

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-531481

(P2020-531481A)

(43) 公表日 令和2年11月5日 (2020.11.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14	4 C O 6 3
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	C S P 4 C O 7 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 6
C O 7 D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14	
C O 7 D 403/14 (2006.01)	C O 7 D 403/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 150 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-509482 (P2020-509482)	(71) 出願人	514095239
(86) (22) 出願日	平成30年8月7日 (2018.8.7)		バイオセリックス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年4月16日 (2020.4.16)		アメリカ合衆国 ニューヨーク 10514, チャパクア, キャビン リッジ
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/045626		ロード 20
(87) 国際公開番号	W02019/040274	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成31年2月28日 (2019.2.28)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	62/550,489	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成29年8月25日 (2017.8.25)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100181674
			弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 エーテル化合物およびその使用

(57) 【要約】

本発明は、タンパク質ホメオスタシスおよび／または細胞-細胞接着を回復するためのタンパク質機能をモジュレートする化合物を提供する。本発明は、サイトカイン媒介性疾患、障害、状態、または応答などのタンパク質媒介性疾患をモジュレートする方法を提供する。これらの化合物の組成物も提供される。タンパク質媒介性疾患、障害、および状態を処置、改善、または予防する方法も提供される。サイトカインの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の本明細書に開示の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法も提供される。

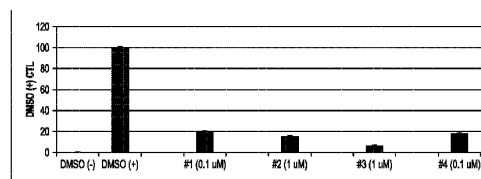


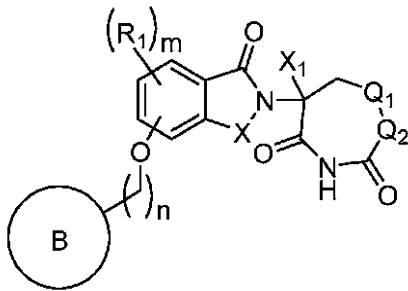
FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 5 9】



(I)

10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q_1 は、 CH_2 、O、 NR_2 、S、または結合であり、

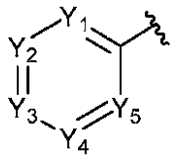
Q_2 は、 CH_2 または結合であり、

X は、 CH_2 または $C=O$ であり、

X_1 は、水素、重水素、メチル、またはフルオロであり、

環 B は、

【化 6 0】



20

であり、

ここで、 Y_1 は、N または CR_{3A} であり、 Y_2 は、N または CR_{3B} であり、 Y_3 は、N または CR_{3C} であり、 Y_4 は、N または CR_{3D} であり、 Y_5 は、N または CR_{3E} であり、

各 R_1 は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換されているかもしくは置換されていない 5 ～ 10 員のヘテロアリール、または $L-Y$ であり、

30

R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

40

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} は、各々独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラールキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラールキル、または $L-Y$ であり、

50

mは、0、1、2、または3であり、

nは、1、2、または3であり、

Lは、 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり、

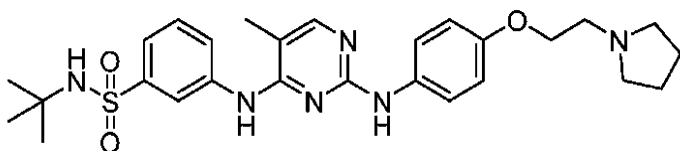
Z_1 および Z_2 は、独立に、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-(CO)NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ から選択され、

各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

tは、1、2、3、4、5、または6であり、

Yは、

【化61】



10

であり、ここで、Yは、Lに結合するように誘導体化され、

ここで、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも1つは、 Y_5 であり、それぞれ R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} であり、

Q_1 が、 CH_2 または結合である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} の1つまたは複数は、水素ではなく、

R_1 が、 $L-Y$ である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、 $L-Y$ ではなく、

Q_2 が、結合である場合、 Q_1 は、結合または CH_2 であり、

Q_1 が、結合であり、 X_1 が、水素またはメチルであり、 Q_2 が、 CH_2 である場合、mは、0ではなく、あるいは

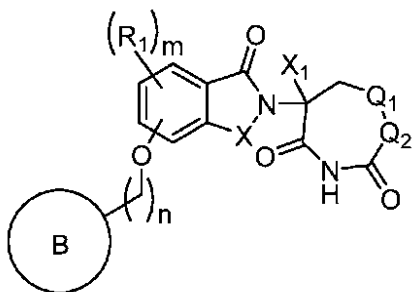
Q_1 が、結合であり、 X_1 が、水素またはメチルであり、 Q_2 が、 CH_2 である場合、 R_1 、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、 $L-Y$ である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項2】

式(I)の化合物：

【化62】



(I)

40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q_1 は、 CH_2 、 O 、 NR_2 、 S 、または結合であり、

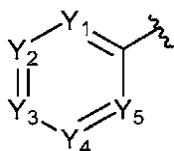
Q_2 は、 CH_2 または結合であり、

Xは、 CH_2 または $C=O$ であり、

X_1 は、水素、重水素、またはフルオロであり、

環Bは、

【化 6 3】



であり、ここで、 Y_1 は、N または CR_{3A} であり、 Y_2 は、N または CR_{3B} であり、 Y_3 は、N または CR_{3C} であり、 Y_4 は、N または CR_{3D} であり、 Y_5 は、N または CR_{3E} であり、

各 R_1 は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換されているかもしくは置換されていない 5 ～ 10 員のヘテロアリール、または $L-Y$ であり、

R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} は、各々独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3 ～ 10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキル、または $L-Y$ であり、

m は、0、1、2、または 3 であり、

n は、1 または 2 であり、

L は、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり、

Z_1 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、

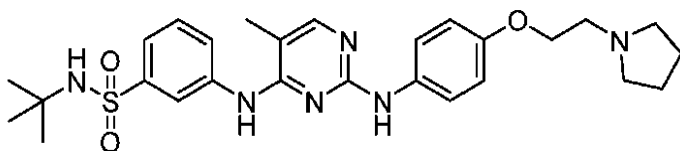
Z_2 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、または $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、

各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

t は、1、2、3、4、5、または 6 であり、

Y は、

【化 6 4】



10

20

30

40

50

であり、ここで、Yは、Lに結合するように誘導体化され、
ここで、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも1つは、 CR_3 であり、

Q_1 が、 CH_2 または結合である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} の1つまたは複数は、水素ではなく、

R_1 が、 $L-Y$ である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、 $L-Y$ ではなく、

Q_1 が、結合である場合、 m は、0ではない、
化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

10

Xが、 CH_2 である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

Xが、 $C=O$ である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

X_1 が、水素である、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

X_1 が、フルオロである、請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

Q_1 が、 NR_2 である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

20

R_2 が、水素である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

R_2 が、置換されているかまたは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

R_2 が、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

R_2 が、アシルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

30

R_2 が、 $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項13】

R_2 が、メチルである、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項14】

Q_1 が、 CH_2 である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項15】

Q_1 が、Oである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

40

Q_1 が、Sである、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

Q_1 が、結合である、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

Q_2 が、 CH_2 である、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項19】

Q_2 が、結合である、請求項1から17のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項20】

n が、1である、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項21】

n が、2である、請求項1から19のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 2 2】

mが、1である、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

mが、2である、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

mが、3である、請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

mが、0である、請求項 1 から 1 8 または 2 0 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物

。

【請求項 2 6】

10

各 R_1 が、独立に、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

各 R_1 が、独立に、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 8】

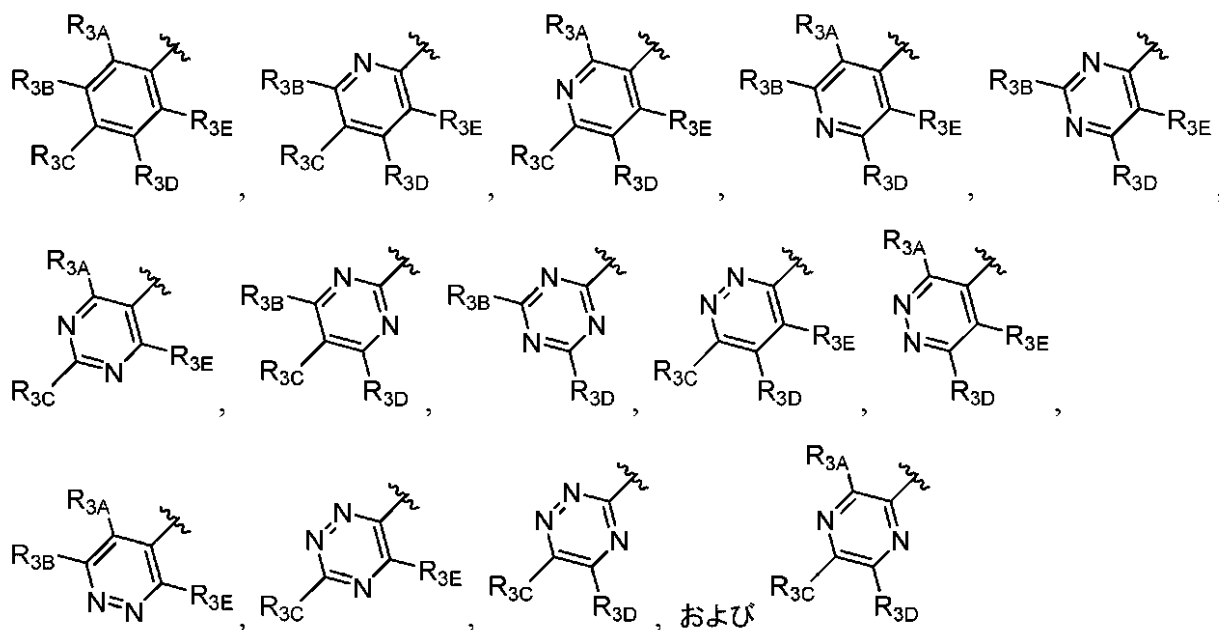
各 R_1 が、独立に、フルオロ、クロロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、置換されていないシクロプロピル、置換されていないシクロブチル、または置換されていないシクロペンチルである、請求項 2 6 から 2 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

環 B が、

【化 6 5】

30



40

から選択される、請求項 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ

50

、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない3～10員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコキシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、または置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキルである、請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項31】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない3～10員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコキシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、または置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキルである、請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項32】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキル、置換されていないアラルキル、または置換されていない5～10員のヘテロアラルキルである、請求項1から29のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項33】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、ハロゲン、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、または置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキルである、請求項1から32のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項34】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つが、ハロゲン、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、または置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキルであり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他が、水素である、請求項1から33のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項35】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つが、フルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、または置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキルであり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} 基のその他が、水素である、請求項1から34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つが

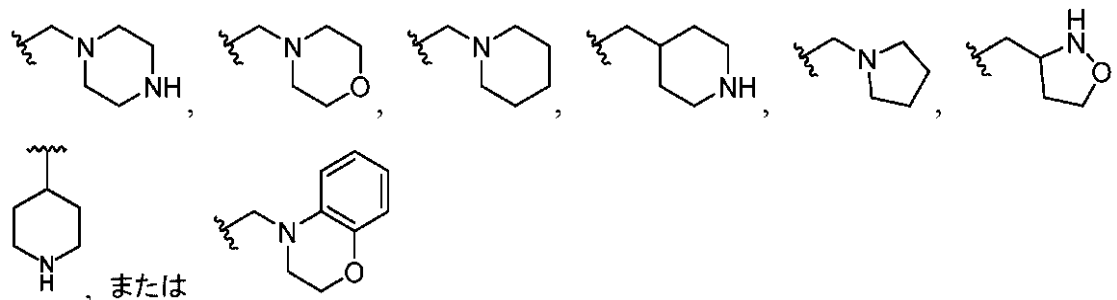
10

20

30

40

【化 6 6】



, または

であり、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} 基のその他が、水素である、請求項 1 から 33 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 37】

1 つの R_1 が、 $L-Y$ である、請求項 1 から 24 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つが、 $L-Y$ である、請求項 1 から 28 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 39】

Y_3 が、 $C-L-Y$ である、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

L が、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ である、請求項 1 から 24 または 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 41】

L が、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ である、請求項 1 から 24 または 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 42】

L が、 $Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ または $-Z_1-(R_4-(NHCO)(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ である、請求項 1 から 24 または 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

L が、 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ である、請求項 1 から 24 または 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 44】

Z_1 が、 $-NH-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

Z_1 が、 $-O-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

Z_1 が、 $-CH_2-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 43 のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 47】

Z_1 が、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、または $-CH_2NH(CO)-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 48】

Z_1 が、 $-CH_2NH-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 49】

Z_1 が、 $-NHCH_2-$ または $-NHCH_2CH_2-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 43 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 50】

Z_2 が、 $-NH-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 51】

Z_2 が、 $-O-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

Z_2 が、 $-CH_2-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 53】

Z_2 が、 $-NH(CO)-$ または $-(CO)NH-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 49 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 54】

Z_2 が、 $-(CO)NH-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 55】

Z_2 が、 $-CH_2NH-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 49 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 56】

Z_2 が、 $-NHCH_2-$ または $-NHCH_2CH_2-$ である、請求項 1 から 24 および 40 から 49 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 57】

各 R_4 が、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキレンである、請求項 1 から 24 および 40 から 56 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 58】

各 R_4 が、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_2$ アルキレンである、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

t が、1である、請求項 1 から 24 および 40 から 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 60】

t が、2である、請求項 1 から 24 および 40 から 58 のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 61】

t が、3である、請求項 1 から 24 および 40 から 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 62】

t が、4である、請求項 1 から 24 および 40 から 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 63】

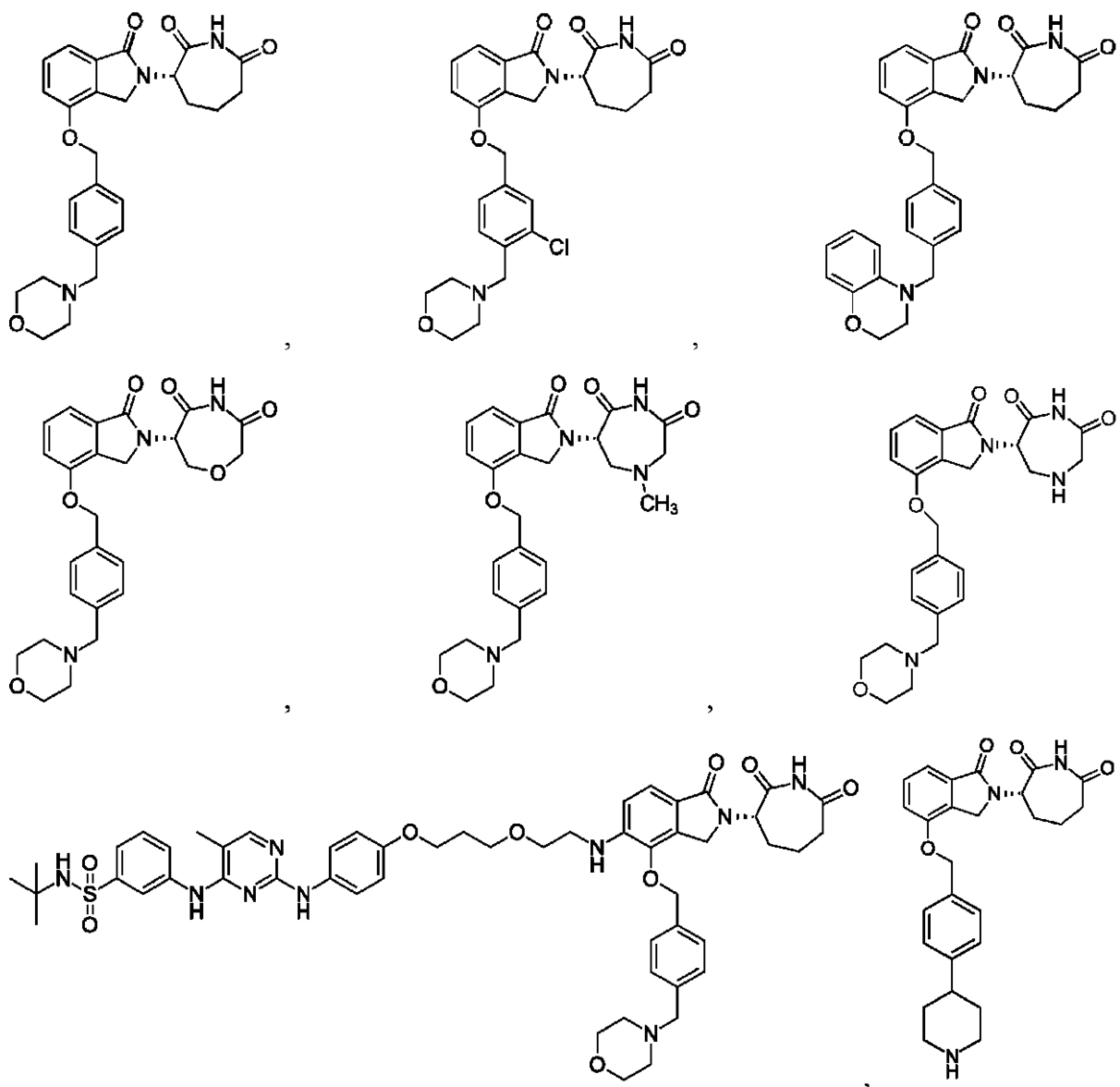
t が、5である、請求項 1 から 24 および 40 から 58 のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 64】

t が、6である、請求項 1 から 24 および 40 から 58 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 65】

【化 6 7】

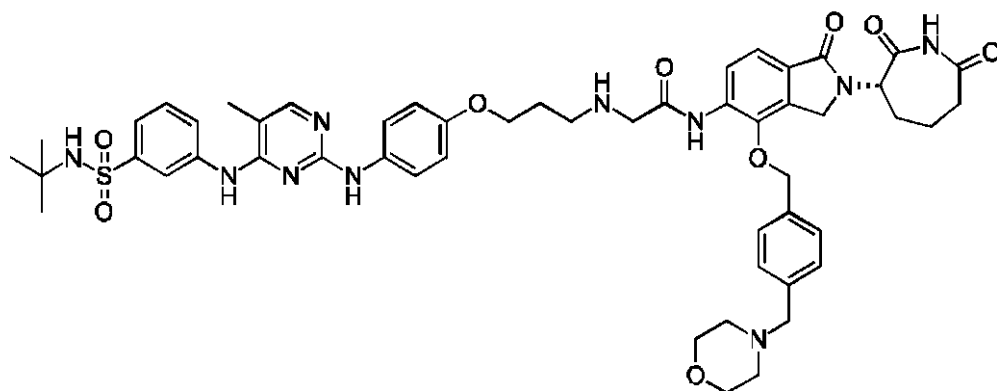


10

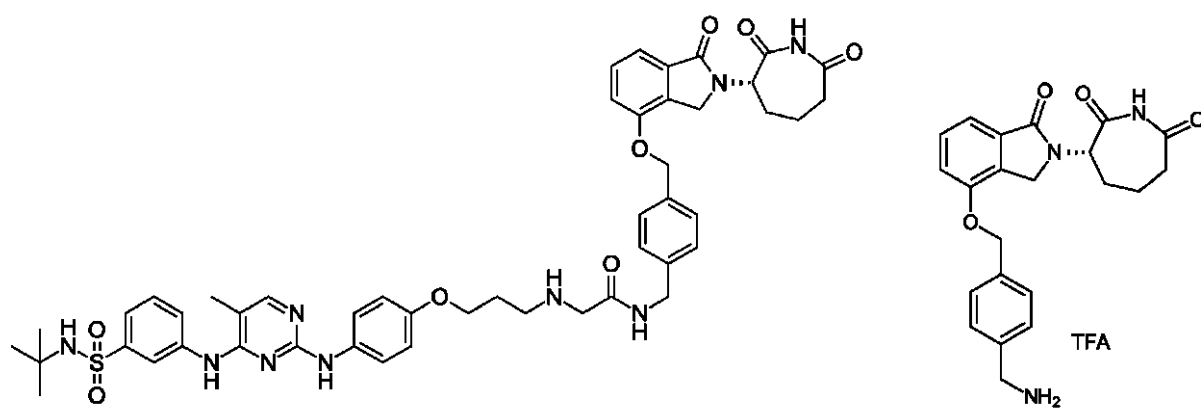
20

30

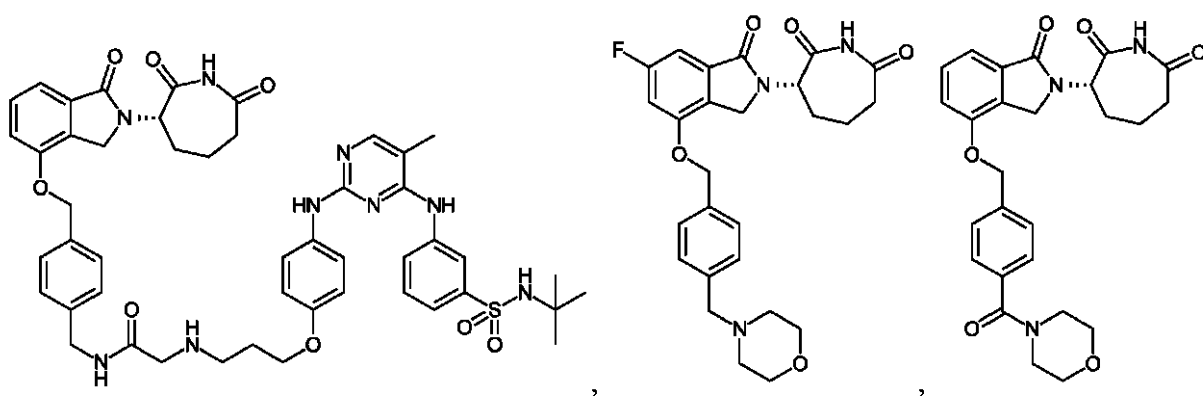
【化 6 8】



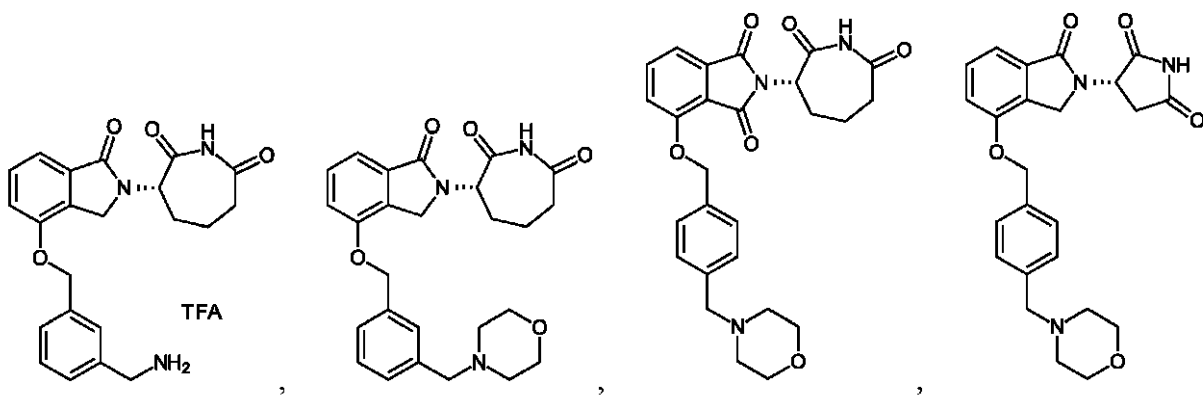
10



20

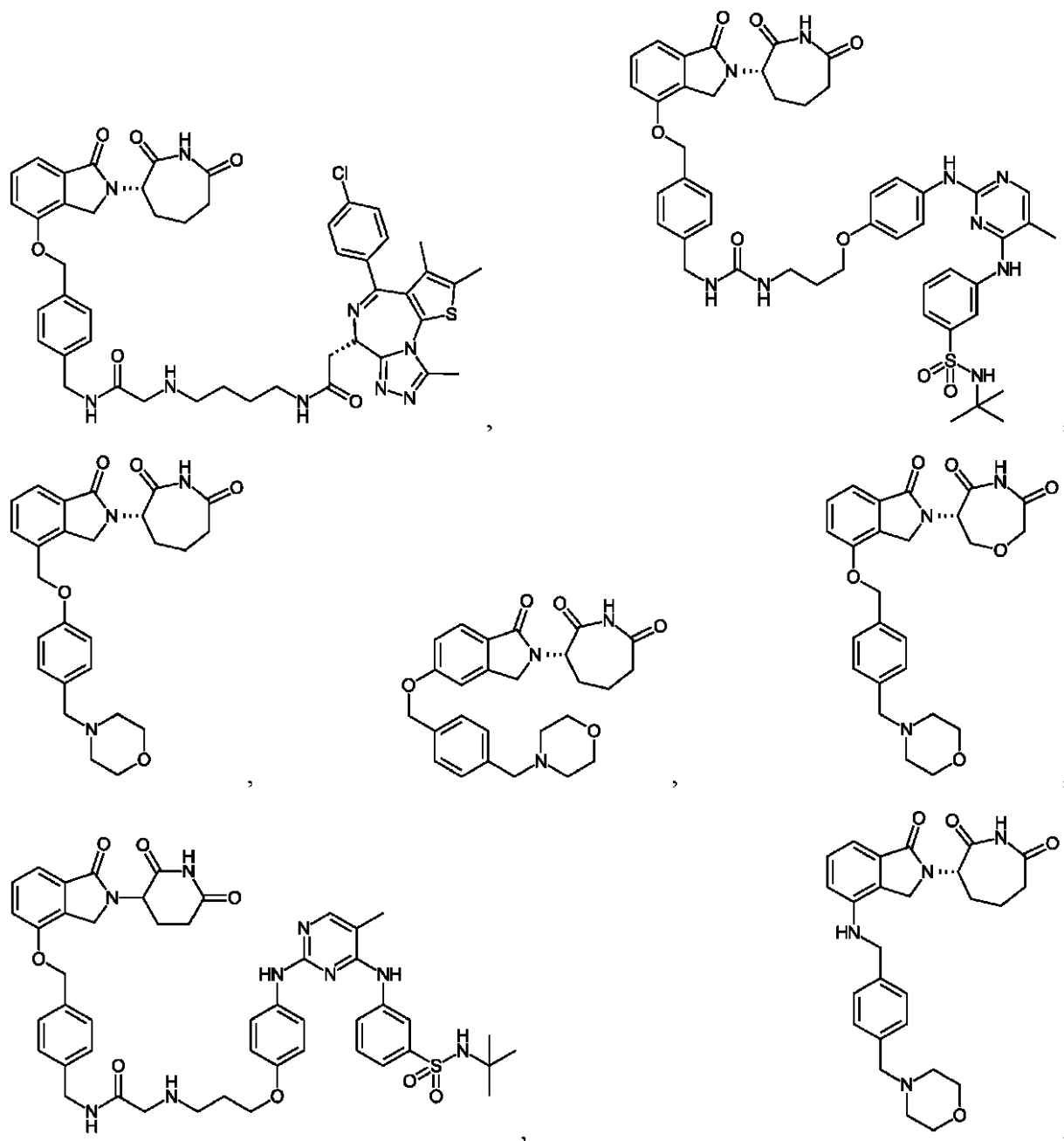


30

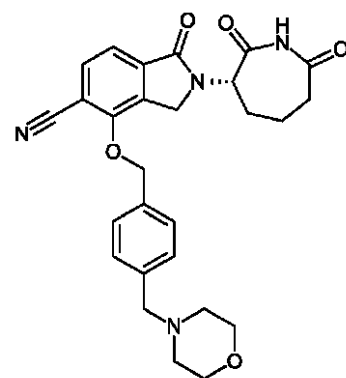
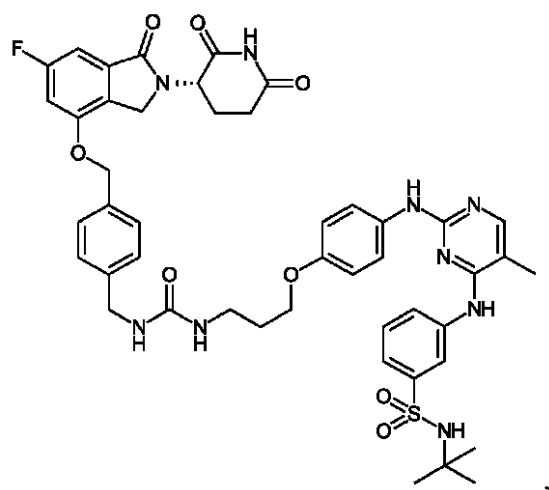


40

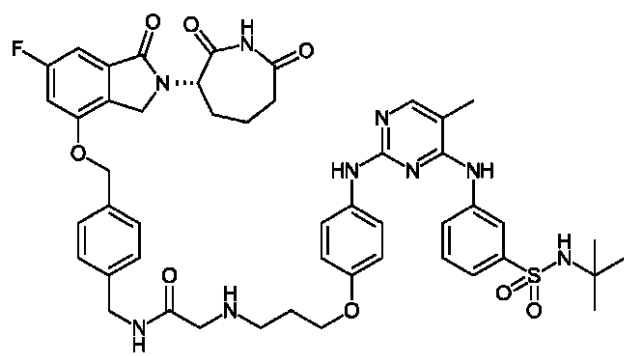
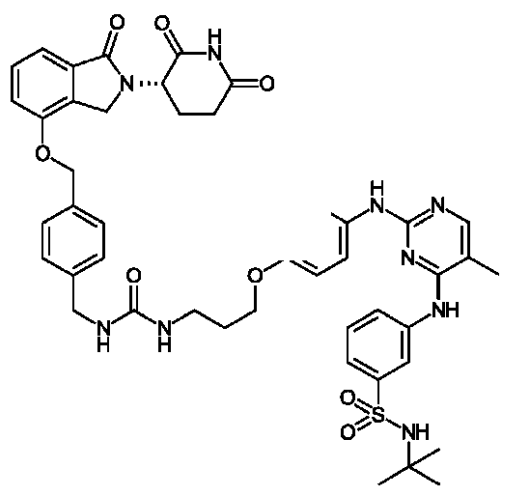
【化 6 9】



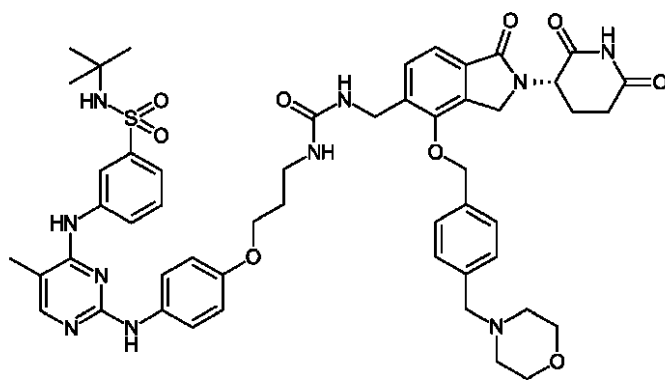
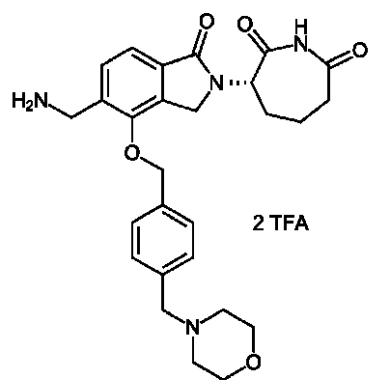
【化 70】



10

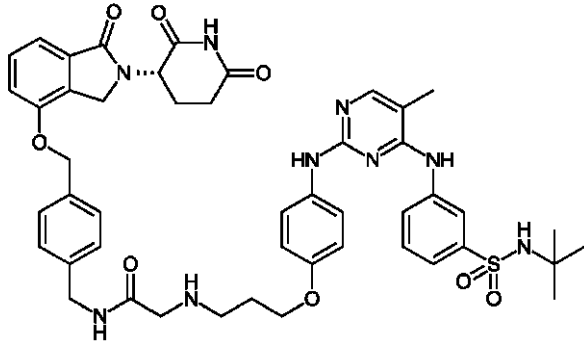


20

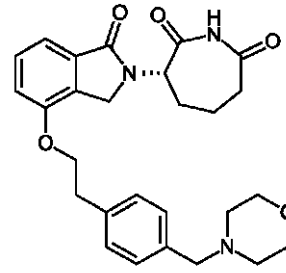
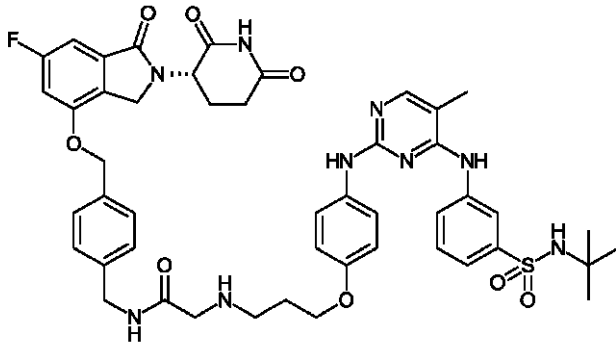


30

【化 7 1】

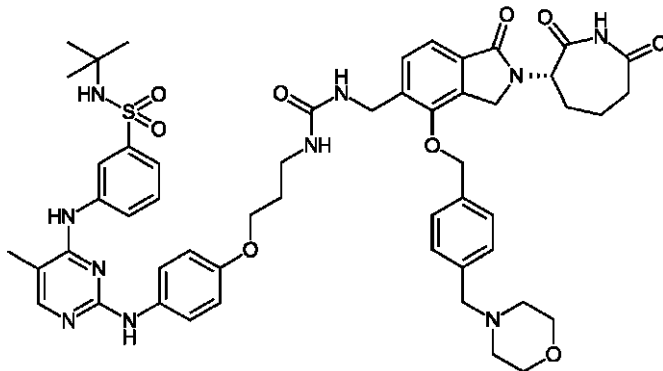


10



および

20



30

から選択される構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物、または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 6 7】

サイトカインの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

40

【請求項 6 8】

前記サイトカインが、IL-1 β 、IL-2、IL-6、および TNF α から選択される、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記サイトカインが、TNF α である、請求項 6 7 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

aiolos の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

50

【請求項 7 1】

i k a r o s の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

【請求項 7 2】

h e l i o s の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

【請求項 7 3】

C K - 1 α の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法。

【請求項 7 4】

前記細胞が、がん細胞である、請求項 6 7 から 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記細胞が、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん細胞、乳がん細胞、前立腺がん細胞、頭頸部がん細胞、膵臓がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、奇形腫細胞、卵巣がん細胞、子宮内膜がん細胞、脳がん細胞、網膜芽細胞腫細胞、白血病細胞、皮膚がん細胞、黒色腫細胞、扁平上皮癌細胞、脂肪肉腫細胞、リンパ腫細胞、多発性骨髄腫細胞、精巣がん細胞、肝臓がん細胞、食道がん細胞、腎癌細胞、アストログリオース細胞、再発性／難治性多発性骨髄腫細胞、および神経芽細胞腫細胞である、請求項 6 7 から 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

被験体において、タンパク質と関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、前記タンパク質は、サイトカイン、a i o l o s、i k a r o s、h e l i o s、C K 1 α 、および上述のもののいずれかの組合せから選択され、前記方法は、治療有効量の請求項 1 から 6 5 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 6 6 に記載の医薬組成物を、前記被験体に投与するステップを含む、方法。

【請求項 7 7】

前記疾患、障害、または状態が、血液悪性腫瘍および固形腫瘍から選択されるがんである、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記疾患、障害、または状態が、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、奇形腫、卵巣がん、子宮内膜がん、脳がん、網膜芽細胞腫、白血病、皮膚がん、黒色腫、扁平上皮癌、脂肪肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、精巣がん、肝臓がん、食道がん、腎癌、アストログリオース、再発性／難治性多発性骨髄腫、および神経芽細胞腫から選択されるがんである、請求項 7 6 から 7 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7 9】

前記疾患、障害、または状態が、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、およびアルツハイマー病から選択される、請求項 7 6 に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記疾患、障害、または状態が、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、および潰瘍性大腸炎から選択される、請求項 7 9 に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記タンパク質が、サイトカインである、請求項 7 6 から 8 0 のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

方法。

【請求項 8 2】

前記タンパク質が、 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 、 $IL-6$ 、および $TNF\alpha$ から選択される、請求項 7 6 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記タンパク質が、 $IL-1\beta$ である、請求項 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記タンパク質が、 $IL-2$ である、請求項 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記タンパク質が、 $IL-6$ である、請求項 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記タンパク質が、 $TNF\alpha$ である、請求項 7 6 から 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記タンパク質が、 $aiolos$ である、請求項 7 6 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記タンパク質が、 $ikaros$ である、請求項 7 6 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記タンパク質が、 $helios$ である、請求項 7 6 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記タンパク質が、 $CK1\alpha$ である、請求項 7 6 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記タンパク質が、 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 、 $IL-6$ 、 $TNF\alpha$ 、 $aiolos$ 、 $ikaros$ 、 $helios$ 、および $CK1\alpha$ のうちの 2 つである、請求項 7 6 から 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記タンパク質が、過剰発現している、請求項 7 6 から 9 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記タンパク質が、野生型である、請求項 7 6 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記タンパク質が、前記タンパク質の変異型である、請求項 7 6 から 9 2 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

任意の優先権出願の参照による組み込み

2017年8月25日出願の米国仮出願第62/550489号を含む、国内または外国優先権の主張が、例えば本願と共に出願されたものとして願書に特定される任意およびすべての出願は、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

背景

分野

10

20

30

40

50

タンパク質機能不全に関連する疾患、障害または状態を処置、予防または診断するための化合物、このような化合物を作製する方法、このような化合物を含む医薬組成物および医薬、ならびにこのような化合物を使用する方法が提供される。

【背景技術】

【0003】

関連技術の説明

タンパク質レベルは、生理的手がかりに応答するように高度に調節される。細胞内で、タンパク質分解の大部分は、ユビキチン-プロテアソーム系（UPS）によって行われる。異常なタンパク質機能および／またはタンパク質不均衡は、多くの病状の特徴である。例えば、炎症促進性および抗炎症性メディエーターまたはサイトカインの適切な均衡を維持するために、免疫系内の非常に重要な細胞内シグナル伝達タンパク質の動的モジュレーションが必要である。一部のサイトカインは、炎症を促進し（炎症促進性サイトカイン）、一方で、他のサイトカインは、炎症促進性サイトカインの活性を抑制する（抗炎症性サイトカイン）。例えば、IL-4、IL-10、およびIL-13は、Bリンパ球の強力な活性化因子であり、抗炎症剤としても作用する。それらは、炎症促進性サイトカイン、例えば、インターロイキン1（IL-1）、インターロイキン6（IL-6）、腫瘍壊死因子アルファ（TNF α ）、およびケモカインの遺伝子を抑制するそれらの能力に起因する、抗炎症性サイトカインである。

【0004】

これらのメディエーターの活性が調節されていないと、深刻な炎症状態の発症がもたらされる恐れがある。例えば、自己免疫疾患は、免疫系細胞（リンパ球、マクロファージ）が、「自己」に対して感作される場合に起こる。リンパ球およびマクロファージは、この系では、通常、制御下にある。しかし、身体自体の組織への系の誤った誘導が、依然として説明のつかない引き金に反応して起こることがある。仮説の1つは、リンパ球は、「自己」を模倣する抗原を認識し、免疫系の様々な構成要素の活性化のカスケードが起こり、最終的に組織破壊に至るというものである。遺伝的素因もまた、自己免疫性障害の原因であると推論されてきた。

【0005】

TNF α 、IL-6およびIL-1は、感染因子および他の細胞ストレスに関連する炎症性応答を媒介する炎症誘発性サイトカインである。これらのサイトカインの過産生は、とりわけ、関節リウマチ（RA）、クローン病、炎症性腸疾患、多発性硬化症、内毒素ショック、骨粗鬆症、アルツハイマー病、うっ血性心不全および乾癬を含めた、多くの炎症性疾患の進行の根底にあると考えられている。

【0006】

臨床試験からの最近のデータにより、関節リウマチ、クローン病、若年性慢性関節炎および乾癬性関節炎を処置するための、サイトカインのタンパク質アンタゴニスト、例えば可溶性TNF α 受容体融合タンパク質（エタネルセプト）またはモノクローナルTNF α 抗体（インフリキシマブ）の使用が支持されている。したがって、TNF α 、IL-6およびIL-1などの炎症誘発性サイトカインを減少させることは、これらの状態において行い得る薬物介入として容認された治療的手法となっている。

【0007】

さらに、IL-2は、現在、腎がんおよび黒色腫患者を処置するためにFDA承認されており、IL-2により持続性の完全寛解が、最大148か月間、達成されている。しかし、血清中のIL-2の半減期の短さにより、治療的レベルを実現するために多量のIL-2が注射される必要がある。全身性IL-2処置の副作用を最小化する多くの試み（例えば、腫瘍への直接的なIL-2導入）がなされてきたが、これにより処置が複雑になりほとんど成功してこなかった。

【0008】

サイトカインの局所送達は、様々な理由のために、全身性送達と比べて魅力がある。それは、傍分泌または自己分泌で、局所的に作用するよう発達したサイトカインの自然生物

10

20

30

40

50

学を利用するものである。局部発現はまた、サイトカインの全身性送達の副作用の多くを劇的に最小化する。したがって、IL-2の局部発現を増加させる化合物および方法は、高用量でIL-2処置するよりも耐容性があると思われ、これにより、IL-2を増加させる戦略の治療的利用性が拡大する。

【0009】

追加の標的には、カゼインキナーゼ1 α (CK1 α)、ならびにジンクフィンガー転写因子であるaiolos、heliosおよびikarosを含む、アポトーシスおよび細胞生存に関与するいくつかの候補遺伝子が含まれる。aiolos、helios、およびikarosは、その発現がリンパ球系に制限されている転写因子である。例えば、aiolosは、Bcl-2プロモーターに結合し、Bcl-2およびBcl-XLタンパク質とも相互作用して、細胞生存を促進する。aiolos発現の上方調節は、例えば、HIV-1感染細胞のアポトーシスを低減し得る。

10

【0010】

同様に、肺および乳がんにおけるaiolosの発現は、患者生存を大幅に低減することが予期される。aiolosは、一連の多くの接着関連遺伝子の発現を低下させて、細胞-細胞攪乱および細胞-マトリックス相互作用を破壊し、転移を促進する。aiolosはまた、ある特定の転移性上皮がんにおける、リンパ球の模倣をエピジェネティックに駆動するものとしても機能することができる。同様に、異常なikarosおよびheliosの発現は、Bcl-XL発現を促進して、造血性悪性腫瘍の発症を駆動し得る。したがって、aiolos、ikaros、および/またはheliosの下方調節は、転移を低減するかまたはなくす可能性がある。

20

【0011】

カゼインキナーゼ1 α (CK1 α)は、 β -カテニン分解複合体の構成成分およびWntシグナル経路の非常に重要な調節物質であり、その消失は、Wntおよびp53活性化の両方を誘発する。Schitteck and Sinnberg, Mol. Cancer. 2014, 13, 231、Cheong and Virshup, J. Biochem. Cell Biol. 2011, 43, 465-469、Elyada et al., Nature 2011, 470, 409-413。CK1 α は、 β -カテニンをリン酸化し、それがその後、GSK-3 β によってさらにリン酸化される。これによって、 β -カテニンが不安定化され、そのタンパク質がユビキチン化およびプロテオソーム (proteosomal) 分解のためにマークを付けられる。したがって、CK1 α は、Wnt経路のための分子スイッチとして機能する。Amit et al., Genes Dev. 2002, 16, 1066-1076。CK1 α は、胚発生にとって非常に重要であり、p53と少なくとも部分的に協同する、組織発達およびDNA損傷に対する応答において重要な役割を果たしている。Elyada et al., Nature 2011, 470, 409-413、Schneider et al., Cancer Cell 2014, 26, 509-520。Levine and Oren, Nat. Rev. Cancer 2009, 9, 749-758。

30

【0012】

実際、CK1 α は、p53もリン酸化し、それによってMDM2 (p53インヒビター) への結合が阻害され、転写機構とp53の結合相互作用が安定化される。Huart, et al., J. Biol. Chem. 2009, 284, 32384-32394。したがって、CK1 α 活性の阻害によって、p53の細胞レベルが増大する。

40

疾患のタンパク質を駆動するものを攪乱するための1つの機序は、これらのタンパク質の細胞濃度を低減することである。例えば、細胞タンパク質のタンパク質分解の調節は、正常な細胞機能に必須である。特異的疾患関連タンパク質を標的化することによってこのプロセスをハイジャックすることは、疾患の処置のための新規機序となる。タンパク質分解の不可逆的性質によって、このタンパク質は、一方向性プロセスを制御するための調節スイッチとして働くのに十分に適している。例えば、Ikarosは、IL-2発現の転写抑制因子である。したがって、Ikarosタンパク質レベルが低減されると、活性化T細胞におけるIL-2の発現が増強される。IL-2の治療は、現在、全身性エリテマトーデス (lupus erythematosus) (SLE)、創傷治癒、および免疫腫瘍の処置を含めた幅広い臨床的適応について評価中である。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Schitteck and Sinnberg, Mol. Cancer. 2014, 13, 231

【非特許文献2】Cheong and Virshup, J. Biochem. Cell Biol. 2011, 43, 46
5-469

【非特許文献3】Elyada et al., Nature 2011, 470, 409-413

【非特許文献4】Amit et al., Genes Dev. 2002, 16, 1066-1076

【非特許文献5】Schneider et al., Cancer Cell 2014, 26, 509-520

【非特許文献6】Levine and Oren, Nat. Rev. Cancer 2009, 9, 749-758

10

【非特許文献7】Huart, et al., J. Biol. Chem. 2009, 284, 32384-32394

【発明の概要】

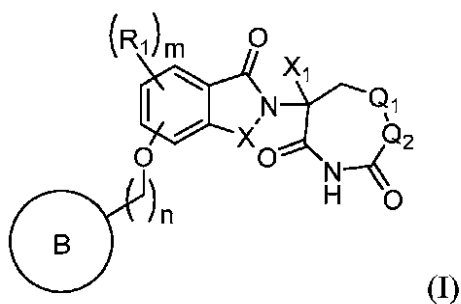
【課題を解決するための手段】

【0014】

発明の概要

一部の実施形態は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【化1】



20

【0015】

一部の実施形態では、Q₁は、CH₂、O、NR₂、S、または結合であり得る。

【0016】

一部の実施形態では、Q₂は、CH₂または結合であり得る。

30

【0017】

一部の実施形態では、Xは、CH₂またはC=Oであり得る。

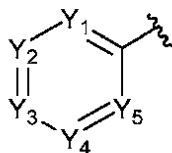
【0018】

一部の実施形態では、X₁は、水素、重水素、メチル、またはフルオロであり得る。

【0019】

一部の実施形態では、環Bは、

【化2】



40

であり得、

ここで、Y₁は、NまたはCR_{3A}であり、Y₂は、NまたはCR_{3B}であり、Y₃は、NまたはCR_{3C}であり、Y₄は、NまたはCR_{3D}であり、そしてY₅は、NまたはCR_{3E}である。

【0020】

一部の実施形態では、各R₁は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換され

50

ていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $3 \sim 10$ 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換されているかもしくは置換されていない $5 \sim 10$ 員のヘテロアリール、または $L-Y$ であり得る。

【0021】

一部の実施形態では、 R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。

10

【0022】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} の各々は、独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $3 \sim 10$ 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキル、または $L-Y$ であり得る。

20

【0023】

一部の実施形態では、 m は、0、1、2、または3であり得る。

【0024】

一部の実施形態では、 n は、1、2、3、または4であり得る。一部の実施形態では、 n は、1または2であり得る。

【0025】

一部の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。

30

【0026】

一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-CH_2NH(CO)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-(CO)NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり得る。

【0027】

一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-(CO)NHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ であり得る。

40

【0028】

一部の実施形態では、各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり得る。

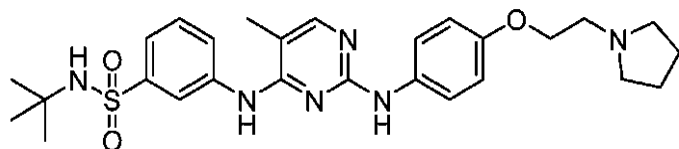
【0029】

一部の実施形態では、 t は、1、2、3、4、5、または6であり得る。

【0030】

一部の実施形態では、 Y は、

【化 3】



であり得、ここで、Yは、Lに結合するように誘導体化され得る。

【0031】

一部の実施形態では、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも1つは、炭素であり得る（それぞれ R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つに結合しており、例えば、 CR_{3A} 、 CR_{3B} 、 CR_{3C} 、 CR_{3D} 、および／または CR_{3E} ）。

10

【0032】

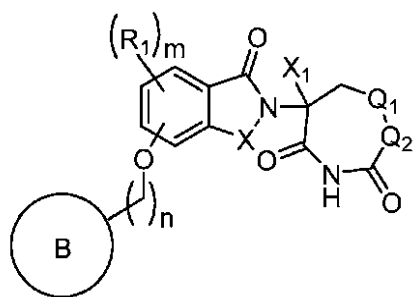
一部の実施形態では、 Q_1 が、 CH_2 または結合であり得る場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、水素であり得ない。他の実施形態では、 R_1 が、 $L-Y$ であり得る場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、 $L-Y$ であり得ない。さらに他の実施形態では、 Q_1 が、結合である場合、 m は、0ではない。一部の実施形態では、 Q_1 が結合である場合、 R_1 は、 $L-Y$ である。一部の実施形態では、 Q_1 が、結合であり、 X_1 が、水素またはメチルであり、 Q_2 が、 CH_2 である場合、 m は、0ではない。他の実施形態では、 Q_1 が、結合であり得、 X_1 が、水素またはメチルであり得、 Q_2 が、 CH_2 であり得る場合、 R_1 、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、 $L-Y$ である。一部の実施形態では、 Q_2 が、結合であり得る場合、 Q_1 は、結合または CH_2 であり得る。

20

【0033】

一部の実施形態は、式（I）の化合物：

【化 4】



(I)

30

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Q_1 は、 CH_2 、O、 NR_2 、S、または結合であり、

Q_2 は、 CH_2 または結合であり、

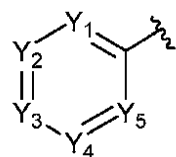
Xは、 CH_2 または $C=O$ であり、

X_1 は、水素、重水素、またはフルオロであり、

環Bは、

40

【化 5】



であり、ここで、 Y_1 は、Nまたは CR_{3A} であり、 Y_2 は、Nまたは CR_{3B} であり、 Y_3 は、Nまたは CR_{3C} であり、 Y_4 は、Nまたは CR_{3D} であり、 Y_5 は、Nまたは CR_{3E} であり、

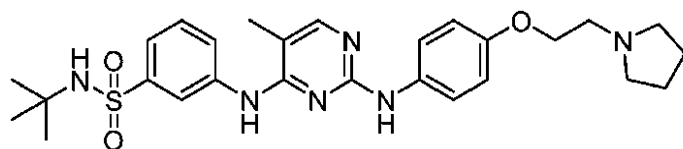
50

各 R_1 は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換されているかもしくは置換されていない 5～10 員のヘテロアリール、または $L-Y$ であり、

R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} は、各々独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキル、または $L-Y$ であり、 m は、0、1、2、または 3 であり、 n は、1、2、または 3 であり、 L は、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり、 Z_1 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、 $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH(CO)-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、 Z_2 は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH(CO)-$ 、または $-(CO)NH-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、または $-NHCH_2CH_2-$ であり、各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、 t は、1、2、3、4、5、または 6 であり、 Y は、

【化 6】



であり、ここで、 Y は、 L に結合するように誘導体化され、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、および Y_5 のうちの少なくとも 1 つは、それぞれ R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} であり、 Q_1 が、 CH_2 または結合である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、または R_{3E} の 1 つまたは複数は、水素ではなく、 R_1 が、 $L-Y$ である場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、 $L-Y$ ではなく、 Q_1 が、結合である場合、 m は、0 ではない。

【0034】

一部の実施形態では、 X は、 CH_2 であり得る。一部の実施形態では、 X は、 $C=O$ であり得る。

【0035】

一部の実施形態では、 X_1 は、水素であり得る。他の実施形態では、 X_1 は、重水素であり得る。さらに他の実施形態では、 X_1 は、メチルであり得る。一部の実施形態では、 X_1 は、フルオロであり得る。

【0036】

一部の実施形態では、 Q_1 は、 NR_2 であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、水素であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、置換されているかまたは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、アシルであり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、 $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、メチルであり得る。

【0037】

一部の実施形態では、 Q_1 は、 CH_2 であり得る。一部の実施形態では、 Q_1 は、 O であり得る。一部の実施形態では、 Q_1 は、 S であり得る。一部の実施形態では、 Q_1 は、結合であり得る。一部の実施形態では、 Q_1 が、結合である場合、 m は、 0 ではない。一部の実施形態では、 Q_2 は、 CH_2 であり得る。一部の実施形態では、 Q_2 は、結合であり得る。一部の実施形態では、 Q_2 が、結合であり得る場合、 Q_1 は、結合または CH_2 であり得る。

【0038】

一部の実施形態では、 n は、 1 であり得る。一部の実施形態では、 n は、 2 であり得る。一部の実施形態では、 n は、 3 であり得る。一部の実施形態では、 m は、 1 であり得る。一部の実施形態では、 m は、 2 であり得る。一部の実施形態では、 m は、 3 であり得る。一部の実施形態では、 m は、 0 であり得る。

【0039】

一部の実施形態では、各 R_1 は、独立に、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、各 R_1 は、独立に、ハロゲン、置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、または置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。

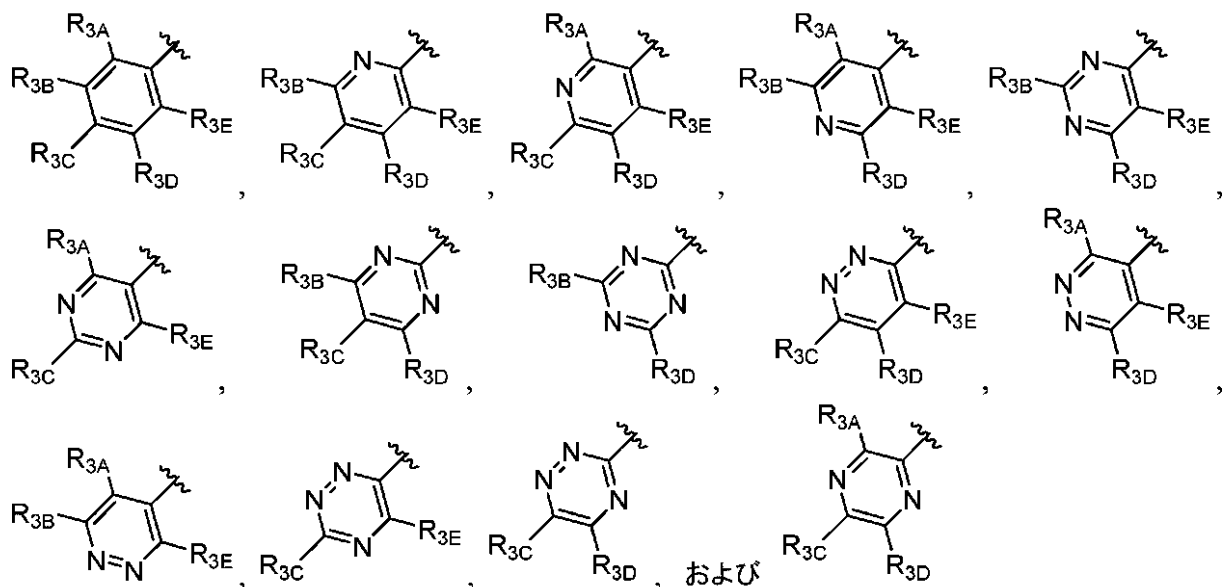
【0040】

一部の実施形態では、各 R_1 は、独立に、フルオロ、クロロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH(CH_3)_2$ であり得る。

【0041】

一部の実施形態では、環 B は、

【化7】



から選択され得る。

【0042】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれは、独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない3～10員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、または置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキルであり得る。

10

【0043】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれは、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない3～10員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラルキル、または置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラルキルであり得る。

20

【0044】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれが、独立に、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキル、置換されていないアラルキル、または置換されていない5～10員のヘテロアラルキルであり得る。

30

【0045】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、または置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキルであり得る。

【0046】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、ハロゲン、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、または置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキルであり得、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他は、水素である。

40

【0047】

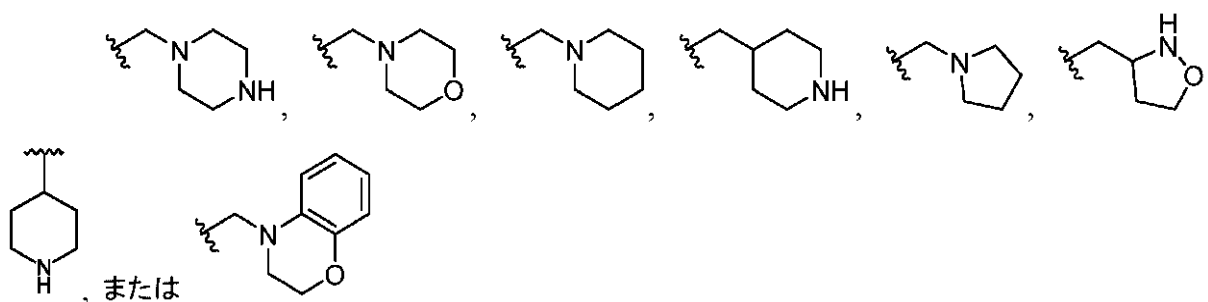
一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、フルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、または置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキルであり得、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他が、水素である。

【0048】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは

50

【化 8】



10

であり得、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他は、水素である。

【0049】

一部の実施形態では、1つの R_1 は、 $L-Y$ であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、 $L-Y$ であり得る。一部の実施形態では、 Y_3 は、 $C-L-Y$ であり得る。

【0050】

一部の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ であり得る。他の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。他の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。

20

【0051】

一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-CH_2NH(CO)-$ であり得る。他の実施形態では、 Z_1 は、 $-NH-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_1 は、 $-O-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-CH_2-$ であり得る。他の実施形態では、 Z_1 は、 $-NH(CO)-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_1 は、 $-CH_2NH-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-NHCH_2-$ であり得る。他の実施形態では、 Z_1 は、 $-(CO)NH-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_1 は、 $-NHCH_2CH_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-(CO)NHCH_2-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_1 は、 $-CH_2CH_2NH-$ であり得る。

30

【0052】

一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-NH-$ であり得る。他の実施形態では、 Z_2 は、 $-O-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_2 は、 $-CH_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-NH(CO)-$ であり得る。他の実施形態では、 Z_2 は、 $-(CO)NH-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_2 は、 $-CH_2NH-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-NHCH_2-$ であり得る。他の実施形態では、 Z_2 は、 $-(CO)NH-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_2 は、 $-NHCH_2CH_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-(CO)NHCH_2-$ であり得る。他の実施形態では、 Z_2 は、 $-CH_2CH_2NH-$ であり得る。さらに他の実施形態では、 Z_2 は、 $-CH_2NH(CO)-$ であり得る。

40

【0053】

一部の実施形態では、各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキレンであり得る。一部の実施形態では、各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_2$ アルキレンであり得る。

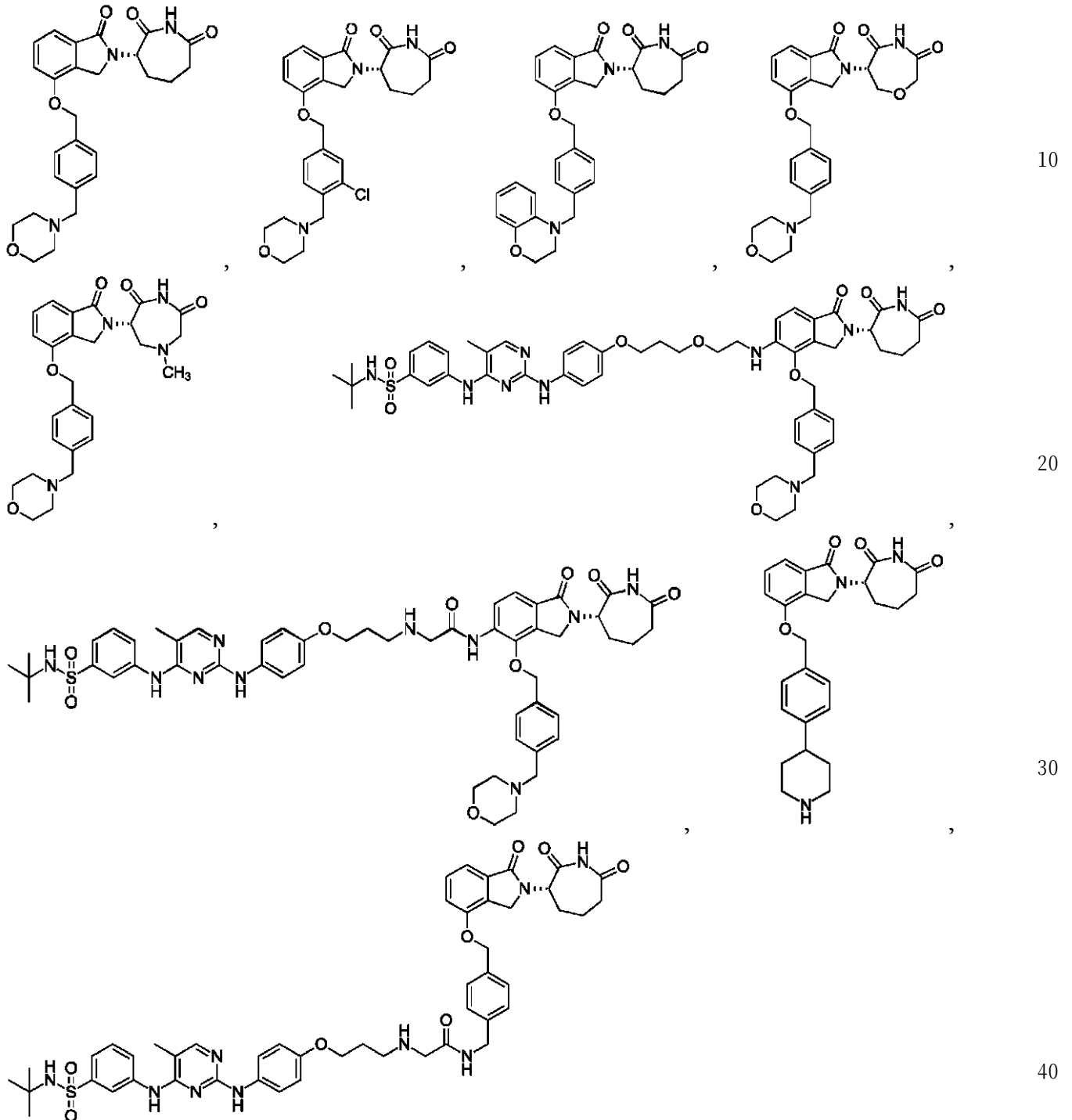
【0054】

一部の実施形態では、 t は、1であり得る。一部の実施形態では、 t は、2であり得る。一部の実施形態では、 t は、3であり得る。一部の実施形態では、 t は、4であり得る。一部の実施形態では、 t は、5であり得る。一部の実施形態では、 t は、6であり得る。

50

【0055】

一部の実施形態では、式（I）の化合物は、
【化9】



または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【0056】

一部の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。

【0057】

一部の実施形態は、サイトカインの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。他の実施形態は、サイトカインの活性を阻害するための、式（I）の化合物また

は上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。さらに他の実施形態は、サイトカインの活性を阻害するための医薬を製造するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。一部の実施形態では、サイトカインは、IL-1 β 、IL-2、IL-6、およびTNF α から選択される。一部の実施形態では、サイトカインは、TNF α である。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【0058】

一部の実施形態は、aiolosの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。他の実施形態は、aiolosの活性を阻害するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。さらに他の実施形態は、aiolosの活性を阻害するための医薬を製造するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【0059】

一部の実施形態は、ikarosの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。他の実施形態は、ikarosの活性を阻害するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。さらに他の実施形態は、ikarosの活性を阻害するための医薬を製造するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【0060】

一部の実施形態は、heliosの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。他の実施形態は、heliosの活性を阻害するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。さらに他の実施形態は、heliosの活性を阻害するための医薬を製造するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【0061】

一部の実施形態は、CK-1 α の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。他の実施形態は、CK-1 α の活性を阻害するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。さらに他の実施形態は、CK-1 α の活性を阻害するための医薬を製造するための、式 (I) の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩

の使用であって、細胞を、有効量の式（I）の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、使用を提供する。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【0062】

一部の実施形態では、細胞は、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん細胞、乳がん細胞、前立腺がん細胞、頭頸部がん細胞、膵臓がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、奇形腫細胞、卵巣がん細胞、子宮内膜がん細胞、脳がん細胞、網膜芽細胞腫細胞、白血病細胞、皮膚がん細胞、黒色腫細胞、扁平上皮癌細胞、脂肪肉腫細胞、リンパ腫細胞、多発性骨髄腫細胞、精巣がん細胞、肝臓がん細胞、食道がん細胞、腎癌細胞、アストログリオース細胞、再発性／難治性多発性骨髄腫細胞、または神経芽細胞腫細胞である。

10

【0063】

一部の実施形態は、被験体において、タンパク質と関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、該タンパク質は、サイトカイン、a i o l o s、i k a r o s、h e l i o s、C K 1 α、および上述のもののいずれかの組合せから選択され、該方法は、治療有効量の式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または式（I）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、被験体に投与するステップを含む、方法を提供する。他の実施形態は、サイトカイン、a i o l o s、i k a r o s、h e l i o s、C K 1 α、および上述のもののいずれかの組合せから選択されるタンパク質と関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防するための、式（I）の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用を提供する。さらに他の実施形態は、サイトカイン、a i o l o s、i k a r o s、h e l i o s、C K 1 α、および上述のもののいずれかの組合せから選択されるタンパク質と関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防するための医薬を製造するための、式（I）の化合物または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩の使用を提供する。

20

【0064】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、血液悪性腫瘍および固形腫瘍から選択されるがんである。一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、奇形腫、卵巣がん、子宮内膜がん、脳がん、網膜芽細胞腫、白血病、皮膚がん、黒色腫、扁平上皮癌、脂肪肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、精巣がん、肝臓がん、食道がん、腎癌、アストログリオース、再発性／難治性多発性骨髄腫、および神経芽細胞腫から選択されるがんである。

30

【0065】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、およびアルツハイマー病から選択される。一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、および潰瘍性大腸炎から選択される。

40

【0066】

一部の実施形態では、タンパク質は、サイトカインである。一部の実施形態では、サイトカインは、I L - 1 β、I L - 2、I L - 6、およびT N F αから選択される。一部の実施形態では、サイトカインは、T N F αである。一部の実施形態では、タンパク質は、a i o l o sである。一部の実施形態では、タンパク質は、i k a r o sである。一部の実施形態では、タンパク質は、h e l i o sである。一部の実施形態では、タンパク質は、C K 1 αである。

【0067】

実施形態の特色のいずれも、本明細書において特定された、すべての実施形態に適用可能である。さらに、実施形態の特色のいずれも、多少なりとも、本明細書に記載されてい

50

る他の実施形態と部分的にまたは全体的に独立して組合せ可能であり、例えば、1つ、2つもしくは3つ、またはそれ超の実施形態が、全体でまたは部分的に組合せ可能であり得る。さらに、実施形態の特色のいずれも、他の実施形態に対して必要に応じて行われ得る。方法のいかなる実施形態も、化合物の別の実施形態を含むことができ、化合物のいかなる実施形態も、別の実施形態の方法を実施するよう構成することができる。

【図面の簡単な説明】

【0068】

【図1】図1は、96ウェルプレート中にプレート培養し、化合物により1時間前処理し、次いで100 ng/mLのLPSで18～24時間誘発させた末梢血単核細胞（PBMC）におけるIL-1-βに対する活性を表す。培地中のサイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照ウェルは、DMSOにより処理した。化合物活性は、LPS誘発活性の百分率として測定する。

10

【0069】

【図2】図2は、96ウェルプレート中にプレート培養し、化合物により1時間前処理し、次いで100 ng/mLのLPSで18～24時間誘発させた末梢血単核細胞（PBMC）におけるIL-6に対する活性を表す。サイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照ウェルは、DMSOにより処理した。化合物活性は、LPS誘発活性の百分率として測定した。

【0070】

【図3】図3は、96ウェルプレート中にプレート培養し、化合物により1時間前処理し、次いで100 ng/mLのLPSで18～24時間誘発させた末梢血単核細胞（PBMC）におけるTNFαに対する活性を表す。培地中のサイトカインは、Mesoscaleプロトコールに従って測定した。陰性対照ウェルは、DMSOにより処理した。化合物活性は、LPS誘発活性の百分率として測定する。

20

【0071】

【図4】図4は、PBMCにおける、抗CD3誘発性IL-2分泌を表す。96ウェルプレートに、PBS中の1 μg/mLの抗CD3（OKT-3）抗体を、4℃で一晩コーティングした。およそ550,000個のPBMCを各ウェルに添加し、続いて、DMSOのみ（対照）または化合物1を添加した。DMSOで刺激した対照からの倍率差として、24時間後に誘発を測定した。

30

【0072】

【図5】図5Aは、対照（DMSOのみ）、または表示濃度の化合物1により処理したジャーカット細胞に由来するウエスタンブロットを表す。細胞を、RIPA緩衝液（Pierce）を使用して溶解させ、抗カゼインキナーゼ1アルファ（CK1-α）および抗β-アクチン抗体を使用してウエスタンブロットを行った。図5Bは、対照（DMSOのみ）、または表示濃度の化合物1、2、3もしくは4により処理したジャーカット細胞に由来するウエスタンブロットを表す。細胞を、RIPA緩衝液（Pierce）を使用して溶解させ、抗ikarosおよび抗β-アクチン抗体を使用してウエスタンブロットを行った。

40

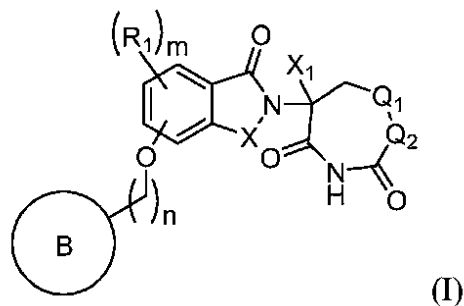
【発明を実施するための形態】

【0073】

詳細な説明

一部の実施形態は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【化 1 0】



10

【0 0 7 4】

一部の実施形態では、 Q_1 は、 CH_2 、 O 、 NR_2 、 S 、または結合であり得る。一部の実施形態では、 Q_1 が、結合である場合、 m は、 0 ではない。一部の実施形態では、 Q_2 は、 CH_2 または結合であり得る。一部の実施形態では、 Q_2 が、結合であり得る場合、 Q_1 は、結合または CH_2 であり得る。

【0 0 7 5】

一部の実施形態では、 X は、 CH_2 または $C=O$ であり得る。一部の実施形態では、 X は、 CH_2 であり得る。一部の実施形態では、 X は、 $C=O$ であり得る。

【0 0 7 6】

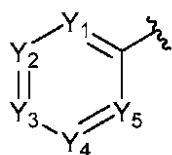
一部の実施形態では、 X_1 は、水素、重水素、メチル、またはフルオロであり得る。一部の実施形態では、 X_1 は、水素であり得る。他の実施形態では、 X_1 は、フルオロであり得る。さらに他の実施形態では、 X_1 は、メチルであり得る。一部の実施形態では、 X_1 は、重水素であり得る。

20

【0 0 7 7】

一部の実施形態では、環 B は、

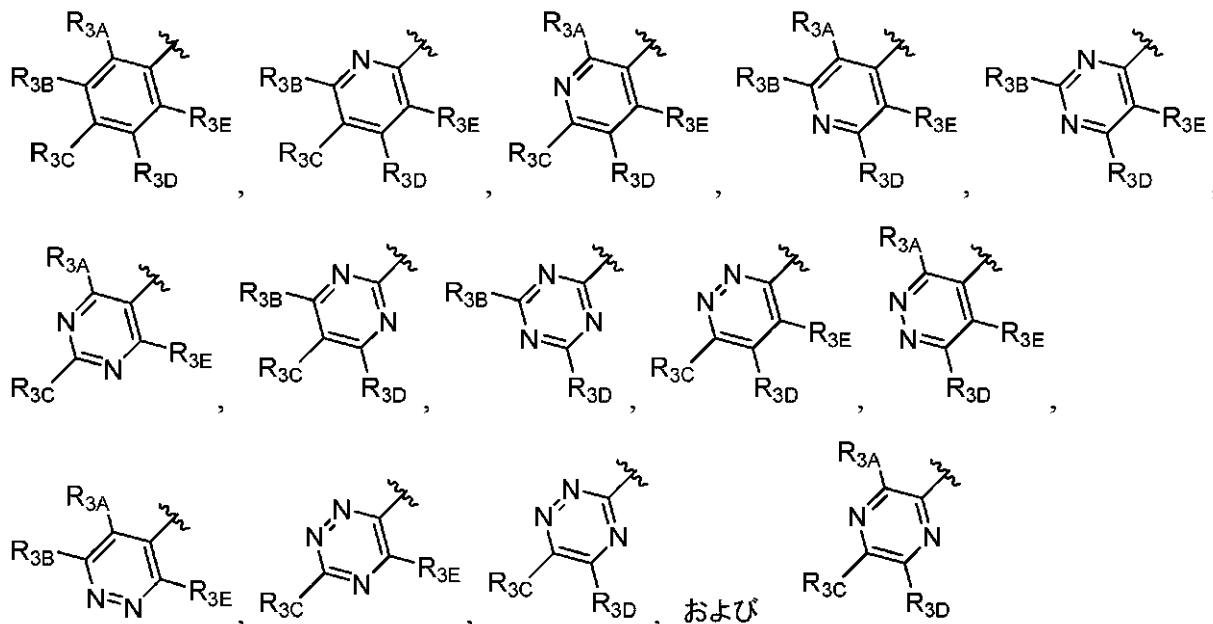
【化 1 1】



30

であり得、ここで、 Y_1 は、 N または CR_{3A} であり、 Y_2 は、 N または CR_{3B} であり、 Y_3 は、 N または CR_{3C} であり、 Y_4 は、 N または CR_{3D} であり、 Y_5 は、 N または CR_{3E} である。一部の実施形態では、環 B は、

【化 1 2】



10

から選択され得る。一部の実施形態では、環 B は、フェニル基である。他の実施形態では、環 B は、ピリジル基、例えば 2-ピリジル、3-ピリジル、または 4-ピリジル基である。

20

【0078】

一部の実施形態では、m は、0、1、2、または 3 であり得る。一部の実施形態では、m は、1 である。一部の実施形態では、m は、2 である。一部の実施形態では、m は、3 である。

【0079】

一部の実施形態では、各 R₁ は、独立に、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない C₁~C₆ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない C₁~C₆ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない C₂~C₆ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない C₃~C₈ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない 3~10 員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていない C₆~C₁₀ アリール、置換されているかもしくは置換されていない 5~10 員のヘテロアリール、または L-Y であり得る。一部の実施形態では、R₁ は、重水素であり得る。一部の実施形態では、R₁ は、ヒドロキシルであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、ハロゲン、例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、ニトロであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、置換アミノ、例えば、(C₁~C₆ アルキル) アミノ、(3~10 員のヘテロシクリル) アミノまたは (C₆~C₁₀ アリール) アミノであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、置換されていないアミノであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、置換 C₁~C₆ アルキルであり得、これは、置換されていない C₁~C₆ ハロアルキル、例えば、ハロメチル、ハロエチル、ハロ-n-プロピル、ハロイソプロピル、ハロ-n-ブチル、ハロイソブチル、ハロ-sec-ブチル、ハロ-t-ブチル、ハロベンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはハロヘキシル（直鎖または分枝鎖状）である。一部の実施形態では、R₁ は、置換されていない C₁~C₆ フルオロアルキルであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、置換されていない C₁~C₆ クロロアルキルであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、フッ素および塩素の両方を含む置換されていない C₁~C₆ ハロアルキルであり得る。一部の実施形態では、R₁ は、置換されているかまたは置換されていない C₁~C₆ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（

30

40

50

直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペントキシ(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキソキシ(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されているかまたは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシル(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシル(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されているかまたは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、イソブチレン、 sec -ブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシレン(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されているかまたは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、イソブチレン、 sec -ブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシレン(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されているかまたは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えば、 $C_3 \sim C_8$ 単環式シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋、縮合もしくはスピロ二環式シクロアルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない $C_3 \sim C_8$ C_8 シクロアルキル、例えば、 $C_3 \sim C_8$ 単環式シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋、縮合もしくはスピロ二環式シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、オクタヒドロペンタレン、デカヒドロナフタレン、ビスクロ[4.2.0]オクタン、およびビスクロ[3.1.1]ヘプタンであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されているかまたは置換されていない3~10員のヘテロシクリル、例えば、3~8員の単環式ヘテロシクリル、6~8員の架橋、縮合もしくはスピロ二環式ヘテロシクリル、または3~8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない3~10員のヘテロシクリル、例えば、3~8員の単環式ヘテロシクリル、6~8員の架橋、縮合もしくはスピロ二環式ヘテロシクリル、または3~8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されているかまたは置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、例えば、フェニルまたはナフチルであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない $C_6 \sim C_{10}$ アリール、例えば、フェニルまたはナフチルであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されているかまたは置換されていない5~10員のヘテロアリール、例えば、1つまたは2つの窒素原子を有する、5員のヘテロアリール、6員のヘテロアリール、10員のヘテロアリール、または5~10員のヘテロアリールであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない5~10員のヘテロアリール、例えば、1つまたは2つの窒素原子を有する、5員のヘテロアリール、6員のヘテロアリール、10員のヘテロアリール、または5~10員のヘテロアリールであり得る。一部の実施形態では、 R_1 は、 $L-Y$ 、例えば、

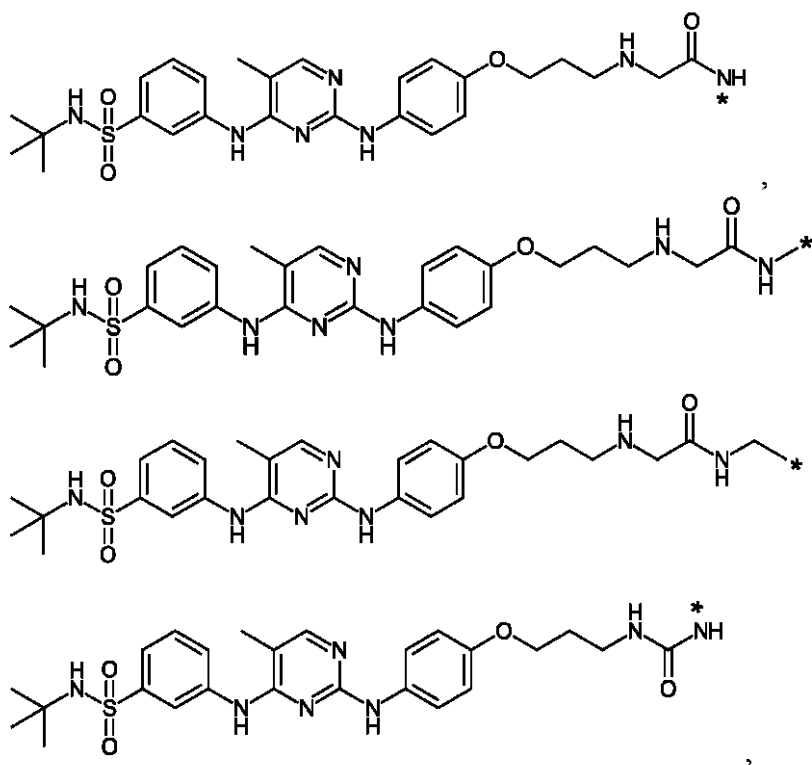
10

20

30

40

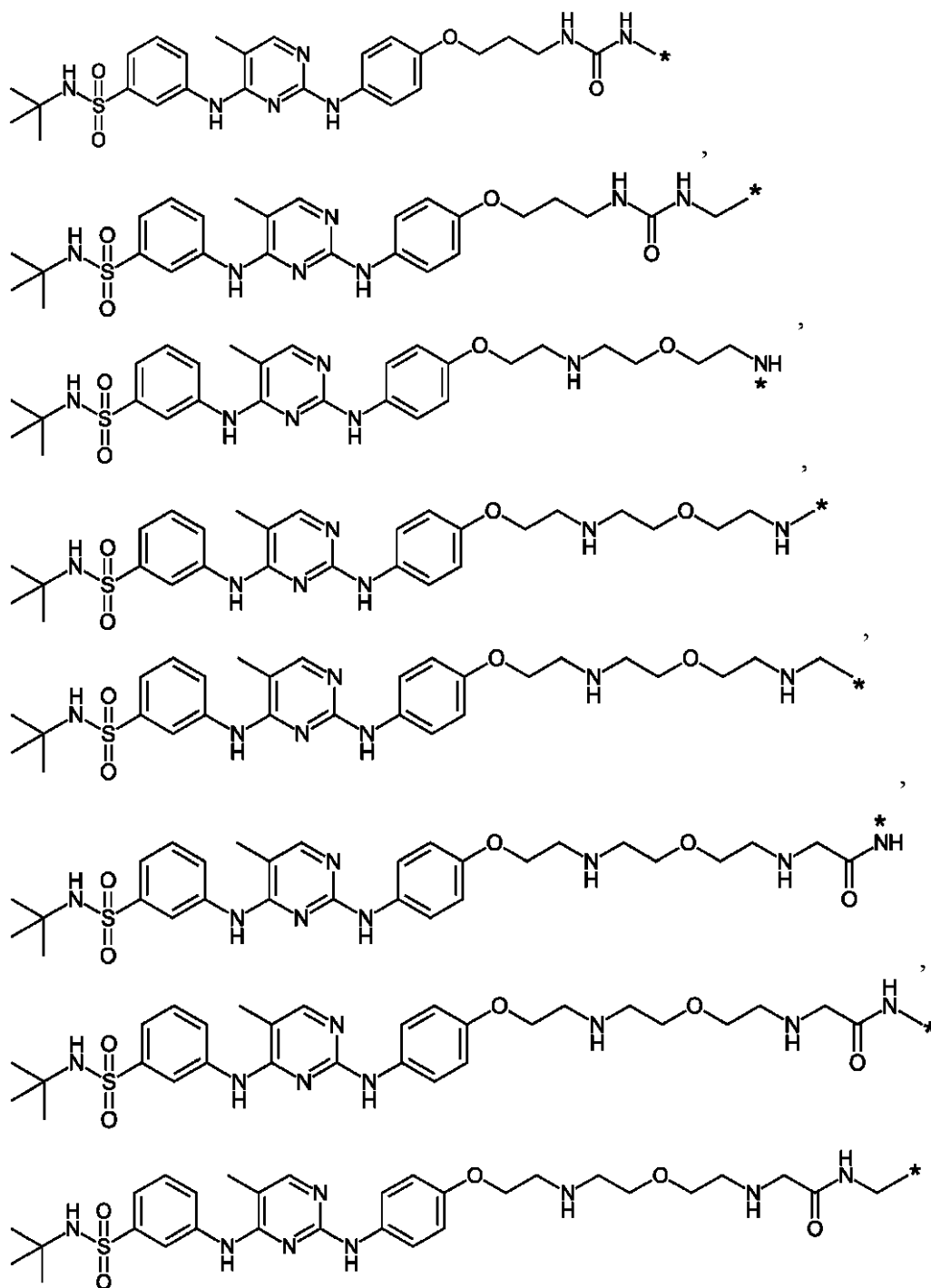
【化 1 3】



10

20

【化 1 4】



10

20

30

, または

40

50

であり得、ここで、「*」は、L-Y部分と分子の残りの連結点を表す。一部の実施形態では、 R_1 が、L-Yであり得る場合、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれも、L-Yであり得ない。

【0080】

一部の実施形態では、 R_2 は、水素、重水素、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アシル、または $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、水素であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、重水素であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、置換されているかまたは置換されていない $C_1 \sim C_6$ 、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖

状)であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ 、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、 t -ブチル、ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシル(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、置換されているかまたは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシレン(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシレン(直鎖または分枝鎖状)であり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、アシル、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル、例えば、アセチル(エタン-1-オン)、プロパン-1-オン、または3-メチルブタン-1-オンであり得る。一部の実施形態では、 R_2 は、 $-(SO_2)-C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、 $-(SO_2)-$ メチル、 $-(SO_2)-$ エチル、 $-(SO_2)-$ n -プロピル、 $-(SO_2)-$ イソプロピル、 $-(SO_2)-$ n -ブチル、 $-(SO_2)-$ イソブチル、 $-(SO_2)-$ sec-ブチル、 $-(SO_2)-$ t -ブチル、 $-(SO_2)-$ ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、または $-(SO_2)-$ ヘキシル(直鎖または分枝鎖状)であり得る。

10

【0081】

一部の実施形態では、 n は、1、2、または3であり得る。一部の実施形態では、 n は、1または2であり得る。一部の実施形態では、 n は、1であり得る。一部の実施形態では、 n は、2であり得る。

20

【0082】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれは、独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換されているかもしくは置換されていない3~10員のヘテロシクリル、置換されているかもしくは置換されていないアルコキシアルキル、置換されているかもしくは置換されていないシクロアルキルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル、置換されているかもしくは置換されていないアラールキル、置換されているかもしくは置換されていないヘテロアラールキル、または $L-Y$ であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、水素であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、重水素であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、ヒドロキシルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、ハロゲン、例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、ニトロであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換アミノ、例えば、($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、(3~10員のヘテロシクリル)アミノまたは($C_6 \sim C_{10}$ アリール)アミノであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換されていないアミノであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得、これは、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、例えば、ハロメチル、ハロエチル、ハロ- n -プロピル、ハロイソプロピル、ハロ- n -ブチル、ハロイソブチル、ハロ-sec-ブチル、ハロ- t -ブチル、ハロペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはハロヘキシル(直鎖または分枝鎖状)である。一部の

30

40

50

実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数
は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数
は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ クロロアルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数
は、フッ素および塩素の両方を含む置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数
は、置換されているかまたは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペン
トキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状）であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数
は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 t -
ブトキシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状）であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} の
うちの1つまたは複数は、置換されているかまたは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖ま
たは分枝鎖状）であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、
メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖
状）であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換されているかまたは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケ
ニル、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、イソブチレン、 sec -ブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン（直鎖または分枝鎖状）、
またはヘキシレン（直鎖または分枝鎖状）であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換されていない C_2
 $\sim C_6$ アルケニル、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、イソブチレン、 sec -ブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン（直鎖または分枝鎖
状）、またはヘキシレン（直鎖または分枝鎖状）であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換され
ているかまたは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えば、 $C_3 \sim C_8$ 単環式シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋、縮合もしくはスピロ二環式シクロアルキルであり
得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えば、 $C_3 \sim C_8$ 単環
式シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋、縮合もしくはスピロ二環式シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチ
ル、シクロオクチル、オクタヒドロペンタレン、デカヒドロナフタレン、ビシクロ[4.2.0]オクタン、およびビシクロ[3.1.1]ヘプタンであり得る。一部の実施形態
では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数は、置換されているかまたは置換されていない3～10員のヘテロシクリル、例えば、3～8員の
単環式ヘテロシクリル、6～8員の架橋、縮合もしくはスピロ二環式ヘテロシクリル、または3～8員の窒素含有ヘテロシクリルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数
は、置換されていない3～10員のヘテロシクリル、例えば、3～8員の単環式ヘテロシクリル、6～8員の架橋、縮合もしくはスピロ二環式ヘテロシクリル、または3～8員の窒素含有ヘテロシクリルであ
り得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つまたは複数
は、置換されているかまたは置換されていないアルコキシアルキル、例えば、本明細書に記載のとおり
の $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび本明細書に記載のとおり
の C

10

20

30

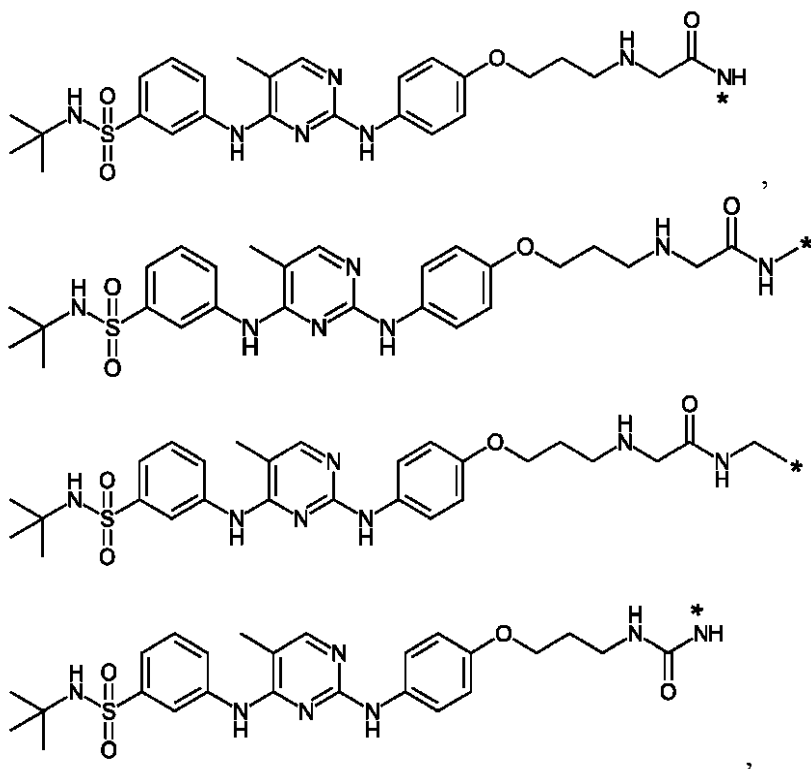
40

50

$C_1 \sim C_4$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されていないアルコキシアルキル、例えば、本明細書に記載のとおり $C_1 \sim C_4$ アルコキシおよび本明細書に記載のとおり $C_1 \sim C_4$ アルキル、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、またはエトキシプロピルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されているかまたは置換されていないシクロアルキルアルキル、例えば、本明細書に記載のとおり $C_3 \sim C_8$ 単環式シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋、縮合もしくはスピロ二環式シクロアルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されていないシクロアルキルアルキル、例えば、本明細書に記載のとおり $C_3 \sim C_8$ 単環式シクロアルキルまたは $C_6 \sim C_8$ 架橋、縮合もしくはスピロ二環式シクロアルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルエチル、またはシクロヘキシルエチルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されているかまたは置換されていないヘテロシクリルアルキル、例えば、本明細書に記載のとおり $3 \sim 8$ 員の単環式ヘテロシクリル、 $6 \sim 8$ 員の架橋、縮合もしくはスピロ二環式ヘテロシクリル、または $3 \sim 8$ 員の窒素含有ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されていないヘテロシクリルアルキル、例えば、本明細書に記載のとおり $3 \sim 8$ 員の単環式ヘテロシクリル、 $6 \sim 8$ 員の架橋、縮合もしくはスピロ二環式ヘテロシクリル、または $3 \sim 8$ 員の窒素含有ヘテロシクリル、および $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、ピロリジニルメチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、また

はモルホリノメチルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されているかまたは置換されていないアラルキル、例えば、本明細書に記載のとおり $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニルまたはナフチル）および $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されていないアラルキル、例えば、本明細書に記載のとおり $C_6 \sim C_{10}$ アリール（例えば、フェニルまたはナフチル）および $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、ベンジルまたはフェネチルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されているかまたは置換されていないヘテロアラルキル、例えば、本明細書に記載のとおり 1 つまたは 2 つの窒素原子を有する、 5 員のヘテロアリール、 6 員のヘテロアリール、 10 員のヘテロアリール、または $5 \sim 10$ 員のヘテロアリール、および $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つまたは複数は、置換されていないヘテロアラルキル、例えば、本明細書に記載のとおり 1 つまたは 2 つの窒素原子を有する、 5 員のヘテロアリール、 6 員のヘテロアリール、 10 員のヘテロアリール、または $5 \sim 10$ 員のヘテロアリール、および $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、ピリジニルメチル、ピリミジニルメチル、またはイミダゾロメチルであり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの 1 つは、 $L-Y$ 、例えば、

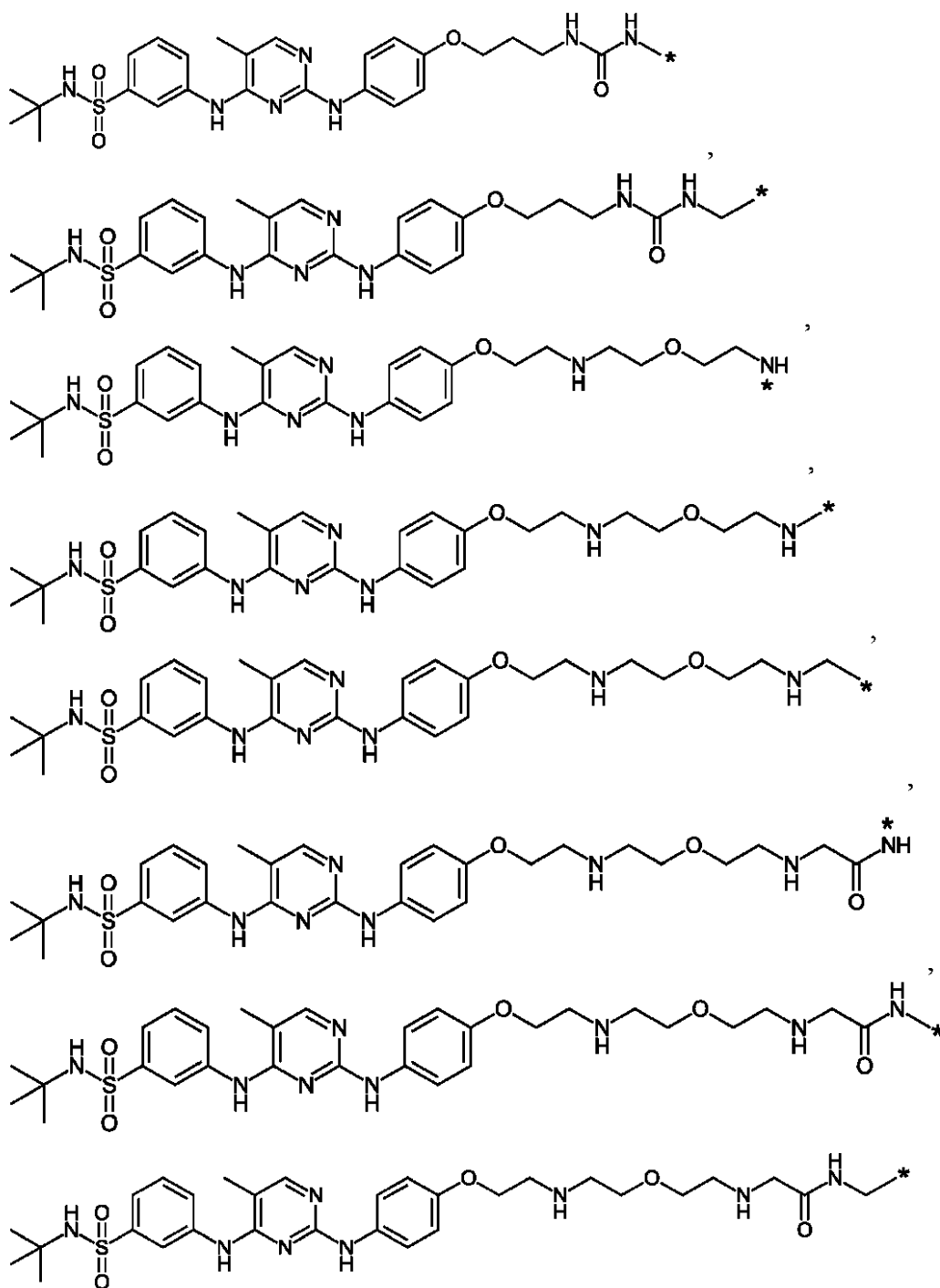
【化 1 5】



10

20

【化 1 6】



10

20

30

40

50

であり得、ここで、「*」は、L-Y部分と分子の残りの連結点を表す。

【0083】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のいずれか1つが、L-Yであり得る場合、 R_1 は、L-Yであり得ない。一部の実施形態では、 R_{3A} は、水素であり得ない。一部の実施形態では、 R_{3B} は、水素であり得ない。一部の実施形態では、 R_{3C} は、水素であり得ない。一部の実施形態では、 R_{3D} は、水素であり得ない。一部の実施形態では、 R_{3E} は、水素であり得ない。

【0084】

一部の実施形態では、Lは、 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ 、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ 、または $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり得

る。一部の実施形態では、Lは、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。他の実施形態では、Lは、 $-Z_1-(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。さらに他の実施形態では、Lは、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。一部の実施形態では、Lは、 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。他の実施形態では、Lは、 $-Z_1-(R_4)_t-Z_2-$ であり得る。さらに他の実施形態では、Lは、 $-Z_1-(R_4-(NHC(O)NH)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。

【0085】

一部の実施形態では、各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、 t -ブチレン、ペンチレン（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシレン（直鎖または分枝鎖状）であり得る。一部の実施形態では、各 R_4 基は、同じである。一部の実施形態では、各 R_4 基は、異なる。

【0086】

一部の実施形態では、 t は、1、2、3、4、5、または6であり得る。一部の実施形態では、 t は、1であり得る。一部の実施形態では、 t は、2であり得る。一部の実施形態では、 t は、3であり得る。一部の実施形態では、 t は、4であり得る。一部の実施形態では、 t は、5であり得る。一部の実施形態では、 t は、6であり得る。

【0087】

Lの一部の実施形態は、以下の表Aに示される。

【表A-1】

表A

L	Z_1	Z_2	t
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2NH(CO)-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-NH-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-O-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-NH(CO)-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2NH-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-NHCH_2-$	$-NH-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-CH_2NH(CO)-$	$-O-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-NH-$	$-O-$	1
$-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$	$-O-$	$-O-$	1

【表 A - 2】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1

10

20

30

40

【表 A - 3】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -O-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1

10

20

30

40

【表 A - 4】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ (R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1

10

20

30

40

【表 A - 5】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -NH-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1

10

20

30

40

【表 A - 6】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHCO)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1

10

20

30

40

【表 A - 7】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1

10

20

30

40

【表 A - 8】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(CONH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1

10

20

30

40

【表 A - 9】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1

10

20

30

40

【表 A - 10】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-O-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NH(CO)-	1

10

20

30

40

【表 A - 1 1】

L	Z ₁	Z ₂	t
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NH(CO)-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-(CO)NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-CH ₂ NH-	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-O-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ -	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NH(CO)-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-CH ₂ NH-	-NHCH ₂ -	1
-Z ₁ -(R ₄ -(NHC(O)NH)-R ₄) _t -Z ₂ -	-NHCH ₂ -	-NHCH ₂ -	1

10

20

30

【0088】

表 A の一部の実施形態では、各 R₄ は、独立に、C₁ ~ C₄ アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン、n-ブチレン、イソブチレン、または sec-ブチレンであり得る。表 A の一部の実施形態では、各 R₄ は、メチレンである。表 A の一部の実施形態では、各 R₄ は、エチレンである。表 A の一部の実施形態では、各 R₄ は、n-プロピレンである。表 A の一部の実施形態では、各 R₄ は、n-ブチレンである。表 A の一部の実施形態では、各 R₄ は、同じであり得る。表 A の一部の実施形態では、各 R₄ は、異なり得る。例えば、一つの R₄ は、メチレンであり得、他方の R₄ は、エチレンであり得るか、一つの R₄ は、メチレンであり得、他方の R₄ は、n-プロピレンであり得るか、一つの R₄ は、メチレンであり得、他方の R₄ は、n-ブチレンであり得るか、一つの R₄ は、エチレンであり得、他方の R₄ は、n-プロピレンであり得るか、または一つの R₄ は、エチレンであり得、他方の R₄ は、n-ブチレンであり得る。

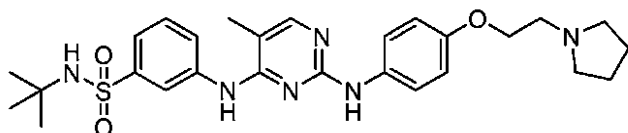
40

50

【0089】

一部の実施形態では、Yは、

【化17】

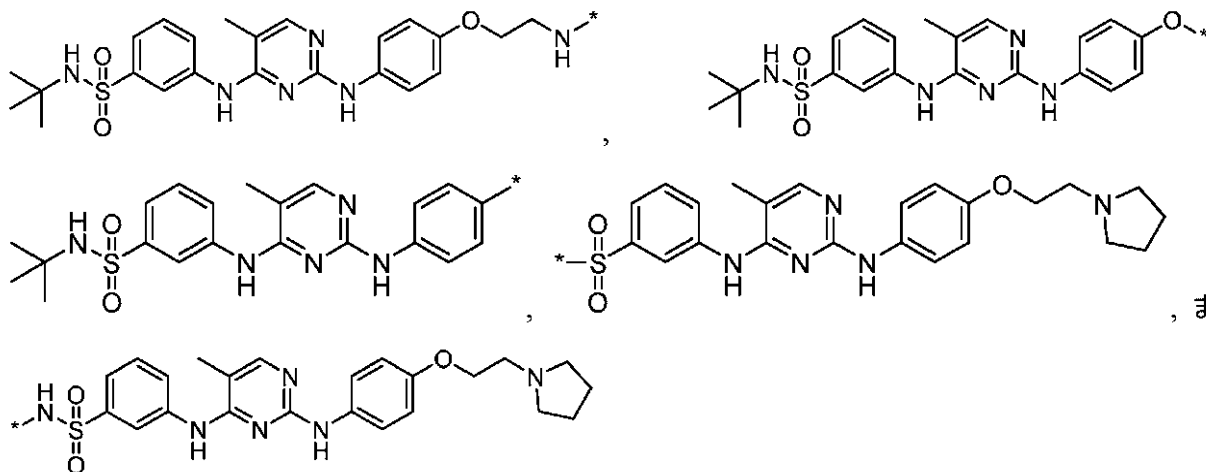


であり得、ここで、Yは、Lに結合するように誘導体化され得る。本明細書で使用する場合、句「Yは、Lに結合するように誘導体化される」は、当業者によって理解され得ると

10

おりに使用される。例えば、Yが、Lに結合するように誘導体化される場合、Yは、

【化18】



20

、または

であり得、ここで、*は、L基との結合点を表す。

【0090】

一部の実施形態では、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、およびY₅のうちの少なくとも1つは、炭素である（例えば、CR_{3A}、CR_{3B}、CR_{3C}、CR_{3D}、および／またはCR_{3E}）。一部の実施形態では、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、およびY₅の1つは、炭素である。一部の実施形態では、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、およびY₅の2つは、炭素である。一部の実施形態では、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、およびY₅の3つは、炭素である。一部の実施形態では、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、およびY₅の4つは、炭素である。一部の実施形態では、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、およびY₅の5つすべては、炭素である。

30

【0091】

一部の実施形態では、Q₁が、CH₂である場合、R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}、およびR_{3E}のうちの1つまたは複数は、水素であり得ない。一部の実施形態では、Q₁が、結合である場合、R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}、およびR_{3E}のうちの1つまたは複数は、水素であり得ない。一部の実施形態では、R₁が、L-Yである場合、R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}、およびR_{3E}のいずれも、L-Yであり得ない。一部の実施形態では、Q₁が、結合であり、X₁が、水素またはメチルであり、Q₂が、CH₂である場合、R₁、R_{3A}、R_{3B}、R_{3C}、R_{3D}、およびR_{3E}のうちの1つは、L-Yである。一部の実施形態では、Q₂が、結合であり得る場合、Q₁は、結合またはCH₂であり得る。

40

【0092】

一部の実施形態では、各R₁は、独立に、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ）、置換されているかもしくは置換されていないアミノ（例えば、-NH₂、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、フェニルアミノ、またはベンジルアミノ）、置換されていないC₁～C₆ハロアルキル（例えば、-CF₃、-CH

50

F_2 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2CF_3$ ）、置換されているか
 もしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロ
 ポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブト
 キシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状））、
 または置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチ
 ル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、
t-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状）
 ）であり得る。一部の実施形態では、各 R_1 は、独立に、ハロゲン（例えば、フルオロ、
 クロロ、またはプロモ）、置換されていないアミノ、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアル
 キル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロ
 ポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブト
 キシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状））、
 または置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、
 イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル（直
 鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状））であり得る。

10

【0093】

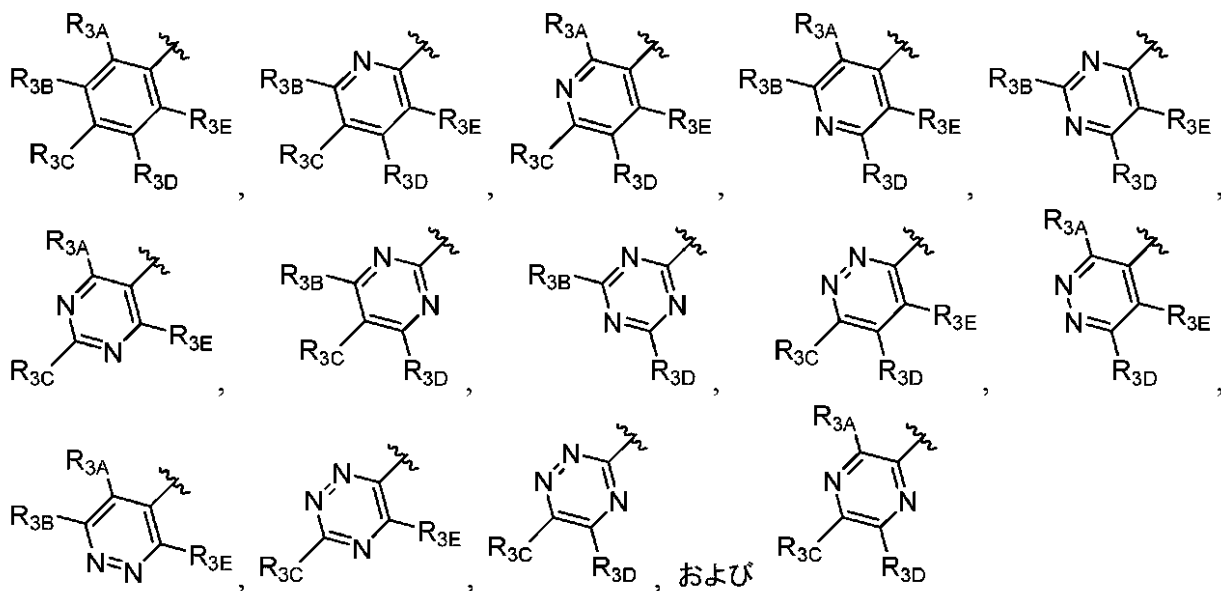
一部の実施形態では、各 R_1 は、独立に、フルオロ、クロロ、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$
 $_3$ ）、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)$
 $_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH(CH_3)_2$ であり得る。

【0094】

一部の実施形態では、環Bは、

20

【化19】



30

から選択され得る。

【0095】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれは、
 独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、またはブ
 ロモ）、ニトロ、置換されているかもしくは置換されていないアミノ（例えば、 $-NH_2$
 、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、フェニルアミノ、また
 はベンジルアミノ）、置換されているかもしくは置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ
 （例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソ
 ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、また
 はヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状））、または置換されているかもしくは置換されてい
 ない $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-
 ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、

40

50

またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状））、置換されているかもしくは置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル（例えば、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、イソブチレン、*sec*-ブチレン、*tert*-ブチレン、ペンチレン（直鎖または分枝鎖状））、またはヘキシレン（直鎖または分枝鎖状））、置換されているかもしくは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル）、置換されているかもしくは置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル（例えば、酸素および窒素から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を含有する 3～8 員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を含有する 6～8 員の二環式ヘテロシクリル）、置換されているかもしくは置換されていないアルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル、エトキシエチル、またはメトキシ-*tert*-ブチル）、置換されているかしくは置換されていないシクロアルキルアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル）、置換されているかしくは置換されていないヘテロシクリルアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、酸素および窒素から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を含有する 3～8 員の単環式ヘテロシクリル）、置換されているかしくは置換されていないアラルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、フェニルまたはナフチル）、または置換されているかしくは置換されていないヘテロアラルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、1 つの酸素、1 つの窒素、1 つの酸素および 1 つの窒素、2 つの窒素、または 3 つの窒素のいずれかを含有する 5 員、6 員または 10 員のヘテロアール基）であり得る。

10

20

30

40

50

【0096】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれは、独立に、水素、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ）、ニトロ、置換されているかしくは置換されていないアミノ（例えば、-NH₂、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、フェニルアミノ、またはベンジルアミノ）、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（例えば、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、または -CH₂CH₂CF₃）、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状））、または置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状））、置換されていない $C_2 \sim C_6$ アルケニル（例えば、エチレン、*n*-プロピレン、イソプロピレン、*n*-ブチレン、イソブチレン、*sec*-ブチレン、*tert*-ブチレン、ペンチレン（直鎖または分枝鎖状））、またはヘキシレン（直鎖または分枝鎖状））、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル）、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル（例えば、酸素および窒素から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を含有する 3～8 員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される 1 つもしくは 2 つのヘテロ原子を含有する 6～8 員の二環式ヘテロシクリル）、置換されていないアルコキシアルキル（例えば、メトキシメチル、エトキシエチル、またはメトキシ-*tert*-ブチル）、置換されていないシクロアルキルアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、 $C_3 \sim C_8$ シクロアル

キル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル)、置換されていないヘテロシクリルアルキル(例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する3~8員の単環式ヘテロシクリル)、置換されていないアラキル(例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、フェニルまたはナフチル)、または置換されていないヘテロアラキル(例えば、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、またはイソプロピルを介して化合物の残りに連結している、1つの酸素、1つの窒素、1つの酸素および1つの窒素、2つの窒素、または3つの窒素のいずれかを含有する、5員、6員、または10員のヘテロアリール基)であり得る。

10

【0097】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のそれぞれは、独立に、水素、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ)、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、または $-CH_2CH_2CF_3$)、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペントキシ(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキソキシ(直鎖または分枝鎖状))、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシル(直鎖または分枝鎖状))、置換されていない3~10員のヘテロシクリル(例えば、酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する3~8員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する6~8員の二環式ヘテロシクリル)、または置換されていない3~10員のヘテロシクリルアルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシル(直鎖または分枝鎖状))基によって化合物の残りに連結している、酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する3~8員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する6~8員の二環式ヘテロシクリル)であり得る。

20

30

【0098】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ)、置換されていない $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペントキシ(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキソキシ(直鎖または分枝鎖状))、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシル(直鎖または分枝鎖状))、置換されていない3~10員のヘテロシクリル(例えば、酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する3~8員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する6~8員の二環式ヘテロシクリル)、または置換されていない3~10員のヘテロシクリルアルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、ペンチル(直鎖または分枝鎖状)、またはヘキシル(直鎖または分枝鎖状))基によって化合物の残りに連結している、酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する3~8員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する6~8員の二環式ヘテロシクリル)であり得、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他は、水素である。

40

50

【0099】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、フルオロ、クロロ、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状））、置換されていない3～10員のヘテロシクリル（例えば、酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する3～8員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する6～8員の二環式ヘテロシクリル）、または置換されていない3～10員のヘテロシクリルアルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状）基によって化合物の残りに連結している、酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する3～8員の単環式ヘテロシクリル、または酸素および窒素から選択される1つもしくは2つのヘテロ原子を含有する6～8員の二環式ヘテロシクリル）であり得、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他は、水素である。

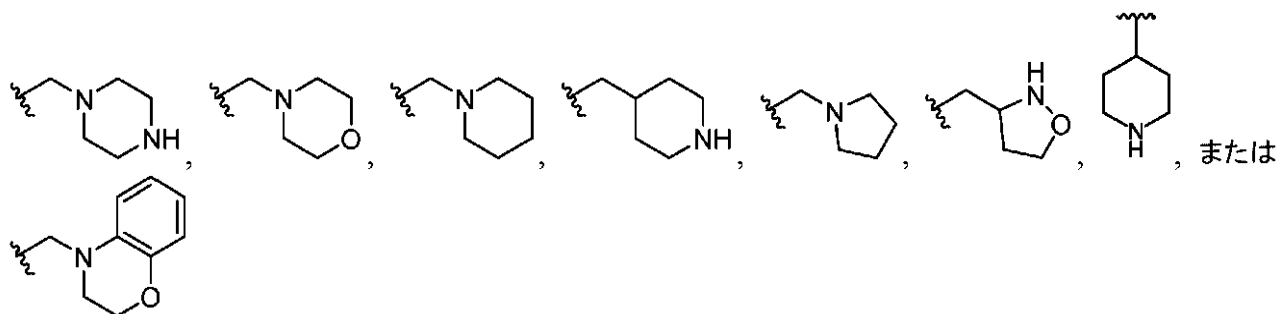
10

【0100】

一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、

【化20】

20



から選択され得、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のその他は、水素であり得る。

30

【0101】

一部の実施形態では、1つの R_1 は、 $L-Y$ であり得る。一部の実施形態では、 R_{3A} 、 R_{3B} 、 R_{3C} 、 R_{3D} 、および R_{3E} のうちの1つは、 $L-Y$ であり得る。一部の実施形態では、 Y_3 は、 $C-L-Y$ であり得る。

【0102】

一部の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-O-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 L は、 $-Z_1(R_4-NH-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 L は、 $Z_1-(R_4-(NHCO)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-(CONH)-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。他の実施形態では、 L は、 $-Z_1-(R_4-(NHCO)NH-R_4)_t-Z_2-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 t は、1である。この段落の一部の実施形態では、 t は、2である。

40

【0103】

一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-NH-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-O-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-CH_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-NH(CO)-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-CH_2NH-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_1 は、 $-NHCH_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-NH-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-O-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-CH_2-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は

50

、 $-\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-(\text{CO})\text{NH}-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり得る。一部の実施形態では、 Z_2 は、 $-\text{NHCH}_2-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 および Z_2 は、同じである。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 および Z_2 は、異なる。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{NH}-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{NH}-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{O}-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{O}-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{CH}_2-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{CH}_2-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{NH}-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{O}-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{CH}_2-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 Z_1 が、 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CO})-$ であり得る場合、 Z_2 は、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ であり得る。

10

【0104】

一部の実施形態では、各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_4$ アルキレン、例えば、メチレン、エチレン、 n -プロピレン、イソプロピレン、 n -ブチレン、sec-ブチレン、または t -ブチレンであり得る。一部の実施形態では、各 R_4 は、独立に、置換されていない $C_1 \sim C_2$ アルキレン、例えばメチレンまたはエチレンであり得る。

20

【0105】

一部の実施形態では、 t は、1であり得る。一部の実施形態では、 t は、2であり得る。一部の実施形態では、 t は、3であり得る。一部の実施形態では、 t は、4であり得る。一部の実施形態では、 t は、5であり得る。一部の実施形態では、 t は、6であり得る。

【0106】

一部の実施形態では、式(I)の化合物は、

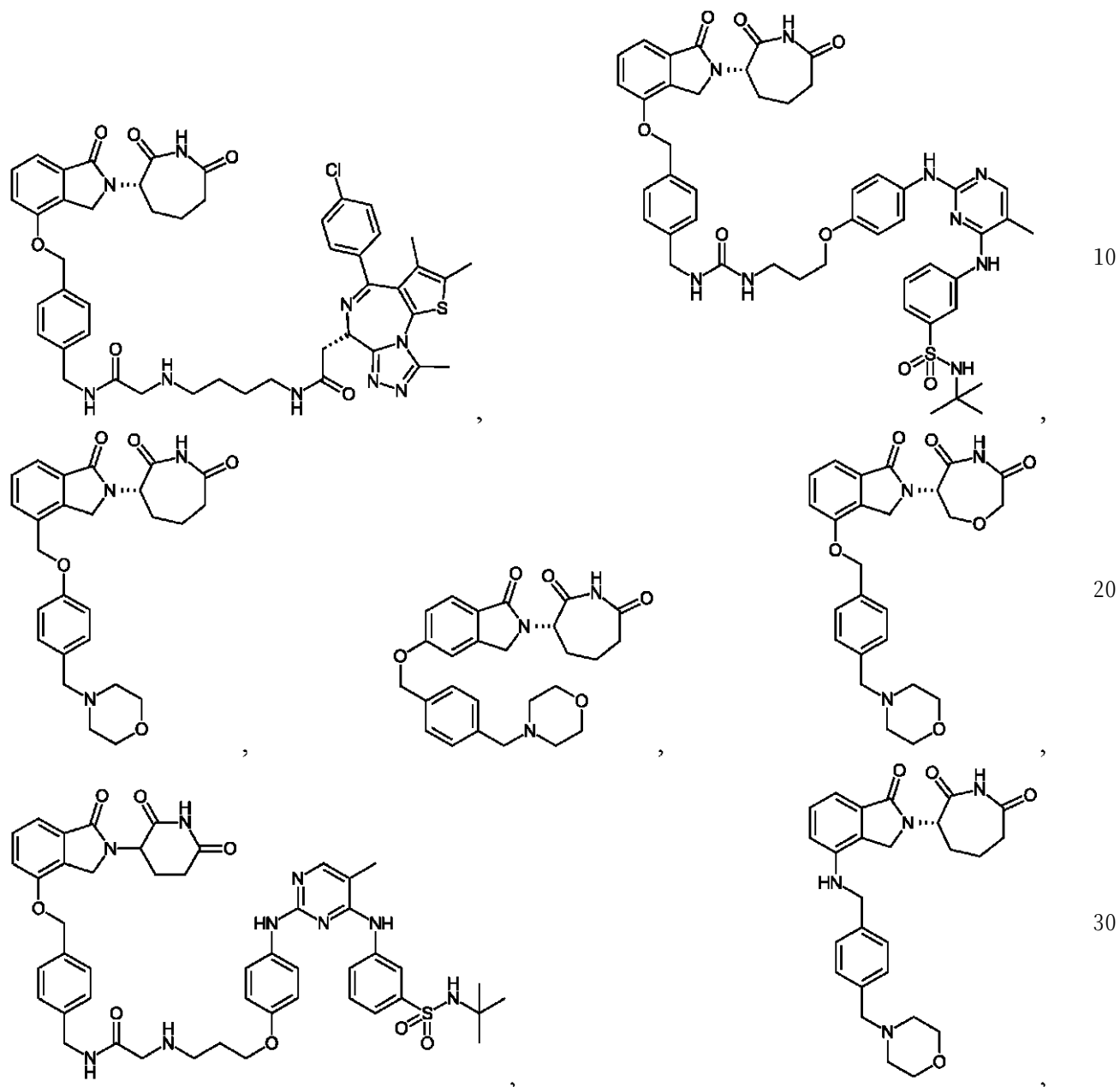
Chemical structures of compounds 1-10 and 12-14 are shown. The structures are arranged in three rows. The first row contains compounds 1, 2, and 3. The second row contains compounds 4, 5, and 6. The third row contains compounds 7, 8, and 9. Compound 10 is shown below compound 9. Compound 12 is shown below compound 10. Compound 13 is shown below compound 12. Compound 14 is shown below compound 13.

Chemical structures of compounds 1-10 and 12-14 are shown. The structures are arranged in three rows. The first row contains compounds 1, 2, and 3. The second row contains compounds 4, 5, and 6. The third row contains compounds 7, 8, and 9. Compound 10 is shown below compound 9. Compound 12 is shown below compound 10. Compound 13 is shown below compound 12. Compound 14 is shown below compound 13.

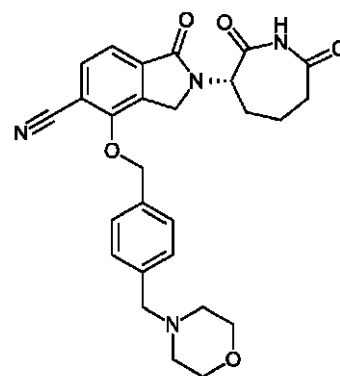
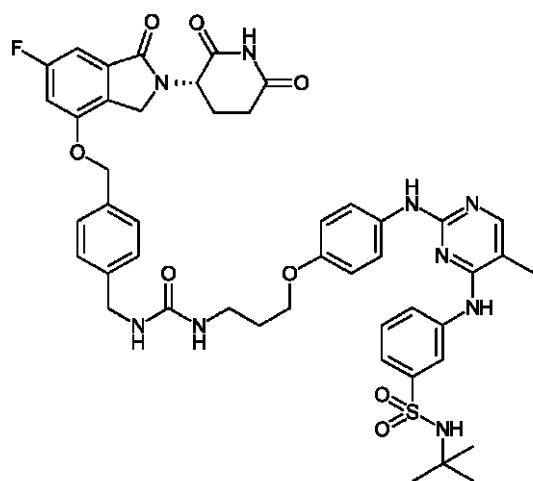
CC(C)(C)NS(=O)(=O)c1ccc(Nc2nc(Nc3ccc(OCCCNCC(=O)Nc4c5c(c6c4OCCN7CCOCC7)c(=O)NC6=O)c5cc8ccccc8c6)n(C)c2n3)cc1

40

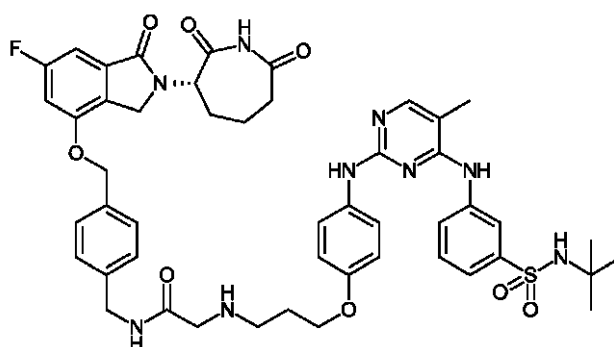
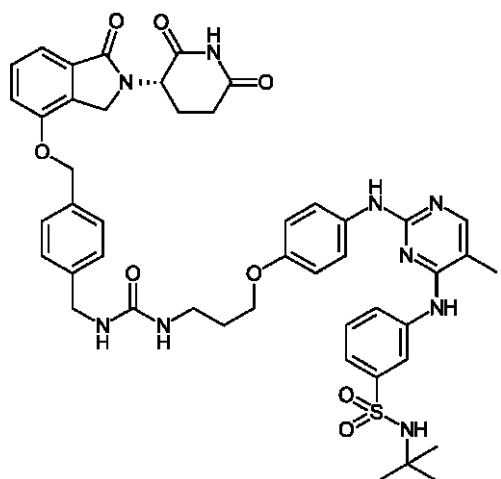
【化 2 3】



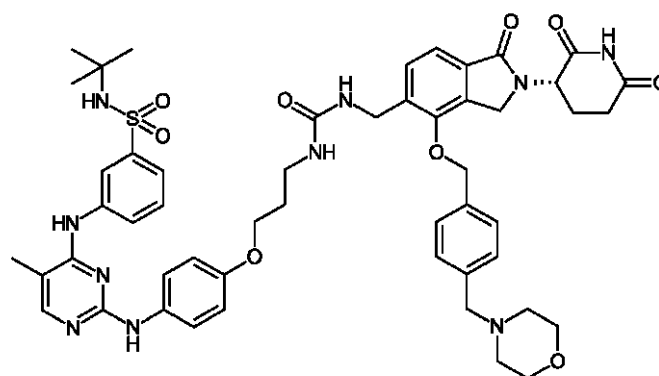
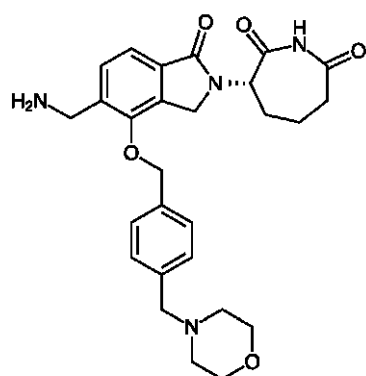
【化 2 4】



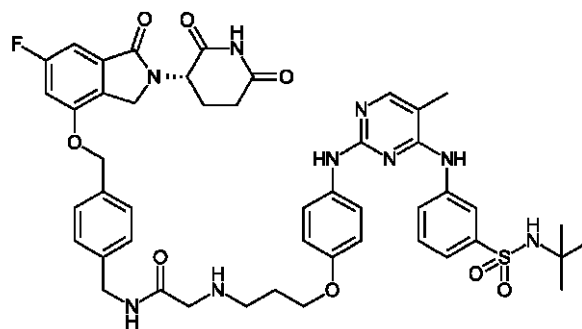
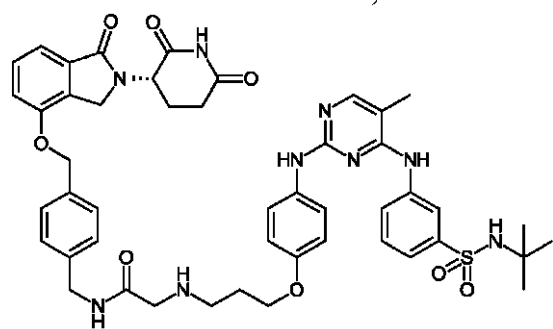
10



20

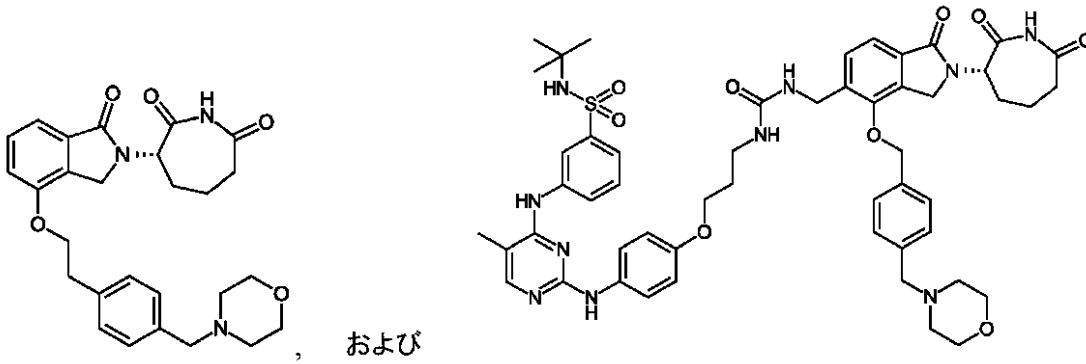


30



40

【化 2 5】



10

または上述のもののいずれかの薬学的に許容される塩から選択される。

【0107】

式（I）の化合物の一部の実施形態は、以下の表Bに示される。

【表 B - 1】

表 B

X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃

10

20

30

【表 B - 2】

X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 3】

C=O	H	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 4】

CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 5】

C=O	メチル	結合	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	D	S	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	結合	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	結合	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ または 結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 6】

X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 7】

C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 8】

CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または 結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	結合	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	O	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	メチル	S	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	結合	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	D	結合	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	O	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または 結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 9】

CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	N	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N

10

20

30

40

【表 B - 1 0】

C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	メチル	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	D	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	H	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N

10

20

30

40

【表 B - 1 1】

CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	CR ₃	CR ₃	N
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 1 2】

C=O	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 1 3】

CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	N	CR ₃	N	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	メチル	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	D	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃

10

20

30

40

【表 B - 1 4】

CH ₂	H	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	N	CR ₃	N	CR ₃	CR ₃
C=O	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N

10

20

30

40

【表 B - 1 5】

C=O	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
X	X ₁	Q ₁	CH ₂ または結合	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
C=O	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
C=O	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	H	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	メチル	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	メチル	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	メチル	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N

10

20

30

40

【表 B - 16】

CH ₂	メチル	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	メチル	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	D	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
X	X ₁	Q ₁	Q ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
CH ₂	D	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	CH ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	O	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	NR ₂	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	S	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N
CH ₂	フルオロ	結合	CH ₂ または結合	CR ₃	CR ₃	N	CR ₃	N

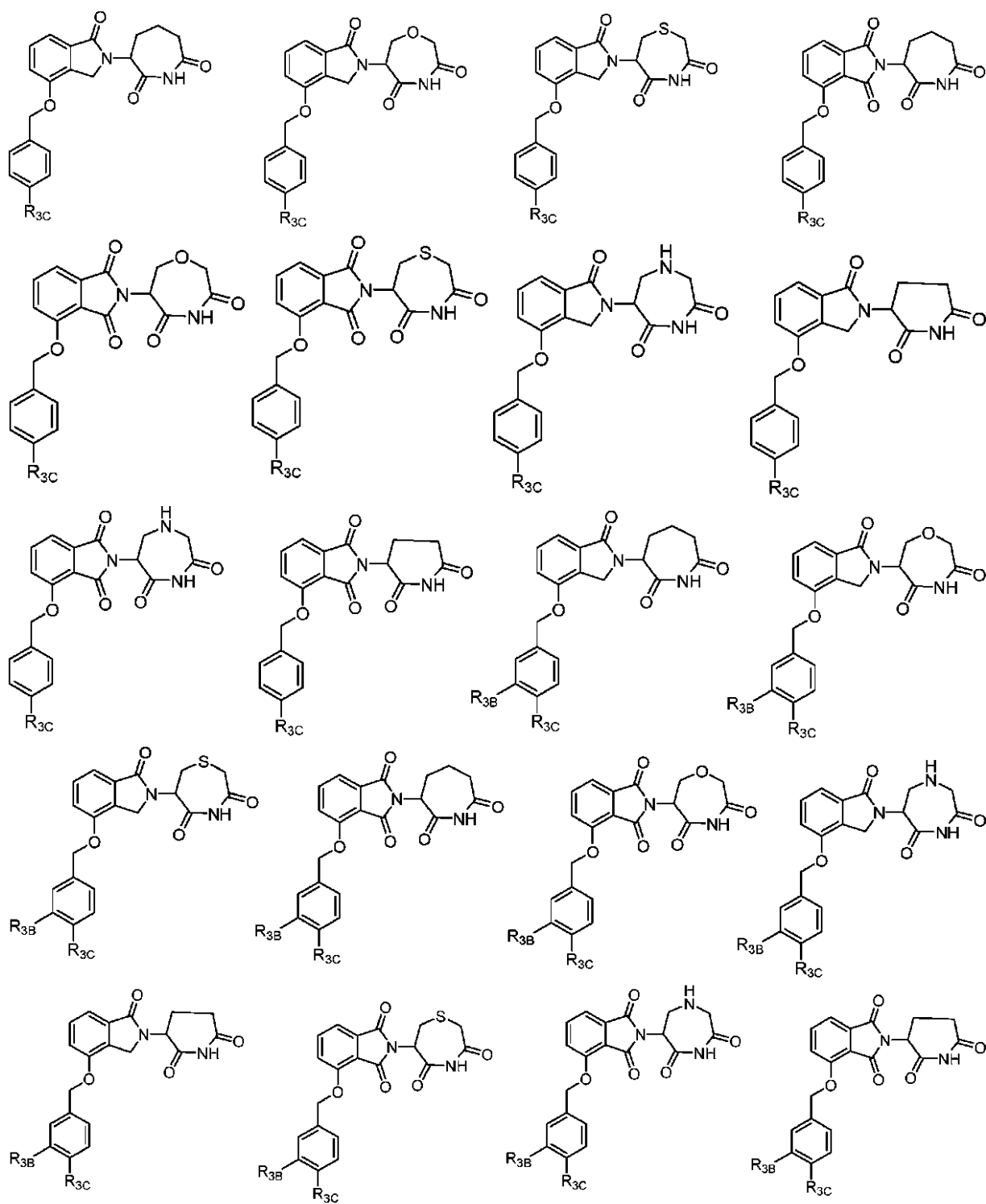
【0108】

表 B の一部の実施形態では、R₂ は、水素であり得る。表 B の一部の実施形態では、R₂ は、置換されているかまたは置換されていない C₁ ~ C₆ アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状）であり得る。表 B の一部の実施形態では、R₂ は、置換されていない C₁ ~ C₆ アルキル、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状）であり得る。表 B の一部の実施形態では、R₂ は、アシル、例えば、- (C=O) - メチル、- (C=O) - エチル、- (C=O) - n-プロピル、- (C=O) - イソプロピル、- (C=O) - n-ブチル、- (C=O) - イソブチル、- (C=O) - sec-ブチル、- (C=O) - t-ブチル、- (C=O) - ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、または - (C=O) - ヘキシル（直鎖または分枝鎖状）であり得る。表 B の一部の実施形態では、R₂ は、- (SO₂) - C₁ ~ C₆ アルキル、例えば、- (SO₂) - メチル、- (SO₂) - エチル、- (SO₂) - n-プロピル、- (SO₂) - イソプロピル、- (SO₂) - n-ブチル、- (SO₂) - イソブチル、- (SO₂) - sec-ブチル、- (SO₂) - t-ブチル、- (SO₂) - ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、または - (SO₂) - ヘキシル（直鎖または分枝鎖状）であり得る。

【0109】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、

【化 2 6】



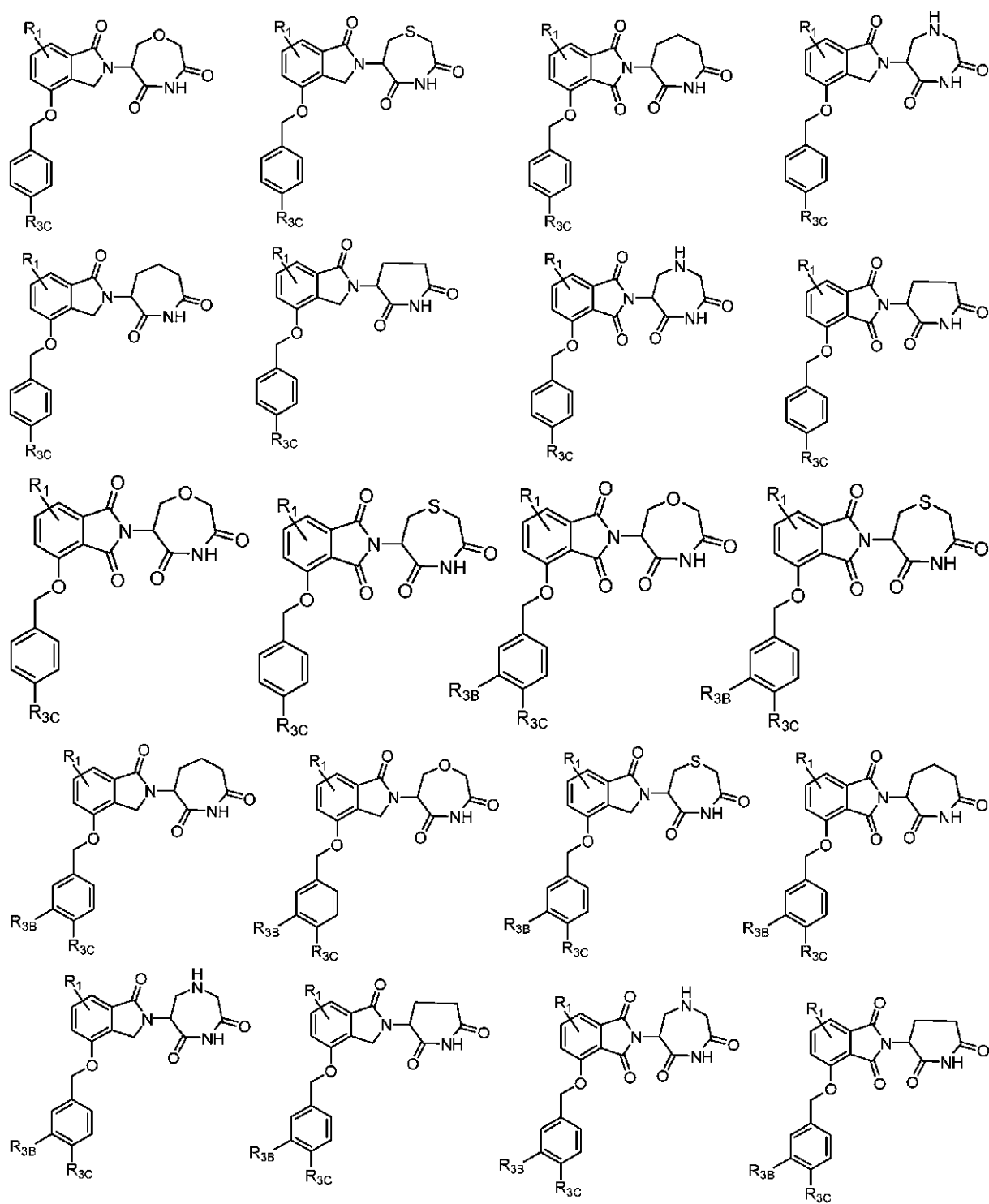
10

20

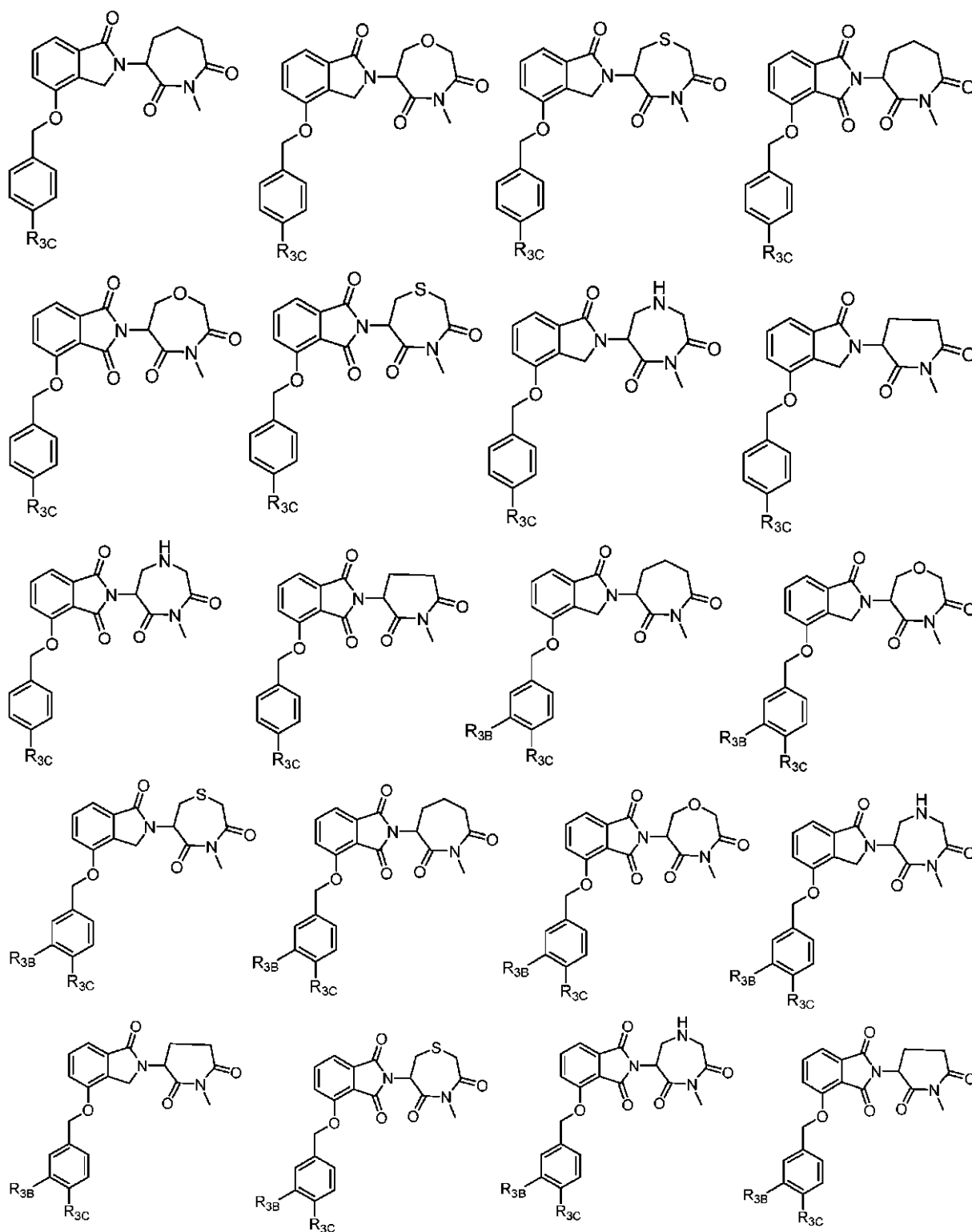
30

40

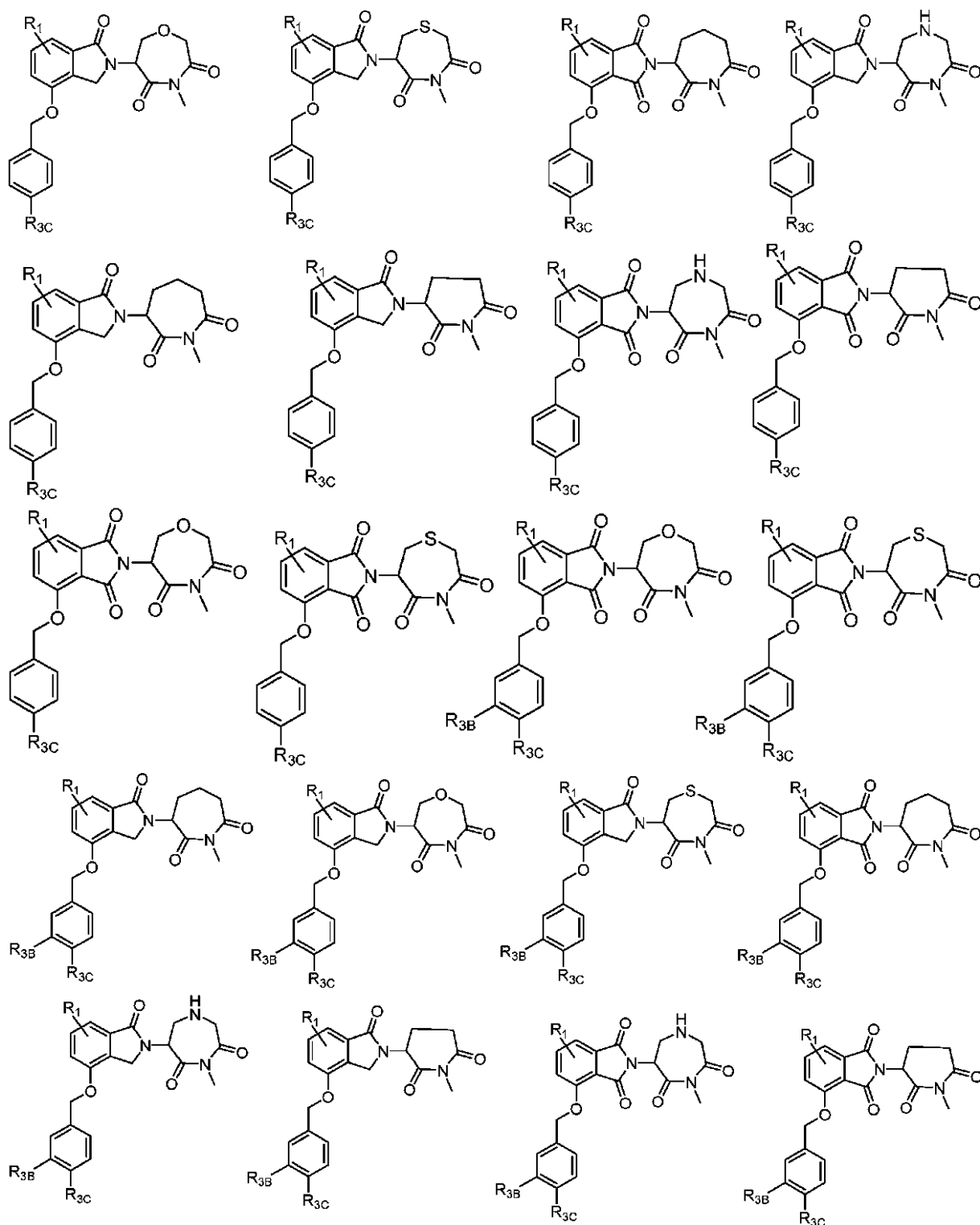
【化 27】



【化 28】



【化 2 9】



10

20

30

40

から選択される。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、フルオロであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、クロロであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、ヒドロキシルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、 $-NH_2$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2F$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状）であり得る。この段落の一部の実施形

50

態では、 R_1 は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状）であり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_1 は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンなどの基を含む、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、例えば、単環式ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、または縮合ヘテロシクリルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、ヒドロキシルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、フルオロであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、クロロであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、置換されているかまたは置換されていないアミノ、例えば、 $-NH_2$ 、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、フェニルアミノ、またはベンジルアミノであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、または $-CH_2F$ であり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキソキシ（直鎖または分枝鎖状）であり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、置換されていない $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル（直鎖または分枝鎖状）、またはヘキシル（直鎖または分枝鎖状）であり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3B} は、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3C} は、置換されているかまたは置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3C} は、置換されていない $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3C} は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンなどの基を含む、置換されているかまたは置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、例えば、単環式ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、または縮合ヘテロシクリルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3C} は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、およびモルホリンなどの基を含む、置換されていない 3～10 員のヘテロシクリル、例えば、単環式ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、または縮合ヘテロシクリルであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3C} は、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、またはピリミジンなどの、置換されているかまたは置換されていない 5～10 員のヘテロアリール、例えば、少なくとも 1 つの窒素を含有する 5 または 6 員のヘテロアリールであり得る。この段落の一部の実施形態では、 R_{3C} は、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、またはピリミジンなどの、置換されていない 5～10 員のヘテロアリール、例えば、少なくとも 1 つの窒素を含有する 5 または 6 員のヘテロアリールであり得る。

【0110】

式 (I) の化合物は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、または互変異性体の形態で提供され得る。

【0111】

一部の実施形態は、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、医薬組成物はまた、少なくとも 1 つの薬学的に許容される不活性成分も含有する。医薬組成物は、静脈内注射、皮下注射、経口投与、口内投与、吸入、経鼻投与、局所投与、経皮投与、眼科的投

10

20

30

40

50

与または耳投与用に製剤化され得る。医薬組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、吸入剤、点鼻噴霧液剤、坐剤、懸濁剤、ゲル剤、コロイド剤、分散剤、液剤、エマルジョン剤、軟膏剤、ローション剤、点眼剤または点耳剤の形態であり得る。

【0112】

一部の実施形態では、医薬組成物は、皮膚に局所適用するための、ゲル剤、軟膏、軟膏剤、クリーム剤、エマルジョン剤、またはペースト剤として製剤化される。

【0113】

一部の実施形態は、サイトカインの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、サイトカインは、IL-1 β 、IL-2、IL-6、およびTNF α から選択される。一部の実施形態では、サイトカインは、TNF α である。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

10

【0114】

一部の実施形態は、aiolosの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。

【0115】

一部の実施形態は、ikarosの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

20

【0116】

一部の実施形態は、heliosの活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【0117】

【0120】一部の実施形態は、CK-1 α の活性を阻害する方法であって、細胞を、有効量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、細胞は、がん細胞である。

【0118】

一部の実施形態では、細胞は、小細胞肺がん細胞、非小細胞肺がん細胞、乳がん細胞、前立腺がん細胞、頭頸部がん細胞、膵臓がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、奇形腫細胞、卵巣がん細胞、子宮内膜がん細胞、脳がん細胞、網膜芽細胞腫細胞、白血病細胞、皮膚がん細胞、黒色腫細胞、扁平上皮癌細胞、脂肪肉腫細胞、リンパ腫細胞、多発性骨髄腫細胞、精巣がん細胞、肝臓がん細胞、食道がん細胞、腎癌細胞、アストログリオーマ細胞、再発性／難治性多発性骨髄腫細胞、または神経芽細胞腫細胞である。

30

【0119】

一部の実施形態では、タンパク質の活性の阻害は、タンパク質の活性を、20～50%、30～70%、40～90%、またはそれらの間の任意の値だけ低減することを含み得る。例えば、タンパク質の活性の阻害は、タンパク質の活性を、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%、またはそれらの間の任意の値だけ低減することを含み得る。

40

【0120】

一部の実施形態は、被験体においてタンパク質と関連する疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、該タンパク質は、サイトカイン、aiolos、ikaros、helios、CK1 α 、および上述のもののいずれかの組合せから選択され、該方法は、治療有効量の式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または式 (I) の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、被験体に投与するステップを含む、方法を提供する。

【0121】

50

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、血液悪性腫瘍および固形腫瘍から選択されるがんである。一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、奇形腫、卵巣がん、子宮内膜がん、脳がん、網膜芽細胞腫、白血病、皮膚がん、黒色腫、扁平上皮癌、脂肪肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、精巣がん、肝臓がん、食道がん、腎癌、アストログリオーマ、再発性／難治性多発性骨髄腫、および神経芽細胞腫から選択されるがんである。

【0122】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、炎症、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、およびアルツハイマー病から選択される。一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、線維筋痛症、関節リウマチ、変形性関節症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、および潰瘍性大腸炎から選択される。

10

【0123】

一部の実施形態では、タンパク質は、サイトカインである。一部の実施形態では、サイトカインは、 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 、 $IL-6$ 、および $TNF\alpha$ から選択される。一部の実施形態では、被験体は、野生型 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 、 $IL-6$ 、および $TNF\alpha$ を有することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 、 $IL-6$ 、および $TNF\alpha$ の1つまたは複数を過剰発現することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $IL-1\beta$ 、 $IL-2$ 、 $IL-6$ 、および／または $TNF\alpha$ の変異型を有することが公知である。

20

【0124】

一部の実施形態では、サイトカインは、 $TNF\alpha$ である。一部の実施形態では、被験体は、野生型 $TNF\alpha$ を有することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $TNF\alpha$ を過剰発現することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $TNF\alpha$ の変異型を有することが公知である。一部の実施形態では、タンパク質は、 $\alpha i o l o s$ である。一部の実施形態では、被験体は、野生型 $\alpha i o l o s$ を有することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $\alpha i o l o s$ を過剰発現することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $\alpha i o l o s$ の変異型を有することが公知である。一部の実施形態では、タンパク質は、 $i k a r o s$ である。一部の実施形態では、被験体は、野生型 $i k a r o s$ を有することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $i k a r o s$ を過剰発現することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $i k a r o s$ の変異型を有することが公知である。一部の実施形態では、タンパク質は、 $h e l i o s$ である。一部の実施形態では、被験体は、野生型 $h e l i o s$ を有することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $h e l i o s$ を過剰発現することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $h e l i o s$ の変異型を有することが公知である。一部の実施形態では、タンパク質は、 $C K 1 \alpha$ である。一部の実施形態では、被験体は、野生型 $C K 1 \alpha$ を有することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $C K 1 \alpha$ を過剰発現することが公知である。一部の実施形態では、被験体は、 $C K 1 \alpha$ の変異型を有することが公知である。

30

40

【0125】

本明細書に記載されている化合物、方法および組成物の他の目的、特色および利点は、以下の詳細な説明から明白になろう。しかし、本開示の趣旨および範囲内の様々な変更および修正は、この詳細な説明から当業者に明らかになるので、詳細な説明および具体例は、具体的な実施形態を示しながら、例示により提示されているに過ぎないことを理解すべきである。

【0126】

定義

特に定義されない限り、本明細書において使用される技術的および科学的用語はすべて

50

、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において参照されている特許、出願、公開出願および他の刊行物はすべて、特に明記されていない限り、それらの全体が参照により組み込まれている。本明細書における用語に対して複数の定義が存在する場合、特に明記されていない限り、このセクション中の定義が優先する。単数形「a」、「an」および「the」は、本明細書および添付されている特許請求の範囲において使用する場合、文脈が特に明白に示さない限り、複数の参照物を含む。特に示さない限り、質量分光測定法、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技法および薬理学の従来の方法が用いられる。「または」または「および」の使用は、特に明記しない限り、「および／または」を意味する。さらに、用語「含んでいる (including)」、「ならびに「含む (include)」、「含む (includes)」および「含まれている (included)」などの他の形態の使用は、限定するものではない。用語「含む (comprise(s))」および「含んでいる (comprising)」は、移行句中または特許請求の範囲の本体中に関わらず、本明細書で使用する場合、オープンエンドの意味を有するものとして解釈されたい。すなわち、上記用語は、句「少なくとも有する (having at least)」または「少なくとも含んでいる (including at least)」と同義的に解釈されたい。用語「含んでいる (comprising)」は、プロセスの文脈において使用される場合、プロセスが、少なくとも記載されているステップを含むが、追加のステップを含んでもよいことを意味する。用語「含んでいる (comprising)」は、化合物、組成物またはデバイスの文脈において使用される場合、化合物、組成物またはデバイスが、少なくとも記載されている特色または構成要素を含むが、追加の特色または構成要素を含んでもよいことを意味する。

【0127】

本明細書において使用されるセクションの見出しは、整理目的に過ぎず、記載されている主題を限定するものとして解釈すべきではない。

【0128】

用語「共投与」および同様の用語は、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示するべきものであり、単一患者への選択された治療剤の投与を非限定的に指し、活性物質が、同一もしくは異なる投与経路により投与されるか、または同一もしくは異なる時間に投与される、処置レジメンを含むことが意図されている。

【0129】

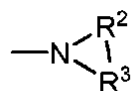
用語「有効量」および「治療有効量」は、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示するべきものであり、処置される疾患もしくは状態の1つまたは複数の症状をある程度、軽減するのに十分な量の活性物質または化合物が投与されることを非限定的に指す。結果は、疾患の徴候、症状もしくは原因の低減および／または緩和、あるいは生物系の任意の他の所望の改変とすることができる。例えば、治療的に使用するための「有効量」は、疾患の症状の臨床的に大幅な低下をもたらすのに必要な、本明細書において開示されている化合物を含む組成物の量である。任意の個体の場合における適切な「有効」量は、用量漸増試験などの技法を使用して決定することができる。薬物が米国食品医薬品局 (FDA) または対応する外国の医薬品庁により承認されている場合、「治療有効量」とは、特定された疾患または状態を処置するために、FDAまたはその対応する外国の医薬品庁により承認されている投薬量を必要に応じて指す。

【0130】

本明細書で使用する場合、非限定的に、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_9 および R_{10} などの任意の「R」基は、示されている原子に結合することができる置換基を表す。R基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。2つの「R」基が、「一緒になって」と記載されている場合、R基、およびそれらが結合している原子は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環を形成することができる。例えば、非限定的に、 R^2 および R^3 、または R^2 、 R^3 もしくは R^4 とそれが結合している原子が、「一緒になって」または「一緒に連結して」と示されている場合、それらは、互いに共有結合

により結合して、環：

【化 3 0】



を形成することを意味する。

【0 1 3 1】

基が、「置換されている」または「必要に応じて置換されている」と記載されている場合はいつでも、その基は、置換されていなくても、示されている置換基のうちの1つまたは複数で置換されていてもよい。同様に、基が「置換されていないか、または置換されている」と記載されている場合、置換されていれば、置換基は、示されている置換基のうちの1つまたは複数から選択されてもよい。置換基が示されていない場合、示されている基または「置換されている」基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、（ヘテロシクリル）アルキル、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシル、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、エステル、ニトロ、シリル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、置換されていないアミノ、置換されているアミノ、およびそれらの保護誘導体から個別にかつ独立して選択される1つまたは複数の基で、個別にかつ独立して置換されていてもよいことを意味する。

【0 1 3 2】

本明細書で使用する場合、「a」および「b」が整数である「C_a～C_b」は、アルキル、アルケニルもしくはアルキニル基における炭素原子数、またはシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル基の環における炭素原子数を指す。すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル環、アリール環、ヘテロアリール環またはヘテロシクリル環は、「a」～「b」個（これらを含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「C₁からC₄アルキル」基または「C₁～C₄アルキル」基は、1～4個の炭素を有するすべてのアルキル基、すなわち、CH₃－、CH₃CH₂－、CH₃CH₂CH₂－、(CH₃)₂CH－、CH₃CH₂CH₂CH₂－、CH₃CH₂CH(CH₃)－および(CH₃)₃C－を指す。同様に、例えば、ヘテロシクリル基は、「a」～「b」個（両端値を含む）の全原子、例えば、3～10個の全原子（炭素およびヘテロ原子）を含む3～10員のヘテロシクリル基を含有することができる。「a」および「b」が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基に関して示されていない場合、これらの定義において記載されている最も幅広い範囲が想定されるべきである。

【0 1 3 3】

本明細書で使用する場合、「アルキル」とは、完全な飽和（二重結合も三重結合もない）炭化水素基を含む、直鎖または分岐炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1～20個の炭素原子（本発明において、出現する場合、常に、「1～20」などの数値範囲は、所与の範囲中の各整数を指す。例えば、「1～20個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大で20個（これを含む）の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義はまた、数値範囲がなんら示されていない用語「アルキル」の存在にも及ぶ）を有することがある。アルキル基は、1～10個の炭素原子を有する中サイズのアルキルであることもある。アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルであることもある。化合物のアルキル基は、「C₁～C₄アルキル」または類似の名称として示すことができる。単なる例として、「C₁～C₄アルキル」は、アルキル鎖中に1～4個の炭素原子が存在すること、すなわちアルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルから選択されることを示す。典型的なアルキル基には、決して以下に限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチ

ルおよびヘキシルが含まれる。アルキル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0134】

本明細書で使用する場合、「アルケニル」とは、直鎖または分岐炭化水素鎖中に、1つまたは複数の二重結合を含有する、本明細書で定義されているアルキル基を指す。アルケニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

【0135】

本明細書で使用する場合、「アルキニル」とは、直鎖または分岐炭化水素鎖中に、1つまたは複数の三重結合を含有する、本明細書で定義されているアルキル基を指す。アルキニル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

10

【0136】

本明細書で使用する場合、「アルキレン」は、その末端炭素原子を介して、分子断片を連結するための結合を形成する、直鎖または分枝鎖状アルキル基を指す。例には、以下に限定されないが、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびブチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) が含まれる。アルキレン基は、アルキレン基の1個または複数の水素を、「置換されている」の定義で列挙されている置換基により置き換えることによって置換され得る。

【0137】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」とは、完全に飽和の（二重結合または三重結合がない）単環式または多環式炭化水素環系を指す。環が、2つまたはそれ超の環を含む場合、環は、縮合型で一緒に連結していてもよい。シクロアルキル基は、環中に3～10個の原子、または環中に3～8個の原子を含有することができる。典型的なシクロアルキル基には、決して以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。シクロアルキル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

20

【0138】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」は、すべての炭素環系を指す。このような系は、不飽和であり得るか、一部不飽和を含むことができるか、または一部芳香族部分を含有することができるか、またはすべてが芳香族であり得る。シクロアルキル基は、3～30個の炭素原子を含有することができる。シクロアルキル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

30

【0139】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキルアルキル」は、Rが、上で定義されているとおりのシクロアルキルである、 $-(\text{アルキレン})-\text{R}$ ラジカルを指す。例には、以下に限定されないが、シクロプロピルメチルおよびシクロヘキシルメチルが含まれる。シクロアルキルアルキル基は、例えば、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})-\text{シクロアルキル基}$ と呼ぶこともできる。シクロアルキルアルキル基は、置換されていなくても、置換されていてもよい。

【0140】

本明細書で使用する場合、「アリール」は、少なくとも1つの環全体にわたり、完全に非局在化したパイ電子系を有する、炭素環式（すべてが炭素）単環式または多環式芳香族環系（例えば、2つの炭素環式環が、化学結合を共有する、縮合環系、架橋環系またはスピロ環系（例えば、1つもしくは複数のアリール環または非アリール環を有する1つまたは複数のアリール環）を含む）を指す。アリール基中の炭素原子数は、様々となり得る。例えば、アリール基は、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{14}$ アリール基、 $\text{C}_6 \sim \text{C}_{10}$ アリール基または C_6 アリール基であり得る。アリール基の例には、以下に限定されないが、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンが含まれる。アリール基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

40

【0141】

本明細書で使用する場合、「アラルキル」は、Rが、上で定義されているとおりのアリ

50

ールである、 $-(\text{アルキレン})-R$ ラジカルを指す。例には、以下に限定されないが、ベンジルおよびフェネチルが含まれる。アラルキル基は、例えば、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $-$ アリアル基と呼ぶこともできる。アラルキル基は、置換されていて、置換されていなくてもよい。

【0142】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアリアル」とは、1個または複数のヘテロ原子、すなわち、以下に限定されないが、窒素、酸素および硫黄を含めた炭素以外の元素、ならびに少なくとも1つの芳香族環を含有する、単環式または多環式芳香族環系（完全に非局在化しているパイ電子系を有する少なくとも1つの環を有する環系）を指す。ヘテロアリアル基の環中の原子数は、様々となり得る。例えば、ヘテロアリアル基は、環中に4～14個の原子、環中に5～10個の原子、または環中に5～6個の原子を含有することができる。さらに、用語「ヘテロアリアル」は、2つの環（例えば、少なくとも1つのアリアル環と少なくとも1つのヘテロアリアル環、または少なくとも2つのヘテロアリアル環）が、少なくとも1つの化学結合を共有する、縮合環系を含む。ヘテロアリアル環の例には、以下に限定されないが、フラン、フラザン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンおよびトリアジンが含まれる。ヘテロアリアル基は、置換されていて、置換されていなくてもよい。

【0143】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアラルキル」は、Rが、上で定義されているとおりのヘテロアリアルである、 $-(\text{アルキレン})-R$ ラジカルを指す。例には、以下に限定されないが、メチルピリジルおよびメチルピリミジルが含まれる。ヘテロアラルキル基は、例えば、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ $-$ ヘテロアリアル基と呼ぶこともできる。ヘテロアラルキル基は、置換されていて、置換されていなくてもよい。

【0144】

本明細書で使用する場合、「ヘテロ脂環式」または「ヘテロシクリル」とは、炭素原子が1～5個のヘテロ原子と一緒にあって、前記環系を構成する、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、最大18員の単環式、二環式および三環式環系を指す。複素環は、このように位置している1つまたは複数の不飽和結合を必要に応じて含有することができるが、完全に非局在化しているパイ電子系は、すべての環全体に発生していない。ヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される。複素環は、1つまたは複数のカルボニルまたはチオカルボニル官能基をさらに含有して、定義が、ラクタム、ラクトン、環式イミド、環式チオイミドおよび環式カルバメートなどのオキソ系ならびにチオ系を含むようになることができる。環が、2つまたはそれ超の環を含む場合、環は、縮合型で一緒に連結していてもよい。さらに、ヘテロ脂環式中のいかなる窒素も、四級化されていてもよい。このような「ヘテロ脂環式」基の例には、以下に限定されないが、1, 3-ジオキシシ、1, 3-ジオキシサン、1, 4-ジオキシサン、1, 2-ジオキシソラン、1, 3-ジオキシソラン、1, 4-ジオキシソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチイン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロ

リジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホンおよびそれらのベンゾ縮合類縁体（例えば、ベンゾイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、3, 4-メチレンジオキシフェニル）が含まれる。ヘテロシクリル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0145】

本明細書で使用する場合、「ヘテロシクリルアルキル」は、Rが、上で定義されているとおりのヘテロシクリルである、 $-(\text{アルキレン})-R$ ラジカルを指す。例には、以下に限定されないが、メチルピロリジニルおよびメチルピペリジニルが含まれる。ヘテロシクリルアルキル基は、例えば、 $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-\text{ヘテロシクリル基}$ と呼ぶこともできる。ヘテロシクリルアルキル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

10

【0146】

本明細書で使用する場合、「アルコキシ」は、Rが、上で定義されているとおりのアルキルである、式 $-OR$ を指す。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、およびtert-ブトキシである。アルコキシは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0147】

本明細書で使用する場合、「アルコシアルキル」は、上で定義されているとおりの1つまたは2つのアルコキシ基で置換されている、上で定義されているアルキルを指す。例には、以下に限定されないが、メトキシエチル、エトキシエチル、およびメトキシプロピルが含まれる。アルコシアルキル基は、置換されていても、置換されていなくてもよい。

20

【0148】

本明細書で使用する場合、「アシル」とは、本明細書で定義されているとおりのカルボニル基を介して、置換基として連結している、上で定義されているとおり、水素、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアリールを指す。例には、ホルミル、アセチル、ベンゾイルおよびアクリルが含まれ、好ましいアシル基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニル基である。アシルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0149】

本明細書で使用する場合、「ヒドロシアルキル」は、1個または複数の水素原子が、ヒドロキシ基により置きかえられている、アルキル基を指す。例示的なヒドロシアルキル基は、以下に限定されないが、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピルおよび2, 2-ジヒドロキシエチルを含む。ヒドロシアルキルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

30

【0150】

本明細書で使用する場合、「ハロアルキル」とは、1個または複数の水素原子が、ハロゲンによって置きかえられている、アルキル基（例えば、モノ-ハロアルキル、ジ-ハロアルキルおよびトリ-ハロアルキル）を指す。このような基には、以下に限定されないが、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび1-クロロ-2-フルオロメチル、2-フルオロイソブチルが含まれる。ハロアルキルは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

40

【0151】

本明細書で使用する場合、「ハロアルコキシ」とは、1個または複数の水素原子が、ハロゲンによって置きかえられている、アルコキシ基（例えば、モノ-ハロアルコキシ、ジ-ハロアルコキシおよびトリ-ハロアルコキシ）を指す。このような基には、以下に限定されないが、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよび1-クロロ-2-フルオロメトキシ、2-フルオロイソブトキシが含まれる。ハロアルコキシは、置換されていても、置換されていなくてもよい。

【0152】

本明細書で使用する場合、「アリーロキシ」は、Rが、上で定義されているとおりの

50

アリール（フェニルなどであるが、これに限定されない）である、式－ORを指す。アリールオキシは、置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0153】

用語「エステル」は、Rが、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、またはシクロアルキルであり得る「－C(=O)OR」基を指す。エステルは、置換されている、置換されていない、置換されていなくてもよい。

【0154】

用語「置換されていないアミノ」は、本明細書で使用する場合、－NH₂基を指す。

【0155】

用語「置換されているアミノ」は、本明細書で使用する場合、R_aおよびR_bが、独立に、本明細書で定義されているとおりの、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルから選択され、R_aおよびR_bの1つ以下が、水素であり得る、－NR_aR_b基を指す。

10

【0156】

本明細書で使用する場合、用語「ヒドロキシ」とは、－OH基を指す。

【0157】

「シアノ」基とは、「－CN」基を指す。

【0158】

「カルボニル」基は、C＝O基を指す。

20

【0159】

用語「ハロゲン原子」または「ハロゲン」は、本明細書で使用する場合、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などの元素周期表の第7列の放射安定性原子のいずれか1つを意味する。

【0160】

本明細書に記載されている定義のすべてにおいて、新しい用語を定義するために使用される用語は、本明細書において既に定義されているとおりである。

【0161】

置換基の数が指定されていない場合（例えば、ハロアルキル）、1つまたは複数の置換基が存在してもよい。例えば「ハロアルキル」は、1個もしくは複数の同一または異なるハロゲンを含むことができる。別の例として、「C₁～C₃アルコキシフェニル」は、1個、2個または3個の原子を含有する、同一もしくは異なるアルコキシ基のうちの1つまたは複数を含むことができる。

30

【0162】

本明細書で使用する場合、任意の保護基、アミノ酸および他の化合物の略語は、特に示さない限り、それらの一般的使用、認識されている略語、またはIUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Biochem. 11巻：942～944頁（1972年）を参照されたい）に従う。

【0163】

用語「保護基」（単数および複数）とは、本明細書で使用する場合、分子中に存在する基が、望まない化学反応を受けるのを阻止するために、分子に付与される任意の原子または原子群を指す。保護基部分の例は、好適な保護基を開示する限定的な目的のために、どちらも参照により本明細書で援用される、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis、第3版、John Wiley & Sons、1999年、およびJ.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press、1973年に記載されている。保護基部分は、当該分野から公知の方法論を使用して、それらがある特定の反応条件に安定であり、そして都合の良い段階において容易に除去されるよう、選択することができる。保護基の非限定的なリストには、ベンジル；置換ベンジル；アルキルカルボニル（例えば、*t*-ブトキシカルボニル（BOC）、アセチルまたはイソブチリル）；アリールアルキルカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル

40

50

またはベンゾイル) ; 置換メチルエーテル (例えば、メトキシメチルエーテル) ; 置換エチルエーテル ; 置換ベンジルエーテル ; テトラヒドロピラニルエーテル ; シリルエーテル (例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、 α -ブチルジメチルシリルまたは α -ブチルジフェニルシリル) ; エステル (例えば、安息香酸エステル) ; カルボネート (例えば、メトキシメチルカルボネート) ; スルホネート (例えば、トシレートまたはメシレート) ; 非環式ケタール (例えば、ジメチルアセタール) ; 環式ケタール (例えば、1, 3-ジオキササンまたは1, 3-ジオキソラン) ; 非環式アセタール ; 環式アセタール ; 非環式ヘミアセタール ; 環式ヘミアセタール ; 環式ジチオケタール (例えば、1, 3-ジチアンまたは1, 3-ジチオラン) ; およびトリアリールメチル基 (例えば、トリチル ; モノメトキシトリチル (MMTr) ; 4, 4'-ジメトキシトリチル (DMTr) ; または4, 4', 4''-トリメトキシトリチル (TMTr)) が含まれる。

10

【0164】

「脱離基」とは、本明細書で使用する場合、化学反応において、別の原子または部分により置き換えられ得る任意の原子または部分を指す。より詳細には、一部の実施形態では、「脱離基」とは、求核置換反応において置き換えられる原子または部分を指す。一部の実施形態では、「脱離基」は、強酸の共役塩基である任意の原子または部分である。好適な脱離基の例には、以下に限定されないが、トシレートおよびハロゲンが含まれる。脱離基の非制限的な特徴および例は、例えば、Organic Chemistry、第2版、Francis Carey (1992年)、328~331頁 ; Introduction to Organic Chemistry、第2版、Andrew StreitwieserおよびClayton Heathcock (1981年)、169~171頁 ; ならびにOrganic Chemistry、第5版、John McMurry (2000年)、398頁および408頁に見いだすことができる。これはすべて、脱離基の特徴および例を開示する限定的目的のため、参照により本明細書に組み込まれている。

20

【0165】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味 (および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない) を提示するべきものであり、投与される生物への著しい刺激を引き起こさず、かつ化合物の生物活性および特性を失わせない化合物の塩を非限定的に指す。一部の実施形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的な塩は、化合物を、ハロゲン化水素酸 (例えば、HCl またはHBr) 、 H_2SO_4 、 HNO_3 、および H_3PO_4 などの無機酸と反応させることにより得ることができる。薬学的な塩は、化合物を、脂肪族もしくは芳香族カルボン酸またはスルホン酸、例えばギ酸、AcOH、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフトレンスルホン酸またはナフトレンスルホン酸などの有機酸と反応させることによって得ることもできる。薬学的な塩は、化合物を塩基と反応させて、アンモニウム塩 ; Li、NaもしくはK塩などのアルカリ金属塩 ; Ca、MgもしくはAl塩などのアルカリ土類金属塩 ; ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、 $C_1 \sim C_7$ アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミンなどの有機塩基の塩 ; ならびにアルギニンおよびリシンなどのアミノ酸との塩 ; または $Al(OH)_3$ 、 $Ca(OH)_2$ 、KOH、 Na_2CO_3 、NaOHなどの無機塩基の塩などの塩を形成させることにより得ることもできる。

30

40

【0166】

一部の実施形態は、式 (I I) の薬学的に許容される塩を提供する。一部の実施形態で

50

は、塩は、塩酸塩、硫酸塩、ヘミ硫酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、およびクエン酸塩からなる群から選択される。

【0167】

用語「溶媒和物」は、本明細書で使用する場合、幅広い用語であり、当業者に、その通常かつ慣用的な意味（および、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されない）を提示すべきものであり、溶媒が、以下に限定されないが、0.5 : 1、1 : 1または2 : 1を含めた、再現可能なモル比で化合物と複合体を形成することを意味することを非限定的に指す。したがって、用語「薬学的に許容される溶媒和物」とは、溶媒が、投与される生物への著しい刺激を引き起こさず、かつ化合物の生物活性を失わせないものである、溶媒和物を指す。

10

【0168】

一部の実施形態は、式（I）の溶媒和物を提供する。一部の実施形態では、溶媒和物中の溶媒は、水、エタノール、およびアセトン、またはそれらの組合せから選択される。

【0169】

1個または複数のキラル中心を有する、本明細書に記載されている任意の化合物において、絶対立体化学が明確に示されていない場合、各中心は、独立して、R立体配置もしくはS立体配置、またはそれらの混合物のものであり得ることが理解される。したがって、本明細書において提供されている化合物は、鏡像異性体として純粋であり得るか、鏡像異性体的に富化され得るか、または立体異性体混合物であり得、すべてのジアステレオマー型および鏡像異性型を含む。さらに、EまたはZとして定義され得る幾何異性体を生じさせる1つまたは複数の二重結合を有する、本明細書に記載されている任意の化合物において、各二重結合は、独立して、EまたはZ、それらの混合物であり得ることが理解される。立体異性体は、所望の場合、立体選択的合成および／またはキラルクロマトグラフィーカラムによる立体異性体の分離などの方法によって得られる。同様に、記載されている任意の化合物において、すべての互変異性型も、含まれることが意図されていることが理解される。

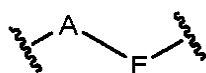
20

【0170】

置換基が、ジラジカル（すなわち、分子の残りに2つの結合点を有する）として図示される場合は常に、置換基は、特に示さない限り、任意の方向性をもつ立体配置で結合され得ることを理解されたい。したがって、例えば、—A E—または

30

【化31】



として図示される置換基は、Aが分子の一番左側の結合点において結合しているように配向している置換基、およびAが、分子の一番右側の結合点において結合している場合を含む。

【0171】

本明細書において開示されている化合物は、満たされていない原子価を有している場合、原子価は、水素および／またはジウテリウムにより満たされることになることを理解すべきである。

40

【0172】

本明細書に記載されている化合物は、同位体により、または以下に限定されないが、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識もしくは化学発光標識の使用を含めた別の他の手段によって標識され得ることが理解される。ジウテリウムなどの同位体による置換は、例えば、in vivoでの半減期の増加または投薬必要量の低減などの、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療的利点をもたらすことがある。化合物構造において示されている各化学元素は、前記元素の任意の同位体を含むことができる。例えば、化合物構造において、水素原子は、明示的に開示されているか、または化合物に存在していること

50

が理解され得る。水素原子が存在していてもよい化合物の任意の位置において、水素原子は、以下に限定されないが、水素-1（プロチウム）、水素-2（ジウテリウム）および水素-3（トリチウム）を含めた、任意の水素同位体であり得る。したがって、化合物に対する本明細書における言及は、文脈が特に明確に示さない限り、すべての可能な同位体型を包含する。

【0173】

本明細書に記載されている方法および製剤は、好ましい実施形態の化合物の塩、溶媒和物、水和物、および配座異性体（conformer）、ならびに同じタイプの活性を有するこれらの化合物の代謝産物および活性代謝産物の使用を含むことが理解される。配座異性体（conformer）は、配座異性体（conformational isomer）である構造である。立体配座（conformational isomerism）は、同じ構造式を有するが、回転する結合の回りの原子の立体配座（conformation）が異なる分子（配座異性体（conformer））の現象である。具体的実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和物形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、無溶媒和物形態で存在する。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒のどちらかを含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との結晶化プロセスの間に形成され得る。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、またはアルコールは、溶媒がアルコールである場合に形成される。さらに、本明細書において提供される化合物は、無溶媒和物形態および溶媒和物形態で存在することができる。一般に、溶媒和物形態は、本明細書において提供される化合物および方法の目的のために、無溶媒和物形態と等価であるとみなされる。式（I）の化合物は、例えば、アモルファス形態、ミル粉碎形態およびナノ粒子形態としても提供され得る。

【0174】

同様に、好ましい実施形態の化合物などの、本明細書に記載されている化合物は、本明細書に記載されている形態のいずれか（例えば、薬学的に許容される塩、結晶形態、アモルファス形態、溶媒和物形態、鏡像異性型、互変異性型など）にある化合物を含むことが理解される。

【0175】

投薬レジメン

一部の実施形態では、約1mg～約5グラムの式（I）の化合物が毎日投与される。一部の実施形態では、約2mg～約2グラムの式（I）の化合物が毎日投与される。一部の実施形態では、毎日投与される式（I）の化合物の量は、5mg～1グラム、10mg～800mg、20mg～600mg、30mg～400mg、40mg～200mg、50mg～100mg、もしくはその間の任意の量であり、またはおよそ5mg～1グラム、10mg～800mg、20mg～600mg、30mg～400mg、40mg～200mg、50mg～100mg、もしくはその間の任意の量である。

【0176】

一部の実施形態では、約1mg～約5グラムの式（I）の化合物が毎週投与される。一部の実施形態では、約2mg～約2グラムの式（I）の化合物が毎週投与される。一部の実施形態では、毎週投与される式（I）の化合物の量は、5mg～1グラム、10mg～800mg、20mg～600mg、30mg～400mg、40mg～200mg、50mg～100mg、もしくはその間の任意の量であり、またはおよそ5mg～1グラム、10mg～800mg、20mg～600mg、30mg～400mg、40mg～200mg、50mg～100mg、もしくはその間の任意の量である。

【0177】

一部の実施形態では、約1mg～約5グラムの式（I）の化合物が処置の各サイクルに投与される。一部の実施形態では、約2mg～約2グラムの式（I）の化合物が処置の各サイクルに投与される。一部の実施形態では、処置の各サイクルに投与される式（I）の化合物の量は、5mg～1グラム、10mg～800mg、20mg～600mg、30mg～400mg、40mg～200mg、50mg～100mg、もしくはその間の任

意の量であり、またはおよそ 5 mg ~ 1 グラム、10 mg ~ 800 mg、20 mg ~ 600 mg、30 mg ~ 400 mg、40 mg ~ 200 mg、50 mg ~ 100 mg、もしくはその間の任意の量である。

【0178】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、少なくとも、1日に1回、1日に2回、1日に3回、または1日に4回、投与される。一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、少なくとも、週に1回、週に2回、週に3回、または週に4回、投与される。一部の実施形態では、処置の各サイクルは、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、またはその間の任意の時間、続く。一部の実施形態では、処置の各サイクルは、式 (I) の化合物の投与間に、少なくとも1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、または14日間を有する。

10

【0179】

一部の実施形態では、式 (I) の化合物は、約10分間、約20分間、約30分間、約1時間、約1.5時間、約2時間、約2.5時間、約3時間、約3.5時間、約4時間、またはその間の任意の時間かけて静脈内に提供される。

【実施例】

【0180】

追加の実施形態は、以下の実施例においてさらに詳細に開示されており、これらの実施形態は、決して、特許請求の範囲を制限することを意図するものではない。

20

【0181】

本明細書において開示されている化合物の特性決定は、Bruker AV-500およびDRX-500 NMR分光計およびPerkin Elmer PE-SCIE X API-150質量分析計で実施した。

【0182】

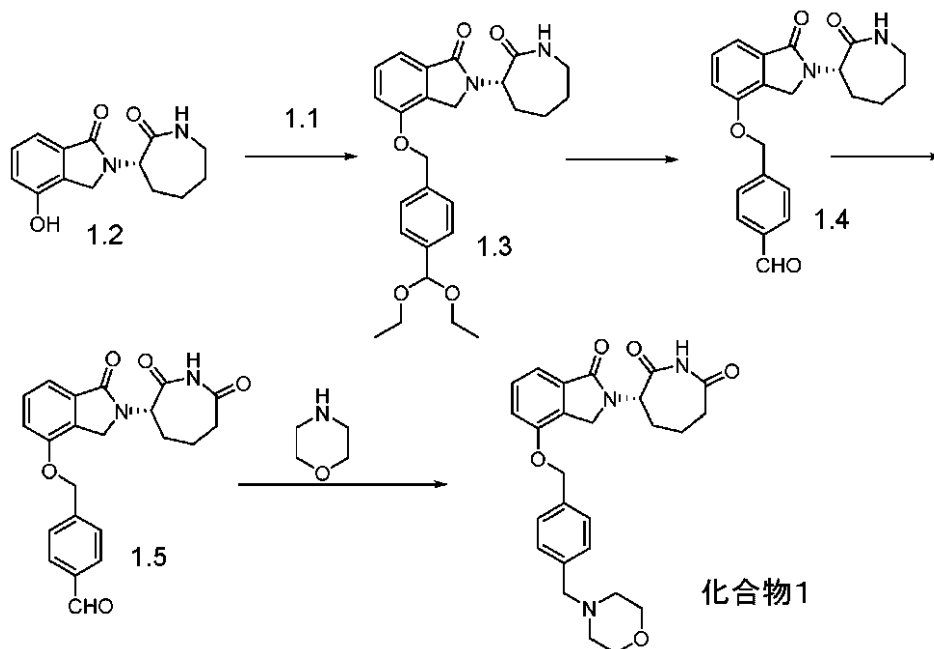
本明細書で記載される合成手順では、「後処理および精製」は、水相抽出後に有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 により乾燥させ、濾過し、濃縮し、示される溶媒系を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することを指す。後処理および精製はまた、ブラインを用いる洗浄の前に、10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液／飽和 NaHCO_3 水溶液 (1:1) を用いる必要に応じた洗浄ステップを含むことができる。

30

(実施例1)

化合物 1: (S)-3-(4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキシイソインドリン-2-イル)アゼパン-2,7-ジオン

【化 3 2】



10

【0183】

20

MeOH (40 mL) 中の 4-(ジエトキシメチル)ベンズアルデヒド (2.43 g、11.67 mmol) の溶液に、0℃で NaBH₄ (886.7 mg、23.34 mmol) を添加した。懸濁液を室温で 3 時間攪拌した。次いで、溶媒を除去し、残渣を水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を、石油エーテル中 EtOAc (10%~23%) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(4-(ジエトキシメチル)フェニル)メタノール 1.1 (2.21 g、収率 90%) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z 165.1 [M-42]⁺.

【0184】

30

THF (20 mL) 中の化合物 1.2 (323 mg、1.24 mmol) の溶液に、0℃で 1.1 (326.5 mg、1.55 mmol) を添加し、続いて、PPh₃ (650.4 mg、2.48 mmol) を添加した。THF (1 mL) 中の DEAD (431.9 mg、2.48 mmol) の溶液を滴下添加し、懸濁液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、石油エーテル中 EtOAc (40%~100%) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 1.3 (373 mg、収率 66.7%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 407.1 [M-45]⁺.

【0185】

40

THF (10 mL) 中の化合物 1.3 (473 mg、1.05 mmol) の溶液に、室温で 4M HCl (1.31 mL) を添加し、反応物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を真空下で乾燥させて、化合物 1.4 (397 mg、収率 100%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 379.1 [M+1]⁺.

【0186】

50

フルオロベンゼン/DMSO (30 mL/5 mL、DMSO 中水 1 滴) 中の化合物 1.4 (396.9 mg、1.05 mmol) の溶液に、デスーマーチン試薬 (1.12 g、2.63 mmol) を添加した。懸濁液を 80℃で 18 時間加熱した。追加のデスーマーチン試薬 (550 mg) を添加し、混合物を 80℃で 5 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液に添加した。懸濁液を 0℃で 5 分間攪拌し、次いで DCM で抽出した。後処理および、石油エーテル中 EtOAc (40~100%) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物 1.5 (184 mg、収率 45%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 393.1 [M+1]⁺.

【0187】

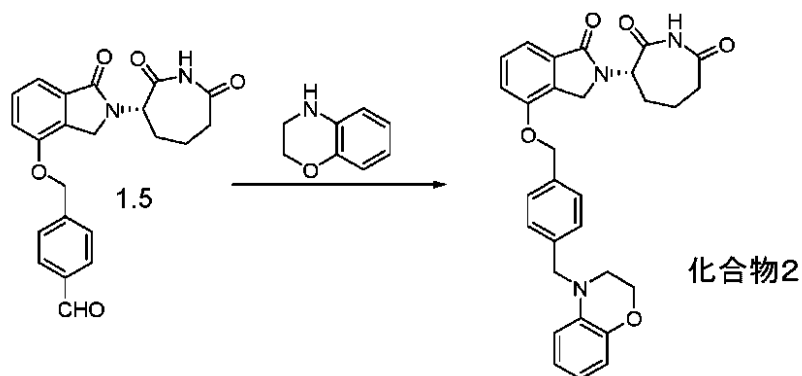
DCM (10 mL) 中の化合物 1.5 (76 mg、0.194 mmol) の溶液に、モルホリン (25.3 mg、0.291 mmol) を添加し、続いて、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (82.3 mg、0.384 mmol) を添加した。混合物を室温で 48 時間攪拌し、濃縮し、EtOAc を使用する分取 TLC によって精製し、次いで分取 HPLC (5 μM の C18 カラム、 H_2O 中 0.1% TFA、ACN 中 0.1% TFA、5%~95%、ACN 中 0.1% TFA) によってさらに精製して、化合物 1 (30.7 mg、収率 21.7%) を白色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10.70 (s, 1 H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.24-5.21 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.08 (t, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 5H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z 464.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

(実施例 2)

化合物 2: (S)-3-(4-((4-((2,3-ジヒドロ-4H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-4-イル)メチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)アゼパン-2,7-ジオン

【化 33】



20

【0188】

AcOH (4 mL) 中の化合物 1.5 (90 mg、0.229 mmol) の溶液に、室温で 3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン (46.5 mg、0.344 mmol) を添加し、続いて、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (145.6 mg、0.687 mmol) を添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、溶媒を除去し、残渣を、石油エーテル中 EtOAc (1:2) を使用する分取 TLC によって精製し、次いで上に記載したとおりに分取 HPLC によってさらに精製して、化合物 2 (45.0 mg、収率 39%) を白色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ : 10.69 (s, 1 H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 4H), 6.70-6.63 (m, 3H), 6.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 3H), 4.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 4.21 (t, $J = 3.6$ Hz, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.06 (t, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 2.57 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H). MS (ESI) m/z 512.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

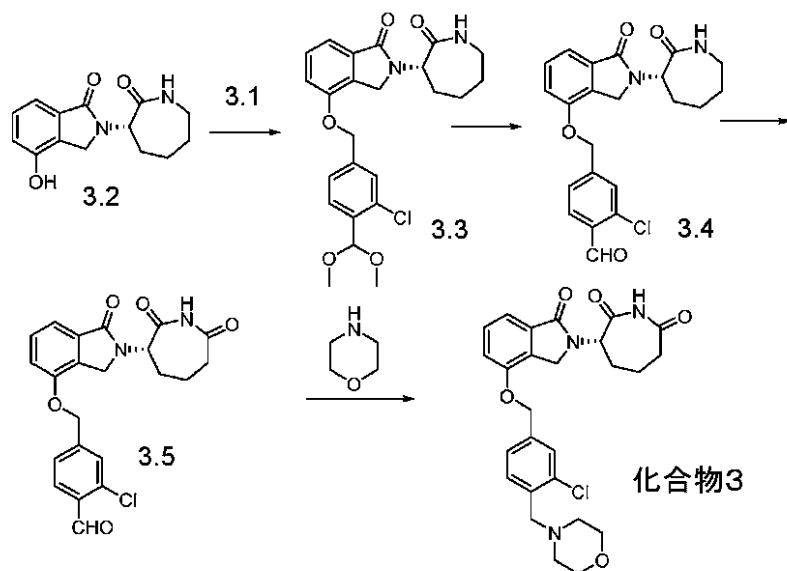
30

40

(実施例 3)

化合物 3: ((S)-3-(4-((3-クロロ-4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)アゼパン-2,7-ジオン

【化 3 4】



10

【0189】

メタノール (10 mL) 中のメチル 3-クロロ-4-ホルミルベンゾエート (500 mg、2.52 mmol) の溶液に、室温で 2, 2-ジメトキシプロパン (393.6 mg、3.78 mmol) を添加し、続いて、p-TsOH (48 mg、0.252 mmol) を添加した。混合物を 16 時間還流させ、溶媒を除去し、残渣を EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル 3-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ベンゾエート (540 mg、収率 87.8%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.94 (s, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (d, J = 0.9 Hz, 6H).

20

【0190】

THF (20 mL) 中のメチル 3-クロロ-4-(ジメトキシメチル)ベンゾエート (480 mg、2.05 mmol) の溶液に、0℃で LiAlH₄ (3.074 mL、THF 中 1M) を添加した。懸濁液を室温で 2 時間攪拌した。反応物に水 (1 mL) をゆっくり添加し、次いで 10% NaOH (2 mL) を添加し、続いて、水 (1 mL) を添加した。懸濁液を濾過し、濾液を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製 (3-クロロ-4-(ジメトキシメチル)フェニル)メタノール 3.1 (380 mg) を黄色油状物として得、それをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.38 (d, J = 0.9 Hz, 6H).

30

【0191】

THF (15 mL) 中の化合物 3.1 (264 mg、1.22 mmol) の溶液に、0℃で化合物 3.2 (260 mg、1.0 mmol) を添加し、続いて、PPh₃ (524.6 mg、2.0 mmol) を添加した。THF (1 mL) 中の DEAD (348.3 mg、2.0 mmol) の溶液を滴下添加し、懸濁液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、石油エーテル中 EtOAc (40%~100%) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 3.3 (262 mg、収率 39%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 427.1 [M-31]⁺.

40

【0192】

THF (10 mL) 中の化合物 3.3 (262 mg、0.572 mmol) の溶液に、室温で 4M HCl (0.72 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を真空下で乾燥させて、化合物 3.4 (235.7 mg、収率 100%)

50

を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 413.0 $[M+1]^+$.

【0193】

フルオロベンゼン／DMSO (30 mL／5 mL、DMSO中水1滴)中の化合物3.4 (235.7 mg、0.572 mmol)の溶液に、デスーマーチン試薬 (607 mg、1.43 mmol)を添加した。懸濁液を80℃で18時間加熱し、次いで室温に冷却した。追加のデスーマーチン試薬 (303 mg)を添加し、混合物を80℃で5時間加熱し、室温に冷却した。懸濁液を濾過し、濾液を飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (30 mL)に添加した。懸濁液を0℃で5分間攪拌し、次いでDCMで抽出した。後処理および、石油エーテル中EtOAc (20%～80%)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって、化合物3.5 (72 mg、収率30%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 427.0 $[M+1]^+$.

10

【0194】

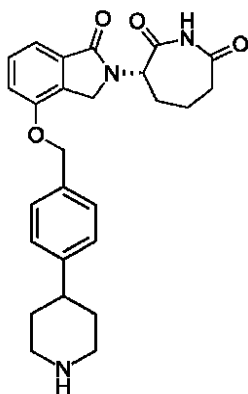
DCM (5 mL)中の化合物3.5 (54 mg、0.127 mmol)の溶液に、室温でモルホリン (22.1 mg、0.254 mmol)を添加し、続いて、 $NaBH(OAc)_3$ (80.8 mg、0.38 mmol)を添加した。混合物を室温で24時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を、EtOAc／石油エーテル (2：1)を使用する分取TLCによって精製し、次いで上に記載したとおりに分取HPLCによって精製して、化合物3 (19.9 mg、収率32%)を白色固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.70 (s, 1 H), 7.57 (s, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.33 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.59-3.56 (m, 6H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.58 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.42 (s, 4H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H). MS (ESI) m/z 498.1 $[M+H]^+$.

20

(実施例4)

化合物4：(S)-3-(4-{[p-(4-ピペリジル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,7-アゼパンジオン

【化35】



30

【0195】

DMF (50 mL)中のエチル4-ヨードベンゾエート (750 mg、2.72 mmol)、tert-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (923 mg、2.99 mmol)の溶液に、室温で[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (400 mg)および K_2CO_3 (1.12 g、8.16 mmol)を添加した。懸濁液を85℃で16時間攪拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を水で希釈し、EtOAcで抽出した。後処理および、石油エーテル／EtOAc (8：1)を用いる精製によって、4-tert-ブチル4'-エチル1,2,3,6-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4,4'-ジカルボキシレート (720 mg、収率80%)を白色固体として得た。

40

【0196】

50

EtOH (20 mL) 中の 4-tert-ブチル 4'-エチル 1, 2, 3, 6-テトラヒドロ [1, 1'-ビフェニル]-4, 4'-ジカルボキシレート (720 mg、2.18 mmol) の溶液に、活性炭担持パラジウム (80 mg) を室温で添加した。混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それを、石油エーテル/EtOAc (7:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、エチル 4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシル)ベンゾエート (680 mg、収率 93%) を無色油状物として得た。

【0197】

THF (15 mL) 中のエチル 4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)シクロヘキシル)ベンゾエート (680 mg、2.04 mmol) の溶液に、0℃で LAH (THF 中 1.0 M、1.63 mL、4.08 mmol) を滴下添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を Na₂SO₄ 十水和物 (5.0 g) でクエンチした。室温で 1 時間攪拌した後、混合物を濾過し、濃縮し、DCM 中 MeOH (3%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (410 mg、収率 69%) を白色固体として得た。

【0198】

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (186 mg、0.64 mmol)、(S)-4-ヒドロキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (200 mg、0.51 mmol)、トリフェニルホスフィン (524 mg、1.024 mmol) の溶液に、0℃で DEAD (178 mg、1.024 mmol) を滴下添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌し、次いで濃縮して粗生成物を得、それを分取 HPLC (5 μM の C18 カラム、H₂O 中 0.1% TFA、ACN 中 0.1% TFA、5%~95%、ACN 中 0.1% TFA) によって精製して、(S)-tert-ブチル 4-(4-(1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、収率 56%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 478.1 [M+H-^tBu]⁺.

【0199】

フルオロベンゼン/DMSO (10 mL/1 mL、DMSO 中水 1 滴) 中の (S)-tert-ブチル 4-(4-(1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (200 mg、0.375 mmol) の溶液に、室温でデスマーチン試薬 (397 mg、0.94 mmol) を添加した。混合物を 80℃に 18 時間加熱した。次いで、混合物を 0℃に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (25 mL) でクエンチした。0℃で 15 分間攪拌した後、混合物を DCM で抽出した。後処理および、EtOAc/石油エーテル (20%~80%) を用いる精製によって、(S)-tert-ブチル 4-(4-(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (32 mg、収率 15%) を白色固体として得た。

【0200】

DCM (4 mL) 中の (S)-tert-ブチル 4-(4-(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (110 mg、0.2 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで飽和 NaHCO₃ 溶液を添加して pH=7 にし、混合物を DCM で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを、上に記載したとおりに分取 HPLC によって精製して、化合物 4 (2.5 mg、収率 6.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10.71 (s, 1 H), 8.64 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 5.23 (m, 3H), 3.12 (s, 2H

10

20

30

40

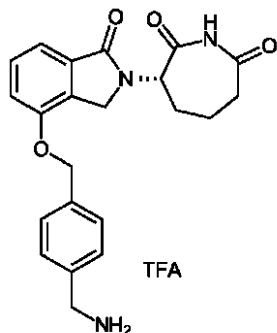
50

), 2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 2.07 (m, 3H). MS (ESI) m/z 448.0 $[M+H]^+$.

(実施例 5)

化合物 5: (S)-3-(4-{[p-(アミノメチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,7-アゼパンジオントリフルオロ酢酸

【化 3 6】



10

【0201】

DCM (8 mL) 中の tert-ブチル (3-(4-(4-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート (120 mg, 0.205 mmol) の溶液に、室温で TFA (2 mL) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、3-(2-(4-(3-アミノプロポキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(tert-ブチル)ベンゼンスルホンアミド (102 mg, 粗製) を得、それをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。MS (ESI) m/z 485.1 $[M+H]^+$.

20

【0202】

THF (10 mL) 中の (S)-4-ヒドロキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (700 mg, 2.69 mmol)、tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)ベンジルカルバメート (804 mg, 3.37 mmol)、およびトリフェニルホスフィン (1.41 g, 5.38 mmol) の溶液に、室温で THF (1 mL) 中の DEAD (938.7 mg, 5.38 mmol) の溶液を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、DCM 中 MeOH (0%~7%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-tert-ブチル 4-(1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (674 mg, 収率 52%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 480.2 $[M+H]^+$.

30

【0203】

フルオロベンゼン/DMSO (30 mL/5 mL、DMSO 中 H₂O 1 滴) 中の (S)-tert-ブチル 4-(1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (674 mg, 1.41 mmol) の溶液に、室温でデスマーチン試薬 (1.49 g, 3.52 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を冷却しておいた飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30 mL) に添加し、0 °C で 5 分間攪拌し、次いで DCM で抽出した。後処理および、EtOAc/石油エーテル (40%~100%) を用いる精製によって、(S)-tert-ブチル 4-(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (320 mg, 収率 46%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 494.2 $[M+H]^+$.

40

【0204】

DCM (2 mL) 中の (S)-tert-ブチル 4-(2-(2,7-ジオキソア

50

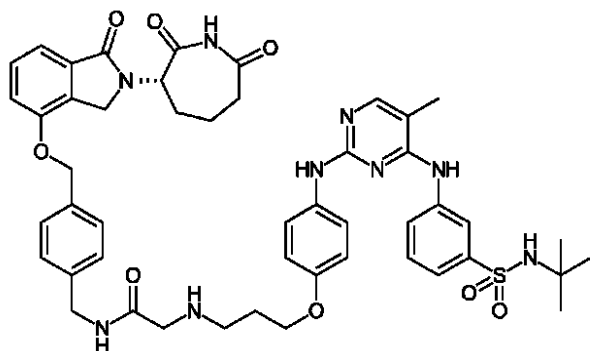
ゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート(22mg、0.0446mmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を室温で添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させて所望の生成物を得、それを凍結乾燥させて、化合物5(17.6mg、収率78%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 394.1 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.23 (dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.05 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.34-2.31 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 1H).

(実施例6)

10

化合物6: (S)-3-(4-{[p-(2-[3-(p-{5-メチル-4-[m-(tert-ブチルアミノスルホニル)フェニルアミノ]-2-ピリミジニルアミノ}フェノキシ)プロピルアミノ]アセチルアミノ}メチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,7-アゼパンジオン

【化37】



20

【0205】

DCM(5mL)中の(S)-3-(4-(4-(アミノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)アゼパン-2,7-ジオン(112mg、0.284mmol)の溶液に、室温でTEA(24.2mg、0.175mmol)を添加し、続いて、2-ブロモアセチルクロリド(45mg、0.284mmol)を添加した。混合物を1時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、EtOAc/石油エーテル(20%~100%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-2-ブロモ-N-(4-(4-(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)アセトアミド(89mg、収率61%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 514.1 [M+H]⁺.

30

【0206】

DMF(5mL)中の(S)-2-ブロモ-N-(4-(4-(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジル)アセトアミド(45mg、0.0877mmol)の溶液に、室温でK₂CO₃(24.2mg、0.175mmol)を添加し、続いて、3-(2-(4-(3-アミノプロポキシ)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)-N-(tert-ブチル)ベンゼンスルホンアミド(45mg、0.0877mmol)を添加した。混合物を50℃で2時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を、上に記載したとおりに分取HPLCによって精製して、化合物6(12.6mg、収率16%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 917.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 9H), 7.31-7.27 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.23-5.18 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1

40

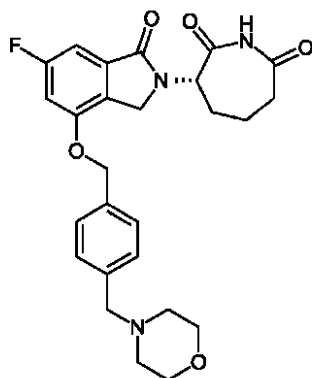
50

.97(m, 3H), 1.87-1.84 (m, 3H), 1.12 (s, 9H).

(実施例 7)

化合物 7 : (S) - 3 - (6 - フルオロ - 4 - { [p - (モルホリノメチル) フェニル] メトキシ} - 2 - イソインドリノイル) - 2, 7 - アゼパンジオン

【化 3 8】



10

【0207】

硫酸 (8 mL) 中の 5 - フルオロ - 2 - メチル安息香酸 (1.0 g、6.5 mmol) の冷却 (-15 °C) 溶液に、室温で硝酸 (0.44 mL) を滴下添加した。混合物を 1 時間攪拌し、次いで 0 °C に加温し、1 時間攪拌した。混合物を氷水にゆっくり注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮して、5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (830 mg、粗製) を得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

20

【0208】

MeOH (8 mL) 中の 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロ安息香酸 (粗製 830 mg) の溶液に、0 °C で塩化チオニル (1 mL) を滴下添加した。次いで、混合物を 3 時間加熱還流させた。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを、石油エーテル / EtOAc (100 : 1 ~ 50 : 1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾエート (530 mg、収率 59 %) を黄色固体として得た。

30

【0209】

MeOH (6 mL) 中のメチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 3 - ニトロベンゾエート (530 mg、2.66 mmol) の溶液に、室温で Pd/C (400 mg) を添加した。懸濁液を H₂ 下で 3 時間室温にて攪拌した。懸濁液を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮してメチル 3 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンゾエート (420 mg、粗製) を得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0210】

水中のメチル 3 - アミノ - 5 - フルオロ - 2 - メチルベンゾエート (420 mg、2.28 mmol) に、0 °C で硫酸 (5 mL) を滴下添加し、次いで硝酸ナトリウム (水 2.5 mL 中 165 mg、2.39 mmol) を添加した。0 °C で 2.5 時間攪拌した後、混合物を 100 °C の硫酸 (水中 50 %) 中に 20 分間滴下添加し、次いで混合物を室温に冷却し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮してメチル 5 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンゾエートを得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

【0211】

DMF (6 mL) 中のメチル 5 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルベンゾエート (320 mg、1.74 mmol) の溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (60 %, 84 mg、2.1 mmol) を添加した。混合物をこの温度で 15 分間攪拌し、次いでヨードメタンを添加した。0 °C で 15 分間攪拌した後、混合物を室温に温め、1 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、tert - ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層をブ

50

ラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 により乾燥させ、濾過し、濃縮してメチル5-フルオロ-3-メトキシ-2-メチルベンゾエート（粗製327mg）を得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0212】

四塩化炭素（40mL）中のメチル5-フルオロ-3-メトキシ-2-メチルベンゾエート（5.4g、30.8mmol）の溶液に、室温でNBS（8.2g、46.3mmol）および2, 2'-アゾビス（2-メチルプロピオニトリル）（2.0mg、12.3mmol）を添加した。混合物を一晩還流させ、溶媒を蒸発させ、粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc、100:1~20:1）によって精製して、メチル2-（プロモメチル）-5-フルオロ-3-メトキシベンゾエート（4.6g、収率59%）を白色固体として得た。

10

【0213】

DMF（2mL）中の（S）-3-アミノアゼパン-2-オン（56mg、0.43mmol）およびTEA（72mg、0.72mmol）の溶液に、DMF（2mL）中のメチル2-（プロモメチル）-5-フルオロ-3-メトキシベンゾエート（100mg、0.36mmol）の溶液を添加した。混合物を50℃で3時間攪拌し、濃縮し、EtOAcで洗浄して、（S）-6-フルオロ-4-メトキシ-2-（2-オキソアゼパン-3-イル）イソインドリン-1-オン（100mg、収率95%）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z 293.0 [M+H]⁺.

20

【0214】

DCM（6mL）中の（S）-6-フルオロ-4-メトキシ-2-（2-オキソアゼパン-3-イル）イソインドリン-1-オン（100mg、0.34mmol）の溶液に、三臭化ホウ素（DCM 2mL中515mg、2.05mmol）を0℃で添加した。この温度で15分間攪拌した後、混合物を室温に温め、3時間攪拌した。反応を0℃で、水によってクエンチし、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH、100:1~20:1）によって精製して、（S）-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-（2-オキソアゼパン-3-イル）イソインドリン-1-オン（20mg、収率21%）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z 279.0 [M+H]⁺.

【0215】

THF（2.5mL）中の（S）-6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-（2-オキソアゼパン-3-イル）イソインドリン-1-オン（250mg、0.90mmol）および（4-（ジエトキシメチル）フェニル）MeOH（284mg、1.35mmol）、トリフェニルホスフィン（472mg、1.8mmol）の溶液に、DEAD（373mg、1.80mmol）を0℃で添加した。混合物を15分間攪拌し、室温に温め、1時間攪拌し、溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（DCM/MeOH、100:1~50:1）によって精製して、（S）-4-（（4-（ジエトキシメチル）ベンジル）オキシ）-6-フルオロ-2-（2-オキソアゼパン-3-イル）イソインドリン-1-オン（310mg、収率73%）を白色固体として得た。

30

【0216】

フルオロベンゼン/DMSO（24mL/6mL）中の（S）-4-（（4-（ジエトキシメチル）ベンジル）オキシ）-6-フルオロ-2-（2-オキソアゼパン-3-イル）イソインドリン-1-オン（120mg、0.303mmol）の溶液に、デスマーチンペルヨージナン試薬（321.3mg、0.758mmol）を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。室温に冷却した後、デスマーチン試薬（160mg）を添加した。懸濁液をさらに16時間80℃に加熱した。室温に冷却した後、反応を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（15mL）でクエンチし、5分間攪拌した。得られた混合物をDCMで抽出した。後処理および、石油エーテル中EtOAc（10%~69%）を用いる精製によって、（S）-4-（（（2-（2, 7-ジオキソアゼパン-3-イル）-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル）オキシ）メチル）ベンズアルデヒド（45mg、収率36%）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z 411.1 [M+H]⁺.

40

50

【0217】

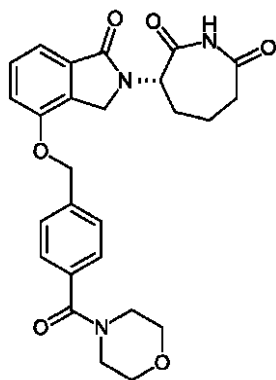
DCM (4 mL) 中の (S) - 4 - (((2 - (2, 7 - ジオキソアゼパン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンズアルデヒド (30 mg、0.076 mmol) の溶液に、室温でモルホリン (13 mg、0.152 mmol) を添加し、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (32 mg、0.152 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで溶媒を蒸発させた。残渣を、分取TLC (EtOAc) によって精製して粗生成物を得、それを、上に記載したとおりに分取HPLCによって精製して、化合物7 (5.5 mg、収率15%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 481.8 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.32-5.19 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.21-3.06 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.34 (s, 5H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H).

10

(実施例8)

化合物8: (S) - 3 - {4 - [(p - モルホリノカルボニルフェニル) メトキシ] - 2 - イソインドリノイル} - 2, 7 - アゼパンジオン

【化39】



20

【0218】

30

DMF (5 mL) 中の 4 - (ヒドロキシメチル) 安息香酸 (500 mg、3.28 mmol) の溶液に、モルホリン (326 mg、3.94 mmol) を添加し、続いて、HOBt (678.9 mg、4.92 mmol)、EDAC·HCl (944 mg、4.92 mmol) およびDIEA (846.2 mg、6.56 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を水 (5 mL) で希釈し、DCMで抽出した。後処理および、EtOAc / 石油エーテル (30% ~ 90%) を用いる精製によって、(4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) (モルホリノ) メタノン (520 mg、収率72%) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z 221.1 $[M+H]^+$.

【0219】

40

THF (3 mL) 中の (S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン (100 mg、0.385 mmol)、(4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) (モルホリノ) メタノン (85 mg、1.55 mmol) およびトリフェニルホスフィン (201 mg、0.77 mmol) の溶液に、0°CでTHF (1 mL) 中のDEAD (134 mg、0.77 mmol) の溶液を滴下添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取TLC (EtOAc) によって精製して、(S) - 4 - ((4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) ベンジル) オキシ) - 2 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン (135 mg、収率76%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 333.1 $[M+1]^+$.

【0220】

フルオロベンゼン / DMSO (12 mL / 2 mL、DMSO中H₂O 1滴) 中の (S)

50

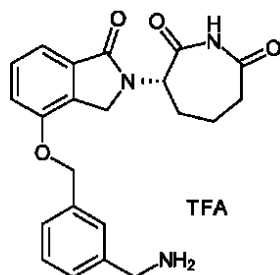
ー４ー（（４ー（モルホリンー４ーカルボニル）ベンジル）オキシ）ー２ー（２ーオキソアゼパンー３ーイル）イソインドリンー１ーオン（１３５ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）の溶液に、デスーマーチンペルヨージナン（３０９．６ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）を添加した。懸濁液を８０℃で一晩攪拌し、室温に冷却し、濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）に添加した。０℃で５分間攪拌した後、混合物をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を１０％チオ硫酸ナトリウム／飽和ＮａＨＣＯ₃（１：１）およびブラインで洗浄し、無水Ｎａ₂ＳＯ₄により乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを分取ＴＬＣ（ＥｔＯＡｃ）によって精製して、化合物８（５２．５ｍｇ、収率３８％）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z 333.1 [M+H]⁺. ¹H NMR（４００ MHz, DMSO-d₆） δ 10.68（s, 1H）, 7.57（d, J = 8.0 Hz, 2H）, 7.51-7.44（m, 3H）, 7.33（d, J = 8.0 Hz, 2H）, 5.31（s, 2H）, 5.23（dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H）, 4.49（s, 2H）, 3.60（s, 6H）, 3.11-3.03（m, 1H）, 2.60-2.54（m, 1H）, 2.38-2.29（m, 1H）, 2.12-1.98（m, 2H）, 1.86-1.76（m, 1H）.

10

（実施例９）

化合物９：（Ｓ）ー３ー（４ー〔ｍー（アミノメチル）フェニル〕メトキシ）ー２ーイソインドリノイル）ー２，７ーアゼパンジオントリフルオロ酢酸

【化４０】



20

【０２２１】

ＴＨＦ（３．５ｍＬ）中の（Ｓ）ー４ーヒドロキシー２ー（２ーオキソアゼパンー３ーイル）イソインドリンー１ーオン（１５０ｍｇ、０．５７７ｍｍｏｌ）、３ー（ヒドロキシメチル）ベンゾニトリル（１５４ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（３７８ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でＤＥＡＤ（２５１ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００：１～３０：１）によって精製して、（Ｓ）ー３ー（（（１ーオキソー２ー（２ーオキソアゼパンー３ーイル）イソインドリンー４ーイル）オキシ）メチル）ベンゾニトリル（２３５ｍｇ、収率８１％）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z 376.2 [M+H]⁺.

30

【０２２２】

フルオロベンゼン／ＤＭＳＯ（１５ｍＬ／２ｍＬ）中の（Ｓ）ー３ー（（（１ーオキソー２ー（２ーオキソアゼパンー３ーイル）イソインドリンー４ーイル）オキシ）メチル）ベンゾニトリル（２００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でデスーマーチンペルヨージナン（５０８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を一晩８０℃に加熱し、室温に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液２０ｍＬを添加し、混合物をＤＣＭで抽出した。後処理によって粗生成物を得、それをｔｅｒｔーブチルメチルエーテルで洗浄して、（Ｓ）ー３ー（（（２ー（２，７ージオキソアゼパンー３ーイル）ー１ーオキソイソインドリンー４ーイル）オキシ）メチル）ベンゾニトリル（１２０ｍｇ、収率５８％）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z 390.1 [M+H]⁺.

40

【０２２３】

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の（Ｓ）ー３ー（（（２ー（２，７ージオキソアゼパンー３ーイル）ー１ーオキソイソインドリンー４ーイル）オキシ）メチル）ベンゾニトリル（１３０ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）の溶液に、室温でジーｔｅｒｔーブチルジカーボネート（１４６ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ）およびラネーＮｉ（６０ｍｇ）を添加した。脱気し、Ｈ₂

50

でパージした後、混合物を室温で一晩攪拌した。懸濁液を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、分取TLC (EtOAc) によって精製して、(S)-tert-ブチル 3-((2-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメートを白色固体 (150 mg、59%) として得た。

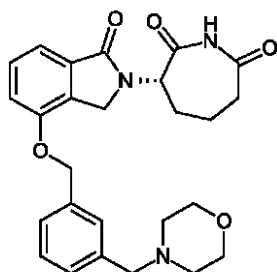
【0224】

DCM (2 mL) 中の (S)-tert-ブチル 3-((2-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (75 mg、0.152 mmol) の溶液に、室温で TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を凍結乾燥させて、化合物 9 (40 mg、収率 66%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 394.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (s, 1H), 8.18 (s, 3H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.28-5.23 (m, 3H), 4.80 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H).

(実施例 10)

化合物 10: (S)-3-(4-{[m-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,7-アゼパンジオン

【化 41】



【0225】

THF (8 mL) 中の (S)-4-ヒドロキシ-2-(2-オキサアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (160 mg、0.615 mmol)、1,3-フェニレンジメタノール (170 mg、1.23 mmol) およびトリフェニルホスフィン (402 mg、1.538 mmol) の溶液に、DEAD (268 mg、1.53 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取TLC (DCM/MeOH、100:1~30:1) によって精製して、(S)-4-((3-(ヒドロキシメチル)ベンジル)オキシ)-2-(2-オキサアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (156 mg、収率 59%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 381.2 [M+H]⁺.

【0226】

フルオロベンゼン/DMSO (4 mL/1 mL) 中の (S)-4-((3-(ヒドロキシメチル)ベンジル)オキシ)-2-(2-オキサアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (138 mg、0.363 mmol) の溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン (462 mg、1.09 mmol) を添加した。80℃で一晩攪拌した後、混合物を室温に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 20 mL を添加し、続いて、混合物を DCM で抽出した。後処理によって粗生成物を得、それを tert-ブチルメチルエーテルで洗浄して、(S)-3-((2-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド (85 mg、収率 60%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 391.2 [M+H]⁺.

【0227】

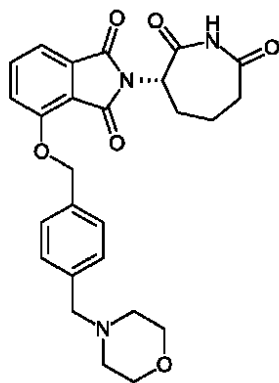
DCM (4 mL) 中の (S)-3-((2-(2,7-ジオキサアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド (80 mg

g、0.204 mmol) およびモルホリン (36 mg、0.408 mmol) の溶液に、室温で $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (87 mg、0.408 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、DCM/MeOH (10:1) を使用する分取 TLC によって精製して、化合物 10 (30.5 mg、収率 32%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 464.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.73 (s, 1H), 7.49-7.27 (m, 7H), 5.27-5.22 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 5H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H).

(実施例 11)

化合物 11: (S)-3-(4-{[p-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-3-オキソ-2H-イソインドール-2-イル)-7-アゼパンジオン

【化 42】



【0228】

THF (24 mL) 中の 3-メトキシフタル酸 (3.0 g、15.306 mmol) の溶液に、室温で無水酢酸 (10 mL) を添加した。混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、4-メトキシイソベンゾフラン-1,3-ジオン (2.72 g、定量的収率) を白色固体として得た。MS (ESI) $m/z = 178.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0229】

AcOH/ACN (28 mL/20 mL) 中の (S)-3-アミノアゼパン-2-オン (1.96 g、15.28 mmol) の溶液に、室温で 4-メトキシイソベンゾフラン-1,3-ジオン (2.71 g、15.28 mmol) を添加した。混合物を 85 °C で一晩攪拌し、次いで室温に冷却した。酢酸ナトリウム (3.13 g、38.20 mmol) を添加し、続いて、AcOH (12 mL) を添加した。混合物を、85 °C で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、次いで残渣を水 (30 mL) で希釈し、室温で 30 分間攪拌した。得られた懸濁液を濾過し、濾過ケーキを EtOAc で洗浄して、(S)-4-メトキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (2.154 g、収率 49%) を白色固体として得た。MS (ESI) $m/z = 289.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0230】

DCM (40 mL) 中の (S)-4-メトキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (2.1 g、7.292 mmol) の溶液に、0 °C で DCM (10 mL) 中の三臭化ホウ素 (3.4 mL) を滴下添加した。室温で 3 時間攪拌した後、混合物を氷水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 により乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、それを EtOAc で洗浄して、(S)-4-ヒドロキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (1 g、収率 50%) を薄黄色固体として得た。MS (ESI) $m/z = 275.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0231】

THF (5 mL) 中の (S)-4-ヒドロキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル

イソインドリン-1, 3-ジオン (300 mg、1.095 mmol)、1, 4-フェニレンジメタノール (272 mg、1.971 mmol) およびトリフェニルホスフィン (574 mg、2.190 mmol) の溶液に、0 °C で DEAD (381 mg、2.19 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、EtOAc / 石油エーテル (20% ~ 96%) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-((4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)オキシ)-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (168 mg、収率 39%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 395.1 $[M+H]^+$.

【0232】

1, 2-ジクロロエタン / DMSO (12 mL / 2 mL) 中の (S)-4-((4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)オキシ)-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (140 mg、0.355 mmol) の溶液に、室温でデスマーチン試薬 (753 mg、1.775 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (15 mL) でクエンチした。10 分間攪拌した後、混合物を DCM で抽出した。後処理および、EtOAc / 石油エーテル (20% ~ 96%) を用いる精製によって、(S)-4-((2-(2, 7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド (95 mg、収率 54%) を黄色固体として得た。

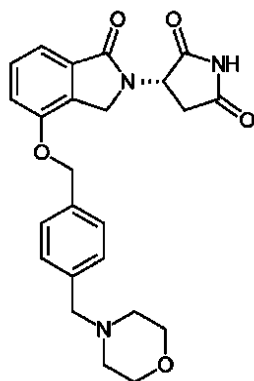
【0233】

DCM (3 mL) 中の (S)-4-((2-(2, 7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド (75 mg、0.1847 mmol) の溶液に、室温でモルホリン (32 mg、0.3694 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (78 mg、0.3694 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、DCM / MeOH (10 : 1) を使用する分取 TLC によって精製して、化合物 11 (42 mg、収率 48%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 477.8 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.84 (s, 1H), 7.82-7.35 (m, 7H), 5.35 (s, 2H), 5.19-5.15 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.19-1.87 (m, 4H).

(実施例 12)

化合物 12: (S)-3-(4-{[p-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2, 5-ピロリジンジオン

【化 43】



【0234】

THF (10 mL) および MeOH (10 mL) 中の (S)-4-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (2.0 g、8.6 mmol) の攪拌溶液に、0 °C で (トリメチルシリル) ジアゾメタン溶液 (ヘキサン中 2 M、6.5 mL) を滴下添加した。混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いで濃縮して、(S)-メ

チル 4-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタノエート (粗製) を無色油状物として得た。

【0235】

DCM (6 mL) 中の (S)-メチル 4-アミノ-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタノエート (8.6 mmol) の攪拌溶液に、室温で TFA (3 mL) を添加した。一晩攪拌した後、混合物を濃縮して (S)-メチル 2, 4-ジアミノ-4-オキソブタノエートを得、それを次のステップに直接使用した。

【0236】

DMF (20 mL) 中の (S)-メチル 2, 4-ジアミノ-4-オキソブタノエート (8.6 mmol) およびメチル 2-(プロモメチル)-3-メトキシベンゾエート (2.2 g、8.6 mmol) の溶液に、TEA (3.6 mL) を添加した。50℃で5時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。後処理および、EtOAc/石油エーテル (20%~80%) を用いる精製によって、(S)-メチル 4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノエート (1.2 g、収率 48%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z = 293.0 $[M+H]^+$.

10

【0237】

DCM (12 mL) 中の (S)-メチル 4-アミノ-2-(4-メトキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノエート (1.2 g、4.1 mmol) の溶液に、0℃で三臭化ホウ素 (2.3 mL) を滴下添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、水および MeOH によってクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、20:1) によって精製して、(S)-4-アミノ-2-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸 (3 g、粗製) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z = 265.0 $[M+H]^+$.

20

【0238】

THF (15 mL) および MeOH (15 mL) 中の (S)-4-アミノ-2-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタン酸 (粗製 3 g) の溶液に、(トリメチルシリル) ジアゾメタン溶液 (ヘキサン中 2 M、6.8 mL) を 0℃で滴下添加した。混合物を 0℃で 1.5 時間攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、10:1) によって精製して、(S)-メチル 4-アミノ-2-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノエート (470 mg、収率 43%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 279.0 $[M+H]^+$.

30

【0239】

(S)-メチル 4-アミノ-2-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノエート (300 mg、1.08 mmol)、(4-(モルホリノメチル)フェニル)メタノール (335 mg、1.62 mmol) およびトリフェニルホスフィン (THF 中 567 mg、2.16 mmol、8 mL) の溶液に、0℃で DEA D (376 mg、2.16 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取 TLC (DCM/MeOH、10:1) によって精製して、(S)-メチル-4-アミノ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノエート (150 mg、収率 30%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 468.1 $[M+H]^+$.

40

【0240】

THF (6 mL) 中の (S)-メチル-4-アミノ-2-(4-(4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-4-オキソブタノエート (100 mg、0.21 mmol) の溶液に、室温で水酸化リチウム (11 mg、0.42 mmol) を添加した。混合物を 3 時間攪拌し、次いで水で希釈し、1 N HCl を用いて pH 3 に調節した。後処理および、分取 TLC (DCM/MeOH、10:1) による精製によって、化合物 12 (13 mg、収率 14%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z = 453.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.49 (

50

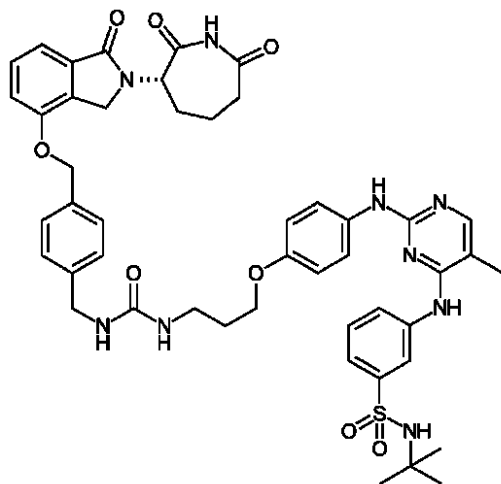
brs, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 4H), 5.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.61 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 4.0 Hz, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.94 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.34 (s, 4H).

(実施例 13)

化合物 13: (S)-3-(4-{[p-(3-{3-(p-{5-メチル-4-[m-(tert-ブチルアミノスルホニル)フェニルアミノ]-2-ピリミジニルアミノ}フェノキシ)プロピル]ウレイド}メチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,7-アゼパンジオン

【化 44】

10



20

【0241】

乾燥 DCM (8 mL) 中の tert-ブチル (3-(4-(4-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート (100 mg, 0.171 mmol) の溶液に、0℃で TFA (2 mL) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を乾燥させて、アミン TFA 塩 (100 mg, 粗製) を得た。アミン TFA 塩を THF (5 mL) に溶解させ、TEA (34.5 mg, 0.342 mmol) を室温で添加し、続いて、4-ニトロベンジルクロロホルメート (34.2 mg, 0.171 mmol) を添加した。混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、4-ニトロフェニル (3-(4-(4-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート (30 mg, 粗製) を得、それを次のステップに直接使用した。MS (ESI) m/z 650.2[M+H]⁺.

30

【0242】

DCM (4 mL) 中の (S)-tert-ブチル 4-(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (23 mg, 0.046 mmol) の溶液に、室温で TFA (1 mL) を添加した。溶媒を蒸発させ、残渣を乾燥させて、アミン TFA 塩 (30 mg, 粗製) を黄色ガム状物として得た。アミン TFA 塩を THF (5 mL) に溶解させ、TEA (10 mg, 0.092 mmol) を室温で添加し、続いて、THF (1 mL) 中の 4-ニトロフェニル (3-(4-(4-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート (30 mg, 0.046 mmol) の懸濁液を添加した。反応物を 60℃で 3 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、MeOH/DCM (0%~9%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、化合物 13 (22.3 mg, 収率 53%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 903.7[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H)

40

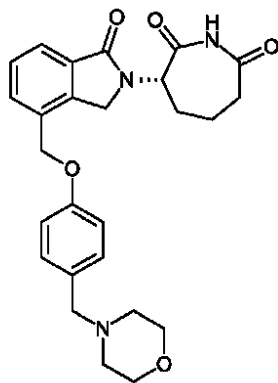
50

, 7.89 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 7H), 7.31-7.25 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.12 (s, 9H).

(実施例 14)

化合物 14: (S)-3-(4-{[p-(モルホリノメチル)フェノキシ]メチル}-2-イソインドリノイル)-2,7-アゼパンジオン

【化 45】



【0243】

THF (25 mL) 中の (S)-1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-カルボアルデヒド (910 mg, 3.35 mmol) の溶液に、室温で水素化ホウ素ナトリウム (254 mg, 6.70 mmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。反応物を濃縮して粗生成物を得、それを、MeOH/DCM (1:10) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (539 mg, 収率 59%) を白色固体として得た。MS (ESI) $m/z = 275.1$ $[M+H]^+$.

【0244】

THF (30 mL) 中の (S)-4-(ヒドロキシメチル)-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (539 mg, 1.97 mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (288 mg, 2.36 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.03 g, 3.93 mmol) の溶液に、0℃で DEAD (685 mg, 3.93 mmol) を添加した。混合物を 15 分間攪拌し、次いで室温に温め、一晚攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを、MeOH/DCM (0%~5%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、(S)-4-(1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド (520 mg, 収率 70%) を白色固体として得た。MS (ESI) $m/z = 379.1$ $[M+H]^+$.

【0245】

フルオロベンゼン/DMSO (24 mL/4 mL、DMSO 中水 1 滴) 中の (S)-4-(1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド (520 mg, 1.38 mmol) の溶液に、デスーマーチン試薬 (1.46 g, 3.44 mmol) を添加した。懸濁液を 80℃で 18 時間加熱した。懸濁液を室温に冷却し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL) を 0℃で添加し、5 分間攪拌し、次いで DCM で抽出した。後処理および、EtOAc/石油エーテル (20%~96%) を用いる精製によって、(S)-4-(2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド (174.2 mg, 収率 32%) を白色固体として得た。MS (ESI) $m/z = 393.1$ $[M+H]^+$.

【0246】

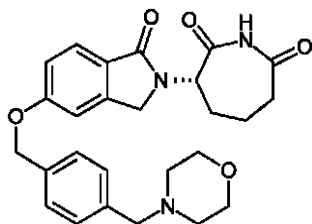
THF (5 mL) 中の (S)-4-((2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド (100 mg、0.255 mmol) の溶液に、室温でモルホリン (88 mg、1.02 mmol) を添加し、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (64 mg、1.02 mmol) を添加した。混合物を2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、上に記載したとおりに分取HPLCによって精製して、化合物14 (22.1 mg、収率19%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 498.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10.76 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.17-1.97 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H).

10

(実施例15)

化合物15: (S)-3-(5-{[p-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,7-アゼパンジオン

【化46】



20

【0247】

四塩化炭素 (150 mL) 中のメチル4-メトキシ-2-メチルベンゾエート (10 g、55.56 mmol) の溶液に、室温でNBS (10 g、55.57 mmol) および2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル) (4.0 mg、9.43 mmol) を添加した。混合物を還流状態で6時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル、1:20~1:5) によって精製して、メチル2-(プロモメチル)-4-メトキシベンゾエート (13.6 g、収率94%) を白色固体として得た。

30

【0248】

DMF (16 mL) 中の (S)-3-アミノアゼパン-2-オン (1.6 g、12.4 mmol) の溶液に、室温でDMF 4 mL 中のTEA (2.9 mL、20.6 mmol) およびメチル2-(プロモメチル)-4-メトキシベンゾエート (2.7 g、10.3 mmol) を添加した。混合物を85℃で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1) によって精製して、(S)-5-メトキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (1.39 g、収率49%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 275.0 $[M+H]^+$.

【0249】

DCM (12 mL) 中の (S)-5-メトキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (1.0 g、3.65 mmol) の溶液に、0℃で三臭化ホウ素 (DCM 4 mL 中 2.0 mL、21.89 mmol) を滴下添加した。混合物をこの温度で30分間攪拌し、次いで2時間かけて室温まで温め、水およびMeOHによってクエンチした。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、20:1) によって精製して、(S)-5-ヒドロキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (粗製 1.7 g) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 261.0 $[M+H]^+$.

40

【0250】

THF (2 mL) 中の (S)-5-ヒドロキシ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル

50

イソインドリン-1-オン (500 mg、1.92 mmol)、1,4-フェニレンジメタノール (1.0 g、7.68 mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.0 g、7.68 mmol) の溶液に、室温でDEAD (1.3 mg、7.68 mmol) を添加した。混合物を2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1~20:1) によって精製して、(S)-5-((4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)オキシ)-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (90 mg、収率12%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 381.1 $[M+H]^+$.

【0251】

フルオロベンゼン/DMSO (6.0 mL/1.5 mL) 中の(S)-5-((4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)オキシ)-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-1-オン (60 mg、0.157 mmol) の溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン (268 mg、0.631 mmol) を添加した。80℃で一晩攪拌した後、混合物を室温に冷却し、次いで飽和チオ硫酸ナトリウム溶液20 mLを添加し、混合物を室温で5分間攪拌した。後処理および、ヘキサン/EtOAc (1:1) を使用する分取TLCによる精製によって、(S)-4-(((2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド (15 mg、収率16%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 393.0 $[M+H]^+$.

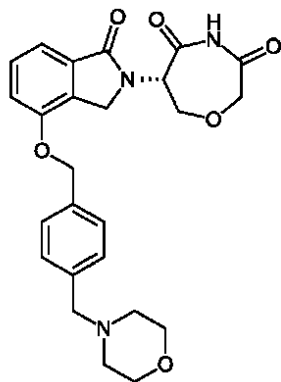
【0252】

DCM中の(S)-4-(((2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド (15 mg、0.038 mmol) およびモルホリン (7 mg、0.076 mmol) の溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (16 mg、0.076 mmol) を添加した。混合物を28時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、DCM/MeOH (10:1) を使用する分取TLCによって精製して、化合物15 (6.5 mg、収率38%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 464.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.23-5.19 (m, 3H), 4.48-4.47 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 1H).

(実施例16)

化合物16: (S)-6-(4-{[p-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-1,4-オキサゼパン-3,5-ジオン

【化47】



【0253】

MeOH (240 mL) 中の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (20 g、0.13 mmol) の溶液に、0℃で塩化チオニルを滴下添加し、次いで混合物を還流状態で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/E

10

20

30

40

50

t O A c、20 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、メチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (18.7 g、収率 86%) を黄色固体として得た。

【0254】

D M F (28 mL) 中のメチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (18.7 g、0.11 mol) およびイミダゾール (19.0 g、0.25 mol) の溶液に、室温で t e r t-ブチルジメチルシリルクロリド (20.4 g、0.12 mol) を添加した。60℃で3時間攪拌した後、混合物を室温に冷却し、t e r t-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を無水 N a₂ S O₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル 3-((t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ)-2-メチルベンゾエート (粗製 32 g) を黄色固体として得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【0255】

四塩化炭素 (30 mL) 中の 3-((t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ)-2-メチルベンゾエート (5.0 g、17.8 mmol) の溶液に、室温で N B S (4.7 g、26.8 mmol) および 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (1.1 g、7.1 mmol) を添加した。懸濁液を還流状態で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / E t O A c、100 : 1 ~ 50 : 1) によって精製して、メチル 2-(プロモメチル)-3-((t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ) ベンゾエート (5.8 g、収率 90%) を黄色油状物として得た。

20

【0256】

D M F (6 mL) 中のメチル 2-(プロモメチル)-3-((t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ) ベンゾエート (490 mg、1.4 mmol) の溶液に、室温で T E A (0.4 mL、2.8 mmol) および (S)-6-アミノ-1, 4-オキサゼパン-5-オン (D M F 2 mL 中 200 mg、1.5 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで80℃に一晩加熱した。混合物を濃縮し、残渣を T H F (10 mL) で希釈した。T B A F (200 mg、0.76 mmol) を添加し、混合物を還流状態で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (D C M / M e O H、50 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、(S)-6-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン (183 mg、収率 50%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 263.0 [M+H]⁺。

30

【0257】

T H F (2.5 mL) 中の (S)-6-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン (230 mg、0.87 mmol)、1, 4-フェニレンジメタノール (182 mg、1.31 mmol) およびトリフェニルホスフィン (568 mg、2.17 mmol) の溶液に、室温で D E A D (377 mg、2.17 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (D C M / M e O H、100 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、(S)-6-(4-((4-(ヒドロキシメチル) ベンジル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン (110 mg、収率 33%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 383.1 [M+H]⁺。

40

【0258】

A C N / D M S O (8 mL / 2 mL) 中の (S)-6-(4-((4-(ヒドロキシメチル) ベンジル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1, 4-オキサゼパン-5-オン (110 mg、0.288 mmol) の溶液に、室温でデスーマーチンペルヨージナン (732 mg、1.72 mmol) を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌し、次いで室温に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 20 mL を添加し、続いて、5分間攪拌した。混合物を D C M で抽出した。後処理および、D C M 次いで D C M / E t O A c (5 : 1 ~ 1 : 1) を用いる精製によって、(S)-4-(((2-(3, 5-ジオキソ-1, 4-オキサゼパン-6-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル) オキ

50

シ)メチル)ベンズアルデヒド(58mg、収率51%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 395.0 [M+H]⁺.

【0259】

DCM(1.5mL)中の(S)-4-((2-(3,5-ジオキソ-1,4-オキサゼパン-6-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズアルデヒド(58mg、0.147mmol)およびモルホリン(26mg、0.294mmol)の溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(64mg、0.294mmol)を添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を、DCM/MeOH(10:1)を使用する分取TLCによって精製して、化合物16(19mg、収率20%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 465.9 [M+H]⁺. ¹H

10

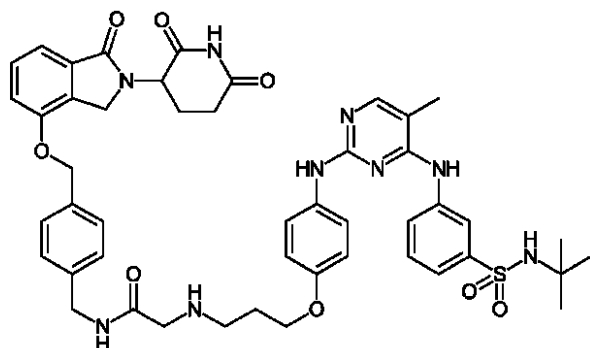
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 4H), 5.67-5.66 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.71 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.40-4.35 (m, 2H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.35 (s, 4H).

(実施例17)

化合物17: 3-(4-{[p-({2-[3-(p-{5-メチル-4-[m-(tert-ブチルアミノスルホニル)フェニルアミノ]-2-ピリジニルアミノ}フェノキシ)プロピルアミノ]アセチルアミノ}メチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,6-ピペリジンジオン

20

【化48】



30

【0260】

MeOH(240mL)中の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸(20g、0.13mol)の溶液に、0℃で塩化チオニル(30mL、0.41mol)を滴下添加した。混合物を還流状態で3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、石油エーテル/EtOAc(20:1~5:1)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート(18.7g、収率86%)を黄色固体として得た。

【0261】

DMF(28mL)中のメチル3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート(18.7g、0.11mol)およびイミダゾール(19.0g、0.25mol)の溶液に、室温でtert-ブチルジメチルシリルクロリド(20.4g、0.12mol)を添加した。60℃で3時間攪拌した後、混合物を室温に冷却し、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄により乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルベンゾエート(粗製32g)を黄色固体として得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

【0262】

四塩化炭素(22mL)中のメチル3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-メチルベンゾエート(3.0g、10.7mmol)の溶液に、室温でNBS(2.9g、16.0mmol)および2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル

50

)(701mg、4.3mmol)を添加した。混合物を80℃で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc、30:1)によって精製して、メチル2-(ブロモメチル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾエート(3.7g 97%)を黄色油状物として得た。

【0263】

DMF(6mL)中のメチル2-(ブロモメチル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ベンゾエート(1.0g、2.77mmol)およびTEA(0.8mL、5.54mmol)の溶液に、室温でDMF(4mL)中のtert-ブチル2,5-ジアミノ-5-オキソペンタノエート(670mg、3.32mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで80℃に加熱し、一晚攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH、100:1~50:1)によって精製して、tert-ブチル5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(820mg、収率88%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 279.0 [M+H-56]⁺.

10

【0264】

THF(2mL)中のtert-ブチル5-アミノ-4-(4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(450mg、1.34mmol)、4-(ヒドロキシメチル)ベンズニトリル(360mg、2.69mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.4g、5.36mmol)の溶液に、室温でDEAD(932mg、5.36mmol)を滴下添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH、100:1~20:1)によって精製して、tert-ブチル5-アミノ-4-(4-((4-シアノベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(290mg、収率39%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 394.0 [M+H-56]⁺.

20

【0265】

DCM(6mL)中のtert-ブチル5-アミノ-4-(4-((4-シアノベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(200mg、0.45mmol)の溶液に、室温でTFA(1.5mL)を添加した。混合物を室温で5時間攪拌し、次いで濃縮して、5-アミノ-4-(4-((4-シアノベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸TFA塩(粗製250mg)を白色固体として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 394.0 [M+H]⁺.

30

【0266】

ACN(8mL)中の5-アミノ-4-(4-((4-シアノベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタン酸TFA塩(250mg、0.45mmol)の溶液に、室温でCDI(291mg、1.80mmol)を添加した。混合物を95℃で6時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH、100:1~50:1)によって精製して、4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズニトリル(130mg 77%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 376.0 [M+H]⁺.

40

【0267】

DCM(4mL)およびTHF(4mL)中の4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズニトリル(130mg、0.346mmol)およびジ-tert-ブチルジカーボネート(0.16mL、0.693mmol)の溶液に、室温でラネー-Ni(80mg)を添加した。混合物をH₂下で16時間室温にて攪拌し、次いでMeOH(4mL)を添加し

50

、混合物を 80℃ に 5 時間加熱した。室温に冷却した後、懸濁液を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それを、DCM/MeOH (50:1~20:1) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (100 mg、収率 60%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 380.0 [M+H-100]⁺.

【0268】

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (100 mg、0.208 mmol) の溶液に、室温で TFA (2 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、3-(4-(4-(アミノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン TFA 塩 (粗製 80 mg) を白色固体として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 380.0 [M+H]⁺.

10

【0269】

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 2-((3-(4-(4-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アミノ)アセテート (70 mg、0.117 mmol) の溶液に、室温で TFA (1.5 mL) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を DMF (4 mL) に溶解させ、次いで 3-(4-(4-(アミノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (80 mg、0.162 mmol)、DIEA (63 mg、0.486 mmol)、HOBt (33 mg、0.243 mmol) および EDC·HCl (47 mg、0.243 mmol) を添加した。混合物を室温で 18 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、上に記載したとおりに分取 HPLC によって精製して、化合物 17 (11.3 mg、収率 10%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.32 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 9H), 7.32-7.26 (m, 4H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.41-4.21 (m, 4H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

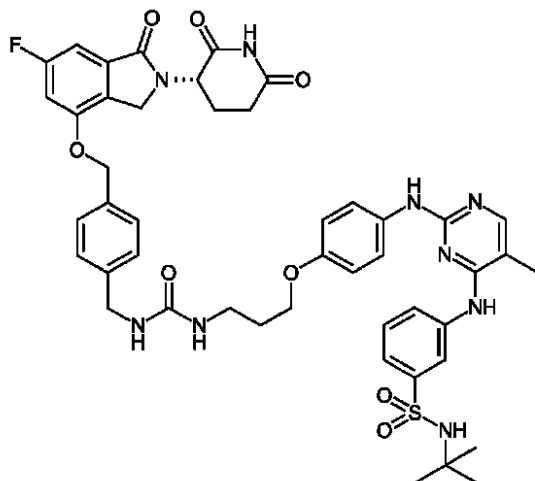
20

30

(実施例 18)

化合物 18: (S)-3-(6-フルオロ-4-{[p-(3-[3-(p-{5-メチル-4-[m-(tert-ブチルアミノスルホニル)フェニルアミノ]-2-ピリミジニルアミノ}フェノキシ)プロピル]ウレイド}メチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,6-ピペリジンジオン

【化 4 9】



10

【0270】

DMF (6 mL) 中のメチル 5-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (3.2 g、17.4 mmol) およびイミダゾール (2.9 g、43.5 mmol) の溶液に、室温で *tert*-ブチルジメチルシリクロリド (3.1 g、20.8 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 1 時間攪拌し、室温に冷却し、*tert*-ブチルメチルエーテルで抽出し、無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、濃縮して、メチル 3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロ-2-メチルベンゾエート (粗製 5.2 g) を黄色油状物として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

【0271】

四塩化炭素 (30 mL) 中のメチル 3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロ-2-メチルベンゾエート (3.2 g、10.7 mmol) の溶液に、室温で NBS (2.9 g、16.1 mmol) および 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (700 mg、4.3 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc、10:1) によって精製して、メチル 2-(プロモメチル)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロベンゾエート (4.0 g、定量的収率) を黄色油状物として得た。

30

【0272】

DMF (6 mL) 中のメチル 2-(プロモメチル)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロベンゾエート (1.0 g、2.66 mmol) および TEA (0.7 mL、5.32 mmol) の溶液に、室温で DMF 4 mL 中の (S)-*tert*-ブチル 4, 5-ジアミノ-5-オキソペンタノエート (696 mg、2.92 mmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、次いで 80℃ に一晩加熱した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1~20:1) によって精製して、(S)-*tert*-ブチル 5-アミノ-4-(6-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (粗製 1.0 g) を白色固体として得た。MS (ESI) *m/z* 297.0 [M+H-56]⁺。

40

【0273】

THF (4 mL) 中の (S)-*tert*-ブチル 5-アミノ-4-(6-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (500 mg、1.42 mmol)、4-(ヒドロキシメチル)ベンズニトリル (283 mg、2.13 mmol) およびトリフェニルホスフィン (930 mg、3.55 mmol) の溶液に、室温で DEAD (617 mg、3.55 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~50:1) によって精製して、(S)-*tert*-ブチル 5-アミ

50

ノー 4 - (4 - ((4 - シアノベンジル) オキシ) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタノエート (3 5 0 m g、収率 5 2 %) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 412.0 $[M+H-56]^+$.

【0274】

DCM (4 m L) 中の (S) - t e r t - ブチル 5 - アミノ - 4 - (4 - ((4 - シアノベンジル) オキシ) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタノエート (3 5 0 m g、0. 7 5 m m o l) の溶液に、室温で T F A (4 m L) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、(S) - 5 - アミノ - 4 - (4 - ((4 - シアノベンジル) オキシ) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタノ酸 (粗製 4 0 0 m g) を黄色固体として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 412.0 $[M+H]^+$.

10

【0275】

ACN (1 0 m L) 中の (S) - 5 - アミノ - 4 - (4 - ((4 - シアノベンジル) オキシ) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタノ酸 (4 0 0 m g、0. 7 5 m m o l) の溶液に、室温で C D I (4 8 5 m g、2. 9 9 m m o l) を添加した。混合物を 9 5 °C で 3. 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (D C M / M e O H、1 0 0 : 1 ~ 5 0 : 1) によって精製して、(S) - 4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンズニトリル (2 0 0 m g 6 8 %) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 394.0 $[M+H]^+$.

20

【0276】

THF (6 m L) 中の (S) - 4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンズニトリル (2 0 0 m g、0. 5 1 m m o l) およびジ - t e r t - ブチルジカーボネート (1 6 6 m g、0. 7 6 m m o l) の溶液に、室温でラネー - N i (8 0 m g) を添加した。混合物を H₂ 下で一晩攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (D C M / M e O H、1 0 0 : 1 ~ 2 0 : 1) によって精製して、(S) - t e r t - ブチル 4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンジルカルバメート (9 0 m g、収率 3 5 %) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 398.0 $[M+H-100]^+$.

30

【0277】

DCM (2 m L) 中の (S) - t e r t - ブチル 4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンジルカルバメート (7 0 m g、0. 1 4 6 m m o l) の溶液に、室温で T F A (0. 5 m L) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、(S) - 3 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ベンジル) オキシ) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (粗製 8 0 m g) を白色固体として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 398.0 $[M+H]^+$.

【0278】

40

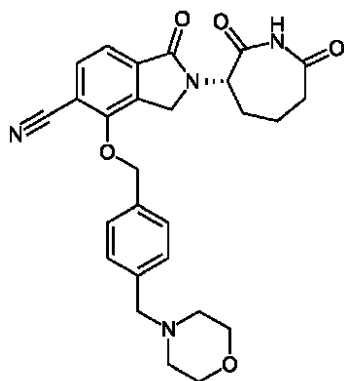
THF 中の (S) - 3 - (4 - ((4 - (アミノメチル) ベンジル) オキシ) - 6 - フルオロ - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (8 0 m g、0. 1 4 6 m m o l) および T E A (4 5 m g、0. 4 3 8 m m o l) の溶液に、室温で 4 - ニトロフェニル (3 - (4 - ((4 - ((3 - (N - (t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) プロピル) カルバメート (9 0 m g、0. 1 3 8 m m o l) を添加した。1 5 分間攪拌した後、T E A (1 0 3 m g、1. 0 2 2 m m o l) を添加し、反応物を 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それを、上に記載したとおりに分取 H P L C によって精製して、化合物 1 8 (6 0. 9 m g、収率 4 6 %) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 908.3 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.

50

96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14-8.12 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 7H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2 H), 5.11-5.06 (m, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 3H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.19-3.14 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 2.11 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

(実施例 19)

化合物 19: 2-[(S)-2,7-ジオキソ-3-アゼパニル]-4-{[p-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-1-オキソ-5-イソインドリンカルボニトリル【化50】



【0279】

乾燥 MeOH (700 mL) 中の 3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (100.0 g、660 mmol) の溶液に、0℃で塩化チオニル (156.0 g、1316 mmol) を添加した。反応物を 70℃に 3 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出した。後処理および、石油エーテル中 EtOAc (0%~8%) を用いる精製によって、メチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (102 g、収率 93%) を白色固体として得た。

【0280】

NBS (53.6 g、301.2 mmol) を、DCM (800 mL) 中のメチル 3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (50.0 g、301.2 mmol) の溶液に -78℃で添加した。混合物を -78℃で 1 時間攪拌し、次いで濃縮した。粗生成物を、石油エーテル中 EtOAc (0%~8%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、メチル 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (15.0 g、収率 21%) を無色固体として得た。

【0281】

DMF (50 mL) 中のメチル 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (10.0 g、40.82 mmol) の溶液に、シアン化亜鉛 (480 mg、40.82 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (240 mg、2.04 mmol) を添加した。混合物を 100℃に 5 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、溶媒を蒸発させた。残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出した。後処理および、石油エーテル中 EtOAc (0%~15%) を用いる精製によって、メチル 4-シアノ-3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (2.1 g、収率 27%) を白色固体として得た。

【0282】

DMF (6 mL) 中のメチル 4-シアノ-3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (2.1 g、11.0 mmol) およびイミダゾール (1.5 g、22.0 mmol) の溶液に、室温で tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.98 g、13.2 mmol) を添加した。60℃で 1 時間攪拌した後、溶液を室温に冷却し、tert-ブチルメチ

ルエーテルで抽出し、無水 Na_2SO_4 により乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-シアノ-2-メチルベンゾエート(粗製3.2g)を黄色油状物として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。

【0283】

四塩化炭素(50mL)中のメチル3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-シアノ-2-メチルベンゾエート(3.2g、10.5mmol)の溶液に、室温でNBS(2.43g、13.64mmol)および2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)(690mg、4.2mmol)を添加した。懸濁液を80℃で5時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc、10:1)によって精製して、メチル2-(ブロモメチル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-シアノベンゾエート(3.5g、87%)を無色油状物として得た。

【0284】

DMF(20mL)中のメチル2-(ブロモメチル)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4-シアノベンゾエート(2.65g、6.92mmol)およびTEA(1.39g、113.8mmol)の溶液に、室温で(S)-3-アミノアゼパン-2-オン(1.06g、8.3mmol)を添加した。混合物を2時間攪拌し、次いで50℃に一晩加熱した。室温に冷却した後、フッ化テトラブチルアンモニウム(2.61g、8.3mmol)を添加した。混合物を50℃に1時間加熱した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH、50:1~20:1)によって精製して、(S)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-5-カルボニトリル(1.3g、粗製)を黄色固体として得た。

【0285】

DMF(515mL)中の(S)-4-ヒドロキシ-1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-5-カルボニトリル(1.0g、3.5mmol)、4-(ブロモメチル)ベンズアルデヒド(900mg、4.6mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (970mg、7.1mmol)を添加した。混合物を50℃に2時間加熱した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM/MeOH、50:1~20:1)によって精製して、(S)-4-((4-ホルミルベンジル)オキシ)-1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-5-カルボニトリル(600mg、収率42%)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 404.2) [M+H]⁺.

【0286】

ACN/DMSO(12mL/2mL)中の(S)-4-((4-ホルミルベンジル)オキシ)-1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-5-カルボニトリル(980mg、2.44mmol)の溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン(2.6g、6.1mmol)を添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液100mLを添加し、続いて、5分間攪拌した。混合物をDCMで抽出した。後処理および、DCM/ACN(5:1~3:1)を用いる精製によって、(S)-2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-4-((4-ホルミルベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル(600mg、収率59%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 418.0 [M+H]⁺.

【0287】

DCM(15mL)中の(S)-2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-4-((4-ホルミルベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル(700mg、1.68mmol)およびモルホリン(292mg、3.36mmol)の溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(850mg、4.2mmol

それを次のステップに使用した。MS (ESI) m/z = 485.1 $[M+H]^+$.

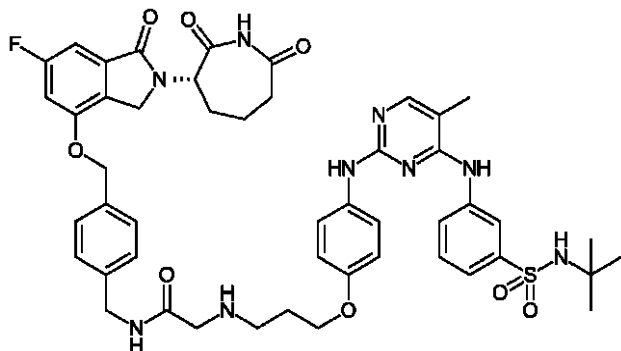
【0291】

THF (4 mL) 中のフェニル (S) - 4 - ニトロフェニル 4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 4 - イル) オキシ) メチル) ベンジルカルバメート (0.2 mmol) の溶液に、TEA (0.2 mL) を添加し、続いて、DCM (4 mL) 中の 3 - ((2 - ((4 - (3 - アミノプロポキシ) フェニル) アミノ) - 5 - メチルピリミジン - 4 - イル) アミノ) - N - (tert - ブチル) ベンゼンスルホンアミド (0.2 mmol) の溶液を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、10 : 1) および上に記載したとおりに分取 HPLC によって精製して、化合物 20 (11.5 mg、収率 6.5%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 890.3 $[M+H]^+$. 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.94 (s, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.11-8.14 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.39-7.78 (m, 8 H), 7.24-7.31 (m, 4 H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.35 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 5.09 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1 H), 4.19-4.41 (m, 4 H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.16 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.85-2.94 (m, 1 H), 2.53-2.58 (m, 1 H), 2.42-2.49 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.95-1.99 (m, 1 H), 1.77-1.84 (m, 2 H), 1.12 (s, 9 H).

(実施例 21)

化合物 21 : (S) - 3 - (6 - フルオロ - 4 - { [p - ({2 - [3 - (p - {5 - メチル - 4 - [m - (tert - ブチルスルホニルアミノ) フェニルアミノ] - 2 - ピリジニルアミノ} フェノキシ) プロピルアミノ] アセチルアミノ} メチル) フェニル] メトキシ} - 2 - イソインドリノイル) - 2, 7 - アゼパンジオン

【化 52】



【0292】

DMF (30 mL) 中の (S) - 3 - アミノアゼパン - 2 - オン (2.0 g、15.9 mmol) および TEA (2.8 mL、19.9 mmol) の溶液に、室温で DMF 10 mL 中のメチル 2 - (プロモメチル) - 3 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - フルオロベンゾエート (5.0 g、13.3 mmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、50 °C に一晩加熱し、室温に冷却した。TBAF (2.4 g、9.31 mmol) を添加し、混合物を 70 °C に 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100 : 1 ~ 30 : 1) によって精製して、(S) - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン (3.1 g、収率 83%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 279.0 $[M+H]^+$.

【0293】

THF (2 mL) 中の (S) - 6 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン (320 mg、1.15 mmol)、tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル) ベンジルカルバメート (409 mg、1.72 mmol)

o 1) およびトリフェニルホスフィン (602 mg、2.30 mmol) の溶液に、室温でDEAD (400 mg、2.30 mmol) を添加し、混合物を30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~30:1) によって精製して、(S)-tert-ブチル4-(((6-フルオロ-1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (430 mg、収率75%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 398.1 [M+H-100]⁺.

【0294】

ACN/DMSO (4 mL/1 mL) 中の (S)-tert-ブチル4-(((6-フルオロ-1-オキソ-2-(2-オキソアゼパン-3-イル)イソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (200 mg、0.40 mmol) の溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン (426 mg、1.00 mmol) を添加した。混合物を80℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液20 mL を添加し、混合物をDCMで抽出した。後処理によって粗生成物を得、それをtert-ブチルメチルエーテルで洗浄して、(S)-tert-ブチル4-(((2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (100 mg、収率50%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 412.0 [M+H-100]⁺.

【0295】

DCM (4 mL) 中の (S)-tert-ブチル4-(((2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (61 mg、0.117 mmol) の溶液に、室温でTFA (1 mL) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、アミンTFA塩を黄色ガム状物として得た。

【0296】

アミンTFA塩をDMA (1 mL) に溶解させ、2-(((3-((4-((3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アミノ)酢酸 (76 mg、0.141 mmol) を添加し、続いて、HOBt (23.7 mg、0.176 mmol)、EDAC・HCl (34.1 mg、0.176 mmol) およびDIEA (30.0 mg、0.234 mmol) を添加した。反応物を室温で10時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、上に記載したとおりに分取HPLCによって精製して、化合物21 (10.8 mg、収率10.2%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 936.4[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.54-7.23 (m, 10H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.20-5.17 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 3H), 2.32-2.25 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.84-1.71 (m, 3H), 1.12 (s, 9H).

(実施例23)

化合物22: (S)-3-[5-(アミノメチル)-4-{[p-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル]-2,7-アゼパンジオンジトリフルオロ酢酸

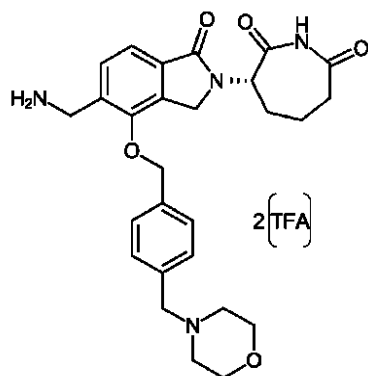
10

20

30

40

【化 5 3】



10

【0297】

DMF (10 mL) / THF (15 mL) 中の (S)-2-((2,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-one-4-((4-((methyl(5-oxo-1H-indolizin-5-yl)methyl)oxy)benzyl)oxy)methyl)carbamate))-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)carbamate (700 mg, 1.43 mmol) および tert-butyl (2-((2,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-one-4-((4-((methyl(5-oxo-1H-indolizin-5-yl)methyl)oxy)benzyl)oxy)methyl)carbamate))-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)carbamate (625 mg, 2.87 mmol) の溶液に、室温でラネーニ (500 mg) を添加した。混合物を H₂ 下で 48 時間室温にて攪拌した。懸濁液を、セライトパッドを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/ CAN、3:1 ~ 1:1) によって精製して、(S)-tert-butyl ((2-((2,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-one-4-((4-((methyl(5-oxo-1H-indolizin-5-yl)methyl)oxy)benzyl)oxy)methyl)carbamate))-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)carbamate (800 mg、収率 85%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 593.1 [M+H]⁺.

20

【0298】

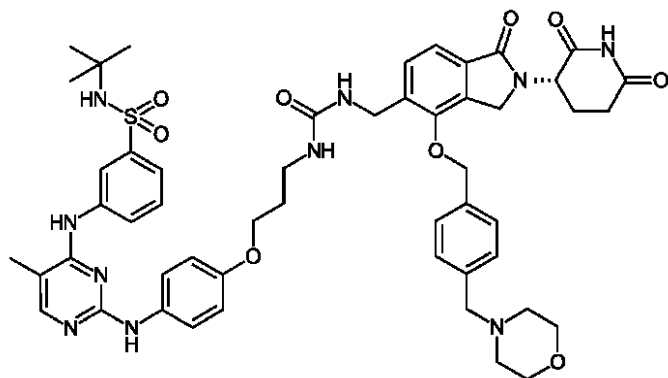
DCM (3 mL) 中の (S)-tert-butyl ((2-((2,7-dioxaspiro[5.5]undecan-2-one-4-((4-((methyl(5-oxo-1H-indolizin-5-yl)methyl)oxy)benzyl)oxy)methyl)carbamate))-1-oxoisindolin-5-yl)methyl)carbamate (70 mg, 0.118 mmol) の溶液に、室温で TFA (1.0 mL) を添加した。混合物を 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、化合物 22 (70 mg、収率 83%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 493.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.29 (s, 3H), 7.64-7.52 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 5.28-5.24 (m, 1H), 4.85-4.73 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.24-3.01 (m, 4H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H).

30

(実施例 24)

化合物 23: (S)-3-[5-({3-[3-(p-{5-methyl-4-[m-(tert-butylaminosulfonyl)phenylamino]-2-pyrimidinylamino}phenoxyl)propyl]ureid}methyl)-4-{[p-(methyl(5-oxo-1H-indolizin-5-yl)methyl)phenyl]methoxyl}-2-isindolinyl)-2,6-piperidinedione

【化 5 4】



10

【0299】

DMF (15 mL) 中のメチル 2- (プロモメチル) -3- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) -4-シアノベンゾエート (3.5 g、9.096 mmol) および TEA (1.84 g、18.2 mmol) の溶液に、室温で (S)-tert-ブチル 4, 5-ジアミノ-5-オキソペンタノエート (2.6 g、10.91 mmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、次いで 50 °C に一晩加熱した。室温に冷却した後、フッ化テトラブチルアンモニウム (4.3 g、13.6 mmol) を添加した。混合物を 50 °C に 1 時間加熱した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1~20:1) によって精製して、(S)-tert-ブチル 5-アミノ-4- (5-シアノ-4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル) -5-オキソペンタノエート (1.1 g、収率 34%) を黄色固体として得た。

20

【0300】

DMF (5 mL) 中の (S)-tert-ブチル 5-アミノ-4- (5-シアノ-4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル) -5-オキソペンタノエート (200 mg、0.56 mmol)、4- (4- (クロロメチル) ベンジル) モルホリン (188 mg、0.835 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (156 mg、1.13 mmol) を添加し、混合物を 50 °C に 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1~20:1) によって精製して、(S)-tert-ブチル 5-アミノ-4- (5-シアノ-4- (4- (モルホリノメチル) ベンジル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -5-オキソペンタノエート (240 mg、収率 80%) を黄色固体として得た。

30

【0301】

DCM (5 mL) 中の (S)-tert-ブチル 5-アミノ-4- (5-シアノ-4- (4- (モルホリノメチル) ベンジル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -5-オキソペンタノエート (240 mg、0.44 mmol) の溶液に、室温で TFA (2 mL) を添加した。混合物を一晩攪拌し、濃縮して、(S)-5-アミノ-4- (5-シアノ-4- (4- (モルホリノメチル) ベンジル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -5-オキソペンタン酸 (200 mg、粗製) を黄色油状物として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。

40

【0302】

ACN (10 mL) 中の (S)-5-アミノ-4- (5-シアノ-4- (4- (モルホリノメチル) ベンジル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) -5-オキソペンタン酸 (200 mg、0.41 mmol) の溶液に、室温で CDI (200 mg、1.22 mmol) を添加した。混合物を 50 °C に 2 時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1~10:1) によって精製して、(S)-2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (4- (モルホリノメチル) ベンジル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (100 mg、収率 52%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 475.2 [M+H]⁺.

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 4.85-4.66 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.05-1.99 (m, 1H).

【0303】

DMF (5 mL) および MeOH (10 mL) 中の (S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-5-カルボニトリル (600 mg、1.265 mmol) および *tert*-ブチルジカーボネート (550 mg、2.53 mmol) の溶液に、室温でラネー-Ni (300 mg) を添加した。混合物を H_2 下で16時間室温にて攪拌した。懸濁液を、セライトパッドを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1~20:1) によって精製して、(S)-*tert*-ブチル((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)カルバメート (400 mg、収率55%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 579.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0304】

DCM (4 mL) 中の (S)-*tert*-ブチル((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-5-イル)メチル)カルバメート (250 mg、0.435 mmol) の溶液に、室温で TFA (1.0 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、(S)-3-(5-(アミノメチル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (250 mg、収率81%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 479.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.55-7.53 (m, 3H), 5.32 (s, 2H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.14 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.26-3.09 (m, 4H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H).

【0305】

ギ酸 (5 mL) 中の (S)-3-(5-(アミノメチル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (150 mg、0.21 mmol) の溶液に、室温でホルムアルデヒド (1 mL、40%) を添加した。混合物を100℃に1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣を、上に記載したとおりに分取 HPLC によって精製して、(S)-3-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (80 mg、収率79%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 507.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.38 (s, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.24-2.92 (m, 4H), 2.83-2.61 (m, 7H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H).

【0306】

THF (5 mL) 中の (S)-3-(5-(アミノメチル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (80 mg、0.112 mmol) の溶液に、TEA (113 mg、1.12 mmol) を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで4-ニトロフェニル(3-(4-((4-(3-(N-(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメー

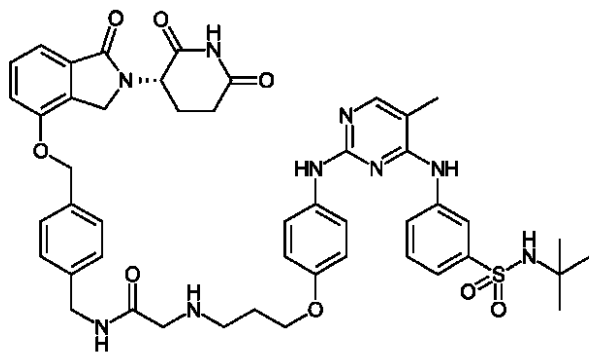
ト (80 mg、0.124 mmol) を添加し、続いて、TEA (90 mg、0.9 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、混合物を濃縮し、残渣を、上に記載したとおりに分取HPLCによって精製して、化合物23 (40 mg、収率36%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 989.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.57-7.33 (m, 11H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.36-6.33 (m, 1H), 6.16-6.13 (m, 1H), 5.16-5.09 (m, 3H), 4.65-4.54 (m, 2H), 4.33 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

10

(実施例25)

化合物24: (S)-3-(4-{[p-({2-[3-(p-{5-メチル-4-[m-(tert-ブチルアミノスルホニル)フェニルアミノ]-2-ピリミジニルアミノ}フェノキシ)プロピルアミノ]アセチルアミノ}メチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,6-ピペリジンジオン

【化55】



20

【0307】

DMF (2 mL) 中の2-((3-(4-(4-(3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アミノ)酢酸 (54 mg、0.1 mmol) および(S)-3-(4-(4-(4-(アミノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (0.1 mmol) の溶液に、室温でDIEA (26 mg、0.2 mmol)、HOBt (20 mg、0.15 mmol) およびEDAC·HCl (29 mg、0.15 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を分取TLC (DCM/MeOH、10:1) によって精製して、化合物24 (6.0 mg、収率6.7%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 904.3 $[M+H]^+$.

30

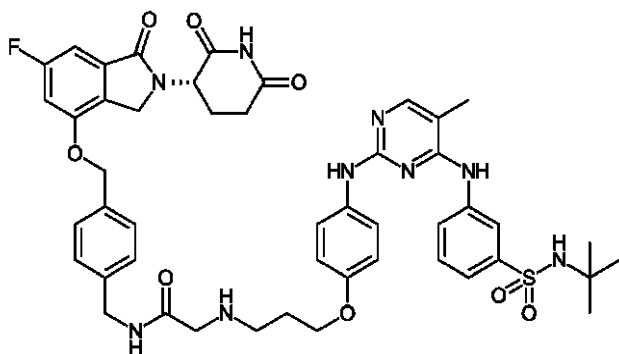
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11-8.14 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.40-7.54 (m, 8H), 7.27-7.31 (m, 4H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.09 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 3.96 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.95-1.98 (m, 2H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.12 (s, 9H).

40

(実施例26)

化合物25: (S)-3-(6-フルオロ-4-{[p-({2-[3-(p-{5-メチル-4-[m-(tert-ブチルアミノスルホニル)フェニルアミノ]-2-ピリミジニルアミノ}フェノキシ)プロピルアミノ]アセチルアミノ}メチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル)-2,6-ピペリジンジオン

【化 5 6】



10

【0308】

DMF (6 mL) 中のメチル 5-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (3.2 g、17.4 mmol) およびイミダゾール (imidazole) (2.9 g、43.5 mmol) の溶液に、室温で *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (3.1 g、20.8 mmol) を添加した。混合物を 60℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、*tert*-ブチルメチルエーテルで抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮して、メチル 3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロ-2-メチルベンゾエート (粗製 5.2 g) を黄色油状物として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。

20

【0309】

四塩化炭素 (30 mL) 中のメチル 3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロ-2-メチルベンゾエート (3.2 g、10.7 mmol) の溶液に、室温で NBS (2.9 g、16.1 mmol) および 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (700 mg、4.3 mmol) を添加した。混合物を 80℃ で 6 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc、10:1) によって精製して、メチル 2-(プロモメチル)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロベンゾエート (4.0 g、定量的収率) を黄色油状物として得た。

【0310】

30

DMF (6 mL) 中のメチル 2-(プロモメチル)-3-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-フルオロベンゾエート (1.0 g、2.66 mmol) および TEA (0.7 mL、5.32 mmol) の溶液に、室温で DMF 4 mL 中の *tert*-ブチル 4, 5-ジアミノ-5-オキソペンタノエート (696 mg、2.92 mmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌し、次いで 80℃ に一晩加熱した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1~20:1) によって精製して、*tert*-ブチル 5-アミノ-4-(6-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (粗製 1.0 g) を白色固体として得た。MS (ESI) *m/z* 297.0 [M+H-56]⁺.

【0311】

40

THF (4 mL) 中の *tert*-ブチル 5-アミノ-4-(6-フルオロ-4-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (500 mg、1.42 mmol)、4-(ヒドロキシメチル)ベンズニトリル (283 mg、2.13 mmol) およびトリフェニルホスフィン (930 mg、3.55 mmol) の溶液に、室温で DEAD (617 mg、3.55 mmol) を添加した。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~50:1) によって精製して、*tert*-ブチル 5-アミノ-4-(4-((4-シアノベンジル)オキシ)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (350 mg、収率 52%) を黄色固体として得た。MS (ESI) *m/z* 412.0 [M+H-56]⁺.

50

【0312】

DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル 5-アミノ-4-(4-(4-シアノベンジル)オキシ)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (350 mg、0.75 mmol) の溶液に、室温で TFA (4 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させて、5-アミノ-4-(4-(4-シアノベンジル)オキシ)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノ酸 (400 mg、粗製) を黄色固体として得、それをさらに精製することなく次のステップに使用した。MS (ESI) m/z 412.0 $[M+H]^+$.

【0313】

ACN (10 mL) 中の 5-アミノ-4-(4-(4-シアノベンジル)オキシ)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノ酸 (400 mg、0.75 mmol) の溶液に、室温で CDI (485 mg、2.99 mmol) を添加した。混合物を 95℃ で 3.5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させて粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~50:1) によって精製して、4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズニトリル (200 mg、68%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 394.0 $[M+H]^+$.

【0314】

THF (6 mL) 中の 4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンズニトリル (200 mg、0.51 mmol) および *tert*-ブチルジカーボネート (166 mg、0.76 mmol) の溶液に、室温で ラネー-Ni (80 mg) を添加した。混合物を H_2 下で一晩室温にて攪拌した。懸濁液を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、それをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、100:1~20:1) によって精製して、*tert*-ブチル 4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (90 mg、収率 35%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 398.0 $[M+H-100]^+$.

【0315】

DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)メチル)ベンジルカルバメート (80 mg、0.161 mmol) の溶液に、室温で TFA (1 mL) を添加した。反応物を 1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を乾燥させて、アミン TFA 塩を黄色ガム状物として得た。

【0316】

アミン TFA 塩を DMA (1 mL) に溶解させ、2-(3-(4-(4-(3-(N-(*tert*-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アミノ)酢酸 (109 mg、0.161 mmol) を添加し、続いて、HOBt (32.6 mg、0.242 mmol)、EDAC·HCl (46.5 mg、0.242 mmol) および DIEA (41.5 mg、0.322 mmol) を添加し、混合物を室温で 10 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、上に記載したとおりに分取 HPLC によって精製して、化合物 25 (23.9 mg、収率 16%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 922.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.14-8.11 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.23 (m, 10H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.08 (dd, J = 8.4, 13.6 Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 4H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 3H), 1.12 (s, 9H).

(実施例 27)

10

20

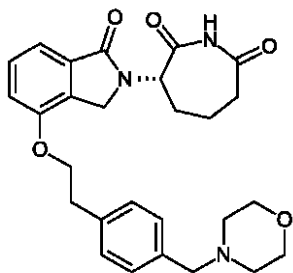
30

40

50

化合物 26 : (S) - 3 - (4 - { 2 - [p - (モルホリノメチル) フェニル] エトキシ } - 2 - イソインドリノイル) - 2, 7 - アゼパンジオン

【化 57】



10

【0317】

THF (25 mL) 中のメチル 4 - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) ベンゾエート (5 g、0.24 mol) の溶液に、0℃で水酸化アルミニウムリチウム (THF 中 1 M 溶液、36 mL) を滴下添加した。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、次いで反応を Na₂SO₄ 十水化物によってクエンチし、EtOAc で希釈し、濾過した。濾液をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ により乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エタノール (3 g、粗製) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13-7.23 (m, 4H), 5.08 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.2, 8.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54-3.59 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

20

【0318】

クロロホルム (30 mL) 中の 2 - (4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) エタノール (3 g、粗製、19.7 mmol) の攪拌溶液に、二酸化マンガン (6.9 g、79 mmol) を添加した。混合物を 70℃で一晩攪拌し、次いで濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油/EtOAc、5:1) によって精製して、4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアルデヒド (1.3 g、2 ステップにわたって 38%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

30

【0319】

DCM (20 mL) 中の 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアルデヒド (1.3 g、8.67 mmol) の攪拌溶液に、塩化トシル (2.5 g、13 mmol) および TEA (4.8 mL) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー (石油/EtOAc、5:1) によって精製して、4 - ホルミルフェネチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (2 g、収率 77%) を白色固体として得た。

【0320】

ACN (5 mL) 中の (S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) イソインドリン - 1 - オン (250 mg、0.96 mmol) および 4 - ホルミルフェネチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (392 mg、1.15 mmol) の攪拌溶液に、室温で K₂CO₃ (400 mg、2.88 mmol) を添加した。80℃で一晩攪拌した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH、50:1) によって精製して、(S) - 4 - (2 - ((1 - オキソ - 2 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) イソインドリン - 4 - イル) オキシ) エチル) ベンズアルデヒド (100 mg、収率 27%) を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z = 393.1 [M+H]⁺.

40

【0321】

1, 2 - ジクロロエタン (6 mL) および DMSO (1 mL) 中の (S) - 4 - (2 - ((1 - オキソ - 2 - (2 - オキソアゼパン - 3 - イル) イソインドリン - 4 - イル) オキシ) エチル) ベンズアルデヒド (100 mg、0.25 mmol) の溶液に、室温でスーマーチン試薬 (530 mg、1.25 mmol) を添加した。混合物を 80℃で一晩攪

50

拌し、次いで室温に冷却し、濾過した。濾液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCMで抽出した。後処理および、分取TLC (EtOAc) による精製によって、(S)-4-(2-((2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)エチル)ベンズアルデヒド (40 mg、収率38%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 407.0 $[M+H]^+$.

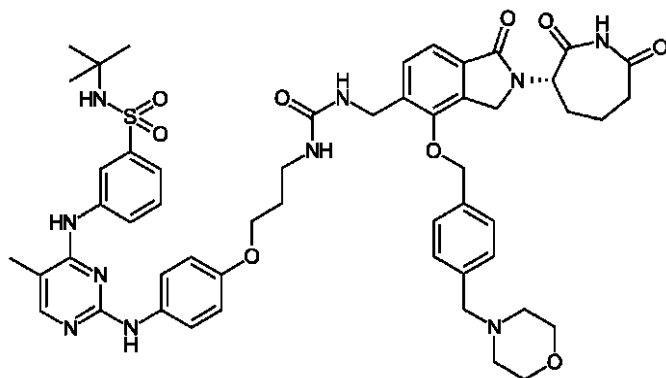
【0322】

DCM (5 mL) 中の (S)-4-(2-((2-(2,7-ジオキソアゼパン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)オキシ)エチル)ベンズアルデヒド (40 mg、0.1 mmol) およびモルホリン (26 mg、0.3 mmol) の溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (106 mg、0.5 mmol) を添加した。混合物を一晩攪拌し、次いで濃縮した。残渣を、上に記載したとおりに分取HPLCによって精製して、化合物26 (18 mg、収率38%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z = 478.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 6H), 5.22 (dd, J = 4.8, 12.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.03-3.08 (m, 3H), 2.59-2.60 (m, 1H), 2.29-2.32 (m, 5H), 1.99-2.10 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1H).

(実施例28)

化合物27: (S)-3-[5-({3-[3-(p-{5-メチル-4-[m-(tert-ブチルアミノスルホニル)フェニルアミノ]-2-ピリミジニルアミノ}フェノキシ)プロピル]ウレイド}メチル)-4-{[p-(モルホリノメチル)フェニル]メトキシ}-2-イソインドリノイル]-2,7-アゼパンジオン

【化58】



【0323】

THF (5 mL) 中の (S)-3-(5-(アミノメチル)-4-((4-(モルホリノメチル)ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)アゼパン-2,7-ジオン (50 mg、0.084 mmol) の溶液に、室温でTEA (68 mg、0.672 mmol) を添加し、続いて、THF (1 mL) 中の4-ニトロフェニル(3-(4-((4-((3-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)-5-メチルピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)カルバメート (54 mg、0.084 mmol) の懸濁液を添加した。混合物を3時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、DCM/MeOH (0%~10%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、粗生成物 (70 mg) を白色ガム状物として得、それを、上に記載したとおりに分取HPLCによってさらに精製して、化合物27 (27.7 mg、収率33%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 1003.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.70 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.38 (m, 9H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.13 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H),

4.65 (s, 2H), 4.33 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 5H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 4H), 1.12 (s, 9H).

【0324】

PBMCアッセイ

【0325】

凍結一次血液単核細胞 (PBMC) を、All Cells から購入した。細胞を素早く解凍し、RPMI-1640/10% FBS/1% ペニシリン/1% ストレプトマイシンにより1回洗浄し、ウェル当たり200,000個の細胞にて、96ウェルプレートでプレート培養した。細胞をDMSOのみ、または化合物1と共に1時間、前処理し、次いで100 ng/mLのリボポリサッカライド (LPS) により18~24時間誘発させた。製造者のプロトコールに従って、Meso Scale アッセイを使用して、IL-1ベータ、IL-6、およびTNF α の上澄み液を分析した。陰性対照のウェルは、DMSOで処理した。

【0326】

IL-2分析については、96ウェルプレートを1 μ g/mLの抗ヒトCD3抗体 (OKT3、eBioscience Inc.) により事前コーティングした。PBSで洗浄した後、化合物1を添加し (50 μ L/ウェル)、続いて、PBMCを3~4百万個の細胞/mL (150 μ L/ウェル) で希釈した。プレートを24時間インキュベートし、上澄み液をMeso Scale によるIL-2分析のために収集した。

【0327】

化合物活性を、DMSO対照からの倍率差として測定した。IL-1 β 活性は、図1に示されており、IL-6活性は、図2に示されており、TNF α 活性は、図3に示されており、IL-2活性は、図4に示されている。10 μ Mの化合物の追加のデータ (パーセント阻害として示される) は表1に、1 μ Mのデータは表2に、0.1 μ Mのデータは表3に示されている。IL-活性の追加のデータ (活性の倍率変化として測定) は、表4~6に示されている。

【表1】

表1

化合物番号	IL-1 β %阻害	IL-6 %阻害	TNF α %阻害
3	93	77	94
12	99.6	100	99
14	65	42	83
15	81	50	87
16	52	78	75
17	100	100	100
18	83	45	89
21	11	7	30
24	23	1	23
28	5	2	5

【表 2】

表 2

化合物番号	IL-1 β %阻害	IL-6 %阻害	TNF α %阻害
1	88	71	93
2	86	67	90
3	93	79	93
4	86	67	90
6	92	76	83
12	23	0	32
13	51	59	84
14	76	37	82
15	59	10	65
16	24	5	27
17	75	35	75
18	80	49	83
19	65	43	73
20	43	5	57
21	6	8	20
22	74	27	80
23	79	32	88
24	7	9	10
25	8	32	25
26	81	8	87
27	62	4	72
28	6	5	9
29	2	11	11

10

20

30

【表 3】

表 3

化合物番号	IL-1 β %阻害	IL-6 %阻害	TNF α %阻害
1	83	63	89
2	72	43	81
3	91	72	91
4	72	43	81
5	64	37	55
6	68	42	62
7	71	55	62
8	73	56	63
9	74	51	62
10	52	27	48
11	21	12	21
19	22	12	41
20	30	1	43
22	69	23	78
23	35	23	48
25	0	3	13
26	78	5	82
27	50	5	60
29	0	11	12

10

20

【表 4】

表 4

IL-2 化合物 10 μ M	
化合物番号	倍率変化
12	0.7
13	0.1
14	2.3
15	2.1
16	0.2
17	0.1
18	3.3
21	1
24	1
28	1.9

30

40

【表 5】
表 5

IL-2 1 μ M の化合物	
化合物番号	倍率変化
1	0.8
2	2.3
3	0.7
4	2.3
5	2.1
6	2.5
7	1.1
8	2.3
9	1.6
10	2.1
11	1.9
12	1
13	0.3
14	2.2
15	1.9
16	0.7
17	1.5
18	3.2
19	2.4
20	1.4
21	0.9
22	2.4
23	1.3
24	1
25	1
26	2.7
27	1.5
28	1.5
29	0.9

10

20

30

【表 6】

表 6

IL-2 0.1 μ M の化合物	
化合物番号	倍率変化
1	2.1
2	1.3
3	2
4	1.3
5	1.2
6	1
7	1
8	1.8
9	1.6
10	1.9
11	1.2
19	1.5
20	0.9
22	2
23	0.9
25	0.9
26	2.6
27	1.3
29	0.9

10

20

ウェスタンブロット分析

30

【0328】

ウェスタンブロットプロトコール：ストレプトマイシン、ペニシリンおよび10%ウシ胎児血清を補充したRPMI1640中でJurkat細胞を増殖させた。

【0329】

1mLあたり約 10^6 個の細胞でJurkat細胞を培養し、細胞に示されている濃度のDMSOまたは示されている化合物を添加し、示されている期間、インキュベートした。製造業者のプロトコール(Pierce)に従って、RIPA試薬を用いて全細胞抽出物を調製した。手短に述べると、約 5×10^6 個の細胞をPBS中で1回洗浄し、細胞ペレットをRIPA溶液中で再懸濁して、室温で10分間、インキュベートした。細胞破壊片を遠心分離により除去し、さらに分析するため、透明な全細胞溶解物を新しいチューブに移した。

40

【0330】

ウェスタンブロット分析のため、全細胞抽出物を4~12%SDS-ポリアクリルアミドゲル上で分離し、ニトロセルロースに移して、示されている一次抗体を用いてプローブした。続いて、膜を洗浄し、適切なホースラディッシュペルオキシダーゼ(HRP)-コンジュゲート化二次抗体を用いてプローブした。WesternBright Sirius試薬(Advantsta)を使用してシグナルを検出した。結果は、図5Aおよび図5Bに示されている。

【0331】

これらの研究に、以下の抗体を使用した：

50

ベーターアクチン：マウス抗 β -アクチンを、Cell Signaling (8H10D10) から得た。

CK1 α ヤギポリクローナル抗体：Santa Cruz Biotechnology、sc-6477 (Santa Cruz、CA)

Ikarosウサギモノクローナル抗体：Cell Signaling、#9034、D10E5 (Denver、MA)

ロバ抗ヤギIgG-HRP：Santa Cruz Biotechnology、sc-2056 (Santa Cruz、CA)

ヤギ抗ウサギIgG-HRP：Cell Signaling、#7074 (Denver、MA)

ヤギ抗マウスIgG-HRP：Sigma、A4416 (St. Louis、MO)
細胞生存率アッセイ

【0332】

Molm-13およびMV-4-11細胞を、RPMI-1640 (10% FBS / 1% ペニシリン-ストレプトマイシン) 中で培養し、白色壁96ウェルプレート中、20,000個の細胞/ウェルにてプレート培養した。

【0333】

細胞を、表示濃度の化合物またはDMSO (対照) で処理し、培養物を37℃および5% CO₂にて3日間インキュベートした。インキュベーション期間後、Cell Titer Glo (CTG) 試薬 (Cell Titer-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay、Promega (Madison、WI)) 100 μ Lを、各ウェルに添加した。振とうしながら10分間インキュベーションした後、発光を、Victor Wallac ルミノメーターを使用して測定した。

【0334】

Molm-13細胞の増殖活性は、表7～9に示されている。MV-4-11細胞の増殖活性は、表10および11に示されている。

【表7】

表7

Molm-13 増殖 10 μ M の化合物	
化合物番号	%阻害
1	37
2	30
3	29
5	40
6	91
8	16
9	34
10	38
18	99

【表 8】

表 8

Molm-13 増殖 1 μ M の化合物	
化合物番号	%阻害
1	15
2	5
3	1
13	29
14	35
20	99
22	56
23	30
26	66
27	37

10

【表 9】

表 9

Molm-13 増殖 0.1 μ M の化合物	
化合物番号	%阻害
1	30
20	93
22	31
26	21

20

30

【表 10】

表 10

MV-4-11 増殖 10 μ M の化合物	
化合物番号	%阻害
1	5
2	16
3	20
4	0
5	3
6	76
7	0
8	0
9	10
10	35
11	0
12	35
13	50
14	0
15	99
16	99
17	98
18	99
19	0
20	88
21	97
22	4
23	79
24	80
25	90
26	23
27	36

10

20

30

【表 1 1】

表 11

MV-4-11 増殖 1 μ M の化合物	
化合物番号	%阻害
1	2
2	6
3	0
4	0
5	1
6	0
7	0
8	0
9	2
10	1
11	0
12	0
13	0
14	0
15	38
16	0
17	31
18	99
19	0
20	77
21	0
22	2
23	8
24	44
25	54
26	2
27	10

10

20

30

【0 3 3 5】

本開示が例示されており、図面およびこれまでの記載に詳述されているが、このような例示および記載は、例示的または例とみなされるべきであり、制限とみなされるべきではない。本開示は、開示されている実施形態に制限されない。開示された実施形態に対する改変は、図面、本開示および添付の特許請求の範囲の検討から、特許請求されている開示を實踐する際に、当業者により理解され、行われ得る。

40

【0 3 3 6】

本明細書において引用されている参照はすべて、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。参照により組み込まれている刊行物および特許または特許出願が、本明細書において含まれている開示と矛盾する範囲では、本明細書は、このような相反するいかなる資料にも取って代わる、および／またはこれらに優先することが意図されている。

【0 3 3 7】

50

特に定義しない限り、用語はすべて（技術用語および科学用語を含む）、当業者に、それらの通常かつ慣用的な意味を提示するべきものとし、本明細書においてそのように明確に定義されていない限り、特別なまたはカスタマイズされた意味に限定されるものではない。本開示のある特定の特色または態様を記載する場合、特定の専門用語の使用は、専門用語が関連する本開示の特色または態様の任意の具体的な特徴を含むように限定されるよう、専門用語が本明細書において再定義されることを暗示しているとみなされるべきではないことに留意すべきである。

【0338】

値の範囲が提示されている場合、範囲の上限値および下限値、ならびに上限値と下限値との間の中間値の各々が、実施形態内に包含されることが理解される。

10

【0339】

本出願において使用される用語および句、ならびにとりわけ添付の特許請求の範囲におけるその改変は、特に明確に記されていない限り、限定の対語となるオープンエンドとして解釈すべきである。上述のものの一例として、用語「含んでいる (including)」は、「非限定的に含んでいる (including, without limitation)」、「以下に限定されないが、含んでいる (including but not limited to)」などを意味するものと読み取るべきである。用語「含んでいる (comprising)」は、本明細書で使用する場合、「含んでいる (including)」、「含有する (containing)」または「によって特徴付けられる (characterized by)」と同義語であり、包括的またはオープンエンドであり、追加の未記載の要素または方法ステップを排除するものではない。用語「有する (having)」は、「少なくとも有する (having at least)」として解釈すべきである。用語「含む (includes)」は、「以下に限定されないが含む (includes but is not limited to)」として解釈すべきである。用語「例」は、議論の対象である項目の典型例を提示するために使用され、その排他的または限定的なリストではない。「公知の」、「正常な」、「標準的な」および類似の意味の用語などの形容詞は、記載されている項目を所与の期間または所与の時間に関して利用可能な項目に限定するものとして解釈すべきではないが、代わりに、現在、または将来の任意の時点で、利用可能または公知であり得る、公知の、正常なまたは標準的な技術を包含するものと読み取られるべきである。「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」または「望ましい」、および類似の意味の語のような用語の使用は、ある特定の特色が、本発明の構造または機能に決定的である、必須であるまたは重要であることを暗示しているものと理解すべきではなく、かわりに、本発明の特定の実施形態において利用することができる、または利用することができない、代替的または追加的な特色を強調することが単に意図されているに過ぎない。同様に、接続詞「および」により連結された項目の群は、群分けに存在するありとあらゆる項目を要件としているものと読み取られるべきではなく、むしろ、特に明確に記されていない限り、「および／または」として読み取るべきである。同様に、接続詞「または」により連結された項目の群は、その群の中で相互排除を要件としているものと読み取られるべきではなく、むしろ、特に明確に記されていない限り、「および／または」として読み取るべきである。

20

30

【0340】

本明細書において、実質的に任意の複数および／または単数の用語の使用に関すると、当業者は、文脈および／または適用に適する通り、複数から単数を、および／または単数から複数を解釈することができる。明確にするため、単数／複数の様々な並べ替えは、本明細書に明確に説明され得る。不定冠詞「a」または「an」は、複数を除外するものではない。単一の処理装置 (processor) または他のユニットは、特許請求の範囲において列挙されているいくつかの項目の機能を満たすことができる。ある特定の手段が相互に異なって依存する特許請求の範囲において列挙されるという単なる事実は、これらの手段の組合せが有益な点をもたらすよう使用することができないことを示すものではない。特許請求の範囲における任意の引用符号は、範囲を限定するものと解釈すべきではない。

40

【0341】

50

導入される請求項記載事項の具体的な数が意図されている場合、このような意図が請求項において明確に記載されており、このような記載が存在しない場合、このような意図がないことは、当業者によりさらに理解されよう。例えば、理解を手助けするものとして、以下の添付の特許請求の範囲は、請求項記載事項を導入するため、前置きの句「少なくとも1つ」および「1つまたは複数の」の使用を含むことができる。しかし、任意の特定の請求項が、前置きの句「1つまたは複数の」または「少なくとも1つの」、および「a」または「an」（例えば、「a」および／または「an」は、通常、「少なくとも1つの」または「1つまたは複数の」を意味するものと解釈すべきである）などの不定冠詞を含む場合でも、このような句の使用により、不定冠詞「a」または「an」による請求項記載事項の導入が、このような導入された請求項記載事項を含む上記請求項を、このような記載事項を1つしか含有しない実施形態に限定することが暗示されるものと解釈すべきではない。同じことは、請求項記載事項を導入するために使用される定冠詞の使用についても当てはまる。さらに、導入される請求項記載事項の具体的な数が明示的に記載されていても、当業者は、このような記載が、少なくとも記載されている数を意味すると通常、解釈すべきであることを認識している（例えば、他の修飾語句のない「2つの記載事項」をそのままの列挙したものは、通常、少なくとも2つの記載事項、または2つもしくはそれ超の記載事項を意味する）。さらに、「A、BおよびCなどのうちの少なくとも1つ」に類似した慣習が使用される場合では、一般に、このような構成は、当業者が慣習を理解するという意味で意図されている（例えば、「A、BおよびCのうちの少なくとも1つを有する系」は、以下に限定されないが、Aを単独で、Bを単独で、Cを単独で、AおよびBと一緒に、AおよびCと一緒に、BおよびCと一緒に、ならびに／またはA、BおよびCと一緒に有する系などを含む）。「A、BまたはCなどのうちの少なくとも1つ」に類似した慣習が使用される場合では、一般に、このような構成は、当業者が慣習を理解するという意味に意図されている（例えば、「A、BまたはCのうちの少なくとも1つを有する系」は、以下に限定されないが、Aを単独で、Bを単独で、Cを単独で、AおよびBと一緒に、AおよびCと一緒に、BおよびCと一緒に、ならびに／またはA、BおよびCと一緒に有する系などを含む）。説明、特許請求の範囲または図面中であるかに関わらず、2つまたはそれ超の代替用語を表す、実質的に任意の離接語（disjunctive word）および／または句は、用語の1つ、用語のいずれか、または用語の両方を含んでいる可能性を企図するよう理解されるべきであることが、当業者によりさらに理解されよう。例えば、句「AまたはB」は、「A」もしくは「B」、または「AおよびB」である可能性を含むことが理解されよう。

【0342】

本明細書中で使用される、成分、反応条件などの分量を表す数字はすべて、すべての場合において、用語「約（about）」により修飾されていると理解されたい。したがって、特に反対の記載がない限り、本明細書に説明されている数値パラメータは、得ようとする所望の特性に応じて変わり得る概数である。各数値パラメータは、少なくとも、および本出願の前に特許請求されている任意の出願物中の任意の特許請求の範囲に対する均等論の適用を限定しようとする試みとしてではなく、有効桁数および通常の手法に照らし合わせて解釈すべきである。

【 図 1 】

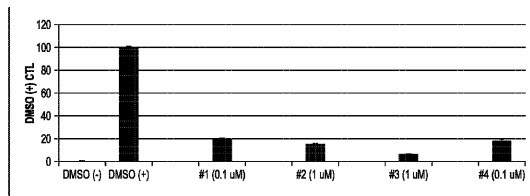


FIG. 1

【 図 2 】

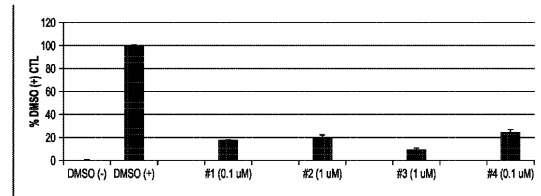


FIG. 2

【 図 3 】

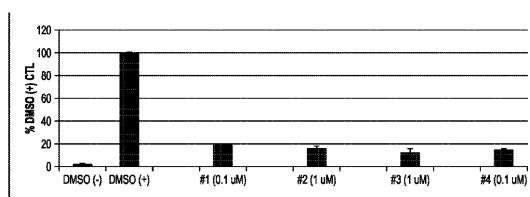


FIG. 3

【 図 4 】

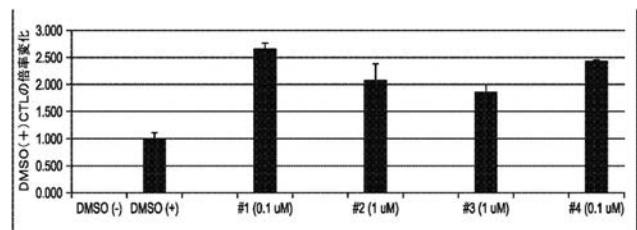


FIG. 4

【図 5】

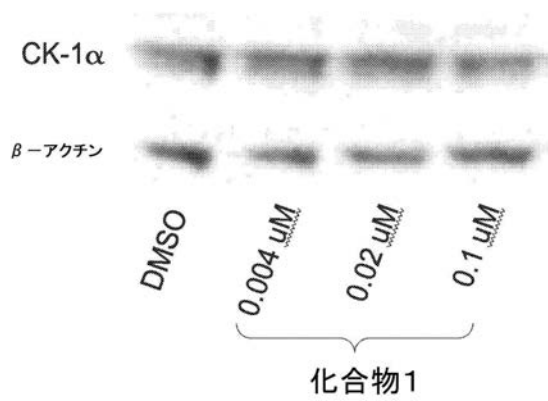


FIG. 5A

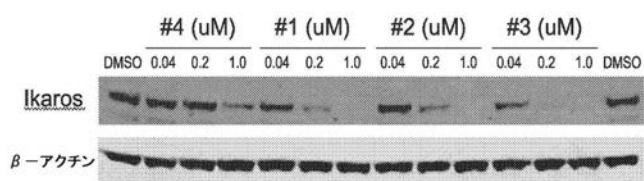


FIG. 5B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/045626

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/065980 A1 (COMPO BIOMEDICAL TECHNOLOGY SHANGHAI CO LTD) 6 May 2016 (2016-05-06)	1-3,5, 14, 17-20, 22, 26-36, 66-69, 74-82,86
Y	page 14 - page 15 page 19 - page 21	4,6-13, 15,16, 21, 23-25, 65, 70-73, 83-85, 87-94
A	----- -/-	37-64

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 2018

Date of mailing of the international search report

17/10/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/045626

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2017/024318 A1 (DANA-FARBER CANCER INST INC [US]) 9 February 2017 (2017-02-09)	1-3,5, 14, 17-20, 22, 26-36, 66-69, 74-82,86
Y	see Formula (III); page 93, line 18 - line 20 see formula (V); page 94 definition of "linker-dTAG"; page 104 - page 105; table L examples of compounds linked to dTAG; page 108 - page 109	4,6-13, 15,16, 21, 23-25, 65, 70-73, 83-85, 87-94
A	6th ligand; page 119	37-64
A	----- GÜTSCHOW M ET AL: "Aza analogues of thalidomide: synthesis and evaluation as inhibitors of tumor necrosis factor-alpha production in vitro", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 9, no. 4, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 1059-1065, XP002207264, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/S0968-0896(00)00323-0 see scheme 4; page 1061; table 1; compounds 15-22 -----	1-94
A	W0 2016/191178 A1 (BIOTHERYX INC [US]) 1 December 2016 (2016-12-01) claims; examples -----	1-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/045626

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016065980 A1	06-05-2016	AU 2015341301 A1 CA 2966038 A1 CN 105566290 A EP 3214081 A1 JP 2017533955 A KR 20170078740 A US 2017313676 A1 WO 2016065980 A1	01-06-2017 06-05-2016 11-05-2016 06-09-2017 16-11-2017 07-07-2017 02-11-2017 06-05-2016
WO 2017024318 A1	09-02-2017	AU 2016301195 A1 AU 2016301196 A1 CA 2994969 A1 CA 2995036 A1 CN 108350062 A EP 3331905 A1 EP 3331906 A1 US 2018169109 A1 US 2018179522 A1 WO 2017024318 A1 WO 2017024319 A1	22-03-2018 29-03-2018 09-02-2017 09-02-2017 31-07-2018 13-06-2018 13-06-2018 21-06-2018 28-06-2018 09-02-2017 09-02-2017
WO 2016191178 A1	01-12-2016	AU 2016266942 A1 CA 2986141 A1 CN 107787320 A EP 3298004 A1 JP 2018515545 A KR 20180005174 A SG 11201708303X A TW 201710252 A US 2016362397 A1 US 2018065952 A1 WO 2016191178 A1	07-12-2017 01-12-2016 09-03-2018 28-03-2018 14-06-2018 15-01-2018 29-11-2017 16-03-2017 15-12-2016 08-03-2018 01-12-2016

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 495/14 (2006.01)	C 0 7 D 495/14	E
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
	A 6 1 P 25/28	

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

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 チャン, カイル ダブリュー. エイチ.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 1 4, チャパクア, キャビン リッジ ロード 2 0
, バイオセリックス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 エルドマン, ポール イー.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 1 4, チャパクア, キャビン リッジ ロード 2 0
, バイオセリックス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ファン, リア

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 1 4, チャパクア, キャビン リッジ ロード 2 0
, バイオセリックス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ヘクト, デイビッド アーロン

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 1 4, チャパクア, キャビン リッジ ロード 2 0
, バイオセリックス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 メルキューリオ, フランク

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 1 4, チャパクア, キャビン リッジ ロード 2 0
, バイオセリックス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 サリバン, ロバート

アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 5 1 4, チャパクア, キャビン リッジ ロード 2 0
, バイオセリックス, インコーポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB08 CC19 CC29 CC54 CC57 DD07 EE01

4C071 AA01 BB02 CC04 CC21 DD40 EE13 FF02 GG01 GG02 GG06

	JJ01	JJ05	LL01							
4C086	AA01	AA02	AA03	BC31	BC42	BC75	CB27	GA07	GA09	GA12
	MA01	MA04	NA14	ZA33	ZA59	ZA68	ZA89	ZA96	ZB11	ZB15
	ZB26	ZB27	ZC41							