには、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤もま

10

20

30

40

50

た、通常、加えられる。カプセル剤形態での経口投与の場合、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁液剤が経口使用に必要な場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と一緒にされる。所望の場合、ある種の甘味剤、着香剤または着色剤も添加されてもよい。

【0169】

代替的に、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、直腸投与向けの坐剤の形態で投与されてもよい。これらは、薬剤を、室温では固体であるが、直腸温度では液体となり、したがって、直腸で溶融して薬物を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。このような物質には、カカオ脂、ビーワックスおよびポリエチレングリコールが含まれる。

10

【0170】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、とりわけ、処置の標的が、眼、皮膚または腸管下部の疾患を含めた、局所施用により容易に接近可能な領域または器官を含む場合、局所的に投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの領域または器官の各々向けに容易に調製される。

【0171】

腸管下部向けの局所施用は、直腸の坐剤製剤（上を参照されたい）または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチ剤もまた、使用されてもよい。

【0172】

局所施用の場合、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1つまたは複数のキャリア中に懸濁または溶解された活性構成成分を含有する好適な軟膏剤で製剤化されてもよい。本発明の化合物の局所投与向けキャリアには、以下に限定されないが、鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が含まれる。代替的に、提供される薬学的に受容可能な組成物は、1種または複数の薬学的に受容可能なキャリアに懸濁または溶解した活性構成成分を含有する、好適なローション剤またはクリーム剤で製剤化され得る。好適なキャリアには、以下に限定されないが、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

20

【0173】

眼用途の場合、提供される薬学的に受容可能な組成物は、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中のマイクロ化懸濁液剤として、または好ましくは、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤を含むかまたは含まない、等張性のpH調整した滅菌生理食塩水中の溶液剤として製剤化されてもよい。代替的に、眼用途の場合、薬学的に受容可能な組成物は、ワセリンなどの軟膏剤中で製剤化されてもよい。

30

【0174】

本発明の薬学的に受容可能な組成物はまた、経鼻用エアゾールまたは吸入によって投与されてもよい。このような組成物は、医薬製剤の技術分野で周知の技法に準拠して調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、生体利用率を向上させるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の慣用的な可溶化剤もしくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液剤として調製されてもよい。

40

【0175】

最も好ましくは、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、経口投与向けに製剤化される。このような製剤は、食物と共に、または食物なしに投与されてもよい。いくつかの実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物なしに投与される。他の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物と一緒に投与される。

【0176】

単一剤形の組成物を生成するためにキャリア物質と一緒にされ得る、本発明の化合物の量は、処置される宿主、投与の特定の様式に応じて様々となる。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間となる阻害剤の投与量が、これら

50

の組成物を服用する患者に投与され得るよう製剤化されるべきである。

【0177】

任意の特定の患者のための具体的な投与量および処置レジメンは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物組合せ、ならびに処置を行う医師の判断および処置を受ける特定の疾患の重症度を含めた、様々な因子に依存することもやはり理解されるべきである。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存するであろう。

b. 化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用

【0178】

本明細書に記載されている化合物および組成物は、GCN2プロテインキナーゼ活性の阻害に、一般に有用である。

【0179】

この発明において利用される化合物の、GCN2、またはその変異体の阻害剤としての活性は、*in vitro*、*in vivo*または細胞株内で、アッセイされ得る。*in vitro*アッセイとして、活性化したGCN2、またはその変異体のリン酸化活性および／もしくはその後の機能的結果、またはATPase活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。代替の*in vitro*アッセイによって、阻害剤がGCN2に結合する能力が定量される。阻害剤の結合は、結合前の阻害剤を放射性標識し、阻害剤／GCN2複合体を単離し、結合した放射性標識の量を決定することによって、測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、新規阻害剤が、公知の放射性リガンドに結合したGCN2と共にインキュベートされる競合実験を行うことによって決定され得る。この発明において、GCN2またはその変異体の阻害剤として利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に記載されている。

【0180】

本明細書で使用する場合、用語「処置 (treatment)」、「処置する (treat)」および「処置すること (treating)」とは、本明細書に記載されているような疾患もしくは障害、または1つもしくは複数のそれらの症状を逆転させる、軽減する、それらの発症を遅延させる、またはそれらの進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態において、処置は、1つまたは複数の症状が発症した後に、行われてもよい。他の実施形態において、処置は、症状の非存在下で行われてもよい。例えば、処置は、症状の発症前に、感受性の高い個体に行われてもよい（例えば、症状歴に照らし合わせて、および／または遺伝的もしくは他の感受性因子に照らし合わせて）。処置はまた、症状が治癒した後に、例えば、その再発を予防または遅延させるために、継続されてもよい。

【0181】

提供された化合物は、1つまたはそれより多くのGCN2の阻害剤であり、したがって、GCN2の活性に関連する1つまたは複数の障害を処置するのに有用である。したがって、ある種の実施形態において、本発明は、GCN2媒介性障害を処置するための方法であって、それを必要とする患者に本発明の化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0182】

本明細書で使用する場合、用語「GCN2媒介性」障害、疾患および／または状態は、本明細書で使用する場合、GCN2またはその変異体がある役割を果たすことが既知である、任意の疾患または他の悪化性状態を意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、GCN2またはその変異体がある役割を果たすことが既知である、1つまたは複数の疾患を処置するまたはその重症度を軽減することに関する。

【0183】

いくつかの実施形態において、本発明は、1つまたはそれより多くの障害、疾患、および／または状態を処置するための方法を提供し、ここでこの障害、疾患、または状態は、炎症状態、免疫学的状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓症状態、がん、感染、神経変性疾患、変性疾患、神経炎症疾患、心血管疾患、および代謝状態から

10

20

30

40

50

なる群より選択される。

【0184】

いくつかの実施形態において、処置されるべきがんは、固形腫瘍、または血液および免疫系の腫瘍である。

【0185】

いくつかの実施形態において、このがんは固形腫瘍であり、ここでこの固形腫瘍は、上皮、膀胱、胃、腎臓、頭頸部、食道、子宮頸部、甲状腺、腸管、肝臓、脳、前立腺、泌尿生殖路、リンパ系、胃、喉頭、骨（軟骨肉腫およびユーイング肉腫が挙げられる）、生殖細胞（胎児組織腫瘍が挙げられる）、および／または肺の腫瘍の群、単球性白血病、肺腺癌、小細胞肺癌、膵臓がん、グリア芽細胞腫、神経線維腫、血管肉腫、乳癌および／または悪性黒色腫（*maligna melanoma*）の群を起源とする。

10

【0186】

いくつかの実施形態において、自己免疫状態は、関節リウマチ、全身性ループス、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群または移植器官拒絶である。

【0187】

いくつかの実施形態において、代謝状態は糖尿病である。

【0188】

いくつかの実施形態において、変性疾患は骨関節症である。

【0189】

いくつかの実施形態において、炎症状態は、喘息、炎症性腸疾患、または巨細胞関節炎（*giant cell arteritis*）である。

20

【0190】

いくつかの実施形態において、心血管疾患は虚血傷害である。

【0191】

いくつかの実施形態において、神経変性疾患は、アルツハイマー病、ダウン症候群、アミロイドーシスを伴う遺伝性大脳出血ーオランダ型、脳のアミロイドアンギオパチー、クロイツフェルトーヤコブ病、前頭側頭型痴呆、ハンチントン病、またはパーキンソン病である。

【0192】

いくつかの実施形態において、感染は、リーシュマニア、マイコバクテリア（らい菌（*M. leprae*）、結核菌（*M. tuberculosis*）および／もしくは*M. avium*）が挙げられる）、マラリア原虫、ヒト免疫不全ウイルス、エプスタインーバーウイルス、単純ヘルペスウイルス、あるいはC型肝炎ウイルスにより引き起こされる。

30

【0193】

さらに、本発明は、炎症状態、免疫学的状態、自己免疫状態、アレルギー状態、リウマチ状態、血栓症状態、がん、感染、神経変性疾患、変性疾患、神経炎症疾患、心血管疾患、または代謝状態の処置のための医薬の調製のための、本明細書中の定義による化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、またはその水和物もしくは溶媒和物の使用を提供する。

40

c. 併用療法

【0194】

処置される特定の状態、または疾患に依存して、その状態を処置するために通常投与される追加の治療剤を、この発明の化合物および組成物と組み合わせて投与することができる。本明細書において使用する場合、特定の疾患、または状態を処置するために通常投与される追加の治療剤は、「処置される疾患、または状態のために適切である」として公知である。

【0195】

いくつかの実施形態において、本発明は、開示されている疾患または状態を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量の本明細書において開示されている化合物

50

またはその薬学的に受容可能な塩を投与するステップ、および本明細書に記載されているものなどの、有効量の1種または複数の追加の治療剤を同時にまたは逐次に共投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態において、本方法は、1種の追加の治療剤を共投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、本方法は、2種の追加の治療剤を共投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、開示化合物および追加の治療剤（単数または複数）を組み合わせると、相乗的に作用する。

【0196】

本発明の化合物はまた、公知の治療プロセス、例えば、ホルモンまたは放射線の投与と組み合わせ使用され得る。ある特定の実施形態において、提供される化合物は、放射線増感剤として、特に、放射線治療に対して乏しい感受性を示す腫瘍の処置のために使用される。

10

【0197】

本発明の化合物は、単独で投与するか、または1種もしくは複数の他の治療化合物と組み合わせ投与することができ、可能な併用療法は、一定の組み合わせの形態、または本発明の化合物と1種もしくは複数の他の治療化合物との投与が交互であるか、または互いに独立している形態、または一定の組み合わせと1種もしくは複数の他の治療化合物との組み合わせた投与の形態をとり得る。本発明の化合物は、それ以外に、またはそれに加えて、特に、腫瘍治療のために、化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科手術介入、またはこれらの組み合わせと組み合わせ、投与することができる。上で記載されたように、他の処置ストラテジーの文脈で、補助的な治療と同様に、長期間の治療が可能である。他の可能な処置は、腫瘍退縮後の患者の状態を維持するための治療、またはさらに、例えばリスクがある患者における化学予防治療である。

20

【0198】

ある特定の実施形態において、提供される組み合わせ、またはその組成物は、別の治療剤と組み合わせ投与される。

【0199】

この発明の組み合わせが組み合わせられてもよい薬剤の例として、限定されないが：アルツハイマー病の処置剤、例えば、A r i c e p t（登録商標）およびE x c e l o n（登録商標）；H I Vの処置剤、例えば、リトナビル；パーキンソン病の処置剤、例えば、L - D O P A / カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール（r o p i n r o l e）、プラミペキソール、ブロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル（t r i h e x e p h e n d y l）、およびアマンタジン；ベータインターフェロン（例えば、A v o n e x（登録商標）およびR e b i f（登録商標））、C o p a x o n e（登録商標）、およびミトキサントロンなどの、多発性硬化症（M S）を処置するための薬剤；喘息の処置剤、例えば、アルブテロールおよびS i n g u l a i r（登録商標）；統合失調症を処置するための薬剤、例えば、ジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール；抗炎症剤、例えば、コルチコステロイド、T N F遮断薬、I L - 1 R A、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン；免疫調節剤および免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド（c y c l o p h o p h a m i d e）、アザチオプリン、およびスルファサラジン；神経栄養因子、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、M A O阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、および抗パーキンソン病剤（a n t i - P a r k i n s o n i a n a g e n t）；心臓血管疾患を処置するための薬剤、例えば、ベータ遮断薬、A C E阻害剤、利尿薬、ニトレート、カルシウムチャネル遮断薬、およびスタチン；肝臓疾患を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤；血液障害を処置するための薬剤、例えば、コルチコステロイド、抗白血病剤、および増殖因子；薬物動態を延長または改善する薬剤、例えば、シトクロムP 4 5 0阻害剤（すなわち、代謝分解の阻害剤）およびC Y P 3 A 4阻害剤（例えば、ケトコナゾール（k e t o k e n o z o l e）およびリトナビル）、ならびに免疫不全障害を処

30

40

50

置するための薬剤、例えば、ガンマグロブリンが挙げられる。

【0200】

ある特定の実施形態において、本発明の併用療法、またはその薬学的に受容可能な組成物は、モノクローナル抗体または siRNA 治療薬と組み合わせて投与される。

【0201】

これらの追加の薬剤は、提供される併用療法とは別に、複数投薬レジメンの一部として投与されてもよい。あるいは、これらの薬剤は、この発明の化合物と一緒に単一組成物として混合された、単一剤形の一部であってもよい。複数投薬レジメンの一部として投与される場合、2つの活性な薬剤は、同時に、逐次的にまたは互いからある期間以内に、通常、互いから5時間以内に与えられてもよい。

【0202】

本明細書において使用する場合、「組み合わせ」、「組み合わせた」という用語、および関連する用語は、この発明による治療剤の同時または逐次的な投与を指す。例えば、本発明の組み合わせは、別の治療剤と、別々の単位剤形中で同時または逐次的に、または単一の単位剤形中で一緒に投与されてもよい。

【0203】

本発明の組成物中に存在する1つまたはそれより多くの他の治療剤の量は、唯一の活性な薬剤としてその治療剤を含む組成物で通常投与される量以下であり得る。好ましくは、本開示の組成物中の1つまたはそれより多くの他の治療剤の量は、唯一の治療上活性な薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%の範囲である。いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの他の治療剤は、その薬剤について通常投与される量の、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約95%の投薬量で投与される。本明細書中で使用される場合、語句「通常投与される」とは、FDAの承認を受けている治療剤が、FDAラベルインサートにより投薬について承認されている量を意味する。

【0204】

1つの実施形態において、本発明は、式Iの化合物および1種または複数の追加の治療剤を含む組成物を提供する。治療剤は、式Iの化合物と一緒に投与することができるか、または式Iの化合物の投与前もしくは投与後に投与することができる。好適な治療剤は、以下にさらに詳細に記載される。ある特定の実施形態において、式Iの化合物は、治療剤の5分前、10分前、15分前、30分前、1時間前、2時間前、3時間前、4時間前、5時間前、6時間前、7時間前、8時間前、9時間前、10時間前、11時間前、12時間前、13時間前、14時間前、15時間前、16時間前、17時間前、または18時間前までに投与することができる。他の実施形態において、式Iの化合物は、治療剤の最大5分後、10分後、15分後、30分後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後、7時間後、8時間後、9時間後、10時間後、11時間後、12時間後、13時間後、14時間後、15時間後、16時間後、17時間後、または18時間後に投与することができる。

【0205】

別の実施形態において、本発明は、炎症性の疾患、障害または状態を、それを必要とする患者に、式Iの化合物および1種または複数の追加の治療剤を投与することによって処置する方法を提供する。このような追加の治療剤は、小分子または組換え生物学的薬剤であってもよく、例えば、アセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) (例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク (Lodine (登録商標)) およびセレコキシブ)、コルヒチン (Colcrys (登録商標))、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンなど)、プロベネシド、アロプリノール、フェブキソスタット (Febuxostat) (Uloric (登録商標))、スルファサラジン (Azulfidine (登録商標))、抗マラリア薬 (例えば、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil (登録商標)) およびクロロキン (Aralen (登録商標)))、メトトレキサート

10

20

30

40

50

(Rheumatrex (登録商標))、金塩 (例えば、金チオグルコース (Solganal (登録商標))、チオリンゴ酸金 (Myochrysine (登録商標)) および
 オーラノフィン (Ridaura (登録商標))、D-ペニシラミン (Depen (登録商標) または Cuprimine (登録商標))、アザチオプリン (Imuran (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シクロスポリン (Sandimmune (登録商標))、
 レフルノミド (Arava (登録商標)) および「抗-TNF」剤 (例えば、エタネルセプト (Enbrel (登録商標))、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))、
 ゴリムマブ (Simponi (登録商標))、セルトリズマブペゴール (Cimzia (登録商標)) および アダリムマブ (Humira (登録商標))、
 「抗IL-1」剤 (例えば、アナキンラ (Kineret (登録商標)) および リロナセプト (Arcalyst (登録商標))、
 カナキヌマブ (canakinumab) (Ilaris (登録商標))、抗Jak阻害剤 (例えば、トファシチニブ)、抗体 (例えば、リツキシマブ (Rituxan (登録商標))、
 「抗T細胞」剤 (例えば、アバタセプト (Orencia (登録商標))、
 「抗IL-6」剤 (例えば、トシリズマブ (Actemra (登録商標))、
 ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸 (Synvisc (登録商標) または Hyalgan (登録商標))、モノクローナル抗体 (例えば、タネズマブ)、
 抗凝固薬 (例えば、ヘパリン (Calciparine (登録商標) または Liquaemin (登録商標)) および ワルファリン (Coumadin (登録商標))、
 下痢止め薬 (例えば、ジフェノキシレート (Lomotil (登録商標)) および ロペラミド (Imodium (登録商標))、
 胆汁酸結合剤 (例えば、コレステラミン)、
 アロセトロン (Lotronex (登録商標))、ルビプロストン (Amitiza (登録商標))、
 緩下薬 (例えば、マグネシアミルク、ポリエチレングリコール (Miralax (登録商標))、
 Dulcolax (登録商標)、Correctol (登録商標) および Senokot (登録商標))、
 抗コリン作用薬もしくは鎮痙薬 (例えば、ジシクロミン (Bentyl (登録商標))、
 Singulair (登録商標)、ベーター2アゴニスト (例えば、アルブテロール (Ventolin (登録商標) HFA、
 Proventil (登録商標) HFA)、
 レバルブテロール (Xopenex (登録商標))、
 メタプロテレノール (Alupent (登録商標))、
 酢酸ビルブテロール (Maxair (登録商標))、
 硫酸テルブタリン (Brethaire (登録商標))、
 キシナホ酸サルメテロール (Serevent (登録商標)) および フォルモテロール (Foradil (登録商標))、
 抗コリン作用剤 (例えば、臭化イプラトロピウム (Atrovent (登録商標)) および チオトロピウム (Spiriva (登録商標))、
 吸入用コルチコステロイド (例えば、ジプロピオン酸ベクロメタゾン (Beclivent (登録商標))、
 Qvar (登録商標)、
 および Vanceril (登録商標))、
 トリアムシノロンアセトニド (Azmacort (登録商標))、
 モメタゾン (Asthmanex (登録商標))、
 ブデソニド (Pulmocort (登録商標))、
 ならびにフルニソリド (Aerobid (登録商標))、
 Afviar (登録商標)、
 Symbicort (登録商標)、
 Dulera (登録商標)、
 クロモリンナトリウム (Intal (登録商標))、
 メチルキサンチン (例えば、テオフィリン (Theo-Dur (登録商標))、
 Theolair (登録商標)、
 Slo-bid (登録商標)、
 Uniphyll (登録商標)、
 Theo-24 (登録商標)) および アミノフィリン)、
 IgE抗体 (例えば、オマリズマブ (Xolair (登録商標))、
 ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (例えば、ジドブジン (Retrovir (登録商標))、
 アバカビル (Ziagen (登録商標))、
 アバカビル/ラミブジン (Epzicom (登録商標))、
 アバカビル/ラミブジン/ジドブジン (Trizivir (登録商標))、
 ジダノシン (Videx (登録商標))、
 エムトリシタビン (Emtriva (登録商標))、
 ラミブジン (Epivir (登録商標))、
 ラミブジン/ジドブジン (Combivir (登録商標))、
 スタブジン (Zerit (登録商標))、
 および ザルシタビン (Hivid (登録商標))、
 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (例えば、デラビルジン (Rescriptor (登録商標))、

10

20

30

40

50

エファビレンツ (Sustiva (登録商標))、ネビラピン (nevirapine) (Viramune (登録商標)) およびエトラビリン (Intelence (登録商標))、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤 (例えば、テノホビル (Viread (登録商標))、プロテアーゼ阻害剤 (例えば、アンブレナビル (Agenerase (登録商標))、アタザナビル (Reyataz (登録商標))、ダルナビル (Prezista (登録商標))、ホスアンブレナビル (Lexiva (登録商標))、インジナビル (Crixivan (登録商標))、ロピナビルおよびリトナビル (Kaletra (登録商標))、ネルフィナビル (Viracept (登録商標))、リトナビル (Norvir (登録商標))、サキナビル (Fortovase (登録商標) または Invirase (登録商標))、ならびにチプラナビル (Aptivus (登録商標))、侵入阻害剤 (例えば、エンフビルチド (Fuzeon (登録商標)) およびマラビロク (Selzentry (登録商標))、インテグラゼ阻害剤 (例えば、ラルテグラビル (Isentress (登録商標))、ドキシソルビシン (Hydrodaunorubicin (登録商標))、ピンクリスチン (Oncovin (登録商標))、ボルテゾミブ (Velcade (登録商標))、およびデキサメタゾン (Decadron (登録商標)) の、レナリドミド (Revlimid (登録商標)) と組み合わせたもの)、またはこれらの任意の組み合わせ (単数または複数) が挙げられる。

【0206】

別の実施形態において、本発明は、痛風を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式Iの化合物、ならびに非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) (例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク (Lodine (登録商標)) およびセレコキシブ)、コルヒチン (Colcrys (登録商標))、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンなど)、プロベネシド、アロプリノール、フェブキソスタット (Uloric (登録商標)) から選択される1つまたはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含する。

【0207】

別の実施形態において、本発明は、関節リウマチを処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびに非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) (例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク (Lodine (登録商標)) およびセレコキシブ)、コルチコステロイド (例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンなど)、スルファサラジン (Azaulfidine (登録商標))、抗マラリア薬 (例えば、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil (登録商標)) およびクロロキン (Aralen (登録商標)))、メトトレキサート (Rheumatrex (登録商標))、金塩 (例えば、金チオグルコース (Solganal (登録商標))、チオリンゴ酸金 (Myochrysine (登録商標)) およびオーラノフィン (Ridaura (登録商標)))、D-ペニシラミン (Depen (登録商標) または Cuprimine (登録商標))、アザチオプリン (Imuran (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、シクロスポリン (Sandimmune (登録商標))、レフルノミド (Arava (登録商標)) および「抗TNF」剤 (例えば、エタネルセプト (Enbrel (登録商標))、インフリキシマブ (Remicade (登録商標))、ゴリムマブ (Simponi (登録商標))、セルトリズマブペゴール (Cimzia (登録商標)) およびアダリムマブ (Humira (登録商標)))、「抗IL-1」剤 (例えば、アナキンラ (Kineret (登録商標)) およびリロナセプト (Arcalyst (登録商標)))、抗体 (例えば、リツキシマブ (Rituxan (登録商標)))、「抗T細胞」剤 (例えば、アバタセプト (Orencia (登録商標)) および「抗IL-6」剤 (例えば、トシリズマブ (Actemra (登録商標))) から選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0208】

いくつかの実施形態において、本発明は、変形性関節症を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにアセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Lodine（登録商標））およびセレコキシブ）、ジクロフェナク、コルチゾン、ヒアルロン酸（Synvisc（登録商標）またはHyalgan（登録商標））およびモノクローナル抗体（例えば、タネズマブ）から選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0209】

いくつかの実施形態において、本発明は、全身性エリテマトーデスを処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにアセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）（例えば、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、エトドラク（Lodine（登録商標））およびセレコキシブ）、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、およびヒドロコルチゾンなど）、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（Plaquenil（登録商標））およびクロロキン（Aralen（登録商標）））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、メトトレキサート（Rheumatrex（登録商標））、アザチオプリン（Imuran（登録商標））および抗凝固薬（例えば、ヘパリン（Calciparine（登録商標））またはLiquaemin（登録商標））およびワルファリン（Coumadin（登録商標）））から選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0210】

いくつかの実施形態において、本発明は、炎症性腸疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにメサラミン（Asacol（登録商標））スルファサラジン（Azulfidine（登録商標））、下痢止め薬（例えば、ジフェノキシレート（Lomotil（登録商標））およびロペラミド（Imodium（登録商標）））、胆汁酸結合剤（例えば、コレステラミン、アロセトロン（Lotronex（登録商標））、ルビプロストン（Amitiza（登録商標）））、緩下薬（例えば、マグネシアミルク、ポリエチレングリコール（Miralax（登録商標））、Dulcolax（登録商標）、Correctol（登録商標）およびSenokot（登録商標））および抗コリン作用薬または鎮痙薬（例えば、ジシクロミン（Bentyl（登録商標））、抗TNF治療薬、ステロイド、および抗生物質（例えば、Flagylまたはシプロフロキサシン））から選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0211】

いくつかの実施形態において、本発明は、喘息を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにSingulair（登録商標）、ベータ-2アゴニスト（例えば、アルブテロール（Ventolin（登録商標）HFA、Proventil（登録商標）HFA）、レバルブテロール（Xopenex（登録商標））、メタプロテレノール（Alupent（登録商標））、酢酸ピルブテロール（Maxair（登録商標））、硫酸テルブタリン（Brethaire（登録商標））、キシナホ酸サルメテロール（Serevent（登録商標））およびフォルモテロール（Foradil（登録商標）））、抗コリン作用剤（例えば、臭化イプラトロピウム（Atrovent（登録商標））およびチオトロピウム（Spiriva（登録商標）））、吸入用コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（Beclovent（登録商標））、Qvar（登録商標）、およびVanceril（登録商標））、トリアムシノロンアセトニド（Azmacort（登録商標））、モメタゾン（Asthmanex（登録商標））、ブデソニド（Pulmocort（登録商標））、フルニソリド（Aerobid（登録商標））、Afviar（登録商標）、Symbicort（登録商標）、およびDulera（登録商標））、クロモリンナトリウム（Intal（登録商標））、メチルキサンチン（例えば、テオフィリン（Theo-D

ur (登録商標)、Theolair (登録商標)、Slo-bid (登録商標)、Uniphyll (登録商標)、Theo-24 (登録商標)) およびアミノフィリン)、およびIgE抗体(例えば、オマリズマブ(Xolair (登録商標))) から選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0212】

いくつかの実施形態において、本発明は、COPDを処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにベータ-2アゴニスト(例えば、アルブテロール(Ventolin (登録商標) HFA、Proventil (登録商標) HFA)、レバルブテロール(Xopenex (登録商標))、メタプロテレノール(Alupent (登録商標))、酢酸ピルブテロール(Maxair (登録商標))、硫酸テルブタリン(Brethaire (登録商標))、キシナホ酸サルメテロール(Serevent (登録商標)) およびフォルモテロール(Foradil (登録商標)))、抗コリン作用剤(例えば、臭化イプラトロピウム(Atrovent (登録商標)) およびチオトロピウム(Spiriva (登録商標)))、メチルキサンチン(例えば、テオフィリン(Theo-Dur (登録商標)、Theolair (登録商標)、Slo-bid (登録商標)、Uniphyll (登録商標)、Theo-24 (登録商標)) およびアミノフィリン)、吸入用コルチコステロイド(例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン(Beclovent (登録商標)、Qvar (登録商標)、およびVanceril (登録商標))、トリアムシノロンアセトニド(Azmacort (登録商標))、モメタゾン(Asthmanex (登録商標))、ブデソニド(Pulmocort (登録商標))、フルニソリド(Aerobid (登録商標))、Afvair (登録商標)、Symbicort (登録商標)、およびDulera (登録商標)) から選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0213】

いくつかの実施形態において、本発明は、HIVを処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式Iの化合物、ならびにヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(例えば、ジドブジン(Retrovir (登録商標))、アバカビル(Ziagen (登録商標))、アバカビル/ラミブジン(Epizicom (登録商標))、アバカビル/ラミブジン/ジドブジン(Trizivir (登録商標))、ジダノシン(Videx (登録商標))、エムトリシタビン(Emtriva (登録商標))、ラミブジン(Epivir (登録商標))、ラミブジン/ジドブジン(Combivir (登録商標))、スタブジン(Zerit (登録商標))、およびザルシタビン(Hivid (登録商標)))、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(例えば、デラビルジン(Rescriptor (登録商標))、エファビレンツ(Sustiva (登録商標))、ネビラピン(nevairapine) (Viramune (登録商標)) およびエトラビリン(Intelence (登録商標)))、ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(例えば、テノホビル(Viread (登録商標)))、プロテアーゼ阻害剤(例えば、アンブレナビル(Agenerase (登録商標))、アタザナビル(Reyataz (登録商標))、ダルナビル(Prezista (登録商標))、ホスアンブレナビル(Lexiva (登録商標))、インジナビル(Crixivan (登録商標))、ロピナビルおよびリトナビル(Kaletra (登録商標))、ネルフィナビル(Viracept (登録商標))、リトナビル(Norvir (登録商標))、サキナビル(Fortovase (登録商標) または Invirase (登録商標))、ならびにチプラナビル(Aptivus (登録商標)))、侵入阻害剤(例えば、エンフビルチド(Fuzeon (登録商標)) およびマラビロク(Selzentry (登録商標)))、インテグラーゼ阻害剤(例えば、ラルテグラビル(Isentress (登録商標))、およびこれらの組み合わせから選択される1つまたはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含する。

【0214】

別の実施形態において、本発明は、血液学的悪性疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにリツキシマブ(Rituxan (登録商標))

、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、ドキソルビシン（Hydrodaunorubicin（登録商標））、ピンクリスチン（Oncovin（登録商標））、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK／汎JAK阻害剤、TYK2阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤、およびこれらの組み合わせから選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0215】

別の実施形態において、本発明は、固形腫瘍を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにリツキシマブ（Rituxan（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、ドキソルビシン（Hydrodaunorubicin（登録商標））、ピンクリスチン（Oncovin（登録商標））、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK／汎JAK阻害剤、TYK2阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤、およびこれらの組み合わせから選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

10

【0216】

別の実施形態において、本発明は、血液学的悪性疾患を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物およびヘッジホッグ（Hh）シグナル伝達経路阻害剤を投与するステップを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態において、血液学的悪性疾患は、DLBCL（Ramirezら「Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma」Leuk. Res.（2012年）、7月17日にオンラインで公開され、参照によりその全体として本明細書に組み込まれる）である。

20

【0217】

別の実施形態において、本発明は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにリツキシマブ（Rituxan（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、ドキソルビシン（Hydrodaunorubicin（登録商標））、ピンクリスチン（Oncovin（登録商標））、プレドニゾン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、およびこれらの組み合わせから選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

30

【0218】

別の実施形態において、本発明は、多発性骨髄腫を処置する方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物ならびにボルテゾミブ（Velcade（登録商標））、およびデキサメタゾン（Decadron（登録商標））、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK／汎JAK阻害剤、TYK2阻害剤、PI3K阻害剤、SYK阻害剤の、レナリドミド（Revlimid（登録商標））と組み合わせたものから選択される1種または複数の追加の治療剤を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0219】

別の実施形態において、本発明は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式Iの化合物、ならびにクロラムブシル（Leukeran（登録商標））、シクロホスファミド（Cytosan（登録商標））、Neosar（登録商標）、フルダラビン（Fludara（登録商標））、クラドリビン（Leustatin（登録商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK／pan-JAK阻害剤、TYK2阻害剤、PI3K阻害剤、およびSYK阻害剤から選択される1つまたはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含する。

40

【0220】

いくつかの実施形態において、本発明は、アルツハイマー病を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式Iの化合物、ならびにドネペジル（Aricept（登録商標））、リバスチグミン（Exelon（登録商標））、ガランタミン（R

50

azadyne（登録商標）、タクリン（Cognex（登録商標））、およびメマンチン（Namenda（登録商標））から選択される1つまたはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含する。

【0221】

別の実施形態において、本発明は、器官移植片拒絶または移植片対宿主病を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある患者に、式Iの化合物、ならびにステロイド、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ヘッジホッグシグナル伝達阻害剤、BTK阻害剤、JAK／pan-JAK阻害剤、TYK2阻害剤、PI3K阻害剤、およびSYK阻害剤から選択される1つまたはそれより多くのさらなる治療剤を投与する工程を包含する。

【0222】

別の実施形態において、本発明は、疾患を処置するかまたはその重症度を低下させる方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物およびBTK阻害剤を投与するステップを含み、疾患が、炎症性腸疾患、関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、変形性関節炎、スティル病、若年性関節炎、糖尿病、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、オード甲状腺炎（Ord's thyroiditis）、グレーブス病、自己免疫性甲状腺炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性硬化症、ライム神経ボレリア症、ギラン＝バレー症候群、急性播種性脳脊髄膜炎、アディソン病、オプソクローヌス＝ミオクローヌス症候群、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗体症候群、再生不良性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性胃炎、悪性貧血、セリアック病、グッドパスチャー症候群、特発性血小板減少性紫斑病、視神経炎、強皮症、原発性胆汁性肝硬変、ライター症候群、高安動脈炎、側頭動脈炎、温式自己免疫性溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症、乾癬、全身性脱毛症、ベーチェット病、慢性疲労、自律神経障害、膜性糸球体腎症、子宮内膜症、間質性膀胱炎、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、神経性筋強直、強皮症、外陰部痛、過剰増殖性疾患、移植された器官または組織の拒絶、後天性免疫不全症候群（AIDS、HIVとしても公知）、1型糖尿病、移植片対宿主病、移植、輸血、アナフィラキシー、アレルギー（例えば、植物の花粉、ラテックス、薬物、食物、昆虫の毒、動物の毛、動物のふけ、イエダニ、またはゴキブリのカリックス（cockroach calyx）に対するアレルギー）、I型過敏症、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、およびアトピー性皮膚炎、喘息、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植片拒絶、大腸炎、結膜炎、クローン病、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、小腸結腸炎、外上顆炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、ヘノッホ＝シェーンライン紫斑病、肝炎、汗腺腫瘍、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、耳炎、脾臓炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、静脈洞炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃炎、潰瘍性結腸炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、または外陰炎、B細胞増殖性障害（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、急性リンパ性白血病、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、脾臓辺縁層リンパ腫、多発性骨髄腫（プラズマ細胞骨髄腫としても公知）、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、プラズマ細胞腫、節外性辺縁層B細胞リンパ腫、結節性辺縁層B細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、バーキットリンパ腫／白血病、またはリンパ腫様肉芽腫症、乳がん、前立腺がん、または肥満細胞のがん（例えば、肥満細胞腫、肥満細胞性白血病、肥満細胞肉腫、全身性肥満細胞症）、骨がん、結腸直腸がん、脾臓がん、骨および関節の疾患（限定されないが、関節リウマチ、血清反応陰性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、乾癬性関節炎およびライター病を含む）、ベーチェット病、シェーグレン症候群、全身性硬化症、骨粗しょう症、骨がん、骨転移を含む）、血栓塞

10

20

30

40

50

栓障害（例えば、心筋梗塞、狭心症、血管形成術後の再閉塞、血管形成術後の再狭窄、大動脈冠動脈バイパス後の再閉塞、大動脈冠動脈バイパス後の再狭窄、脳卒中、一過性虚血、末梢動脈閉塞性障害、肺動脈塞栓症、深部静脈血栓症）、炎症性骨盤疾患、尿道炎、皮膚の日焼け、静脈洞炎、肺臓炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、膵臓炎、胆嚢炎（*cholocystitis*）、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸管症候群、潰瘍性結腸炎、シェーグレン病、組織移植片拒絶、移植された器官に対する超急性拒絶、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患（*COPD*）、多腺性自己免疫疾患（*autoimmune polyglandular disease*）（多腺性自己免疫症候群としても公知）、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎、自己免疫性溶血状態および自己免疫性血小板減少状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化症、アディソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス（*SLE*）、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節症、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変形性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン＝バレー症候群、ベーチェット病、強皮症（*scleroderma*）、菌状息肉腫、急性炎症性応答（例えば、急性呼吸促進症候群および虚血／再灌流傷害）、ならびにグレーブス病から選択される、方法を提供する。

【0223】

別の実施形態において、本発明は、疾患を処置するかまたはその重症度を低下させる方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物およびPI3K阻害剤を投与するステップを含み、疾患が、がん、神経変性（*neurodegenerative*）障害、血管新生障害、ウイルス性疾患、自己免疫疾患、炎症性障害、ホルモン関連疾患、器官移植に関連する状態、免疫不全障害、破壊性骨障害、増殖性障害、感染症、細胞死に関連する状態、トロンビン誘導性血小板凝集、慢性骨髄性白血病（*CML*）、慢性リンパ性白血病（*CLL*）、肝臓疾患、T細胞活性化が関与する病的免疫状態、心血管障害、およびCNS障害から選択される、方法を提供する。

【0224】

別の実施形態において、本発明は、疾患を処置するかまたはその重症度を低下させる方法であって、それを必要とする患者に、式Iの化合物およびPI3K阻害剤を投与するステップを含み、疾患が、脳、腎臓（例えば、腎細胞癌（*RCC*））、肝臓、副腎、膀胱、乳房、胃、胃腫瘍、卵巣、結腸、直腸、前立腺、膵臓、肺、膈、子宮内膜、子宮頸部、精巣、尿生殖路、食道、喉頭、皮膚、骨または甲状腺の良性または悪性の腫瘍、癌腫または固形腫瘍、肉腫、グリア芽細胞腫、神経芽細胞腫、多発性骨髄腫または胃腸がん、特に、結腸癌もしくは結腸直腸腺腫または頭頸部腫瘍、表皮過剰増殖、乾癬、前立腺過形成、新生物、上皮内新生物（*neoplasia of epithelial character*）、腺腫、腺癌、角化棘細胞腫、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫（例えば、非ホジキンリンパ腫（*NHL*）およびホジキンリンパ腫（ホジキンまたはホジキン病とも呼ばれる）を含む）、乳癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、セミノーマ、黒色腫、または白血病、カウデン症候群、レールミットーダクロス病（*Lhermitte-Dudos disease*）およびバナヤン＝ゾナナ症候群を含む疾患、またはPI3K／PKB経路が異常に活性化される疾患、内因性（非アレルギー性）喘息と外因性（アレルギー性）喘息の両方を含む、あらゆる型または発生の喘息、軽度喘息、中等度喘息、重度の喘息、気管支炎性喘息、運動により惹起される喘息、職業性喘息および細菌感染後に誘導される喘息、急性肺傷害（*ALI*）、成人／急性呼吸促進症候群（*ARDS*）、慢性閉塞性肺疾患（*chronic obstructive pulmonary disease*）、慢性閉塞性気道疾患または慢性閉塞性肺疾患（*chronic obstructive lung disease*）（*COPD*、*COAD*または*COLD*）（それに関連する慢性気管支炎または呼吸困難を含む）、気腫、ならびに他の薬物治療（特に、

他の吸入薬物治療)の結果の気道の過活動の増悪、あらゆる型または発生の気管支炎(これらに限定されないが、急性、アラキジン酸、カタル性、クループ性(croupus)、慢性または結核性の気管支炎を含む)、あらゆる型または発生の塵肺症(慢性であれ急性であれ、気道の閉塞を頻繁に伴い、粉塵の繰り返しの吸入により引き起こされる、炎症性の一般的に職業的な肺の疾患)(例えば、アルミニウム肺症、炭粉症、石綿沈着症、石粉症、チロース(ptilosis)、鉄症、珪肺症、タバコ中毒症(tabacosis)および綿肺症を含む)、レフラー症候群(Löffler's syndrome)、好酸球性、肺炎、寄生生物性(特に、後生動物の)インフェステーション(熱帯性好酸球増加症を含む)、気管支肺アスペルギルス症、結節性多発性動脈炎(チャークーストラウス症候群を含む)、好酸球性肉芽腫および薬物反応により引き起こされる気道に罹患する好酸球関連障害、乾癬、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症、多形性紅斑、疱疹状皮膚炎、強皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、エリテマトーデス、天疱瘡(pemphigus)、後天性表皮水疱症、結膜炎、乾性角結膜炎、および春季結膜炎、アレルギー性鼻炎を含む鼻に影響を与える疾患、および自己免疫反応が関与するかまたは自己免疫成分もしくは病因を有する炎症性疾患(自己免疫性血液学的障害(例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球ろうおよび特発性血小板減少症)を含む)、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症(scleroderma)、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、ステーブーンジョソン症候群、特発性スプルー、自己免疫性炎症性腸疾患(例えば、潰瘍性結腸炎およびクローン病)、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺臓炎、多発性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎(前部および後部)、乾性角結膜炎および春季カタル、間質性肺線維症、乾癬性関節炎および糸球体腎炎(ネフローゼ症候群(例えば、特発性ネフローゼ症候群または微小変化型腎症を含む)を伴うかまたは伴わないもの)、再狭窄、心臓肥大、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、虚血性発作およびうっ血性心不全、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、および脳虚血、ならびに外傷、グルタミン酸神経毒性および低酸素症により引き起こされる神経変性疾患から選択される、方法を提供する。

【0225】

本発明の方法による化合物および組成物は、がん、自己免疫障害、増殖性障害、炎症性障害、神経変性または精神障害、統合失調症、骨関連障害、肝疾患または心障害を処置する、またはそれらの重症度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与することができる。必要な正確な量は、対象の人種、年齢および全身状態、感染の重症度、具体的な薬剤、その投与形式などに応じて、対象ごとに様々となる。本発明の化合物は、投与を容易にするため、および投与量を均質とするために、投与量単位形態で好ましくは製剤化される。「投与量単位形態」という表現は、本明細書で使用する場合、処置される患者にとって適切な、物理的に個別の薬剤の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の1日あたりの合計使用量は、妥当な医療的判断の範囲内で、主治医により決定されることが理解されよう。任意の特定の患者または生物に対する具体的に有効な用量レベルは、処置される障害および障害の重症度、使用される具体的な化合物の活性、使用される具体的な組成物、患者の年齢、体重、一般的な健康、性別および食事、投与時間、投与経路、および使用される具体的な化合物の排出速度、処置の期間、使用される具体的な化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物を含めた様々な因子、ならびに医療分野において周知の同様の因子に依存する。用語「患者」とは、本明細書で使用する場合、動物、好ましくは哺乳動物、および最も好ましくはヒトを意味する。

【0226】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置されている感染の重症度に応じて、経口的に、直腸により、非経口的に、嚢内に、腔内に、腹腔内に、局所的に(散剤、軟膏剤またはドロップ剤によるなど)、口腔により、経口噴霧剤または点鼻薬などとして、ヒトおよび他の動物に投与することができる。ある種の実施形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るため、1日あたり、1回または複数回で、1日あたり約0.01mg

／対象の体重の $k\text{ g}$ ～約 50 mg ／対象の体重の $k\text{ g}$ 、および好ましくは約 $1\text{ mg} / k\text{ g}$ ～約 25 mg ／対象の体重の $k\text{ g}$ の投与量レベルで、経口的または非経口的に投与することができる。

【0227】

経口投与向けの液状剤形には、以下に限定されないが、薬学的に受容可能なエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加えて、液状剤形は、例えば、水、またはエチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、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、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物などの他の溶媒、可溶化剤ならびに乳化剤などの、当技術分野において一般に使用される不活性な希釈剤を含有することができる。不活性な希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、着香剤および芳香剤などのアジュバントを含むことができる。

10

【0228】

公知技術に従い、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、注射調製物、例えば注射可能な水性または油性の滅菌懸濁液剤を製剤化することができる。滅菌注射調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液剤として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射用滅菌溶液剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤とすることもできる。使用することができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、U. S. P. および等張性の塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発油が、溶媒または懸濁媒体として、従来、使用される。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射剤の調製に使用される。

20

【0229】

注射可能な製剤は、使用前に、例えば、細菌保持フィルターでろ過することにより、または滅菌水もしくは他の注射可能な滅菌媒体中に溶解または分散することができる滅菌固体組成物の形態の殺菌剤を配合することにより、滅菌され得る。

【0230】

本発明の化合物の作用を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を減速させることが望ましいことが多い。これは、水への溶解度が乏しい、結晶性物質またはアモルファス性物質の液体懸濁液の使用により行うことができる。次に、化合物の吸収速度は、この溶出速度に依存し、ひいては、結晶サイズおよび結晶形態に依存することがある。代替として、非経口的に投与される化合物形態の吸収遅延は、油性ビヒクル中に化合物を溶解または懸濁することにより行われる。ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中に、本化合物のマイクロ封入マトリックスを形成させることにより、注射可能なデポ剤形態が作製される。化合物とポリマーとの比、および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が含まれる。注射可能なデポ製剤もまた、身体組織と適合可能なリポソームまたはマイクロエマルジョン中に本化合物を捕捉することにより調製される。

30

40

【0231】

直腸または腔投与向けの組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが、身体温度では液体であり、したがって、直腸または腔腔において融解し、活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックスなどの、好適な非刺激性賦形剤またはキャリアと混合することにより調製することができる坐剤である。

【0232】

経口投与向けの固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤を含む。この

50

ような固形剤形において、活性化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア、ならびに／あるいはa) 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ケイ酸などの充填剤または増量剤、b) 例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなどの結合剤、c) グリセロールなどの保湿剤、d) 寒天、炭酸カルシウム、バレイショデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e) パラフィンなどの溶解遅延剤、f) 四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g) 例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h) カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびi) タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの滑沢剤、ならびにこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形はまた、緩衝化剤を含んでもよい。

10

【0233】

同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用されてもよい。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング剤、および医薬調合分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。それらは、乳白剤を必要に応じて含んでもよく、これらは、腸管のある部分において、必要に応じて遅延させて、活性成分（単数または複数）を単独で、または優先的に放出するような組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖、および高分子量ポリエチレングリコール（polyethylene glycol）などの賦形剤を使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中に充填剤として使用されてもよい。

20

【0234】

活性化合物はまた、上記のような1種または複数の賦形剤とのマイクロ封入形態にあることもできる。錠剤、ドラジェ剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固形剤形は、腸溶コーティング剤、放出制御用コーティング剤、および医薬調合分野において周知の他のコーティング剤などのコーティング剤およびシェルを用いて調製することができる。このような固形剤形では、活性化合物はスクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1種の不活性な希釈剤と混合されてもよい。このような剤形はまた、通常実務のように、不活性な希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよびマイクロクリスタリンセルロースなどの錠剤化用滑沢剤および他の錠剤化助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、これらの剤形はまた、緩衝化剤を含んでもよい。それらは、乳白剤を必要に応じて含んでもよく、これらは、腸管のある部分において、必要に応じて遅延させて、活性成分（単数または複数）を単独で、または優先的に放出するような組成物とすることもできる。使用され得る埋め込み組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

30

【0235】

本発明の化合物の局所または経皮投与向け剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、噴霧剤、吸入薬またはパッチ剤が含まれる。活性構成成分は、滅菌条件下において、必要となることがある、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要な保存剤または緩衝化剤と混合される。眼科用製剤、点耳剤および点眼剤も、本発明の範囲内にあることがやはり企図されている。さらに、本発明は、身体への化合物の制御送達を提供という追加の利点を有する、経皮パッチ剤の使用を企図する。このような剤形は、適切な媒体中に本化合物を溶解または分注することにより作製することができる。吸収促進剤はまた、本化合物が皮膚を通過する流動を増大させるために使用することもできる。速度は、速度制御膜を設けることによるか、またはポリマーマトリックスもしくはゲル中に本化合物を分散させることによるかのどちらか一方によって、制御

40

50

することができる。

【0236】

1つの実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプル中のプロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを本発明の化合物、または前記化合物を含む組成物に接触させるステップを含む方法に関する。

【0237】

別の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプル中のGCN2またはその変異体の活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを本発明の化合物、または前記化合物を含む組成物に接触させるステップを含む方法に関する。

【0100】

用語「生物学的サンプル」には、本明細書で使用する場合、非限定的に、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物またはその抽出物から得られた生検物質；および血液、唾液、尿、大便、精液、涙液もしくは他の体液またはその抽出物が含まれる。

【0238】

生物学的サンプルにおけるプロテインキナーゼ、もしくはGCN2プロテインキナーゼ、またはその変異体の活性の阻害は、当業者に公知である様々な目的のために有用である。このような目的の例として、これらに限定されないが、輸血、器官移植、生物学的標本の保存、および生物学的アッセイが挙げられる。

【0239】

本発明の別の実施形態は、患者において、プロテインキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記患者に、本発明の化合物、または前記化合物を含む組成物を投与するステップを含む、方法に関する。

【0240】

別の実施形態によれば、本発明は、GCN2またはその変異体により媒介される障害を処置することを必要とする患者において、GCN2またはその変異体により媒介される障害を処置するための方法であって、前記患者に、本発明による化合物またはその薬学的に受容可能な組成物を投与するステップを含む方法を提供する。このような障害は、本明細書において詳細に記載されている。

【0241】

処置される具体的な状態または疾患に応じて、その状態を処置するために通常投与される追加の治療剤も、本発明の組成物中に存在してもよい。本明細書で使用する場合、具体的な疾患または状態を処置するために通常投与される追加の治療剤は、「処置されている疾患または状態に適切」なものとして公知である。

【0242】

本発明の化合物はまた、他の抗増殖性化合物と組み合わせて使用されて、利点をもたらすことができる。このような抗増殖性化合物には、以下に限定されないが、アロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン薬；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性化化合物；アルキル化化合物；ヒストンデアセチラーゼ阻害剤；細胞分化過程を誘発する化合物；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；抗新生物抗代謝拮抗物質；白金化合物；タンパク質または脂質キナーゼ活性を標的とする／低下させる化合物、およびさらには抗血管新生化合物；タンパク質または脂質ホスファターゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物；ゴナドレリンアゴニスト；抗アンドロゲン薬；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；マトリックスメタロプロテインナーゼ阻害剤；ビスホスホネート；生物学的応答調節剤；抗増殖抗体；ヘパラーゼ阻害剤；Ras発がんアイソフォームの阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性疾患の処置に使用される化合物；Flt-3を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物；Hsp90阻害剤（17-AAG（17-アリルアミノゲルダナマイシン、NSC330507）、17-DMAG（17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、NSC707545）、IPI-504、CNF1010、CNF2024、CNF1010（Conforma Therape

10

20

30

40

50

uticsから)など) ; テモゾロミド (Temodal (登録商標)) ; キネシンスピンドルタンパク質阻害剤 (GlaxoSmithKlineからのSB715992もしくはSB743921、またはCombinatoRxからのペンタミジン／クロルプロマジンなど) ; MEK阻害剤 (Array BioPharmaからのARRY142886、AstraZenecaからのAZD6244、PfizerからのPD181461およびロイコボリンなど) が含まれる。用語「アロマターゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、エストロゲン産生、例えば基質であるアンドロステンジオンおよびテストステロンの、それぞれ、エストロンおよびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語には、以下に限定されないが、ステロイド、とりわけアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン、ならびに特に非ステロイド、とりわけアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールが含まれる。エキセメスタンは、商標名Aromasin (商標) で上市されている。フォルメスタンは、商標名Lentaron (商標) で上市されている。ファドロゾールは、商標名Afema (商標) で上市されている。アナストロゾールは、商標名Arimidex (商標) で上市されている。レトロゾールは、商標名Femara (商標) またはFemar (商標) で上市されている。アミノグルテチミドは、商標名Orimeten (商標) で上市されている。アロマターゼ阻害剤である化学治療剤を含む本発明の組合せは、乳房腫瘍などのホルモン受容体陽性腫瘍の処置に特に有用である。

【0243】

用語「抗エストロゲン」とは、本明細書で使用する場合、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの作用を拮抗する化合物に関する。この用語には、以下に限定されないが、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩が含まれる。タモキシフェンは、商標名Nolvadex (商標) で上市されている。ラロキシフェン塩酸塩は、商標名Evista (商標) で上市されている。フルベストラントは、商標名Faslodex (商標) で投与することができる。抗エストロゲンである化学治療剤を含む本発明の組合せは、乳房腫瘍などのエストロゲン受容体陽性腫瘍の処置に特に有用である。

【0244】

用語「抗アンドロゲン」は、本明細書で使用する場合、アンドロゲンホルモンの生物学的作用を阻害することが可能な任意の物質に関し、以下に限定されないが、ピカルタミド (Casodex (商標)) を含む。用語「ゴナドレリンアゴニスト」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、アバレリックス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが含まれる。ゴセレリンは、商標名Zoladex (商標) で投与することができる。

【0245】

いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの他の治療剤は、アンドロゲン受容体阻害剤である。本発明において有用な承認されているアンドロゲン受容体阻害剤には、エンザルタミド (Xtandi (登録商標)、Astellas/Medivation) が含まれる。承認を受けているアンドロゲン合成の阻害剤には、アビラテロン (Zytiga (登録商標)、Centocor/Ortho) ; 承認を受けている性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 受容体のアンタゴニスト (デガラリクス、Firmagon (登録商標)、Ferring Pharmaceuticals) が含まれる。

【0246】

いくつかの実施形態において、追加の治療剤は、エストロゲンの合成または活性を妨害する、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) である。本発明において有用な承認されているSERMには、ラロキシフェン (Evista (登録商標)、Eli Lilly) が含まれる。

【0247】

用語「トポイソメラーゼI阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、トポテカン、ギマテカン、イリノテカン、カンプトテシアンおよびそのアナログで

10

20

30

40

50

ある9-ニトロカンプトテシン、およびマクロ分子である、カンプトテシンコンジュゲートPNU-166148が含まれる。イリノテカン、例えば、商標Camptosar（商標）で、例えば上市されている形態で、投与することができる。トポテカン、商標名Hy camptin（商標）で上市されている。

【0248】

用語「トポイソメラーゼII阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ドキソルビシン（Caelyx（商標）などのリポソーム製剤を含む）、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシンなどのアントラサイクリン、アントラキノンであるミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシンであるエトポシドおよびテニポシドが含まれる。エトポシドは、商標名Etopophos（商標）で上市されている。テニポシドは、商標名VM26-Bristolで上市されている。ドキソルビシンは、商標名Acriblastin（商標）またはAdriamycin（商標）で上市されている。エピルビシンは、商標名Farmorubicin（商標）で上市されている。イダルビシンは、商標名Zavedos（商標）で上市されている。ミトキサントロンは、商標名Novantroneで上市されている。

【0249】

用語「微小管活性剤」は、以下に限定されないが、パクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサン；ビンブラスチンまたはビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチンまたはビンクリスチン硫酸塩およびビノレルビンなどのビンカルアルカロイド；ディスコデルモライド；コチシンおよびエポチロンおよびそれらの誘導体を含めた、微小管安定化化合物、微小管脱安定化化合物および微小管重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、商標名Taxol（商標）で上市されている。ドセタキセルは、商標名Taxotere（商標）で上市されている。ビンブラスチン硫酸塩は、商標名Vinblastin R.P（商標）で上市されている。ビンクリスチン硫酸塩は、商標名Farmistin（商標）で上市されている。

【0250】

用語「アルキル化剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（BCNUまたはGliadel）が含まれる。シクロホスファミドは、商標名Cyclostin（商標）で上市されている。イホスファミドは、商標名Holloxan（商標）で上市されている。

【0251】

用語「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC阻害剤」は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物に関する。これには、以下に限定されないが、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）が含まれる。

【0252】

用語「抗新生物抗代謝拮抗物質」には、以下に限定されないが、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化化合物（5-アザシチジンおよびデシタビンなど）、メトトレキセートおよびエダトレキセートおよび葉酸アンタゴニスト（ペメトレキセドなど）が含まれる。カペシタビンは、商標名Xeloda（商標）で上市されている。ゲムシタビンは、商標名Gemzar（商標）で上市されている。

【0253】

用語「白金化合物」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナムおよびオキサリプラチンが含まれる。カルボプラチンは、例えば、商標名Carboplat（商標）で、例えば上市されている形態で投与することができる。オキサリプラチンは、例えば、商標名Eloxatin（商標）で、例えば上市されている形態で、投与することができる。

【0254】

用語「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性；またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低下させる化合物；あるいはさらには抗血管新生化合物」には

10

20

30

40

50

、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、a) 血小板由来成長因子受容体 (PDGFR) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけイマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111などのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体などのPDGF受容体を阻害する化合物などの、PDGFRを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、b) 線維芽成長因子受容体 (FGFR) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、c) インスリン様成長因子受容体I (IGF-IR) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけIGF-IR受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはIGF-IR受容体もしくはその成長因子の細胞外ドメインを標的とする抗体などの、IGF-IRを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物、あるいはエフリンB4阻害剤、e) AxI受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、f) Ret受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、g) イマチニブなどのKit/SCFR受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、h) c-Kit受容体チロシンキナーゼファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけイマチニブなどのc-Kit受容体を阻害する化合物などの、PDGFRファミリーの一部である、C-kit受容体チロシンキナーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、i) イマチニブまたはニロチニブ (AMN107) などのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体; PD180970; AG957; NSC680410; ParkedavisからのPD173955; またはダサチニブ (BMS-354825) などの、c-AbIファミリーメンバーおよびその遺伝子融合産物を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物などの、c-AbIファミリーのメンバー、その遺伝子融合産物 (例えばBCR-AbIキナーゼ) および変異体を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、j) セリン/トレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼC (PKC) およびRafファミリー、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTKおよびTECファミリーのメンバー、ならびに/またはミドスタウリンなどのスタウロsporin誘導体を含む、サイクリン依存性キナーゼファミリー (CDK) のメンバーを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物 (さらなる化合物の例には、UCN-01、サフィンゴール、BAY43-9006、プリオスタチン1、ペリフォシン (Perifosine); ルルモフォシン (lulimofosine); RO318220およびRO320432; GO6976; lsis3521; LY333531/LY379196; イソキノリン化合物; FTI; PD184352またはQAN697 (P13K阻害剤) またはAT7519 (CDK阻害剤) が含まれる)、k) メシル酸イマチニブ (Gleevec (商標)) またはチルホスチン (tyrphostin) (チルホスチンA23/RG-50810; AG99; チルホスチンAG213; チルホスチンAG1748; チルホスチンAG490; チルホスチンB44; チルホスチンB44 (+) 鏡像異性体; チルホスチンAG555; AG494; チルホスチンAG556、AG957など) およびアダホスチン (4- { [(2, 5-ジヒドロキシフェニル) メチル] アミノ} -安息香酸アダマンチルエステル; NSC680410、アダホスチン) を含めた、タンパク質-チロシンキナーゼ阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物などの、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、l) 上皮成長因子受容体ファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけ、EGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErbB4などのEGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーを阻害する、またはEGFもしくはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質あるいは抗体、CP358774、ZD1839、ZM105180; トラスツズマブ (Herceptin (商標))、セツキシマブ (Erbbitux (商標))、Iressa、タルセバ、OSI-774、CL-1033、EKB

10

20

30

40

50

－569、GW－2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3および7H-ピロロー[2,3-d]ピリミジン誘導体などの受容体チロシンキナーゼ（ホモ二量体またはヘテロ二量体としてのEGFR₁、ErbbB2、ErbbB3、ErbbB4）およびその変異体の上皮成長因子ファミリーを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、m）c-Metを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、とりわけc-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的とするもしくはHGFに結合する抗体などの、c-Met受容体を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物、n）以下に限定されないが、PRT－062070、SB－1578、バリシチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、VX－509、AZD－1480、TG－101348、トファシチニブおよびルキソリチニブを含めた、1種または複数のJAKファミリーメンバー（JAK1/JAK2/JAK3/TYK2および／またはpan-JAK）を標的とする、そのキナーゼ活性を低下させるまたは阻害する化合物、o）以下に限定されないが、ATU－027、SF－1126、DS－7423、PBI－05204、GSK－2126458、ZSTK－474、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、PF－4691502、BYL－719、ダクトリシブ、XL－147、XL－765およびイデラリシブを含めた、PI3キナーゼ（PI3K）を標的とする、そのキナーゼ活性を低下させるまたは阻害する化合物、ならびにq）以下に限定されないが、シクロパミン、ビスモデギブ、イトラコナゾール、エリスモデギブおよびIPI－926（サリデギブ）を含む、ヘッジホッグタンパク質（Hh）またはスームズンド受容体（SMO）経路のシグナル伝達作用を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物などのタンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはトレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤が含まれる。

【0255】

用語「PI3K阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101およびp87を含む、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼファミリーにおける1種または複数の酵素に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。本発明において有用なPI3K阻害剤の例には、以下に限定されないが、ATU－027、SF－1126、DS－7423、PBI－05204、GSK－2126458、ZSTK－474、ブパルリシブ、ピクトレリシブ、PF－4691502、BYL－719、ダクトリシブ、XL－147、XL－765およびイデラリシブが含まれる。

【0256】

用語「BTK阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、AVL－292およびイブルチニブを含めた、ブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0257】

用語「SYK阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、PRT－062070、R－343、R－333、Excellair、PRT－062607およびフォスタマチニブを含めた、脾臓チロシンキナーゼ（SYK）に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0258】

BTK阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、WO2008039218およびWO2011090760に見出すことができる。

【0259】

SYK阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている

10

20

30

40

50

、WO2003063794、WO2005007623およびWO2006078846に見出すことができる。

【0260】

PI3K阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554およびWO2007044729に見出すことができる。

【0261】

JAK阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせて、このような化合物により処置可能な状態は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246およびWO2007070514に見出すことができる。

【0262】

さらなる抗血管新生化合物には、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係な、その活性に対して別の機構を有する化合物、例えば、サリドマイド（Thalomid（商標））およびTNP-470が含まれる。

【0263】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに有用なプロテアソーム阻害剤の例には、以下に限定されないが、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン-3-ガラート（EGCG）、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ONX-0912、CEP-18770およびMLN9708が含まれる。

【0264】

タンパク質または脂質ホスファターゼを標的とする、それらの活性を低下させるまたは阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2AまたはCDC25の阻害剤（オカダ酸またはその誘導体など）である。

【0265】

細胞分化過程を誘発する化合物には、以下に限定されないが、レチノイン酸、 α -、 γ -もしくは δ -トコフェロールまたは α -、 γ -もしくは δ -トコトリエノールが含まれる。

【0266】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤という用語には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体（セレコキシブ（Celebrex（商標））、ロフェコキシブ（Vioxx（商標））、エトリコキシブ、バルデコキシブなど）、または5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸（5-メチル-2-（2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ）フェニル酢酸、ルミラコキシブなど）が含まれる。

【0267】

用語「ビスホスホネート」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、エトリドン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が含まれる。エトリドン酸は、商標名Didronel（商標）で上市されている。クロドロン酸は、商標名Bonafos（商標）で上市されている。チルドロン酸は、商標名Skelid（商標）で上市されている。パミドロン酸は、商標名Aredia（商標）で上市されている。アレンドロン酸は、商標名Fosamax（商標）で上市されている。イバンドロン酸は、商標名Bondranat（商標）で上市されている。リセドロン酸は、商標名Actonel（商標）で上市されている。ゾレドロン酸は、商標名Zometax（商標）で上市されている。用語「mTOR阻害剤」は、シロリムス（Rapamune（登録商標））、エベロリムス（Certican（商標））、CCI-779およびABT578などの、ラパマイシンの哺乳動

10

20

30

40

50

物標的 (mTOR) を阻害し、かつ抗増殖活性を有する化合物に関する。

【0268】

用語「ヘパラーゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、ヘパリン硫酸分解を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物を指す。この用語には、以下に限定されないが、PI-88が含まれる。用語「生物学的応答調節剤」とは、本明細書で使用する場合、リンホカインまたはインターフェロンを指す。

【0269】

H-Ras、K-RasまたはN-Rasなどの、用語「Ras発がんアイソフォームの阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、Rasを標的とする、その腫瘍活性を低下させるまたは阻害する化合物、例えば、L-744832、DK8G557またはR115777 (Zarnestra (商標)) などの「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」を指す。用語「テロメラーゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、テロメラーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。テロメラーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけテロメスタチンなどのテロメラーゼ受容体を阻害する化合物である。

【0270】

用語「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、メチオニンアミノペプチダーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物には、以下に限定されないが、ベンガミドまたはその誘導体が含まれる。

【0271】

用語「プロテアソーム阻害剤」とは、本明細書で使用する場合、プロテアソームを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物を指す。プロテアソームを標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物には、以下に限定されないが、ボルテゾミブ (Velcade (商標)) およびMLN341が含まれる。

【0272】

用語「マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤」または(「MMP」阻害剤)には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、コラーゲンペプチド模倣阻害剤および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤であるバチマスタットおよびその経口的に生体利用可能なアナログであるマリマスタット (BB-2516)、プリノマスタット (AG3340)、メタスタット (NSC 683551)、BMS-279251、BAY12-9566、TAA211、MMI 270BまたはAAJ996が含まれる。

【0273】

用語「血液悪性疾患の処置において使用される化合物」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、FMS様チロシンキナーゼ型受容体 (Flt-3R) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物である、FMS様チロシンキナーゼ阻害剤；インターフェロン、1-β-D-アラビノフラノシルシトシン (1-β-D-arabino furansyl cytosine) (ara-c) およびビスルファン；および未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、低下させるまたは阻害する化合物であるALK阻害剤が含まれる。

【0274】

FMS様チロシンキナーゼ型受容体 (Flt-3R) を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけ、PKC412、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、SU11248およびMLN518などの、Flt-3R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体である。

【0275】

用語「HSP90阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、HSP90の内在性ATPアーゼ活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物；ユビキチンプロテアソーム経路により、HSP90クライアントタンパク質を分解する、標

10

20

30

40

50

的とする、低下させるまたは阻害する化合物が含まれる。HSP90の内在性ATPアーゼ活性を標的とする、低下させるまたは阻害する化合物は、とりわけ、17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン（17AAG）、ゲルダナマイシン誘導体、他のゲルダナマイシン関連化合物などのHSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体；ラジシコールおよびHDAC阻害剤である。

【0276】

用語「抗増殖性抗体」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、トラスツズマブ（Herceptin（商標））、トラスツズマブ-DM1、エルビタックス、ベバシズマブ（Avastin（商標））、リツキシマブ（Rituxan（登録商標））、PRO64553（抗CD40）および2C4抗体が含まれる。抗体とは、これらが所望の生物活性を示す限り、無傷モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2種の無傷抗体から形成された多重特異的抗体、および抗体断片を意味する。

10

【0277】

急性骨髄性白血病（AML）の処置の場合、本発明の化合物は、標準白血病治療法と組み合わせ、とりわけAMLの処置に使用される治療法と組み合わせ使用することができる。特に、本発明の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに／またはダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボ白金およびPKC412などの、AMLの処置に有用な他の薬物と組み合わせ投与することができる。

【0278】

20

他の抗白血病性化合物には、例えば、ピリミジンアナログであるAra-Cが含まれ、これは、デオキシシチジンの2'-アルファーヒドロキシリボース（アラビノシド）誘導体である。同様に、ヒポキサンチン、6-メルカプトプリン（6-MP）およびリン酸フルダラビンのプリンアナログも含まれる。酪酸ナトリウムおよびスベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）などの、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤を標的とする、その活性を低下させるまたは阻害する化合物は、ヒストンデアセチラーゼとして公知の酵素の活性を阻害する。具体的なHDAC阻害剤には、MS275、SAHA、FK228（以前のFR901228）、トリコスタチンA、ならびにN-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロパンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩およびN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロパンアミドまたはその薬学的に受容可能な塩、とりわけ乳酸塩を含めるがこれらに限定されない、US6,552,065に開示されている化合物が含まれる。ソマトスタチン受容体アンタゴニストとは、本明細書で使用する場合、オクトレオチドおよびSOM230などの、ソマトスタチン受容体を標的とする、処理するまたは阻害する化合物を指す。腫瘍細胞に損傷を与える手法とは、電離放射線などの手法を指す。上記およびこれ以降に言及されている用語「電離放射線」は、電磁光線（X線およびガンマ線など）または粒子（アルファ粒子およびベータ粒子など）のどちらか一方として発生する電離放射線を意味する。電離放射線は、以下に限定されないが、放射線療法で供給され、当技術分野において公知である。Hellman、Principles of Radiation Therapy、Cancer、Principles and Practice of Oncology、Devitaら（編）、第4版、1巻、248～275頁（1993年）を参照されたい。

30

40

【0279】

同様に、EDG結合剤およびリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤が含まれる。用語「EDG結合剤」とは、本明細書で使用する場合、FTY720などのリンパ球の再循環をモジュレートする免疫抑制薬のクラスを指す。用語「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」とは、以下に限定されないが、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド（ara-C）、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン（とりわけ、ALLに対してはara-Cアゴニストと組み合わせ）、ならび

50

に／あるいはペントスタチンを含めた、ピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログを指す。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、とりわけヒドロキシ尿素または2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体である。

【0280】

同様に、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたはその薬学的に受容可能な塩、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンコハク酸塩などのVEGFの化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；Angiostatin（商標）；Endostatin（商標）；アントラニル酸アミド；ZD4190；ZD6474；SU5416；SU6668；ベバシズマブ；またはrhUMAbおよびRHUFabなどの抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体、MacugonなどのVEGFアプタマー；FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG抗体、Angiozyme（RPI4610）およびベバシズマブ（Avastin（商標））が、特に含まれる。

10

【0281】

光線力学療法とは、本明細書で使用する場合、がんを処置または予防するために、感光性化合物として公知のある種の化学品を使用する治療法を指す。光線力学療法の例には、Visudyne（商標）およびポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いる処置が含まれる。

【0282】

血管新生抑制性ステロイドとは、本明細書で使用する場合、例えば、アネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11- α -エピヒドロコチゾール、コルテキソロン、17 α -ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキササゾンなどの、血管新生を遮断または阻害する化合物を指す。

20

【0283】

コルチコステロイドを含有するインプラントは、フルオシノロンおよびデキササゾンなどの化合物を指す。

【0284】

他の化学治療用化合物には、以下に限定されないが、植物アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト；生物学的応答調節剤、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；あるいは様々な化合物、または他のもしくは未知の作用機序を有する化合物が含まれる。

30

【0285】

本発明の化合物はまた、特に、本明細書で先に言及されたものなどの閉塞性または炎症性の気道疾患の処置において、他の薬物物質、例えば、抗炎症薬物物質、気管支拡張薬物物質または抗ヒスタミン薬物物質と組み合わせて使用するための共治療化合物（co-therapeutic compound）として、例えば、このような薬物の治療活性の増強剤としてまたはこのような薬物の必要とされる投薬量もしくは潜在的な副作用を低減する手段として、有用である。本発明の化合物は、一定の医薬組成物中で他の薬物物質と混合されてもよく、または他の薬物物質とは別に、その前に、同時に、もしくは後に投与することができる。したがって、本発明は、本明細書で先に記載されたような本発明の化合物と、抗炎症薬物物質、気管支拡張薬物物質、抗ヒスタミン薬物物質または鎮咳性薬物物質との組み合わせを含み、本発明の前記化合物および前記薬物物質は、同じまたは異なる医薬組成物中にある。

40

【0286】

好適な抗炎症薬として、ステロイド、特に、糖質コルチコステロイド（例えば、ブデソニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン（beclamethasone dipropionate）、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドまたはフロ酸モメタゾン）；非ステロイド性糖質コルチコイド受容体アゴニスト；LTB4アンタゴニスト（例えば、L

50

Y293111、CGS025019C、CP-195543、SC-53228、BIL 284、ONO 4057、SB 209247) ; LTD4アンタゴニスト (例えば、モンテルカストおよびザフィルルカスト) ; PDE4阻害剤 (例えば、シロミラスト (Ariflo (登録商標) GlaxoSmithKline)、ロフルミラスト (Byk Gulden)、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、アロフィリン (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SeICID (TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (協和発酵工業)) ; A2aアゴニスト ; A2bアンタゴニスト ; ならびにベータ-2アドレノセプターアゴニスト (例えば、アルブテロール (サルブタモール)、メタプロテレノール、テルブタリン、サルメテロール フェノテレノール、プロカテロール、ならびに、特に、フォルモテレノールおよびその薬学的に受容可能な塩) が挙げられる。好適な気管支拡張薬物として、抗コリン作用性化合物または抗ムスカリン化合物、特に、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、チオトロピウム塩およびCHF 4226 (Chiesi)、ならびにグリコピロレートが挙げられる。

【0287】

好適な抗ヒスタミン薬物物質として、セチリジン塩酸塩、アセトアミノフェン、フマル酸クレマスチン、プロメタジン、ロラタジン、デスロラチジン (desloratidine)、ジフェンヒドラミンおよびフェキソフェナジン塩酸塩、アクリバスチン (activastine)、アステミゾール、アゼラスチン、エバスチン、エピナスチン、ミゾラスチンおよびテルフェナジン (tefenadine) が挙げられる。

【0288】

本発明の化合物と抗炎症薬物との他の有用な組み合わせは、ケモカイン受容体、例えば、CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9およびCCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5のアンタゴニスト、特に、CCR-5アンタゴニスト、例えば、Schering-PloughのアンタゴニストSC-351125、SCH-55700およびSCH-D、ならびにTakedaのアンタゴニスト、例えば、N-[[4-[[[6,7-ジヒドロ-2-(4-メチルフェニル)-5H-ベンゾ[シクロヘプテン-8-イル]カルボニル]アミノ]フェニル]-メチル]テトラヒドロ-N,N-ジメチル-2H-ピラン-4-アミニウムクロリド (TAK-770) との組み合わせである。

【0289】

いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの他の治療剤は、ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤である。いくつかの実施形態において、PARP阻害剤は、オラパリブ (Lynparza (登録商標)、AstraZeneca) ; ルカパリブ (rucaparib) (Rubraca (登録商標)、Clovis Oncology) ; ニラパリブ (niraparib) (Zejula (登録商標)、Tesaro) ; タラゾパリブ (talazoparib) (MDV3800/BMN 673/LT00673、Medivation/Pfizer/Biomarin) ; ベリパリブ (veliparib) (ABT-888、AbbVie) ; およびBGB-290 (BeiGene, Inc.) から選択される。

【0290】

用語「Bcl-2阻害剤」には、本明細書で使用する場合、以下に限定されないが、ABT-199、ABT-731、ABT-737、アポゴシポール、Ascentaのpan-Bcl-2阻害剤、クルクミン (およびそのアナログ)、デュアルBcl-2/Bcl-xL阻害剤 (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、ゲナセンス (G3139)、HA14-1 (およびそのアナログ ; WO2008118802を参照されたい)、ナビトクラックス (

10

20

30

40

50

およびそのアナログ、US 7390799を参照されたい)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、オバトクラックス (およびそのアナログ、WO 2004106328を参照されたい)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TWシリーズの化合物 (Univ. of Michigan) およびベネトクラックスを含む、B細胞リンパ腫2タンパク質 (Bcl-2) に対する阻害活性を有する化合物が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、Bcl-2阻害剤は、低分子治療剤である。いくつかの実施形態において、Bcl-2阻害剤は、ペプチド模倣薬である。

【0291】

いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの他の治療剤は、BCL-2などの抗アポトーシスタンパク質の阻害剤である。本発明において使用することができる、承認されている抗アポトーシス剤には、ベネトクラックス (Venclexta (登録商標)、AbbVie/Genentech) ; およびブリナツモマブ (Blinicyto (登録商標)、Amgen) が含まれる。臨床試験を受けており、本発明において使用することができる、アポトーシスタンパク質を標的とする他の治療剤には、ナビトクラックス (ABT-263、Abbott)、BCL-2阻害剤 (NCT02079740) が含まれる。

【0292】

コード番号、一般名または商標名により特定される活性化合物の構造は、標準抄録「The Merck Index」の実版から、またはデータベース、例えば、Patents International (例えば、IMS World Publications) から採用することができる。

【0293】

本発明の化合物はまた、公知の治療過程、例えば、ホルモンまたは放射線照射の投与と組み合わせて使用されてもよい。ある種の実施形態において、提供される化合物は、とりわけ、放射線治療に対する感受性の乏しい腫瘍を処置するため、放射線増感剤として使用される。

【0294】

本発明の化合物は、単独で、または1種もしくは複数の他の治療用化合物と組み合わせて投与することができ、可能な併用療法としては、固定した組合せ物の形態をとる、または本発明の化合物と1種もしくは複数の他の治療用化合物を時間差を設けて、もしくは互いに独立に投与する、または固定した組合せ物と1種もしくは複数の他の治療用化合物との併用投与とすることができる。本発明の化合物は、その他またはさらに、とりわけ、化学療法、放射線治療、免疫療法、光線療法、外科的介入またはこれらを組み合わせたものを組み合わせて腫瘍治療のために投与することができる。長期治療は、上記の通り、他の処置戦略の文脈では、アジュバント療法と同様に等しく可能である。他の可能な処置は、例えば、リスクのある患者において、腫瘍退縮の後、または化学的予防治療の後でさえも、患者の状態を維持するための治療である。

【0295】

それらの追加剤は、多回投与レジメンの一部として、本発明の化合物を含有する組成物とは別個に投与されてもよい。代替的に、それらの薬剤は、単一組成物中に、本発明の化合物と一緒に混合した、単一剤形の部分であってもよい。多回投与レジメンの一部として投与される場合、2種の活性剤は、同時に、逐次に、または互いにある期間内に、通常、互いに5時間以内に提供され得る。

【0296】

本明細書で使用する場合、用語「組合せ」、「組み合わせた」および関連用語は、本発明による治療剤の同時投与または逐次投与を指す。例えば、本発明の化合物は、別個の単位剤形で、別の治療剤と同時にもしくは逐次に投与されてもよく、または単一剤形で一緒に投与されてもよい。したがって、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含む単一剤形を提供する。

10

20

30

40

50

【0297】

単一剤形を生成するためにキャリア物質と一緒にされ得る、本発明の化合物と追加の治療剤（上記の追加の治療剤を含む組成物中）のどちらの量も、処置される宿主および特定の投与様式に応じて様々となろう。好ましくは、本発明の組成物は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 体重/日の間となる本発明の化合物の投与量を投与することができるよう、製剤化されるべきである。

【0298】

追加の治療剤を含む組成物において、そのような追加の治療剤および本発明の化合物は相乗的に作用することができる。したがって、このような組成物中の追加の治療剤の量は、その治療剤だけしか利用しない単剤療法において必要となる量未満となろう。このような組成物において、 $0.01 \sim 1,000 \mu\text{g/kg}$ 体重/日の間の追加の治療剤の投与量を投与することができる。

10

【0299】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、唯一の活性剤として該治療剤を含む組成物で通常投与される量以下となろう。好ましくは、本開示組成物中の追加の治療剤の量は、唯一の治療活性剤として該薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%～100%の範囲となろう。

【0300】

本発明の化合物またはその医薬組成物はまた、補綴物、人工弁、脈管移植片、ステントおよびカテーテルなどの、埋込式医療用装具をコーティングするための組成物に取り込ませることもできる。脈管ステントは、例えば、再狭窄（損傷後の脈管壁の再狭小化）の克服に使用されてきた。しかし、ステント、または他の埋込式装具を使用する患者は、凝塊形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない作用は、キナーゼ阻害剤を含む、薬学的に受容可能な組成物によりこれらのデバイスを予めコーティングすることにより予防または軽減することができる。本発明の化合物によりコーティングされた埋込式装具は、本発明の別の実施形態である。

20

例示的な腫瘍免疫剤

【0301】

いくつかの実施形態において、1つまたはそれより多くの他の治療剤は、腫瘍免疫剤である。本明細書中で使用される場合、用語「腫瘍免疫剤」とは、被験体における免疫反応を増強し、刺激し、そして／または上方調節するために有効な薬剤をいう。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤の、本発明の化合物との投与は、がんの処置において相乗効果を有する。

30

【0302】

腫瘍免疫剤は、例えば、低分子薬物、抗体、または生物学的もしくは低分子であり得る。生物学的腫瘍免疫剤の例としては、がんワクチン、抗体、およびサイトカインが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、モノクローナル抗体は、ヒト化抗体またはヒト抗体である。

【0303】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、T細胞の（i）刺激（共刺激を含む）受容体のアゴニスト、または（ii）阻害（共阻害を含む）シグナルのアンタゴニストであり、これらの両方が、抗原特異的T細胞応答の増幅をもたらす。

40

【0304】

刺激分子および阻害分子の特定のものは、免疫グロブリンスーパーファミリー（IgSF）のメンバーである。共刺激受容体または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの1つの重要なファミリーは、B7ファミリーであり、これは、B7-1、B7-2、B7-H1（PD-L1）、B7-DC（PD-L2）、B7-H2（ICOS-L）、B7-H3、B7-H4、B7-H5（VISTA）、およびB7-H6を含む。共刺激受容体または共阻害受容体に結合する膜結合リガンドの別のファミリーは、コグネイトTNF受

50

容体ファミリーメンバーに結合する分子のTNFファミリーであり、これは、CD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシン α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、リンホトキシン α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRを含む。

10

【0305】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、T細胞活性化を阻害するサイトカイン（例えば、IL-6、IL-10、TGF- β 、VEGF、および他の免疫抑制性サイトカイン）、または免疫反応を刺激するための、T細胞活性化を刺激するサイトカインである。

【0306】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物と腫瘍免疫剤との組み合わせ物は、T細胞応答を刺激し得る。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、(i) T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト（例えば、免疫チェックポイント阻害剤）（例えば、CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、およびTIM-4）；または(ii) T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト（例えば、B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28H)である。

20

【0307】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、NK細胞の阻害受容体のアンタゴニスト、またはNK細胞の活性化受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、リリルマブなどの、KIRのアンタゴニストである。

【0308】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、マクロファージまたは単球を阻害または枯渇する薬剤であり、CSF-1Rアンタゴニスト（例えば、RG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)またはFPA-008(WO11/140249；WO13169264；WO14/036357)が挙げられるCSF-1Rアンタゴニスト抗体)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0309】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、正の共刺激受容体を連結するアゴニスト性剤、阻害性の受容体、アンタゴニスト、および抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増大させる1つまたはそれより多くの薬剤を介してシグナル伝達を減衰させる遮断剤、腫瘍微小環境内の異なる免疫抑制経路に打ち勝つ（例えば、阻害受容体の関与を遮断する（例えば、PD-L1/PD-1相互作用）、Tregsを枯渇もしくは阻害する（例えば、抗CD25モノクローナル抗体（例えば、ダクリズマブ(dacalizumab)）を使用して、またはエキソピボ抗CD25ビーズ枯渇により）、IDOなどの代謝酵素を阻害する、あるいはT細胞のエネルギーまたは枯渇を逆転/防止する)薬剤、ならびに先天性免疫活性化および/または炎症を腫瘍部位で誘発する薬剤から選択される。

40

【0310】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CTLA-4アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、CTLA-4アンタゴニストは、アンタゴニスト性CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態において、アンタゴニスト性CTLA-4抗体は、

50

Y E R V O Y (イピリムマブ) またはトレメリマブ (t r e m e l i m u m a b) である。

【0311】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、PD-1アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、PD-1アンタゴニストは、注入により投与される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、プログラム細胞死-1 (PD-1) 受容体に特異的に結合し、そしてPD-1活性を阻害する、抗体またはその抗原結合部分である。いくつかの実施形態において、PD-1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-1抗体である。いくつかの実施形態において、アンタゴニスト性PD-1抗体は、OPDIVO (ニボルマブ)、KEYTRUDA (ペムブロリズマブ)、またはMED-0680 (AMP-514; WO2012/145493) である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、ピディリズマブ (pidilizumab) (CT-011) であり得る。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、IgG1のFc部分に融合したPD-L2 (B7-DC) の細胞外ドメインからなる、AMP-224と呼ばれる組換えタンパク質である。

10

【0312】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、PD-L1アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、PD-L1アンタゴニストは、アンタゴニスト性PD-L1抗体である。いくつかの実施形態において、PD-L1抗体は、MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634)、デュルバルマブ (durvalumab) (MED4736)、BMS-936559 (WO2007/005874)、およびMSB0010718C (WO2013/79174) である。

20

【0313】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、LAG-3アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、LAG-3アンタゴニストは、アンタゴニスト性LAG-3抗体である。いくつかの実施形態において、LAG3抗体は、BMS-986016 (WO10/19570、WO14/08218)、またはIMP-731もしくはIMP-321 (WO08/132601、WO009/44273) である。

【0314】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD137 (4-1BB) アゴニストである。いくつかの実施形態において、CD137 (4-1BB) アゴニストは、アゴニスト性CD137抗体である。いくつかの実施形態において、CD137抗体は、ウレルマブ (urelumab) またはPF-05082566 (WO12/32433) である。

30

【0315】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、GITRアゴニストである。いくつかの実施形態において、GITRアゴニストは、アゴニスト性GITR抗体である。いくつかの実施形態において、GITR抗体は、BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (WO006/105021、WO009/009116)、またはMK-4166 (WO11/028683) である。

【0316】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、インドールアミン (2,3)-ジオキシゲナーゼ (IDO) アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、IDOアンタゴニストは、エパカドスタット (INCB024360、Incyte); インドキシモド (NLG-8189、NewLink Genetics Corporation); カプマチニブ (INC280、Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); キヌレニンを分解する酵素 (Kynase、Kyn Therapeutics); およびNLG-919 (WO09/73620、WO009/1156652、WO11/56652、WO12/142237) から選択される。

40

50

【0317】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、OX40アゴニストである。いくつかの実施形態において、OX40アゴニストは、アゴニスト性OX40抗体である。いくつかの実施形態において、OX40抗体は、MEDI-6383またはMEDI-6469である。

【0318】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、OX40Lアンタゴニストである。いくつかの実施形態において、OX40Lアンタゴニストは、アンタゴニスト性OX40抗体である。いくつかの実施形態において、OX40Lアンタゴニストは、RG-7888 (WO06/029879) である。

【0319】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD40アゴニストである。いくつかの実施形態において、CD40アゴニストは、アゴニスト性CD40抗体である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD40アンタゴニストである。いくつかの実施形態において、CD40アンタゴニストは、アンタゴニスト性CD40抗体である。いくつかの実施形態において、CD40抗体は、ルカツムマブ (lucatumumab) またはダセツズマブ (dacetuzumab) である。

【0320】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、CD27アゴニストである。いくつかの実施形態において、CD27アゴニストは、アゴニスト性CD27抗体である。いくつかの実施形態において、CD27抗体は、バーリルマブ (varlilumab) である。

【0321】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、MGA271 (B7H3に対して) (WO11/109400) である。

【0322】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、アバゴボマブ (abagovomab)、アデカツムマブ (adecatumumab)、アフツズマブ (afutuzumab)、アレムツズマブ、アナツモマブマフェナトクス (anatumomab mafenatox)、アポリズマブ (apolizumab)、アテゾリマブ (atezolimumab)、アベルマブ (avelumab)、ブリナツモマブ (blinatumomab)、BMS-936559、カツマキシマブ (catumaxomab)、デュルバルマブ、エパカドスタット (epacadostat)、エプラツズマブ (epratuzumab)、インドキシモド (indoximod)、イノツズマブオゾガマイシン、インテルムマブ (intelumumab)、イピリムマブ、イサツキシマブ (isatuximab)、ランブロリズマブ (lambrolizumab)、MED14736、MPDL3280A、ニボルマブ、オビヌツズマブ (obinutuzumab)、オカラツズマブ (ocaratzumab)、オフアツムマブ、オラタツマブ (olatatumab)、ペムブロリズマブ、ピディリズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ (ticilimumab)、サマリズマブ (samarizumab)、またはトレメリムマブである。

【0323】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、免疫刺激薬である。例えば、PD-1およびPD-L1阻害性軸を遮断する抗体は、活性化された腫瘍反応性T細胞を開放することができ、免疫療法に感受性があるとは従来、考えられていなかった一部の腫瘍タイプを含めた、増加している数の腫瘍組織学における永続的な抗腫瘍応答を誘発することが臨床試験において示された。例えば、Okazaki, T.ら(2013年) Nat. Immunol. 14巻、1212~1218頁; Zouら(2016年) Sci. Transl. Med. 8巻を参照されたい。抗PD-1抗体であるニボルマブ (Opdivo (登録商標)、Bristol-Myers Squibb、ONO-4538、MDX1106およびBMS-936558としても公知) は、以前の抗血管新生治療法の間または

10

20

30

40

50

その後、疾患進行を経験したRCCを有する患者における、全生存率を改善させる可能性を示した。

【0324】

いくつかの実施形態において、免疫調節治療剤は、腫瘍細胞のアポトーシスを特異的に誘発する。本発明において使用することができる承認を受けている免疫調節治療剤には、ポマリドミド（Pomalyst（登録商標）、Celgene）；レナリドマイド（Revlimid（登録商標）、Celgene）；インゲノールメブテート（Picato（登録商標）、LEO Pharma）が含まれる。

【0325】

他の実施形態において、免疫調節治療剤はがんワクチンである。いくつかの実施形態において、がんワクチンは、シブリューセル-T（Provence（登録商標）、Dendreon/Valeant Pharmaceuticals）（無症候性または最小限の症候性転移性の去勢抵抗性（ホルモン不応性）前立腺がんの処置に承認を受けている）；およびタリモンラヘルパレブ（Imlygic（登録商標）、BioVex/Angen、以前はT-VECとして公知であった）（黒色腫における、切除不能な皮膚、皮下および節病巣の処置に承認を受けた、遺伝子修飾した腫瘍溶解性ウイルス治療法）から選択される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、肝細胞癌（NCT02562755）および黒色腫（NCT00429312）に対する、GM-CSFを発現するよう操作されているチミジンキナーゼ（TK-）欠損ワクシニアウイルスである、ペキサスチモンデバシレブ（PexaVec/JX-594、SillaJen/以前のJennerex Biotherapeutics）などの腫瘍溶解性ウイルス治療法；ペラレオレップ（Reolysin（登録商標）、Oncolytics Biotech）（結腸直腸がん（NCT01622543）；前立腺がん（NCT01619813）、頭頸部扁平上皮細胞がん（NCT01166542）、膵臓腺癌（NCT00998322）および非小細胞肺癌（NSCLC）（NCT00861627）を含めた多数のがんにおける、RASにより活性化されていない細胞では複製しない呼吸器腸管孤立ウイルス（レオウイルス）の変異体）；卵巣がん（NCT02028117）、結腸直腸がん、膀胱がん、頭頸部扁平上皮癌および唾液腺がん（NCT02636036）などの転移性または進行性上皮腫瘍における、エナデノツシレブ（NG-348、PsiOxus、以前はColoAd1として公知であった）（T細胞受容体CD3タンパク質に特異的な完全長CD80および抗体断片を発現するよう操作されているアデノウイルス）；黒色腫（NCT03003676）、および腹膜疾患、結腸直腸がんまたは卵巣がん（NCT02963831）における、ONCOS-102（Targovax/以前のOncos）（GM-CSFを発現するよう操作されているアデノウイルス）；GL-ONC1（GLV-1h68/GLV-1h153、Genelux GmbH）（癌性腹膜炎（NCT01443260）；卵管がん、卵巣がん（NCT02759588）において、それぞれ、ベーターガラクトシダーゼ（ベーターgal）/ベーターグルコロニダーゼまたはベーターgal/ヒトナトリウムヨウ素共輸送体（hNIS）を発現するよう操作されているワクシニアウイルスが検討された）；あるいは膀胱がん（NCT02365818）における、CG0070（Cold Genesys）（GM-CSFを発現するよう操作されているアデノウイルス）から選択される。

【0326】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、JX-929（SillaJen/以前のJennerex Biotherapeutics）（プロドラッグである5-フルオロシトシンを細胞毒性薬5-フルオロウラシルに変換することが可能な、シトシンデアミナーゼを発現するよう操作されている、TKおよびワクシニア成長因子欠損ワクシニアウイルス）；TG01およびTG02（Targovax/以前のOncos）（難治性RAS変異を標的とするペプチドをベースとする免疫療法剤）；およびTILT-123（TILT Biotherapeutics）（Ad5/3-E2F-デルタ24-hTNFα-IRES-hIL20と表される操作されたアデノウイルス）；およびVSV

10

20

30

40

50

ーGP (ViraTherapeutics) (リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス (LCMV) のグリコタンパク質 (GP) を発現するよう操作されており、抗原特異的CD8⁺T細胞応答を向上するよう設計されている抗原を発現するようさらに操作され得る、水泡性口内炎ウイルス (VSV)) から選択される。

【0327】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、キメラ抗原受容体すなわちCARを発現するよう操作されているT細胞である。このようなキメラ抗原受容体が発現するよう操作されているT細胞は、CAR-T細胞と呼ばれる。

【0328】

結合ドメインからなるCARが構築され、このドメインは、細胞表面抗原に特異的なモノクローナル抗体から誘導される、天然リガンドである一本鎖可変断片 (scFv) であって、Tリンパ球において活性化シグナルを生じることが可能な、TCRに由来するCD3-ゼータシグナル伝達ドメインなどの、T細胞受容体 (TCR) の機能端部であるエンドドメインに融合している、一本鎖可変断片 (scFv) から誘導され得る。抗原に結合すると、このようなCARは、エフェクター細胞における内因性シグナル伝達経路にリンクし、TCR複合体により開始されるものと類似の活性シグナルを生じる。

【0329】

例えば、いくつかの実施形態において、CAR-T細胞は、米国特許第8,906,682号 (June、その全体が参照により本明細書に組み込まれている) に記載されているものの1つであり、この特許は、抗原結合ドメイン (CD19に結合するドメインなど) を有する細胞外ドメインであって、T細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖 (CD3ゼータなど) の細胞内シグナル伝達ドメインに融合している、細胞外ドメインを含むよう操作されているCAR-T細胞を開示している。CARは、T細胞において発現する場合、抗原結合特異性に基づいて、抗原認識の方向を変えることができる。CD19の場合、抗原は、悪性B細胞上で発現する。200を超える臨床試験が、現在、幅広い範囲の適応症において、CAR-Tを使用して、進行中である [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>]。

【0330】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体γ (RORγt) のアクチベーターである。RORγtは、CD4⁺(Th17) およびCD8⁺(Tc17) T細胞のタイプ17エフェクターサブセットの分化および維持、ならびにNK細胞などの、IL-17を発現する自然免疫細胞部分集合の分化において、重要な役割を有する転写因子である。いくつかの実施形態において、のアクチベーターは、固形腫瘍 (NCT02929862) の処置に関する臨床試験において現在評価されているLYC-55716 (Lycera) である。

【0331】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、toll様受容体 (TLR) のアゴニストまたはアクチベーターである。TLRの好適なアクチベーターは、SD-101 (Dynavax) などのTLR9のアゴニストまたはアクチベーターを含む。SD-101は、濾胞性B細胞および他のリンパ腫 (NCT02254772) に関して現在、検討されている免疫刺激性CpGである。本発明において使用することができるTLR8のアゴニストまたはアクチベーターには、頭頸部の扁平上皮細胞がん (NCT02124850) および卵巣がん (NCT02431559) に関して、現在、検討中のモトリモド (VTX-2337、VentiriX Pharmaceuticals) が含まれる。

【0332】

本発明において使用され得る他の腫瘍免疫剤としては、ウレルマブ (BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、抗CD137モノクローナル抗体；バーリルマブ (CDX-1127、Celldex Therapeutics)、抗CD27モノクローナル抗体；BMS-986178 (Bristol-Myers S

10

20

30

40

50

quibb)、抗OX40モノクローナル抗体；リリルマブ（IPH2102／BMS-986015、Innate Pharma、Bristol-Myers Squibb）、抗KIRモノクローナル抗体；モナリズマブ（monalizumab）（IPH2201、Innate Pharma、AstraZeneca）抗NKG2Aモノクローナル抗体；アンデカリキシマブ（andecaliximab）（GS-5745、Gilead Sciences）、抗MMP9抗体；MK-4166（Merck & Co.）、抗GITRモノクローナル抗体が挙げられる。

【0333】

いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、エロツズマブ、ミファムルチド、tol様受容体のアゴニストまたはアクチベーター、およびRORγtのアクチベーターから選択される。

10

【0334】

いくつかの実施形態において、免疫刺激治療剤は、組換えヒトインターロイキン15（rhIL-15）である。rhIL-15は、診療所において、黒色腫および腎細胞癌（NCT01021059およびNCT01369888）、ならびに白血病（NCT02689453）に対する治療剤として、試験されている。いくつかの実施形態において、免疫刺激剤は、組換えヒトインターロイキン12（rhIL-12）である。いくつかの実施形態において、IL-15ベースの免疫治療剤は、ヘテロ二量体IL-15（hetIL-15、Novartis／Admune）であり、これは、可溶性IL-15結合タンパク質IL-15受容体α鎖に複合体化した、内因性IL-15の合形成態からなる融合複合体（IL15：sIL-15RA）であり、これは、黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌および頭頸部扁平上皮癌（NCT02452268）に関して、第1相臨床試験で試験されている。いくつかの実施形態において、組換えヒトインターロイキン12（rhIL-12）は、NM-IL-12（Neumedicines、Inc.）、NCT02544724、またはNCT02542124である。

20

【0335】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et. al. , “Big opportunities for small molecules in immuno-oncology,” Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622に記載されるものから選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et. alの表1に記載される例から選択される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et. alの表2に列挙されるものから選択される腫瘍免疫的標的を標的化する、低分子である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Jerry L. Adams et. alの表2に列挙されるものから選択される低分子薬剤である。

30

【0336】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Peter L. Toogood, “Small molecule immuno-oncology therapeutic agents,” Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329に記載される低分子腫瘍免疫剤から選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Peter L. Toogoodに記載される経路を標的化する薬剤である。

40

【0337】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、Sandra L. Ross et al. , “Bispecific T cell engager (BiTE(R)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing”, PLoS ONE 12 (8) : e0183390に記載されるものから選択され、その内容は、その全体が本明細書中に参考として援用される

50

。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、二重特異的 T 細胞エンゲージャー（B i T E（登録商標））抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的 T 細胞エンゲージャー（B i T E（登録商標））抗体構築物は、C D 1 9 / C D 3 二重特異的抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的 T 細胞エンゲージャー（B i T E（登録商標））抗体構築物は、E G F R / C D 3 二重特異的抗体構築物である。いくつかの実施形態において、二重特異的 T 細胞エンゲージャー（B i T E（登録商標））抗体構築物は、T 細胞を活性化させる。いくつかの実施形態において、二重特異的 T 細胞エンゲージャー（B i T E（登録商標））抗体構築物は、T 細胞を活性化させ、これは、細胞間接着分子 1（I C A M - 1）および巻き添え（b y s t a n d e r）細胞の F A S の上方調節を誘導するサイトカインを放出する。いくつかの実施形態において、二重特異的 T 細胞エンゲージャー（B i T E（登録商標））抗体構築物は、T 細胞を活性化させ、これは、巻き添え細胞溶解の誘導をもたらす。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、固形腫瘍内にある。いくつかの実施形態において、溶解する巻き添え細胞は、B i T E（登録商標）により活性化された T 細胞の近隣にある。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、腫瘍関連抗原（T A A）ネガティブがん細胞を含む。いくつかの実施形態において、巻き添え細胞は、E G F R ネガティブがん細胞を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、P D - L 1 / P D 1 軸および／または C T L A 4 を遮断する抗体である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、エキソビボで増殖した腫瘍浸潤 T 細胞である。いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、T 細胞を腫瘍関連表面抗原（T A A s）と直接接続させる、二重特異的抗体構築物またはキメラ抗体受容体（C A R）である。

10

20

例示的な免疫チェックポイント阻害剤

【0338】

いくつかの実施形態において、腫瘍免疫剤は、本明細書中に記載されるような免疫チェックポイント阻害剤である。

【0339】

用語「チェックポイント阻害剤」は、本明細書で使用する場合、がん細胞が患者の免疫系を回避するのを阻止するのに有用な作用剤に関する。抗腫瘍免疫破壊の主な機序の 1 つは「T 細胞の疲弊」として公知であり、これは、阻害性受容体の上方調節をもたらす抗原への長期曝露に起因する。これらの阻害性受容体は、無差別な免疫反応を予防するために、免疫チェックポイントとして働く。

30

【0340】

P D - 1、および細胞毒性 T - リンパ球抗原 4（C T L A - 4、B および T リンパ球アテニニューエータ（B T L A；C D 2 7 2）、T 細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン 3（T i m - 3）、リンパ球活性化遺伝子 3（L a g - 3；C D 2 2 3）などの共阻害性受容体は、チェックポイント調節因子と称されることが多い。それらは、細胞周期進行および他の細胞内シグナル伝達過程が進行するべきかを細胞外情報が指令することを可能にする、分子「ゲートキーパー」として働く。

【0341】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は P D - 1 への抗体である。P D - 1 は、プログラム細胞死 1 受容体（P D - 1）に結合して、この受容体が阻害性リガンド P D L - 1 に結合するのを阻止し、こうして、腫瘍が宿主の抗腫瘍免疫応答を抑制する能力を無効にする。

40

【0342】

1 つの局面において、チェックポイント阻害剤は、生物学的治療剤または低分子である。別の局面において、チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融合タンパク質またはそれらの組合せである。さらなる局面において、チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4、P D L 1、P D L 2、P D 1、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B T L A、H V E M、T I M 3、G A L 9、L A G 3、V I S T A、K I R、2 B 4、C D 1 6 0、C G E N - 1 5 0 4 9、C H K 1、C H K 2、A 2 a R、B - 7 フア

50

ミリーのリガンドまたはそれらの組合せから選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する。追加的な局面において、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーのリガンドまたはそれらの組合せから選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。ある局面において、チェックポイント阻害剤は、免疫刺激剤、T細胞成長因子、インターロイキン、抗体、ワクチンまたはそれらの組合せである。さらなる局面において、インターロイキンはIL-7またはIL-15である。特定の局面において、インターロイキンは、グリコシル化IL-7である。追加的な局面において、ワクチンは樹状細胞（DC）ワクチンである。

10

【0343】

チェックポイント阻害剤には、免疫系の阻害経路を統計的に有意な方法で、遮断または阻害する任意の薬剤が含まれる。このような阻害剤は、低分子阻害剤を含むことができる、あるいは免疫チェックポイント受容体に結合して遮断または阻害する抗体またはその抗原結合断片、あるいは免疫チェックポイント受容体リガンドに結合して遮断または阻害する抗体を含むことができる。遮断または阻害のために標的とされ得る例示的な免疫チェックポイント分子には、以下に限定されないが、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4（CD2ファミリーの分子に属し、NK、 $\gamma\delta$ およびメモリCD8⁺（ $\alpha\beta$ ）T細胞のすべてに発現する）、CD160（BY55とも称される）、CGEN-15049、CHK1およびCHK2キナーゼ、A2aRおよび様々なB-7ファミリーのリガンドが含まれる。B7ファミリーのリガンドには、以下に限定されないが、B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6およびB7-H7が含まれる。チェックポイント阻害剤には、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160およびCGEN-15049のうちの1つまたは複数に結合して、その活性を遮断または阻害する、抗体もしくはその抗原結合断片、他の結合タンパク質、生物治療剤または低分子が含まれる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、トレメリムマブ（CTLA-4ブロック抗体）（抗OX40）、PD-L1モノクローナル抗体（抗B7-H1；MED14736）、MK-3475（PD-1ブロッカー）、ニボルマブ（抗PD1抗体）、CT-011（抗PD1抗体）、BY55モノクローナル抗体、AMP224（抗PDL1抗体）、BMS-936559（抗PDL1抗体）、MPLDL3280A（抗PDL1抗体）、MSB0010718C（抗PDL1抗体）およびイピリムマブ（抗CTLA-4チェックポイント阻害剤）が含まれる。チェックポイントタンパク質リガンドには、以下に限定されないが、PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86およびTIM-3が含まれる。

20

30

【0344】

特定の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニストおよびCTLA-4アンタゴニストから選択される。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））およびペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（抗PD-1抗体、Opdivo（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）；ペムブロリズマブ（抗PD-1抗体、Keytruda（登録商標）、Merck）；イピリムマブ（抗CTLA-4抗体、Yervoy（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）；デュルバルマブ（抗PD-L1抗体、Imfinzi（登録商標）、AstraZeneca）；およびアテゾリズマブ（抗PD-L1抗体、Tecentriq（登録商標）、Genentech）から選択される。

40

50

【0345】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ランブロリズマブ（MK-3475）、ニボルマブ（BMS-936558）、ピジリズマブ（CT-011）、AMP-224、MDX-1105、MED14736、MPDL3280A、BMS-936559、イピリムマブ、リリルマブ（lirilumab）、IPH2101、ペムブロリズマブ（Keytruda（登録商標））またはトレメリムマブからなる群より選択される。

【0346】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、REGN2810（Regeneron）（基底細胞癌（NCT03132636）；NSCLC（NCT03088540）；皮膚扁平上皮癌（NCT02760498）；リンパ腫（NCT02651662）；および黒色腫（NCT03002376）を有する患者において試験された抗PD-1抗体）；びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫および多発性骨髄腫に関する臨床試験中の、ピジリズマブ（CureTech）（CT-011としても公知であり、PD-1に結合する抗体）；非小細胞肺癌、メルケル細胞癌、中皮腫、固形腫瘍、腎がん、卵巣がん、膀胱がん、頭頸部がん、および胃がんに関する臨床試験中の、アベルマブ（Bavencio（登録商標）、Pfizer/Merck KGaA）（MSB0010718Cとしても公知であり、完全ヒトIgG1抗PD-L1抗体）；または非小細胞肺癌、黒色腫、トリプルネガティブ乳がんおよび進行性、または転移性固形腫瘍に関する臨床試験中の、PDR001（Novartis）（PD-1に結合する阻害性抗体）である。トレメリムマブ（CP-675,206；Astrazeneca）は、中皮腫、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がんおよび非小細胞肺癌、膵臓導管腺癌、膵臓がん、生殖細胞がん、頭頸部の扁平上皮細胞がん、肝細胞癌、前立腺がん、子宮内膜がん、肝臓における転移性がん、肝臓がん、大細胞型B細胞性リンパ腫、卵巣がん、子宮頸がん、転移性未分化甲状腺がん、尿路上皮がん、卵管がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、軟組織肉腫および黒色腫を含めた、いくつかの適応症に関する臨床試験において検討された、CTLA-4に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。AGEN-1884（Agenus）は、進行性固形腫瘍（NCT02694822）について、第1相臨床試験において現在検討中の、抗CTLA4抗体である。

【0347】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、T細胞免疫グロブリンムチン含有タンパク質-3（TIM-3）の阻害剤である。本発明において使用することができるTIM-3阻害剤には、TSR-022、LY3321367およびMBG453が含まれる。TSR-022（Tesarco）は、固形腫瘍（NCT02817633）において現在、検討中の抗TIM-3抗体である。LY3321367（Eli Lilly）は、固形腫瘍（NCT03099109）において現在、検討中の抗TIM-3抗体である。MBG453（Novartis）は、進行性悪性腫瘍（NCT02608268）において現在、検討中の抗TIM-3抗体である。

【0348】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、ある種のT細胞およびNK細胞上の免疫受容体である、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体、すなわちTIGITの阻害剤である。本発明において使用することができるTIGIT阻害剤には、BMS-986207（Bristol-Myers Squibb）、抗TIGITモノクローナル抗体（NCT02913313）；OMP-313M32（Oncomed）；および抗TIGITモノクローナル抗体（NCT03119428）が含まれる。

【0349】

いくつかの実施形態において、チェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子-3（LAG-3）の阻害剤である。本発明において使用することができるLAG-3阻害剤には、BMS-986016およびREGN3767およびIMP321が含まれる。抗

10

20

30

40

50

LAG-3抗体である、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) は、神経膠芽腫および膠肉腫 (NCT02658981) において、現在、検討されている。REGN3767 (Regeneron) もまた、抗LAG-3抗体であり、悪性腫瘍 (NCT03005782) において現在、検討中である。IMP321 (Immutep S. A.) は、LAG-3-Ig融合タンパク質であり、黒色腫 (NCT02676869) ; 腺癌 (NCT02614833) ; および転移性乳がん (NCT00349934) において検討されている。

【0350】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、OX40アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のOX40アゴニストには、転移性腎臓がん (NCT03092856) ならびに進行性がんおよび新生物 (NCT02554812 ; NCT05082566) における、PF-04518600 / PF-8600 (Pfizer) (アゴニスト性抗OX40抗体) ; がんの第1相臨床試験 (NCT02528357) におけるGSK3174998 (Merck) (アゴニスト性抗OX40抗体) ; 進行性固形腫瘍 (NCT02318394およびNCT02705482) におけるMED10562 (Medimmune / AstraZeneca) (アゴニスト性抗OX40抗体) ; 結腸直腸がん (NCT02559024)、乳がん (NCT01862900)、頭頸部がん (NCT02274155) および転移性前立腺がん (NCT01303705) を有する患者における、MED16469 (アゴニスト性抗OX40抗体) (Medimmune / AstraZeneca) ; ならびに進行性がん (NCT02737475) におけるBMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) (アゴニスト性抗OX40抗体) が含まれる。

【0351】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD137 (4-1BBとも呼ばれる) アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のCD137アゴニストには、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (NCT02951156)、ならびに進行性がんおよび新生物 (NCT02554812およびNCT05082566) における、ウトミルマブ (PF-05082566、Pfizer) (アゴニスト性抗CD137抗体) ; 黒色腫および皮膚がん (NCT02652455) ならびに神経膠芽腫および膠肉腫 (NCT02658981) におけるウレルマブ (BMS-663513、Bristol-Myers Squibb) (アゴニスト性抗CD137抗体) が含まれる。

【0352】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD27アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のCD27アゴニストには、扁平上皮細胞頭頸部がん、卵巣癌、結腸直腸がん、腎細胞がんおよび神経膠芽腫 (NCT02335918)、リンパ腫 (NCT01460134)、ならびに神経膠腫および星状細胞腫 (NCT02924038) におけるバルリルマブ (CDX-1127、Celldex Therapeutics) (アゴニスト性抗CD27抗体) が含まれる。

【0353】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のGITRアゴニストには、悪性黒色腫および他の悪性固形腫瘍 (NCT01239134およびNCT02628574) におけるTRX518 (Leap Therapeutics) (アゴニスト性抗GITR抗体) ; 固形腫瘍およびリンパ腫 (NCT02740270) におけるGWN323 (Novartis) (アゴニスト性抗GITR抗体) ; 進行性がん (NCT02697591およびNCT03126110) におけるINCAgn01876 (Incyte / Agenus) (アゴニスト性抗GITR抗体) ; 固形腫瘍 (NCT02132754) におけるMK-4166 (Merck) (アゴニスト性抗GITR抗体)、ならびに進行性固形腫瘍 (NCT02583165) におけるMED1873 (Medimmune / AstraZeneca) (ヒトIgG1 Fcド

10

20

30

40

50

メインを有するアゴニスト性六量体G I T Rリガンド分子)が含まれる。

【0354】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、誘発性T細胞共刺激剤(ICOS、CD278としても公知)アゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のICOSアゴニストには、リンパ腫(NCT02520791)におけるMEDIE570(Medimmune)(アゴニスト性抗ICOS抗体)；第1相試験(NCT02723955)における、GSK3359609(Merck)(アゴニスト性抗ICOS抗体)；第1相試験(NCT02904226)における、JTX-2011(Jounce Therapeutics)(アゴニスト性抗ICOS抗体)が含まれる。

【0355】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、キラーIgG様受容体(KIR)阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のKIR阻害剤には、白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多発性骨髄腫(NCT02252263)およびリンパ腫(NCT01592370)における、リリルマブ(IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)(抗KIR抗体)；骨髄腫(NCT01222286およびNCT01217203)における、IPH2101(1-7F9、Innate Pharma)；ならびにリンパ腫(NCT02593045)における、IPH4102(Innate Pharma)(長い細胞質尾部の3つのドメイン(KIR3DL2)に結合する抗KIR抗体)が含まれる。

【0356】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD47とシグナル調節タンパク質アルファ(SIRPa)との間の相互作用のCD47阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のCD47/SIRPa阻害剤には、第1相試験(NCT03013218)における、ALX-148(Alexo Therapeutics)(CD47に結合してCD47/SIRPa媒介性シグナル伝達を阻止する(SIRPa)のアンタゴニスト性変異体)；第1相の臨床試験(NCT02890368およびNCT02663518)における、TTI-621(SIRPa-Fc、Trillium Therapeutics)(SIRPaのN末端CD47結合ドメインとヒトIgG1のFcドメインとを連結させることにより生成する可溶性組換え融合タンパク質は、ヒトCD47に結合して、ヒトCD47がその「私を食べないで(donot eat)」シグナルをマクロファージに送るのを阻止することにより作用する)；白血病(NCT02641002)における、CC-90002(Celgene)(抗CD47抗体)；ならびに結腸直腸の新生物および固形腫瘍(NCT02953782)、急性骨髄性白血病(NCT02678338)およびリンパ腫(NCT02953509)における、Hu5F9-G4(Forty Seven, Inc.)が含まれる。

【0357】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CD73阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のCD73阻害剤には、固形腫瘍(NCT02503774)における、MEDIE9447(Medimmune)(抗CD73抗体)；および固形腫瘍(NCT02754141)における、BMS-986179(Bristol-Myers Squibb)(抗CD73抗体)が含まれる。

【0358】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、インターフェロン遺伝子タンパク質の刺激因子(STING、膜貫通タンパク質173またはTMEM173としても公知)のアゴニストを含む。臨床試験において現在検討中のSTINGのアゴニストには、リンパ腫(NCT03010176)における、MK-1454(Merck)(アゴニスト性合成環式ジヌクレオチド)；ならびに第1相試験(NCT02675439およびNCT03172936)における、ADU-S100(MIW815、Aduro Biotech/Novartis)(アゴニスト性合成環式ジヌクレオチド)

10

20

30

40

50

が含まれる。

【0359】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、CSF1R阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のCSF1R阻害剤には、結腸直腸がん、膵臓がん、転移性および進行性がん（NCT02777710）ならびに黒色腫、非小細胞肺癌、扁平上皮細胞頭頸部がん、消化管間質腫瘍（GIST）および卵巣がん（NCT02452424）における、ペキシダルチニブ（PLX3397、Plexxikon）（CSF1R低分子阻害剤）；ならびに膵臓がん（NCT03153410）、黒色腫（NCT03101254）および固形腫瘍（NCT02718911）における、IMC-CS4（LY3022855、Lilly）（抗CSF-1R抗体）；ならびに進行性固形腫瘍（NCT02829723）における、BLZ945（4-〔2（（1R，2R）-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ）-ベンゾチアゾール-6-イルオキシル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド、Novartis）（CSF1Rの経口利用可能な阻害剤）が含まれる。

10

【0360】

本発明において使用することができるチェックポイント阻害剤は、NKG2A受容体阻害剤を含む。臨床試験において現在検討中のNKG2A受容体阻害剤には、頭頸部の新生物（NCT02643550）および慢性リンパ球性白血病（NCT02557516）における、モナリズマブ（IPH2201、Innate Pharma）（抗NKG2A抗体）が含まれる。

20

【0361】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブまたはピジリズマブから選択される。

【実施例】

【0362】

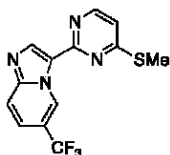
例示

以下の実施例に図示されている通り、ある種の例示的な実施形態において、化合物は、以下の一般手順に従い調製する。一般的な方法は、本発明のある種の化合物の合成を図示しているが、以下の一般的な方法および当業者に公知の他の方法を、本明細書に記載されているようなすべての化合物、ならびにこれらの化合物の各々の部分クラスおよび種に適用することができることが理解されよう。

30

調製1： 3-（4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル）-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1，2-a〕ピリジン

【化453】



40

【0363】

NBS（165.2mg、0.928mmol）を、2-〔（E）-2-エトキシビニル〕-4-メチルスルファニルピリミジン（181.4mg、0.924mmol）の1，4-ジオキサン（5.5mL）および水（2mL）中の溶液に添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で15分間攪拌した。5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-アミン（150mg、0.925mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を65～75℃で7時間加熱した。この混合物を周囲温度まで冷却し、そして飽和水性NaHCO₃で希釈し、そしてDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc／ペトロールの勾配）により精製して、3-（4-メチルスルファニルピリミジン-2

50

－イル)－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(165mg、58%)を得た；ESV-MS m/z 311.1 (M+H)。

【0364】

以下の化合物を、調製1に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

6-クロロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、5-クロロピリジン-2-アミンを使用；

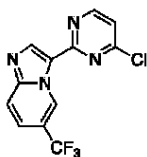
6-クロロ-7-フルオロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、5-クロロ-4-フルオロピリジン-2-アミンを使用；

6-ブロモ-7-フルオロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、5-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-アミンを使用；

6-クロロ-7-フルオロ-3-(4-(メチルチオ)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、5-クロロ-4-フルオロピリジン-2-アミンを使用。

調製2： 3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【化454】



【0365】

塩化スルフルル(174.9 μ L、2.160mmol)を、3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(165mg、0.532mmol)およびconc. HCl(47.1 μ Lの37%w/w、0.860mmol)のMeCN(13mL)中の溶液に添加し、そしてこの反応混合物を5分間攪拌した。冷飽和水性NaHCO₃を滴下により添加し、そしてこの混合物を10分間攪拌した。生じた沈殿物を濾過により単離し、水で洗浄し、そして乾燥させて、3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(125mg、79%)を得た。

【0366】

以下の化合物を、調製2に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、6-クロロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用；

6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン、6-クロロ-7-フルオロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用；

6-ブロモ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン、6-ブロモ-7-フルオロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用；

6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン、6-クロロ-7-フルオロ-3-(4-(メチルチオ)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用。

4-クロロ-2-{6-フェノキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン

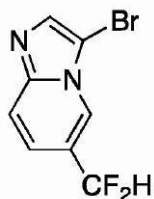
4-クロロ-2-{6-メタンスルホニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン

3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-N-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]

】ピリジン-6-スルホンアミド

3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-スルホンアミド

調製3: 3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン
【化455】



10

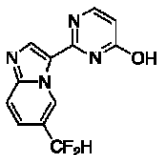
【0367】

(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(528.5 μ L、4.00 mmol)をDCM(4.5 mL)中の3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルバルデヒド(450 mg、2.00 mmol)に0℃で滴下により添加した。2.5時間後、さらなる(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(150 μ L、1.135 mmol)を添加し、そして反応物を室温で16時間攪拌した。この粗製混合物をメタノールで希釈し、そしてイオン交換SCX-2カートリッジにより精製して、3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(310 mg、63%)を得た; ESI-MS m/z 247.0 (M+H)。

20

調製4: 2-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-オール

【化456】



工程1: 6-(ジフルオロメチル)-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

30

【0368】

3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(120 mg、0.486 mmol)、トリブチル-(4-メトキシピリミジン-2-イル)スタナン(200 μ L、0.583 mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(102.3 mg、0.146 mmol)をDMF(4 mL)中で合わせ、そして窒素で脱気し、そして120℃で16時間加熱した。この混合物を放冷し、濾過し、次いで逆相クロマトグラフィー(C18; 溶出液としてMeCN/水/0.05%のTFA)により精製して、6-(ジフルオロメチル)-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンのトリフルオロ酢酸塩(97 mg、72%)を得た; ESI-MS m/z 277.1 (M+H)。

40

工程2: 2-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-オール

【0369】

クロロトリメチルシラン(267 μ L、2.107 mmol)を、6-(ジフルオロメチル)-3-(4-メトキシピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(97 mg、0.351 mmol)およびNaI(315.8 mg、2.107 mmol)のMeCN(4 mL)中の溶液に添加し、そしてこの混合物を80℃で16時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を水に懸濁させ、そして飽和水性チオ硫酸ナトリウムで洗浄した。その固体を濾過し、水で洗

50

浄し、そして減圧下で乾燥させて、2-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-オール(75 mg、81%)を得た; ESI-MS m/z 263.1 ($M+H$)。この物質をさらに精製せずに使用した。

調製5: 3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

【化457】

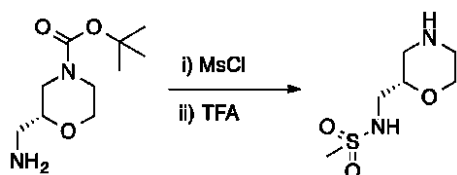


【0370】

NBS(241 mg、1.354 mmol)を、2-クロロ-4-(2-エトキシビニル)ピリミジン(250 mg、1.354 mmol)の1,4-ジオキサン(8 mL)/水(3 mL)中の溶液に添加し、そしてこの反応混合物を15分間攪拌した。5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン(220 mg、1.357 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を80℃で3時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして飽和水性NaHCO₃で希釈し、そしてDCMで抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/ペトロールの勾配、次いでMeOH/DCMの勾配)により精製して、3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(234.5 mg、58%)をベージュの固体として得た; ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H); ¹⁹F NMR(471 MHz, DMSO-d₆) δ -60.86; ESI-MS m/z 299.1 ($M+H$)。

調製6: N-[[(2S)-モルホリン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド

【化458】



工程1: (S)-2-(メチルスルホンアミドメチル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル

【0371】

丸底フラスコに、(2R)-2-(アミノメチル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(5 g、23 mmol)およびEt₃N(16.1 mL、115 mmol)を添加し、その後、THF(100 mL)を添加した。DCM(50 mL)を添加し、そしてこの混合物を0℃まで冷却した。メタンスルホニルクロリド(2.4 mL、30.5 mmol)を滴下により添加し、そしてこの混合物を0.5時間攪拌し、次いでN₂の雰囲気下で周囲温度で16時間静置した。この反応を飽和NaHCO₃水溶液(100 mL)でクエンチし、そして大部分の揮発性物質を減圧中で除去した。その水層を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(シリカ; 70~100%のEtOAc/石油エーテルの勾配で溶出)により精製した。生成物の画分を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を減圧下で一晩乾燥させて、(S)-2-(メチルスルホンアミドメチル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(3.61 g、53%)を白色固体として得た; ¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.71 - 4.59 (m, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 1H), 3.20

10

20

30

40

50

- 3.11 (m, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 4H), 2.73 (s, 1H), 1.49 (s, 9H)。

工程2: N-[[[(2S)-モルホリン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド

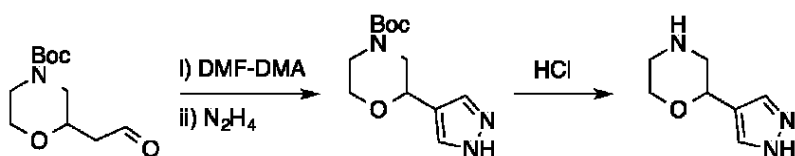
【0372】

TFA(9mL、115mmol)を、(2S)-2-(メタンスルホンアミドメチル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(3.6g、12mmol)のDCM(60mL)中の攪拌溶液に添加し、そしてこの反応物を周囲温度で6時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をDCM(2回)およびジエチルエーテル(2回)と共沸した。その残渣をメタノール中に取り、そしてメタノール(廃棄)、次いで2Mのメタノール性アンモニア溶液で溶出して、イオン交換カートリッジに通した。その濾液を減圧中で濃縮して、N-[[[(2S)-モルホリン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド(2.3g、97%)を得た;¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.73 (s, 1H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H), 3.09 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 2.66 (dd, 1H); MS m/z: 195 (M+H)⁺。

10

調製7: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン

【化459】



20

工程1: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル

【0373】

2-(2-オキソエチル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(5.77g、25mmol)およびDMF-DMA(6.7mL、50mmol)のDMF(50mL)中の混合物を80℃で17時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その残渣をEtOH(100mL)中に取り、そしてヒドラジン水和物(1.3mL、26.5mmol)を周囲温度で攪拌しながら添加した。3時間後、その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣をクロマトグラフィー(シリカ、PE/EtOAcの勾配で溶出)により精製して、2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(2.35g、37%)を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.63 (s, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.68 (td, 1H), 3.05 (d, 2H), 1.51 (s, 9H); MS m/z: 254.1 (M+H)⁺。

30

工程2: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン

【0374】

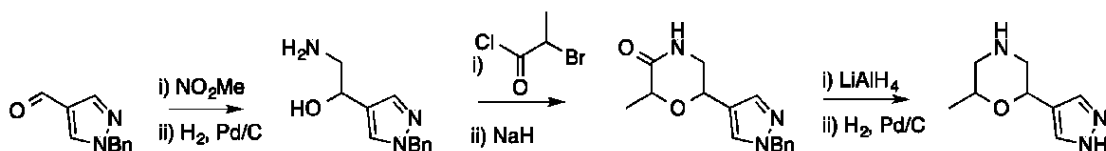
メタノール中3MのHCl(45mLの3M、135mmol)を、2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチル(2.35g、9.3mmol)のDCM(75mL)中の攪拌溶液に添加し、そしてこの反応物を5時間加熱還流させた。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その残渣を最小量のDCM/MeOHに溶解させ、そしてイオン交換カートリッジに装填した。このカートリッジをMeOH/DCM混合物で洗浄し、これを廃棄した。生成物を、MeOH/DCM中2MのNH₃で洗浄することにより溶出させた。その溶媒を減圧中で除去して、2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン(1.27g、89%)を橙色固体として得、これをさらに精製せずに次の反応に持ち越した;¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.60 (s, 2H), 4.56 (dd, 1H), 3.98 (ddd, 1H), 3.77 (td, 1H), 3.11 (dd, 1H), 3.00 (td, 1H), 2x.93 - 2.88 (m, 2H); MS m/z: 154.2 [M+H]⁺。

40

調製8: 2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン。

50

【化460】



【0375】

氷浴内で冷却している、1-ベンジルピラゾール-4-カルバルデヒド(2g、10.7mmol)およびニトロメタン(7mL、129mmol)の溶液に、Et₃N(150μL、1.1mmol)を添加した。この混合物を冷却しながら15分間攪拌し、次いで周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/石油エーテルの勾配で溶出)により精製した。関連する画分を合わせ、そして減圧中で濃縮して、無色油状物を得た(1g、37%); MS m/z: 248 (M+H)⁺。この物質を次の反応に直接持ち越した。

【0376】

1-(1-ベンジルピラゾール-4-イル)-2-ニトロ-エタノール(100mg、0.4mmol)、C担持Pd、湿潤、Degussa(20mg、0.2mmol)のメタノール(4mL)中の混合物を1気圧のH₂下で周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、無色ガム状物質を得た(90mg); MS m/z: 218 (M+H)⁺。この物質を次の反応に直接持ち越した。

【0377】

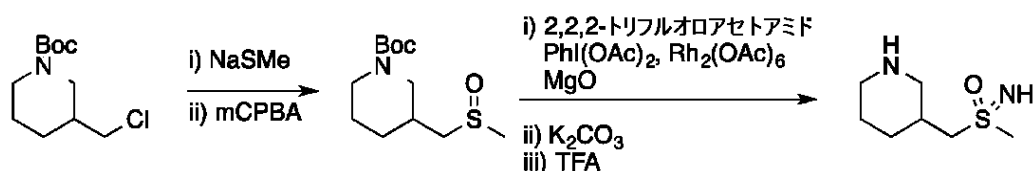
2-ブロモプロパノイルブロミド(114mg、0.5mmol)を、2-アミノ-1-(1-ベンジルピラゾール-4-イル)エタノール(100mg、0.5mmol)およびEt₃N(83μL、0.6mmol)のDCM(4mL)中の氷冷溶液にN₂下で添加した。この反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物をDCMで希釈し、2MのHCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、無色油状物を得た。この物質をTHF(3mL)に溶解させ、そしてこの溶液を氷浴内で冷却した。水素化ナトリウム(鉱油中60%の分散物を37mg、0.9mmol)を添加し、そして得られた懸濁物を周囲温度で2時間攪拌した。この反応をメタノールでクエンチし、次いでEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、淡黄色ガム状物質(100mg)、MS m/z: 272 (M+H)⁺を得、これを精製せずに次の反応に直接持ち越した。

【0378】

6-(1-ベンジルピラゾール-4-イル)-2-メチル-モルホリン-3-オン(100mg、0.4mmol)およびLiAlH₄(184μLの2M、0.4mmol)のTHF(3mL)中の混合物を60℃で1時間攪拌した。得られた懸濁物をNa₂SO₄・10H₂Oペレットでクエンチし、そして30分間攪拌し、次いで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール(2mL)に溶解させた。3滴の濃HClおよびC担持Pd、湿潤、Degussa(20mg、0.02mmol)をこの溶液に添加した。この反応混合物を1気圧のH₂下で周囲温度で18時間攪拌した。この反応混合物をイオン交換カートリッジに注ぎ、そしてメタノール(濾液を廃棄)、次いで2Mのメタノール性NH₃溶液で溶出した。その濾液を減圧中で濃縮して、2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン(23mg)、MS m/z: 168 (M+H)⁺を得た。この物質を次の反応に直接持ち越した。

調製9: イミノ(メチル)(ピペリジン-3-イルメチル)-λ⁶-スルファノン

【化461】



10

20

30

40

50

【0379】

3-(クロロメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg、2.14mmol)、NaSMe(3mLの20%w/v、8.56mmol)、KI(355mg、2.14mmol)のエタノール(10mL)中の混合物を80℃で22時間撹拌した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、EtOAcと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。その有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、生成物を淡褐色油状物として得(460mg 88%)、これをさらに精製も特徴付けもせずに、次の工程に持ち越した。

【0380】

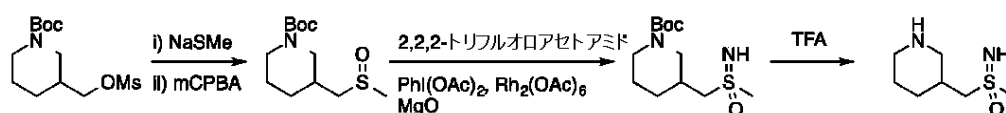
m-CPBA(324mg、1.88mmol)を、3-(メチルスルファニルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(460mg、1.88mmol)のDCM(7mL)中の氷冷溶液にN₂下で添加した。この反応混合物を、その温度を周囲まで上昇させながら20時間撹拌した。この反応混合物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、淡褐色油状物を得(460mg); MS m/z: 262 (M+H)⁺、これをさらに精製も特徴付けもせずに、次の工程で使用した。3-(メチルスルフィニルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.5g、21.0mmol)、2,2,2-トリフルオロアセトアミド(5.2g、46.3mmol)、ジアセトキシヨードベンゼン(10.2g、31.6mmol)およびMgO(3.39g、84.2mmol)を、N₂下でDCM(250mL)中で合わせた。Rh₂(OAc)₆(0.9g、2.0mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で16時間撹拌した。この混合物を、メタノールおよびDCMで洗浄しながらセライトで濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール(5mL)およびMeCN/水(3:1)(5mL)中に取った。K₂CO₃(17.4g、126.0mmol)を添加し、そしてこの混合物を90℃で2時間撹拌した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。その有機相を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-[(メチルスルホンイミドイル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.96g、定量的収率)を琥珀色油状物として得; MS m/z: 277 (M+H)⁺、これを次の反応に直接持ち越した。

【0381】

DCM(3mL)中の3-[(メチルスルホンイミドイル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(600mg、2.17mmol)をTFA(1.7mL、21.7mmol)で処理した。この混合物を室温で16時間撹拌した。この反応混合物を減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール中に取り、そしてイオン交換カートリッジに装填した。このカートリッジをMeOH/DCM(濾液を廃棄)で、次いでメタノール性アンモニアで溶出した。その濾液を減圧中で濃縮して、イミノ(メチル)(ピペリジン-3-イルメチル)-λ⁶-スルファノン(250mg、65%)を得た;¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.08 (ddtd, 1H), 1.75 (dq, 1H), 1.61 (dtq, 1H), 1.37 (dtd, 1H)。

調製10: イミノ(メチル)(ピペリジン-3-イルメチル)-λ⁶-スルファノン

【化462】



【0382】

ナトリウムチオメトキシド(4.06g、58mmol)を、3-(メチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8.5g、29mmol)のエタノール(170mL)中の溶液に添加した。この混合物を周囲温度で6時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣を、DCMと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。その有機相を乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(シリカ、MeOH/DCMの勾配で溶出)により精製して、淡黄色油状物を得た(6.9g)。この物質をDCM(100mL)に溶解させ、そしてこの

溶液を氷浴内で冷却した。m-CPBA(70%w/wの純度を6.93g、28mmol)を少しずつ添加した。添加が完了した後に、この反応混合物を10分間攪拌し、次いでDCMと、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液との間で分配した。その有機相を乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(シリカ、DCM/MeOHの勾配で溶出)により精製して、生成物を無色油状物として得た。

【0383】

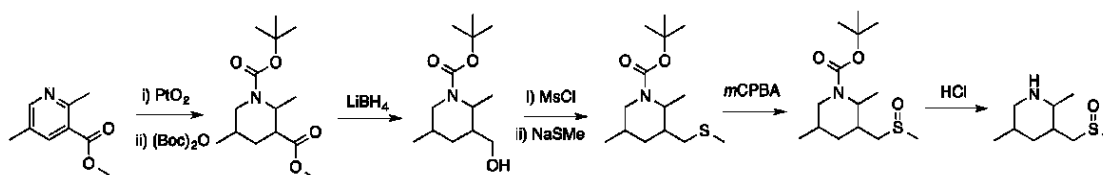
3-((メチルスルフィニル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.5g、21.0mmol)、2,2,2-トリフルオロアセトアミド(5.23g、46.3mmol)、(ジアセトキシヨード)ベンゼン(10.17g、31.6mmol)および酸化マグネシウム(3.39g、84.2mmol)をDCM(250mL)に溶解させ、そしてジアセトキシ(ジアセトキシロジオ)ロジウム(0.9g、2.04mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で一晩攪拌し、その後、セライトで濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール(50mL)および水(10mL)に溶解させ、そしてK₂CO₃(17.44g、126.2mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で3時間攪拌し、その後、50℃で3日間加熱した。この混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をメタノール(5mL)およびアセトニトリル/水(3:1の混合物、5mL)に溶解させた。90℃で1.5時間後、この混合物を冷却し、EtOAcで希釈し、そしてブラインおよび飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、そして減圧中で濃縮して、3-((S-メチルスルホンイミドイル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.96g)を琥珀色油状物として得、これをさらに精製せずに使用した。

【0384】

3-[(メチルスルホンイミドイル)メチル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(600mg、2.17mmol)およびTFA(1.67mL、21.71mmol)のDCM(3mL)中の溶液を周囲温度で16時間攪拌し、その後、減圧中で濃縮し、そしてその残渣をSCX-2カートリッジに通した。その生成物をメタノール中のアンモニアで溶出して、イミノ(メチル)(ピペリジン-3-イルメチル)-λ⁶-スルファノン(250mg、65%)を得た;¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 3.34 - 3.24 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 3.07 (m, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 12.4, 11.5, 3.1 Hz, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.08 (ddtd, J = 30.1, 10.9, 3.8, 1.8 Hz, 1H), 1.75 (dq, J = 13.8, 3.3 Hz, 1H), 1.61 (dtq, J = 13.6, 11.5, 3.8 Hz, 1H), 1.37 (dtd, J = 12.8, 11.3, 3.9 Hz, 1H)。

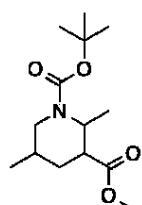
調製11: 2,5-ジメチル-3-((メチルスルフィニル)メチル)ピペリジン

【化463】



工程1: 2,5-ジメチルピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)3-メチル

【化464】



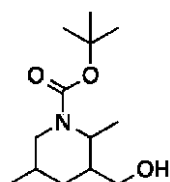
【0385】

2,5-ジメチルピペリジン-3-カルボン酸メチル(2.6g、15.74mmol)およびPtO₂(713mg、3.14mmol)のHCl(MeOH中3Mの溶液を57mL、171.1mmol)中の混合物をH₂のバル

ーン下で撹拌した。この反応混合物を周囲温度で16時間撹拌し、その後、セライトで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をTHF(27mL)に溶解させ、そしてトリエチルアミン(6.6mL、47.3mmol)、DMAP(96mg、0.79mmol)およびジ炭酸ジ-tert-ブチル(THF中1Mの溶液を17.4mL、17.4mmol)を順番に添加した。この反応混合物を16時間撹拌し、次いでEtOAcと水との間で分配した。その有機層を分離し、そしてNH₄Cl溶液、水(1回)、ブライン(1回)で洗浄し、次いで乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(シリカ、0~10%のEtOAc/石油エーテルの勾配で溶出)により精製した。2,5-ジメチルピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-(tert-ブチル)3-メチル(1.4g、33%)を、ジアステレオマーの混合物を含有する無色油状物として得た;¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.80 - 4.62 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 1H), 3.71 (d, 3H), 2.71 (dq, 1H), 2.46 (dt, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.48 (q, 10H), 1.10 - 0.92 (m, 7H)。

10

工程2: 3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
【化465】



20

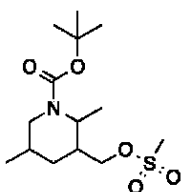
【0386】

2,5-ジメチルピペリジン-1,3-ジカルボン酸O1-tert-ブチルO3-メチル(1.40g、5.16mmol)をTHF(42mL)に溶解させ、そして0℃まで冷却した。水素化ホウ素リチウム(THF中2Mの溶液を10.3mL、20.6mmol)を添加し、そしてこの反応物を周囲温度まで昇温させた。30分後、この反応混合物を50℃まで温め、そして16時間撹拌した。この反応物を周囲温度まで冷却し、次いで水でクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機物を乾燥させ、そして減圧中で濃縮して、3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.25g、100%)を無色油状物として得、これをさらに精製せずに次の反応に直接持ち越した;¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 3.34 - 3.23 (m, 2H), 2.33 (dt, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.54 - 1.37 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.95 - 0.87 (m, 3H), 0.86 - 0.76 (m, 4H)。

30

工程3: 2,5-ジメチル-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化466】



40

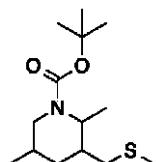
【0387】

メタンスルホニルクロリド(2.77mL、35.7mmol)を、3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.80g、23.8mmol)およびトリエチルアミン(6.64mL、47.7mmol)のDCM(116mL)中の溶液に、0℃で撹拌しながら添加した。30分後、この反応を飽和水性NaHCO₃でクエンチし、5分間撹拌し、次いでその層を、相分離カートリッジを使用して分離した。その有機相を減圧中でエバポレートして、2,5-ジメチル-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.6g)を得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。

工程4: 2,5-ジメチル-3-((メチルチオ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

50

【化 4 6 7】

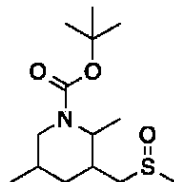


【0 3 8 8】

ナトリウムチオメトキシド(9.94g、141.8mmol)を、2,5-ジメチル-3-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.6g、23.6mmol)のEtOH(100mL)中の溶液に、0℃で攪拌しながら添加した。添加後、冷却を外し、そして反応物を60℃で16時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、減圧中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(シリカ、DCM中0～12.5%のMeOHで溶出の勾配)により精製して、2,5-ジメチル-3-((メチルチオ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.4g、66%)を無色油状物として得た;¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 4.53 - 4.43 (m, 1H), 3.86 (td, J = 13.3, 4.4 Hz, 1H), 2.53 - 2.31 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.10 - 0.99 (m, 4H), 0.93 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。

工程5: 2,5-ジメチル-3-((メチルスルフィニル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 4 6 8】

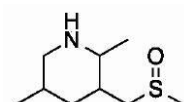


【0 3 8 9】

2,5-ジメチル-3-((メチルチオ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2g、7.31mmol)をDCM(73mL)に溶解させ、そしてこの溶液を0℃まで冷却した。m-CPBA(1.80g、7.31mmol)を5分間かけて滴下により添加し、そしてこの反応物をさらに5分間攪拌し、その後、飽和水性チオ硫酸ナトリウム(40mL)の添加によりクエンチし、そして5分間攪拌し、その後、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機物を飽和aq.NaHCO₃(2×40mL)で洗浄し、相分離カートリッジで濾過し、そして減圧中で濃縮して、2,5-ジメチル-3-((メチルスルフィニル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.1g、100%)を無色油状物として得、これをさらに精製せずに使用した。

工程6: 2,5-ジメチル-3-((メチルスルフィニル)メチル)ピペリジン

【化 4 6 9】

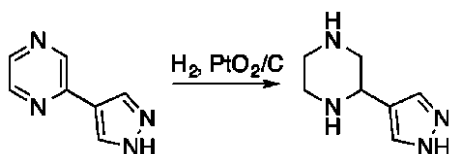


【0 3 9 0】

2,5-ジメチル-3-((メチルスルフィニル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.1g、7.26mmol)をメタノール(36mL)に溶解させ、そしてジオキサン中4MのHCl(9.1mL、36.3mmol)を添加した。この反応物を周囲温度で16時間攪拌し、その後、減圧中で濃縮して、2,5-ジメチル-3-((メチルスルフィニル)メチル)ピペリジン(1.85g、97%)を白色固体として得た;MS m/z: 190.1 (M+H)⁺。

調製12: 2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン

【化 4 7 0】

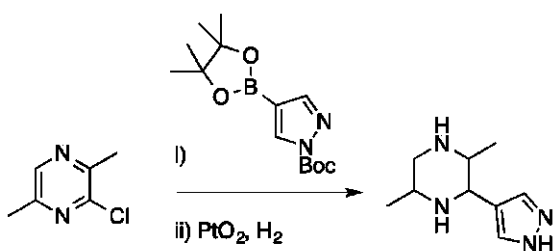


【0 3 9 1】

2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン(400mg、2.7mmol)、PtO₂(100mg、0.4mmol)のメタノール(15mL)中の混合物を、60psiのH₂圧力下で周囲温度で18時間振盪した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジンを無色油状物として得、これを精製せずに次の反応に直接持ち越した;MS m/z : 153 (M+H)⁺。

調製13: 2,5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン

【化 4 7 1】



【0 3 9 2】

還流冷却器および温度計を取り付けた3つ口フラスコに、1,4-ジオキサン(100mL)中の3-クロロ-2,5-ジメチル-ピラジン(5mL、40mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル(10g、34mmol)を入れた。Pd(PPh₃)₄(2g、2mmol)、およびNa₂CO₃(60mLの2M、100mmol)を添加し、そしてこの溶液を排気してN₂で逆充填した(2回)。この溶液を100℃で加熱し、そして一晩攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そしてジエチルエーテルで洗浄しながら濾過した。その濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣をクロマトグラフィー(シリカ、0~100%の[EtOAc+2%の2Mメタノール性アンモニア]-石油エーテルの勾配で溶出)により精製した。生成物の画分を合わせ、そして減圧中で濃縮して、2,5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラジンを白色固体として得た(4.5g、64%);MS m/z: 175 (M+H)⁺。

【0 3 9 3】

2,5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピラジン(4.5g、26mmol)、PtO₂(1g、4mmol)およびHCl(MeOH中3Mの溶液を60mL、200mmol)の混合物を、Parr水素化器で、60psiのH₂の圧力下で24時間振盪した。この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、生成物である2,5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジンをオフホワイトの固体として得た(4.0g、61%);MS m/z: 181 (M+H)⁺。二塩酸塩が単離されたと仮定して、この物質を次の反応で使用した。

【0 3 9 4】

以下の化合物を、調製213に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン;

3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2,5-ジメチルピペラジン。

調製14: ジメチル((5-メチルピペリジン-3-イル)イミノ)-λ⁶-スルファノン

10

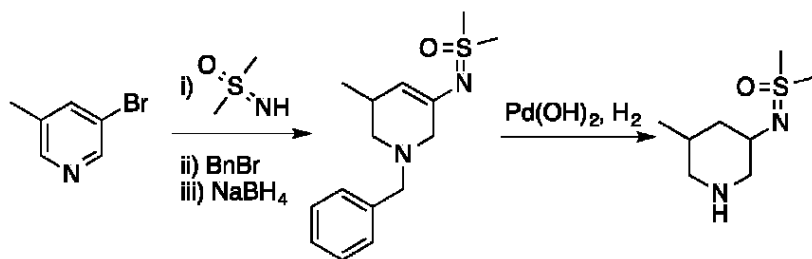
20

30

40

50

【化 4 7 2】

工程1: ジメチル((5-メチル-ピリジン-3-イル)イミノ)-λ⁶-スルファノン

10

【0395】

3-ブロモ-5-メチル-ピリジン(250g、1.439mol)、イミノジメチル-λ⁶-スルファン(14.26g、1.454mol)、Xantphos(24.976g、43.16mmol)、K₂CO₃(218.8g、1.583mol)およびトリス(ベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(19.76g、21.58mmol)を1,4-ジオキサン(2.4L)に懸濁させた。この反応混合物を脱気し(減圧/窒素を3サイクル)、そして還流下で125℃で16時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、次いでEtOAcで洗浄しながらセライトで濾過した。その油状物を少量のMTBE(微量の沈殿が見えるにちょうど十分;約150ml)で希釈し、標準サンプルの数個の結晶をシードし、そして周囲温度で2時間攪拌した。その固体を濾過し、そして最少のMTBEで洗浄して、明桃色固体を得、これをオーブンで減圧中で30℃で乾燥させて、所望の生成物を得た(105.9g、40%)。その母液を減圧中で濃縮して、247.4gの暗褐色油状物を得た。247.4gの粗製混合物をカラムクロマトグラフィー(3kgのシリカカラム;生成物を350gのシリカパッドに吸着;EtOAc中0~10%のMeOH)で精製した。生成物を含む画分を合わせ、そして減圧中で濃縮して、ジエチルエーテルでの磨砕後に生成物を得た(106.4g 40%)。全収率212.3g(80%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.13 (dq, J = 2.8, 0.9 Hz, 1H), 3.25 (s, 6H), 2.22 (d, J = 0.8 Hz, 3H); ES-MS m/z 185.0 (M+1)⁺。

20

工程2: 1-ベンジル-3-((ジメチル(オキシ)-λ⁶-スルファニリデン)アミノ)-5-メチルピリジン-1-イウムブロミド

【0396】

30

ジメチル((5-メチル-ピリジン-3-イル)イミノ)-λ⁶-スルファノン(105.9g、574.73mmol)のMeCN(900mL)中の溶液に、BnBr(69mL、580mmol)を添加した。この混合物を100℃で4時間攪拌した。この反応混合物を周囲温度まで放冷し、そして生じた沈殿物を、冷MeCNで洗浄しながら濾過により集めた。生成物をオフホワイトの固体として得た(158.8g、78%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 3H), 5.67 (s, 2H), 3.44 (s, 6H), 2.41 (s, 3H)。ES-MS m/z 275.1 (M+1)⁺。

工程3: ((1-ベンジル-,5-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)イミノ)ジメチル-λ⁶-スルファノン

【0397】

40

NaBH₄(43g、1.137mol)の水酸化ナトリウム(1.6Lの0.01M、16.00mmol)中の溶液を、1-ベンジル-3-((ジメチル(オキシ)-λ⁶-スルファニリデン)アミノ)-5-メチルピリジン-1-イウムブロミド(200g、562.9mmol)のエタノール(600mL)/水(600mL)中の溶液に、0℃でN₂下で、シリンジポンプを介して2時間かけて滴下により添加した。この混合物をMTBE(3×1.6L)で抽出し、その有機物を合わせ、そしてブライン(1×600mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮して、所望の生成物を得た(142g、91%);¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 - 7.17 (m, 5H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.08 (d, J = 1.9 Hz, 6H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 3H), 2.55 - 2.40 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 11.0,

50

8.2 Hz, 1H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。ESV-MS m/z 279.1 ($M+1$)⁺。

工程4: ジメチル((5-メチルピペリジン-3-イル)イミノ)- λ^6 -スルファノン

【0398】

Pd(OH)₂ (59g、20%w/w、Degussa、84.03mmol)を窒素を満たした瓶に移し、そしてこの容器を排気し、そして窒素を再充填した。次いで、((1-ベンジル-,5-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)イミノ)ジメチル- λ^6 -スルファノン(117g、420.2mmol)のメタノール(700mL)中の溶液を添加し、そして得られた溶液を減圧/窒素のサイクルにより脱気した(3回)。その雰囲気減圧/水素のサイクルにより交換し、そしてこの反応混合物をParr水素化器で16時間振盪した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いでセライトで濾過し、そして減圧中で濃縮して橙色油状物を残し、これを分析すると、不完全な反応が示された。この生成物をメタノール(700mL)に再度溶解させ、そしてジヒドロキシパラジウム(59gの20%w/w、84.03mmol)を含むParr瓶に添加した。次いで、この混合物を50℃で、30psiの分子水素で一晩振盪した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、次いでセライトで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して橙色油状物を残し、これをUPLC-MSにより分析した。不完全な反応を示した。この混合物を再度、メタノール(700mL)に再度溶解させ、そしてジヒドロキシパラジウム(59gの20%w/w、84.03mmol)を含むParr瓶に添加した。この混合物を50℃で、30psiの分子水素の雰囲気下で、Parr水素化器で一晩振盪した。この混合物を周囲温度まで冷却し、次いでセライトで濾過し、その後、減圧中で濃縮して、ジメチル((5-メチルピペリジン-3-イル)イミノ)- λ^6 -スルファノン(56.7g、71%)を得た; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.54 (マスクされた信号, 1H), 3.09 (tt, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.11 (dd, $J = 12.0, 10.3$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.1, 11.0$ Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

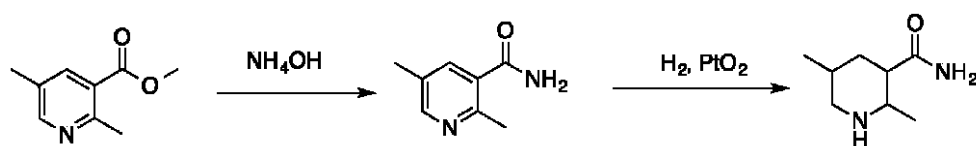
【0399】

以下の化合物を、調製214に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

ジメチル((ピペリジン-3-イル)イミノ)- λ^6 -スルファノン。

調製15: 2,5-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド

【化473】



工程1: 2,5-ジメチルニコチンアミド

【0400】

2,5-ジメチルピリジン-3-カルボン酸メチル(100mg、0.61mmol)を水酸化アンモニウム(480 μ L、12.3mmol)に溶解させ、そしてこの混合物を密封管内で70℃まで加熱した。16時間後、この反応物を水で希釈し、そしてこの混合物を減圧中で濃縮して、2,5-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド(91mg、100%)を白色固体として得た; MS m/z : 151.0 ($M+H$)⁺。

工程2: 2,5-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド

【0401】

2,5-ジメチルニコチンアミド(99mg、0.66mmol)およびPtO₂(30.4mg、0.13mmol)を、メタノール(3mL)および3MのHCl(1.1mL、3.30mmol)に溶解させた。この混合物を脱気し、そしてH₂のバルーン下で90分間攪拌し、その後、セライトに通し、そしてその濾液を減圧中で濃縮して、2,5-ジメチルピペリジン-3-カルボキサミド(二塩酸塩)(150mg、99%)を得た; MS m/z : 157.0 ($M+H$)⁺。

調製16: N-(((3*S*,5*S*)-4,4-ジフルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド

10

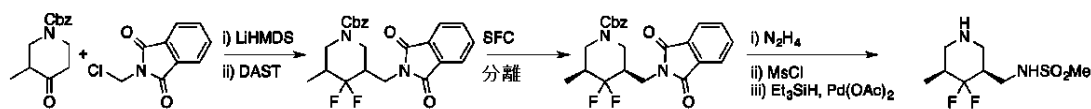
20

30

40

50

【化 4 7 4】



工程1: 3-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【0 4 0 2】

3-メチル-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(20g、0.08mol)をTHF(300mL)にN₂下で溶解させた。この溶液を-78℃まで冷却し、そしてLiHMDS(THF中1M、101.1mL、0.1mol)を、その温度を-70℃未満に維持しながら20分間かけて滴下により添加した。-78℃で90分間撹拌した後に、2-(クロロメチル)イソインドリン-1,3-ジオン(23.7g、0.12mol)のTHF(200mL)中の溶液を、その温度を-70℃未満に維持しながら25分間かけて滴下により添加した。この反応物を-78℃で1時間撹拌し、次いで-78℃で、飽和塩化アンモニウム水溶液(65mL)の添加によりクエンチし、そしてこの混合物を周囲温度まで昇温させた。この反応を繰り返す、そして得られた2つの混合物を合わせ、そしてEtOAc(300mL)で抽出した。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(300mL)およびブライン(300mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/石油エーテルで溶出)により精製した。生成物の画分を合わせ、そして減圧中で濃縮し、そしてその残渣をEtOAcから再結晶して、生成物を白色固体として得た(7.56g、23%)。

工程2: (3R,5S)-3-[(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル]-4,4-ジフルオロ-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【0 4 0 3】

フラスコに、3-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-5-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(60g、0.15mol)を入れ、そして氷/水浴内で冷却した。DAST(325mL、2.5mol)を一度に添加し、そしてこの混合物を周囲温度で3日間撹拌した。得られた黄色溶液をDCM(1L)で希釈し、そして氷/水と固体の重炭酸ナトリウムとの混合物に、オーバーヘッド撹拌しながらゆっくりと添加した。その温度を0℃未満に維持し、そしてさらなる重炭酸ナトリウムを添加して、7~8のpHを維持した。この混合物を周囲温度まで温め、そしてその層を分離した。その水相をDCM(2L)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc/石油エーテルで溶出)により精製した。生成物の画分を合わせ、そして減圧中で濃縮した。生成物である3-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-4,4-ジフルオロ-5-メチルピペリジン-1-カルボン酸ベンジルをガラス状物質として(32.5g、51%); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.89 - 7.64 (4H, m), 7.42 - 7.11 (5H, m), 5.15 - 5.03 (2H, m), 4.39-4.07 (3H, m), 3.83 - 3.66 (1H, m), 2.97 - 2.60 (2H, m), 2.56 - 2.31 (1H, m), 2.08 - 1.89 (1H, m), 1.05 (3H, d)、中間体の混合物として得た。

【0 4 0 4】

分取キラル超臨界流体クロマトグラフィー(条件:Chiralpak (登録商標) IC 5 μm、CO₂/iPrOH 90/10、230nm)を使用して、単一のエナンチオマーである(3R,5S)-3-[(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル]-4,4-ジフルオロ-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(98.7% ee)を単離した。

工程3: (3R,5S)-3-(アミノメチル)-4,4-ジフルオロ-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【0 4 0 5】

(3R,5S)-3-[(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル]-4,4-ジフルオロ-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(9.6g、22.4mmol)のエタノール(144mL)中の懸濁物に、ヒドラジン水和物(8.5mL、112mmol)を添加した。この反応混合物を5時間加熱還流

させ、次いで周囲温度まで一晩放冷した。得られた懸濁物を濾過し、そしてその沈殿物を EtOH で洗浄した(2回)。その濾液をイオン交換カートリッジ(50g×10)に装填した。このカートリッジを、MeOH/DCMの混合物で(濾液を廃棄)、次いで2Mのメタノール性アンモニア溶液で洗浄した。その濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をメタノール中に取り、そして減圧中で濃縮し(2回)、次いでヘプタンで処理し、そして減圧中で濃縮した。得られた黄色油状物を減圧下で一晩乾燥させて、生成物を固体として得(6.77g)、これを次の反応に直接持ち越した;¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48 - 7.17 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.41 (ddt, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.41 (dd, 1H), 2.15 - 1.78 (m, 2H), 1.50 (s, 2H), 0.93 (d, 3H); MS m/z: 299 (M+H)⁺。

10

工程4: (3S,5S)-4,4-ジフルオロ-3-(メタンスルホンアミドメチル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【0406】

(3R,5S)-3-(アミノメチル)-4,4-ジフルオロ-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(6.6g、22mmol)をDCM(66mL)に溶解させ、そして氷浴内で冷却した。その内部温度は3℃に達した。Et₃N(3.4mL、24mmol)を攪拌しながら添加した。メタンスルホンクロリド(1.88mL、24mmol)を、その内部温度を10℃未満に維持するような速度で5分間かけて添加した。30分後、その氷浴を外した。この溶液を周囲温度まで昇温させ、そして飽和NaHCO₃水溶液(66mL)でクエンチした。その層を分離し、そしてその水相をDCM(33mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー(シリカ;0~100%のEtOAc/石油エーテルの勾配で溶出)により精製した。生成物の画分を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を減圧下で一晩乾燥させて、白色固体を得た(7.92g;95%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 - 7.31 (m, 5H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.18 - 3.94 (m, 1H), 3.38 (ddd, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 0.95 (d, 3H); MS m/z: 377 (M+H)⁺。

20

工程5: N-((3S,5S)-4,4-ジフルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド

【0407】

(3S,5S)-4,4-ジフルオロ-3-(メタンスルホンアミドメチル)-5-メチル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル(7.54g、20mmol)のDCM(113mL)中の溶液に、Et₃N(8.38mL、60mmol)を添加し、その後、Pd(OAc)₂(1.799g、8mmol)を添加した。Et₃SiH(19.20mL、120mmol)を5分間かけて添加した。この溶液を周囲温度で1時間攪拌し、次いで6つの等しい部分に分け、そしてイオン交換カートリッジ(50g)に装填した。このカートリッジを、DCM、1:1のMeOH:DCM、およびメタノールで洗浄した。その濾液を廃棄した。このカートリッジを、2Mのメタノール性アンモニア溶液で洗浄した。その濾液を合わせ、そして減圧中で濃縮した。その残渣をDCMと共沸し、次いでメタノール(45mL)中に取り、そしてSPM32(3-メルカプトプロピルエチルスルフィドシリカ)と一緒に周囲温度で2時間、次いで50℃で1時間攪拌した。この混合物を冷却し、そしてセライトで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。その残渣をDCM中に取り、そして減圧中で濃縮した。その残渣を減圧下で一晩乾燥させて、N-((3S,5S)-4,4-ジフルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミドを白色固体として得た(4.40g、91%);¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10 (t, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 1H), 2.93 - 2.88 (m, 4H), 2.79 (dtd, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 1.78 (m, 2H), 0.89 (d, 3H); MS m/z: 243.0 (M+H)⁺。

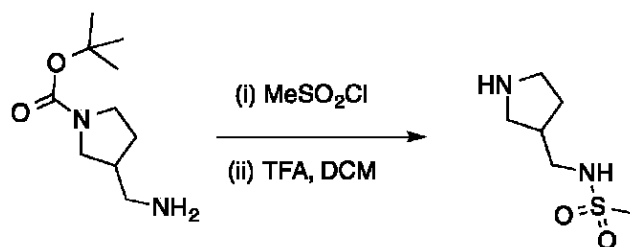
30

40

調製17: N-(ピロリジン-3-イルメチル)メタンスルホンアミド

50

【化 4 7 5】



工程 1： 3-（メタンスルホンアミドメチル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0 4 0 8】

メタンスルホニルクロリド（222 mg、150 μ L、1.938 mmol）を、3-（アミノメチル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（300 mg、1.498 mmol）およびトリエチルアミン（232.3 mg、320 μ L、2.296 mmol）の THF（10 mL）中の攪拌溶液に、窒素の雰囲気下で添加し、そしてこの反応物を周囲温度で 1.5 時間攪拌した。この反応物を DCM および飽和水性 NaHCO₃ で希釈し、そしてこの反応物を 10 分間攪拌した。その層を分離し、そしてその水層を DCM で抽出した（2 回）。合わせた有機抽出物を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3-（メタンスルホンアミドメチル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを淡黄色油状物として得、これを、100%の収率および純度を仮定して脱保護した；¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆） δ 7.11（t, J = 6.2 Hz, 1H），3.40 - 3.35（m, 1H），3.32 - 3.28（m, 1H），3.23 - 3.15（m, 1H），2.95 - 2.93（m, 3H），2.89（s, 3H），2.31 - 2.26（m, 1H），1.93 - 1.88（m, 1H），1.65 - 1.52（m, 1H），1.40（s, 9H）；ESV-MS m/z calc. 278.13004, found 223.1（M+1）⁺。

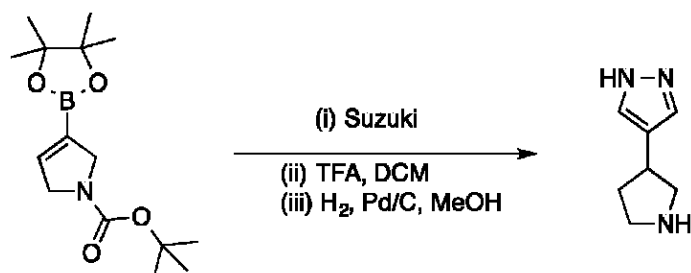
工程 2： N-（ピロリジン-3-イルメチル）メタンスルホンアミド

【0 4 0 9】

TFA（2.960 g、2 mL、25.96 mmol）を、3-（メタンスルホンアミドメチル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（417 mg、1.498 mmol）の DCM（20 mL）中の攪拌溶液に添加し、そしてこの反応混合物を周囲温度で 15 時間攪拌した。その溶媒を減圧中で除去し、そしてその残渣を DCM（2 回）およびジエチルエーテル（2 回）と共沸した。その残渣を 10 g の SCX-2 カートリッジに通し、そして MeOH / DCM の混合物で洗浄した。生成物を、このカートリッジを MeOH / DCM の混合物中 2 M の NH₃ で洗浄することにより溶出した。その溶媒を減圧中で除去して、N-（ピロリジン-3-イルメチル）メタンスルホンアミド（227.4 mg、85%）を淡黄色固体として得た；¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d） δ 3.16（qd, J = 12.3, 6.5 Hz, 2H），3.09 - 3.03（m, 2H），2.98（s, 3H），2.94 - 2.89（m, 1H），2.75（dd, J = 10.7, 5.0 Hz, 1H），2.40 - 2.32（m, 1H），2.04 - 1.96（m, 1H），1.55 - 1.48（m, 1H）。；ESV-MS m/z 179.2（M+1）⁺。

調製 18： 4-ピロリジン-3-イル-1H-ピラゾール

【化 4 7 6】



10

20

30

40

50

工程 1: 3-(1H-ピラゾール-4-イル)-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0410】

4-ブロモピラゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (230 mg、0.931 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、0.847 mmol) および炭酸カリウム (1.3 mL の 2 M、2.60 mmol) をジオキサン (3 mL) 中で合わせ、そしてこの混合物を脱気した (2 回の減圧サイクル)。Pd(dppf)Cl₂·DCM (70 mg、0.086 mmol) を添加し、そしてこの混合物を脱気し (2 回の減圧サイクル)、次いで 90 °C で一晩加熱した。この反応混合物を EtOAc と水との間で分配した。その有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をクロマトグラフィー (シリカ、0~100% の EtOAc / 石油エーテルの勾配で溶出) により精製した。生成物の画分を合わせ、そして濃縮して、生成物を淡黄色フィルムとして得 (65 mg、33%)、これを次の反応に持ち越した。ESV-MS m/z 236.0 (M+1)⁺。

10

工程 2 および 3: 4-ピロリジン-3-イル-1H-ピラゾール

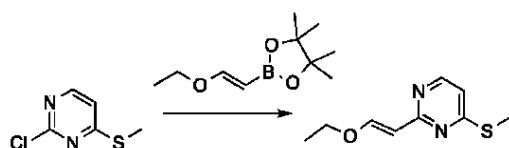
【0411】

3-(1H-ピラゾール-4-イル)-2,5-ジヒドロピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル (550 mg、2.338 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、そして TFA を添加した。1 時間後、この反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を DCM と共沸した (2 回)。その残渣をメタノール (10 mL) 中に取り、そしてこの溶液を脱気した (3 回の減圧-N₂ サイクル)。C 担持 Pd、湿潤、Degussa (200 mg の 10% w/w、0.188 mmol) を添加し、そしてこの混合物を脱気した (3 回のサイクル)。この N₂ 雰囲気下水素で置き換え (3 回のサイクル)、そしてこの混合物を周囲温度で攪拌した。90 分後、この反応混合物を、メタノールで洗浄しながらセライトで濾過した。その濾液を減圧中 (冷水浴) で濃縮して、粗製の 4-ピロリジン-3-イル-1H-ピラゾール (トリフルオロ酢酸塩) (600 mg、定量的収率) を得た; ESV-MS m/z 136.0 (M+1)⁺。

20

調製 19: (E)-2-(2-エトキシビニル)-4-(メチルチオ)ピリミジン
【化 477】

30



【0412】

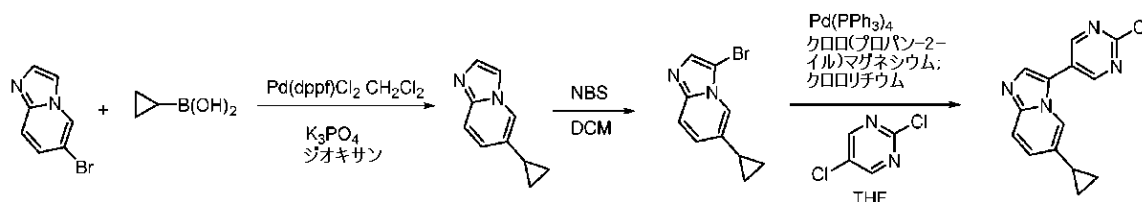
2-クロロ-4-(メチルチオ)ピリミジン (56.1 g、349.3 mmol) および 2 M の aq. Na₂CO₃ (524 mL、1.05 mol) の 1,2-ジメトキシエタン (730 mL) 中の懸濁物に、2-[(E)-2-エトキシビニル]-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (76.1 g、384 mmol) を添加した。Pd(PPh₃)₄ (20.2 g、17.5 mmol) を添加し、そしてこの混合物を脱気した。この反応物を窒素雰囲気下に置き、そして 4 時間加熱還流させた。この混合物を周囲温度まで冷却し、そして EtOAc (1.1 L) と水 (560 mL) との間で分配した。その有機層を水 (2×560 mL) で洗浄し、合わせた有機層を EtOAc (280 mL) で再度抽出し、そして合わせた有機相をブラインで洗浄し (1 回)、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、0~25% の EtOAc / 石油エーテルで溶出) により精製して、(E)-2-(2-エトキシビニル)-4-(メチルチオ)ピリミジンを淡黄色の結晶性固体として得た (62.4 g、91%); ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.5 Hz

40

50

, 1H), 5.91 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ES+ $[M+H] = 197.1$.

調製20: 2-クロロ-4-{6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン
【化478】



【0413】

工程1: 6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン。150 mLの丸底フラスコに、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン (5 g、22.84 mmol、1当量、90%)、シクロプロピルボロン酸 (3.1 g、34.26 mmol、1.50当量、95%)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2.0 g、2.33 mmol、0.10当量、95%)、ジオキサン (20 mL、224.28 mmol、9.82当量、95%)、K₃PO₄ (10.2 g、45.68 mmol、2.00当量、95%)を入れた。得られた溶液を油浴内で100℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮した。その残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/5) を用いてシリカゲルカラムに適用した。これにより、3.6 g (89.67%) の6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを白色固体として得た。

【0414】

工程2: 3-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン。150 mLの丸底フラスコに、6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.6 g、20.48 mmol、1当量、90%)、NBS (3.8 g、20.28 mmol、0.99当量、95%)、DCM (20 mL、298.87 mmol、14.59当量、95%)を入れた。得られた溶液を25℃で3時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。その残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/5) を用いてシリカゲルカラムに適用した。これにより、4.3 g (79.70%) の3-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジンを白色固体として得た。

【0415】

工程3: 2-クロロ-4-{6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン。3-ブロモ-6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.5 g、5.694 mmol、1当量、90%) のTHF (10 mL、117.259 mmol、21.0当量、95%) 中の撹拌溶液に、iPrMgCl·LiCl (1.74 g、11.388 mmol、2当量、95%) を窒素雰囲気下で-10℃で滴下により添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で0℃で2時間撹拌した。上記混合物を、2,4-ジクロロピリミジン (1.07 g、6.824 mmol、1.20当量、95%) およびPd(PPh₃)₄ (0.35 g、0.285 mmol、0.05当量、95%) のTHF (10 mL、117.259 mmol、21.0当量、95%) 中の撹拌混合物に室温で添加した。得られた混合物を70℃でさらに4時間撹拌した。得られた混合物を濃縮した。その残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/10) を用いてシリカゲルカラムに適用した。これにより、1 g (58.39%) の2-クロロ-4-{6-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンを白色固体として得た。

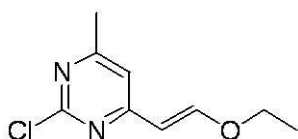
【0416】

以下の化合物を、調製20に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

2-クロロ-4-〔6-クロロイミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル〕ピリミジン
【化479】



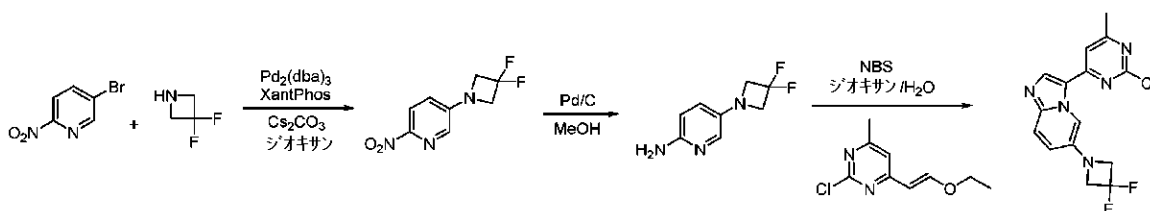
調製21: 2-クロロ-4-〔(E)-2-エトキシエテニル〕-6-メチルピリミジン
【化480】



【0417】

2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (246.88 mg、1.439 mmol、1.20 当量、95%)、2-〔(E)-2-エトキシエテニル〕-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (250 mg、1.199 mmol、1 当量、95%) および K_3PO_4 (535.84 mg、2.398 mmol、2.00 当量、95%) の、MeCN (12.45 mL、303.230 mmol、187.63 当量、95%) および H_2O (4 mL、210.932 mmol、364.96 当量、95%) 中の攪拌溶液に、SPhos (36.27 mg、0.084 mmol、0.07 当量、95%) および $Pd(AcO)_2$ (8.50 mg、0.036 mmol、0.03 当量、95%) を窒素雰囲気下で室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で室温で一晩攪拌した。得られた混合物を小体積に濃縮した。得られた混合物をブライン (20 mL) で希釈した。得られた混合物を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×20 mL) で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させた。濾過後、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、PE/EtOAc (5:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-クロロ-4-〔(E)-2-エトキシエテニル〕-6-メチルピリミジン (100 mg、37.78%) を明黄色油状物として得た。

調製22: 2-クロロ-4-〔6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン-3-イル〕-6-メチルピリミジン
【化481】



【0418】

工程1: 5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-ニトロピリジン。5-ブロモ-2-ニトロピリジン (500 mg、2.340 mmol、1 当量、95%)、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (350.95 mg、2.574 mmol、1.1 当量、95%) および Cs_2CO_3 (4012.66 mg、11.700 mmol、5.00 当量、95%) のジオキサン (37.50 mL、425.622 mmol、179.71 当量、95%) 中の攪拌溶液に、 $Pd_2(dba)_3$ (112.78 mg、0.1

17 mmol、0.05当量、95%) および XantPhos (142.52 mg、0.234 mmol、0.10当量、95%) を窒素雰囲気下で室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で100℃で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、PE/EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-ニトロピリジン (200 mg, 27.81%) を明黄色固体として得た。

【0419】

工程2: 5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-アミン。5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-ニトロピリジン (175 mg、0.569 mmol、1当量、70%) の MeOH (56.00 mL、1747.713 mmol、2307.89当量、95%) 中の攪拌溶液に、Pd/C (318.89 mg、2.847 mmol、5当量、95%) を窒素雰囲気下で室温で少しずつ添加した。得られた混合物を、水素雰囲気下で室温で一晩攪拌した。得られた混合物を濾過し、そのフィルターケーキを MeOH (3×30 mL) で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮した。この粗生成物/得られた混合物を、さらに精製せずに次の工程で直接使用した。

【0420】

工程3: 2-クロロ-4-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メチルピリミジン。2-クロロ-4-[(E)-2-エトキシエテニル]-6-メチルピリミジン (550 mg、2.630 mmol、1当量、95%) の、H₂O (18 mL、999.151 mmol、379.87当量、9%) および H₂O (18 mL、999.151 mmol、379.87当量、9%) 中の攪拌溶液に、NBS (492.78 mg、2.630 mmol、1当量、95%) を室温で添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。上記混合物に、5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (666.51 mg、3.419 mmol、1.3当量、95%) を添加した。得られた混合物を85℃でさらに2.5時間攪拌した。得られた混合物を EtOAc (20 mL) で希釈した。この混合物を飽和 Na₂CO₃ (aq.) で pH 7 まで中和した。得られた混合物を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させた。濾過後、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (20:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。これにより、2-クロロ-4-[6-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-6-メチルピリミジン (290 mg, 31.85%) を明黄色固体として得た。

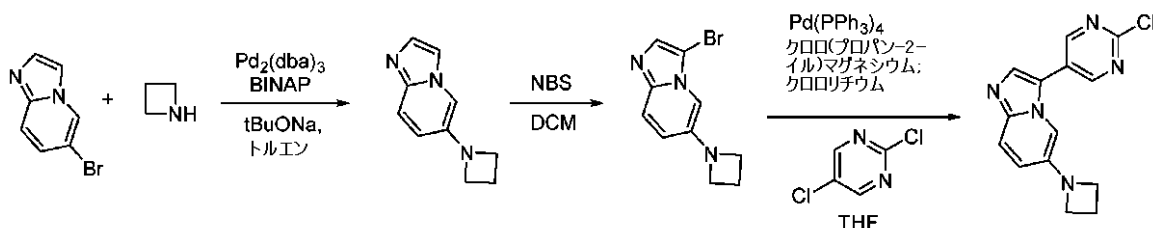
【0421】

以下の化合物を、調製22に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

2-クロロ-4-[6-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン

調製23: 5-[6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-クロロピリミジン

【化482】



【0422】

工程1: 1-{イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}アゼチジン。500 m

Lの丸底フラスコに、6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン(3.5g、15.99mmol、1当量、90%)、アゼチジン(1441.3mg、23.98mmol、1.50当量、95%)、トルエン(300mL、2678.69mmol、167.55当量、95%)、BINAP(1047.9mg、1.60mmol、0.10当量、95%)およびt-BuONa(3234.5mg、31.97mmol、2.00当量、95%)を室温で添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で100℃で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、PE/EtOAc(5:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]アゼチジン(2.5g、78.72%)を緑色固体として得た。

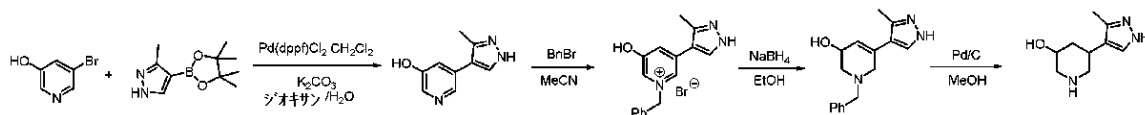
【0423】

工程2: 1-{3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル}アゼチジン。25mLの丸底フラスコに、1-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]アゼチジン(1g、5.03mmol、1当量、87.2%)、NBS(896.0mg、4.78mmol、0.95当量、95%)およびDCM(60mL、896.61mmol、178.11当量、95%)を室温で添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下で室温で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、PE/EtOAc(5:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-[3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]アゼチジン(1.1g、56.25%)を緑色固体として得た。

【0424】

工程3: 5-[6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-クロロピリミジン。1-[3-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル]アゼチジン(200mg、0.777mmol、1当量、98%)のTHF(20mL、234.517mmol、301.66当量、95%)中の攪拌溶液に、N₂雰囲気下で-10℃で滴下により添加した。クロロ(プロパン-2-イル)マグネシウムクロロリチウム(1mL、1.084mmol、1.39当量、17.5%)を添加した。得られた混合物をN₂雰囲気下で0℃で2時間攪拌した。上記混合物を、2,4-ジクロロピリミジン(182.86mg、1.166mmol、1.50当量、95%)およびPd(PPh₃)₄(47.28mg、0.039mmol、0.05当量、95%)のTHF中の攪拌混合物に室温で添加した。得られた混合物を80℃でさらに4時間攪拌した。この反応をsat. NH₄Cl(aq.)で室温でクエンチした。その水層をEtOAc(3×20mL)で抽出した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、EA:PE(1:1)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-[6-(アゼチジン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-クロロピリミジン(120mg、19.61%)を緑色固体として得た。

調製24: 5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-3-オール
【化483】



【0425】

工程1: 5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-オール。5-ブロモピリジン-3-オール(10g、54.599mmol、1当量、95%)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(2.35g、2.730mmol、0.05当量、95%)、K₂CO₃(11.91g、81.898mmol、1.50当量、95%)および3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾール(14.35g、65.518mmol、1.2当量、95%)の、ジオキサン(150.01mL、1682.194mmol、30.81当量、95%)およびH₂O(29.99mL、1664.971mmol、28.9

7 当量、95%) 中の混合物を窒素雰囲気下で100℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (10:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-オール (6.5 g, 61.16%) を褐色固体として得た。
【0426】

工程2: 1-ベンジル-3-ヒドロキシ-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-1-イウムブロミド。5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-オール (6.2 g, 31.851 mmol, 1当量、90%) および BnBr (6.88 g, 0.038 mmol, 1.2当量、95%) のMeCN (300.00 mL, 6942.365 mmol, 170.23当量、95%) 中の混合物を水素
10
雰囲気下で60℃で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (85:15) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-1-イウムブロミド (9 g, 73.45%) を褐色固体として得た。
【0427】

工程3: 1-ベンジル-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール。1-ベンジル-3-ヒドロキシ-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-1-イウムブロミド (6.5 g, 16.896 mmol, 1当量、90%) および NaBH₄ (2.68 g, 67.296 mmol, 3.98当量、95%) のEtOH (260.00 mL, 5643.864 mmol, 251.64当量、95%) 中の混合物を窒素雰囲気下で室温で一晩撹拌した。
20
この反応をsat. NH₄Cl (aq.) で室温でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH (10:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-ベンジル-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール (5 g, 98.88%) を黄色油状物として得た。

【0428】

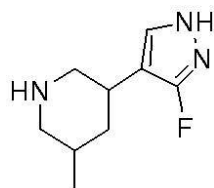
工程4: 5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-3-オール。1-ベンジル-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-オール (3.2 g, 10.692 mmol, 1当量、90%) および Pd/C (1137.89 mg, 1.069 mmol, 0.10当量、10%) のMeOH (200.00 mL, 5929.777 mmol, 438.89当量、95%) 中の混合物を水素雰囲気下で室温で4時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、そのフィルターケーキをMeOH (3×5 mL) で洗浄した。その濾液を減圧下で濃縮して、5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-3-オール (2 g, 92.88%) を無色の半固体として得た。
30

【0429】

以下の化合物を、調製24に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

3-(3-フルオロ-1H-ピラゾール-4-イル)-5-メチルピペリジン

【化484】



実施例1: 3-(4-(3-(S-メチルスルホンイミドイル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-4

10

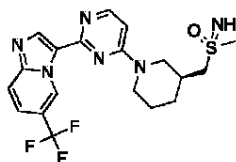
20

30

40

50

【化 485】



【0430】

DMF中の3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(13.2mg、0.05mmol)、3-((S-メチルスルホンイミドイル)メチル)ピペリジン(8mg、0.045mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(8μL、0.045mmol)を80℃で加熱した。20分後、この反応物を室温まで冷却し、そしてこの混合物を濾過し、そして逆相クロマトグラフィー(C18; 溶出液としてMeCN/水/0.05%のTFA)により精製して、3-(4-(3-((S-メチルスルホンイミドイル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンのトリフルオロ酢酸塩を得た(12.7mg、40%)。

【0431】

以下の化合物を、実施例1に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

8-メチルスルホンイル-1-[2-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、I-7

N-[[-4,4-ジフルオロ-5-メチル-1-[2-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]-3-ピペリジル]メチル]メタンスルホンアミド、I-8

N-[[(2S)-4-[2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]モルホリン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド、I-19(6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

4-[2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-20(6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

6-クロロ-3-(4-(3-((メチルスルホンイミドイル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-21(6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

4-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-23(6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

4-[2-(6-ブromo-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-24(6-ブromo-7-フルオロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

N-[1-[2-(6-ブromo-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]メチル]メタンスルホンアミド I-25(6-ブromo-7-フルオロ-3-(4-メチルスルファニルピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

1-[2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン I-26(6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)；

6-クロロ-3-[4-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン I-27 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

6-クロロ-3-[4-[3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン I-28 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

6-クロロ-3-[4-[3-ジメチルホスホリル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1-ピペリジル]ピリミジン-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン I-29 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

((1-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)イミノ)ジメチル- λ^6 -スルファノン I-30 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

N-[[-1-[4-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-4,4-ジフルオロ-5-メチル-3-ピペリジル]メチル]メタンスルホンアミド、I-41 (3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)；

6-クロロ-7-フルオロ-3-[4-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-2,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル]ピリミジン-2-イル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン I-42 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

7-[2-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル]-1,2,5,6,8,8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-オン I-43 (3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-[4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン I-44 (3-(2-クロロピリミジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

(3S)-1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド I-48 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

((1-(2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)イミノ)ジメチル- λ^6 -スルファノン I-49 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

1-[2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボキサミド I-50 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)；

1-[2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボキサミド I-51 (6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボキサミド I-52 および 1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル]-2,5-ジメチル-ピペリジン-3-カルボキサミド I-53

実施例2： 1H-ピラゾール-4-イル-4-[2-[6-(トリフルオロメチル)

10

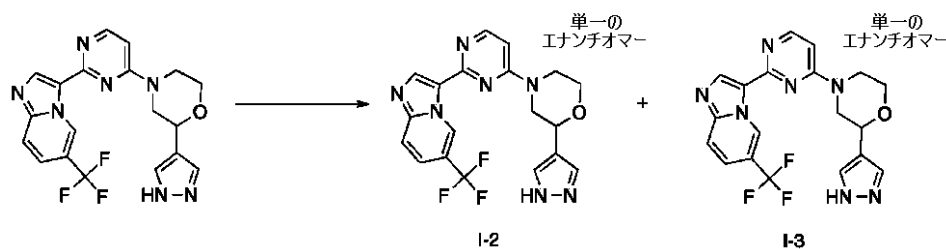
20

30

40

50

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン-4-イル] モルホリンおよび 1H-ピラゾール-4-イル-4-[2-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン-4-イル] モルホリン、I-2 および I-3 【化 486】



10

【0432】

2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-[2-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン-4-イル] モルホリンのラセミ混合物（実施例 107 に記載される方法と類似の方法を使用して調製）を、キラル超臨界流体クロマトグラフィー（条件：OD-H、45%の MeOH、20mMの NH₃、290 nm）により分離した。最初に溶出する種は、化合物 I-2（99.3% ee）であった；ESV-MS m/z 416.8 (M+H)。2番目に溶出する種は、化合物 I-3（98.2% ee）であった；ESV-MS m/z 416.4 (M+H)。

20

【0433】

以下の化合物を、実施例 2 に記載される方法と類似の方法を使用して分離した：

7-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3(2H)-オン I-5

7-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ヘキサヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-3(2H)-オン、I-6

2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル) モルホリン、I-9

30

2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル) モルホリン、I-10
ジメチル((5-メチル-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-3-イル) イミノ)-λ⁶-スルファノン I-31 およびジメチル((5-メチル-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-3-イル) イミノ)-λ⁶-スルファノン I-32

3-[2-[2, 5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル]-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン I-33 および 3-[2-[2, 5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-4-イル]-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン I-34

40

6-クロロ-3-[4-[2, 5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-2-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン I-35 および 6-クロロ-3-[4-[2, 5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-2-イル] イミダゾ [1, 2-a] ピリジン I-36

3-[4-[2, 5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン I-37 および 3-[4-[2, 5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4

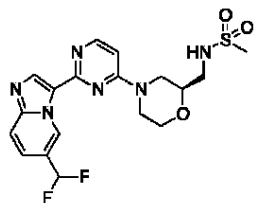
50

－イル) ピペラジン－１－イル] ピリミジン－２－イル] －６－ (トリフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン I－３８

３－ [４－ [３－メチル－５－ (１H－ピラゾール－４－イル) ピペラジン－１－イル] ピリミジン－２－イル] －６－ (トリフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン I－３９および３－ [４－ [３－メチル－５－ (１H－ピラゾール－４－イル) ピペラジン－１－イル] ピリミジン－２－イル] －６－ (トリフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン I－４０

実施例３： N－ [[(２S) －４－ [２－ [６－ (ジフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] ピリミジン－４－イル] モルホリン－２－イル] メチル] メタンスルホンアミド、I－１３

【化４８７】



【０４３４】

DBU (79.8 μL、0.534 mmol) および PyBroP (124.5 mg、0.267 mmol) を、２－ [６－ (ジフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] ピリミジン－４－オール (35 mg、0.134 mmol) の MeCN (700 μL) 中の溶液に添加した。５分後、N－ [[(２S) －モルホリン－２－イル] メチル] メタンスルホンアミド (31.1 mg、0.160 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 40℃で加熱した。２時間後、この反応物を室温まで冷却し、そしてこの混合物を濾過し、そして逆相クロマトグラフィー (C18；溶出液として MeCN／水／0.05% の TFA) により精製して、N－ [[(２S) －４－ [２－ [６－ (ジフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] ピリミジン－４－イル] モルホリン－２－イル] メチル] メタンスルホンアミドのトリフルオロ酢酸塩を得た (28.2 mg、45%)。

【０４３５】

以下の化合物を、実施例３に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

N－ [[(２S) －４－ [２－ [６－ (トリフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] ピリミジン－４－イル] モルホリン－２－イル] メチル] メタンスルホンアミド、I－１ (２－ [６－ (トリフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] －１H－ピリミジン－６－オンを使用)

１－ [４－ [２－ [６－ (ジフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] ピリミジン－４－イル] ピペラジン－１－イル] エタノン、I－１４

４－ [２－ [６－ (ジフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] ピリミジン－４－イル] －２－ (１H－ピラゾール－４－イル) モルホリン、I－１５

N－ (((３S，５S) －１－ (２－ (６－ (ジフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル) ピリミジン－４－イル) －４，４－ジフルオロ－５－メチルピペラジン－３－イル) メチル) メタンスルホンアミド、I－１６

２－ (１H－ピラゾール－４－イル) －４－ (２－ (６－ (トリフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル) ピリミジン－４－イル) モルホリン、I－４５

実施例４： N－ [[(２S) －４－ [４－ [６－ (ジフルオロメチル) イミダゾ [１，２－a] ピリジン－３－イル] ピリミジン－２－イル] モルホリン－２－イル] メチル] メタンスルホンアミド、I－１７

10

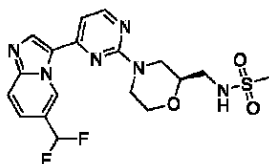
20

30

40

50

【化 4 8 8】



【0 4 3 6】

3-ブロモ-6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(70mg、0.283mmol)、トリブチル-(2-クロロピリミジン-4-イル)スタナン(137.3mg、0.340mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(59.7mg、0.085mmol)をDMF(2.1mL)中で合わせ、そして窒素で脱気し、その後、120℃で加熱した。この混合物に、N-[[(2S)-モルホリン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミド(27.7mg、0.143mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(49.6μL、0.285mmol)を添加し、そしてこの反応物を150℃で加熱した。16時間後、この反応物を室温まで冷却し、そしてこの混合物を濾過し、そして逆相クロマトグラフィー(C18; 溶出液としてMeCN/水/0.05%のTFA)により精製して、N-[[(2S)-4-[4-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン-2-イル]メチル]メタンスルホンアミドのトリフルオロ酢酸塩を得た(6.5mg、5%)。

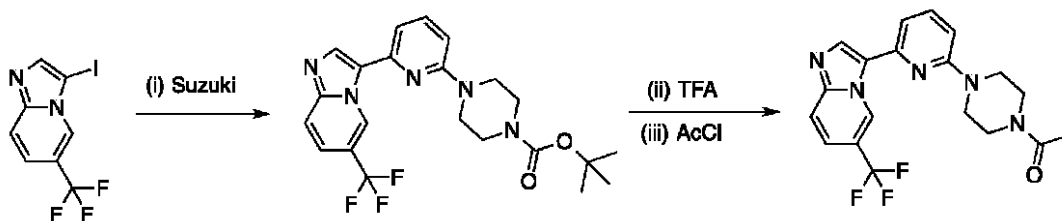
【0 4 3 7】

以下の化合物を、実施例4に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

4-[4-[6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-18

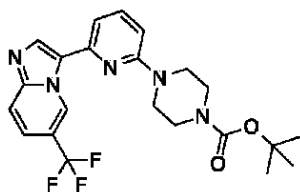
実施例5： 1-[4-[6-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-イル]エタノン、I-11

【化 4 8 9】



工程1： 4-[6-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【化 4 9 0】



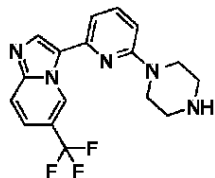
【0 4 3 8】

3-ヨード-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(50mg、0.160mmol)、tert-ブチル-4-[6-(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-ピリジル]ピペラジン-1-カルボキシレート(62.4mg、0.160mmol)、dppf(8.8mg、0.016mmol)、Pd(OAc)₂(1.8mg、0.008mmol)、CuCl(15.9mg、0.160mmol)およびCs₂CO₃(156.6mg、0.481mmol)

ol) の DMF (1 mL) 中の混合物を窒素で脱気し、そして 90 °C まで 16 時間加熱した。反応物を周囲温度まで冷却し、シリカゲルパッドで濾過し、そして減圧下で濃縮して、4- [6- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-ピリジル] ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た; ESI-MS m/z 448.2 (M+H)。この物質をさらに精製せずに使用した。

工程 2: 3- (6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン

【化 491】



10

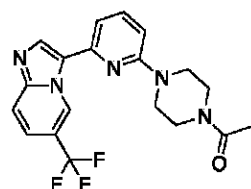
【0439】

tert-ブチル-4- [6- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-ピリジル] ピペラジン-1-カルボキシレートと DCM (2 mL) に溶解させ、そして TFA (1 mL、12.98 mmol) を添加した。この反応物を 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣をメタノールに溶解させ、そしてイオン交換 SCX-2 カートリッジにより精製して、3- (6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジンを得た; ESI-MS m/z 348.1 (M+H)。

20

工程 3: 1- [4- [6- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-ピリジル] ピペラジン-1-イル] エタノン

【化 492】



30

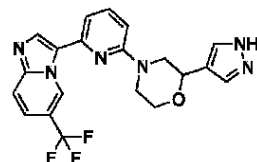
【0440】

塩化アセチル (15 μ L、0.208 mmol) およびトリエチルアミン (67 μ L、0.481 mmol) を、3- (6-ピペラジン-1-イル-2-ピリジル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの CH_2Cl_2 (1 mL) 中の溶液に添加し、そして 20 分間攪拌した。この混合物を濃縮し、そして逆相クロマトグラフィー (C18; 溶出液として MeCN/水/0.05% の TFA) により精製して、1- [4- [6- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-ピリジル] ピペラジン-1-イル] エタノンのトリフルオロ酢酸塩を得た (5.5 mg、5%)。

40

実施例 6: 2- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- [6- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] -2-ピリジル] モルホリン、I-12

【化 493】



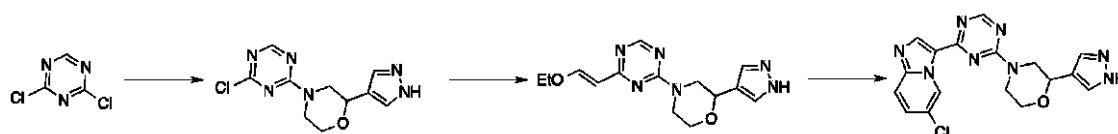
【0441】

50

DMF (2 mL) 中の 3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (100 mg、0.377 mmol)、2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (84.2 mg、0.377 mmol)、dppf (20.6 mg、0.038 mmol)、Pd(OAc)₂ (4.2 mg、0.0189 mmol)、CuCl (37.4 mg、0.377 mmol) および Cs₂CO₃ (368.8 mg、1.132 mmol) を窒素で脱気し、そして 90℃ まで 16 時間加熱した。この反応物を周囲温度まで冷却し、そしてシリカゲルパッドで濾過した。ジイソプロピルエチルアミン (48.8 mg、66 μL、0.377 mmol) および 2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン (57.8 mg、0.377 mmol) をその濾液に直接添加し、そしてこの混合物を 120℃ で 16 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、濾過し、そして逆相クロマトグラフィー (C18; 溶出液として MeCN/水/0.05% の TFA) により精製して、2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-[6-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-2-ピリジル]モルホリンのトリフルオロ酢酸塩を得た (3.1 mg、2%)。

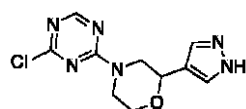
10

実施例 7: 4-[4-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-22
【化 494】



20

工程 1: 4-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン
【化 495】



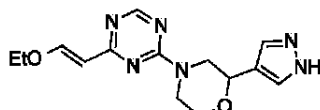
30

【0442】

2,4-ジクロロ-1,3,5-トリアジン (50 mg、0.333 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (128 μL、0.734 mmol) の 1,4-ジオキサン (500 μL) 中の溶液に、2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン (51.1 mg、0.333 mmol) を添加した。この反応混合物を 90 分間攪拌し、次いで DCM と水との間で分配し、その有機物を抽出し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して、4-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリンを得た; ESI-MS m/z 267.1 (M+H)。この物質をさらに精製せずに使用した。

40

工程 2: 4-[4-[(E)-2-エトキシビニル]-1,3,5-トリアジン-2-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン
【化 496】



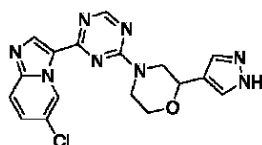
【0443】

4-(4-クロロ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリンを DME (750 μL) に溶解させ、そして 2-(2-エトキシビ

50

ニル) - 4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (99 mg、0.5 mmol) および Na_2CO_3 (500 μL の 2 M、1 mmol) を添加した。この混合物を減圧／窒素サイクルにより脱気し (3 回)、次いで $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38.5 mg、0.033 mmol) を添加し、そしてこの混合物を再度、減圧／窒素サイクルにより脱気した (3 回)。この混合物を 40°C で 2 時間加熱した。この反応物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、 EtOAc ／石油エーテルの勾配) により精製して、4-[4-[(E)-2-エトキシビニル]-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル) モルホリンを得た; $\text{ESV-MS } m/z$ 303.2 ($\text{M} + \text{H}$)。

工程 3: 4-[4-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル) モルホリン
【化 497】

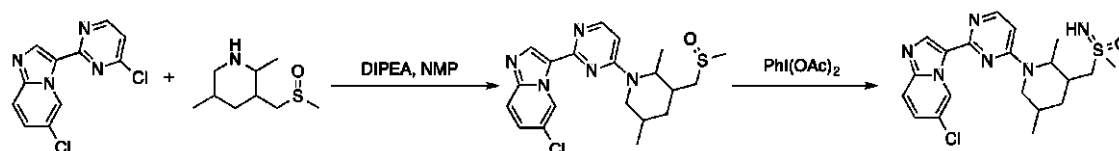


【0444】

NBS (5.9 mg、0.033 mmol) を、4-[4-[(E)-2-エトキシビニル]-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル) モルホリン (10 mg、0.033 mmol) の 1, 4-ジオキサン (300 μL)／水 (100 μL) 中の溶液に添加し、そしてこの反応混合物を 15 分間撹拌した。次いで、5-クロロピリジン-2-アミン (5.1 mg、0.040 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 65°C で加熱した。16 時間後、この反応混合物を周囲温度まで冷却し、濾過し、そして逆相クロマトグラフィー (C18; 溶出液として MeCN ／水／0.05% の TFA) により精製して、4-[4-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)-1, 3, 5-トリアジン-2-イル]-2-(1H-ピラゾール-4-イル) モルホリンのトリフルオロ酢酸塩を得た (4.9 mg、26%)。

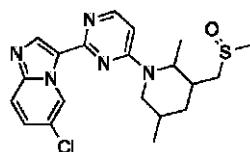
実施例 8: ((1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル)-2, 5-ジメチルピペリジン-3-イル)メチル) (イミノ) (メチル)- λ^6 -スルファノン (trans ジアステレオマー)、I-46

【化 498】



工程 1: 6-クロロ-3-[4-[2, 5-ジメチル-3-(メチルスルフィニルメチル)-1-ピペリジル]ピリミジン-2-イル]イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (trans ジアステレオマー)

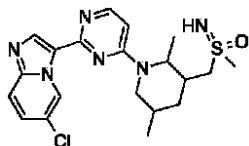
【化 499】



【0445】

マイクロ波バイアルに、6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (30 mg、0.113 mmol)、2, 5-ジメチル-3-(メチルスルフィニルメチル)ピペリジン (二塩酸塩) (42 mg、0.160 mmol)

工程 2: ((1 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2, 5 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) メチル) (イミノ) (メチル) - λ^6 - スルファノン (trans ジアステレオマー)
【化 500】



メタノール (375 μ L) を、6-クロロ-3-[4-[2, 5-ジメチル-3-(メチルスルフィニルメチル)-1-ピペリジル]ピリミジン-2-イル]イミダゾ [1, 2-a]ピリジン (11.2 mg、0.144 mmol) および (ジアセトキシード)ベンゼン (34.7 mg、0.108 mmol) 中の混合物に添加し、その後、DCM (375 μ L) を添加した。この反応物を周囲温度で3時間攪拌した。この粗製反応混合物を濾過し、次いで逆相クロマトグラフィー (C18; 溶出液として MeCN/水=0.1%の水酸化アンモニウム) により精製して、(1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-2, 5-ジメチルピペリジン-3-イル)メチル (イミノ) (メチル)- λ^6 -スルファノン (3 mg、19%、transジアステレオマー) I-46を得た。

((1 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 , 5 - ジメチルピペリジン - 3 - イル) メチル) (イミノ) (メチル) - λ^6 - スルファノン (c i s ジアステレオマー) 、 I - 47

実施例 9: 6-クロロ-3-{4-cis-2-メチル-6-(3-メチル-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル)-モルホリン-4-イル}-ピリミジン-2-イル}-イミダゾ-[1, 2-a] ピリジン、I-54

6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (50.00mg; 0.19mmol; 1.00当量) および rac-(2r,6r)-2-メチル-6-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)モルホリン塩酸塩 (41.43mg; 0.19mmol; 1.00当量) を含むマイクロ波バイアルに、DIPEA (0.11ml; 0.66mmol; 3.50当量) およびアセトニトリル (2.00ml) を添加した。この反応物を 85℃で2時間攪拌し、その後、この混合物を 5mL の DMSO に希釈し (部分的に溶解)、濾過し、そして塩基性 pre-HPLC (C18, 溶出液として 10~90% の ACN/H₂O/0.1% の NH₄OH

）で精製して、6-クロロ-3- {4-*cis*-2-メチル-6- (3-メチル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -モルホリン-4-イル} -ピリミジン-2-イル} -イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン (5.0 mg、6.4%) を得た。

【0449】

以下の化合物を、実施例9に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

6-クロロ-3- {4- [3- (1*H*-イミダゾール-4-イル) -ピペリジン-1-イル] -ピリミジン-2-イル} -イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン、I-55

3- (2- ((3*R*, 5*R*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン、I-136 (キラル分離後)

3- (2- ((3*S*, 5*S*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン、I-137 (キラル分離後)

5-メチル-1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸アミド、I-149

(*S*) -1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸アミド、I-154

5, 5-ジフルオロ-1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル、I-570

【0450】

2- [(3*R*, 5*R*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] -4- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ピリミジン I-136および3- (2- ((3*S*, 5*S*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン、I-137を、Prep-キラル-HPLCにより、以下のように精製した：

【0451】

(2- [(3*R*, 5*R*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] -4- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ピリミジン (200 mg、0.42 mmol、1当量、90%) を、Prep-キラル-HPLCにより、以下の条件 (カラム：Chiralpak IA、2×25 cm、5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH₃・MeOH) -HPLC、移動相B：IPA-HPLC；流量：20 mL/分；勾配：20 B～20 Bを25分間；254/220 nm；RT1：11.829) で精製した。これにより、116.2 mg (63.86%) の2- [(3*R*, 5*R*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] -4- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ピリミジン I-136を白色固体として得た。

【0452】

2- [(3*S*, 5*S*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] -4- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ピリミジン (200 mg、0.42 mmol、1当量、90%) を、Prep-キラル-HPLCにより、以下の条件 (カラム：Chiralpak IA、2×25 cm、5 μm；移動相A：Hex (8 mmol/L NH₃・MeOH) -HPLC、移動相B：IPA-HPLC；流量：20 mL/分；勾配：20 B～20 Bを25分間；254/220 nm；RT2：19.149) で精製した。これにより、117.8 mgの2- [(3*S*, 5*S*) -3-メチル-5- (1*H*-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] -4- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン-3-イル] ピリミジン I-137を白色固体として得た。

実施例10： 6-クロロ-7-フルオロ-3- {4- [*cis*-2-メチル-6- (

10

20

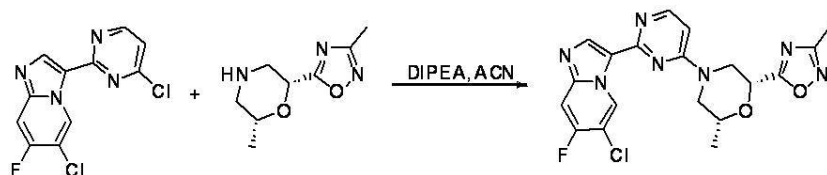
30

40

50

3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-モルホリン-4-イル]-ピリミジン-2-イル}-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-56

【化502】



【0453】

6-クロロ-3-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (50.00mg; 0.18mmol; 1.00当量) および rac-(2r, 6r)-2-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)モルホリン塩酸塩 (38.80mg; 0.18mmol; 1.00当量) を含むマイクロ波バイアルに、DIPEA (0.10ml; 0.62mmol; 3.50当量) およびアセトニトリル (2.00ml) を添加した。この反応物を 85℃ で 2 時間攪拌した。その白色沈殿物を濾過し、H₂O (2mL×2) で洗浄し、乾燥させて、6-クロロ-7-フルオロ-3-{4-[cis-2-メチル-6-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-モルホリン-4-イル]-ピリミジン-2-イル}-イミダゾ[1, 2-a]ピリジンを得た (75.9mg, 79.2%)。

【0454】

以下の化合物を、実施例 10 に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

6-クロロ-7-フルオロ-3-{4-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-2-イル}-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-57

3-{4-[(3S, 5S)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-2-イル}-6-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (ラセミ混合物)、I-60

3-{4-[(3R, 5S)-3-メチル-5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-2-イル}-6-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン (ラセミ混合物)、I-61

1-[2-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-3-(3-メチル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-3-オール、I-64

6-クロロ-3-[4-(3-イソオキサゾール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-2-イル}-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-65

6-クロロ-3-[4-(3-イソオキサゾール-3-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-2-イル}-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-66

3-[2-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-3-アザ-ビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-オール、I-67

4-{1-[2-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-イル}-4-メチル-オキサゾリジン-2-オン、I-68

1-メチル-4-[2-(6-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-[1, 4]ジアゼパン-2-オン、I-69

3-{4-[(3aR, 6aR)-3a-(3-イソプロピル-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ヘキサヒドロ-シクロペンタ[c]ピロール-2-イル]-ピリミジン-2-イル}-6-トリフルオロメチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-70

3-[4-(3-メチル-ピペリジン-1-イル)-ピリミジン-2-イル]-6-トリ

10

20

30

40

50

リフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-71

1- [2- (6-クロロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -3- (1-イソプロピル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) -ピロリジン-3-オール、I-72

6-クロロ-3- {4- [(2S, 3S) -2- (3-クロロ-フェニル) -3-メチル-モルホリン-4-イル] -ピリミジン-2-イル} -7-フルオロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (ラセミ混合物)、I-73

3- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -3-アザ-ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-1-オール、I-74

6-クロロ-3- {4- [(3aR, 6aR) -3a- (3-イソプロピル- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-イル) -ヘキサヒドロ-シクロペンタ [c] ピロール-2-イル] -ピリミジン-2-イル} -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン (ラセミ混合物)、I-75

1- [2- (6-クロロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -3- (1-イソプロピル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール-4-イル) -ピペリジン-3-オール、I-76

(S) -1- [2- (6-クロロ-7-フルオロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸 (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -アミド、I-77

5- [2- (6-クロロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -5-アザ-スピロ [2. 5] オクタン-1-カルボン酸、I-78

6-クロロ-3- [4- (7, 7-ジフルオロ-6-メチル-3-アザ-ビシクロ [4. 1. 0] ヘプタ-3-イル) -ピリミジン-2-イル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-79

4- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] - [1, 4] ジアゼパン-2-オン、I-80

1- [2- (6-クロロ-7-フルオロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -3-フェニル-ピペリジン-3-オール、I-81

1- {1- [2- (6-クロロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -3-ヒドロキシ-ピペリジン-3-イル} -シクロブタンカルボン酸メチルエステル、I-82

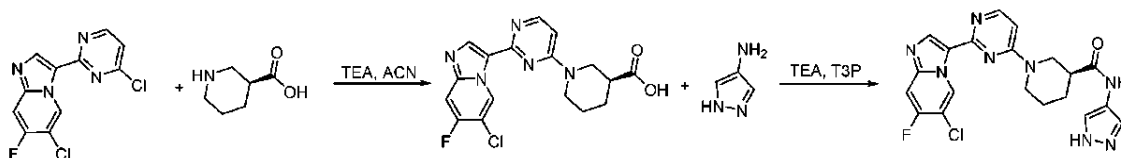
{1- [2- (6-クロロ-7-フルオロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -3-フェニル-ピペリジン-4-イル} -メタノール、I-83

6-クロロ-3- [4- (1-フェニル-3-アザ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル) -ピリミジン-2-イル] -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-84

{1- [2- (6-クロロ-7-フルオロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -3-フェニル-ピペリジン-3-イル} -メタノール、I-85

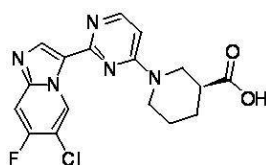
実施例 11: (S) -1- [2- (6-クロロ-7-フルオロ-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸、I-58

【化 503】



工程 1: (S) -1- [2- (6-クロロ-7-フルオロ-イミダゾ [1, 2-a]

ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸
【化504】



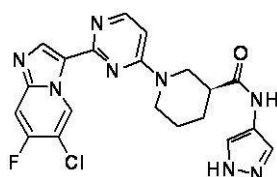
【0455】

6-クロロ-3-(4-クロロ-ピリミジン-2-イル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(120.00mg; 0.42mmol; 1.00当量)および(R)-(-)-ニペコチン酸(54.75mg; 0.42mmol; 1.00当量)のアセトニトリル(2.00mL)中の溶液に、TEA(0.15mL; 1.06mmol; 2.50当量)を添加し、そして85℃で3時間撹拌した。この白色沈殿物を乾燥させ、そして次の工程で使用した。

10

工程2: (S)-1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(1H-ピラゾール-4-イル)-アミド

【化505】



20

【0456】

DCM(2.00mL)中の(S)-1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(50.00mg; 0.10mmol; 1.00当量)および1H-ピラゾール-4-イルアミン(8.27mg; 0.10mmol; 1.00当量)を含むrbfに、TEA(0.03mL; 0.22mmol; 2.20当量)を添加した。室温で2分間撹拌した後に、1-プロパンホスホン酸無水物(63.37mg; 0.20mmol; 2.00当量)を2回に分けて添加した。この反応物を室温で15分間撹拌し、その後、これを濃縮し、2mLのMeOH/1mLのDMSOで希釈し、濾過し、そして塩基性pre-HPLC(溶出液として10~90%のI/H₂O/0.1%のNH₄OH)で精製して、(S)-1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(1H-ピラゾール-4-イル)-アミドを得た(43.9mg, 15.6%)。

30

【0457】

以下の化合物を、実施例11に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

(S)-1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミド、I-59

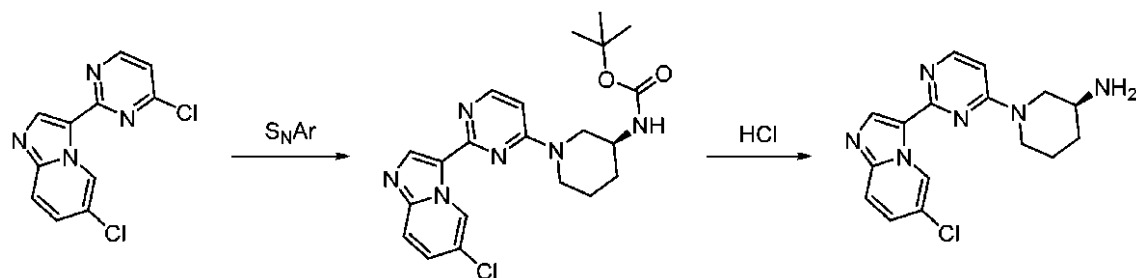
40

(S)-1-[2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸ピリジン-4-イルアミド、I-86

実施例12: (3S)-1-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-アミン、I-87

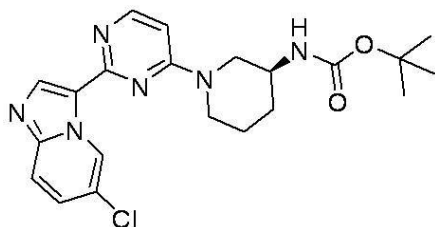
50

【化506】



工程1： N-[(3S)-1-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

【化507】

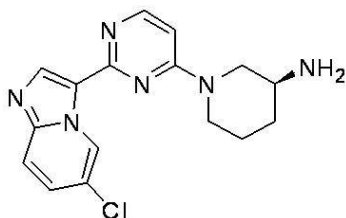


【0458】

N-[(3S)-ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(195.3 mg、0.98 mmol)および6-クロロ-3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(198.8 mg、0.75 mmol)のDCM(3.75 mL)中の混合物に、トリエチルアミン(0.21 mL、1.50 mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後に、反応を水(3 mL)でクエンチし、そしてDCM(2×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして溶媒を減圧中で除去して、N-[(3S)-1-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルを得た；ESI-MS m/z 429.2 (M+H)。この物質をさらに精製せずに使用した。

工程2： (3S)-1-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-アミン

【化508】

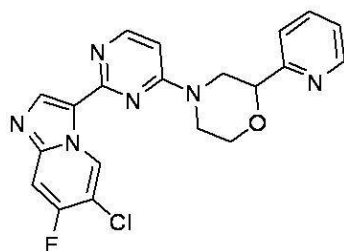


【0459】

N-[(3S)-1-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル]カルバメートを1,4-ジオキサン(3 mL)に溶解させ、そして1,4-ジオキサン中4H HCl(3 mL、35.2 mmol)を添加した。この反応物を40℃で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣をDMSOに溶解させ、そして逆相クロマトグラフィー(C18；溶出液としてMeCN/水/0.01%のNH₄OH)により精製して、(3S)-1-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-アミンを得た(72.7 mg、29%)。

実施例 13： 6-クロロ-7-フルオロ-3-[4-(2-ピリジン-2-イル-モルホリン-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-88

【化509】



【0460】

DMF (1.0 mL) 中の 6-クロロ-4-(4-クロロ-ピリミジン-2-yl)-7-フルオロ-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (50.0 mg、0.18 mmol)、2-(ピリジン-2-イル)モルホリン (35.0 mg、0.21 mmol)、トリエチルアミン (20 μL、0.18 mmol) を 80℃ で加熱した。14 時間後、この反応物を室温まで冷却し、そしてこの混合物を濾過し、そして逆相クロマトグラフィー (C18; 溶出液として MeCN/水/0.01% の NH₄OH) により精製して、6-クロロ-7-フルオロ-3-[4-(2-ピリジン-2-イル-モルホリン-4-イル)-ピリミジン-2-イル]-イミダゾ[1,2-a]ピリジンを得た (11.1 mg、16%)。

【0461】

以下の化合物を、実施例 13 に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

cis-2-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-4-{2-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-4-イル}モルホリン、I-93 (3-(4-クロロピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを使用)

3-{4-[cis-2-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)モルホリン-4-イル]ピリミジン-2-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル、I-94 (3-(4-クロロピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリルを使用)

cis-4-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)モルホリン、I-95 (4-クロロ-2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンを使用)

2-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)-オクタヒドロ-1H-ピラジノ[1,2-c]ピリミジン-6-オン、I-96 (4-クロロ-2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンを使用)

7-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)-オクタヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-3-オン、I-97 (4-クロロ-2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンを使用)

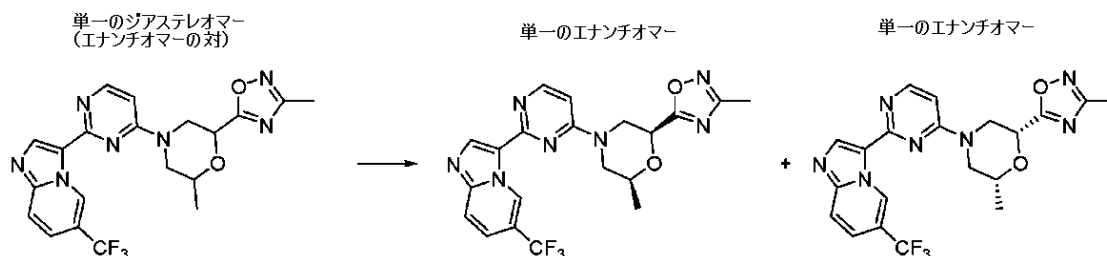
2-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)-オクタヒドロピラジノ[1,2-c][1,3]オキサジン-6-オン、I-98 (4-クロロ-2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンを使用)

7-(2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-イル)-ヘキサヒドロ-1H-[1,3]オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン、I-99 (4-クロロ-2-{6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}ピリミジンを使用)

2- {6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -4- [3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン、I-100 (4-クロロ-2- {6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} ピリミジンを使用)

4- [3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] -2- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン、I-101 (3- (4-クロロピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジンを使用)

実施例 14: 2-メチル-6- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -4- {2- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン-4-イル} モルホリン、I-89 および I-90
【化 510】



【0462】

cis- (2-メチル-6- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -4- {2- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン-4-イル} モルホリンのラセミ混合物 (実施例 1 に記載される方法と類似の方法を使用して調製) を、キラル超臨界流体クロマトグラフィー (条件: IA-H、MeOH+0.5%のDMEA、2 mL/分、220 nm) により分離した。最初に溶出する種は、化合物 I-89 (98% ee) であった; ESI-MS m/z 446.2 (M+H)。2 番目に溶出する種は、化合物 I-90 (98% ee) であった; ESI-MS m/z 446.2 (M+H)。

【0463】

以下の化合物を、実施例 14 に記載される方法と類似の方法を使用して分離した:

3- {4- [(2S, 6S) -2-メチル-6- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) モルホリン-4-イル] ピリミジン-2-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボニトリル、I-91、および 3- {4- [(2R, 6R) -2-メチル-6- (3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) モルホリン-4-イル] ピリミジン-2-イル} イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-カルボニトリル、I-92

実施例 15: 例示的な化合物 I-102~I-113。

【0464】

さらなる化合物を、上記実施例 1~14 に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

(S) -1- (2- (6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、I-102

N- (((3S, 5S) -1- (3- (6- (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -4, 4-ジフルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル) メチル) メタンスルホンアミド、I-103

2- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- (3- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) モルホリン、I-104

4- (3- (6- (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -2- (1H-ピラゾール-4-イル) モル

10

20

30

40

50

ホリン、I-105

(S)-N-((4-(3-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)モルホリン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-106

(S)-N-((4-(3-(6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)モルホリン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-107

2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(5-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)モルホリン、I-108

(S)-N-((4-(5-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)モルホリン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-109

N-((1-(5-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-110

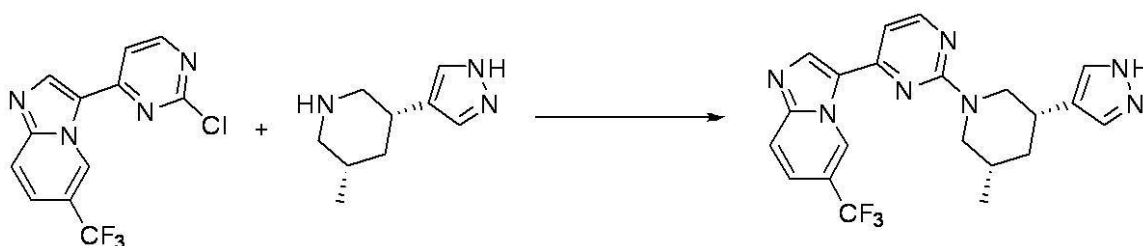
(S)-N-((4-(4-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)チアゾール-2-イル)モルホリン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-111

N-((1-(3-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-1,2,4-チアジアゾール-5-イル)ピペリジン-3-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-112

(S)-N-((4-(6-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピラジン-2-イル)モルホリン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-113

実施例16： 6-クロロ-3-{4-cis-2-メチル-6-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-モルホリン-4-イル}-ピリミジン-2-イル}-イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-114

【化511】



【0465】

25 mLの密封管に、2-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン(200.000 mg、0.60 mmol、1.00当量、90%)、3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン(110.658 mg、0.60 mmol、1.00当量、90%)、DIEA(163.993 mg、1.21 mmol、2.00当量、95%)、i-プロパノール(10.000 mL、124.30 mmol、206.24当量、95%)を入れた。得られた溶液を100℃で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。この粗生成物(300 mg)をPrep-HPLCにより、以下の条件(Prep-HPLC-015)：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 μm；移動相、水(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1%のNH₃・H₂O)およびACN(43.0%のACNを47.0%まで9分間)；検出器、uv 254 nmで精製した。これにより、23.9 mg(9%)の2-[3-メチル-5-(1H-ピラゾール

－４－イル）ピペリジン－１－イル］－４－〔６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－３－イル〕ピリミジン Ｉ－１１４を白色固体として得た。

【０４６６】

以下の化合物を、実施例１６に記載される方法と類似の方法を使用して調製した：

ｃｉｓ－２－メチル－６－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－〔４－〔６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－３－イル〕ピリミジン－２－イル〕モルホリン、Ｉ－１１５

ｃｉｓ－２－メチル－６－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－〔４－〔６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン－３－イル〕ピリミジン－２－イル〕モルホリン、Ｉ－１１７

３－〔４－〔ｃｉｓ－２－メチル－６－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－モルホリン－４－イル〕－ピリミジン－２－イル〕－６－トリフルオロメチル－イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジン、Ｉ－１１９

表２：式Ⅰの化合物についての分析データ

【０４６７】

本発明から得られた化合物の純度および保持時間を、ＨＰＬＣにより測定した。

【０４６８】

ＨＰＬＣ方法：分析用逆相ＵＰＬＣ－ＭＳを、waters BEH 1.7mm C-18 逆相カラム（2.1mm×50mm、1.7μm）を備え付けたwaters Acquity UPLC－MSシステムで行った。移動相は、アセトニトリルおよび水／アセトニトリル（95：5、10mMのギ酸アンモニウムを含む、pH9）であった。実行時間5分間。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
I-1	457.2	2.46	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.40 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.58 - 4.34 (m, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-2	416.8	2.37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.23 (dd, 2H)
I-3	416.4	2.37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 13.1, 10.6 Hz, 2H)
I-4	439.2	2.41	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.43 - 10.36 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.97 (dt, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.90 - 3.66 (m, 2H), 3.62 (d, 3H), 3.37 - 3.08 (m, 2H), 2.36 (d, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.79 (s, 1H), 1.68 - 1.47 (m, 2H)
I-5	404.5	2.24	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, 1H)
I-6	404.4	2.24	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, 1H)
I-7	481.2	3.13	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 6.48 (s, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 6H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (dd, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.96 (p, 2H), 1.51 (d, 2H)

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
I-8	398.1	1.47	(400 MHz, d4-MeOH) δ 8.81 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.76 (dt, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.35 (ddd, 1H), 2.68 (tt, 1H), 2.05 (dt, 1H), 1.88 - 1.58 (m, 3H)
I-9	416.1	2.39	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.73 (br s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H)
I-10	416.3	2.38	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.50 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.74 (br s, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 4.74 - 4.70 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.13 (ddd, 1H), 3.87 (td, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H)
I-11	390.1	2.65	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.66 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.84 - 3.68 (m, 8H), 2.20 (s, 3H)
I-12	415.2	2.6	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (dt, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.63 (dd, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.78 (td, 1H), 3.10 (td, 1H), 3.05 (dd, 1H)
I-13	439.1	2.18	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.18 (tt, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.12 (ddd, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 2H), 3.30 (dd, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H)
I-14	373.1	2.12	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.17 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 2.08 (s, 3H)
I-15	398.1	2.16	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.24 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.72 (td, 1H), 3.26 - 3.16 (m, 1H)
I-16	487.2	2.71	----
I-17	439.1	2.25	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.38 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (td, 1H), 4.60 (ddd, 1H), 4.50 (dt, 1H), 4.10 (ddd, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-18	398.1	2.2	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.38 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.71 (dt, 2H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.14 (ddd, 1H), 3.86 (td, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H)
I-19	423.1	2.3	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.13 (dd, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.36

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			(s, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.34 (d, 3H), 3.13 (dd, 1H), 2.99 (s, 3H)
I-20	382.1	2.24	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.63 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.71 (td, 1H), 3.22 (td, 2H)
I-21	405.1	2.26	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 2H), 3.64 (d, 3H), 3.23 (dd, 2H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 2.02 (d, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.67 - 1.45 (m, 2H)
I-22	383.1	2.23	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.63 (d, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 2H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.68 (d, 1H)
I-23	400.1	2.36	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.81 (s, 1H), 10.14 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.56 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.71 (td, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H)
I-24	446	2.35	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H)
I-25	469.1	2.5	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.81 - 3.42 (m, 5H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.84 (s, 1H)
I-26	343.1	2.0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 - 9.98 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.30 (s, 3H), 2.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H)
I-27	366.1	2.42	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 10.13 (dd, <i>J</i> = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.1 Hz, 2H), 6.43 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 30.4 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 35.1 Hz, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.42 (d, <i>J</i> = 18.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 1H)
I-28	381.1	2.0	----
I-29	456.1	1.89	----
I-30	405.1	2.25	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (dd, <i>J</i> = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.5, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.05 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 3.02 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 2.97 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 2.86 (s, 2H), 1.91 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 1.77 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 1.50 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H)
I-31	453.1	2.55	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.40 (br s, 2H),

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			3.22 (マスク, 1H), 3.04 (d, 6H), 2.98 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.93 (d, 3H).
I-32	453.1	2.55	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.33 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.22 (マスク, 1H), 3.04 (d, 6H), 2.98 (s, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.27 (d, 1H), 1.18 (qd, 1H), 0.93 (d, 3H).
I-33	443.1	2.37	----
I-34	443.1	2.37	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.60 - 10.22 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.32 - 0.97 (m, 3H).
I-35	409.1	2.29	(500 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 10.05 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.03-4.60 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 0.99 (m, 3H).
I-36	409.3	2.48	(500 MHz, DMSO-d6) δ 12.59 (s, 1H), 10.05 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.03-4.60 (m, 1H), 4.23-3.83 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 0.99 (m, 3H).
I-37	443.4	2.45	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.41 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 6.85 (m, 1H), 5.92-5.45 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.80-2.65 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.18 (m, 3H), 0.98 (m, 3H).
I-38	443.4	2.45	----
I-39	429.4	2.35	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.37 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.07-2.97 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).
I-40	429.4	2.35	----
I-41	487.3	2.79	(500 MHz, DMSO-d6) δ 10.11 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.25 (t, <i>J</i> = 55.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
I-42	427.8	2.2	(500 MHz, メタノール-d4) δ 10.39 - 10.32 (m, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.53 - 8.38 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 18.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 18.3, 6.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 14.7

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			Hz, 1H), 4.09 (dq, $J = 6.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 14.8, 3.4$ Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 1.56 (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 3H), 1.31 (dd, $J = 12.3, 7.0$ Hz, 3H).
I-43	404.1	2.24	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.38 - 10.32 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 4.65 - 4.47 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.65 (dd, $J = 9.5, 8.4$ Hz, 1H), 3.29 - 3.17 (m, 3H), 3.12 (ddd, $J = 13.3, 12.0, 3.4$ Hz, 1H).
I-44	416.1	2.37	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 1H), 3.72 (td, $J = 11.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H).
I-45	416.2	2.33	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.29 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.06 (dt, $J = 9.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 10.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.19 (ddd, $J = 11.8, 3.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.88 (td, $J = 11.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.59 - 3.41 (m, 2H).
I-46	433.3	2.53	----
I-47	433.2	2.53	----
I-48	377.1	2.19	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.76 (dd, $J = 13.5, 9.4$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.71 (tt, $J = 9.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H).
I-49	423.0	2.29	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 7.0, 0.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.89 (tt, $J = 8.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 7H), 3.55 (dd, $J = 13.2, 8.6$ Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.05 (ddq, $J = 13.4, 6.9, 3.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 2H).
I-50	385.1	2.32	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.05 (dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.59 (dd, $J = 13.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J = 12.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
I-51	385.1	2.38	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.04 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.80 (d, $J =$

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			11.6 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 (s, 3H).
I-52	403.1	2.41	(500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.62 (dd, $J = 13.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J = 12.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
I-53	403.1	2.47	¹ H NMR (500 MHz, メタノール-d ₄) δ 10.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.77 (q, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).
I-54	412	1.92	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.61 - 8.37 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.08 (dd, 1H), 3.92 (t, 2H), 2.86 (t, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (d, 3H).
I-55	380	0.89	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 8.43 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.55 (m, 3H).
I-56	430	2.22	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.07 (dd, 1H), 4.01 - 3.70 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.28 (d, 3H).
I-57	398	0.98	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.90 (s, 1H), 10.12 (d, 1H), 8.50 - 8.16 (m, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.96 - 6.59 (m, 2H), 3.11 (dd, 2H), 2.77 (dq, 1H), 2.15 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.67 (m, 2H), 1.60 (dd, 1H).
I-58	441	1.27	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.53 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.52 - 8.11 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.07 (t, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 1.99 (d, 1H), 1.92 - 1.65 (m, 2H), 1.50 (d, 1H).
I-59	455	1.40	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (d, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, 1H), 3.08 (t, 1H), 1.98 (d, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.51 (t, 1H).
I-60	442	1.84	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 39.5$ Hz, 1H), 7.39 - 7.19 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.47 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 2H), 1.72 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
I-61	442	1.91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.82 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.79

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			(t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.31 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.00 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).
I-62	412		
I-63	412		
I-64	398	1.65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.27 – 3.56 (m, 5H), 2.56 (s, 1H), 2.39 (s, 3H).
I-65	381	1.59	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.00 (q, $J = 16.5, 14.9$ Hz, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.68 – 1.42 (m, 2H).
I-66	381	1.65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.98 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 9.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 9.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.22 (ddd, $J = 13.6, 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.03 (tt, $J = 10.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.84 (dtd, $J = 13.9, 10.3, 9.3, 4.2$ Hz, 2H), 1.63 (q, $J = 12.9$ Hz, 1H).
I-67	342	1.22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.13 – 9.94 (m, 1H), 8.41 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 1.68 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.21 (s, 1H), 0.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 0.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H).
I-68	413	1.38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.55 – 7.43 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.79 (dd, $J = 21.9, 11.6$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.39 (dt, $J = 23.5, 14.1$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 11.8$ Hz, 3H).
I-69	390	1.57	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (dd, $J = 47.0, 23.2$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.85 (s, 2H).
I-70	484	2.65	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.19 (s, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 1H), 2.30 (dt, $J = 14.3,$

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			7.7 Hz, 1H), 2.12 (dq, $J = 16.2$, 8.8, 7.9 Hz, 2H), 1.92 (ddp, $J = 34.3$, 13.4, 7.0, 6.5 Hz, 2H), 1.72 (dt, $J = 13.0$, 6.4 Hz, 1H), 1.26 (s, 6H).
I-71	362	2.43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J = 6.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.02 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.79 (dd, $J = 33.2$, 13.3 Hz, 2H), 1.70 – 1.41 (m, 2H), 1.41 – 1.17 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
I-72	425	1.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (d, $J = 19.7$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 16.7$, 6.1 Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (dd, $J = 19.6$, 6.0 Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 20.5$ Hz, 1H), 4.84 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J = 45.7$, 12.7 Hz, 3H), 3.66 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 7H).
I-73	459	2.8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 – 7.25 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.21 – 3.97 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.2$, 4.1 Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 11.5$, 3.7 Hz, 1H), 3.42 (td, $J = 12.6$, 4.3 Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
I-74	376	1.44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.68 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 1H), 1.76 – 1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 1H), 0.76 (dd, $J = 10.3$, 5.1 Hz, 1H), 0.36 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H).
I-75	450	2.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.61 – 7.31 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 35.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.04 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 14.7$, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (dp, $J = 16.1$, 8.0, 7.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.76 (m, 2H), 1.72 (dt, $J = 13.1$, 6.6 Hz, 1H), 1.36 – 1.13 (m, 6H).
I-76	439	1.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.46 (m, 6H).
I-77	455	1.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.97 – 7.72 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22 (dd, $J = 13.2$, 10.9 Hz, 1H), 3.08 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.98 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.51 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
I-78	384	1.39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.84 – 6.47 (m, 1H), 1.93 – 1.46 (m, 5H), 1.22 – 0.98 (m, 1H), 0.91 (dt, <i>J</i> = 13.2, 4.6 Hz, 1H). 数個のピークは溶媒ピークと重なる。
I-79	376	2.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.51 – 8.16 (m, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.36 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.40 – 4.06 (m, 1H), 3.80 – 3.54 (m, 2H), 2.01 – 1.64 (m, 3H), 1.26 (s, 3H).
I-80	377	1.46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.19 – 3.63 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H).
I-81	424	1.79	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.15 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.46 – 8.16 (m, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (dt, <i>J</i> = 40.4, 7.4 Hz, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.15 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.16 (td, <i>J</i> = 12.6, 4.1 Hz, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H).
I-82	442	1.9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.96 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 2.61 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 2.43 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.36 – 2.15 (m, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.72 (dt, <i>J</i> = 24.0, 11.6 Hz, 3H), 1.55 (q, <i>J</i> = 13.0, 12.2 Hz, 2H).
I-83	438	1.7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.44 – 8.21 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.13 (m, 5H), 6.79 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.75 (s, 2H).
I-84	388	2.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.16 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.0 (m, 1H). 数個のピークは溶媒ピークと重なる。
I-85	438	1.95	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.78 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.70 (s, 1H).
I-86	452	1.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 10.12 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.48 – 8.22 (m, 4H), 7.89 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.12 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			2.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.84 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.53 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H).
I-87	329.1	0.80	(500 MHz, メタノール- d_4) δ 10.17 – 10.04 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.18 (t, 1H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.64 (q, 1H), 1.59 – 1.40 (m, 1H).
I-88	411.1	1.49	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.11 (d, 1H), 8.66 – 8.55 (m, 1H), 8.46 – 8.33 (m, 2H), 7.95 – 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 1H), 3.81 (td, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 3.16 – 3.06 (m, 1H).
I-89	446.2	1.46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.4$, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 11.0$, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-90	446.2	1.46	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.4$, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 11.0$, 2.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-91	403.2	1.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.3$, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 9.3$, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 11.0$, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.92 (ddd, $J = 10.9$, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-92	403.2	1.26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.3$, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 9.3$, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 11.0$, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.92 (ddd, $J = 10.9$, 6.3, 2.7 Hz, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-93	446.3	1.28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 9.4$, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 11.1$, 2.7 Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 103.5$ Hz, 2H), 4.07 – 3.83 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.2$, 10.8 Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-94	403.2	1.07	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 9.3$, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 11.1$, 2.7 Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 106.3$ Hz, 2H), 3.98 – 3.83 (m, 1H), 2.94 – 2.76 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
I-95	412.2	1.11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.44 – 8.37 (m, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 4.99 (dd, <i>J</i> = 11.1, 2.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.90 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 2.84 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 23.2 Hz, 3H), 1.26 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H).
I-96	384.1	1.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (dd, <i>J</i> = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 6.5, 2.1 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 40.8 Hz, 2H), 4.33 – 4.07 (m, 4H), 3.60 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.10 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.92 (dt, <i>J</i> = 37.3, 12.3 Hz, 2H), 2.20 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 1.82 (q, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H).
I-97	370.1	0.82	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.43 – 8.31 (m, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 55.4 Hz, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 3.47 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.15 – 2.79 (m, 4H).
I-98	385.1	1.35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.34 – 6.97 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 44.9 Hz, 2H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 3.22 – 2.90 (m, 4H), 2.77 (dt, <i>J</i> = 23.4, 12.1 Hz, 2H), 2.05 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H).
I-99	371.1	0.91	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.48 – 8.37 (m, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.48 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.12 – 4.05 (m, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.05 (dt, <i>J</i> = 40.0, 12.6 Hz, 3H).
I-100	380.2	0.97	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.65 (s, 1H), 10.03 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 7.74 – 7.39 (m, 3H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 2.10 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 1.77 – 1.50 (m, 2H).
I-101	414.2	1.05	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.09 (q, <i>J</i> = 11.9 Hz, 3H), 2.85 – 2.60 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.65 (tq, <i>J</i> = 24.5, 12.3, 11.5 Hz, 2H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H).
I-102	357.1	1.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.50

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			(d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.09 (dt, $J = 32.0, 12.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 1.93 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.74 (dt, $J = 24.2, 13.3$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H).
I-114	441	1.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.39 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.73 (d, $J = 50.4$ Hz, 4H), 2.16 (d, $J = 31.7$ Hz, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).
I-115	443	1.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (d, $J = 28.6$ Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.37 - 2.05 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). 1.2 min, 443).
I-116	443	1.2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.49 (d, $J = 28.6$ Hz, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (t, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.37 - 2.05 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). 1.2 min, 443).
I-117	429	1.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 25.6, 12.1$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-118	429	1.4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 25.6, 12.1$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-119	443	1.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.52(s,1H),10.38(s,1H),8.56(s,1H),8.38(d, $J = 6.2$ Hz,1H), 7.96(d, $J = 9.4$ Hz,1H), 7.76-7.49(m,2H), 6.89(d, $J = 6.3$ Hz,1H), 4.63-4.22(m,3H), 3.79(s,1H), 3.10(t, $J = 12.0$ Hz,1H), 2.84-2.69(m,1H), 2.25(s,3H), 1.25(d, $J = 6.2$ Hz,3H).
I-120	443	1.1	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.52 (s,1H), 10.38(s,1H), 8.56(s,1H), 8.38(d, $J = 6.2$ Hz,1H), 7.96(d, $J = 9.4$ Hz,1H), 7.76-7.49(m,2H), 6.89(d, $J = 6.3$ Hz,1H), 4.63-4.22(m,3H), 3.79(s,1H), 3.10(t, $J = 12.0$ Hz,1H), 2.84-2.69(m,1H), 2.25(s,3H), 1.25(d, $J = 6.2$ Hz,3H).
I-123	452.90	1.825	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.72 - 7.62

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 3】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			(m, 1H), 6.75 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 6H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.82 (m, 2H), 1.28 - 1.08 (m, 2H), 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
I-126	430.1	1.47	(300MHz,DMSO , ppm): 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 25.6, 12.1$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-127	430.1	1.47	(300MHz,DMSO , ppm): 12.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 25.6, 12.1$ Hz, 3H), 3.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
I-136	407.1	1.59	(300MHz,DMSO , ppm): 12.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.31 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
I-137	407.1	1.46	(300MHz,DMSO , ppm): 12.64 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.06 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.31 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
I-149	405.2	1.38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.31 (ddd, $J = 15.4, 6.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.84 - 7.54 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.03 - 6.73 (m, 2H), 3.78-3.50 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.45 - 2.0 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 2H), 1.02 - 0.74 (m, 3H).
I-154	391.2	1.31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.00 - 6.74 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.11 (dt, $J = 35.7, 12.4$ Hz, 2H), 2.42 - 2.25 (m, 2H), 1.94 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 24.5, 13.2$ Hz, 2H), 1.48 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H).
I-202	427.1	1.76	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 3H).

10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
I-214	444.1	1.67	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.48 (d, <i>J</i> = 37.9 Hz, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 4.49-4.19 (m, 2H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 3.09 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H).
I-247	396.0	1.11	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.91 - 7.70 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 32.9 Hz, 3H), 3.80 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.17 - 2.63 (m, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
I-248	396.0	1.10	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.84 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.23 - 2.68 (m, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).
I-249	400.1	1.71	(300 MHz, DMSO, ppm): 12.64 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.36 (m, 3H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.80 (dd, <i>J</i> = 37.2, 11.9 Hz, 2H), 3.45 (qd, <i>J</i> = 7.0, 5.1 Hz, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 20.9, 8.9 Hz, 1H), 1.09 - 0.85 (m, 5H), 0.64 (s, 2H).
I-259	451.1	2.11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.66 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.14 - 3.71 (m, 4H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.00 - 1.98 (m, 1H), 1.72 - 1.70 (m, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
I-261	451.2	1.19	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.53 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 4.32 - 4.08 (m, 4H), 4.02 - 3.90 (m, 3H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
I-271	415.0	1.15	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.56 (br s, 4H), 2.76 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.67 (s, 1H), 1.26 (q, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
I-287	465.1	1.24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.55 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> =

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			12.8 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> - 9.3 Hz, 2H), 1.67 (s, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> - 6.5 Hz, 3H).
I-288	465.1	1.23	(400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.67 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> - 9.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> - 9.5 Hz, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> - 10.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 4H), 2.77 (d, <i>J</i> - 11.5 Hz, 2H), 2.55 (d, <i>J</i> - 17.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> - 12.7 Hz, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.28 (q, <i>J</i> - 12.1 Hz, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> - 6.5 Hz, 3H).
I-272	415.0	1.16	(300 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) 12.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> - 5.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.33 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> - 5.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> - 9.5, 2.1 Hz, 1H), 4.85 - 4.72 (m, 2H), 3.72 - 3.35 (m, 4H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> - 6.5 Hz, 3H).
I-310	429	1.392	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-312	463.1	1.08	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 10.50 (dd, <i>J</i> - 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> - 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> - 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> - 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> - 6.4 Hz, 1H), 5.14 - 3.91 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.22 (td, <i>J</i> - 10.4, 9.8, 5.1 Hz, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> - 0.9 Hz, 3H), 3.02 (d, <i>J</i> - 0.9 Hz, 3H), 2.55 (s, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> - 12.8 Hz, 1H), 1.76 - 1.58 (m, 1H), 1.17 (q, <i>J</i> - 11.9 Hz, 1H), 0.97 (d, <i>J</i> - 6.5 Hz, 3H).
I-313	424.2	1.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 12.61 (s, 1H), 10.54 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> - 9.4, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, <i>J</i> - 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> - 6.3 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> - 54.0 Hz, 4H), 3.11 (d, <i>J</i> = 23.8 Hz, 2H), 2.71 (d, <i>J</i> = 24.5 Hz, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 1.79 - 1.55 (m, 2H).
I-314	444.0	0.93	(300MHz, DMSO, ppm) 12.34 (d, <i>J</i> - 35.0 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> - 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> - 9.4 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> - 26.7 Hz, 3H), 2.16 (s, 4H), 1.60 (s, 1H).
I-315	444.0	0.93	(300MHz, DMSO, ppm) 12.33 (d, <i>J</i> - 36.2 Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> - 6.3 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> - 9.4 Hz, 1H), 7.78 - 7.25 (m, 2H), 6.79 (d, <i>J</i> - 6.4 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> - 4.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.01 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 2.87 - 2.54 (m, 3H), 2.17 (m, 4H), 1.59 (s, 1H).
I-318	465.5	1.29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d 12.61 (s, 1H), 10.50 (dd, <i>J</i> - 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> - 6.3 Hz, 1H), 8.17 (s,

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			1H), 7.94 (dd, $J = 9.4$, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.4$, 1.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 66.6$ Hz, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 9.7$, 5.1 Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 6.7$, 3.4 Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 11.2$, 3.5 Hz, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 0.60 – 0.45 (m, 2H), 0.41 (qd, $J = 5.4$, 2.4 Hz, 2H).
I-319	504.2	1.23	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (dd, $J = 2.0$, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 9.5$, 0.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 9.4$, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.94 – 4.07 (m, 3H), 3.23 (s, 1H), 3.05 (dd, $J = 13.6$, 0.9 Hz, 6H), 2.70 – 2.59 (m, 1H), 2.26 (dt, $J = 6.8$, 3.4 Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.75 – 1.57 (m, 1H), 1.17 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.60 – 0.46 (m, 2H), 0.47 – 0.34 (m, 2H).
I-320	425.1	1.09	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.62 (s, 1H), 10.49 (dd, $J = 1.9$, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.4$, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 9.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.41 (m, 4H), 6.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 59.9$ Hz, 2H), 3.11 (tt, $J = 10.6$, 4.5 Hz, 2H), 2.73 (dd, $J = 9.1$, 5.0 Hz, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 1.70 (ddd, $J = 22.7$, 11.5, 2.9 Hz, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H).
I-322	485	2.037	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.72 (1H), 4.47 (4H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-325	477.25	1.392	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.29 (dq, $J = 10.5$, 5.3, 4.4 Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 13.3$ Hz, 7H), 2.73 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.47 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.07 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.31 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
I-328	464.2	1.00	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (dd, $J = 2.0$, 0.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 9.4$, 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 9.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.51 (s, 3H), 3.29 – 3.16 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 3.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 1H), 1.17 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
I-329	437.90	1.857	1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.88 (dd, $J = 2.4$, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.7$, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 9.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.09 – 7.04 (m, 2H), 6.40 (d, $J =$

10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			6.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.20 – 2.93 (m, 2H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.60 – 1.40 (m, 2H). スペクトル
I-330	458.2	1.16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 5.55 (d, <i>J</i> = 57.5 Hz, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 4.26 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.03 (ddd, <i>J</i> = 34.5, 23.2, 9.1 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 7H), 2.65 (d, <i>J</i> = 14.6 Hz, 1H), 1.99 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.13 (q, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).
I-340	434.90	1.546	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 10.22 (dd, <i>J</i> = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.33 (tt, <i>J</i> = 10.9, 4.4 Hz, 1H), 3.10 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 3.07 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 2.76 (t, <i>J</i> = 13.0, 10.7 Hz, 1H), 2.53 (t, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 2.09 (ddt, <i>J</i> = 12.7, 4.0, 2.1 Hz, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 3H), 1.42 – 1.28 (m, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
I-352	489	0.979	12.7 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 7.90 (2H), 7.42 (1H), 6.84 (1H), 4.42 (1H), 4.25 (1H), 3.52 (1H), 3.43 (1H), 3.11 (1H), 2.32 (1H), 1.83 (1H)
I-353	496	1.255	12.84 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 8.27 (1H), 7.90 (2H), 7.71 (1H), 7.63 (1H), 7.01 (1H), 6.84 (1H), 4.27 (2H), 3.72 (2H), 3.43 (2H), 2.98 (2H), 2.30 (1H)
I-362	485	1.671	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.72 (1H), 4.47 (4H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-369	469	1.059	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 4.32 (2H), 3.39 (2H), 3.22 (2H), 2.39 (2H), 1.95 (1H), 0.85 (1H), 0.45 (2H), 0.04 (2H)
I-380	406.1	1.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (d, <i>J</i> = 38.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.2 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 43.5 Hz, 2H), 6.76 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.08 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 2.88 – 2.62 (m, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
I-398	437.95	1.398	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 9.87 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 38.3 Hz, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (q, <i>J</i> = 9.0, 7.5 Hz, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.28 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (t, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.20 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.78 (m, 2H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H). スペクトル
I-399	437.95	1.419	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.77 – 9.66 (m, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 21.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.6

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
			Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.82 – 6.65 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 73.8$ Hz, 2H), 3.01 (dt, $J = 32.7, 12.0$ Hz, 2H), 2.83 – 2.61 (m, 1H), 2.05 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.72 (q, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H). スペクトル
I-461	497	2.101	12.84 (1H), 10.36 (1H), 8.56 (1H), 8.36 (1H), 8.27 (1H), 7.90 (2H), 7.71 (1H), 7.63 (1H), 6.84 (1H), 4.27 (2H), 3.72 (2H), 3.43 (2H), 2.98 (2H), 2.30 (1H)
I-476	538.85	1.469	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.46 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 6.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.79 (ddd, $J = 20.2, 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 3.60 (tq, $J = 21.0, 11.1, 9.7$ Hz, 1H), 2.76 – 2.37 (m, 2H), 2.17 (d, $J = 54.3$ Hz, 1H), 1.84 – 1.53 (m, 1H), 1.22 – 0.96 (m, 2H), 0.78 (s, 1H), 0.62 (s, 1H).
I-481	512.80	1.832	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.35 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 22.7$ Hz, 3H), 3.66 (s, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).
I-484	411.9	1.38	制限された量に起因してNMRは得られなかった。
I-490	547.2	0.085	(300 MHz, DMSO) 12.74 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.44 (br, 1H), 6.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.94 (br, 2H), 3.81 – 3.44 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.80–2.73 (m, 1H), 2.38–2.16 (m, 3H), 2.05–1.93(m, 1H), 1.83–1.72 (m, 1H).
I-495	547.2	1.65	(300 MHz, DMSO) 12.74 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.46 (br, 1H), 6.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.93 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.63–3.51(m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.80–2.73 (m, 1H), 2.38–2.16 (m, 3H), 2.05–1.93(m, 1H), 1.83–1.72 (m, 1H).
I-499	434.90	1.847	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.28 – 10.15 (m, 1H), 8.37 – 8.29 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.92 – 4.82 (m, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 1H), 3.37 (tt, $J = 10.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 6H), 2.78 (dd, $J = 12.8, 10.7$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 1.80 (dq, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 1.34 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).
I-508	455.1	0.98	(300 MHz, クロロホルム-d, ppm) 10.36 (s, 1H), 8.41 – 8.29 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.45 (dd, $J = 9.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.22 – 4.01 (m, 2H), 4.01 – 3.74 (m, 3H), 3.02 (br, 1H), 2.67 (br, 1H), 1.56(br, 1H), 0.52 – 0.18 (m, 4H).;

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 9】

化合物 番号	LCMS (ES+)	LCM S (rt, min)	¹ H NMR
I-511	540.90	1.849	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム- <i>d</i>) δ 12.34 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 48.3 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 23.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 51.1, 38.0 Hz, 2H), 7.81 – 7.49 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.03 – 3.11 (m, 5H), 3.03 (s, 1H), 1.97 (s, 7H), 1.27 (s, 4H), 0.88 (d, <i>J</i> = 20.3 Hz, 2H), 0.10 (s, 3H).
I-537	429	1.416	12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)
I-543	510.2	1.67	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (br, 1H), 5.00 (br, 1H), 4.36 (br, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 3.06 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.39 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 1.62 (br, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (q, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 0.50 (p, <i>J</i> = 4.6, 4.2 Hz, 2H), 0.42-0.31 (m, 1H);

10

実施例 17 : G C N 2 酵素阻害アッセイ

20

【0469】

化合物を、それが G C N 2 キナーゼ活性を阻害する能力について、A D P レベルを検出する T r a n s c r e e n e r (登録商標) A D P ² 蛍光偏光アッセイを使用してスクリーニングした (B e l l B r o o k L a b s , W I) 。アッセイを、25 mM の T r i s - H C l (p H 7 . 5) 、50 mM の N a C l 、10 mM の M g C l ₂ および 1 mM の D T T からなる緩衝液中で行った。最終基質濃度は、280 μ M の A T P および 200 μ M のペプチド基質 (H - G l y - A r g - S e r - A r g - S e r - A r g - S e r - A r g - S e r - A r g - S e r - A r g - S e r - A r g - O H [(R S) ₇] , B a c h e m , S w i t z e r l a n d) であった。アッセイを、25 °C で、4 n M の G C N 2 キナーゼの (代表的な) 最終濃度の存在下で行った。

30

【0470】

G C N 2 キナーゼおよび (R S) ₇ を含有するアッセイ緩衝液を調製した。4 . 7 μ L のこのストック溶液を、黒色の低容量 384 ウェルマイクロタイタープレート (例えば、カタログ番号 3676、C o r n i n g I n c . , N Y) のウェルごとに入れた。これに、試験化合物の系列希釈物 (試験化合物の代表的な最終濃度は 0 ~ 8 μ M であった) を含有する 0 . 65 μ M の D M S O を添加した。このプレートを 25 °C で 10 分間インキュベートし、その後、4 . 7 μ L の A T P ストック緩衝液を添加して、酵素反応を開始させた。この反応を 25 °C で 1 時間進行させ、その後、10 μ L の検出緩衝液 (適切な濃度の A D P ² 抗体および A D P A l e x a 633 トレーサーを 1 x ストップに含み、B e l l B r o o k L a b s により供給される検出緩衝液) を添加した。この反応物を 25 °C で 1 時間インキュベートしたままにし、その後、各ウェルの蛍光偏光信号 (m P) を、P H E R A s t a r F S リーダー (B M G L a b t e c h , G e r m a n y) を使用して測定した。

40

【0471】

蛍光偏光値を、アッセイ緩衝液中の、280 μ M の最終合計濃度までの様々な比の A T P 対 A D P からなるプレート内標準曲線に対して標準化した。9 . 4 μ L の各 A T P : A D P 比の緩衝液を、0 . 65 μ L の D M S O と一緒にプレートに添加し、その後、検出緩衝液を添加して、アッセイ体積および条件を模倣した。標準曲線を使用して、試験ウェルから得られた m P 値を、A D P に転換された A T P の百分率に変換した。次いで、酵素活性の阻害の百分率を、各化合物用量で計算した。I C ₅₀ および K i (a p p) (公知のア

50

ッセイおよび反応速度パラメータを使用する)の値を、阻害の百分率のデータから、非線形 *t i g h t - b i n d i n g* アルゴリズムを使用して計算した。全てのデータ解析を、*S c r e e n e r* (登録商標)ソフトウェアパッケージ (*G e n e d a t a*, *S w i t z e r l a n d*) を使用して実施した。

表 3 : 式 I の化合物についての酵素活性

【 0 4 7 2 】

+++は $K_i < 10 \text{ nM}$ を表し ; ++は $10 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ の範囲の K_i を表し ; として + は $100 \text{ nM} \sim 1 \mu\text{M}$ の K_i を表す。

【表 3 - 1】

化合物	GCN2 (Ki)
I-1	++
I-2	+++
I-3	+++
I-4	++
I-5	++
I-6	++
I-7	+
I-8	++
I-9	+++
I-10	+++
I-11	++
I-12	+++
I-13	+++
I-14	++
I-15	+++
I-16	+++
I-17	+++
I-18	+++
I-19	++
I-20	+++
I-21	++
I-22	+++
I-23	+++
I-24	+++
I-25	+++
I-26	+
I-27	+++
I-28	+++
I-29	+++
I-30	+
I-31	++
I-32	++
I-33	++
I-34	+++
I-35	++
I-36	+++
I-37	+++
I-38	++
I-39	+++
I-40	+++
I-41	+++
I-42	+++
I-43	+++
I-44	+++

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

I-45	+++
I-46	++
I-47	+++
I-48	+++
I-49	++
I-50	+++
I-51	+++
I-52	+++
I-53	+++
I-54	++
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
I-59	+
I-62	++
I-63	+++
I-65	++
I-66	++
I-76	+
I-77	+
I-81	++
I-83	++
I-84	+
I-85	+
I-86	++
I-87	+
I-88	+
I-89	++
I-90	+++
I-91	++
I-92	+++
I-93	++
I-94	+
I-95	++
I-96	+++
I-97	++
I-98	++
I-99	++
I-100	+++
I-101	+++
I-102	+++
I-103	+++
I-104	++
I-105	++

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

I-106	++
I-107	+++
I-108	+++
I-109	++
I-110	+++
I-111	++
I-112	+++
I-113	+++
I-114	+++
I-115	+++
I-116	+++
I-117	+++
I-118	+++
I-119	+++
I-120	+++
I-137	+++
I-154	+++
I-137	+++
I-149	+++
I-202	+++
I-380	+++
I-484	+++

10

20

表 4：式 I の化合物についての酵素活性

【0473】

+++は $IC_{50} < 10 \text{ nM}$ を表し；++は $10 \text{ nM} \sim 100 \text{ nM}$ の範囲の IC_{50} を表し；+は $100 \text{ nM} \sim 1 \mu\text{M}$ の IC_{50} を表す。

【表 4 - 1】

化合物	GCN2 (IC_{50})
I-122	+++
I-123	++
I-124	+++
I-125	+++
I-126	+++
I-127	+++
I-128	++
I-129	++
I-130	++
I-131	+
I-132	++
I-133	+
I-134	++
I-135	+++
I-136	+++
I-137	+++
I-138	++

30

40

50

【表 4 - 2】

I-139	+
I-140	+
I-141	+
I-142	+
I-143	++
I-144	+
I-145	+
I-146	+
I-147	++
I-148	+++
I-149	+++
I-150	++
I-151	+
I-152	++
I-153	+++
I-154	+++
I-155	+
I-156	+
I-157	+
I-158	++
I-159	++
I-160	+++
I-161	++
I-162	++
I-163	++
I-164	++
I-165	++
I-166	++
I-167	+
I-168	++
I-169	++
I-170	++
I-171	++
I-172	++
I-173	+
I-174	++
I-175	+++
I-176	+++
I-177	++
I-178	+
I-179	+++
I-180	+++
I-181	++
I-182	++
I-183	++

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

I-184	++
I-185	++
I-186	+++
I-187	++
I-188	++
I-189	++
I-190	+
I-191	++
I-192	++
I-193	+++
I-195	++
I-196	+++
I-197	++
I-198	+++
I-199	+++
I-200	+++
I-201	++
I-202	+++
I-203	++
I-204	++
I-205	++
I-206	++
I-207	+
I-208	++
I-209	++
I-210	+
I-211	+
I-212	+
I-213	++
I-214	+
I-217	++
I-218	++
I-219	++
I-220	++
I-221	+++
I-222	++
I-223	+++
I-224	+
I-225	+
I-226	+
I-227	++
I-228	+
I-229	+++
I-230	++
I-231	+

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

I-232	+
I-233	+
I-234	++
I-235	++
I-236	++
I-238	++
I-239	+
I-240	+
I-241	++
I-242	++
I-243	+
I-244	++
I-245	++
I-246	++
I-247	+++
I-248	+++
I-249	+++
I-250	++
I-251	++
I-252	+
I-253	+
I-254	+
I-255	+
I-256	+
I-257	+
I-258	++
I-259	+++
I-260	+++
I-261	+++
I-262	++
I-263	++
I-264	+++
I-265	++
I-266	+++
I-267	++
I-268	+++
I-269	++
I-270	+++
I-271	++
I-272	+++
I-273	+++
I-274	++
I-275	+++
I-276	+
I-277	++

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

I-278	+++
I-279	++
I-280	++
I-281	++
I-282	+
I-283	++
I-284	++
I-285	+
I-286	+++
I-287	++
I-288	+++
I-289	++
I-290	++
I-291	++
I-292	+
I-293	+++
I-294	+
I-295	++
I-296	+
I-297	++
I-298	+
I-299	+
I-300	++
I-301	+
I-302	+++
I-303	++
I-304	++
I-305	+
I-307	++
I-308	++
I-309	+
I-310	+++
I-311	++
I-312	+
I-313	++
I-314	+++
I-315	+++
I-316	+++
I-317	++
I-318	+
I-319	+
I-320	++
I-321	++
I-322	++
I-323	+++

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

I-324	+
I-325	+
I-326	+++
I-327	++
I-328	+
I-329	++
I-330	+
I-331	+
I-332	+
I-333	+
I-334	+
I-335	+
I-336	++
I-337	+
I-338	+
I-339	++
I-340	+++
I-341	+
I-342	++
I-343	+
I-344	+
I-345	+
I-346	++
I-347	+
I-348	++
I-349	++
I-350	+
I-351	+++
I-352	+++
I-353	+++
I-354	+++
I-355	+
I-356	++
I-357	++
I-358	+++
I-359	+++
I-360	+++
I-361	++
I-362	+++
I-363	+
I-364	+
I-365	+
I-366	+++
I-367	+
I-368	+

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

I-369	+++
I-370	+++
I-371	+++
I-372	+++
I-373	+++
I-374	+++
I-375	++
I-376	++
I-377	++
I-378	++
I-379	++
I-380	+++
I-382	+
I-383	+++
I-384	+++
I-385	+++
I-386	+
I-387	+
I-388	+
I-389	++
I-390	+++
I-391	+
I-392	+
I-393	+
I-394	+
I-395	+
I-396	++
I-397	++
I-398	+
I-399	++
I-400	++
I-401	+
I-402	+
I-403	+
I-404	++
I-405	++
I-406	++
I-407	++
I-408	++
I-409	++
I-410	+
I-411	+
I-412	+
I-413	+
I-414	++

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

I-415	+
I-416	++
I-417	+
I-418	++
I-419	++
I-420	++
I-421	++
I-422	++
I-423	+
I-424	++
I-425	+
I-426	++
I-427	++
I-428	++
I-429	+++
I-432	++
I-433	++
I-434	+
I-435	+++
I-436	++
I-437	+
I-438	++
I-439	+
I-440	+
I-441	++
I-442	++
I-443	++
I-444	++
I-445	++
I-446	++
I-447	++
I-448	++
I-449	+++
I-450	++
I-451	++
I-452	+
I-454	++
I-455	++
I-456	++
I-457	++
I-458	++
I-459	+++
I-460	++
I-461	+++
I-462	+

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

I-463	++
I-464	+
I-465	+
I-466	++
I-467	++
I-468	+
I-469	++
I-470	+++
I-471	+
I-472	++
I-473	+++
I-474	+
I-475	++
I-476	+++
I-477	++
I-478	++
I-479	+
I-480	+
I-481	+++
I-482	++
I-483	+
I-484	+++
I-485	++
I-486	+
I-487	+
I-488	++
I-489	++
I-490	+++
I-491	++
I-492	++
I-493	++
I-494	+
I-495	+++
I-496	+
I-497	+
I-498	++
I-499	+++
I-500	+
I-501	+
I-502	++
I-503	++
I-504	+++
I-505	+
I-506	++
I-507	+

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 0】

I-508	+++
I-509	+
I-510	+++
I-511	+++
I-512	+
I-513	+
I-514	+
I-515	+
I-516	+++
I-517	+
I-518	++
I-519	+
I-520	++
I-521	+++
I-522	+++
I-523	++
I-524	++
I-525	++
I-526	++
I-527	++
I-528	++
I-529	+++
I-530	++
I-531	++
I-532	++
I-533	+++
I-534	+
I-535	+
I-536	+
I-537	+++
I-538	++
I-539	++
I-540	+++
I-541	+
I-542	+++
I-543	+++
I-544	+++
I-545	+++
I-546	+++
I-547	+++
I-548	++
I-549	+
I-550	+
I-551	++

10

20

30

40

実施例 18 : G C N 2 細胞阻害アッセイ

【 0 4 7 4】

化合物を、それが細胞内 G C N 2 キナーゼ活性を阻害する能力について、ボレリジン (borrelidin) 処理された細胞内での G C N 2 基質 e I F 2 α のリン酸化を検出するための AlphaScreen アッセイ (Perkin Elmer) を使用してスクリーニングし得る。U2OS 細胞を、1つのウェルあたり 5,000 個の細胞で、384 ウェルの白色ポリスチレンプレート (Corning 3570) に、10% ののウシ胎仔血清 (S A F C 12103C)、1:100 に希釈したペニシリン/ストレプトマイシン溶液 (Sigma P0781)、および 2mM の L-グルタミン (Sigma G

50

7513)を補充したMcCoy's 5A培地(GIBCO 26600-023)中でプレートし、37℃で5%のCO₂中で一晚接着させる。次いで、化合物を、40 μMの最終濃度から、4倍系列希釈で細胞培地に添加する。ボレリジン(FluoroChem M01440)を、これらのウェルに10 μMの最終濃度まで即座に添加し、そして細胞を37℃で5%のCO₂中で1時間インキュベートする。ボレリジンでの1時間の処理後、培地を除去し、そして細胞を溶解緩衝液(TGR BioSciences TGRLB)で周囲温度で溶解させる。

【0475】

AlphaScreen SureFire p-eIF2α (Ser51) アッセイキット(Perkin Elmer TGREIF2S)を使用して、セリン51でのeIF2αリン酸化のレベルを測定した。抗リン酸化eIF2α Ser51抗体結合アクセプタービーズ(TGR BioScience 6760617)を細胞ホモジネート(使用の直前に調製した活性化緩衝液(TGR BioScience TGRAB)と反応緩衝液(TGR BioScience TGREIF2S)との混合物中に1:250で希釈)に添加する。次いで、このプレートを暗所で周囲温度で2時間インキュベートする。次いで、抗eIF2α抗体結合ドナービーズ(TGR BioScience 6760617)を添加する(使用の直前に調製した希釈緩衝液(TGR BioScience TGRDB)中に1:100で希釈)。次いで、このプレートを暗所で周囲温度で一晩インキュベートする。

【0476】

プレートをAlpha Technology-compatible PHERAstar FSプレートリーダー(BMG Labtech Version 1.14)で分析して、リン酸化されたeIF2α Ser51レベルを定量する。リン酸化されたeIF2αの阻害の百分率を、ボレリジン単独で刺激したコントロールウェルとの比較により計算する。これらのデータを化合物の濃度に対してプロットし、そしてIC₅₀を、Genedata Analyzer(Genedata AG Version 12.0.3)を使用して決定する。

表5: 式Iの化合物についての細胞活性(バイオマーカーアッセイ)

【0477】

+++はIC₅₀<0.5 μMを表し; ++は0.5 μM~5 μMの範囲のIC₅₀を表し; そして+はIC₅₀>5 μMを表す。

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

化合物	GCN2 バイオマーカー (IC ₅₀)
I-1	++
I-2	+++
I-3	+++
I-4	++
I-5	++
I-6	++
I-8	++
I-9	+++
I-10	+++
I-11	+
I-12	+++
I-13	++
I-14	++
I-15	+++
I-16	++
I-17	+++
I-18	+++
I-19	++
I-20	+++
I-21	++
I-22	+++
I-23	+++
I-24	+++
I-25	++
I-27	+++
I-28	++
I-29	+
I-31	++
I-32	++
I-33	+
I-34	+++
I-35	++
I-36	+++
I-37	+++
I-39	+++
I-41	++
I-42	++
I-43	++
I-44	+++
I-45	+++
I-46	++
I-47	++

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

I-48	+++
I-49	+
I-50	++
I-54	++
I-55	++
I-56	++
I-57	++
I-58	++
I-59	+
I-62	++
I-63	+++
I-65	++
I-66	++
I-76	+
I-77	+
I-81	++
I-83	++
I-84	+
I-85	+
I-86	++
I-88	+++
I-90	+++
I-92	++
I-102	+++
I-103	+++
I-104	++
I-105	+
I-106	+
I-107	+++
I-108	+++
I-109	++
I-110	++
I-111	++
I-112	++
I-113	++
I-114	+++
I-115	+++
I-116	++
I-117	+++
I-118	+++
I-120	+++
I-123	+++
I-124	+++
I-125	+++
I-126	+++

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

I-127	+++
I-128	+++
I-130	++
I-134	+++
I-135	+++
I-136	+++
I-137	+++
I-138	+++
I-143	+++
I-144	+++
I-145	+++
I-146	++
I-147	+++
I-148	+++
I-149	+++
I-150	+++
I-153	+++
I-154	+++
I-157	+++
I-159	+++
I-169	++
I-170	+++
I-171	+++
I-172	+++
I-175	+++
I-176	+++
I-177	+++
I-179	+++
I-180	+++
I-181	++
I-182	+++
I-183	+++
I-184	+++
I-185	+++
I-186	+++
I-191	+++
I-193	+++
I-196	+++
I-197	+++
I-198	++
I-199	+++
I-200	+++
I-201	++
I-202	+++
I-203	++

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

I-204	++
I-208	+++
I-209	+++
I-213	++
I-217	++
I-218	++
I-219	++
I-220	++
I-221	+++
I-222	+++
I-223	+++
I-224	+++
I-225	++
I-226	++
I-227	++
I-232	++
I-233	++
I-235	+++
I-236	+++
I-238	++
I-240	++
I-241	++
I-242	+
I-244	++
I-245	++
I-246	++
I-247	+++
I-248	+++
I-249	+++
I-250	+++
I-251	++
I-252	++
I-259	+++
I-260	+++
I-261	+++
I-262	+
I-263	++
I-266	+++
I-267	++
I-268	++
I-269	++
I-270	+++
I-271	+++
I-272	+++
I-273	+++

10

20

30

40

50

【表 5 - 5】

I-274	++
I-275	++
I-277	++
I-278	+++
I-279	++
I-280	+++
I-281	+++
I-283	++
I-284	+
I-285	++
I-286	++
I-287	+++
I-288	+++
I-289	++
I-290	++
I-291	++
I-293	+++
I-294	+
I-295	++
I-297	++
I-298	+
I-300	++
I-301	++
I-302	+++
I-303	++
I-304	++
I-307	++
I-308	++
I-310	+++
I-311	++
I-313	++
I-314	+++
I-315	+++
I-316	+++
I-317	++
I-318	+
I-320	++
I-321	++
I-322	+++
I-323	++
I-324	+
I-325	++
I-326	+++
I-327	++
I-329	+++

10

20

30

40

50

【表 5 - 6】

I-339	++
I-340	+++
I-342	+++
I-343	++
I-344	++
I-345	++
I-346	+++
I-347	++
I-348	+++
I-349	++
I-351	+++
I-352	++
I-353	+++
I-354	+++
I-355	++
I-356	++
I-357	+++
I-358	+++
I-359	+++
I-360	+++
I-361	++
I-362	+++
I-363	++
I-363	++
I-364	+
I-365	++
I-366	+++
I-368	++
I-369	+++
I-370	+++
I-371	++
I-372	++
I-373	+++
I-383	++
I-384	+++
I-385	++
I-386	++
I-387	++
I-388	+
I-389	++
I-390	+++
I-391	++
I-392	++
I-393	++
I-395	++

10

20

30

40

50

【表 5 - 7】

I-396	+
I-397	++
I-398	++
I-399	++
I-400	++
I-401	++
I-402	++
I-403	++
I-404	++
I-405	++
I-406	++
I-407	++
I-408	++
I-409	+++
I-413	+
I-414	++
I-416	++
I-417	+
I-418	++
I-419	++
I-420	++
I-421	+
I-422	+
I-423	+
I-424	++
I-426	++
I-440	+
I-441	+
I-442	++
I-443	++
I-444	++
I-445	++
I-446	++
I-447	++
I-448	++
I-449	+++
I-450	+++
I-461	+++
I-464	++
I-470	+++
I-472	+++
I-473	+++
I-476	+++
I-477	+++
I-478	+++

10

20

30

40

50

【表 5 - 8】

I-481	+++
I-490	+++
I-491	+++
I-492	++
I-493	+++
I-494	++
I-495	+++
I-499	+++
I-500	++
I-501	++
I-502	+++
I-503	+++
I-504	+++
I-505	+
I-506	++
I-507	++
I-508	+++
I-510	+++
I-511	+++
I-512	++
I-516	+++
I-517	++
I-520	+++
I-521	+++
I-522	+++
I-523	+++
I-524	++
I-525	++
I-526	+++
I-527	++
I-528	+++
I-529	+++
I-530	++
I-531	+++
I-532	++
I-533	+++
I-536	++
I-537	+++
I-538	++
I-540	+++
I-541	++
I-543	+++
I-544	+++
I-545	+++
I-546	+++

10

20

30

40

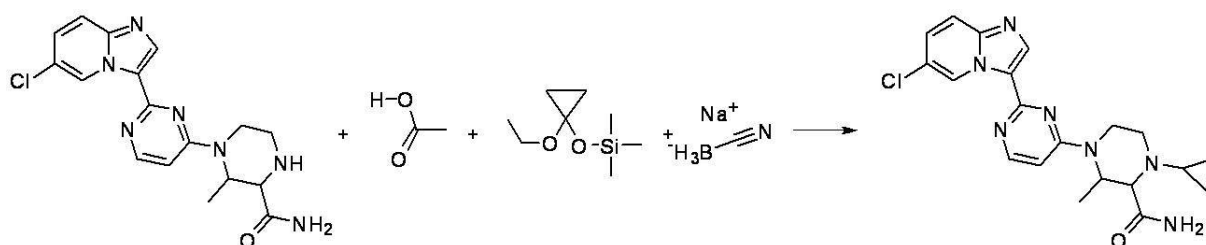
【表 5 - 9】

I-552	+++
I-553	+++
I-554	+++
I-556	++

実施例 19： 4 - (2 - {6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル}
ピリミジン - 4 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 2 - カルボキサミド、I - 484

50

【化 5 1 2】

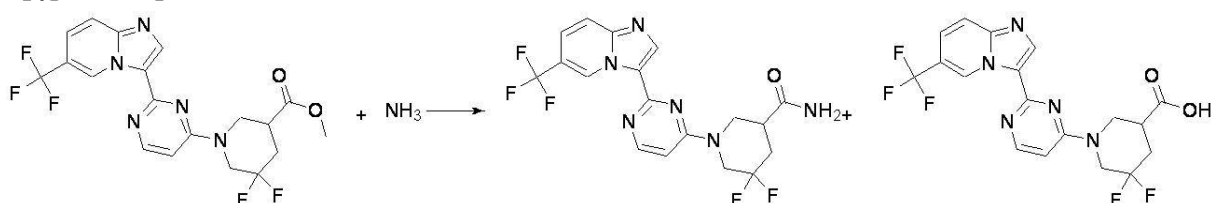


【0 4 7 8】

4- (2- {6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} ピリミジン-4-イル) -3-メチルピペラジン-2-カルボキサミド I-451 (49.00 mg; 0.13 mmol; 1.00 当量) および 1-エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (0.13 ml; 0.66 mmol; 5.00 当量) のメタノール (2.50 ml; 61.72 mmol; 468.32 当量) 中の溶液に、酢酸 (0.06 ml; 1.05 mmol; 8.00 当量) を添加し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (66.25 mg; 1.05 mmol; 8.00 当量) を添加した。この反応物を 70℃で一晩攪拌し、そして pre-HPLC (10~90%の ACN / NH₄OH-H₂O を 12 分間) で精製して、4- (2- {6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} ピリミジン-4-イル) -3-メチルピペラジン-2-カルボキサミド (17.6 mg、31%) を白色固体として得た。

実施例 20: 5, 5-ジフルオロ-1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸アミド、I-202

【化 5 1 3】



【0 4 7 9】

5, 5-ジフルオロ-1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸メチルエステル (118.23 mg; 0.27 mmol; 1.00 当量) を含むマイクロ波バイアルに、MeOH 中 7N のアンモニア (2.00 ml) を添加した。この反応物を 100℃で 72 時間攪拌し、その後、これを pre-HPLC (10~90%の ACN / 0.1% の NH₄OH-H₂O を 12 分間) で精製して、5, 5-ジフルオロ-1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸アミド (2.2 mg、1.9%) を白色固体として得た。

実施例 21: 3- {2- [(2R, 6S) -2-メチル-6- (1H-ピラゾール-4-イル) -モルホリン-4-イル] -ピリミジン-4-イル} -6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン I-127 および (2S, 6R) -2-メチル-6- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- {4- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン-2-イル} モルホリン I-126

10

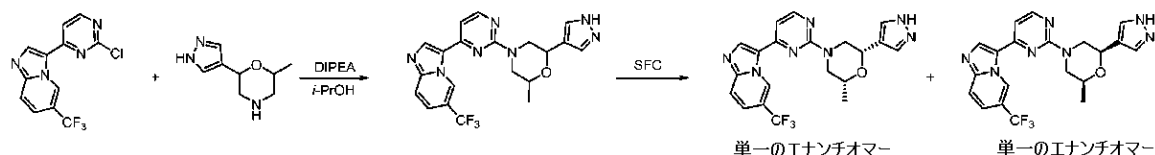
20

30

40

50

【化 5 1 4】



【0 4 8 0】

工程 1： 2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-{4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}モルホリン。2-クロロ-4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン (200mg、0.60mmol、1当量、90%)、2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン (112.0mg、0.60mmol、1当量、90%) および DIPEA (155.8mg、1.21mmol、2当量、95%) の *i*-PrOH (10mL、124.30mmol、206.24当量、95%) 中の溶液を窒素雰囲気下で 100℃ で 16 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、ヘキサン/EtOAc (1:1) で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-[4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリン (100mg、34.77%) を白色固体として得た。

【0 4 8 1】

工程 2： 3-{2-[(2R,6S)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-モルホリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル}-6-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンおよび (2S,6R)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-{4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}モルホリン。2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-[4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル]モルホリンのラセミ混合物を、キラル Prep-HPLC により、以下の条件 (Prep-HPLC-032)：カラム、Chiralpak IA、2×25cm、20μm；移動相、Hex (8mmol/L NH₃·MeOH) - HPLC および IPA - HPLC (15%の IPA - HPLC を 29 分間保持)；検出器、UV 254/220nm で精製した。2つの純粋な化合物が得られた：ピーク 1 3-{2-[(2R,6S)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-モルホリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル}-6-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン I-127、保持時間=18.029分、10.6mg (22%)、白色固体；ピーク 2 (2S,6R)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-{4-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジン-2-イル}モルホリン I-126、保持時間=25.76分、12.3mg (25%)、白色固体。

実施例 22： 3-{4-[(S)-4-(3-メタンスルホニル-シクロブチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-2-イル}-6-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン I-495 および 3-{4-[(R)-4-(3-メタンスルホニル-シクロブチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-2-イル}-6-トリフルオロメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン I-490

10

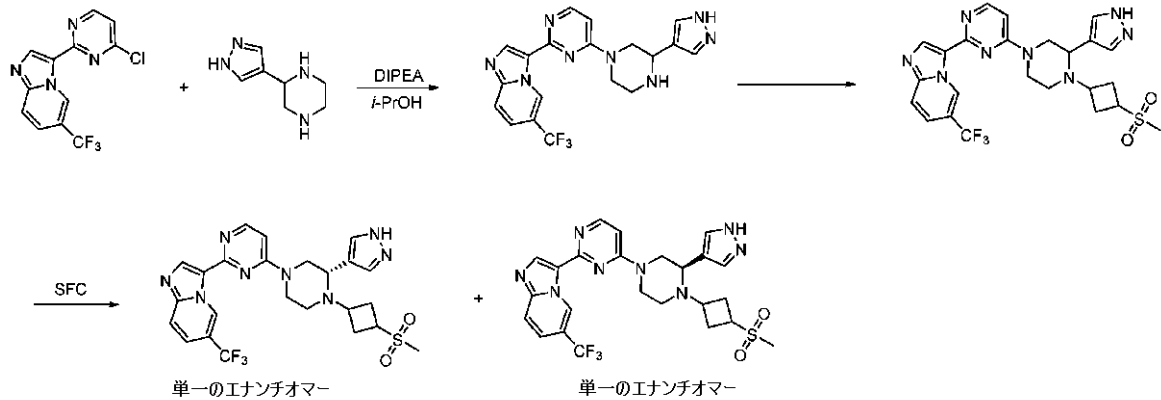
20

30

40

50

【化 5 1 5】



10

【0 4 8 2】

工程 1： 4-〔3-（1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン-1-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕ピリミジン。4-クロロ-2-〔6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕ピリミジン（600.00mg、1.808mmol、1.00当量、90%）および2-（1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン（458.67mg、2.712mmol、1.50当量、90%）のi-PrOH（15.00mL、245.293mmol、271.32当量、95%）中の攪拌混合物に、DIEA（491.98mg、3.616mmol、2.00当量、95%）を窒素雰囲気下で室温で滴下により添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で100℃で3時間攪拌した。所望の生成物がLCMSにより検出できた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂/MeOH（8：1）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-〔3-（1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン-1-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕ピリミジン（510mg、61.26%）を明黄色油状物として得た。

20

【0 4 8 3】

工程 2： 4-〔4-（3-メタンシルホニルシクロブチル）-3-（1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン-1-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕ピリミジン。4-〔3-（1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン-1-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕ピリミジン（100.00mg、0.217mmol、1.00当量、90%）および3-メタンシルホニルシクロブタン-1-オン（169.38mg、1.086mmol、5.00当量、95%）のMeOH（2.50mL、74.121mmol、270.09当量、95%）中の攪拌混合物に、CH₃COOH（109.83mg、1.737mmol、8.00当量、95%）およびNaBH₃CN（57.47mg、0.869mmol、4.00当量、95%）を窒素雰囲気下で室温で少しずつ添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下で70℃で3時間攪拌した。所望の生成物がLCMSにより検出できた。その粗生成物（110mg）を、Prep-HPLCにより、以下の条件（2#SHIMADZU（HPLC-01））：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150mm、5μm；移動相、水（10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃・H₂O）およびACN（30%の相Bを35%まで8分間）；検出器、UV 254nmで精製した。80mgのラセミ生成物を得た。このラセミ生成物（80）mgを、キラル-Prep-HPLCにより、以下の条件（Prep-HPLC-032）：カラム、CHIRAL ARTセルロース-SB、2×25cm、5μm；移動相、Hex（8mmol/L NH₃・MeOH）-およびEtOH-（50%のEtOH-を17分間保持）；検出器、UV 254nmで分割した。これにより、ピーク1：の4-〔（3S）-4-（3-メタンシルホニルシクロブチル）-3-（1H-ピラゾール-4-イル）ピペラジン-1-イル〕-2-〔6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-3-イル〕ピリミジン（80mg、80%）を得た。

30

40

50

ル) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン (11.0 mg 9.08%) を白色固体として、保持時間 = 4.501分、e e : 99 ; ピーク2 : 4 - [(3R) - 4 - (3-メタンスルホニルシクロブチル) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン (12.1 mg、9.17%) を白色固体として、保持時間 = 5.529分、e e : 98、得た。

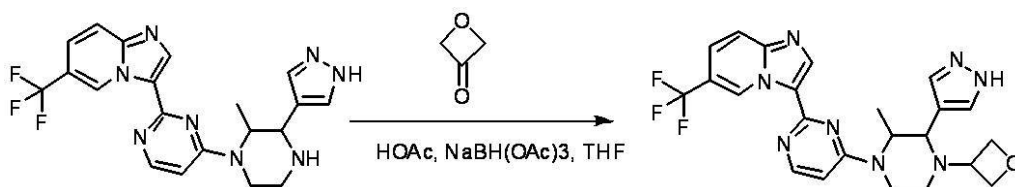
実施例23 : 4 - [4 - ({6-オキサスピロ [2.5] オクタン-1-イル} メチル) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン I-476
【0484】

4 - [3 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン (50.0 mg ; 0.12 mmol ; 1.00当量) および 6-オキサスピロ [2.5] オクタン-1-カルバルデヒド (84.57 mg ; 0.60 mmol ; 5.00当量) のメタノール (2.50 ml ; 61.72 mmol ; 640.56当量) 中の溶液を含むマイクロ波バイアルに、酢酸 (0.01 ml ; 0.24 mmol ; 2.00当量) を添加し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (30.33 mg ; 0.48 mmol ; 4.00当量) を添加した。反応物を70℃で一晩撹拌した。LCMS-3は、完全に転換した所望の生成物塊を示した。反応物を放冷し、次いでDCMで希釈した。次いで、この反応物を sat . NaHCO₃ に滴下により添加し、そしてNaHCO₃ で3回、そしてブラインで2回洗浄した。その有機層を無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗製物をDMSOに溶解させ、次いでPuriflash PF-C18 HP、15 μLの水 (0.1%のギ酸) 中10~90%のMeCNで14分間の勾配、次いで90%で3分間で精製した。純粋な画分を合わせ、そして凍結乾燥させて、生成物 : 4 - [4 - ({6-オキサスピロ [2.5] オクタン-1-イル} メチル) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン (46.60 mg ; 0.09 mmol) を得た。

【0485】

実施例24 : 4 - [2-メチル-4 - (オキセタン-3-イル) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン、I-322

【化516】



【0486】

4 - [2-メチル-3 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン (150.00 mg ; 0.35 mmol ; 1.00当量)、オキセタン-3-オン (30.28 mg ; 0.42 mmol ; 1.20当量) および酢酸 (210.26 mg ; 3.50 mmol ; 10.00当量) のTHF (3 ml) 中の溶液を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (742.07 mg ; 3.50 mmol ; 10.00当量) で処理し、そしてこの混合物を室温で一晩撹拌した。LCMS-3は、所望の生成物が観察されることを示した。この粗生成物を逆相HPLCに装填し、そして0.1%のNH₄OHを含む水中20%のACNから100%のACNで10分間、60 mL / 分の流量で精製して、

生成物である 4- [2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]ピリミジンを 16% の収率で得た。M/z (M+H): 485; ¹H NMR (DMSO-d₆): 12.70 (1H), 10.06 (1H), 8.46 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (2H), 7.57 (1H), 7.46 (1H), 6.84 (1H), 3.82 (1H), 2.83 (2H), 2.58 (2H), 2.42 (1H), 1.13 (3H)。

実施例 25: 例示的な化合物 I-122 ~ I-563。

[0487]

さらなる化合物を、上記実施例に記載される方法と類似の方法を使用して調製した:

6-クロロ-3-(4-(2,5-ジメチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-122

ジメチル((3R,5S)-5-メチル-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)イミノ)-λ⁶-スルファノン、I-123

3-{4-[(2S,6R)-2-メチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-モルホリン-4-イル]-ピリミジン-2-イル}-6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-124

(2R,6S)-2-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン、I-125

((3R,5S)-1-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)イミノ)ジメチル-λ⁶-スルファノン、I-128

(2R,6S)-6-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-カルボキサミド、I-129

N,N-ジメチル-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド、I-130

ピロリジン-1-イル(1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)メタノン、I-131

5-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボキサミド、I-132

5-(2-(6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-1-カルボン酸メチル、I-133

(2S,6S)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、I-134

(2R,6R)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(4-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)モルホリン、I-135

3-(2-((3R,5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-136 (キラル分離後)。

3-(2-((3S,5S)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-137 (キラル分離後)。

(2S,6R)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-4-(4-(6

10

20

30

40

50

ー (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル) モルホリン、I-138

3- (2- ((3R, 5S) -3- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-139

3- (2- ((3S, 5R) -3- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-140

3- (2- ((3S, 5S) -3- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-141

3- (2- ((3R, 5R) -3- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-142

3- (2- ((3R, 5R) -3- (1- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-143

3- (2- ((3R, 5S) -3- (1- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-144

3- (2- ((3S, 5R) -3- (1- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-145

3- (2- ((3S, 5S) -3- (1- (2-メトキシエチル) -1H-ピラゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-146

(2S, 6S) -2-メチル-6- (5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン、I-147

(3R, 5S) -5-メチル-1- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、I-148

5-メチル-1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸アミド、I-149

(S) -4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-カルボキサミド、I-150

(R) -4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-カルボキサミド、I-151

(R) -1- (4- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、I-152

(S) -1- (4- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、I-153

(S) -1- [2- (6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) -ピリミジン-4-イル] -ピペリジン-3-カルボン酸アミド、I-154

(2R, 6R) -2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチル-4- (4- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル) モルホリン、I-155

(2S, 6S) -2- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -6-メチル-4- (4- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イル) モルホリン、I-156

10

20

30

40

50

(2 R, 6 S) - 2 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 4 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン、I - 157

(2 S, 6 R) - 2 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチル - 4 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン、I - 158

(((3 R, 5 S) - 1 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) イミノ) ジメチル - λ 6 - スルファノン、I - 159

4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 160

2 - (1 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸、I - 161

2 - (1 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド、I - 162

4 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - カルボキサミド、I - 163

(R) - 1 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、I - 164

2 - (1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) 酢酸、I - 165

2 - (1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド、I - 166

(((3 S, 5 R) - 1 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) イミノ) ジメチル - λ 6 - スルファノン、I - 167

(((3 S, 5 R) - 1 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) イミノ) ジメチル - λ 6 - スルファノン、I - 168

ジメチル (((3 S, 5 R) - 5 - メチル - 1 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - イル) イミノ) - λ 6 - スルファノン、I - 169

3 - (2 - (((2 S, 5 S) - 2, 5 - ジメチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 170

3 - (2 - (((2 R, 5 R) - 2, 5 - ジメチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 171

3 - (2 - (((2 S, 5 S) - 2, 5 - ジメチル - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 172

3 - (2 - (((2 R, 5 R) - 2, 5 - ジメチル - 3 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 173

(S) - 1 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、I - 174

(2 S, 6 S) - 4 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルモルホリン、I - 175

10

20

30

40

50

(2 R, 6 S) - 4 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (5 - フルオロ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルモルホリン、I - 176

(2 S, 6 R) - 4 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド、I - 177

(2 R, 6 R) - 4 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - メチルモルホリン - 2 - カルボキサミド、I - 178

(2 S, 6 R) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 179

(2 R, 6 S) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 180

(2 S, 6 S) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 181

(2 R, 6 R) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 182

(S) - 1 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、I - 183

6 - クロロ - 3 - (5 - メチル - 2 - ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 184

6 - クロロ - 3 - (5 - メチル - 2 - ((3 R, 5 R) - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 185

6 - クロロ - 3 - (5 - メチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 186

N - (1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) アセトアミド、I - 187

4 - メチル - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキサミド、I - 188

(2 S, 6 S) - 2 - メチル - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン、I - 189

(2 R, 6 R) - 2 - メチル - 6 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - 4 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) モルホリン、I - 190

((3 S, 5 R) - 1 - (2 - (6 - クロロ - 7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) イミノ) ジメチル - λ 6 - スルファノン、I - 191

3 - メチル - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、I - 192

3 - (4 - (2 - (5 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - カルボニトリル、I - 193

6 - クロロ - 3 - (2 - ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジ

10

20

30

40

50

ン、I-195

6-クロロ-3-(2-((3R, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-196

6-クロロ-3-(5-メチル-2-((3S, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-197

6-クロロ-3-(2-((3S, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-198

6-クロロ-3-(2-((3S, 5S)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-199

6-メチル-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド、I-200

6-メチル-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボン酸、I-201

(2S, 6R)-4-(4-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-203

(2R, 6S)-4-(4-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-5-メチルピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-204

5, 5-ジフルオロ-1-[2-(6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸、I-205

5-フルオロ-1-[2-(6-トリフルオロメチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-カルボン酸、I-206

2-カルバモイル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル、I-207

6-クロロ-3-(6-メチル-2-((3S, 5S)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-208

6-クロロ-3-(6-メチル-2-((3R, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-209

6-クロロ-3-(6-メチル-2-((3S, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-210

6-クロロ-3-(6-メチル-2-((3R, 5S)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-211

3-ヒドロキシ-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル、I-212

3-ヒドロキシ-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド、I-213

3-ヒドロキシ-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-カルボン酸、I-214

10

20

30

40

50

4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - カルボキサミド、I - 2 1 7

(2 R, 6 R) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 2 1 8

(S) - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、I - 2 1 9

(2 S, 6 S) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 2 2 0

(2 S, 6 R) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 2 2 1

(2 R, 6 S) - 4 - (4 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 2 2 2

(R) - 1 - (5 - フルオロ - 4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、I - 2 2 3

3 - (4 - (3, 3 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 2 2 4

2 - (ジフルオロメチル) - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン、I - 2 2 5

3 - (4 - (3 - フルオロ - 3 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 2 2 6

(S) - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - カルボニトリル、I - 2 2 7

1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - カルボキサミド、I - 2 2 8

5 - フルオロ - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - カルボキサミド、I - 2 2 9

2 - (1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド、I - 2 3 0

3 - (4 - (3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 2 3 1

(S) - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - カルボニトリル、I - 2 3 2

(S) - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 2 3 3

3 - (4 - (3, 5 - ジメチル - 4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 2 3 4

6 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((3 S, 5 R) - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 2 3 5

6 - シクロプロピル - 3 - (2 - ((3 R, 5 S) - 3 - メチル - 5 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 2 3 6

((3 S, 5 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダ

10

20

30

40

50

ゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル)
カルバミン酸 tert-ブチル、I-237

(3R, 5S)-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピ
リジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3, 5-ジオール、I-238

(3S, 5S)-5-アミノ-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1
, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-オール、I-
239

3-(4-(3R, 4R)-3-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)ピリ
ミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-
240

3-(ヒドロキシメチル)-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1,
2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オール、I-2
41

1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル
)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-スルホンアミド、I-242

((3R, 4R)-1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イ
ル)ピリミジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-
ブチル、I-243

((3S, 5R)-1-(4-(6, 7-ジクロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン
-3-イル)ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)イミノ)ジメ
チル-λ 6-スルファノン、I-244

4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル
)ピリミジン-4-イル)-1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル)ピペラジン-2-
カルボキサミド、I-245

(2S, 6S)-4-(4-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル
)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリ
ン、I-246

6-クロロ-3-{2-[(2S, 6R)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4
-イル)-モルホリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ [1, 2-a]
ピリジン、I-247

6-クロロ-3-{2-[(2R, 6S)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4
-イル)-モルホリン-4-イル]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ [1, 2-a]
ピリジン、I-248

6-シクロプロピル-3-{2-[(3R, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾ
ール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ [1,
2-a] ピリジン、I-249

6-シクロプロピル-3-{2-[(3S, 5S)-3-メチル-5-(1H-ピラゾ
ール-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-イミダゾ [1,
2-a] ピリジン、I-250

(2R, 6R)-4-(4-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル
)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリ
ン、I-251

((3R, 5R)-1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イ
ル)ピリミジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-
ブチル、I-252

2-ヒドロキシ-N-((3S, 5S)-5-ヒドロキシ-1-(2-(6-(トリフ
ルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピ
ペリジン-3-イル)アセトアミド、I-253

2-ヒドロキシ-N-((3S, 5S)-5-ヒドロキシ-1-(2-(6-(トリフ
ルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピ

10

20

30

40

50

ペリジン-3-イル) プロパンアミド、I-254

(3R, 4R) - 3-アミノ-1-(2-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オール、I-255

(3R, 5R) - 1-(2-(6-クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル) - 5-メチルピペリジン-3-アミン、I-256

N-((3S, 5S) - 5-ヒドロキシ-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-カルボキサミド、I-257

1-(2-メトキシエチル) - 4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド、I-258

6-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 3-(2-((3S, 5R) - 3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-259

(R) - 1-(3-フルオロ-6-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド、I-260

6-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) - 3-(2-((3R, 5S) - 3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-261

3-(4-((3S, 5R) - 3-(ジメチル(オキソ)-λ6-スルファニリデン)アミノ)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-カルボニトリル(3-(4-((3S, 5R) - 3-(dimethyl(oxo)-λ6-sulfaneylidene)amino)-5-methylpiperidin-1-yl)pyrimidin-2-yl)imidazolo[1, 2-a]pyridine-6-carbonitrile)、I-262

1-(オキセタン-3-イル) - 4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド、I-263

(2S, 6S) - 6-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-カルボキサミド、I-264

(2S, 6R) - 6-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)モルホリン-2-カルボキサミド、I-265

6-クロロ-3-(4-(3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-266

6-クロロ-3-(4-(3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-267

6-クロロ-3-(4-(3-メチル-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I-268

(((3S, 5R) - 1-(2-(6, 7-ジクロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル) - 5-メチルピペリジン-3-イル)イミノ)ジメチル-λ6-スルファノン、I-269

(2S, 6R) - 4-(4-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル) - 2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-270

6-(アゼチジン-1-イル) - 3-(2-((3S, 5R) - 3-メチル-5-(1

10

20

30

40

50

H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) プリミジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-271

6-(アゼチジン-1-イル)-3-(2-((3R, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) プリミジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-272

(2R, 6S)-4-(4-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-2-イル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル) モルホリン、I-273

(2R, 6R)-4-(4-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-2-イル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル) モルホリン、I-274

(2S, 6S)-4-(4-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-2-イル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル) モルホリン、I-275

1-(4-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、I-276

1-(4-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、I-277

(S)-1-(5-フルオロ-2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、I-278

6-クロロ-3-(6-メトキシ-2-((3R, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) プリミジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-279

6-クロロ-3-(6-メトキシ-2-((3R, 5S)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) プリミジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-280

6-クロロ-3-(6-メトキシ-2-((3S, 5S)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) プリミジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-281

(S)-1-(5-フルオロ-2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、I-282

N-((1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) メチル)-N-メチルメタンスルホンアミド、I-283

2-(1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン酸、I-284

6-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル)-2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル、I-285

4-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) プリミジン-4-イル)-1-シクロプロピルピペラジン-2-カルボキサミド、I-286

6-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-3-(6-メチル-2-((3S, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) プリミジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-287

6-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-3-(6-メチル-2-((3R, 5R)-3-メチル-5-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) ピ

10

20

30

40

50

リミジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-288

(((3S, 5R) -1-(2-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル) イミノ) ジメチル-λ6-スルファノン、I-289

ジメチル (((3S, 5R) -5-メチル-1-(2-(6-(トリフルオロメトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) イミノ) -λ6-スルファノン、I-290

ジメチル (((3S, 5R) -5-メチル-1-(2-(6-(ジフルオロメトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) イミノ) -λ6-スルファノン、I-291

6, 6-ジメチル-8-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル、I-292

(2R, 6S) -2-メチル-6-(1H-ピラゾール-4-イル) -4-(2-(6-(トリフルオロメトキシ) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン、I-293

6, 6-ジメチル-8-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン、I-294

(R) -6-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3.5] ノナン-1-オン、I-295

(S) -6-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3.5] ノナン-1-オン、I-296

1-(1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボン酸、I-297

2-(4-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-イル) 酢酸、I-298

6-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3.5] ノナン、I-299

(((3S, 5R) -1-(2-(6-シクロプロピルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -5-メチルピペリジン-3-イル) イミノ) ジメチル-λ6-スルファノン、I-300

6-クロロ-3-(4-(3-メチル-4-(メチルスルホニル) -5-(1-(メチルスルホニル) -1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-301

1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-3-オール、I-302

1-(1-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド、I-303

6, 6-ジメチル-2-(メチルスルホニル) -8-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン、I-304

2-((6, 6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-イル) メトキシ) -N, N-ジメチルアセトアミド、I-305

(3S, 5R) -5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -1-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4

10

20

30

40

50

－イル) ピペリジン－3－オール、I－307

(3R, 5S)－5－(5－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)－1－(2－(6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－4－イル)ピペリジン－3－オール、I－308

2－(1－(2－(6－クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－4－イル)ピペリジン－3－イル)－2－メチルプロパンアミド、I－309

3－(4－((3R)－2－メチル－3－(1H－ピラゾール－4－イル)ピペラジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I－310

1－シクロプロピル－4－(2－(6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－4－イル)ピペラジン－2－カルボキサミド、I－311

ジメチル((3R, 5S)－5－メチル－1－(2－(6－(メチルスルホニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－4－イル)ピペリジン－3－イル)イミノ)－λ6－スルファノン、I－312

3－(4－(3－(1H－ピラゾール－4－イル)ピペリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)－6－(メチルスルホニル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I－313

(3S, 5S)－5－(3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)－1－[2－(6－トリフルオロメチル－イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)－ピリミジン－4－イル]－ピペリジン－3－オール I－314。

(3R, 5R)－5－(3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)－1－[2－(6－トリフルオロメチル－イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)－ピリミジン－4－イル]－ピペリジン－3－オール I－315

(3S, 5S)－1－(4－(6－クロロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－2－イル)－5－ヒドロキシピペリジン－3－カルボキサミド、I－316

((3S, 5R)－1－(2－(6－ブromo－7－フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－4－イル)－5－メチルピペリジン－3－イル)イミノ)ジメチル－λ6－スルファノン、I－317

3－(4－(3－(1H－ピラゾール－4－イル)ピペリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)－N－シクロプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－6－スルホンアミド、I－318

N－シクロプロピル－3－(4－((3R, 5S)－3－((ジメチル(オキソ)－λ6－スルファニリデン)アミノ)－5－メチルピペリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－6－スルホンアミド、I－319、

3－(4－(3－(1H－ピラゾール－4－イル)ピペリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－6－スルホンアミド、I－320

3－(4－(2－メチル－3－(5－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)ピペラジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I－321

(R)－1－シクロプロピル－4－(2－(6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－4－イル)ピペラジン－2－カルボキサミド、I－323

(S)－1－シクロプロピル－4－(2－(6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル)ピリミジン－4－イル)ピペラジン－2－カルボキサミド、I－324

ジメチル({[(3S, 5R)－5－メチル－1－(2－{6－フェノキシイミダゾ[1, 2-a]ピリジン－3－イル}ピリミジン－4－イル)ピペリジン－3－イル]イミノ})－λ6－スルファノン I－325

3－(4－(3－(1H－ピラゾール－4－イル)ピペリジン－1－イル)ピリミジン－2－イル)－6－ブromo－7－フルオロイミダゾ[1, 2-a]ピリジン、I－326

10

20

30

40

50

N - (1 - (4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - イル) エチル) メタンスルホンアミド、I - 3 2 7

3 - (4 - ((3 R, 5 S) - 3 - ((ジメチル (オキソ) - λ 6 - スルファニリデン) アミノ) - 5 - メチルピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - スルホンアミド、I - 3 2 8

2 - {6 - フェノキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル} - 4 - [3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - イル] ピリミジン I - 3 2 9

(((3 S, 5 R) - 1 - (2 - (6 - (3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) イミノ) ジメチル - λ 6 - スルファノン、I - 3 3 0

6 - メチル - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン - 2 - カルボニトリル、I - 3 3 1

3 - メチル - 5 - (1 - メチル - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール、I - 3 3 2

3 - (4 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 3 3 3

3 - (4 - (3, 3 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 3 3 4

3 - (4 - (4 - (2 - メトキシエチル) - 3, 5 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 3 3 5

1 - (2, 2 - ジメチル - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン、I - 3 3 6

3 - (4 - (3 - (5 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 3 3 7

8 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] チアジン 2, 2 - ジオキシド、I - 3 3 8

3 - (4 - (3, 3 - ジメチル - 4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 3 3 9

(((3 S, 5 R) - 1 - (2 - (6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) イミノ) ジメチル - λ 6 - スルファノン、I - 3 4 0

(2 S, 6 S) - 4 - (2 - (6 - シクロプロピル - 7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 6 - (3 - メチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) モルホリン、I - 3 4 1

ジメチル (((3 R, 5 R) - 5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - イル) イミノ) - λ 6 - スルファノン、I - 3 4 2

(2 R, 6 R) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) モルホリン、I - 3 4 3

ジメチル (((3 S, 5 R) - 5 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピ

10

20

30

40

50

リミジン-4-イル) ピペリジン-3-イル) イミノ) -λ 6-スルファノン、I-344
 (2S, 6S) -2-メチル-6-(5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -4-
 (2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリ
 ミジン-4-イル) モルホリン、I-345
 (2S, 6R) -2-メチル-6-(5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -4-
 (2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリ
 ミジン-4-イル) モルホリン、I-346
 (2R, 6S) -2-メチル-6-(5-メチルイソオキサゾール-4-イル) -4-
 (2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリ
 ミジン-4-イル) モルホリン、I-347
 3-(4-(4-(1-エトキシシクロプロピル) -2-メチル-3-(1H-ピラゾ
 ール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6-(トリフルオロ
 メチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-348
 (R) -4-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミ
 ジン-4-イル) -1-シクロプロピルピペラジン-2-カルボキサミド、I-349
 (s) -4-(2-(6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミ
 ジン-4-イル) -1-シクロプロピルピペラジン-2-カルボキサミド、I-350
 3-(4-(3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン
 -2-イル) -6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-351
 3-(2-(1H-ピラゾール-4-イル) -4-(2-(6-(トリフルオロメチル
) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1
 -イル) プロパン-1, 2-ジオール、I-352
 4-((2-(1H-ピラゾール-4-イル) -4-(2-(6-(トリフルオロメチ
 ル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-
 1-イル) メチル) オキサゾール、I-353
 3-(4-(3-(1H-ピラゾール-4-イル) -4-((テトラヒドロ-2H-ピ
 ラン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6-(トリ
 フルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-354
 6-(トリフルオロメチル) -3-(4-(3-(3-(トリフルオロメチル) -1H
 -ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン、I-355
 3-(4-(3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル
) ピリミジン-2-イル) -6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン、I-356
 3-(4-(3-フルオロ-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピペリ
 ジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1,
 2-a] ピリジン、I-357
 2-メチル-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -4-(2-(6-(
 トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル
) モルホリン、I-358
 (2S, 6R) -4-(2-(7-クロロ-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -2-メチル-6-(3-メチ
 ル-1H-ピラゾール-4-イル) モルホリン、I-359
 (2R, 6R) -4-(2-(7-クロロ-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -2-メチル-6-(3-メチ
 ル-1H-ピラゾール-4-イル) モルホリン、I-360
 3-(4-((2S, 3R) -2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) -3-(1
 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6-(ト
 リフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-361
 4-[(2R, 3S) -2-メチル-4-(オキセタン-3-イル) -3-(1H-ピ

10

20

30

40

50

ラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル] -2- [6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン、I-362

3-(4-(2R, 3R)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-363

3-(4-(2S, 3S)-2-メチル-4-(オキセタン-3-イル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-364

3-(4-(2S, 3R)-2-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-365

3-(4-(2R, 3S)-2-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-366

3-(4-(2S, 3S)-2-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-367

3-(4-(2R, 3R)-2-メチル-3-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-368

4-[4-(シクロプロピルメチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン、I-369

3-(4-(4-(3-オキサビシクロ [3.1.0] ヘキサン-6-イル) メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-370

3-(4-(4-(1H-イミダゾール-2-イル) メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-371

3-(4-(4-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-372

3-(4-(4-(2-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-5-イル) メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル]-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-373

3-(4-(4-(オキセタン-3-イルメチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-374

(2R, 6R)-4-(2-(6-(ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) モルホリン、I-375

((3S, 5R)-1-(2-(6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル) イミノ) ジメチル-λ6-スルファノン、I-376

6-シクロプロピル-7-フルオロ-3-(4-(3-フルオロ-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-377

4-(2-(6-(ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-2-カルボキサミド、I-378

3-(4-(3-メチル-4-(1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル

10

20

30

40

50

) ピリミジン-2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-379

3-メチル-4- {2- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン-4-イル} ピペラジン-2-カルボキサミド、I-380

(1- (1- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-3-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メタノール、I-382

3- (2- (1H-ピラゾール-4-イル) - 4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) シクロブタン-1-オール、I-383

3- (4- (4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) - 3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) - 6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-384

3- (4- (4- (1H-イミダゾール-5-イル) メチル) - 3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) - 6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-385

8- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル、I-386

6- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル、I-387

9, 9-ジメチル-8- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボン酸 tert-ブチル、I-388

4- (2- (6-クロロ-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 1-シクロプロピルピペラジン-2-カルボキサミド、I-389

(3- (2- (1H-ピラゾール-4-イル) - 4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) シクロブチル) メタノール、I-390

(2- (1H-ピラゾール-4-イル) - 4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノン、I-391

3- (4- (4-シクロプロピル-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) - 6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-392

2- (2, 6-ジメチル-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) アセトニトリル、I-393

N- (((1R, 4S) - 2- (2- (6- (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-6-イル) メチル) メタンスルホンアミド、I-394

6- (2- (6- (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 2- (メチルスルホニル) - 2, 6-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、I-395

8- (2- (6- (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 6, 6-ジメチル-2- (メチルスルホニル) - 5-オキサー-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン、I-396

(2- (1H-ピラゾール-4-イル) - 4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イ

10

20

30

40

50

ミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (シクロプロピル) メタノン、I-397

2- {6-フェノキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -4- [(3R) -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン I-398

2- {6-フェノキシイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} -4- [(3S) -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル] ピリミジン I-399

(2- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) メタノン、I-400

(cis-2, 6-ジメチル-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル) メタノン、I-401

(2- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (3, 3-ジフルオロシクロブチル) メタノン、I-402

シクロプロピル (cis-2, 6-ジメチル-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メタノン、I-403

N- ((R)-1- ((S)-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-イル) エチル) メタンスルホンアミド、I-404

N- ((S)-1- ((R)-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-イル) エチル) メタンスルホンアミド、I-405

N- ((R)-1- ((R)-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-イル) エチル) メタンスルホンアミド、I-406

N- ((S)-1- ((S)-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-イル) エチル) メタンスルホンアミド、I-407

3- (4- ((3R, 5S)-3-メチル-5- (5-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-408

3- (4- ((3S, 5R)-3-メチル-5- (5-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-409

3- (4- (cis-3, 5-ジメチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-410

3- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -3, 9-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-9-カルボン酸 tert-ブチル、I-411

8- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン、I-412

6- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3.5] ノナン、I-413

1- (cis-2, 6-ジメチル-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、I-414

10

20

30

40

50

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン、I-415

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン、I-416

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン、I-417

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン、I-418

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノン、I-419

1-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン、I-420

1-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシエタン-1-オン、I-421

1-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-1-オン、I-422

1-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-3-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オン、I-423

(S)-4-(2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-1-シクロプロピルピペラジン-2-カルボキサミド、I-424

(R)-4-(2-(6-クロロ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-1-シクロプロピルピペラジン-2-カルボキサミド、I-425

6-クロロ-7-フルオロ-3-(4-(3-フルオロ-5-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-426

4-(2-(6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-2-カルボキサミド、I-427

(2S,6S)-4-(2-(6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-428

(2S,6R)-4-(2-(6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)モルホリン、I-429

1-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1

10

20

30

40

50

ーカルボニル) シクロプロパン-1-カルボニトリル、I-432

(R)-1-(4-(4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボニル)シクロプロパン-1-カルボニトリル、I-433

(2R,3R)-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド、I-434

(2S,3S)-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド、I-435

N-((2R,3S)-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-436

(3,3-ジフルオロシクロプロチル)(cis-2,6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、I-437

(2,2-ジフルオロシクロプロピル)(cis-2,6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、I-438

3-(4-(cis-3,5-ジメチル-4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-439

(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)(cis-2,6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、I-440

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メタノン、I-441

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノン、I-442

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(オキサゾール-4-イル)メタノン、I-443

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(イソオキサゾール-4-イル)メタノン、I-444

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1H-イミダゾール-4-イル)メタノン、I-445

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノン、I-446

2-(メチルスルホニル)-8-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン、I-447

2-(メチルスルホニル)-6-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン、I-448

3-(4-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(3,3,3-トリフルオロ

10

20

30

40

50

プロピル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-449

3- (4- (4- (3, 4-ジフルオロベンジル) -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-450

4- (2- {6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル} ピリミジン-4-イル) -3-メチルピペラジン-2-カルボキサミド、I-451

(2- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (2-メトキシピリジン-4-イル) メタノン、I-452

(2R, 3S) -4- (2- (6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -3-メチルピペラジン-2-カルボキサミド、I-454

4- (2- (6-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) -3-メチルピペラジン-2-カルボキサミド、I-455

3- (4- (3- (1H-ピラゾール-4-イル) -4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-456

3- (4- (4- (4-フルオロベンジル) -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-457

3- (4- (4- (3-フルオロベンジル) -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-458

3- (4- (4- (2-フルオロベンジル) -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-459

3- (4- (4- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-460

4- {4- [(1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル) メチル] -3- (1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル} -2- [6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン、I-461

3- (4- (cis-3, 5-ジメチル-4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-462

3- (2- ((3R, 5S) -3- (3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-463

1- (cis-2, 6-ジメチル-4- (2- (6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エタン-1-オン、I-464

3- (2- ((3S, 5S) -3- (3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-465

3- (2- ((3S, 5R) -3- (3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) -5-メチルピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-466

3- (2- ((3R, 5R) -3- (3, 5-ジメチル-4H-1, 2, 4-トリアゾ

10

20

30

40

50

ール-4-イル)-5-メチルピペリジン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-467

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)メタノン、I-468

5-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-オン、I-469

3-(4-(4-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-470

N-((2S,3S)-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-471

N-((1-シクロプロピル-4-(2-(6-(ジフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-472

3-(4-(4-(2-メチルシクロプロピル)メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-473

(S)-6-((S)-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-2-オン、I-474

3-(4-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(スピロ[2.2]ペンタン-1-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-475

3-(4-(4-(2,2-ジメチルシクロプロピル)メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-477

N-(5-(トリフルオロメチル)-1-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペリジン-3-イル)メタンスルホンアミド、I-478

(R)-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)(2-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、I-479

(S)-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)(2-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)メタノン、I-480

3-(4-((2S,3R)-2-メチル-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-481

3-(4-((2S,3S)-2-メチル-4-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン、I-482

(cis-2,6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)(ピリジン-4-イル)メタノン、I-483

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)((1R,2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン、I-485

10

20

30

40

50

(c i s-2, 6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル) (1-メチルシクロプロピル)メタノン、I-486

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル) (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノン、I-487

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル) (1-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)メタノン、I-488

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル) ((1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル)メタノン、I-489

N-((2R, 3S, 6S)-1-シクロプロピル-3, 6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-491

4-(2, 2-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボニル)シクロヘキサン-1-オン、I-492

N-((2R, 3R, 6R)-1-シクロプロピル-3, 6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-493

N-((2S, 3R, 6R)-1-シクロプロピル-3, 6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-494

N-(4-(2-(6-(ジフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン-2-イル)メチル)メタンスルホンアミド、I-496

(2R, 6R)-4-(2-(6-(ジフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)モルホリン、I-497

(2S, 6S)-4-(2-(6-(ジフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-6-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)モルホリン、I-498

((3S, 5R)-1-(4-(6-(ジフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル)-5-メチルピペリジン-3-イル)イミノ)ジメチル-λ6-スルファノン、I-499

N-((S)-1-((2S, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)エチル)メタンスルホンアミド、I-500

1-(c i s-2, 6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(オキセタン-3-イル)エタン-1-オン、I-501

(S)-3-(4-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-502

(R)-3-(4-(4-シクロプロピル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-503

(R)-3-(4-(3-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-オキサスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-

10

20

30

40

50

(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-504

N-((R)-1-((2R, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-2-イル) エチル) メタンスルホンアミド、I-505

N-((R)-1-((2S, 3S)-1-シクロプロピル-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-2-イル) エチル) メタンスルホンアミド、I-506

N-((S)-1-((2R, 3R)-1-シクロプロピル-3-メチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-2-イル) エチル) メタンスルホンアミド、I-507

3-{2-[(R)-4-シクロプロピル-3-(1H-ピラゾール-4-イル)-ピペラジン-1-イル]-ピリミジン-4-イル}-6-トリフルオロメチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-508、

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (3-ヒドロキシ-3-メチルシクロブチル) メタノン、I-509

3-(4-(4-((1-メチルシクロプロピル) メチル)-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル)-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-510

4-[(2R, 3S)-4-{[1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル}-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン、I-511

4-[(2S, 3S)-4-{[1-(メトキシメチル) シクロブチル] メチル}-2-メチル-3-(1H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル]-2-[6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル] ピリミジン、I-512

(6, 7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5, 1-c] [1, 4] オキサジン-2-イル) (cis-2, 6-ジメチル-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) メタノン、I-513

1-(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-1-オン、I-514

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (5-メチルイソオキサゾール-4-イル) メタノン、I-515

N-(((2R, 3S)-1-シクロプロピル-4-(2-(6-(ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-2-イル) メチル) メタンスルホンアミド、I-516

N-(((2S, 3R)-1-シクロプロピル-4-(2-(6-(ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル)-3-メチルピペラジン-2-イル) メチル) メタンスルホンアミド、I-517

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル) メタノン、I-518

(2-(1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2-(6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-イル) (3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メタノン、I-519

3-(4-((R)-4-((R)-6-オキサスピロ [2.5] オクタン-1-イ

10

20

30

40

50

ル) メチル) - 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン
 - 2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-520
 3 - (4 - ((S) - 4 - ((S) - 6-オキサスピロ [2.5] オクタン-1-イル)
 ル) メチル) - 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン
 - 2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-521
 3 - (4 - ((S) - 4 - ((R) - 6-オキサスピロ [2.5] オクタン-1-イル)
 ル) メチル) - 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン
 - 2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-522
 3 - (4 - ((R) - 4 - ((S) - 6-オキサスピロ [2.5] オクタン-1-イル)
 ル) メチル) - 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン
 - 2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-523
 ((2S, 6S) - 4 - (2 - (6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリ
 ジン-3-イル) プリミジン-4-イル) - 6-メチルモルホリン-2-イル) メタノ
 ール、I-524
 N - (1 - (4 - (6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン-3-
 イル) プリミジン-2-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) メ
 タンスルホンアミド、I-525
 3 - (4 - ((R) - 4 - ((R) - 2, 2-ジメチルシクロプロピル) メチル) -
 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン-2-イル) -
 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-526
 3 - (4 - ((S) - 4 - ((S) - 2, 2-ジメチルシクロプロピル) メチル) -
 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン-2-イル) -
 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-527
 3 - (4 - ((S) - 4 - ((R) - 2, 2-ジメチルシクロプロピル) メチル) -
 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン-2-イル) -
 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-528
 3 - (4 - ((R) - 4 - ((S) - 2, 2-ジメチルシクロプロピル) メチル) -
 3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリミジン-2-イル) -
 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、I-529
 N - ((4 - (2 - (6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン-3-
 イル) プリミジン-4-イル) - 3-メチル-1 - (オキセタン-3-イル) ピペラジ
 ン-2-イル) メチル) メタンスルホンアミド、I-530
 N - (1 - (2 - (6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン-3-
 イル) プリミジン-4-イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) メ
 タンスルホンアミド、I-531
 (R) - 3 - (4 - (3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリ
 ミジン-2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、
 I-532
 (S) - 3 - (4 - (3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) プリ
 ミジン-2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] プリジン、
 I-533
 3 - (4 - ((2S, 3R) - 2-メチル-3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペ
 ラジン-1-イル) プリミジン-2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1
 , 2-a] プリジン、I-534
 3 - (4 - ((2S, 3S) - 2-メチル-3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペ
 ラジン-1-イル) プリミジン-2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1
 , 2-a] プリジン、I-535
 3 - (4 - ((2R, 3R) - 2-メチル-3 - (1 H-ピラゾール-4-イル) ピペ
 ラジン-1-イル) プリミジン-2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1
 , 2-a] プリジン、I-536

10

20

30

40

50

4 - [(2 R, 3 S) - 2 - メチル - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - [6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル] ピリミジン、I - 5 3 7

(2 R, 6 R) - 4 - (2 - (6 - クロロ - 7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 5 3 8

(2 S, 6 S) - 4 - (2 - (6 - クロロ - 7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 5 3 9

(2 R, 6 S) - 4 - (2 - (6 - クロロ - 7 - フルオロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 6 - (5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) モルホリン、I - 5 4 0

N - (((2 R, 3 S) - 1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 4 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 2 - イル) メチル) メタンスルホンアミド、I - 5 4 1

3 - (2 - ((S) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ((R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 5 4 2

N - { (2 S, 3 R) - 1 - シクロプロピル - 3 - メチル - 4 - [4 - (6 - トリフルオロメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) - ピリミジン - 2 - イル] - ピペラジン - 2 - イルメチル } - メタンスルホンアミド、I - 5 4 3

3 - (2 - ((R) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ((S) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 5 4 4

3 - (2 - ((R) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ((R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 5 4 5

3 - (2 - ((S) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ((S) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 5 4 6

(2 R, 3 R) - 4 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - シクロプロピル - 3 - メチルピペラジン - 2 - カルボキサミド、I - 5 4 7

(2 S, 3 S) - 4 - (2 - (6 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 - シクロプロピル - 3 - メチルピペラジン - 2 - カルボキサミド、I - 5 4 8

(S) - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン、I - 5 4 9

(R) - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (5 - メチルイソオキサゾール - 4 - イル) メタノン、I - 5 5 0

1 - (2 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - (4 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボニル) シクロプロパン - 1 - カルボニトリル、I - 5 5 1

3 - (4 - ((R) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ((R) - スピロ [2. 2] ペンタン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン、I - 5 5 2

3 - (4 - ((S) - 3 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 - ((S) - スピロ [2. 2] ペンタン - 1 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 2 - イル

10

20

30

40

50

-) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-553
 3 - (4 - ((S) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - ((R) - スピロ
 [2.2] ペンタン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル
) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-554
 3 - (4 - ((R) - 3 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - ((S) - スピロ
 [2.2] ペンタン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル
) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-555
 (S) - 6 - (2 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - (2 - (6 - (トリフルオ
 ロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラ
 ジン-1-イル) - 2-チアスピロ [3.3] ヘプタン2, 2-ジオキソド、I-556
 (R) - 6 - (2 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - (2 - (6 - (トリフルオ
 ロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) ピペラ
 ジン-1-イル) - 2-チアスピロ [3.3] ヘプタン2, 2-ジオキソド、I-557
 (S) - 1 - (2 - (6-クロロ-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3
 -イル) ピリミジン-4-イル) ピペリジン-3-カルボキサミド、I-558
 6-クロロ-3 - (4 - ((3R, 5S) - 3-メチル-5 - (1H-ピラゾール-4
 -イル) ピペリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジ
 ン、I-559
 (2S, 6R) - 2-メチル-6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - (2 - (6
 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4
 -イル) モルホリン、I-560
 (2R, 6S) - 4 - (2 - (6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル
) ピリミジン-4-イル) - 2-メチル-6 - (5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル
) モルホリン、I-561
 (2S, 6S) - 6-メチル-4 - (2 - (6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) モルホリン-2-カルボキサミ
 ド、I-562
 6-クロロ-3 - (4 - ((2S, 3R, 5S) - 2, 5-ジメチル-3 - (1H-ピ
 ラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) イミダゾ [1, 2
 -a] ピリジン、I-563
 (2R, 6S) - 2-メチル-6 - (1H-ピラゾール-4-イル) - 4 - (2 - (6
 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル) ピリミジン-4
 -イル) モルホリン、I-564
 3 - (4 - ((2R, 3S) - 2-メチル-4 - (オキセタン-3-イル) - 3 - (1
 H-ピラゾール-4-イル) ピペラジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) - 6 - (ト
 リフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、I-565
 (2R, 6S) - 4 - (2 - (6-クロロイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル
) ピリミジン-4-イル) - 2-メチル-6 - (1H-ピラゾール-4-イル) モルホリ
 ン、I-566
 3 - (4 - ((3R, 5S) - 3-メチル-5 - (1H-ピラゾール-4-イル) ピペ
 リジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1
 , 2-a] ピリジン、I-567
 (2S, 6R) - 4 - (2 - (6-クロロ-7-フルオロイミダゾ [1, 2-a] ピリ
 ジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 2-メチル-6 - (1H-ピラゾール-4-イ
 ル) モルホリン、I-568
 ((3R, 5R) - 1 - (2 - (6 - (ジフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a]
 ピリジン-3-イル) ピリミジン-4-イル) - 5-メチルピペリジン-3-イル) イミ
 ノ) ジメチル-λ 6-スルファノン、I-569
 実施例 26: GCN2 阻害についてのヒト IL-2 アッセイ
 [0488]

10

20

30

40

50

腫瘍微小環境は、完全に免疫抑制性である。これは、アミノ酸（アルギニンおよびトリプトファンなど）の消耗に起因し得、これは、免疫細胞（T細胞および骨髄細胞が挙げられる）においてGCN2の活性化を誘発する。T細胞において、GCN2の活性化は、CD8⁺ T細胞のエフェクター機能の低下、ならびに免疫抑制Tregの誘導および／または維持をもたらす。GCN2阻害剤によるこの免疫抑制応答の阻害は、エフェクターT細胞を活性化させることによって、抗がん免疫反応を可能にする。本明細書中で、本発明者らは、GCN2生物学とエンゲージするために低いアミノ酸条件で刺激したヒトT細胞を使用して樹立した、インビトロ系を記載する。記載される方法は、本明細書中に開示されるGCN2阻害剤に応答してヒトT細胞により分泌されるIL-2レベルの調節を含む。
【0489】

10

アミノ酸を含まないRPMIを、標準的なRPMIに見出されるアミノ酸のうちの1つ（例えば、アルギニン、トリプトファン）を除くすべてのアミノ酸、10%の活性炭ストリップウシ胎仔血清、100単位/mLのペニシリンおよび0.1mg/mLのストレプトマイシンで再構成した。始原ヒト汎T細胞を、Pan T Cell Isolation Kit, human (MACS Miltenyi biotechカタログ番号注文番号130-096-535)を使用して、アフレーシスコーンから、1ウェルあたり 5×10^4 個の汎T細胞で単離した。精製したT細胞を、NuncTM 96ウェルポリスチレン丸底マイクロウェルプレートに播種する（細胞を、15mLファルコンチューブ内で、インキュベーター内で30～45分間、No TRP培地に入れ、この間に、トリプトファンおよびGCN2阻害剤化合物の滴定を行う）。プレートマトリックスをGCN2阻害剤と、目的のアミノ酸との両方を、「アミノ酸なし」条件から、通常のRPMI培地中に見出される濃度（TRPについては20 μ M、アルギニンについては950 μ M）までの範囲で滴定した。細胞を37℃で30分間、GCN2阻害剤と一緒にインキュベートし、次いで、1ウェルあたり 5×10^4 個の抗CD3/CD28 dynabeads（登録商標）で刺激した。96時間のインキュベーション後、上清中のIL-2レベルを、ELISA（R&D systemsカタログ番号DY202 (Human IL-2 DuoSet ELISA)）を使用して測定した。データをGraphPad Prismソフトウェアでプロットした。そしてEC₅₀を計算する。

20

表6. T細胞からのIL-2分泌に基づくEC₅₀値

【0490】

30

+++はEC₅₀ < 100 nMを表し；++は100～500 nMの範囲のEC₅₀を表し；+はEC₅₀ > 500 nMを表し；そして「-」は活性ではないことを表す。

40

50

【表 6 - 1】

化合物 I#	IL2/T細胞 EC ₅₀ (nM)
I-102	++
I-116	+++
I-123	+, -
I-124	++, +++
I-125	+++ , ++, +
I-126	++
I-127	+++
I-128	+
I-134	+
I-135	++
I-136	+++ , ++
I-137	++
I-148	++
I-154	+++
I-160	++
I-170	++
I-176	+++
I-179	++
I-185	-
I-191	-
I-200	++
I-209	++
I-223	++
I-247	+++
I-248	++
I-249	++
I-250	-

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

I-259	+++
I-293	+++
I-314	-
I-315	++
I-323	+
I-354	++
I-359	++
I-366	+++
I-409	+
I-473	++
I-481	+++
I-482	+
I-495	+
I-499	+
I-504	++
I-547	++
I-558	++
I-559	+++
I-560	+++
I-561	++
I-562	++
I-563	++
I-564	+++
I-565	+++
I-566	+++
I-567	+++
I-568	++
I-569	++
I-562	++

10

20

【0491】

30

本発明者らは、本発明のいくつかの実施形態を記載しているが、本発明者らの基本的な実施例は、改変されて、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供してもよいことは明白である。したがって、本発明の範囲は、例として表されている具体的な実施形態によってよりもむしろ、添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであることが理解されよう。

【配列表】

0007377207000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	7/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	9/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/02	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/14 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16 (2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	31/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	31/08 (2006.01)	A 6 1 P	31/06	
A 6 1 P	33/02 (2006.01)	A 6 1 P	31/08	
A 6 1 P	33/06 (2006.01)	A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	31/22 (2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/22	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/506(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/551(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	31/5365(2006.01)	A 6 1 K	31/551	
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/5386(2006.01)	A 6 1 K	31/5365	
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
C 0 7 F	9/6561(2006.01)	A 6 1 K	31/5386	
C 1 2 N	9/12 (2006.01)	C 1 2 N	9/99	Z N A
		C 0 7 F	9/6561	Z C S P
		C 1 2 N	9/12	

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ブライク, マシュー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 5, ブライトン, プレゼンテーション ロード 4
4, アpartment 1

(72)発明者 シャリエ, ジーン-ダミアン

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 ドン, フィジュン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 4, アーリントン, ウッドサイド レーン 1 5 7

(72)発明者 デュラント, スティーブン

イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 イーノ, メレディス スザンヌ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 5, ブライトン, コモンウェルス アベニュー 1

6 4 1, アパートメント 2 2

(72)発明者 エチェバリア イ ハリディ, ゴルカ
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 エバリット, サイモン
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 フレイス, ダミアン
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 ネグテル, ロナルド
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 モシャルキン, イゴール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 8 8 6, ウェストフォード, ベイベリー ロード 2 1

(72)発明者 ノース, キリ
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 ポリシス, フィリポス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 7 6, メルローズ, コンラッド ロード 4 3

(72)発明者 ブリン, ロバート
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 チウ, フィ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 0, アクトン, ロビンウッド ロード 2 0

(72)発明者 ストーク, ピエール-アンリ
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 ツウィン, ヘザー クレア
イギリス国 オーエックス14 4アールダブリュー オックスフォードシャー, アビンドン, ミ
ルトン パーク, ジュビリー アベニュー 8 6-8 8

(72)発明者 シャオ, ユファン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 1, レキシントン, エイムズ アベニュー 1 1

審査官 柴田 昌弘

(56)参考文献 特表2013-515688 (JP, A)
特表2011-529504 (JP, A)
特表2015-509512 (JP, A)
特表2010-513447 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)