

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6465803号
(P6465803)

(45) 発行日 平成31年2月6日 (2019.2.6)

(24) 登録日 平成31年1月18日 (2019.1.18)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 513/18 (2006.01)

C O 7 D 513/18 C S P

A 6 1 K 31/548 (2006.01)

A 6 1 K 31/548

A 6 1 K 31/549 (2006.01)

A 6 1 K 31/549

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 14 (全 219 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-538147 (P2015-538147)
 (86) (22) 出願日 平成25年10月22日 (2013.10.22)
 (65) 公表番号 特表2016-500691 (P2016-500691A)
 (43) 公表日 平成28年1月14日 (2016.1.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/066252
 (87) 国際公開番号 W02014/066435
 (87) 国際公開日 平成26年5月1日 (2014.5.1)
 審査請求日 平成28年10月21日 (2016.10.21)
 (31) 優先権主張番号 61/716,803
 (32) 優先日 平成24年10月22日 (2012.10.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/799,160
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598004424
 シティ・オブ・ホープ
 City of Hope
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9101
 0-0269, デュアーテ, イースト・デ
 ユアーテ・ロード 1500
 1500 East, Duarte Ro
 ad, Duarte, Californi
 a 91010-0269, United
 States of America
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所

最終頁に続く

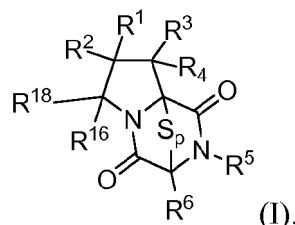
(54) 【発明の名称】 ETP誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式：

【化1】



10

を有する化合物であって

式中、

p は、2、3、または4であり；

R¹ は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 A}、-NR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-COOR^{3 3 A}、-CONR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-NO₂、-SR^{3 6 A}、-SO_{n 1}R^{3 4 A}、-SO_{n 1}OR^{3 4 A}、-SO_{n 1}NR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-NHN R^{3 4 A}R^{3 5 A}、-ONR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-NHC(O)NHN R^{3 4 A}R^{3 5 A}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは

20

非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHN R^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34B}R^{35B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

10

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHN R^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34C}R^{35C}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHN R^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34D}R^{35D}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

20

R^5 は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHN R^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34E}R^{35E}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

30

R^6 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$ 、 $-SO_{n6}R^{34F}$ 、 $-SO_{n6}OR^{34F}$ 、 $-SO_{n6}NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHN R^{34F}R^{35F}$ 、 $-ONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34F}R^{35F}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

40

R^{16} は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33G}$ 、 $-NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-COOR^{33G}$ 、 $-CONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36G}$ 、 $-SO_{n7}R^{34G}$ 、 $-SO_{n7}OR^{34G}$ 、 $-SO_{n7}NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHN R^{34G}R^{35G}$ 、 $-ONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34G}R^{35G}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{18} は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、

50

R^{35K} 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34K}R^{35K}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33L}$ 、 $-\text{NR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{COOR}^{33L}$ 、 $-\text{CONR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}R^{34L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{OR}^{34L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{NR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NHN}R^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{ONR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

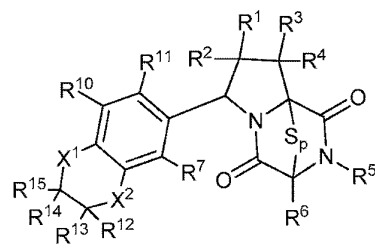
R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33J} 、 R^{34J} 、 R^{35J} 、 R^{36J} 、 R^{33K} 、 R^{34K} 、 R^{35K} 、 R^{36K} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、および R^{36L} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに、

$n9$ 、 $n10$ 、 $n11$ 、および $n12$ が、独立して、1 または 2 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

以下の式：

【化 3】



(IV)

を有し、

式中、

X^1 が、 $\text{CR}^{21}R^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S であり；

X^2 が、 $\text{CR}^{22}R^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S であり；ならびに、

R^7 が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33I}$ 、 $-\text{NR}^{34I}R^{35I}$ 、 $-\text{COOR}^{33I}$ 、 $-\text{CONR}^{34I}R^{35I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36I}$ 、 $-\text{SO}_{n9}R^{34I}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{OR}^{34I}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{NR}^{34I}R^{35I}$ 、 $-\text{NHN}R^{34I}R^{35I}$ 、 $-\text{ONR}^{34I}R^{35I}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33L}$ 、 $-\text{NR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{COOR}^{33L}$ 、 $-\text{CONR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}R^{34L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{OR}^{34L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{NR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NHN}R^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{ONR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアル

キル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

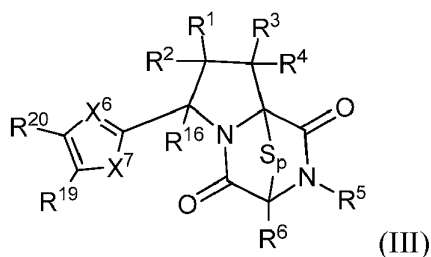
R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、 R^{36L} 、 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに、

$n9$ 、 $n12$ 、および $n13$ が、独立して、1または2である、請求項1記載の化合物

【請求項4】

以下の式：

【化4】



を有し、

式中、

X^6 が、 CR^{21} またはNであり；

X^7 が、 $CR^{22}R^{23}$ 、S、O、または NR^{23} であり；

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに、

$n13$ が、1または2である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

以下の式：

10

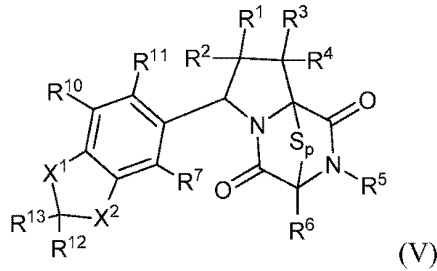
20

30

40

50

【化 5】



を有し、

10

式中、

X^1 が、 $CR^{21}R^{21A}$ 、O、 NR^{21A} 、または S であり；

X^2 が、 $CR^{22}R^{22A}$ 、O、 NR^{22A} 、または S であり；

R^7 が水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

20

R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHN R^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

30

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、 R^{36L} 、 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに、

40

n_9 、 n_{12} 、および n_{13} が、独立して、1 または 2 である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

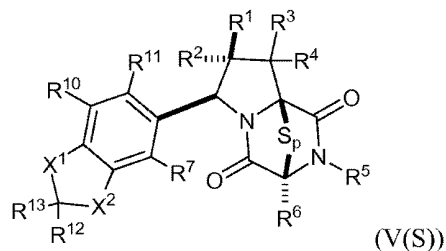
p が 2 である、請求項 5 記載の化合物。

【請求項 7】

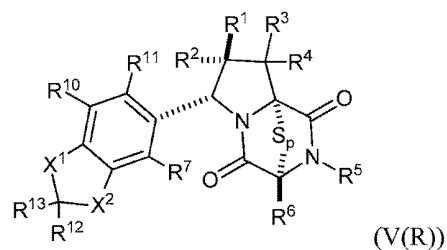
以下の式：

50

【化 6】



または



を有する、請求項 5 または 6 に記載の化合物。

10

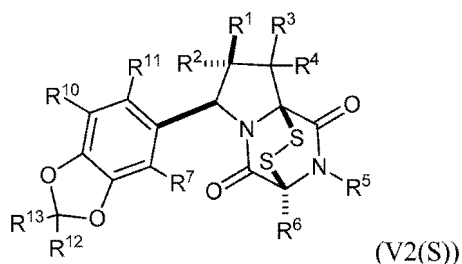
【請求項 8】

X^1 および X^2 が、独立して、O または S である請求項 5 ～ 7 のいずれかに記載の化合物。

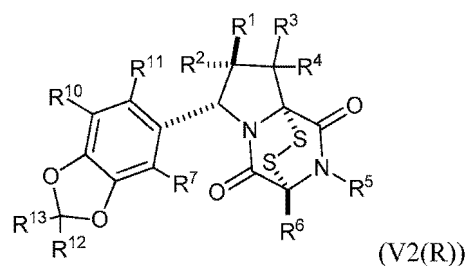
【請求項 9】

以下の式：

【化 7】



または



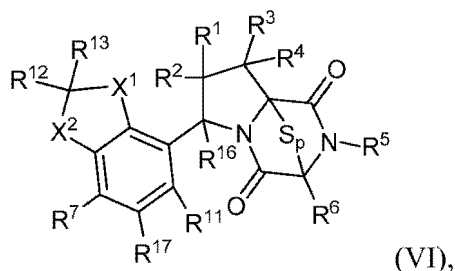
20

を有する、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

以下の式：

【化 8】



30

を有し、

式中、

X^1 が、 $CR^{21}R^{21A}$ 、O、 NR^{21A} 、または S であり；

X^2 が、 $CR^{22}R^{22A}$ 、O、 NR^{22A} 、または S であり；ならびに、

40

R^7 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{11} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CON$

50

$R^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHN R^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；

R^{17} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33P}$ 、 $-NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-COOR^{33P}$ 、 $-CONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36P}$ 、 $-SO_{n15}R^{34P}$ 、 $-SO_{n15}OR^{34P}$ 、 $-SO_{n15}NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHN R^{34P}R^{35P}$ 、 $-ONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34P}R^{35P}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、 R^{36L} 、 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、 R^{36M} 、 R^{33P} 、 R^{34P} 、 R^{35P} 、および R^{36P} が、独立して水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに、

$n9$ 、 $n12$ 、 $n13$ および $n15$ が、独立して、1または2である、請求項1記載の化合物。

【請求項11】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物および薬剂的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項12】

医薬として使用するための請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

がんの治療に使用するための、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物であって、該がんが、卵巣がん、乳がん、肺がん、白血病、AML、CML、リンパ腫、膵がん、腎臓がん、黒色腫、肝臓がん、結腸がん、肉腫、多発性骨髄腫、脳がん、または前立腺がんである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

がんが、卵巣がん、乳がん、肺がん、白血病、AML、CML、膵がん、腎臓がん、黒色腫、肝臓がん、結腸がんまたは前立腺がんである、請求項13に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

関連出願の相互参照

本出願は、2012年10月22日出願の米国仮出願第61/716,803号、および2013年3月15日出願の米国仮出願第61/799,160号に対する優先権を主張する。

【0002】

連邦政府の助成による研究および開発の下で作成された発明に対する権利に関する主張
本発明は、NIHアメリカ国立一般医科学研究所によって裁定された、助成金2R01-GM030859および5F32GM090473の下で政府支援により成された。政府は本発明について一定の権利を有する。

【背景技術】

10

【0003】

ETP天然物は、抗生特性から抗ウイルス特性、また抗マラリア特性にまで至る多種多様な生物活性を有する、(典型的には)真菌二次性代謝産物の興味深い分類を表す。高レベルの毒性が、しかしながら、これまであらゆる既知のETP構造の臨床試験を妨げてきた。ETPおよびそれらの類似体の詳細なSAR試験は、今日まで全く報告されていない。さらに、ETP構造について官能基の導入および詳しい説明が以前に報告されたことはなく、そのため、生命系における水溶性、膜透過性、または代謝安定性などの重要な特性の改変が妨げられている。したがって、医薬目的のためにETP類似体を合成する合成経路は極めて重要であり、有意な価値を有する。本発明は、これらの問題、および当該技術分野における他の問題への解決策を提供する。

20

【発明の概要】

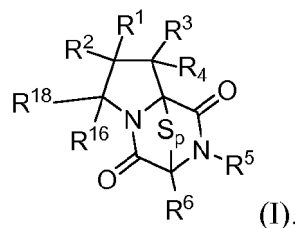
【0004】

本発明では、特に、ETP化合物の合成類似体を提供する。該類似体はがんの治療に使用してもよく、他のがん治療化合物と併用すると相乗的に有効であり得る。合成方法および使用方法もまた提供する。

【0005】

第1の様態においては、以下の式：

【化1】



30

を有する化合物である。

【0006】

記号pは、2、3、または4である。R¹は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{33A}、-NR^{34A}R^{35A}、-COOR^{33A}、-CONR^{34A}R^{35A}、-NO₂、-SR^{36A}、-SO_{n1}R^{34A}、-SO_{n1}OR^{34A}、-SO_{n1}NR^{34A}R^{35A}、-NHNr^{34A}R^{35A}、-ONR^{34A}R^{35A}、-NHC(O)NHNr^{34A}R^{35A}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R²は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{33B}、-NR^{34B}R^{35B}、-COOR^{33B}、-CONR^{34B}R^{35B}、-NO₂、-SR^{36B}、-SO_{n2}R^{34B}、-SO_{n2}OR^{34B}、-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}、-NHNr^{34B}R^{35B}、-ONR^{34B}R^{35B}、-NHC(O)NHNr^{34B}R^{35B}

40

50

、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R³は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 C}、-NR^{3 4 C R^{3 5 C}}、-COOR^{3 3 C}、-CONR^{3 4 C R^{3 5 C}}、-NO₂、-SR^{3 6 C}、-SO_{n 3}R^{3 4 C}、-SO_{n 3}OR^{3 4 C}、-SO_{n 3}NR^{3 4 C R^{3 5 C}}、-NHN R^{3 4 C R^{3 5 C}}、-ONR^{3 4 C R^{3 5 C}}、-NHC(O)NHN R^{3 4 C R^{3 5 C}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁴は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 D}、-NR^{3 4 R^{3 5 D}}、-COOR^{3 3 D}、-CONR^{3 4 D R^{3 5 D}}、-NO₂、-SR^{3 6 D}、-SO_{n 4}R^{3 4 D}、-SO_{n 4}OR^{3 4 D}、-SO_{n 4}NR^{3 4 D R^{3 5 D}}、-NHN R^{3 4 D R^{3 5 D}}、-ONR^{3 4 D R^{3 5 D}}、-NHC(O)NHN R^{3 4 D R^{3 5 D}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁵は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 E}、-NR^{3 4 E R^{3 5 E}}、-COOR^{3 3 E}、-CONR^{3 4 E R^{3 5 E}}、-NO₂、-SR^{3 6 E}、-SO_{n 5}R^{3 4 E}、-SO_{n 5}OR^{3 4 E}、-SO_{n 5}NR^{3 4 E R^{3 5 E}}、-NHN R^{3 4 E R^{3 5 E}}、-ONR^{3 4 E R^{3 5 E}}、-NHC(O)NHN R^{3 4 E R^{3 5 E}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁶は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 F}、-NR^{3 4 F R^{3 5 F}}、-COOR^{3 3 F}、-CONR^{3 4 F R^{3 5 F}}、-NO₂、-SR^{3 6 F}、-SO_{n 6}R^{3 4 F}、-SO_{n 6}OR^{3 4 F}、-SO_{n 6}NR^{3 4 F R^{3 5 F}}、-NHN R^{3 4 F R^{3 5 F}}、-ONR^{3 4 F R^{3 5 F}}、-NHC(O)NHN R^{3 4 F R^{3 5 F}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{1 6}は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 G}、-NR^{3 4 G R^{3 5 G}}、-COOR^{3 3 G}、-CONR^{3 4 G R^{3 5 G}}、-NO₂、-SR^{3 6 G}、-SO_{n 7}R^{3 4 G}、-SO_{n 7}OR^{3 4 G}、-SO_{n 7}NR^{3 4 G R^{3 5 G}}、-NHN R^{3 4 G R^{3 5 G}}、-ONR^{3 4 G R^{3 5 G}}、-NHC(O)NHN R^{3 4 G R^{3 5 G}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{1 8}は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 H}、-NR^{3 4 H R^{3 5 H}}、-COOR^{3 3 H}、-CONR^{3 4 H R^{3 5 H}}、-NO₂、-SR^{3 6 H}、-SO_{n 8}R^{3 4 H}、-SO_{n 8}OR^{3 4 H}、-SO_{n 8}NR^{3 4 H R^{3 5 H}}、-NHN R^{3 4 H R^{3 5 H}}、-ONR^{3 4 H R^{3 5 H}}、-NHC(O)NHN R^{3 4 H R^{3 5 H}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{3 3 A}、R^{3 4 A}、R^{3 5 A}、R^{3 6 A}、R^{3 3 B}、R^{3 4 B}、R^{3 5 B}、R^{3 6 B}、R^{3 3 C}、R^{3 4 C}、R^{3 5 C}、R^{3 6 C}、R^{3 3 D}、R^{3 4 D}、R^{3 5 D}、R^{3 6 D}、R^{3 3 E}、R^{3 4 E}、R^{3 5 E}、R^{3 6 E}、R^{3 3 F}、R^{3 4 F}、R^{3 5 F}、R^{3 6 F}、R^{3 3 G}、R^{3 4 G}、R^{3 5 G}、R^{3 6 G}、R^{3 3 H}、R^{3 4 H}、R^{3 5 H}、およびR^{3 6 H}は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もし

10

20

30

40

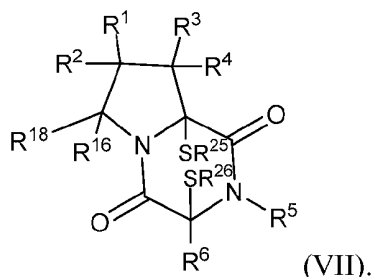
50

くは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 、 n_6 、 n_7 、および n_8 は、独立して、1または2である。

【0007】

別の様態において、化合物は、以下の式：

【化2】



10

を有する。

【0008】

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33A}$ 、 $-NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-COOR^{33A}$ 、 $-CONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36A}$ 、 $-SO_{n_1}R^{34A}$ 、 $-SO_{n_1}OR^{34A}$ 、 $-SO_{n_1}NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHN R^{34A}R^{35A}$ 、 $-ONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34A}R^{35A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n_2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n_2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n_2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHN R^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34B}R^{35B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^3 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33C}$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n_3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n_3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n_3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHN R^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34C}R^{35C}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33D}$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n_4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n_4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n_4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHN R^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34D}R^{35D}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^5 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n_5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n_5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n_5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHN R^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34E}R^{35E}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

30

40

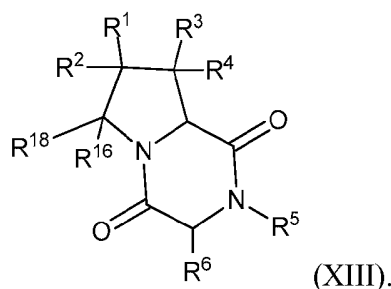
50

R^{35E} 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34E}R^{35E}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^6 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$ 、 $-SO_n R^{34F}$ 、 $-SO_n OR^{34F}$ 、 $-SO_n NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHN R^{34F}R^{35F}$ 、 $-ONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34F}R^{35F}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{16} は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33G}$ 、 $-NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-COOR^{33G}$ 、 $-CONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36G}$ 、 $-SO_n R^{34G}$ 、 $-SO_n OR^{34G}$ 、 $-SO_n NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHN R^{34G}R^{35G}$ 、 $-ONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34G}R^{35G}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{18} は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33H}$ 、 $-NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-COOR^{33H}$ 、 $-CONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36H}$ 、 $-SO_n R^{34H}$ 、 $-SO_n OR^{34H}$ 、 $-SO_n NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHN R^{34H}R^{35H}$ 、 $-ONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34H}R^{35H}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{33A} 、 R^{34A} 、 R^{35A} 、 R^{36A} 、 R^{33B} 、 R^{34B} 、 R^{35B} 、 R^{36B} 、 R^{33C} 、 R^{34C} 、 R^{35C} 、 R^{36C} 、 R^{33D} 、 R^{34D} 、 R^{35D} 、 R^{36D} 、 R^{33E} 、 R^{34E} 、 R^{35E} 、 R^{36E} 、 R^{33F} 、 R^{34F} 、 R^{35F} 、 R^{36F} 、 R^{33G} 、 R^{34G} 、 R^{35G} 、 R^{36G} 、 R^{33H} 、 R^{34H} 、 R^{35H} 、および R^{36H} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、および $n8$ は、独立して、1または2である。 R^{25} および R^{26} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0009】

別の様態において、化合物は、以下の式：

【化3】



を有する。

【0010】

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33A}$ 、 $-NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-COOR^{33A}$ 、 $-CONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36A}$ 、 $-SO_{n1}R^{34A}$ 、 $-SO_{n1}OR^{34A}$ 、 $-SO_{n1}NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHN R^{34A}R^{35A}$ 、 $-ONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34A}R^{35A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHN R^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34B}R^{35B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^3 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33C}$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHN R^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34C}R^{35C}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^4 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33D}$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHN R^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34D}R^{35D}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^5 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHN R^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34E}R^{35E}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^6 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$ 、 $-SO_{n6}R^{34F}$ 、 $-SO_{n6}OR^{34F}$ 、 $-SO_{n6}NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHN R^{34F}R^{35F}$ 、 $-ONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34F}R^{35F}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{16} は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33G}$ 、 $-NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-COOR^{33G}$ 、 $-CONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36G}$ 、 $-SO_{n7}R^{34G}$ 、 $-SO_{n7}OR^{34G}$ 、 $-SO_{n7}NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHN R^{34G}R^{35G}$ 、 $-ONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34G}R^{35G}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{18} は、水素、ハロゲン

10

20

30

40

50

、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{3H}$ 、 $-NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-COOR^{33H}$ 、 $-CONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36H}$ 、 $-SO_{n8}R^{34H}$ 、 $-SO_{n8}OR^{34H}$ 、 $-SO_{n8}NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHNHNR^{34H}R^{35H}$ 、 $-ONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHC(O)NHNHNR^{34H}R^{35H}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{33A} 、 R^{34A} 、 R^{35A} 、 R^{36A} 、 R^{33B} 、 R^{34B} 、 R^{35B} 、 R^{36B} 、 R^{33C} 、 R^{34C} 、 R^{35C} 、 R^{36C} 、 R^{33D} 、 R^{34D} 、 R^{35D} 、 R^{36D} 、 R^{33E} 、 R^{34E} 、 R^{35E} 、 R^{36E} 、 R^{33F} 、 R^{34F} 、 R^{35F} 、 R^{36F} 、 R^{33G} 、 R^{34G} 、 R^{35G} 、 R^{36G} 、 R^{33H} 、 R^{34H} 、 R^{35H} 、および R^{36H} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、および $n8$ は、独立して、1または2である。

10

【0011】

別の様態において、医薬組成物が提供される。該医薬組成物は、本明細書にて提供される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）および薬剂的に許容可能な賦形剤を含む。

20

【0012】

別の様態において、本明細書にて提供される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）、薬剂的に許容可能な賦形剤、および少なくとも1つのさらなる抗がん剤が含まれる、医薬組成物が提供される。

【0013】

別の様態において、がんを治療する方法が提供される。該方法は、その実施形態を含む、治療有効量の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。

30

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本明細書におけるラセミETP誘導体の合成：3段階合成により、5：1の割合のエピマー誘導体3および4を得る。

【図2】ETP69の合成：ジスルフィド架橋の設置により、全10%の収率で化合物5（例えば、ETP69）および化合物6を得る。

【図3】ETP誘導体のエナンチオ選択的合成経路：ETP誘導体のエナンチオマー的に純粋な（S）誘導体および（R）誘導体は、ラセミ出発物質1から合成することができる。

40

【図4】MOLM-13 AML細胞に対するETP69エナンチオマー活性の比較。ETP69の（S）エナンチオマーは、（R）エナンチオマーと比較した際、阻害能力において約4倍の増加を示す。

【図5】エナンチオマー的に純粋なETP69の試験が、（S）エナンチオマーがラセミ混合物または（R）エナンチオマーよりも若干活性であることを示す；10 μ Mで開始する3段階希釈で10回投与IC₅₀様式にて試験された場合の化合物；曲線当てはめは、化合物の最高濃度が65%未満であった活性にて実施した。

【図6】様々ながん細胞株に対する本明細書に記載のETP類似体の試験は：A）本明細

50

書に記載のETP類似体による、DU145前立腺がん細胞、A2058黒色腫細胞、およびSKOV3卵巣がん細胞の生存能力の阻害を示し；B）ETP69の投与後に、HCC38、HCC1937、MDA-MB-231、およびMDA-MB-468トリプルネガティブ乳がん細胞の生存能力の阻害を示し；C）A2058黒色腫細胞のETP69によるH3K9トリメチル化の阻害を示す。

【図7】ETP69は、SU39H1およびG9aを生体外で選択的に阻害する。ETP69および既知のHMT阻害剤であるケトシンの阻害を比較することで、ETP69に選択的に阻害されたSU39H1およびG9aを示す。

【図8】ETP誘導体は、p16腫瘍抑制物質を誘導する。ETP69は、DU145前立腺がん細胞およびA2058黒色腫細胞におけるp16腫瘍抑制物質を誘導する。*SKOV3卵巣がん細胞およびA549非小細胞肺がん細胞は、p16ヌルである。

【図9】ETP誘導体は、p53腫瘍抑制物質、p21WAF1サイクリン依存性キナーゼ阻害剤1、およびサイクリン依存性キナーゼ阻害剤1B p27 (Kip1)を誘導する：ETP69は、A2058黒色腫細胞、DU145前立腺がん細胞、A549肺がん細胞、およびSKOV3卵巣がん細胞における、p53、p21WAF1、およびp27 (Kip1)を誘導する。*SKOV3細胞はp53タンパク質を発現しない。

【図10】ETP誘導体ETP69によるFLT3アッセイ：AMLにおいて発現するFms様チロシンキナーゼ3 (FLT3)は、ETP69 (S) エナンチオマーにより直接阻害されることはなく、ETP誘導体からの抗腫瘍活性は、FLT3阻害によってもたらされるものではないことを示す。MV4-11およびMOLM-13 AML細胞はFLT3の遺伝子内縦列重複 (FLT-ITD)を有する。これらの変異は、高い再発率を伴い、低成績をもたらす。

【図11】SKOV3卵巣がん細胞にに対するETP69の効果：ETP69はSKOV3卵巣がん細胞のアポトーシスを誘導する。

【図12】ETPとエピジェネティックな阻害剤との相乗効果。ETP69およびアザシジンは、SKOV3卵巣細胞の生存率の減少において単独で投与した場合よりも高い効果を呈する。

【図13】ETPとエピジェネティックな阻害剤との相乗効果。ETP69およびデシタピンは、SKOV3卵巣細胞の生存率の減少において単独で投与した場合よりも高い効果を呈する。

【図14】ETP誘導体とマルチキナーゼ阻害剤との相乗効果。ETP69およびソラフェニブは、A549非小細胞肺がん細胞の生存率の減少において単独で投与した場合よりも高い効果を呈する。

【図15】A549肺がんSQ異種移植片に対するETP69の効果。ETP69での処置は、観察可能な毒性症状を伴わずにマウスの腫瘍体積および腫瘍重量の減少をもたらす。

【図16】A2058黒色腫SQ異種移植片に対するETP69の効果。ETP69での処置は、観察可能な毒性症状を伴わずにマウスの腫瘍体積および腫瘍重量の減少をもたらす。

【図17】SKOV3異種移植片に対するETP69の効果。ETP69での治療は、観察可能な毒性症状を伴わずにマウスの腫瘍体積および腫瘍重量の減少をもたらす。

【図18】MV4-11 AML SQ異種移植片に対するETP417の効果：ETP417での処置は、観察可能な毒性症状を伴わずにマウスの腫瘍体積および腫瘍重量の減少をもたらす。

【図19】オスのCD-1マウスにおけるETP69の腹腔内投与に関する薬物動態パラメータ： C_0 ： $t=0$ まで外挿された最高血漿中濃度； t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間； $t_{1/2}$ ：半減期、半減期の決定に用いたデータ点は太字で表す； AUC_{last} ：曲線下面積、最終観察可能時点として算出； AUC_{∞} ：曲線下面積、無限大まで外挿；ND：未決定；BLOQ：定量化の限界 (2.5 ng/mL)を下回る；半減期決定に関する相関係数が0.85未満であった（実測値は0.838であった）ため、^a値は見積で

10

20

30

40

50

ある。

【図20】オスのCD-1マウスにおけるETP69の経口投与に関する薬物動態パラメータ： C_0 ： $t=0$ まで外挿された最高血漿中濃度； t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間； $t_{1/2}$ ：半減期、半減期の決定に用いたデータ点は太字で表す； AUC_{last} ：曲線下面積、最終観察可能時点として算出； AUC_{∞} ：曲線下面積、無限大まで外挿；ND：未決定；BLOQ：定量の限界（2.5 ng/mL）を下回る。

【図21】A549肺がん細胞に対するETP69の効果：ETP69は、A549非小細胞肺がん細胞に対して0.1 μ MのIC50で抗腫瘍活性を示す。

【図22】肝臓がん細胞に対するETP69の効果：ETP69は、HuH-7およびHepG2幹細胞がん細胞に対してそれぞれ3.3 nMおよび13.8 nMのIC50値を示す。

10

【図23】膵がん細胞に対するETP69の効果：ETP69は、SU.86.86、BxPC3、およびPanc1膵がん細胞株に対してそれぞれ86 nM、210 nM、および824 nMのIC50値を示す。

【図24】MV4-11 AML、KCL-22 CML、およびT315 I変異体KCL-22 CML細胞に対するETP69の効果：ETP69は、MV4-11 AML、KCL-22 CML、およびT315 I変異体KCL-22 CML細胞に対してそれぞれ1.8 nM、180 nM、および170 nMのIC50値を示す。

【図25】AML細胞に対する活性におけるETPエナンチオマーの効果：ETP417（例えば、Sエナンチオマー）は、その対応するRエナンチオマー（ETP422）より

20

も有意に高い活性を有する。

【図26】正常膵臓およびPanc1がん細胞におけるSUV39H1発現レベル：正常膵臓細胞は、Panc1がん細胞株よりも少ないSUV39H1を発現する。

【図27】膵がん細胞における安定なSUV39H1ノックダウン：SUV39H1 shRNAを発現する、BxPC3、SU.86.86、およびPanc1細胞のSUV39H1発現レベルは、無修飾細胞と比較して、各々73%、77%、および90%減少する。非標的対照shRNA（NT）を発現する細胞株を対照として作成した。

【図28】SUV39H1ノックダウンまたはETP69での処理に続く、Panc1細胞におけるp53上方制御：漸増濃度（100 nM～500 nM）のETP69による処理またはSUV39H1のshRNA媒介ノックダウンは、Panc1細胞におけるp53の3倍以上の上方制御をもたらす。

30

【図29】SUV39H1ノックダウンは、膵がんにおける老化を増加させる。細胞老化関連 β ガラクトシダーゼ活性：SUV39H1 shRNAを発現するSU.86.86およびPanc1細胞は、青染により示されるように、増加した老化関連 β ガラクトシダーゼ活性を示す。老化関連 β ガラクトシダーゼ活性は、非標的（NT）shRNAを発現する対照細胞中では一切観測されなかった。

【図30】SUV39H1ノックダウンはSU.86.86における老化を増加させる：SUV39H1 shRNAを発現するSU.86.86細胞は、青染により示されるように、増加した老化関連 β ガラクトシダーゼ活性を示す。老化関連 β ガラクトシダーゼ活性は、非標的（NT）shRNAを発現する対照細胞中では一切観測されなかった。

40

【図31】ETP69は、老化関連 β ガラクトシダーゼ活性におけるPanc1がん細胞の老化を誘導する：ETP69で5日間処理したPanc1膵がん細胞は、DMSO（媒体対照）で処理したPanc1細胞と比較して増加した老化関連 β ガラクトシダーゼ活性（青染）を示す。

【図32】SUV39H1ノックダウンアッセイは、創傷治癒アッセイにおいて細胞移動度を減少させる。（shRNA媒介）低レベルSUV39H1を発現するBxPC3細胞は、無修飾BxPC3細胞よりも低い割合で細胞単層中の露出領域（矢印の間）内へ遊走し、24時間以内に「創傷」を閉じることができない。

【図33】ETP69で処理した後の正常膵臓上皮細胞の生存率：100 nM～1000 nM用量でのETP69による正常膵臓上皮細胞の処理は正常膵臓細胞の破壊をほとんど

50

示さないが、B x P C 3 および S U 8 6 . 8 6 膀がん細胞株由来の細胞の有意な死滅を示す。

【図 3 4】結腸がん細胞に対するラセミおよびエナンチオマーの効果：E T P 4 1 7 は、H C T 1 1 6 結腸がん細胞に対して E T P 4 2 2 および E T P 6 9 よりも高い生存率阻害を示す。

【図 3 5】様々な H M T、ヒストンアセチル化酵素（H A T）、および D N M T の阻害：E T P 6 9 は H M T S U V 3 1 H 1 および G 9 a の特異的な阻害を示すが、H A T p 3 0 0 および D N M T 1 の特異的な阻害は示さない。

【図 3 6】E T P 6 9 の 2 つのエナンチオマーに関する C D データ：（3 S, 6 S, 7 S, 8 a S）： $t_{ret} = 1.40$ 分（赤色）；（3 R, 6 R, 7 R, 8 a R）： $E t O H$ ($c = 10^{-4} M$) 中 $t_{ret} = 2.11$ 分（青色）。詳細については本文を参照されたい。

10

【発明を実施するための形態】

【0015】

詳細な説明

I. 定義

本明細書において用いる略語は、化学技術分野および生物学技術分野の範囲内におけるそれらの従来の意味を有する。本明細書に記載の化学構造および化学式は、化学技術分野で既知の化学結合価の標準規則に従って構築される。

【0016】

20

置換基が、左から右に記述して、それらの従来の化学式によって規定される場合、構造を右から左に記述して得られる化学的に同一な置換基を等しく包含する。例えば、 $-CH_2O-$ は $-OCH_2-$ と同等である。

【0017】

「アルキル」という用語は、それ自体、または別の置換基の一部として、別段に定められない限り、直鎖（すなわち、枝なし）または分枝炭素鎖（もしくは炭素）、またはそれらの組み合わせを意味し、完全飽和、一不飽和、または多価不飽和であってもよく、指定された数の炭素原子（すなわち、 $C_1 - C_{10}$ とは 1 個～10 個の炭素を意味する）を有する、一価、二価、および多価ラジカルを含み得る。飽和炭化水素ラジカルの例として、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、（シクロヘキシル）メチル、ならびに例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルの相同体および異性体、などの基が挙げられる。不飽和アルキル基は 1 つ以上の二重結合または三重結合を有している。不飽和アルキル基の例として、これらに限定されないが、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-（ブタジエニル）、2, 4-ペンタジエニル、3-（1, 4-ペンタジエニル）、エチニル、1-プロピニルおよび 3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級相同体および異性体が挙げられる。アルコキシは、酸素リンカー（ $-O-$ ）を介して分子の残部と結合したアルキルである。

30

【0018】

「アルキレン」という用語は、それ自体、または別の置換基の一部として、別段に定められない限り、限定されないが $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ で例示されるような、アルキル由来の二価ラジカルを意味する。典型的に、アルキル（またはアルキレン）基は 1～24 個の炭素原子を有し、本発明では、10 個以下の炭素原子を有するものが好ましい。

40

「低級アルキル」または「低級アルキレン」とはより短い鎖のアルキルまたはアルキレン基であり、一般的に 8 個以下の炭素原子を有する。「アルケニレン」という用語は、それ自体、または別の置換基の一部として、別段に定められない限り、アルケン由来の二価ラジカルを意味する。

【0019】

「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体、または別の用語と組み合わせて、別段に定められない限り、安定な直鎖もしくは分枝鎖、またはそれらの組み合わせを意味し、少

50

なくとも1個の炭素原子、およびO、N、P、Si、およびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含み、窒素および硫黄原子は、随意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は、随意に四級化されていてもよい。ヘテロ原子O、N、P、S、B、As、およびSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されていてもよく、またはアルキル基が分子の残部と結合する位置に配置されていてもよい。例として、限定されないが： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、および $-\text{CN}$ が挙げられる。最大2または3個のヘテロ原子が連続していてもよく、例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ などが挙げられる。

10

【0020】

同様に、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体、または別の置換基の一部として、別段に定められない限り、限定されないが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 例示されるようなヘテロアルキル由来の二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子は、鎖の末端の一方または両方をまた、占有し得る（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。またさらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基について、連結基の配向が、連結基の式が記述される方向によって一切暗示されるものではない。例えば、式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ は $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'-$ および $\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ の両方を表す。上に記載されるように、本明細書にて用いられる場合、ヘテロアルキル基は、ヘテロ原子を通じて分子の残部に結合される基を含み、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、および/または $-\text{SO}_2\text{R}'$ などが挙げられる。「ヘテロアルキル」が、特定のヘテロアルキル基、例えば、 $\text{NR}'\text{R}''$ などが後続して列挙される場合、ヘテロアルキルと $-\text{NR}'\text{R}''$ という用語は、重複しないか、または相互に排他的ではないと理解され得る。むしろ、特定のヘテロアルキル基は明確さを付加するために列挙される。したがって、「ヘテロアルキル」という用語は、特定のヘテロアルキル基、例えば $-\text{NR}'\text{R}''$ などを除外するように本明細書にて解釈されるべきではない。

20

30

【0021】

「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」という用語は、それ自体、または他の用語と組み合わせて、別段に定められない限り、各々「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環状の型を意味する。くわえて、ヘテロシクロアルキルについて、ヘテロ原子は複素環が分子の残部へ結合する位置を占有し得る。シクロアルキルの例として、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、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられる。ヘテロシクロアルキルの例として、これらに限定されないが、1-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられる「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、各々シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルに由来する二価ラジカルを意味する。

40

【0022】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、それら自体、または別の置換基の一部として、別段に定められない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を意味する。くわえて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むよう意図される。例えば、「ハロ(C_1-C_4)アルキル」という用語は、限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオ

50

ロエチル、4-クロロブチル、3-ブロモプロピルなどを含む。

【0023】

「アシル」という用語は、別段に定められない限り、Rが置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである、 $-C(O)R$ を意味する。

【0024】

「アリール」という用語は、別段に定められない限り、多価不飽和芳香族炭化水素置換基を意味し、共に縮合している（すなわち、縮合環アリール）か、または共有結合している単環または複数の環（好ましくは1～3環）であり得る。縮合環アリールは縮合した複数の環を指し、少なくとも1つの縮合環がアリール環である。「ヘテロアリール」という用語は、N、O、またはSなどの少なくとも1個のヘテロ原子を含有するアリール基（または環）を指し、窒素および硫黄原子は随意に酸化され、窒素原子（複数可）は随意に四級化される。従って、「ヘテロアリール」という用語は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、少なくとも1つの縮合環がヘテロ芳香族環である縮合した複数の環）を含む。5, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、そして少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、縮合した2つの環を指す。同様に、6, 6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環は6員を有し、そして少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、縮合した2つの環を指す。6, 5-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、そして少なくとも1つの環がヘテロアリール環である、縮合した2つの環を指す。ヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残部へ結合することができる。アリール基およびヘテロアリール基の非限定的な例として、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-ビフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、3-ピラゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、2-フェニル-4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-フリル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノリル、5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリルが挙げられる。各々の上記のアリール環構造およびヘテロアリール環構造の置換基は、以下に記載の容認可能な置換基から選択される。「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」は、単独でまたは別の置換基の一部として、各々アリールおよびヘテロアリールに由来する二価ラジカルを意味する。ヘテロアリール基の置換基は、環ヘテロ原子窒素と結合した $-O-$ であってもよい。

【0025】

「縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキルに縮合したアリールである。「縮合環ヘテロアリール-ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルキルに縮合したヘテロアリールである。「縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル」は、シクロアルキルに縮合したヘテロシクロアルキルである。「縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキル」は、別のヘテロシクロアルキルに縮合したヘテロシクロアルキルである。縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロアリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル、または縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルは、各々独立して、本明細書に記載される1つ以上の置換基と置換されていなくとも、置換されていてもよい。縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロアリール-ヘテロシクロアルキル、縮合環ヘテロシクロアルキル-シクロアルキル、または縮合環ヘテロシクロアルキル-ヘテロシクロアルキルを、各々独立して、各々の縮合環の大きさに基づいて命名してもよい。したがって、例えば、6, 5-アリール-ヘテロシクロアルキル縮合環は、5員ヘテロシクロアルキルに縮合した6

10

20

30

40

50

員アリール分子を表す。スピロ環 (S p i r o c y c l i c r i n g s) は、隣接する環が単一の原子を介して結合している、2つ以上の環である。スピロ環内の個々の環は同一であっても、または異なっているてもよい。スピロ環内の個々の環は置換されていてもまたは置換されていなくてもよく、1組のスピロ環内の他の個々の環と異なる置換基を有しているてもよい。スピロ環内の個々の環について可能な置換基は、スピロ環の一部ではない (例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環の置換基) 場合、同じ環について可能性な置換基である。スピロ環は、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであってもよく、スピロ環基内の個々の環は直前のリストのいずれかであってもよく、1種類の全ての環を有する (例えば、各環が同じまたは異なる置換ヘテロシクロアルキレンであり得る、置換ヘテロシクロアルキレンである全ての環)。スピロ環系を指す場合、複素環式スピロ環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であってもよいスピロ環を意味する。スピロ環系を指す場合、置換スピロ環は、少なくとも1つの環が置換されており、各置換基が随意にことなっているてもよいことを意味する。

10

【0026】

「オキシ」という用語は、本明細書にて用いられる場合、炭素原子と二重結合している酸素を意味する。

【0027】

用語「チオ」という用語は、本明細書にて用いられる場合、炭素または別の硫黄と単結合している硫黄を意味する。

20

【0028】

各々の上記の用語 (例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「アリール」、および「ヘテロアリール」) は、示したラジカルの置換および非置換形態の両方を含む。ラジカルの各種の好ましい置換基を、以下に提供する。

【0029】

アルキルおよびヘテロアルキルラジカルの置換基 (しばしば、アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルと呼ばれるような基を含む) は、1つ以上の種々の基を、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''R'''$ 、 $-NR'R''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'R''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR'R''NR'R'''R''''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C=(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ から、これらに限定されないが、 $0 \sim (2m' + 1)$ の範囲の数で選択することができ、 m' は、そのようなラジカルにおける炭素原子の総数である。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' は、各々が好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール (例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール)、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシ、またはチオアルコキシ基、またはアリールアルキル基を指す。本発明の化合物が1つより多いR基を含む場合、例えば、各R基が独立して、1つより多いのこれらの基が存在する場合に、各 R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' 基として選択される。 R' および R'' が同じ窒素原子と結合する場合、それらは組み合わせられて、窒素原子とともに、4員、5員、6員、または7員環を形成することができる。例えば、 $-NR'R''$ は、限定されないが、1-ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含む。上の置換基の考察から、当業者は、「アルキル」という用語が、ハロア

30

40

50

ルキル（例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ ）、およびアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ など）などの水素基以外の基と結合した炭素原子を含む基を含むように意図されることを理解するであろう。

【0030】

アルキルラジカルについて記載される置換基と同様に、アリールおよびヘテロアリール基の置換基は、様々であり、例えば： $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')$
 $=NR''R'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR''NR''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ(C_1-C_4)アルコキシ、およびフルオロ(C_1-C_4)アルキル、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C=(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$ から、0～芳香族環系上の原子価の総数の範囲の数で選択され； R' 、 R'' 、 R''' 、および R'''' は、好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択される。本発明の化合物が1つより多いR基を含む場合、例えば、各R基は独立して選択され、各R'、R''、R'''、およびR''''基も、それらの基が1つより多く存在する場合に同様に選択される。

【0031】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレン）の置換基は、環の特定原子上ではなく、環上の置換基として示され得る（一般的に浮動置換基と呼ばれる）。そのような場合、置換基は環原子のいずれとも（化学的結合価の法則に従って）結合され得、縮合環またはスピロ環の場合においては、縮合環またはスピロ環の一員と関連して示される置換基（単環上の浮動置換基）は、縮合環またはスピロ環のいずれにおける置換基（複数の環上の浮動置換基）であってもよい。置換基が環と結合しているが、特定原子とは結合しておらず（浮動置換基）、且つ置換基の添え字が1より大きい整数である場合、複数の置換基は同一の原子、同一の環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環上であってもよく、各置換基は随意に異なってもよい。環が分子の残部へ結合する点は単一の原子に限定されない場合（浮動置換基）、結合点は環の任意の原子であってもよく、縮合環またはスピロ環の場合、化学的結合価の法則には従うが、いずれかの縮合環またはスピロ環のいずれかの原子であってもよい。環、縮合環、またはスピロ環が1つ以上の環ヘテロ原子および環を含有する場合、縮合環またはスピロ環は1つ以上の浮動置換基（分子の残部への結合点を含むが、これに限定されない）によって示され、浮動置換基はヘテロ原子と結合し得る。浮動置換基を有する構造または式において、環ヘテロ原子が1つ以上の水素（例えば、環原子との2つの結合および水素との第3の結合を伴う環窒素）との結合を示す場合、ヘテロ原子が浮動置換基と結合する際、置換基は水素を置換すると理解されるが、化学的な結合価の法則には従う。

【0032】

2つ以上の置換基は、随意に連結して、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。そのような所謂環形成置換基は典型的に、必然的ではないにせよ、環状基本構造と結合することが見出される。一実施形態において、環形成置換基は隣接する基本構造の成員と結合する。例えば、隣接する環状基本構造の成員と結合した2つの環形成置換基は、縮合環構造を形成する。別の実施形態において、環形成置換基は基本構造の単一成員と結合する。例えば、環状基本構造の単一成員と結合した2つの環形成置換基は、スピロ環構造を形成する。さらに別の実施形態において

、環形成置換基は基本構造の非隣接成員と結合する。

【0033】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上における置換基のうち2つは、随意に式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ の環を形成していてもよく、式中、TおよびUは、独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 、または単結合であり、qは、0～3の整数である。或いは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上における置換基のうち2つは、随意に式 $-A-(CH_2)_r-B-$ の置換基と置換されていてもよく、式中、AおよびBは、独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、または単結合であり、rは、1～4の整数である。そのように形成された新しい環の単結合のうち1つは、随意に二重結合と置換されていてもよい。或いは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上における置換基のうち2つは、随意に式 $-(CRR')_s-X'-(C'R'R'R')_d-$ の置換基と置換されていてもよく、式中、sおよびdは、独立して、0～3の整数であり、およびX'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR'-$ である。置換基R、R'、R''、およびR'''は、好ましくは独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択される。

10

【0034】

本明細書にて用いられる場合、「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」という用語は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)、ホウ素(B)、ヒ素(As)、およびケイ素(Si)を含むように意図される。

20

【0035】

「置換基」は、本明細書にて用いられる場合、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、ならびに、

30

(B) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換された、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール：

(i) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、ならびに、

40

(ii) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換された、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリール：

(a) オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、ならびに、

(b) 以下から選択される少なくとも1つの置換基で置換された、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール：オキソ、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、

50

—NO₂、—SH、—SO₂Cl、—SO₃H、—SO₄H、—SO₂NH₂、—NHNH₂、—ONH₂、—NHC=(O)NHNH₂、—NHC=(O)NH₂、—NH₂SO₂H、—NHC=(O)H、—NHC(O)—OH、—NHOH、—OCF₃、—OCHF₂、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、および非置換ヘテロアリール。

【0036】

「サイズ限定置換基」または「サイズ限定置換基」は、本明細書にて用いられる場合、「置換基」として上述の、置換基の全てから選択される基を意味し、各置換または非置換アルキルは置換または非置換C₁—C₂₀アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは置換または非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは置換または非置換C₃—C₈シクロアルキルであり、そして各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。

10

【0037】

「低級置換基 (lower substituent)」または「低級置換基 (lower substituent group)」は、本明細書にて用いられる場合、「置換基」として上述の、置換基の全てから選択される基を意味し、各置換または非置換アルキルは置換または非置換C₁—C₈アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは置換または非置換C₃—C₇シクロアルキルであり、そして各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは置換または非置換3～7員ヘテロシクロアルキルである。

20

【0038】

いくつかの実施形態において、本明細書の化合物中に記載の各置換基は、少なくとも1つの置換基と置換される。さらに特定のには、いくつかの実施形態において、本明細書の化合物中に記載の各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および／または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換される。他の実施形態において、これらの基の少なくとも1つまたは全てが少なくとも1つのサイズ限定置換基と置換される。他の実施形態において、これらの基の少なくとも1つまたは全てが少なくとも1つの低級置換基と置換される。

30

【0039】

本明細書に記載の化合物の他の実施形態において、各置換もしくは非置換アルキルは置換もしくは非置換C₁—C₂₀アルキルであってもよく、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは置換もしくは非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは置換もしくは非置換C₃—C₈シクロアルキルであり、および／または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキルである。本発明に記載の化合物のいくつかの実施形態において、各置換もしくは非置換アルキレンは置換もしくは非置換C₁—C₂₀アルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキレンは置換もしくは非置換2～20員ヘテロアルキレンであり、各置換もしくは非置換シクロアルキレンは置換もしくは非置換C₃—C₈シクロアルキレンであり、および／または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンは置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキレンである。

40

【0040】

いくつかの実施形態において、各置換もしくは非置換アルキルは置換もしくは非置換C₁—C₈アルキルであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキルは置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキルであり、各置換もしくは非置換シクロアルキルは置換もしくは非置換C₃—C₇シクロアルキルであり、および／または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルは置換もしくは非置換3～7員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、各置換もしくは非置換アルキレンは置換もしくは非置換C₁—C₈アルキレンであり、各置換もしくは非置換ヘテロアルキレンは置換もしくは非置換2～8員ヘテロ

50

アルキレンであり、各置換もしくは非置換シクロアルキレンは置換もしくは非置換 $C_3 - C_7$ シクロアルキレンであり、および／または各置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンは置換もしくは非置換 3～7 員ヘテロシクロアルキレンである。

【0041】

本発明のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学的もしくはキラル中心）、または二重結合；エナンチオマー、ラセミ体、ジア立体異性体、互変異性体、幾何異性体、（R）異性体もしくは（S）異性体として、またはアミノ酸の（D）異性体もしくは（L）異性体として、絶対立体化学の点から規定され得る立体異性体を有し、個々の異性体は本発明の範囲内に包含される。本発明の化合物は、合成および／または単離するには非常に不安定であると、当技術分野において知られている化合物を含まない。本発明は、ラセミ形態および光学的に純粋な形態の化合物を含むように意図される。光学的に活性な（R）異性体および（S）異性体、または（D）異性体および（L）異性体は、キラル合成素子もしくはキラル試薬を用いて調製することができるか、または従来の技術を用いて分解することができる。本発明に記載の化合物がオレフィン結合または他の幾何学的非対称な中心を含有し、且つ別段に指定されない場合、化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含むように意図される。

10

【0042】

本明細書にて用いられる場合、「異性体」という用語は、同じ数および同じ種類の原子のを有し、従って同じ分子量を有するが、構造配列または原子の立体配置に関して異なる、化合物を指す。

20

【0043】

「互変異性体」という用語は、本明細書にて用いられる場合、平衡状態で存在し、容易に一方の異性体から別の異性体へ変換される、2つ以上の構造異性体のうち1つを指す。

【0044】

ある特定の発明の化合物が互変異性形態で存在してもよく、化合物の全てのそのような互変異性形態は本発明の範囲内であることは、当業者にとって明白であろう。

【0045】

別段に定められない限り、本明細書に記載の構造はまた、構造の全立体化学的な形態；すなわち、各不斉中心に対するRおよびS立体配置を含むように意図される。したがって、当業者によって安定であると一般に認識されている、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、ならびにエナンチオマー混合物およびジア立体異性体混合物は、本発明の範囲内である。

30

【0046】

別段に定められない限り、本明細書に記載の構造はまた、1つ以上の同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むよう意図される。例えば、重水素または三重水素による水素の置換、または ^{13}C 濃縮または ^{14}C 濃縮炭素による炭素の置換を除いて本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0047】

本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する1つ以上の原子において不自然な割合の原子の同位体を含有してもよい。例えば、化合物は例えば、三重水素（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）、または炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位元素で放射標識されていてもよい。本発明の化合物の全ての同位体の変形は、放射性の有無に関わらず、本発明の範囲内に包含される。

40

【0048】

以下の記号

【化4】

は、化学部分と、分子の残部または化学式の化学部分との結合点を示す。

【0049】

50

「 S_p 」、「 S_t 」、または「 S_n 」は、 p 、 t 、または n 個の硫黄を有するスルフィド架橋を指す（例えば、 S_2 は $-S-S-$ であり、 S_3 は $-S-S-S-$ であり、 S_4 は $-S-S-S-S-$ である）。

【0050】

用語「 a 」または「 an 」は、本明細書にて用いられる場合、1またはそれ以上を意味する。さらに、「～と置換された（置換with $a[n]$ ）」は、本明細書にて用いられる場合、特定の基が、1つ以上の指定された置換基のいずれかまたは全てのうち1つ以上と置換されていてよいことを意味する。例えば、アルキルまたはヘテロアリール基などの基が「非置換 C_1-C_{20} アルキル、または非置換2～20員ヘテロアルキル、と置換される」場合、該基は1つ以上の非置換 C_1-C_{20} アルキル、および／または1つ以上の非置換2～20員ヘテロアルキルを含有し得る。

10

【0051】

さらに、部分がR置換基と置換されている場合、基を「R置換された」と称することもできる。部分がR置換された場合、該部分は少なくとも1つのR置換基で置換されており、各R置換基は随意に異なる。特定のR基が化学的な種類の記述（式（I）など）の説明中に存在する場合、ローマ字の記号を使用して特定のR基の各々の見た目を区別することができる。例えば、複数の R^{13} 置換基が存在する場合、各 R^{13} 置換基は、 R^{13A} 、 R^{13B} 、 R^{13C} 、 R^{13D} などと区別することができ、各 R^{13A} 、 R^{13B} 、 R^{13C} 、 R^{13D} などは、 R^{13} の定義の範囲内で、および随意に異なって規定してもよい。

20

【0052】

本発明の化合物の説明は、当業者に既知の化学結合の原則によって制限される。したがって、基が1つ以上の数の置換基により置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原則に従い、本質的に不安定ではない、ならびに／または水性、中性などの環境条件下、およびいくつかの既知の生理的条件下において不安定となる可能性のあることが当業者に既知とならないような、化合物を得るように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは分子の残部に環ヘテロ原子を介して、当業者に既知の化学結合の原則に従って結合し、それにより本質的に不安定な化合物を回避する。

【0053】

「薬剤的に許容可能な塩」という用語は、比較的非毒性の酸または塩基で調製した活性化合物の塩を含むように意図され、本発明に記載の化合物において見出される特定の置換基に依存する。本発明の化合物が比較酸性の官能基を含む場合、塩基付加塩を、そのまままたは好適な不活性溶媒中でのいずれかで十分な量の所望の塩基と、そのような化合物の中性形態を接触させることによって得ることができる。薬剤的に許容可能な塩基付加塩の例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウム塩、もしくは同様の塩が挙げられる。本発明の化合物が比較塩基性の官能基を含む場合、酸付加塩を、そのまままたは好適な不活性溶媒中でのいずれかで十分な量の所望の酸と、そのような化合物の中性形態を接触させることによって得ることができる。薬剤的に許容可能な酸付加塩の例として、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸、または亜リン酸などといった無機酸に由来するもの、ならびに、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などといった、比較的非毒性の有機酸に由来する塩が挙げられる。また、アルギン酸などなどのアミノ酸の塩、ならびにグルクロン酸またはガラクトツノル酸などといった有機酸の塩も挙げられる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照のこと）。本発明のいくつかの特定の化合物は、塩基付加塩または酸付加塩のいずれにも化合物が変換されるのを可能にする、塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

30

40

50

【0054】

したがって、本発明の化合物は、薬剤的に許容可能な酸によるものなどの塩として存在し得る。本発明はそのような塩を含む。そのような塩の例として、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸円、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩（例えば、（＋）酒石酸塩、（－）酒石酸塩、またはラセミ混合物を含むそれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。これらの塩は当業者に既知の方法で調製することができる。

【0055】

化合物の中性形態は、好ましくは従来の方法で、塩を、塩基または酸と接触させ、親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度などのある特定の物性において、種々の塩形態とは異なる。

10

【0056】

塩形態にくわえて、本発明はプロドラッグの形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理的条件下で容易に化学変化を起こして本発明の化合物を提供するような化合物を含む。さらに、プロドラッグを、生体外の環境において化学的方法または生化学的方法によって本発明の化合物へと変換することができる。例えば、安定な酵素または化学試薬を有する経皮貼付リザーバー中に設置した場合、プロドラッグを本発明の化合物へと徐々に変換することができる。

【0057】

本発明のある特定の化合物は、非溶媒和形態、ならびに水和形態を含む溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に包含される。本発明のある特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶形態で存在してもよい。一般に、全ての物理的形態は本発明に企図される用途にとって同等であり、本発明の範囲内であるように意図される。

20

【0058】

本明細書にて用いられる場合、「塩」という用語は、本発明の方法において用いられる化合物の酸性塩または塩基性塩を指す。許容可能な塩の例示的な例として、鉍酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、など）塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸、など）塩、第四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、など）塩が挙げられる。

30

【0059】

「治療すること」または「治療」という用語は、外傷、疾患、病状、または状態の治療または回復における成功のあらゆる証拠を指し、寛解；緩解；症状を減少させること、または外傷、病状もしくは状態を患者にとってより許容できるようにすること；変性または減退速度を遅くすること；変性の最終点をより消耗性ではなくすること；患者の肉体的な健康または精神的な健康を改善すること、などの、あらゆる客観的な要因または主観的な要因を含む。症状の治療または回復は、理学的検査、神経精神医学的検査、および／または精神医学的評価の結果が含まれる、客観的な要因または主観的な要因に基づき得る。「治療すること」という用語およびその変形は、外傷、病状、状態、または疾患の予防を含む。

【0060】

「治療有効量」または「有効量」は、化合物が、化合物の非存在と比較して、規定された目的（例えば、効果のために該量が投与される該効果の達成、疾患の治療、酵素活性の低減、酵素活性の増大、シグナル経路の低減、または疾患もしくは状態の1つ以上の症状の低減）を遂行するのに十分な量である。「有効量」の例は、治療への貢献、疾患の1つまたは複数の症状の予防または低減に十分な量であり、「治療有効量」と称することもできる。1つまたは複数の症状の「低減」（およびこの句との文法的な等価物）は、症状（複数可）の重症度もしくは頻度を減少させること、または症状（複数可）を除去することを意味する。正確な量は治療の目的に応じ、既知の技術を用いて当業者が確認することができる（例えば、Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Scien

40

50

ce and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins を参照のこと)。

【0061】

「対照」または「対照実験」は、その用語そのままの通常の意味に基づき使用され、実験の対象または試薬が、手順、試薬の省略を除いた並列実験、または種々の実験にて処理される、実験を指す。いくつかの例において、対照を実験効果の評価における比較標準として用いる。いくつかの実施形態において、対照は、本明細書（実施形態および実施例を含む）に記載の化合物の非存在におけるタンパク質の活性の測定値である。

10

【0062】

本明細書に記載される場合、タンパク質阻害剤の相互作用に関して、「阻害」、「阻害する」、「阻害すること」などの用語は、阻害剤の非存在におけるタンパク質の活性または機能と比較して、タンパク質の活性または機能に負の影響（例えば、減少）を及ぼすことを意味する。いくつかの実施形態において、阻害は、疾患の減少または疾患の症状を指す。いくつかの実施形態において、阻害は、特定のタンパク質または核酸標的の活性の減少を指す。したがって、阻害には、少なくとも部分的に、部分的もしくは完全な刺激作用の遮断、活性化の低減、防止、もしくは遅延、またはシグナル伝達もしくは酵素活性の失活、脱感作、もしくは下方制御、またはタンパク質の量が含まれる。

20

【0063】

「接触」は、その用語そのままの通常の意味に基づき使用され、少なくとも2つの異なる種（例えば、生体分子または細胞を含む化学物質）を、反応、相互作用、または物理的接触するのに充分近位にさせる工程を指す。これは理解されるべきであるが、しかしながら、得られる反応生成物は、添加した試薬間の反応から直接生成することができるか、または反応混合物中で生成することができる1つ以上の添加した試薬からの中間体から生成することができる。

【0064】

「接触」という用語は2つの種を、反応、相互作用、または物理的接触させることを含んでいてもよく、2つの種は、本明細書に記載の化合物、およびタンパク質または酵素であり得る。いくつかの実施形態において、接触は、本明細書に記載の化合物をシグナル経路に含まれるタンパク質または酵素と相互作用させることを含む。

30

【0065】

「患者」、「対象」、「それを必要とする患者」、および「それを必要とする対象」は、本明細書において互換的に使用され、本明細書にて提供される医薬組成物の投与によって治療することができる疾患もしくは状態に罹患している、または発症し易い生体を指す。非限定的な例として、ヒト、他の哺乳類、ウシ、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、雌ウシ、シカ、および他の非哺乳類動物が挙げられる。いくつかの実施形態において、患者はヒトである。

40

【0066】

「疾患」または「状態」は、本明細書にて提供される化合物または方法で治療することができる患者または対象の存在状態または健康状態を指す。

【0067】

「薬剤的に許容可能な賦形剤」および「薬剤的に許容可能な担体」は、対象への活性薬剤の投与、および対象によって吸収される活性薬剤の投与を補助し、有意な有害毒性効果を患者に及ぼすことなく、本発明の組成物中に含まれていてもよい物質を指す。薬剤的に許容可能な賦形剤の非限定的な例として、水、NaCl、生理食塩水、乳酸加リンゲル液、通常のスクロース、通常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、着香料、塩類溶液（リンゲル液など）、アルコール系溶剤、油剤、ゼラチ

50

ン、ラクトース、アミロース、またはデンプンなどの糖質製剤、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチセルロース (hydroxymethylcellulose)、ポリビニルピロリジン、および着色剤などが挙げられる。そのような製剤は滅菌することができ、所望であれば、滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤などの助剤、浸透圧に影響する塩、緩衝剤、着色剤、および／または芳香族物質、ならびに本発明の化合物と有害に反応しない同様のものと混合することができる。他の医薬品賦形剤が本発明において有用であることを、当業者は理解されよう。

【0068】

「製剤」という用語は、カプセルを提供する担体として封入材料を伴う活性化合物の製剤を含むように意図され、該カプセル中において、他の担体を有する活性成分または他の担体を有しない活性成分は担体に覆われており、したがってそれと関連している。同様に、カシェ剤およびロゼンジ剤も含まれる。錠剤、散剤、カプセル剤、丸剤、カシェ剤、およびロゼンジ剤は、経口投与に好適な固形剤形として使用することができる。

10

【0069】

本明細書にて用いられる場合、「投与すること (administering)」という用語は、経口投与、坐薬としての投与、局所接触、静脈内投与、非経口投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、くも膜下腔内投与、鼻腔内投与、もしくは皮下投与、または、例えば、小型浸透圧ポンプといった徐放装置の対象への埋め込みを意味する。投与はあらゆる経路によるものであって、非経口投与および経粘 (例えば、口腔、舌下、口蓋、歯肉、経鼻、腔内、直腸、または経皮) 膜投与を含む。非経口投与として、例えば、静脈内投与、筋肉内投与、細動脈内投与、皮内投与、皮下投与、腹腔内投与、脳室内投与、および頭蓋内投与が挙げられる。他の送達方法として、これらに限定されないが、リポソーム製剤の使用、点滴静注、経皮パッチ他が挙げられる。

20

【0070】

「併用投与する」ことは、本明細書に記載の組成物が、例えばエピジェネティックな阻害剤またはマルチキナーゼ阻害剤といった1つ以上のさらなる治療の投与と同時に、その直前に、またはその直後に、投与することを意味する。本発明の化合物を患者に単独で投与してもよく、または併用投与してもよい。併用投与は、個別でまたは組み合わせた (2つ以上の化合物または薬剤)、化合物の同時投与または連続投与を含むように意図される。したがって、製剤はまた所望であれば、他の活性物質と (例えば、代謝低下の減少のために) 組み合わせもよい。

30

【0071】

本明細書に記載の組成物は経皮的に、局所経路によって送達することができ、塗布用の棒、水剤、懸濁剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、パスタ剤、ゼリー剤、塗布剤、散剤、およびエアロゾルとして処方することができる。経口用剤として、患者による服用に好適な、錠剤、丸剤、散剤、糖衣丸、カプセル剤、液剤、ロゼンジ剤、カシェ剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤他が挙げられる。固形製剤として、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、および分散性顆粒剤が挙げられる。液状製剤として、水剤、懸濁剤、および乳剤、例えば、水または水／プロピレングリコール溶液が挙げられる。本発明の組成物はさらに、徐放および／または快適性を提供する成分を含んでもよい。そのような成分として、高分子量陰イオン性擬似粘膜性 (mucomimetic) ポリマー、ゲル化多糖類、および微細薬物担体基質が挙げられる。これらの成分は、米国特許第4、911、920号；同第5、403、841号；同第5、212、162号；および同第4、861、760号にてより詳細に考察されている。これらの特許の内容全ては、それらの全体が本明細書に参照によって全ての目的に関して組み込まれる。本明細書に開示の組成物はまた、体内での徐放のために微粒子として送達されてもよい。例えば、微粒子は、皮下にゆっくりと放出する薬物含有微粒子の皮内注射を介して (Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7: 623-645, 1995を参照のこと)；生分解性製剤および注射用ゲル製剤として (例えば、Gao Pharm. Res. 12: 857-863, 1995を参照のこと)；または、経口投与用微粒子と

40

50

して（例えば、Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997を参照のこと）投与することができる。別の実施形態において、本発明の組成物の製剤は、細胞膜と融合するかまたは形質膜陥入されるリポソームを使用することで、すなわち、形質膜陥入をもたらす細胞の表面膜タンパク質受容体と結合する、リポソームに結合する受容体リガンドを用いることで、送達することができる。特に、リポソーム表面が、標的細胞に特異的な受容体リガンドを運搬するか、または別段特定の臓器を優先的に対象にする場合、リポソームを使用することによって、生体内における標的細胞内への本発明の組成物の送達に集中することができる。（例えば、Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989を参照のこと）。組成物はまた、ナノ粒子として送達することもできる。

10

【0072】

医薬組成物は、活性成分（例えば、本明細書に記載の化合物であって、実施形態または実施例を含む）が、治療有効量、すなわち、その意図する目的を達成するために効果的な量で含有される組成物を含んでいてもよい。特定の適用に効果的な実際の量は、とりわけ、治療する状態に依存する。疾患を治療する方法にて投与された場合、そのような組成物は、例えば、標的分子の活性を調節すること、および／または、病徴の進行を低減すること、除去すること、または遅延させることといった、所望の結果を達成するために効果的なある一定の量の活性成分を含有する。

20

【0073】

哺乳類へ投与する用量および頻度（単回用量または複数回用量）は、例えば、哺乳類が別の疾患に罹患しているかどうか、およびその投与経路；レシピエントの大きさ、年齢、性別、健康、体重、肥満度指数、および食事；治療する疾患の症状の性質および程度、併用療法の種類、治療する疾患による合併症、または他の健康関連問題といった、様々な要因に応じて変動し得る。他の治療レジメンまたは治療薬は本出願人の発明の方法および化合物と組み合わせて使用することができる。確立した用量の調整および操作（例えば、頻度および期間）は、十分に当業者の能力の範囲内であろう。

【0074】

本明細書に記載のあらゆる化合物について、治療有効量は細胞培養アッセイによって最初に決定することができる。標的濃度は、本明細書に記載の方法を達成することが可能な活性化化合物（複数可）の濃度であり、本発明に記載の方法または当業者に既知の方法を用いて測定される。

30

【0075】

当該技術分野にてよく知られているように、ヒトにおける使用において治療有効量はまた、動物モデルから決定することもできる。例えば、ヒト用の用量は、動物において効果的であると判明している濃度を達成するように処方してもよい。ヒトにおける用量は、上記のように、化合物の有効性を監視し、用量を上方にまたは下方に調節することにより調節することができる。上記に基づき、または他の方法に基づき、ヒトにおける最大効果を達成するように用量を調節することは、十分に通常の熟練した技術者の能力の範囲内である。

40

【0076】

用量は患者の要求および使用する化合物に応じて変動させもよい。本発明の文脈において、患者に投与する用量は、経時的に患者へ有益な治療反応を及ぼすのに十分な量であるべきである。投薬量はまた、あらゆる有害な副作用の存在、性質、および程度によっても決定される。特定の状況のための適切な決定は、施術者の技術の範囲内である。一般的に治療は、化合物の適量よりも少ない少量の用量で開始される。その後用量を、条件下において最適な効果に到達するまで、少しずつ増加させることで増大させる。治療する特定の臨床的適応へ効果的な投与化合物のレベルを得るように、投与量および投与間隔を個別に調節してもよい。これは、個人の病態の重症度と比例する治療レジメンを提供する。

50

【0077】

疾患と関連した物質または物質活性または機能の文脈における、「関連」または「と関連した」という用語は、疾患が（全体的にまたは部分的に）物質もしくは物質活性もしくは機能に起因すること、疾患の症状が（全体的にまたは部分的に）物質もしくは物質活性もしくは機能に起因すること、または化合物の副作用（例えば、毒性）が（全体的にまたは部分的に）物質もしくは物質活性もしくは機能に起因することを意味する。

【0078】

本明細書にて用いられる場合、「がん」という用語は、哺乳類において見出される、がん、新生物、または悪性腫瘍の全ての種類を指し、白血病、がん腫、および肉腫を含む。例示的ながんとして、急性骨髄白血病（「AML」）、慢性骨髄白血病「CML」、ならびに脳がん、乳がん、膵臓がん、結腸がん、肝臓がん、腎臓がん、肺がん、非小細胞肺癌、黒色腫、卵巣がん、肉腫、および前立腺がんが挙げられる。さらなる例として、子宮頸がん、胃がん、頭頸部がん、子宮がん、中皮腫、転移性骨がん、髄芽腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、卵巣がん、横紋筋肉腫、原発性血小板血症、原発性マクログロブリン血症、原発性脳腫瘍、がん、悪性膵臓インスラノーマ（insulinoma）、悪性カルチノイド、膀胱がん、前悪性皮膚病変、精巣がん、リンパ腫、甲状腺がん、神経芽細胞腫、食道がん、泌尿生殖器がん、悪性高カルシウム血症、子宮内膜がん、副腎皮質がん、内分泌および腓外分泌部の新生物、ならびに前立腺がんが挙げられる。

【0079】

「白血病」という用語は、広義には造血器官の進行性の悪性疾患を指し、一般的に血液および骨髄中における白血球およびその前駆体の異常な増殖および発生によって特徴付けられる。白血病は一般的に、（1）疾患の期間および性質、すなわち急性または慢性；（2）関与する細胞の種類；骨髄性（myeloid）（骨髄性（myelogenous））、リンパ系（リンパ向性）、または単球性；ならびに（3）血液中の異常細胞数の増加または非増加、すなわち白血病性または無白血病性（亜白血病性）を基準として臨床的に分類される。マウス白血病モデルは生体内の抗白血病活性に予測的であると広く考えられている。P388細胞アッセイにおいて陽性反応を示す化合物は、通常、あるレベルの抗白血病活性を、治療する白血病の種類に関係なく示すと考えられている。したがって、本発明は、急性骨髄白血病、慢性リンパ性白血病、急性顆粒球性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性前骨髄球性白血病、成人T細胞白血病、無白血病性白血病、白血球血症性（leukocythemiac）白血病、好塩基球性（basophilic）白血病、芽細胞性白血病、ウシ白血病、慢性骨髄性白血病、皮膚白血病、胎生細胞性白血病、好酸球性白血病、グロス白血病、有毛細胞白血病、血芽球性（hemoblastic）白血病、血球芽細胞（hemocytoblastic）白血病、組織球性（histiocytic）白血病、幹細胞性白血病、急性単球性白血病、白血球減少性白血病、リンパ性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ球性白血病、リンパ向性（lymphogenous）白血病、リンパ様（lymphoid）白血病、リンパ肉腫細胞性白血病、マスト細胞白血病、巨核球性白血病、小骨髄芽球性白血病、単球性白血病、骨髄芽球性白血病、骨髄性白血病、骨髄顆粒球性（myeloid granulocytic）白血病、骨髄単球性白血病、ネーゲリ白血病、形質細胞性白血病、多発性骨髄腫、形質細胞性白血病、前骨髄球性白血病、リーダー細胞性白血病、シリング白血病、幹細胞性白血病、亜白血性白血病、および未分化細胞性白血病の治療を含む、白血病の治療方法を含む。

【0080】

「肉腫」という用語は、一般的に胎生結合性組織などの物質で構成され、通常繊維性または均質な物質中に密に埋まった細胞で構成される腫瘍を指す。抗悪性腫瘍薬チオール結合ミトコンドリア酸化体と抗がん剤との併用で治療することができる肉腫として、軟骨肉腫、線維肉腫、リンパ肉腫、黒色肉腫、粘液肉腫、骨肉腫、アバーネシー肉腫、脂肪（adipose）肉腫、脂肪肉腫（liposarcoma）、胞状軟部肉腫、エナメル上皮肉腫、ブドウ状肉腫、緑色（chloroma）肉腫、絨毛がん、胎児性肉腫、ウィル

ムス腫瘍肉腫、子宮内膜肉腫、間質性肉腫、ユーイング肉腫、筋膜肉腫、線維芽細胞性 (fibroblastic) 肉腫、巨細胞肉腫、顆粒球性肉腫、ホジキン肉腫、特発性多発性色素性肉腫、B細胞性免疫芽球肉腫 (immunoblastic sarcoma of B cells)、リンパ腫、T細胞性免疫芽球肉腫 (immunoblastic sarcoma of T cells)、イエンセン肉腫、カポジ肉腫、クッパー性細胞肉腫、血管肉腫、白血肉腫、悪性間葉細胞腫肉腫、傍骨肉腫、網状赤血球性 (reticulocytic) 肉腫、ラウス肉腫、漿液嚢胞性肉腫、滑膜肉腫、および毛細管拡張性 (telangiectaltic) 肉腫が挙げられる。

【0081】

用語「黒色腫」は、皮膚のメラニン細胞系および他の臓器のから発生する主要を意味するように用いられる。抗悪性腫瘍薬チオール結合ミトコンドリア酸化体と抗がん剤との併用で治療することができる黒色腫として、例えば、末端性黒子性黒色腫、無色素性黒色腫、良性若年性黒色腫、クラウドマン黒色腫、S91黒色腫、ハーディングーパッサー黒色腫、若年性黒色腫、悪性黒子性黒色腫、悪性黒色腫、結節性黒色腫、爪下黒色腫、および表在拡大型黒色腫が挙げられる。

【0082】

「がん腫」という用語は、周囲組織に浸潤し、転移を起こし易い上皮細胞からなる悪性新生物を指す。抗悪性腫瘍薬チオール結合ミトコンドリア酸化体と抗がん剤との併用で治療することができる例示的ながん腫として、例えば、小葉がん (acinar carcinoma)、小葉がん (acinous carcinoma)、腺嚢がん腫、腺様嚢胞がん、腺様がん、副腎皮質がん、肺胞がん、肺胞細胞がん、基底細胞がん、基底細胞性がん (carcinoma basocellulare)、類基底細胞がん、基底扁平細胞がん (basosquamous cell carcinoma)、細気管支肺胞上皮がん、細気管支がん、気管支原性がん、脳様がん (cerebriform carcinoma)、胆管細胞がん、絨毛がん、膠様がん、面胞がん、子宮体部がん、篩状がん、よろい状がん、皮膚がん、円柱状 (cylindrical) がん、円柱細胞がん、腺管がん、硬性がん、胎生期がん、脳様がん (encephaloid carcinoma)、類表皮がん (epiermoid carcinoma)、腺上皮がん、外方発育がん、潰瘍がん、線維がん、ゼラチン状 (gelatiniform) がん腫、膠様がん、巨細胞がん、巨大細胞がん、腺がん、顆粒膜細胞がん、毛母がん、血様がん、肝細胞がん、ヒュルトレ細胞がん、硝子状がん、副腎様がん (hypernephroid carcinoma)、乳児胎児性がん (infantile embryonal carcinoma)、上皮内がん、表皮内がん、上皮内がん、クロムペッヘルがん (Krompecher's carcinoma)、クルチツキー細胞がん (Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞がん、レンズ状がん (lenticular carcinoma)、レンズ状がん (carcinoma lenticulare)、脂肪腫様がん、リンパ上皮がん、髄様がん (carcinoma medullare)、髄様がん (medullary carcinoma)、悪性黒色腫、軟性がん、粘液性がん、粘液分泌がん、粘液細胞がん、粘表皮がん、粘液がん、粘液性がん、粘液腫様がん、上咽頭がん、燕麦細胞がん、骨化性がん、類骨がん (osteoid carcinoma)、乳頭状がん、門脈周囲がん、前浸潤がん、有棘細胞がん (prickle cell carcinoma)、軟性がん、腎臓の腎細胞がん、予備細胞がん、肉腫様がん、シュナイダーがん腫、硬性がん、陰嚢がん、印環細胞がん、単純がん、小細胞がん、バレイショ状がん、回転楕円面細胞がん腫 (spheroidal cell carcinoma)、紡錘細胞がん、海綿様がん、扁平上皮がん、(squamous carcinoma)、扁平上皮がん (squamous cell carcinoma)、紐様がん (string carcinoma)、血管拡張がん、毛細血管拡張性がん腫 (carcinoma telangiectodes)、移行上皮がん、結節がん (carcinoma tuberosum)、結節がん (tuberous carcinoma)、疣状がん、および絨毛がんが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0083】

がんモデル生物は、本明細書にて用いられる場合、生物内においてがんを示す表現型、またはがんを引き起こす要因の活性を示す生物体である。がんという用語は、上で定義されている。多種多様な生物体を、がんモデル生物とすることができ、例えば、がん細胞、ならびにげっ歯類（例えば、マウスまたはラット）および霊長類（ヒトなど）といった哺乳類生物が挙げられる。がん細胞株は生体内におけるがんと類似した表現型または遺伝子型を示す細胞として、当業者に広く理解されている。本明細書にて用いられる場合、がん細胞株は動物（例えば、マウス）由来およびヒト由来の細胞株を含む。

【0084】

本明細書にて用いられる場合、「抗がん剤」は、がん細胞または組織の破壊または抑制を通じてがんを治療するために用いられる分子（例えば、化合物、ペプチド、タンパク質、核酸、抗体）を指す。抗がん剤は特定のがんまたは特定の細胞に対して選択的であり得る。実施形態において、本明細書に記載の抗がん剤はエピジェネティックな阻害剤およびマルチキナーゼ阻害剤を含み得る。

【0085】

本明細書にて用いられる場合、「エピジェネティックな阻害剤」は、DNAメチル化（DNAメチル化阻害剤）またはヒストンの修飾（ヒストン修飾阻害剤）などのエピジェネティックな手段の阻害剤を指す。エピジェネティックな阻害剤は、ヒストン脱アセチル化（HDAC）阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤、ヒストンメチルトランスフェラーゼ（HMT）阻害剤、ヒストンデメチラーゼ（HDM）阻害剤、またはヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）であり得る。HDAC阻害剤の例として、Vorinostat、ロミデプシン、CI-994、Belinostat、Panobinostat、Givinostat、Entinostat、Mocetinostat、SRT501、CUDC-101、JNJ-26481585、またはPCI24781が挙げられる。DNMT阻害剤の例として、アザシチジンおよびデシタビンが挙げられる。HMT阻害剤の例として、EPZ-5676が挙げられる。HDM阻害剤の例として、パーズリンおよびトラニルシプロミンが挙げられる。HAT阻害剤の例として、CCT077791およびガルシノールが挙げられる。

【0086】

「マルチキナーゼ阻害剤」は、少なくとも1つのタンパク質キナーゼの小分子阻害剤であり、チロシンタンパク質キナーゼおよびセリン／スレオニンキナーゼを含む。マルチキナーゼ阻害剤は単一のキナーゼ阻害剤を含んでいてもよい。マルチキナーゼ阻害剤はリン酸化反応をブロックし得る。マルチキナーゼ阻害剤はタンパク質キナーゼの共有結合性修飾因子として働きうる。マルチキナーゼ阻害剤はキナーゼ活性部位に、もしくは2次または3次部位と結合し得、タンパク質キナーゼ活性を抑制する。マルチキナーゼ阻害剤は抗がん性マルチキナーゼ阻害剤であり得る。例示的な抗がん性マルチキナーゼ阻害剤として、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブ、パタラニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、カボザンチニブ、ポアチニブ（poatinib）、アキシチニブ、ルクソリチニブ、レゴラフェニブ、クリゾチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ（mubritinib）、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、トラスツズマブ、またはソラフェニブが挙げられる。

【0087】

化合物についての「選択的」もしくは「選択性」などは、分子標的を識別する化合物（例えば、HMT SUV39H1および／またはHMT G9aに対して選択性を有する化合物）の能力を指す。

【0088】

化合物についての「特異的」、「特異的に」、「特異性」などの用語は、細胞において他のタンパク質に対して最小の作用を伴って、または一切作用を伴わずに、特定の分子標的に対する、阻害などの特定の作用を引き起こす化合物の能力を指す（例えば、HMT

10

20

30

40

50

SUV39H1 および／またはHMT G9aに対して特異性を有する化合物はこれらのHMTの活性の阻害を示すのに対し、同一の化合物は、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7／9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2などの他のHMTの皆無かそれに近い阻害を示す）。

【0089】

「HMT SUV39H1」、「SUV39H1」、または「変形3～9相同体(homologue)1の抑制因子」は、H3K9(NCBI GI第49456451番)をトリメチル化するヒストンメチルトランスフェラーゼタンパク質である。HMT SUV39H1はH3K9をメチル化し得る。

10

【0090】

「HMT G9a」または「G9a」は、H3K9(NCBI GI第287865番)をジメチル化するヒストンメチルトランスフェラーゼである。HMT G9aは、H3K9をジメチル化し得る。

【0091】

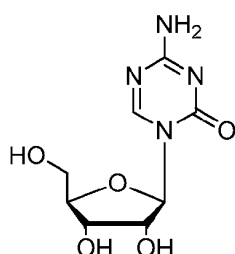
「H3K9トリメチル化」は、ヒストンH3のリシン9のトリメチル化を指す。H3K9トリメチル化は、SUV39H1などのヒストンメチルトランスフェラーゼで実施してもよい。

【0092】

アザシチジンは、以下の式：

20

【化5】



を有するエピジェネティックな阻害剤であり、その薬剂的に許容可能な塩を含む。

30

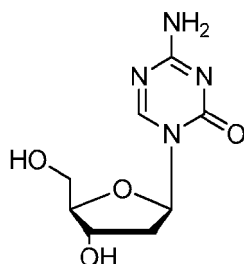
【0093】

アザシチジンは、抗がん性のエピジェネティックな阻害剤である。

【0094】

デシタジンは、その薬剂的に許容可能な塩を含む、以下の式：

【化6】



40

を有するエピジェネティックな阻害剤である。

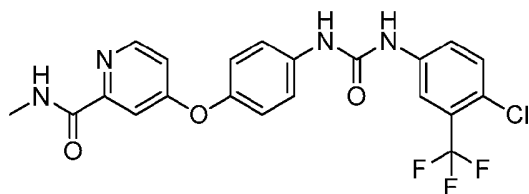
【0095】

デシタジンは、抗がん性のエピジェネティックな阻害剤である。

【0096】

ソラフェニブは、その薬剂的に許容可能な塩を含む、以下の式：

【化 7】



を有するマルチキナーゼ阻害剤である。

【0097】

10

ソラフェニブは、抗がん性のマルチキナーゼ阻害剤である。

【0098】

「相乗作用」、「相乗性」、「相乗的な」、および「相乗的な治療効果」という用語は、本明細書において互換的に用いられ、測定された効果が、単剤として単独で投与された各々の化合物の個々の効果の合計を上回る場合の、組み合わせて投与される化合物の測定された効果を指す。

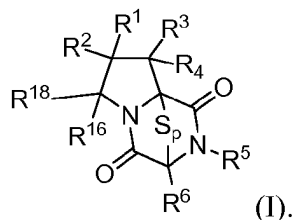
【0099】

I I. 組成物

第1の様態においては、以下の式：

【化 8】

20



を有する化合物である。

【0100】

記号 p は、2、3、または4である。R¹ は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 A}、-NR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-COOR^{3 3 A}、-CONR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-NO₂、-SR^{3 6 A}、-SO_{n 1}R^{3 4 A}、-SO_{n 1}OR^{3 4 A}、-SO_{n 1}NR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-NHN R^{3 4 A}R^{3 5 A}、-ONR^{3 4 A}R^{3 5 A}、-NHC(O)NHN R^{3 4 A}R^{3 5 A}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R² は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 B}、-NR^{3 4 B}R^{3 5 B}、-COOR^{3 3 B}、-CONR^{3 4 B}R^{3 5 B}、-NO₂、-SR^{3 6 B}、-SO_{n 2}R^{3 4 B}、-SO_{n 2}OR^{3 4 B}、-SO_{n 2}NR^{3 4 B}R^{3 5 B}、-NHN R^{3 4 B}R^{3 5 B}、-ONR^{3 4 B}R^{3 5 B}、-NHC(O)NHN R^{3 4 B}R^{3 5 B}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R³ は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 C}、-NR^{3 4 C}R^{3 5 C}、-COOR^{3 3 C}、-CONR^{3 4 C}R^{3 5 C}、-NO₂、-SR^{3 6 C}、-SO_{n 3}R^{3 4 C}、-SO_{n 3}OR^{3 4 C}、-SO_{n 3}NR^{3 4 C}R^{3 5 C}、-NHN R^{3 4 C}R^{3 5 C}、-ONR^{3 4 C}R^{3 5 C}、-NHC(O)NHN R^{3 4 C}R^{3 5 C}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

40

50

置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁴は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR_{3 3 D}、-NR_{3 4 R^{3 5 D}}、-COOR_{3 3 D}、-CONR_{3 4 D R^{3 5 D}}、-NO₂、-SR_{3 6 D}、-SO_{n 4 R^{3 4 D}}、-SO_{n 4 OR^{3 4 D}}、-SO_{n 4 NR^{3 4 D R^{3 5 D}}}、-NHN R_{3 4 D R^{3 5 D}}、-ONR_{3 4 D R^{3 5 D}}、-NHC(O)NHN R_{3 4 D R^{3 5 D}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁵は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR_{3 3 E}、-NR_{3 4 E R^{3 5 E}}、-COOR_{3 3 E}、-CONR_{3 4 E R^{3 5 E}}、-NO₂、-SR_{3 6 E}、-SO_{n 5 R^{3 4 E}}、-SO_{n 5 OR^{3 4 E}}、-SO_{n 5 NR^{3 4 E R^{3 5 E}}}、-NHN R_{3 4 E R^{3 5 E}}、-ONR_{3 4 E R^{3 5 E}}、-NHC(O)NHN R_{3 4 E R^{3 5 E}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R⁶は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR_{3 3 F}、-NR_{3 4 F R^{3 5 F}}、-COOR_{3 3 F}、-CONR_{3 4 F R^{3 5 F}}、-NO₂、-SR_{3 6 F}、-SO_{n 6 R^{3 4 F}}、-SO_{n 6 OR^{3 4 F}}、-SO_{n 6 NR^{3 4 F R^{3 5 F}}}、-NHN R_{3 4 F R^{3 5 F}}、-ONR_{3 4 F R^{3 5 F}}、-NHC(O)NHN R_{3 4 F R^{3 5 F}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{1 6}は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、CI₃、-CN、-CHO、-OR_{3 3 G}、-NR_{3 4 G R^{3 5 G}}、-COOR_{3 3 G}、-CONR_{3 4 G R^{3 5 G}}、-NO₂、-SR_{3 6 G}、-SO_{n 7 R^{3 4 G}}、-SO_{n 7 OR^{3 4 G}}、-SO_{n 7 NR^{3 4 G R^{3 5 G}}}、-NHN R_{3 4 G R^{3 5 G}}、-ONR_{3 4 G R^{3 5 G}}、-NHC(O)NHN R_{3 4 G R^{3 5 G}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{1 8}は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR_{3 3 H}、-NR_{3 4 H R^{3 5 H}}、-COOR_{3 3 H}、-CONR_{3 4 H R^{3 5 H}}、-NO₂、-SR_{3 6 H}、-SO_{n 8 R^{3 4 H}}、-SO_{n 8 OR^{3 4 H}}、-SO_{n 8 NR^{3 4 H R^{3 5 H}}}、-NHN R_{3 4 H R^{3 5 H}}、-ONR_{3 4 H R^{3 5 H}}、-NHC(O)NHN R_{3 4 H R^{3 5 H}}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。R^{3 3 A}、R^{3 4 A}、R^{3 5 A}、R^{3 6 A}、R^{3 3 B}、R^{3 4 B}、R^{3 5 B}、R^{3 6 B}、R^{3 3 C}、R^{3 4 C}、R^{3 5 C}、R^{3 6 C}、R^{3 3 D}、R^{3 4 D}、R^{3 5 D}、R^{3 6 D}、R^{3 3 E}、R^{3 4 E}、R^{3 5 E}、R^{3 6 E}、R^{3 3 F}、R^{3 4 F}、R^{3 5 F}、R^{3 6 F}、R^{3 3 G}、R^{3 4 G}、R^{3 5 G}、R^{3 6 G}、R^{3 3 H}、R^{3 4 H}、R^{3 5 H}、およびR^{3 6 H}は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号n 1、n 2、n 3、n 4、n 5、n 6、n 7、およびn 8は、独立して、1または2である。

【0101】

R^{3 3 A}、R^{3 4 A}、R^{3 5 A}、R^{3 6 A}、R^{3 3 B}、R^{3 4 B}、R^{3 5 B}、R^{3 6 B}、R^{3 3 C}、R^{3 4 C}、R^{3 5 C}、R^{3 6 C}、R^{3 3 D}、R^{3 4 D}、R^{3 5 D}、R^{3 6 D}、R^{3 3 E}、R^{3 4 E}、R^{3 5 E}、R^{3 6 E}、R^{3 3 F}、R^{3 4 F}、R^{3 5 F}、R^{3 6 F}、R^{3 3 G}、R^{3 4 G}、R^{3 5 G}、R^{3 6 G}、R^{3 3 H}、R^{3 4 H}、R^{3 5 H}、およびR

10

20

30

40

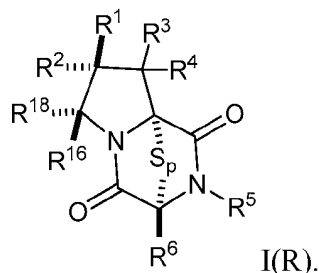
50

3^6H は、独立して、水素、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。

【0102】

実施形態において、化合物は以下の式：

【化9】



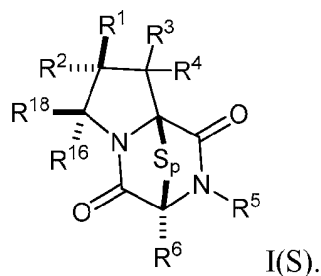
10

を有していてもよい。

【0103】

実施形態において、化合物は以下の式：

【化10】



20

を有していてもよい。

【0104】

記号 p は 2 であってもよい。記号 p は 3 であってもよい。記号 p は 4 であってもよい。

30

【0105】

R¹ は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、置換もしくは非置換アルキル（例えば、C₁-C₈アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）であってもよい。R¹ は、ハロゲン、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。R¹ は、-CN、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。R¹ は、-CNまたは置換もしくは非置換アルキルであってもよい。R¹ は、-CNまたは置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。

40

【0106】

R¹ は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。R¹ は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、または非置換員ヘテロアリールであってもよい。

【0107】

50

R¹は、置換もしくは非置換C₁－C₈アルキル、置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5～8員アリール、または置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。R¹は、非置換C₁－C₈アルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、非置換5～8員アリール、または非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

【0108】

R¹は、置換もしくは非置換C₁－C₅アルキル、置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5～6員アリール、または置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R¹は、非置換C₁－C₅アルキル、非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5～6員アリール、または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0109】

R¹は、置換または非置換C₁－C₃アルキル、置換または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R¹は、置換もしくは非置換3員シクロアルキル、置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R¹は、置換もしくは非置換4員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹は、置換もしくは非置換5員アリール、置換もしくは非置換5員アリール、置換もしくは非置換6員アリール、または置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R¹は、非置換C₁－C₃アルキルまたは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R¹は、非置換3員シクロアルキル、非置換4員シクロアルキル、または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R¹は、非置換4員ヘテロシクロアルキル、非置換5員ヘテロシクロアルキル、または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹は、非置換5員アリール、非置換5員アリール、非置換6員アリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

20

【0110】

R¹は、R^{1a}置換もしくは非置換アルキル、R^{1a}置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換アリール、またはR^{1a}置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。R¹は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。

30

【0111】

R¹は、R^{1a}置換もしくは非置換C₁－C₈アルキル、R^{1a}置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換5～8員アリール、またはR^{1a}置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。R¹は、非置換C₁－C₈アルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、非置換5～8員アリール、または非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

40

【0112】

R¹は、R^{1a}置換もしくは非置換C₁－C₅アルキル、R^{1a}置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、R^{1a}置換もしくは非置換5～6員アリール、またはR^{1a}置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R¹は、非置換C₁－C₅アルキル、非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロア

50

ルキル、非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、または非置換 5～6 員アリール、または非置換 5～6 員ヘテロアリールであってもよい。

【0113】

R^1 は、 R^{1a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または R^{1a} 置換もしくは非置換 2～3 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^1 は、 R^{1a} 置換もしくは非置換 3 員シクロアルキル、 R^{1a} 置換もしくは非置換 4 員シクロアルキル、または R^{1a} 置換もしくは非置換 5 員シクロアルキルであってもよい。 R^1 は、 R^{1a} 置換もしくは非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、 R^{1a} 置換もしくは非置換 6 員ヘテロシクロアルキル、 R^{1a} 置換もしくは非置換 5 員アリール、 R^{1a} 置換もしくは非置換 6 員アリール、 R^{1a} 置換もしくは非置換 5 員ヘテロアリール、または R^{1a} 置換もしくは非置換 6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^1 は、非置換 C_1-C_3 アルキル、または非置換 2～3 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^1 は、非置換 3 員シクロアルキル、非置換 4 員シクロアルキル、非置換 5 員シクロアルキル、非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、非置換 6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5 員アリール、非置換 6 員アリール、非置換 5 員ヘテロアリール、または非置換 6 員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0114】

R^1 は、 R^{1a} 置換もしくは非置換メチル、 R^{1a} 置換もしくは非置換エチル、または R^{1a} 置換もしくは非置換プロピルであってもよい。 R^1 は、メチル、エチル、またはプロピルであってもよい。

【0115】

R^1 は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 NO_2 、または $-COOR^{33A}$ であってもよい。 R^{33A} は、水素、 C_1-C_3 非置換アルキル、2～5 員非置換ヘテロアルキル、または 5 もしくは 6 員非置換アリールであってもよい。実施形態において、 R^1 は $-COOR^{33A}$ であり、 R^{33A} は C_1-C_3 非置換アルキルである。 R^{33} は、非置換メチル、非置換エチル、または非置換プロピルであってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、または NO_2 であってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、非置換 2～5 員ヘテロアルキルであってもよい。

20

【0116】

R^{1a} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{1b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、 R^{1b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8 員ヘテロアルキル）、 R^{1b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル）、 R^{1b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6 員ヘテロシクロアルキル）、 R^{1b} 置換もしくは非置換アリール（例えば、5 もしくは 6 員アリール）、または R^{1b} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5 もしくは 6 員ヘテロアリール）である。

30

【0117】

R^{1b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、ヘテロアルキル（例えば、2～8 員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 C_3-C_8 シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6 員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5 もしくは 6 員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5 もしくは 6 員ヘテロアリール）である。

40

【0118】

R^1 は、電子求引基（EWG）（例えば、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、-

50

CCl_3 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、または置換もしくは非置換 2～8 員ヘテロアルキル)であってもよい。「電子求引基」は、本明細書においてその一般的な意味に基づいて使用され、結合した化合物の一部(例えば、不活性化基)から電子(電子密度)を除去する傾向のある化学部分を指す。 R^1 は、 $-\text{CN}$ であってもよい。 R^1 は、 $-\text{NO}_2$ であってもよい。 R^1 は、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、または $-\text{CI}_3$ であってもよい。 R^1 は、置換または非置換 2～8 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^1 は、 $-\text{COOCH}_3$ であってもよい。

【0119】

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC(O)NHNH}_2$ 、置換もしくは非置換アルキル(例えば、 C_1-C_8 アルキル)、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2～8 員ヘテロアルキル)、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3～6 員ヘテロシクロアルキル)であってもよい。 R^2 は、ハロゲン、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は、 $-\text{CN}$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は、 $-\text{CN}$ または置換もしくは非置換アルキルであってもよい。 R^2 は、 $-\text{CN}$ または非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 $-\text{CN}$ または非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は、置換アルキルまたは置換ヘテロアルキルであってもよい。

【0120】

R^2 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。

【0121】

R^2 は、置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキル、置換もしくは非置換 2～8 員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 3～8 員シクロアルキル、置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5もしくは8 員アリール、または置換もしくは非置換 5～8 員ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、非置換 C_1-C_8 アルキル、非置換 2～8 員ヘテロアルキル、非置換 3～8 員シクロアルキル、非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5もしくは8 員アリール、または非置換 5～8 員ヘテロアリールであってもよい。

【0122】

R^2 は、置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキル、置換もしくは非置換 2～5 員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 3～5 員シクロアルキル、または置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5もしくは6 員アリール、または置換もしくは非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、非置換 C_1-C_5 アルキル、非置換 2～5 員ヘテロアルキル、非置換 3～5 員シクロアルキル、または非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5もしくは6 員アリール、または非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、非置換 C_1-C_5 アルキルまたは非置換 2～5 員ヘテロアルキルであってもよい。

【0123】

R^2 は、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキルまたは置換もしくは非置換 2～3 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は、置換もしくは非置換 3 員シクロアルキル、置換もしくは非置換 4 員シクロアルキル、または置換もしくは非置換 5 員シクロアルキルであってもよい。 R^2 は、置換もしくは非置換 4 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは

は非置換5員アリール、置換もしくは非置換6員アリール、置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、非置換 $C_1 - C_3$ アルキルまたは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は、非置換3員シクロアルキル、非置換4員シクロアルキル、または非置換5員シクロアルキルであってもよい。 R^2 は、非置換4員ヘテロシクロアルキル、非置換5員ヘテロシクロアルキル、非置換6員ヘテロシクロアルキル、非置換5員アリール、非置換6員アリール、非置換5員ヘテロアリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

【0124】

R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換アルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換アリール、または R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換アルキル、または R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。

10

【0125】

R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換5もしくは8員アリール、または R^{2a} 置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_8$ アルキル、または R^{2a} 置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換5～8員アリール、または R^{2a} 置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

20

【0126】

R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_5$ アルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換5もしくは6員アリール、または R^{2a} 置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_5$ アルキル、または R^{2a} 置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。

【0127】

R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_3$ アルキル、または R^{2a} 置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換3員シクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または R^{2a} 置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。 R^2 は、 R^{2a} 置換または非置換4員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換5員アリール、 R^{2a} 置換もしくは非置換6員アリール、 R^{2a} 置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、もしくは R^{2a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0128】

R^{2a} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{2b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル）、 R^{2b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、 R^{2b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、 R^{2b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{2b} 置換もしくは非置換アリール（例えば、5もしくは6員アリール）、または R^{2b} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5もしくは6員ヘテロアリール）である。 R^{2a} は、3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換5もしくは6員アリール、または R^{2b} 置換もしくは非置換5もしくは6員ヘテロアリールであってもよい。

40

50

R^{2a} は、非置換ピリジンであってもよい。 R^{2a} は、非置換モルホリノであってもよい。 R^{2a} は、非置換メチルであってもよい。

【0129】

R^{2b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5もしくは6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5もしくは6員ヘテロアリール）である。

10

【0130】

R^2 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 2～8員ヘテロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 3～8員シクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 5もしくは6員アリール、または R^{2a} 置換もしくは非置換 5もしくは6員ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または 1～3員 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。実施形態において、 R^2 は、非置換 C_1-C_5 アルキルまたは非置換 2～5員ヘテロアルキルである。実施形態において、 R^2 は非置換メチルである。実施形態において、 R^2 は非置換メトキシ（例えば、 $-OCH_3$ ）である。

20

【0131】

R^2 は、 R^{2a} 置換または非置換 C_1-C_5 アルキル（例えば、 R^{2a} 置換もしくは非置換メチレン）であってもよい。 R^2 は、 R^{2a} 置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^2 が置換または非置換 C_1-C_5 アルキルである場合、 R^{2a} は、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。 R^{2a} は、非置換または非置換モルホリノ（例えば、 R^{2b} 置換もしくは非置換モルホリノ）であってもよい。 R^2 は、 R^{2a} 置換または非置換 2～5員ヘテロアルキルであってもよい。 R^2 が置換または非置換 2～5員ヘテロアルキルである場合、 R^{2a} は、非置換 C_1-C_5 アルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。 R^2 は、 $-OCH_3$ であってもよい。 R^2 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 $-CN$ であってもよい。

30

【0132】

実施形態において、 R^1 は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 CCl_3 、 CBr_3 、 CI_3 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、または置換もしくは非置換 2～8員ヘテロアルキルであり、 R^2 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 2～8員ヘテロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 3～8員シクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{2a} 置換もしくは非置換 5もしくは6員アリール、または R^{2a} 置換もしくは非置換 5もしくは6員ヘテロアリールヘテロアリールである。実施形態において、 R^1 および R^2 のうち少なくとも1つは、電子求引基（EWG）（例えば、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-$

40

50

CF₃、CCl₃、CBr₃、CI₃、-CN、-CHO、-CONH₂、または置換もしくは非置換3～8員ヘテロアルキル)である。R¹がCNである場合、R²は-CNであってもよい。R¹がハロゲンである場合、R²はハロゲンであってもよい。R¹が-CNである場合、R²は非置換C₁-C₅アルキルであってもよい。R¹が-CNである場合、R²は非置換メチルであってもよい。R¹が非置換2～8員ヘテロアルキル(例えば、-COOCH₃)である場合、R²は非置換C₁-C₅アルキルであってもよい。R¹が-CNである場合、R²はR^{2a}置換または非置換C₁-C₅アルキルであってもよい。R¹が-CNである場合、R²は、R^{2a}置換または非置換C₁-C₅ヘテロアルキルであってもよい。R^{2a}は、非置換アルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。

10

【0133】

実施形態において、R²は極性置換基であり、本明細書にて提供される化合物に対して極性を与える(例えば、R²が置換または非置換2～8員ヘテロアルキルである)。「極性置換基」は、双極子モーメントを作り、それによって分子上に陽電荷または陰電荷を形成する部分であると当業者に理解されている。R²は、水溶性増強置換基(例えば、化合物の水溶性を増加させる部分)であってもよく、R²におけるメチル以外の置換基との置換は、水性媒体中の化合物の溶解性を改善する。溶解性増強置換基は、塩基性置換基または極性を与える基を含んでもよい。

【0134】

R³およびR⁴は、独立して、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、またはR^{30a}置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R³およびR⁴は、独立して、非置換ヘテロアルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、または非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。

20

【0135】

R³およびR⁴は、独立して、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換3～8員シクロアルキル、置換または非置換3～5員シクロアルキル、置換または非置換3員シクロアルキル、置換または非置換4員シクロアルキル、置換または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R³およびR⁴は、独立して、R^{30a}置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換3員シクロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換4員シクロアルキル、またはR^{30a}置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。

30

【0136】

R³およびR⁴は、独立して、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換4員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換5員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R³およびR⁴は、独立して、R^{30a}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換4員ヘテロシクロアルキル、R^{30a}置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、またはR^{30a}置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。

40

【0137】

R³およびR⁴は、独立して、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換5～6員アリール、置換もしくは非置換5員アリール、または置換もしくは非置換6員アリールであってもよい。R³及びR⁴は、独立して、R^{30a}置換もしくは非置換アリール、R^{30a}置換もしくは非置換5～6員アリール、R^{30a}置換もしくは非置換5員アリー

50

ル、または R^{30a} 置換もしくは非置換6員アリールであってもよい。 R^3 および R^4 は、独立して、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリール、置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。 R^3 および R^4 は、独立して、 R^{30a} 置換もしくは非置換ヘテロアリール、 R^{30a} 置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリール、 R^{30a} 置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または R^{30a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

【0138】

R^3 は、水素、ハロゲン、または R^{30a} 置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキルであってもよい。 R^3 は、水素であってもよい。 R^3 は、非置換メチル、非置換エチル、または非置換プロピルであってもよい。

10

【0139】

R^4 は、水素、ハロゲン、または R^{30a} 置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキルであってもよい。 R^4 は、水素であってもよい。 R^4 は、非置換メチル、非置換エチル、または非置換プロピルであってもよい。実施形態において、 R^3 および R^4 は、水素である。

【0140】

R^{30a} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{30b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、 R^{30b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、 R^{30b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、 R^{30b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{30b} 置換or非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または R^{30b} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0141】

R^{30b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

30

【0142】

R^5 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ であってもよい。 R^5 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_5 アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～6員ヘテロアルキル）であってもよい。 R^5 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{5a} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_5 アルキル）、または R^{5a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～6員ヘテロアルキル）であってもよい。

40

【0143】

R^5 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。 R^5 は、非置

50

換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。

【0144】

R⁵は、置換もしくは非置換C₁－C₈アルキル、置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換5～8員アリール、または置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。R⁵は、非置換C₁－C₈アルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、または非置換5～8員アリール、または非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0145】

R⁵は、置換もしくは非置換C₁－C₅アルキル、置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～5員シクロアルキルであるか、または置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5～6員アリール、または置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R⁵は、非置換C₁－C₅アルキル、非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5～6員アリール、または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。

【0146】

R⁵は、置換もしくは非置換C₁－C₃アルキル、または置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R⁵は、置換または非置換3員シクロアルキルであってもよい。R⁵は、置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R⁵は、置換または非置換4員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換5員ヘテロシクロアルキル、置換または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁵は、置換もしくは非置換5員アリール、置換もしくは非置換6員アリール、置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R⁵は、非置換C₁－C₃アルキルまたは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R⁵は、非置換3員シクロアルキルであってもよい。R⁵は、非置換4員シクロアルキルまたは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R⁵は、非置換4員ヘテロシクロアルキル、非置換5員ヘテロシクロアルキル、非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁵は、非置換5員アリール、非置換6員アリール、非置換5員ヘテロアリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

20

30

【0147】

R⁵は、R^{5a}置換もしくは非置換アルキル、R^{5a}置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{5a}置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{5a}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{5a}置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。R⁵は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。

【0148】

R⁵は、R^{5a}置換もしくは非置換C₁－C₈アルキル、R^{5a}置換もしくは非置換3～8員ヘテロアルキル、R^{5a}置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、R^{5a}置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、R^{5a}置換もしくは非置換5～8員アリール、またはR^{5a}置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。R⁵は、非置換C₁－C₈アルキル、非置換3～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、非置換5～8員アリール、または非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

40

【0149】

R⁵は、R^{5a}置換もしくは非置換C₁－C₅アルキル、R^{5a}置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、R^{5a}置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、R^{5a}置換

50

もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{5a} 置換もしくは非置換5～6員アリール、または R^{5a} 置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。 R^5 は、非置換 C_1-C_5 アルキル、非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5～6員アリール、または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。

【0150】

R^5 は、 R^{5a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^5 は、 R^{5a} 置換もしくは非置換3員シクロアルキル、 R^{5a} 置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。 R^5 は、 R^{5a} 置換もしくは非置換4員ヘテロシクロアルキル、 R^{5a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^5 は、 R^{5a} 置換もしくは非置換5員アリール、 R^{5a} 置換もしくは非置換6員アリール、 R^{5a} 置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または R^{5a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。 R^5 は、非置換 C_1-C_3 アルキルまたは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^5 は、非置換3員シクロアルキル、非置換4員シクロアルキル、または非置換5員シクロアルキルであってもよい。 R^5 は、非置換4員ヘテロシクロアルキル、非置換5員ヘテロシクロアルキル、または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^5 は、非置換5員アリール、非置換6員アリール、非置換5員ヘテロアリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

【0151】

R^{5a} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{5b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、 R^{5b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、 R^{5b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、 R^{5b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{5b} 置換もしくは非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または R^{5b} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

【0152】

R^{5b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

【0153】

R^5 は、 R^{5a} 置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキル、 R^{5a} 置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロアルキル、または非置換3～5員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^5 は、非置換 C_1-C_8 アルキルであってもよい。 R^5 は、非置換メチル、非置換エチル、または非置換プロピルであってもよい。 R^5 は、メチル、エチル、またはプロピルであってもよい。 R^5 は、非置換メチルであってもよい。 R^5 は、非置換エチルであってもよい。 R^5 は、非置換プロピルであってもよい。 R^5 は、非置換アリールであってもよい。 R^5 は、 R^{5a} 置換アルキルであってもよい。 R^{5a} は、非置換5または6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{5a} は、非置換モルホリノであってもよい。実施形態において、 R^5 は、置換または非置換2～8員ヘテロアルキルである。 R^5 は、 $-(CH_2)_3N(CH_3)_3$ であってもよい。 R^5 は、非置換3～5

員シクロアルキルであってもよい。実施形態において、 R^5 は、非置換シクロプロパンである。

【0154】

R^6 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ であってもよい。 R^6 は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、または置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_5 アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～6 員ヘテロアルキル）であってもよい。 R^6 は、ハロゲン、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SH$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{6a} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_5 アルキル）、または R^{6a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～6 員ヘテロアルキル）であってもよい。

10

【0155】

R^6 は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。 R^6 は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールであってもよい。

20

【0156】

R^6 は、置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキル、置換もしくは非置換 2～8 員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 3～8 員シクロアルキル、置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換 5～8 員アリール、または置換もしくは非置換 5～8 員ヘテロアリールであってもよい。 R^6 は、非置換 C_1-C_8 アルキル、非置換 2～8 員ヘテロアルキル、非置換 3～8 員シクロアルキル、非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、または非置換 5～8 員アリール、または非置換 5～8 員ヘテロアリールであってもよい。

【0157】

R^6 は、置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキル、置換もしくは非置換 2～5 員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 3～5 員シクロアルキルであるか、または置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5～6 員アリール、または置換もしくは非置換 5～6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^6 は、非置換 C_1-C_5 アルキル、非置換 2～5 員ヘテロアルキル、非置換 3～5 員シクロアルキルであるか、または非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5～6 員アリール、または非置換 5～6 員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0158】

R^6 は、置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または置換もしくは非置換 2～3 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^6 は、置換もしくは非置換 3 員シクロアルキル、置換もしくは非置換 4 員シクロアルキル、または置換もしくは非置換 5 員シクロアルキルであってもよい。 R^6 は、置換もしくは非置換 4 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 6 員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^6 は、置換もしくは非置換 5 員アリール、置換もしくは非置換 6 員アリール、置換もしくは非置換 5 員ヘテロアリール、または置換もしくは非置換 6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^6 は、非置換 C_1-C_3 アルキルまたは非置換 2～3 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^6 は、非置換 3 員シクロアルキル、非置換 4 員シクロアルキル、または非置換 5 員シクロアルキルであってもよい。 R^6 は、非置換 4 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、非置換 6 員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^6 は、非置換 5 員アリール、非置換 6 員アリール、非置換 5 員ヘテロアリール、または非置換 6 員ヘテロアリールであってもよい。

40

50

【0159】

R⁶ は、R^{6a} 置換もしくは非置換アルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。R⁶ は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。

【0160】

R⁶ は、R^{6a} 置換もしくは非置換C₁ - C₈ アルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換3～8員ヘテロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換5～8員アリール、またはR^{6a} 置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。R⁶ は、非置換C₁ - C₈ アルキル、非置換3～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、非置換5～8員アリール、または非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0161】

R⁶ は、R^{6a} 置換もしくは非置換C₁ - C₅ アルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換5～6員アリール、またはR^{6a} 置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R⁶ は、非置換C₁ - C₅ アルキル、非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5～6員アリール、または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。

20

【0162】

R⁶ は、R^{6a} 置換もしくは非置換C₁ - C₃ アルキル、またはR^{6a} 置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R⁶ は、R^{6a} 置換もしくは非置換3員シクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換4員シクロアルキル、またはR^{6a} 置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R⁶ は、R^{6a} 置換もしくは非置換4員ヘテロシクロアルキル、R^{6a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、またはR^{6a} 置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁶ は、R^{6a} 置換もしくは非置換5員アリール、R^{6a} 置換もしくは非置換6員アリール、R^{6a} 置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、またはR^{6a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R⁶ は、非置換C₁ - C₃ アルキルまたは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R⁶ は、非置換3員シクロアルキル、または非置換4員シクロアルキル、または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R⁶ は、非置換4員ヘテロシクロアルキル、または非置換5員ヘテロシクロアルキル、または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁶ は、非置換5員アリール、または非置換6員アリール、または非置換5員ヘテロアリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0163】

R^{6a} は、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、R^{6b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、C₁ - C₈ アルキル）、R^{6b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、R^{6b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、R^{6b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、R^{6b} 置換もしくは非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、またはR^{6b} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

40

【0164】

R^{6b} は、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN

50

、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

【0165】

R^6 は、水素、ハロゲン、 R^{6a} 置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキル、または非置換5もしくは6員アリールであってもよい。 R^6 は、水素であってもよい。 R^6 は、ハロゲンであってもよい。 R^6 は、 R^{6a} 置換または非置換 C_1-C_8 アルキルであってもよい。 R^6 は、 R^{6a} 置換または非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^6 は、非置換 C_1-C_8 アルキルであってもよい。 R^6 は、非置換メチルであってもよい。 R^6 は、非置換エチルであってもよい。 R^6 は、非置換プロピルであってもよい。 R^6 は、非置換アリルであってもよい。 R^6 は、非置換アリールであってもよい。 R^6 は、非置換フェニルであってもよい。

10

【0166】

R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、非置換アルキル、または非置換シクロアルキルであってもよい。 R^5 および R^6 は、独立して、水素、 C_1-C_3 非置換アルキル、または3～5員シクロアルキルである。 R^5 および R^6 は、独立して、水素、非置換メチル、非置換エチル、非置換アリル、または非置換シクロプロピルであってもよい。 R^5 および R^6 は、独立して、水素またはハロゲンであってもよい。 R^5 および R^6 は、独立して、 C_1-C_3 置換または非置換アルキルであってもよい。 R^5 および R^6 は、非置換メチルであってもよい。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換メチルまたは非置換エチルであってもよい。

20

【0167】

R^{16} は、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ であってもよい。 R^{16} は、置換または非置換アルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換 C_1-C_8 アルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換 C_1-C_3 アルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換アルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換 C_1-C_8 アルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換 C_1-C_3 アルキルであってもよい。

30

【0168】

R^{16} は、置換または非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。 R^{16} は、 R^{16a} 置換または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。

40

【0169】

R^{16} は、置換または非置換シクロアルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換3～8員シクロアルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換3～5員シクロアルキルであってもよい。 R^{16} は、置換または非置換3員シクロアルキルであっても

50

よい。R^{1 6}は、置換または非置換4員シクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換シクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換3～8員シクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換3～5員シクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換3員シクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換4員シクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換5員シクロアルキルであってもよい。

【0170】

R^{1 6}は、置換または非置換ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換4員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換5員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換4員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換5員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。

【0171】

R^{1 6}は、置換または非置換アリールであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換5～6員アリールであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換5員アリールであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換6員アリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換アリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換5～6員アリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換5員アリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換6員アリールであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換ヘテロアリールであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 6}は、置換または非置換5員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換ヘテロアリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換5員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 6}は、R^{1 6 a}置換または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

【0172】

R^{1 6 a}は、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、R^{1 6 b}置換もしくは非置換アルキル（例えば、C₁-C₈アルキル）、R^{1 6 b}置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、R^{1 6 b}置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、R^{1 6 b}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、R^{1 6 b}置換もしくは非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、またはR^{1 6 b}置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

【0173】

R^{1 6 b}は、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、非置換アルキル（例えば、C₁-C₈アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

10

20

30

40

50

【0174】

R¹⁶は、水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換アルキルであってもよい。R¹⁶は、水素であってもよい。R¹⁶は、ハロゲンであってもよい。R¹⁶は、置換または非置換アルキルであってもよい。R¹⁶は、置換または非置換C₁－C₅アルキルであってもよい。R¹⁶は、R^{16a}置換または非置換アルキルであってもよい。R¹⁶は、R^{16a}置換または非置換C₁－C₅アルキルであってもよい。実施形態において、R³、R⁴、およびR¹⁶は、水素である。

【0175】

R¹⁸は、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。

10

【0176】

R¹⁸は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。R¹⁸は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、または非置換員ヘテロアリールであってもよい。

【0177】

R¹⁸は、置換もしくは非置換C₁－C₈アルキル、置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5～8員アリール、または置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁸は、非置換C₁－C₈アルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、非置換5～8員アリール、または非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

20

【0178】

R¹⁸は、置換もしくは非置換C₁－C₅アルキル、置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5～6員アリール、または置換もしくは非置換5もしくは6員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁸は、非置換C₁－C₅アルキル、非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5～6員アリール、または非置換5もしくは6員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0179】

R¹⁸は、置換または非置換C₁－C₃アルキル、置換または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁸は、置換もしくは非置換3員シクロアルキル、置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R¹⁸は、置換もしくは非置換4員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁸は、置換もしくは非置換5員アリール、置換もしくは非置換6員アリール、置換もしくは非置換6員ヘテロアリール、または置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁸は、非置換C₁－C₃アルキルまたは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁸は、非置換3員シクロアルキル、非置換4員シクロアルキル、または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R¹⁸は、非置換4員ヘテロシクロアルキル、非置換5員ヘテロシクロアルキル、または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁸は、非置換5員アリール、非置換6員アリール、非置換5員ヘテロアリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

40

【0180】

R¹⁸は、R^{18a}置換もしくは非置換アルキル、R^{18a}置換もしくは非置換ヘテロ

50

アルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換シクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換アリール、または R^{18a} 置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。

【0181】

R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_8$ アルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換5～8員アリール、または R^{18a} 置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

【0182】

R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_5$ アルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換5～6員アリール、または R^{18a} 置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。

【0183】

R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_3$ アルキル、または R^{18a} 置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換3員シクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または R^{18a} 置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。 R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換5員アリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6員アリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または R^{18a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

【0184】

R^{18a} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{18b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル）、 R^{18b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、 R^{18b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、 R^{18b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{18b} 置換もしくは非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または R^{18b} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

【0185】

R^{18b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_8$ アルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

【0186】

R^{18} は、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。 R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換6員アリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、6縮合環アリールーヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、5縮合環アリールー

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換5、6縮合環アリールーヘテロシクロアルキルであってもよく、 R^{18a} および R^{18b} は本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。

【0187】

R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換6員アリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、6縮合環アリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、6縮合環ヘテロアリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、5縮合環アリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、5縮合環ヘテロアリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換5、6縮合環アリール、 R^{18a} 置換5、6縮合環ヘテロアリール、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、6縮合環アリールーヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、5縮合環アリールーヘテロシクロアルキル、または R^{18a} 置換もしくは非置換5、6縮合環アリールーヘテロシクロアルキルであってもよい。

10

【0188】

R^{18} は、 R^{18a} 置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{18a} 置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルは、 R^{18a} 置換もしくは非置換チオフェニル、 R^{18a} 置換もしくは非置換チアゾリル、 R^{18a} 置換もしくは非置換オキサゾリル、 R^{18a} 置換もしくは非置換イミダゾリル、またはそれらの誘導体であってもよい。 R^{18} は、 R^{18a} 置換または非置換6員アリールであってもよい。 R^{18} は、 R^{18a} 置換または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。 R^{18} は、 R^{18a} 置換または非置換6、6縮合環アリールーヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{18a} 置換または非置換6、6縮合環アリールーヘテロアリールは、 R^{18a} 置換または非置換ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニルであってもよい。 R^{18} は、 R^{18a} 置換もしくは非置換6、5縮合環アリールーヘテロシクロアルキル、または R^{18a} 置換もしくは非置換5、6縮合環アリールーヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{18a} 置換または非置換6、5または5、6縮合環アリールーヘテロシクロアルキルは、ジヒドロインデニル、ベンゾ[1,3]ジオキシニル、またはインドリルであってもよい。 R^{18a} は、ハロゲン、 SO_2Ph 、 $C_1-C_5R^{18b}$ 置換もしくは非置換アルキル、または2～5員 R^{18b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。

20

【0189】

一実施形態において、 R^1 および R^{18} は、結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（縮合シクロアルキルーアリール、ヘテロシクロアルキルーアリール、およびアリール環を含む）、または置換もしくは非置換ヘテロアリール（縮合シクロアルキルーヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルーヘテロアリール、およびヘテロアリール環を含む）を形成することはない。一実施形態において、 R^1 および R^{16} は、結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（縮合シクロアルキルーアリール、ヘテロシクロアルキルーアリール、およびアリール環を含む）、または置換もしくは非置換ヘテロアリール（縮合シクロアルキルーヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルーヘテロアリール、およびヘテロアリール環を含む）を形成することはない。

30

40

【0190】

一実施形態において、 R^2 および R^{18} は、結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（縮合シクロアルキルーアリール、ヘテロシクロアルキルーアリール、およびアリール環を含む）、または置換もしくは非置換ヘテロアリール（縮合シクロアルキルーヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルーヘテロアリール、およびヘテロアリール環を含む）を形成することはない。一実施形態において、 R^2 および R^{16} は、結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（縮合シクロアルキルーアリール、ヘテロシクロアルキルーアリール、およびアリール環を

50

含む)、または置換もしくは非置換ヘテロアリール(縮合シクロアルキル-ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル-ヘテロアリール、およびヘテロアリール環を含む)を形成することはない。

【0191】

一実施形態において、 R^1 および R^{18} は、水素ではない。一実施形態において、式(I)の化合物は、式(3R, 8S, 8aR)-8-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-1H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4(6H)-ジオンを有しない。一実施形態において、式(I)の化合物は、式(3R, 8S, 8aR)-2-メチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-1H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-8-イルアセテートを有しない。一実施形態において、式(I)の化合物は、式(3R, 6R, 8S, 8aR)-6-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-8-ヒドロキシ-2-メチルテトラヒドロ-1H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4(6H)-ジオンを有しない。一実施形態において、化合物は、式2, 3-ジメチルテトラヒドロ-1H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4(6H)-ジオンを有しない。一実施形態において、化合物は、式3-(ヒドロキシメチル)-2-メチルテトラヒドロ-1H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-1, 4(6H)-ジオンを有しない。

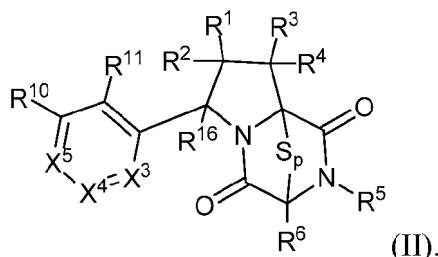
10

【0192】

式(I)の化合物は、以下の式:

【化11】

20



を有していてもよい。

【0193】

p、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^{16} は、本明細書に記載の通りである。

30

【0194】

X^3 は、Nまたは CR^7 である。 X^4 は、Nまたは CR^8 である。 X^5 は、Nまたは CR^9 である。 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^8 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33J}$ 、 $-NR^{34J}R^{35J}$ 、 $-COOR^{33J}$ 、 $-CONR^{34J}R^{35J}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36J}$ 、 $-SO_{n10}R^{34J}$ 、 $-SO_{n10}OR^{34J}$ 、 $-SO_{n10}NR^{34J}R^{35J}$ 、 $-NHN R^{34J}R^{35J}$ 、 $-ONR^{34J}R^{35J}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34J}R^{35J}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^9 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33K}$ 、 $-NR^{34K}R^{35K}$

40

50

K 、 $-COOR^{33K}$ 、 $-CONR^{34K}R^{35K}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36K}$ 、 $-SO_{n11}R^{34K}$ 、 $-SO_{n11}OR^{34K}$ 、 $-SO_{n11}NR^{34K}R^{35K}$ 、 $-NHN R^{34K}R^{35K}$ 、 $-ONR^{34K}R^{35K}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34K}R^{35K}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHN R^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33J} 、 R^{34J} 、 R^{35J} 、 R^{36J} 、 R^{33K} 、 R^{34K} 、 R^{35K} 、 R^{36K} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、および R^{36L} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 $n9$ 、 $n10$ 、 $n11$ 、および $n12$ は、独立して、1または2である。

10

20

【0195】

R^{10} および R^{11} は、随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 R^7 および R^8 は、随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 R^8 および R^9 は、随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 R^9 および R^{10} は、随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 p は、2、3、または4であり得る。

30

【0196】

X^3 が N である場合、 X^4 は CR^8 であってもよく、 X^5 は CR^9 であってもよい。 X^4 が N である場合、 X^3 は CR^7 であってもよく、 X^5 は CR^9 であってもよい。 X^5 が N である場合、 X^3 は CR^7 であってもよく、 X^4 は CR^8 であってもよい。 X^3 、 X^4 、および X^5 は、各々 CR^7 、 CR^8 、および CR^9 であってもよい。

【0197】

R^7 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）であってもよい。 R^7 は、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^7 は、ハロゲン、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^7 は、ハロゲン、または置換もしくは非置換アルキルであってもよい。 R^7 は、ハロゲンまたは非置換アルキルであってもよい。 R^7 は、ハロゲン、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-C$

40

50

C l₃、-C Br₃、または-C I₃であってもよい。

【0198】

R⁷は、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。R⁷は、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換員ヘテロアリールであってもよい。

【0199】

R⁷は、置換もしくは非置換C₁-C₈アルキル、置換もしくは非置換2~8員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3~8員シクロアルキル、置換もしくは非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5~8員アリール、または置換もしくは非置換5~8員ヘテロアリールであってもよい。R⁷は、非置換C₁-C₈アルキル、非置換2~8員ヘテロアルキル、非置換3~8員シクロアルキル、非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、非置換5~8員アリール、または非置換5~8員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0200】

R⁷は、置換もしくは非置換C₁-C₅アルキル、置換もしくは非置換2~5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3~5員シクロアルキル、置換もしくは非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5~6員アリール、または置換もしくは非置換5~6員ヘテロアリールであってもよい。R⁷は、非置換C₁-C₅アルキル、非置換2~5員ヘテロアルキル、非置換3~5員シクロアルキル、非置換3~6員ヘテロシクロアルキル、非置換5~6員アリール、または非置換5~6員ヘテロアリールであってもよい。

20

【0201】

R⁷は、置換または非置換C₁-C₃アルキル、置換または非置換2~3員ヘテロアルキルであってもよい。R⁷は、置換もしくは非置換3員シクロアルキル、置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R⁷は、置換もしくは非置換4員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁷は、置換もしくは非置換5員アリール、置換もしくは非置換6員アリール、置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R⁷は、非置換C₁-C₃アルキルまたは非置換2~3員ヘテロアルキルであってもよい。R⁷は、非置換3員シクロアルキル、非置換4員シクロアルキル、または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R⁷は、非置換4員ヘテロシクロアルキル、非置換5員ヘテロシクロアルキル、または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁷は、非置換5員アリール、非置換6員アリール、非置換5員アリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0202】

R⁷は、R^{7a}置換もしくは非置換アルキル、R^{7a}置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{7a}置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{7a}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{7a}置換もしくは非置換アリール、またはR^{7a}置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。

40

【0203】

R⁷は、R^{7a}置換もしくは非置換C₁-C₈アルキル、R^{7a}置換もしくは非置換2~8員ヘテロアルキル、R^{7a}置換もしくは非置換3~8員シクロアルキル、R^{7a}置換もしくは非置換3~8員ヘテロシクロアルキル、R^{7a}置換もしくは非置換5~8員アリール、またはR^{7a}置換もしくは非置換5~8員ヘテロアリールであってもよい。

【0204】

R⁷は、R^{7a}置換もしくは非置換C₁-C₅アルキル、R^{7a}置換もしくは非置換2~5員ヘテロアルキル、R^{7a}置換もしくは非置換3~5員シクロアルキル、R^{7a}置換

50

もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{7a} 置換もしくは非置換5～6員アリール、または R^{7a} 置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。

【0205】

R^7 は、 R^{7a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または R^{7a} 置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^7 は、 R^{7a} 置換もしくは非置換3員シクロアルキル、 R^{7a} 置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または R^{7a} 置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。 R^7 は、 R^{7a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、 R^{7a} 置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキル、 R^{7a} 置換もしくは非置換5員アリール、 R^{7a} 置換もしくは非置換6員アリール、 R^{7a} 置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、または R^{7a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであつてもよい。

10

【0206】

R^{7a} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{7b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、 R^{7b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、 R^{7b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、 R^{7b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{7b} 置換もしくは非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または R^{7b} 置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

20

【0207】

R^{7b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

30

【0208】

R^8 および R^9 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ であってもよい。 R^8 および R^9 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、または $-SO_2$ であってもよい。 R^8 および R^9 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ であってもよい。

【0209】

R^8 および R^9 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）であってもよい。

40

【0210】

R^8 および R^9 は、独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであつて

50

もよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、または非置換員ヘテロアリールであってもよい。

【0211】

R⁸ および R⁹ は、独立して、置換もしくは非置換 C₁ - C₈ アルキル、置換もしくは非置換 2～8 員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 3～8 員シクロアルキル、置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5～8 員アリール、または置換もしくは非置換 5～8 員ヘテロアリールであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、非置換 C₁ - C₈ アルキル、非置換 2～8 員ヘテロアルキル、非置換 3～8 員シクロアルキル、非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5～8 員アリール、または非置換 5～8 員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0212】

R⁸ および R⁹ は、独立して、置換もしくは非置換 C₁ - C₅ アルキル、置換もしくは非置換 2～5 員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 3～5 員シクロアルキル、置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5～6 員アリール、または置換もしくは非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、非置換 C₁ - C₅ アルキル、非置換 2～5 員ヘテロアルキル、非置換 3～5 員シクロアルキル、非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5～6 員アリール、または非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールであってもよい。

【0213】

20

R⁸ および R⁹ は、独立して、置換または非置換 C₁ - C₃ アルキル、置換または非置換 2～3 員ヘテロアルキルであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、置換もしくは非置換 3 員シクロアルキル、置換もしくは非置換 4 員シクロアルキル、または置換もしくは非置換 5 員シクロアルキルであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、置換もしくは非置換 4 員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換 6 員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、置換もしくは非置換 5 員アリール、置換もしくは非置換 5 員アリール、置換もしくは非置換 6 員アリール、または置換もしくは非置換 6 員ヘテロアリールであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、非置換 C₁ - C₃ アルキル、または非置換 2～3 員ヘテロアルキルであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、非置換 3 員シクロアルキル、非置換 4 員シクロアルキル、または非置換 5 員シクロアルキルであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、非置換 4 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、または非置換 6 員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R⁸ および R⁹ は、独立して、非置換 5 員アリール、非置換 6 員アリール、非置換 5 員アリール、または非置換 6 員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0214】

R⁸ および R⁹ は、独立して、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換アルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換アリール、または R^{3 1 a} 置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。

40

【0215】

R⁸ および R⁹ は、独立して、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 C₁ - C₈ アルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 2～8 員ヘテロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 3～8 員シクロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 3～8 員ヘテロシクロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 5～8 員アリール、または R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 5～8 員ヘテロアリールであってもよい。

【0216】

R⁸ および R⁹ は、独立して、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 C₁ - C₅ アルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 2～5 員ヘテロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 3～5 員シクロアルキル、R^{3 1 a} 置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、R^{3 1 a}

50

置換もしくは非置換5～6員アリアル、または R^{31a} 置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリアルであってもよい。

【0217】

R^8 および R^9 は、独立して、 R^{31a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または R^{31a} 置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。 R^8 および R^9 は、独立して、 R^{31a} 置換もしくは非置換3員シクロアルキル、 R^{31a} 置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または R^{31a} 置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。 R^8 および R^9 は、独立して、 R^{31a} 置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、 R^{31a} 置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキル、 R^{31a} 置換もしくは非置換5員アリアル、 R^{31a} 置換もしくは非置換6員アリアル、 R^{31a} 置換もしくは非置換5員ヘテロアリアル、または R^{31a} 置換もしくは非置換6員ヘテロアリアルであってもよい。

10

【0218】

R^8 は、水素、ハロゲン、または置換もしくは非置換アルキルであってもよい。 R^8 は、水素であってもよい。 R^8 は、ハロゲンであってもよい。 R^8 は、置換または非置換アルキルであってもよい。 R^8 は、置換または非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^8 は、 R^{31a} 置換アルキルであってもよい。 R^8 は、水素または $-OR^{33j}$ であってもよく、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、独立して、水素またはハロゲンであってもよい。 R^{33} は、水素または非置換アルキルであってもよい。 R^8 は、 R^{31a} 置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^9 は、水素、ハロゲン置換もしくは非置換アルキル、または非置換もしくは非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^9 は、置換または非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^9 は、 R^8 置換または非置換アルキルであってもよい。 R^9 は、 R^{31a} 置換 C_1-C_5 、または非置換アルキルであってもよい。 R^9 は、 R^{31a} 置換または非置換ヘテロアルキルであってもよい。 R^9 は、 R^{31a} 置換または非置換2～6員ヘテロアルキルであってもよい。

20

【0219】

R^{31a} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{31b} 置換もしくは非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、 R^{31b} 置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、 R^{31b} 置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、 R^{31b} 置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、 R^{31b} 置換もしくは非置換アリアル（例えば、5～6員アリアル）、または R^{31b} 置換もしくは非置換ヘテロアリアル（例えば、5～6員ヘテロアリアル）である。

30

【0220】

R^{31b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリアル（例えば、5～6員アリアル）、または非置換ヘテロアリアル（例えば、5～6員ヘテロアリアル）である。

40

【0221】

R^8 および R^9 は、結合して、置換または非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）を形成することができる。 R^8 および R^9 は、結合して、置換または非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル）を形成することができる。 R^8 および R^9 は、結合して、置換または非置換アリアル（例えば、3～8員アリアル）を形成することができる。 R^8 および R^9 は、結合して、置換または非置換ヘテロ

50

アリール（例えば、3～8員ヘテロアリール）を形成することができる。

【0222】

R⁷およびR⁸は、結合して、置換または非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）を形成することができる。R⁷およびR⁸は、結合して、置換または非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル）を形成することができる。R⁷およびR⁸は、結合して、置換または非置換アリール（例えば、3～8員アリール）を形成することができる。R⁷およびR⁸は、結合して、置換または非置換ヘテロアリール（例えば、3～8員ヘテロアリール）を形成することができる。

【0223】

R¹⁰およびR¹¹は、独立して、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂であってもよい。R¹⁰およびR¹¹は、独立して、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、または-SO₂であってもよい。R¹⁰およびR¹¹は、独立して、水素、ハロゲン、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-OH、または-NH₂であってもよい。

10

【0224】

R¹⁰およびR¹¹は、独立して、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、置換もしくは非置換アルキル（例えば、C₁-C₈アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）であってもよい。

20

【0225】

R¹⁰およびR¹¹は、独立して、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。R¹⁰およびR¹¹は、独立して、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、非置換ヘテロアリール、または非置換員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0226】

R¹⁰およびR¹¹は、独立して、置換もしくは非置換C₁-C₈アルキル、置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5～8員アリール、または置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁰およびR¹¹は、独立して、非置換C₁-C₈アルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、非置換5～8員アリール、または非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

40

【0227】

R¹⁰およびR¹¹は、独立して、置換もしくは非置換C₁-C₅アルキル、置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5～6員アリール、または置換もしくは非置換5もしくは6員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁰およびR¹¹は、独立して、非置換C₁-C₅アルキル、非置換2～5員ヘテロアルキル、非置換3～5員シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5～6員アリール、または非置換5および6員ヘテロアリールであってもよい。

【0228】

R¹⁰およびR¹¹は、独立して、置換または非置換C₁-C₃アルキル、置換または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁰およびR¹¹は、独立して、置換

50

もしくは非置換3員シクロアルキル、置換もしくは非置換4員シクロアルキル、または置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、置換もしくは非置換4員ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、置換もしくは非置換5員アリール、置換もしくは非置換5員アリール、置換もしくは非置換6員アリール、または置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、非置換C₁ーC₃アルキル、または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R^{1 0}もしくはR^{1 1}は、独立して、非置換3員シクロアルキル、非置換4員シクロアルキル、または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、非置換4員ヘテロシクロアルキル、非置換5員ヘテロシクロアルキル、または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、非置換5員アリール、非置換5員アリール、非置換6員アリール、または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0229】

R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、R^{3 2 a}置換もしくは非置換アルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換ヘテロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換シクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換アリール、またはR^{3 2 a}置換もしくは非置換ヘテロアリールであってもよい。

【0230】

R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、R^{3 2 a}置換もしくは非置換C₁ーC₈アルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換2～8員ヘテロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換3～8員シクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換3～8員ヘテロシクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換5～8員アリール、またはR^{3 2 a}置換もしくは非置換5～8員ヘテロアリールであってもよい。

20

【0231】

R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、R^{3 2 a}置換もしくは非置換C₁ーC₅アルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換3～5員シクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換5～6員アリール、またはR^{3 2 a}置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。

30

【0232】

R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、R^{3 2 a}置換もしくは非置換C₁ーC₃アルキルであってもよい、またはR^{3 2 a}置換もしくは非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、R^{3 2 a}置換もしくは非置換3員シクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換4員シクロアルキル、またはR^{3 2 a}置換もしくは非置換5員シクロアルキルであってもよい。R^{1 0}およびR^{1 1}は、独立して、R^{3 2 a}置換もしくは非置換5員ヘテロシクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換6員ヘテロシクロアルキル、R^{3 2 a}置換もしくは非置換5員アリール、R^{3 2 a}置換もしくは非置換6員アリール、R^{3 2 a}置換もしくは非置換5員ヘテロアリール、またはR^{3 2 a}置換もしくは非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

40

【0233】

R^{3 2 a}は、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、R^{3 2 b}置換もしくは非置換アルキル（例えば、C₁ーC₈アルキル）、R^{3 2 b}置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、R^{3 2 b}置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、R^{3 2 b}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、R^{3 2 b}置換もしくは非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、またはR^{3 2 b}置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

50

【0234】

R^{32b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換アルキル（例えば、 C_1-C_8 アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、3～8員シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5～6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～6員ヘテロアリール）である。

【0235】

R^9 および R^{10} は、結合して、置換または非置換3～8員シクロアルキルを形成することができる。 R^9 および R^{10} は、結合して、置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルを形成することができる。 R^9 および R^{10} は、結合して、置換または非置換3～8員アリールを形成することができる。 R^9 および R^{10} は、結合して、置換または非置換3～8員ヘテロアリールを形成することができる。

【0236】

R^{10} および R^{11} は、結合して、置換または非置換3～8員シクロアルキルを形成することができる。 R^{10} および R^{11} は、結合して、置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルを形成することができる。 R^{10} および R^{11} は、結合して、置換または非置換3～8員アリールを形成することができる。 R^{10} および R^{11} は、結合して、置換または非置換3～8員ヘテロアリールを形成することができる。

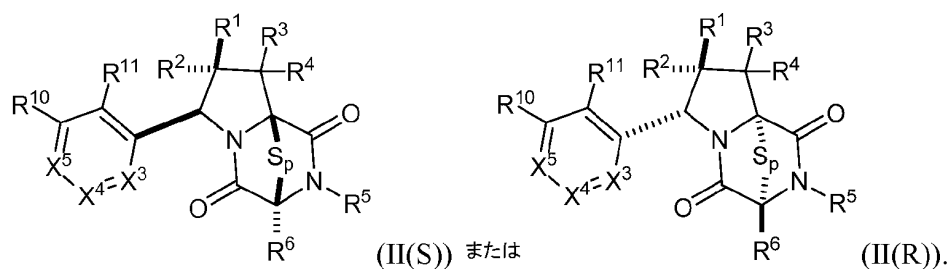
【0237】

実施形態において、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、独立して、水素、ハロゲン、 C_1-C_5 非置換アルキル、2～5員非置換ヘテロアルキルである。 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換メチル、 $-OCH_3$ 、または $-O(CH_2)_2=CH_2$ であってもよい。 R^{10} および R^{11} は、水素であってもよい。

【0238】

式(II)の化合物は、以下の式：

【化12】



を有していてもよい。

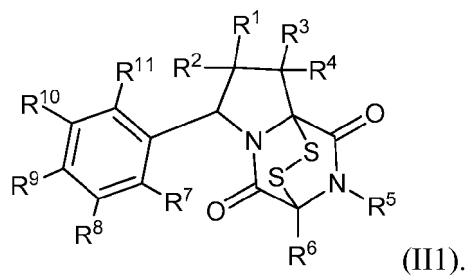
【0239】

記号p、 X^3 、 X^4 、 X^5 、p、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、本明細書にて記載される通りであり、それらの実施形態を含む。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換 C_1-C_3 アルキルまたは非置換3～5員シクロアルキルであってもよい。 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換メチル、 $-OCH_3$ 、または $-O(CH_2)_2=CH_2$ であってもよい。 R^1 は、 $-CN$ または非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 C_1-C_3 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は非置換メチルであってもよい。 R^3 および R^4 は、水素であってもよい。 R^{10} および R^{11} は、水素であってもよい。

【0240】

式(I I)の化合物は、以下の式：

【化13】



10

を有していてもよい。

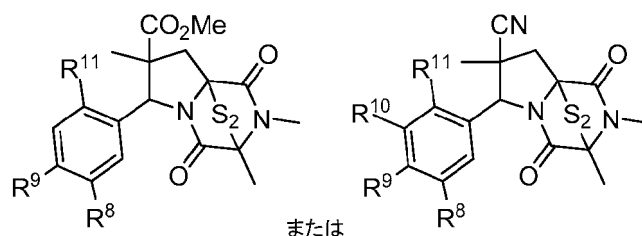
【0241】

実施形態において、 R^8 は、水素または $-OR^{33J}$ である。 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、独立して、水素またはハロゲンであってもよい。 R^{33J} は、水素、または非置換アルキル（例えば、非置換メチル、非置換エチル、もしくは非置換プロピル）であってもよい。

【0242】

式(I I)の化合物は、以下の式：

【化14】



20

を有していてもよい。

【0243】

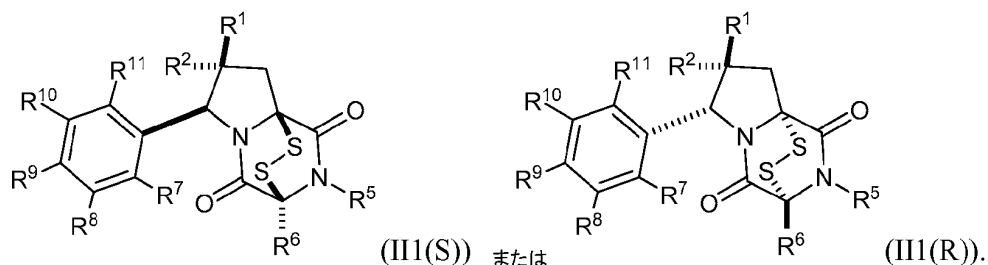
R^8 は、水素または $-OR^{33J}$ であってもよい。 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、独立して、水素またはハロゲンであってもよい。 R^{33J} は、水素または非置換アルキルであってもよい。

30

【0244】

式(I I 1)の化合物は、以下の式：

【化15】



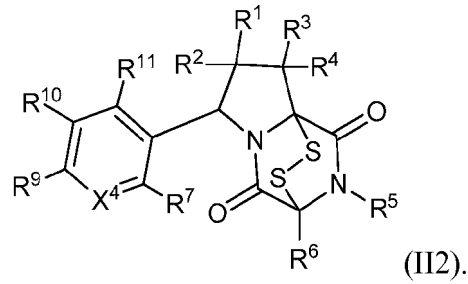
40

を有していてもよい。

【0245】

式(I I)の化合物は、以下の式：

【化 1 6】



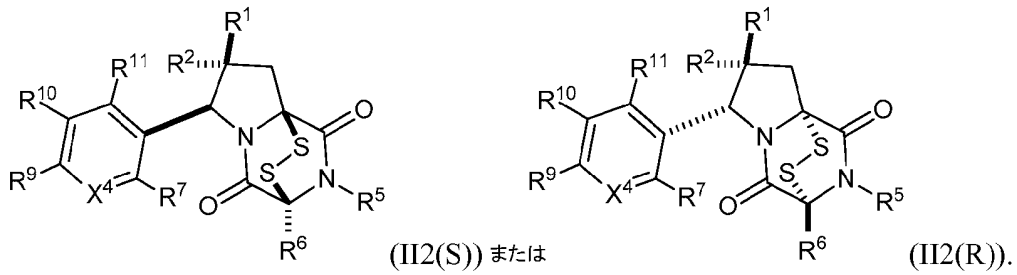
を有していてもよい。

10

【0 2 4 6】

式 (I I 2) の化合物は、以下の式：

【化 1 7】



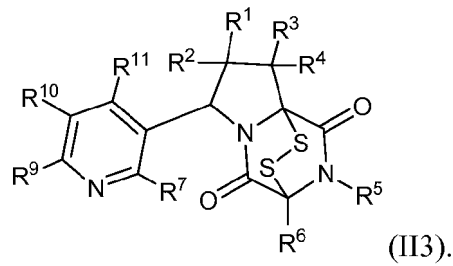
20

を有していてもよい。

【0 2 4 7】

式 (I I) の化合物は、以下の式：

【化 1 8】



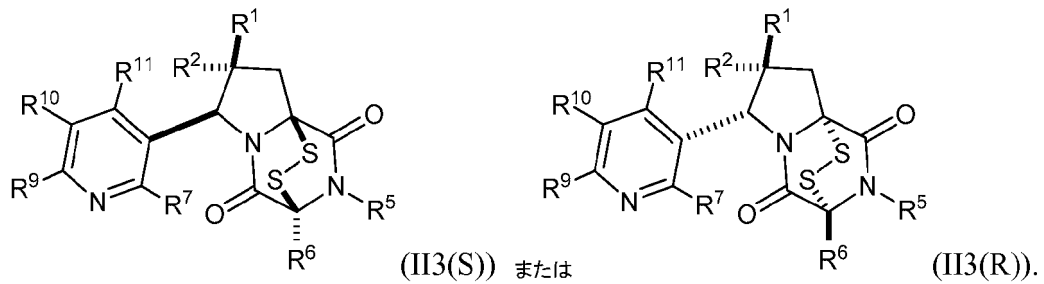
30

を有していてもよい。

【0 2 4 8】

式 (I I 3) の化合物は、以下の式：

【化 1 9】



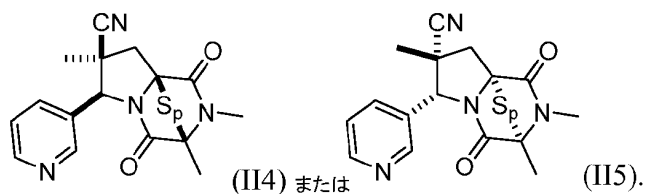
40

を有していてもよい。

【0 2 4 9】

式 (I I) の化合物は、以下の式：

【化 20】

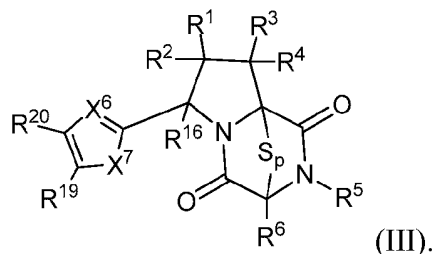


を有していてもよい。

【0250】

式 (I) の化合物は、以下の式：

【化 21】



を有していてもよい。

【0251】

記号 p、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^{16} は、本明細書にて記載される通りであり、それらの実施形態を含む。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換 $C_1 - C_3$ アルキルまたは非置換 3～5 員シクロアルキルであってもよい。 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換メチル、 $-OCH_3$ 、または $-O(CH_2)_2 = CH_2$ であってもよい。 R^1 は、 $-CN$ または非置換 2～5 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 $C_1 - C_3$ 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は非置換メチルであってもよい。 R^3 および R^4 は、水素であってもよい。 R^{10} および R^{11} は、水素であってもよい。

【0252】

X^6 は、 CR^{21} または N である。 X^7 は、 $CR^{22}R^{23}$ 、S、O、または NR^{23} である。 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNH^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNH^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 n13 は、1 または 2 である。

【0253】

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ であってもよい。 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、独立して、置換もしくは非

10

20

30

40

50

【 0 2 5 4 】

10

【 0 2 5 5 】

20

【 0 2 5 6 】

30

40

50

10

20

30

40

50

ール、または置換もしくは非置換5～6員ヘテロアリアルを形成することができる。

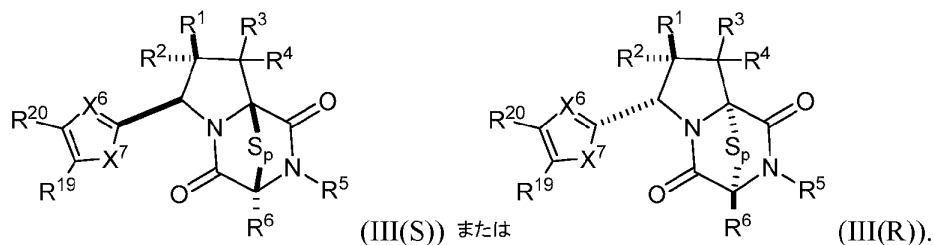
【0262】

X^7 がSである場合、 X^6 はNまたは $CR^{2,1}$ であってもよい。 X^7 がNHである場合、 X^6 はNまたは $CR^{2,1}$ であってもよい。 X^7 が $NR^{2,3}$ である場合、 X^6 は $CR^{2,1}$ またはNであってもよい。 X^7 がOである場合、 X^6 はN、CH、または $CR^{2,1}$ であってもよい。ある特定の実施形態において、 X^7 はSであり、 X^6 はCHである。pは、2、3、または4であってもよい。ある特定の実施形態において、pは、2である。

【0263】

式(III)の化合物は、以下の式：

【化22】

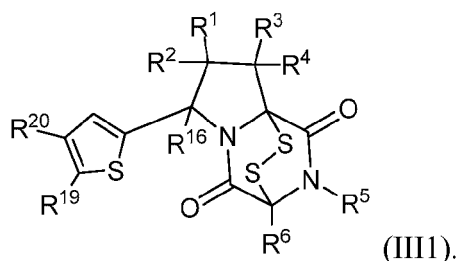


を有していてもよい。

【0264】

式(III)の化合物は、以下の式：

【化23】

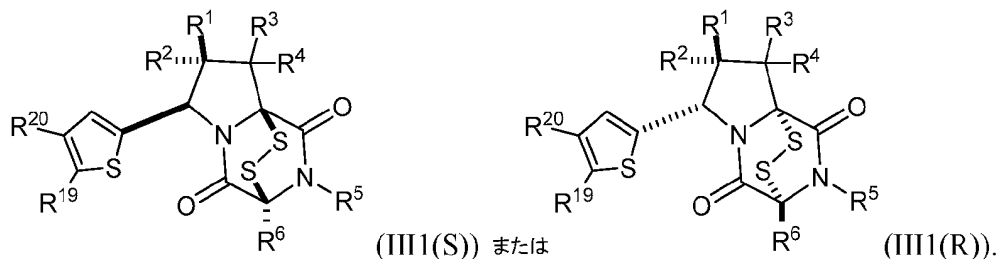


を有していてもよい。

【0265】

式(III1)の化合物は、以下の式：

【化24】

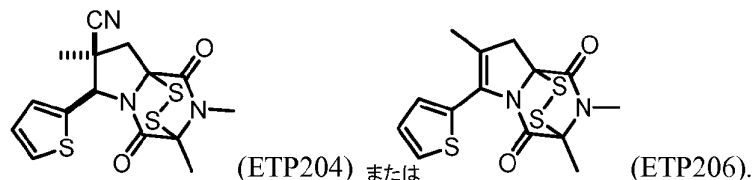


を有していてもよい。

【0266】

式(III)の化合物は、以下の式：

【化 2 5】



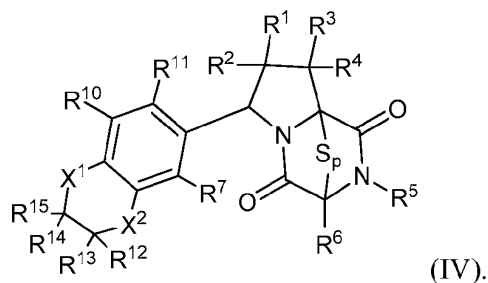
を有していてもよい。

【0 2 6 7】

式 (I) の化合物は、以下の式：

10

【化 2 6】



20

を有していてもよい。

【0 2 6 8】

記号 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{16} は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNHNR^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 $n13$ は、1 または 2 である。

30

【0 2 6 9】

X^1 は、 $CR^{21}R^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S である。 X^2 は、 $CR^{22}R^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S である。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換 C_1-C_3 アルキルまたは非置換 3～5 員シクロアルキルであってもよい。 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換メチル、 $-OCH_3$ 、または $-O(CH_2)_2=CH_2$ であってもよい。 R^1 は、 $-CN$ または非置換 2～5 員ヘテロアルキルであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 C_1-C_3 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は非置換メチルであってもよい。 R^3 および R^4 は、水素であってもよい。 R^{10} および R^{11} は、水素であってもよい。 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} は、水素であってもよい。

40

【0 2 7 0】

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-C$

50

10

20

30

50

10

$$R^{1,2}, F$$

20

30

$$R^{1,2}, F$$

40

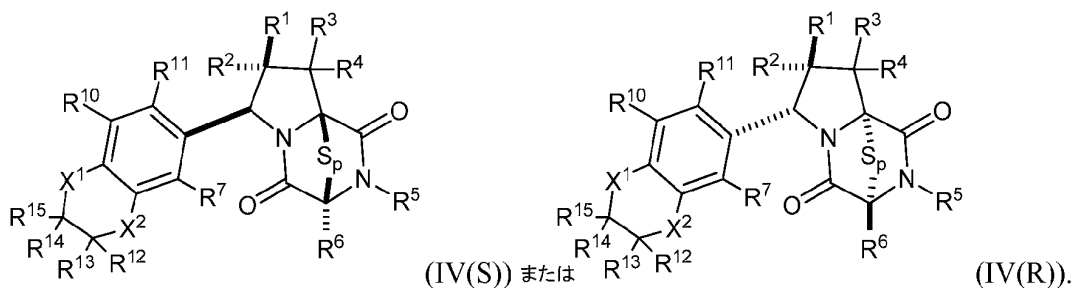
50

よい。R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}は、独立して、置換または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}は、独立して、置換または非置換5員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}は、独立して、置換または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}は、独立して、R^{3 7 a}置換または非置換ヘテロアリールであってもよい。R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}は、独立して、R^{3 7 a}置換または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}は、独立して、R^{3 7 a}置換または非置換5員ヘテロアリールであってもよい。R^{1 2}、R^{1 3}、R^{1 4}、R^{1 5}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}は、独立して、R^{3 7 a}置換または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

【0276】

式(IV)の化合物は、以下の式：

【化27】

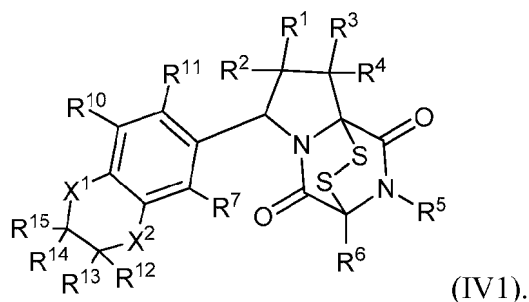


を有していてもよい。

【0277】

式(IV)の化合物は、以下の式：

【化28】

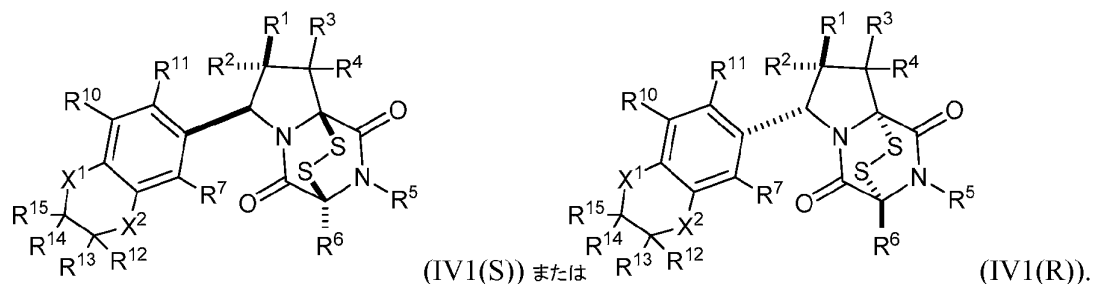


を有していてもよい。

【0278】

式(IV1)の化合物は、以下の式：

【化29】

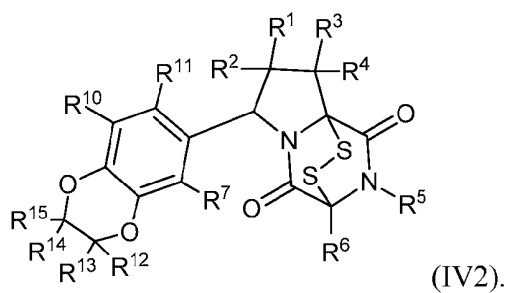


を有していてもよい。

【0279】

式(IV1)の化合物は、以下の式：

【化30】



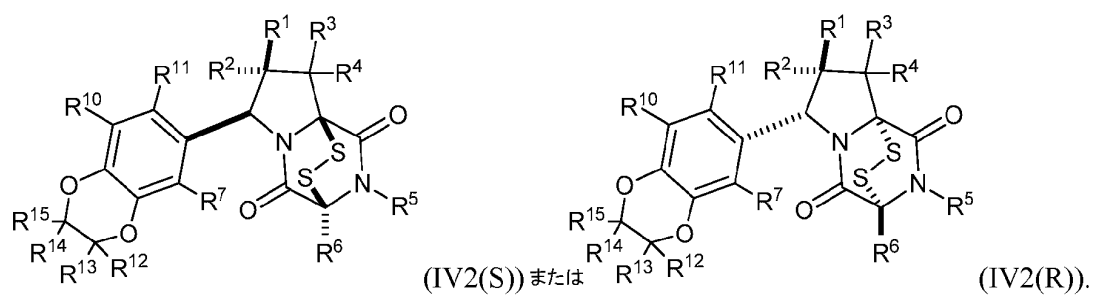
10

を有していてもよい。

【0280】

式(IV2)の化合物は、以下の式：

【化31】



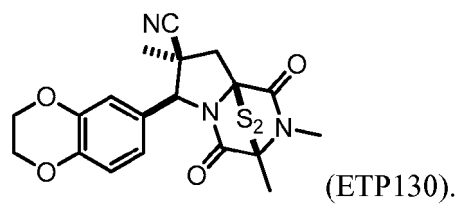
20

を有していてもよい。

【0281】

式(IV2)の化合物は、以下の式：

【化32】



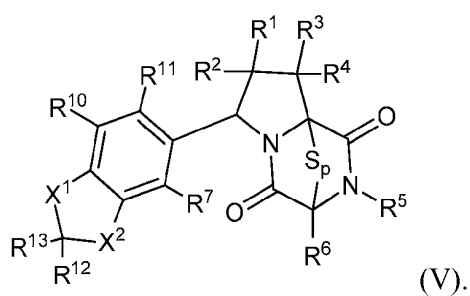
30

を有していてもよい。

【0282】

式(I)の化合物は、以下の式：

【化33】



40

を有していてもよい。

【0283】

X¹、X²、p、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R¹⁰、R¹¹、R¹ 50

²、 R^{13} 、および R^{16} は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。

【0284】

実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHN R^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。実施形態において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} および R^{22A} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 $n9$ 、 $n11$ 、および $n13$ は、独立して、1または2であってもよい。

【0285】

R^5 および R^6 は、独立して、非置換 C_1-C_3 アルキルまたは非置換3～5員シクロアルキルであってもよい。 R^7 、 R^{10} 、および R^{11} は、独立して、水素、ハロゲン、非置換メチル、 $-OCH_3$ または $-O(CH_2)_2=CH_2$ であってもよい。 R^1 は、 $-CN$ または非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 C_1-C_3 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は非置換メチルであってもよい。 R^3 および R^4 は、水素であってもよい。 R^{10} および R^{11} は、水素であってもよい。 R^{12} および R^{13} は、水素であってもよい。

【0286】

式(V)の化合物は、以下の式：

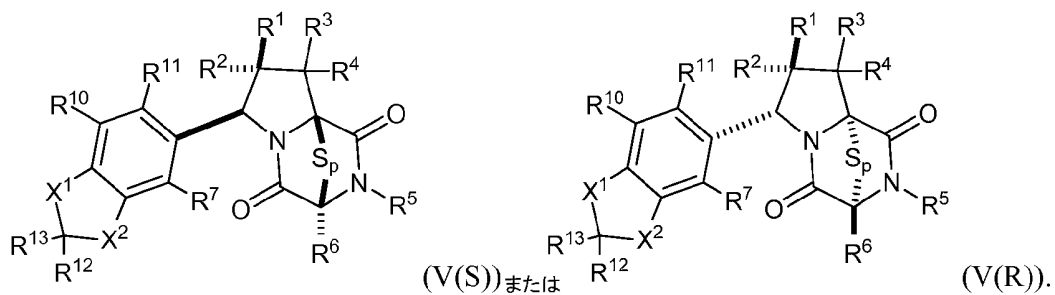
10

20

30

40

【化 3 4】



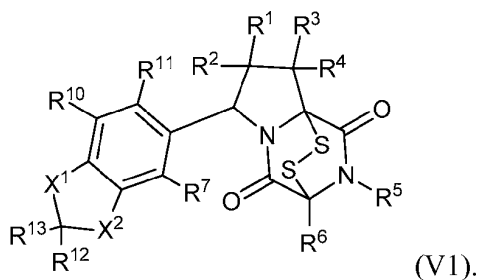
を有していてもよい。

10

【 0 2 8 7】

式 (V) の化合物は、以下の式：

【化 3 5】



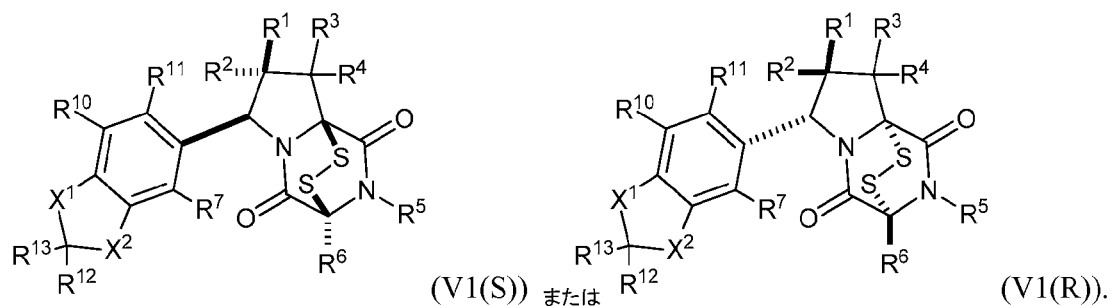
20

を有していてもよい。

【 0 2 8 8】

式 (V1) の化合物は、以下の式：

【化 3 6】



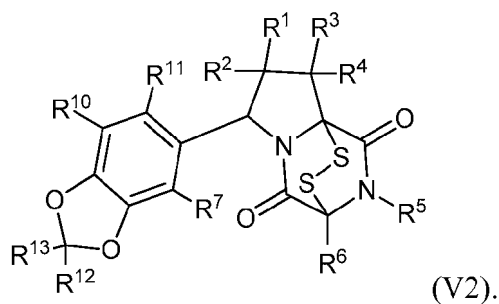
30

を有していてもよい。

【 0 2 8 9】

式 (V1) の化合物は、以下の式：

【化 3 7】



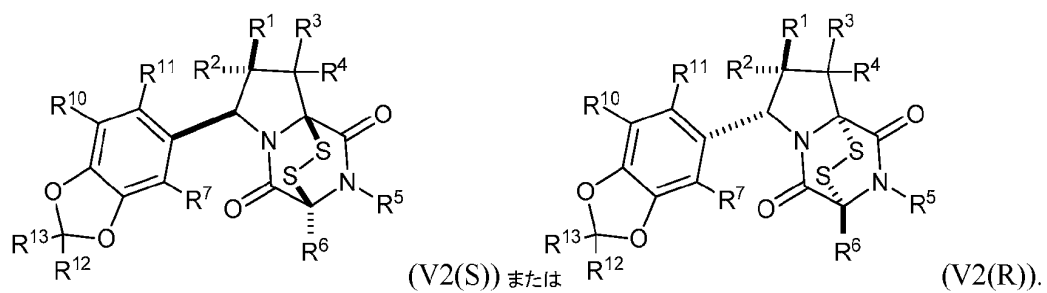
40

を有していてもよい。

【 0 2 9 0】

式 (V2) の化合物は、以下の式：

【化 3 8】



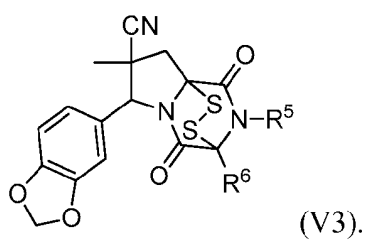
10

を有していてもよい。

【0291】

式 (V) の化合物は、以下の式：

【化 3 9】



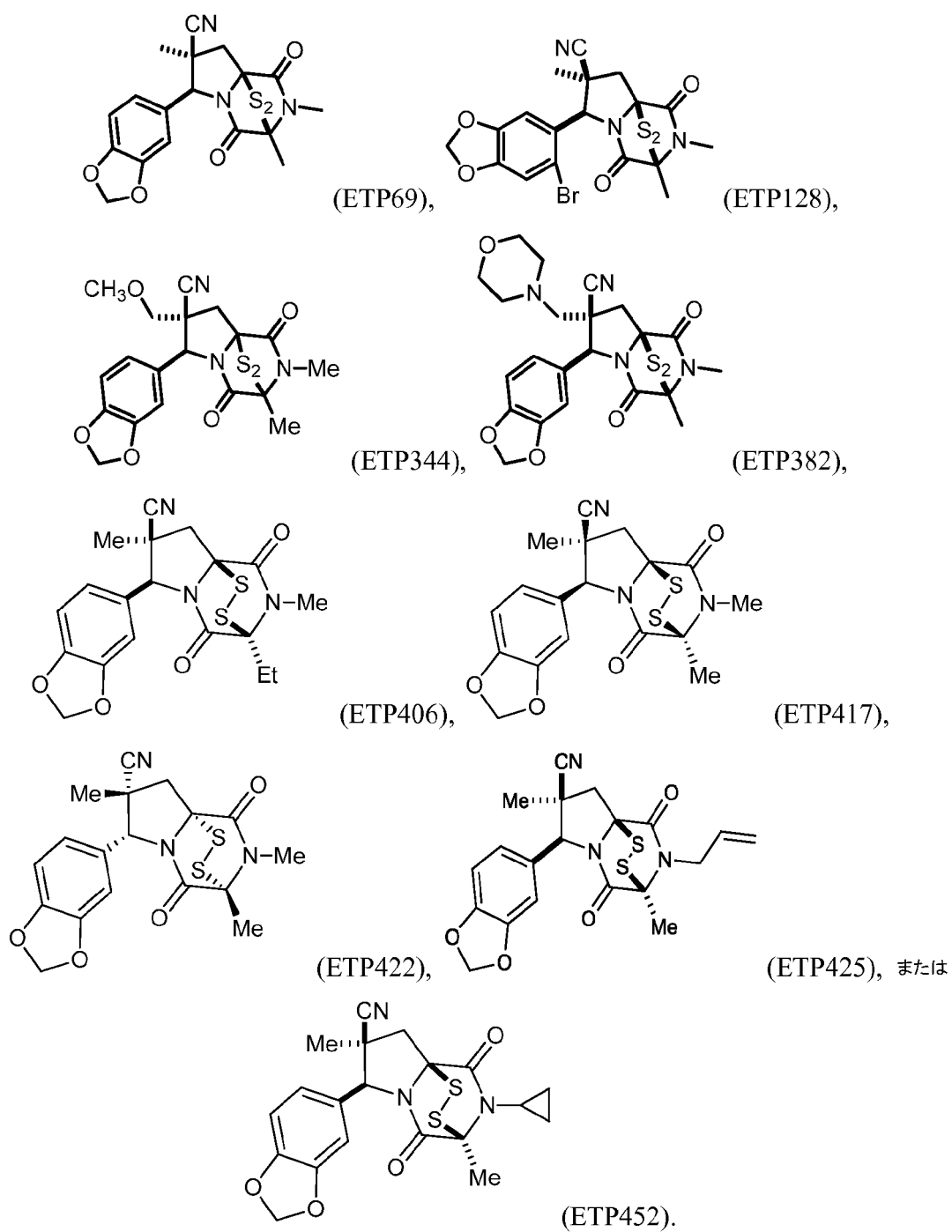
20

を有していてもよい。

【0292】

式 (V2) の化合物は、以下の式：

【化 4 0】

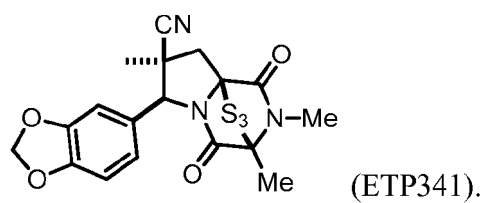


を有していてもよい。

【0 2 9 3】

式 (V) の化合物は、以下の式：

【化 4 1】

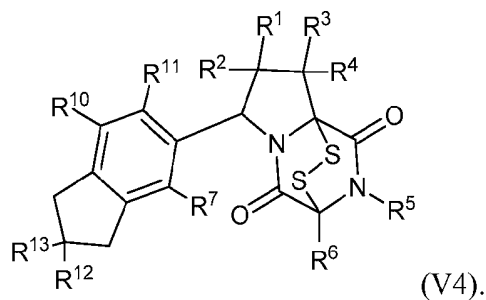


を有していてもよい。

【0294】

式(V1)の化合物は、以下の式：

【化42】



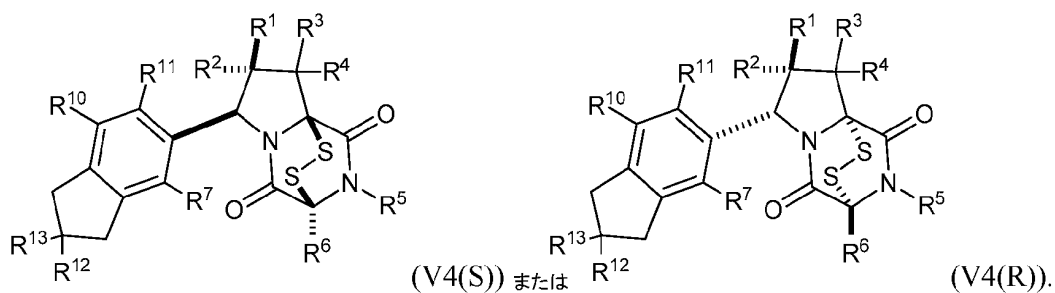
10

を有していてもよい。

【0295】

式(V3)の化合物は、以下の式：

【化43】



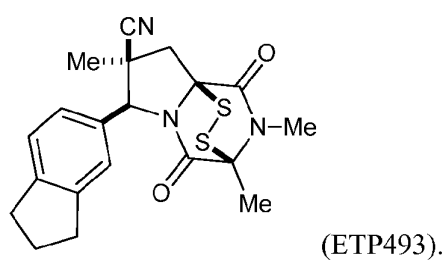
20

を有していてもよい。

【0296】

式(V4)の化合物は、以下の式：

【化44】



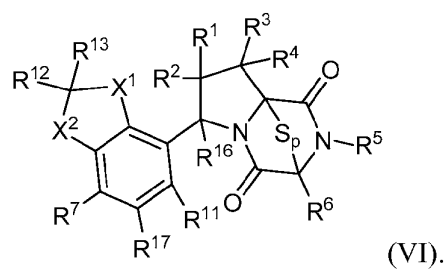
30

を有していてもよい。

【0297】

式(I)の化合物は、以下の式：

【化45】



40

を有していてもよい。

50

【0298】

X^1 、 X^2 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、および R^{16} は、本明細書に記載の通りであり、それらの実施形態を含む。 R^{17} は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33P}$ 、 $-NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-COOR^{33P}$ 、 $-CONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36P}$ 、 $-SO_{n15}R^{34P}$ 、 $-SO_{n15}OR^{34P}$ 、 $-SO_{n15}NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHN R^{34P}R^{35P}$ 、 $-ONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34P}R^{35P}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。 R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、 R^{36L} 、 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、 R^{36M} 、 R^{33P} 、 R^{34P} 、 R^{35P} 、および R^{36P} は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。記号 $n9$ 、 $n12$ 、 $n13$ 、および $n15$ は、独立して、1または2である。

10

【0299】

実施形態において、 X^1 は、 $CR^{21}R^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S である。実施形態において、 X^2 は、 $CR^{22}R^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S である。実施形態において、 R^7 は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。実施形態において、 R^{11} は、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHN R^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。実施形態において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} は、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

20

30

40

【0300】

R^5 および R^6 は、独立して、非置換 C_1-C_3 アルキルまたは非置換3～5員シクロ

50

アルキルであってもよい。R⁷、R¹⁰、およびR¹¹は、独立して、水素、ハロゲン、非置換メチル、-OCH₃、または-O(CH₂)₂=CH₂であってもよい。R¹は、-CNまたは非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。R¹は、-CNであってもよい。R¹は、-COOCH₃であってもよい。R¹は、非置換メチルであってもよい。R²は、C₁-C₃非置換アルキルであってもよい。R¹が-CNである場合、R²は非置換メチルであってもよい。R³およびR⁴は、水素であってもよい。R¹⁰およびR¹¹は、水素であってもよい。R¹²およびR¹³は、水素であってもよい。R⁷、R¹⁰、およびR¹⁷は、水素であってもよい。

【0301】

R¹⁷は、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂であってもよい。R¹⁷は、置換または非置換アルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換C₁-C₈アルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換C₁-C₅アルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換C₁-C₃アルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換アルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換C₁-C₈アルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換C₁-C₅アルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換C₁-C₃アルキルであってもよい。

【0302】

R¹⁷は、置換または非置換ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換2～5員ヘテロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換2～3員ヘテロアルキルであってもよい。

【0303】

R¹⁷は、置換または非置換シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換3～8員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換3～5員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換3員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換4員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換5員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換3～8員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換3～5員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換3員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換4員シクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換5員シクロアルキルであってもよい。

【0304】

R¹⁷は、置換または非置換ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換4員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換5員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換3～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換4員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換5員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。

【0305】

R¹⁷は、置換または非置換アリールであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換5

10

20

30

40

50

～6員アリールであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換5員アリールであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換6員アリールであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換アリールであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換5～6員アリールであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換5員アリールであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換6員アリールであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換ヘテロアリールであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換5員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁷は、置換または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換5～6員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換5員ヘテロアリールであってもよい。R¹⁷は、R^{17a}置換または非置換6員ヘテロアリールであってもよい。

10

【0306】

R^{17a}は、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、R^{17b}置換もしくは非置換アルキル（例えば、C₁-C₈アルキル）、R^{17b}置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、R^{17b}置換もしくは非置換シクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル）、R^{17b}置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、R^{17b}置換もしくは非置換アリール（例えば、5もしくは6員アリール）、またはR^{17b}置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5もしくは6員ヘテロアリール）である。

20

【0307】

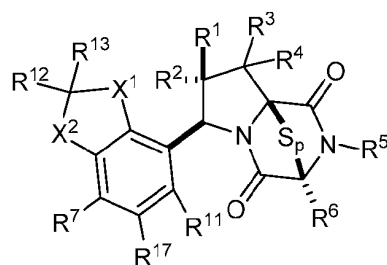
R^{17b}は、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、非置換アルキル（例えば、C₁-C₈アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、C₃-C₈シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、5もしくは6員アリール）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5もしくは6員ヘテロアリール）である。

30

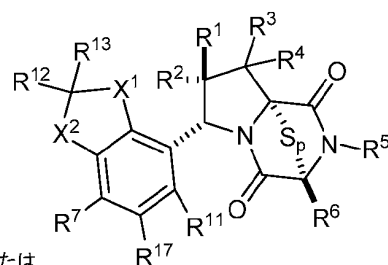
【0308】

式(VI)の化合物は、以下の式：

【化46】



(VI(S)) または



(VI(R)).

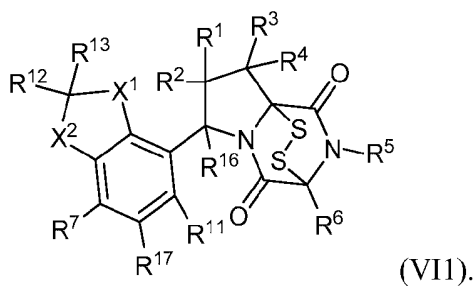
40

を有していてもよい。

【0309】

式(VI)の化合物は、以下の式：

【化 4 7】



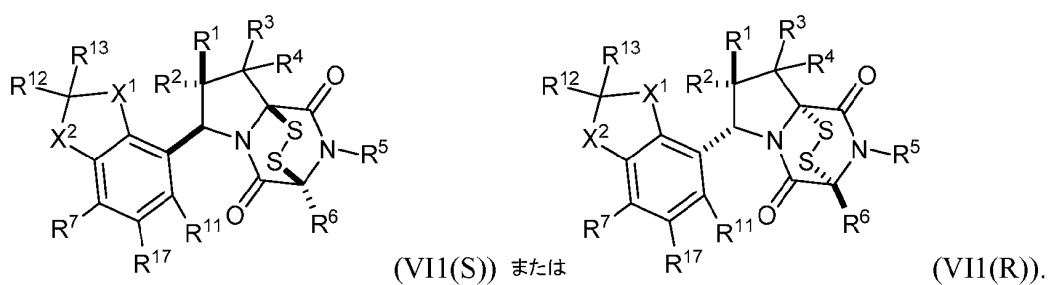
10

を有していてもよい。

【0310】

式 (VI1) の化合物は、以下の式：

【化 4 8】



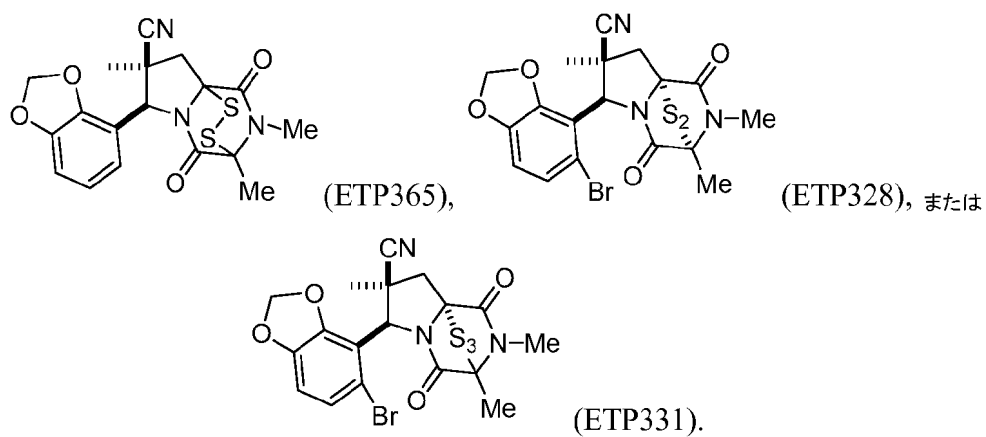
20

を有していてもよい。

【0311】

式 (VI) の化合物は、以下の式：

【化 4 9】



30

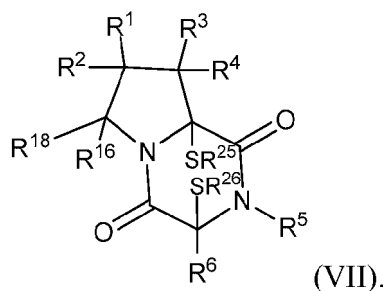
を有していてもよい。

【0312】

別の様態において、化合物は、以下の式：

40

【化50】



を有するものである。

10

【0313】

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁶、およびR¹⁸は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。R²⁵およびR²⁶は、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0314】

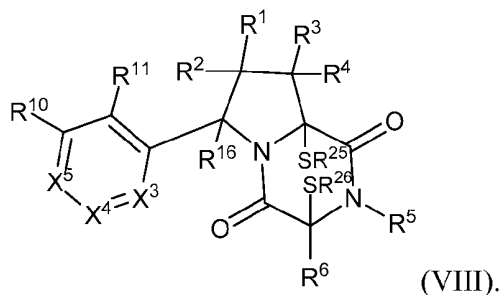
実施形態において、R²⁵およびR²⁶は、独立して、水素、トリチル、パラメトキシベンジル、パラメチルベンジル、アセトアミドメチル、tert-ブチル、tert-ブチルチオール、非置換ベンジル、非置換メチル、フェニルアシル、または非置換ベンジルオキシカルボニルである。

20

【0315】

式(VII)の化合物は、以下の式：

【化51】



30

を有していてもよい。

【0316】

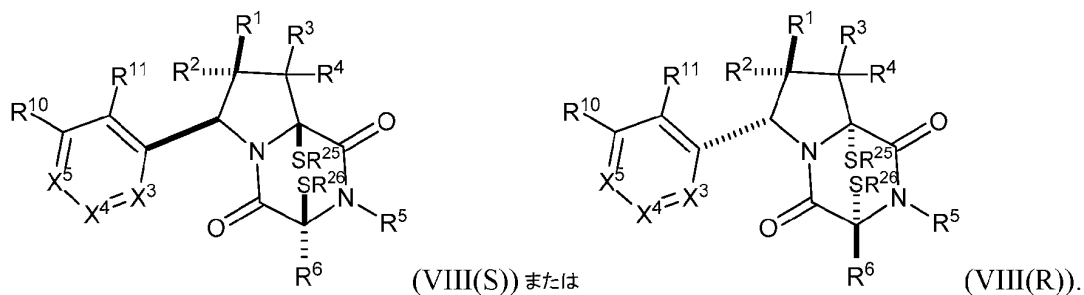
X³、X⁴、X⁵、ならびにR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹、R¹⁶、R²⁵、およびR²⁶は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。R⁸およびR⁹は、結合して、非置換またはR^{31a}置換5または6員ヘテロシクロアルキルを形成することができる。R⁸およびR⁹は、オキソであってもよい。R⁵およびR⁶は、独立して、水素、非置換3～5員シクロアルキル、またはR^{5a}置換もしくは非置換C₁～C₅アルキルであってもよい。R^{5a}は、非置換2～5員ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。R^{5a}は、-N(CH₃)₂または非置換モルホリノであってもよい。R¹は、-CNであってもよい。R¹は、-COOCH₃であってもよい。R¹は、非置換メチルであってもよい。R²は、C₁～C₃非置換アルキルであってもよい。R¹が-CNである場合、R²は非置換メチルであってもよい。R¹¹は、水素またはハロゲンであってもよい。

40

【0317】

式(VIII)の化合物は、以下の式：

【化 5 2】



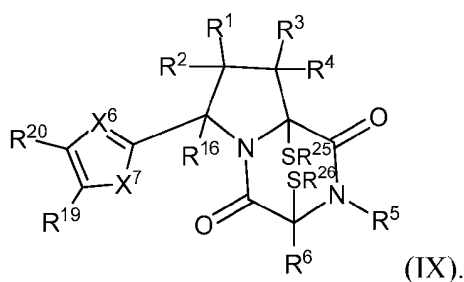
10

を有していてもよい。

【0318】

式 (VII) の化合物は、以下の式：

【化 5 3】



20

を有していてもよい。

【0319】

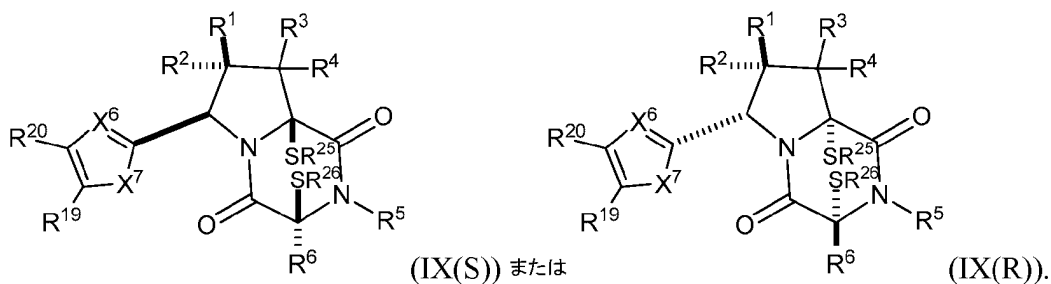
X^6 、 X^7 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{25} 、および R^{26} は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換 3～5 員シクロアルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^{5a} は、非置換 2～5 員ヘテロアルキル、または 5～6 員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{5a} は、 $-N(CH_3)_2$ または非置換モルホリノであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 C_1-C_3 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は、非置換メチルであってもよい。 R^{11} は、水素またはハロゲンであってもよい。

30

【0320】

式 (IX) の化合物は、以下の式：

【化 5 4】



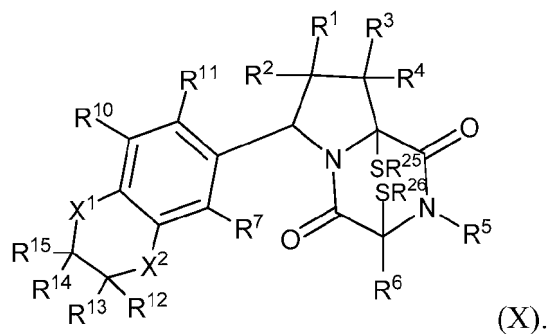
40

を有していてもよい。

【0321】

式 (VII) の化合物は、以下の式：

【化 5 5】



10

を有していてもよい。

【0322】

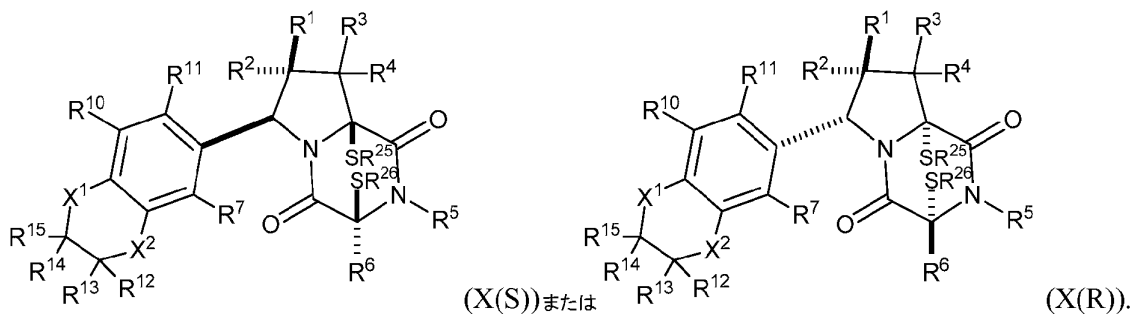
X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{25} 、および R^{26} は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換 3～5 員シクロアルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^{5a} は、非置換 2～5 員ヘテロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{5a} は、 $-N(CH_3)_2$ または非置換モルホリノであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 C_1-C_3 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は非置換メチルであってもよい。 R^{11} は、水素またはハロゲンであってもよい。

20

【0323】

式 (X) の化合物は、以下の式：

【化 5 6】



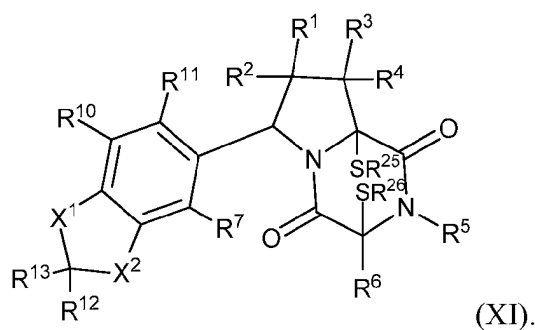
30

を有していてもよい。

【0324】

式 (VII) の化合物は、以下の式：

【化 5 7】



40

を有していてもよい。

【0325】

X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、

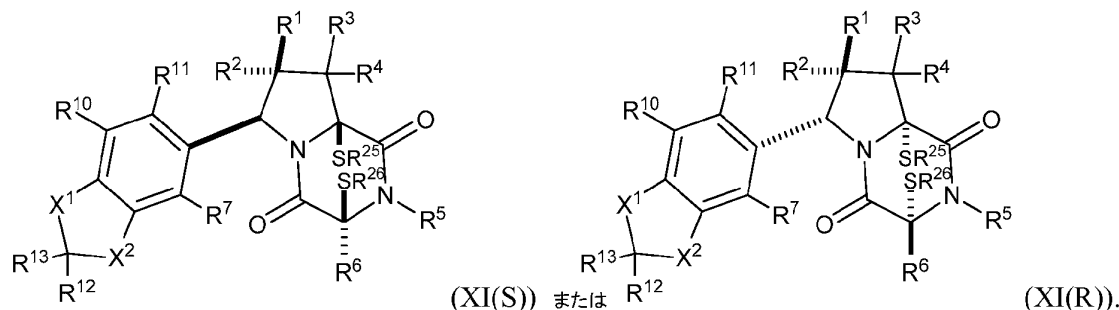
50

R^{13} 、 R^{25} 、および R^{26} は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換3～5員シクロアルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^{5a} は、非置換2～5員ヘテロアルキルまたは5～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{5a} は、 $-N(CH_3)_2$ または非置換モルホリノであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 C_1-C_3 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は非置換メチルであってもよい。 R^{11} は、水素またはハロゲンであってもよい。

【0326】

式(XI)の化合物は、以下の式：

【化58】

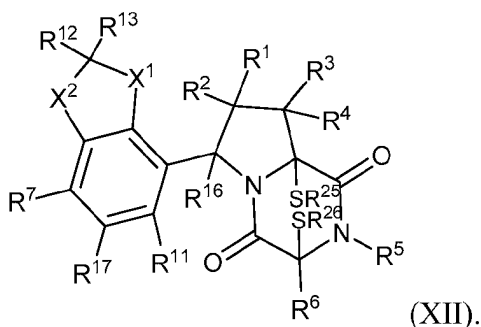


を有していてもよい。

【0327】

式(VII)の化合物は、以下の式：

【化59】



を有していてもよい。

【0328】

X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{25} 、および R^{26} は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。 R^5 および R^6 は、独立して、非置換3～5員シクロアルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキルであってもよい。 R^{5a} は、非置換2～5員ヘテロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキルであってもよい。 R^{5a} は、 $-N(CH_3)_2$ または非置換モルホリノであってもよい。 R^1 は、 $-CN$ であってもよい。 R^1 は、 $-COOCH_3$ であってもよい。 R^1 は、非置換メチルであってもよい。 R^2 は、 C_1-C_3 非置換アルキルであってもよい。 R^1 が $-CN$ である場合、 R^2 は非置換メチルであってもよい。 R^{11} は、水素またはハロゲンであってもよい。

【0329】

式(XII)の化合物は、以下の式：

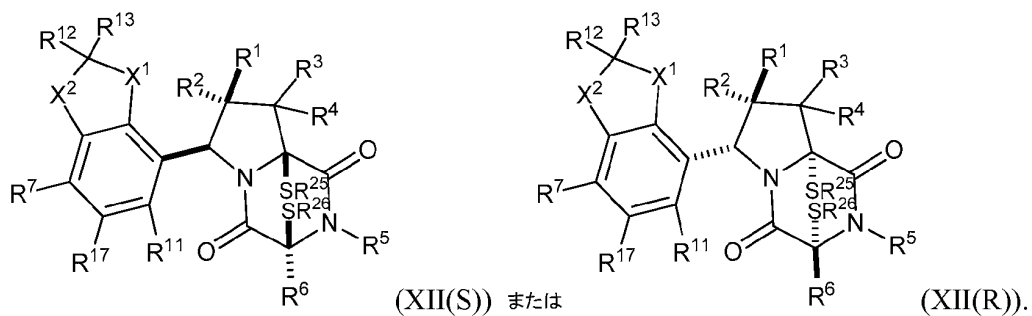
10

20

30

40

【化 6 0】



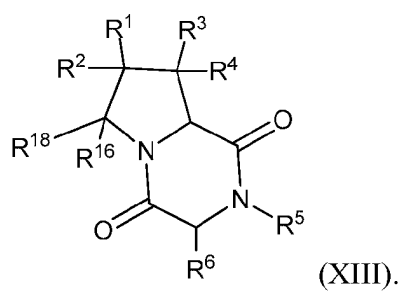
10

を有していてもよい。

【0 3 3 0】

別の様態においては、以下の式：

【化 6 1】



20

を有する化合物である。

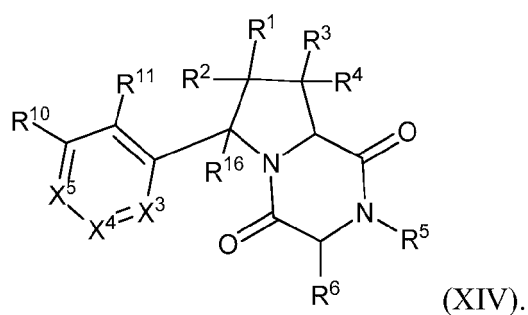
【0 3 3 1】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{16} 、および R^{18} は、本明細書に記載される通りであり、それらの実施形態を含む。

【0 3 3 2】

式 (X I I I) の化合物は、式：

【化 6 2】



30

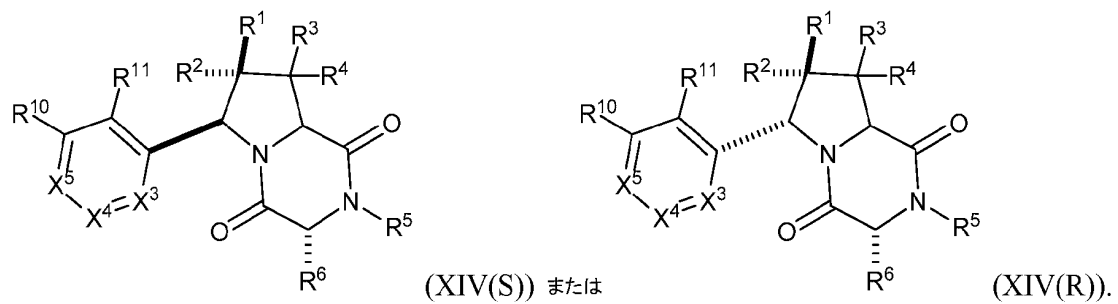
を有していてもよい。

【0 3 3 3】

式 (X I V) の化合物は、以下の式：

40

【化 6 3】



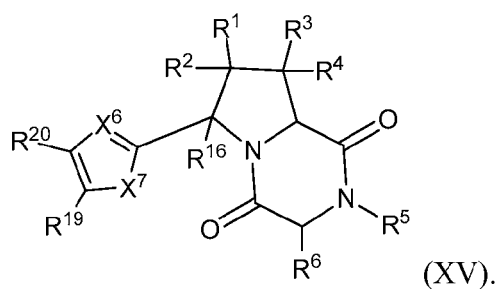
10

を有していてもよい。

【0 3 3 4】

式 (X I I I) の化合物は、以下の式：

【化 6 4】



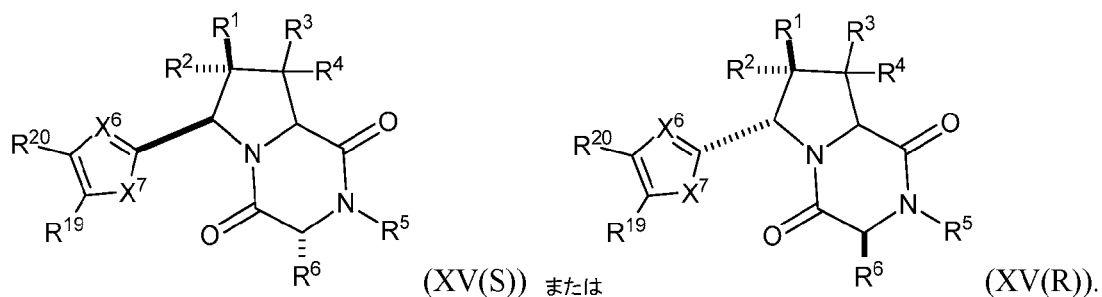
20

を有していてもよい。

【0 3 3 5】

式 (X V) の化合物は、以下の式：

【化 6 5】



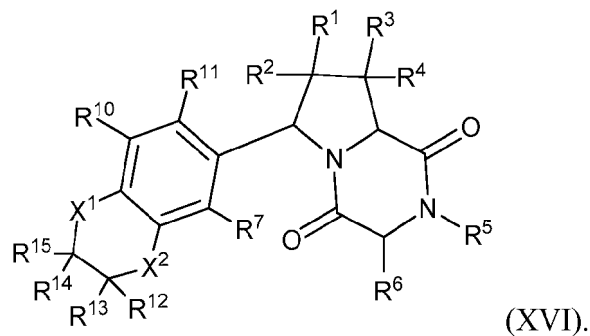
30

を有していてもよい。

【0 3 3 6】

式 (X I I I) の化合物は、以下の式：

【化 6 6】



40

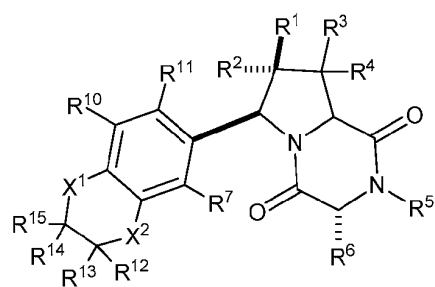
を有していてもよい。

50

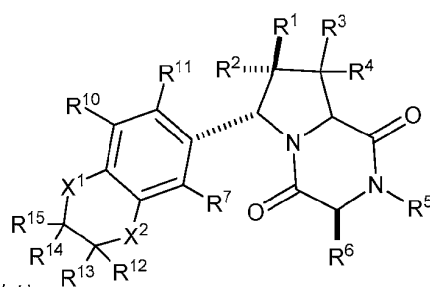
【0337】

式(XVI)の化合物は、以下の式：

【化67】



(XVI(S)) または



(XVI(R)).

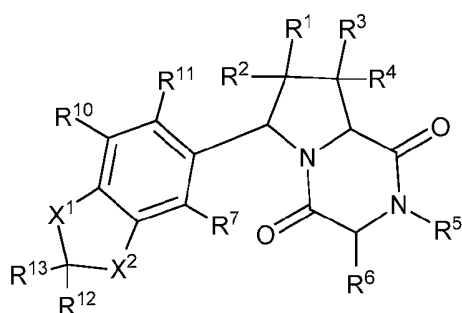
10

を有していてもよい。

【0338】

式(XIII)の化合物は、以下の式：

【化68】



(XVII).

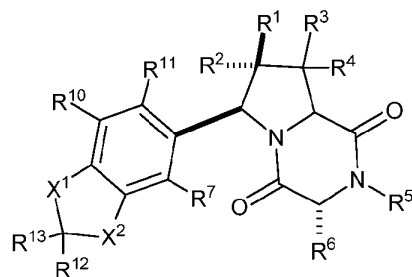
20

を有していてもよい。

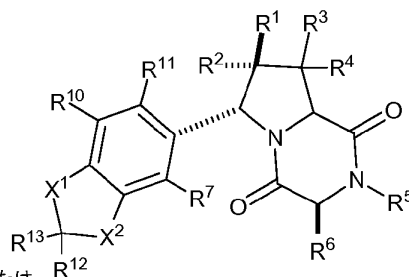
【0339】

式(XVII)の化合物は、以下の式：

【化69】



(XVII(S)) または



(XVII(R)).

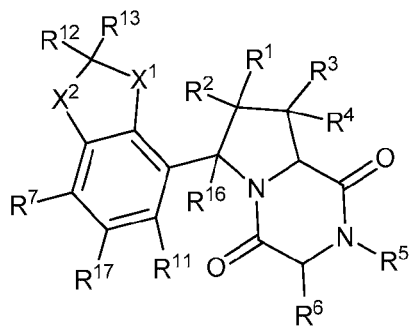
30

を有していてもよい。

【0340】

式(XIII)の化合物は、以下の式：

【化70】



(XVIII).

40

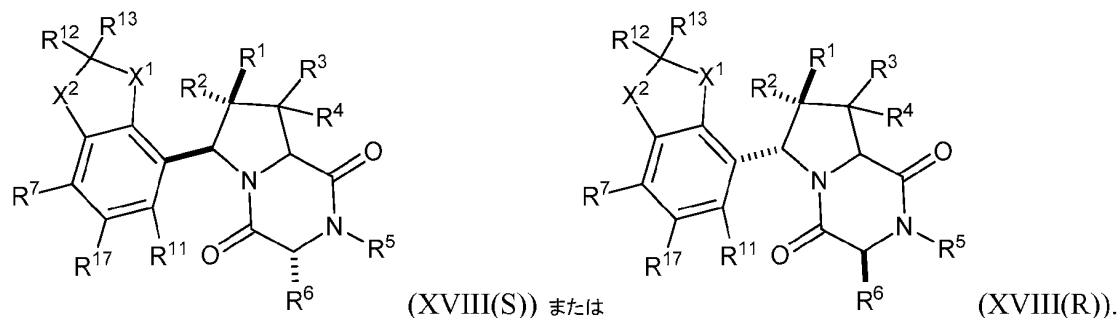
50

を有していてもよい。

【0341】

式 (XVIII) の化合物は、以下の式：

【化71】



10

を有していてもよい。

【0342】

実施形態において、本明細書にて提供される化合物（例えば、式 (VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または (XVIII) であり、それらの実施形態を含む）の R^2 は、極性置換基である。実施形態において、本明細書にて提供される化合物（例えば、式 (VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または (XVIII) であり、それらの実施形態を含む）の R^2 は、 N_3 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または 1～3 員 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。 R^{2a} は、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 R^{2b} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換 2～5 員ヘテロアルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換 5もしくは6 員アリール、または R^{2b} 置換もしくは非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールであってもよい。 R^{2b} は、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換 C_1-C_8 アルキル、非置換 2～8 員ヘテロアルキル、非置換 3～8 員シクロアルキル、非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5～6 員アリール、または非置換 5～6 員ヘテロアリールであってもよい。

20

30

【0343】

実施形態において、本明細書にて提供される化合物（例えば、式 (VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または (XVIII) であって、それらの実施形態を含む）の R^2 は、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または 1～3 員 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり、 R^{2a} は、非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5もしくは6 員アリール、または非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールである。本明細書にて提供される化合物（例えば、式 (VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または (XVIII) であって、それらの実施形態を含む）の R^2 は、非置換メチルまたは非置換メトキシである。実施形態において、本明細書にて提供される化合物（例えば、式 (VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)

40

50

I)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または(XVII)であって、それらの実施形態を含む)のR²は、非置換ピリジンである。

【0344】

実施形態において、本明細書にて提供される化合物(例えば、式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または(XVII)であって、それらの実施形態を含む)のR⁵およびR⁶は、独立して、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、非置換アルキル、または非置換シクロアルキルである。実施形態において、本明細書にて提供される化合物(例えば、式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または(XVII)であって、それらの実施形態を含む)のR⁵およびR⁶は、独立して、水素、C₁-C₃非置換アルキル、または3~5員シクロアルキルである。実施形態において、本明細書にて提供される化合物(例えば、式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または(XVII)であって、それらの実施形態を含む)のR⁵およびR⁶は、独立して、水素、非置換メチル、非置換エチル、非置換アリル、または非置換シクロプロピルである。

【0345】

実施形態において、本明細書にて提供される化合物(例えば、式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または(XVII)であって、それらの実施形態を含む)のR¹は、-CNまたは非置換ヘテロアルキルである。実施形態において、本明細書にて提供される化合物(例えば、式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または(XVII)であって、それらの実施形態を含む)のR¹は、-CNである。

【0346】

実施形態において、本明細書にて提供される化合物は、本明細書に記載される場合、プロドラッグであって、その実施形態を含む。そのようなプロドラッグは、それらの実施形態を含む、式(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、または(XVII)の形態を取ることができる。実施形態において、本明細書に記載のプロドラッグは、不活性型で存在し、そこで化合物は生体内の活性型へと変換され得る。プロドラッグはまた、投与に先んじて、生体外の活性型にも変換され得る(例えば、送達に先んずるプロドラッグの化学修飾による)。

【0347】

実施形態において、本明細書にて提供される化合物は、HMT SUV39H1活性を阻害する。実施形態において、本明細書にて提供される化合物は、(例えば、G9a、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2のうち1つ以上などの、他のHMTと比較して)HMT SUV39H1活性を特異的に阻害する。阻害は、G9a、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2のうち1つ以上などの、他のHMTの阻害にと比較して、少なくとも約2、3、4、5、10、100、または1000倍大きな阻害であり得る。実施形態において、SUV39H1の阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも2倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1の阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも3倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1の阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも4倍大

きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも5倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも6倍大きくなり得る実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも7倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも8倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも9倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも10倍大きくなり得る。

【0348】

実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも10倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも20倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも30倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも40倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも50倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも60倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも70倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも80倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも90倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 の阻害は、本明細書に記載の他のH M T の阻害よりも少なくとも100倍大きくなり得る。

【0349】

本明細書にて提供される化合物はH M T G 9 a 活性を阻害することができる。本明細書にて提供される化合物は、（例えば、S U V 3 9 H 1、D O T 1、E Z H 1、E Z H 2、G L P、M L L 1、M L L 2、M L L 3、M L L 4、N S D 2、S E T 1 b、S E T 7 / 9、S E T 8、S E T M A R、S M Y D 2、S U V 3 9 H 2のうち1つ以上などの他のH M Tと比較して）H M T G 9 a 活性を特異的に阻害することができる。阻害は、S U V 3 9 H 1、D O T 1、E Z H 1、E Z H 2、G L P、M L L 1、M L L 2、M L L 3、M L L 4、N S D 2、S E T 1 b、S E T 7 / 9、S E T 8、S E T M A R、S M Y D 2、S U V 3 9 H 2のうち1つ以上などの、他のH M Tの阻害と比較して、少なくとも約2、3、4、5、10、100、または1000倍大きな阻害であり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも2倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも3倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも4倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも5倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも6倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも7倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも8倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも9倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも10倍大きくなり得る。

【0350】

実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他のH M Tの阻害よりも少なくとも10倍大きくなり得る。実施形態において、G 9 Aの阻害は、本明細書に記載の他の

HMTの阻害よりも少なくとも20倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも30倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも40倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも50倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも60倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも70倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも80倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも90倍大きくなり得る。実施形態において、G9Aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも100倍大きくなり得る。

10

【0351】

本明細書にて提供される化合物はまた、HMT SUV39H1およびHMT G9aの活性の両方を阻害することもできる。本明細書にて提供される化合物は、（例えば、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2のうち1つ以上などの他のHMTと比較して）HMT SUV39H1およびHMT G9aの活性の両方を特異的に阻害することができる。阻害は、DOT1、EZH1、EZH2、GLP、MLL1、MLL2、MLL3、MLL4、NSD2、SET1b、SET7/9、SET8、SETMAR、SMYD2、SUV39H2のうち1つ以上などの、他のHMTの阻害と比較して、少なくとも約2、3、4、5、10、100、または1000倍大きな阻害であり得る。したがって、実施形態において、本明細書にて提供される化合物は、（例えば、他のエピジェネティックなイベントと比較して）H3K9ジメチル化またはトリメチル化の特異的な阻害ができる。本明細書にて提供される化合物は、H3K9ジメチル化の特異的な阻害ができ得る。本明細書にて提供される化合物は、トリメチル化の特異的な阻害ができ得る。本明細書にて提供される化合物は、H3K9ジメチル化およびH3K9トリメチル化の両方の特異的な阻害ができ得る。

20

【0352】

実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも2倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも3倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも4倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも5倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも6倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも7倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも8倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも9倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも10倍大きくなり得る。

30

40

【0353】

実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも10倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも20倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも30倍大きくなり得る。実施形態において、SUV39H1およびG9aの阻害は、本明細書に記載の他のHMTの阻害よりも少なくとも40

50

倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 および G 9 a の阻害は、本明細書に記載の他の H M T の阻害よりも少なくとも 5 0 倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 および G 9 a の阻害は、本明細書に記載の他の H M T の阻害よりも少なくとも 6 0 倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 および G 9 a の阻害は、本明細書に記載の他の H M T の阻害よりも少なくとも 7 0 倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 および G 9 a の阻害は、本明細書に記載の他の H M T の阻害よりも少なくとも 8 0 倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 および G 9 a の阻害は、本明細書に記載の他の H M T の阻害よりも少なくとも 9 0 倍大きくなり得る。実施形態において、S U V 3 9 H 1 および G 9 a の阻害は、本明細書に記載の他の H M T の阻害よりも少なくとも 1 0 0 倍大きくなり得る。

10

【0354】

実施形態において、本明細書の化合物（例えば、式（V I I）、（V I I I）、（I X）、（X）、（X I）、（X I I）、（X I I I）、（X I V）、（X V）、（X V I）、（X V I I）、または（X V I I）であって、それらの実施形態を含む）は、エビジェネティックな阻害剤である。実施形態において、化合物は、H 3 K 9 トリメチル化またはジメチル化を阻害する。

【0355】

ある特定の実施形態において、化合物は、表 1 に記載される化合物である。

【0356】

表 1：本発明にて提供される化合物の例となる実施形態

20

【表 1】

構造	参照番号	構造	参照番号	構造	参照番号	構造	参照番号
	ETP6		ETP128		ETP303		ETP390
	ETP8		ETP130		ETP309		ETP406
	ETP12		ETP154		ETP313		ETP417
	ETP14		ETP167		ETP328		ETP422
	ETP27		ETP178		ETP331		ETP425
	ETP49		ETP195		ETP341		ETP442
	ETP56		ETP204		ETP344		ETP450
	ETP69		ETP206		ETP356		ETP452
	ETP95		ETP214		ETP359		ETP469
	ETP100		ETP218		ETP365		ETP484
	ETP120		ETP223		ETP382		ETP493
	ETP125		ETP229		ETP384		

【0357】

I I I . 医薬組成物

別の様態において、医薬組成物が提供される。医薬組成物は、本明細書にて提供される化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）および

10

20

30

40

50

薬剤的に許容可能な賦形剤を含む。化合物は、治療有効量（例えば、本明細書に記載のようながん治療のための量）で提供することができる。化合物はプロドラッグとして提供されてもよく、本明細書に記載の場合、その実施形態を含む。プロドラッグとして提供される場合、プロドラッグは、本明細書に記載の方法に従って、生体内または生体外で活性型へ変換される。

【0358】

別の様態において、医薬組成物は、本明細書にて提供されるような化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）、薬剤的に許容可能な賦形剤、およびさらなる抗がん剤を含んで提供される。抗がん剤は、エピジェネティックな阻害剤またはマルチキナーゼ阻害剤であり得る。エピジェネティックな阻害剤は、DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）阻害剤であってもよい。エピジェネティックな阻害剤は、アザシチジンまたはデシタビンであってもよい。マルチキナーゼ阻害剤は、単一のキナーゼ阻害剤を含んでいてもよい。マルチキナーゼ阻害剤は、ソラフェニブであってもよい。実施形態において、医薬組成物は、2つ以上のマルチキナーゼ阻害剤、または2つ以上のエピジェネティックな阻害剤、および本明細書に記載のような化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）を含む。実施形態において、医薬組成物は、本明細書に記載のような化合物（例えば、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）、薬剤的に許容可能な賦形剤、少なくとも1つのマルチキナーゼ阻害剤（例えば、単一のキナーゼ阻害剤）、および少なくとも1つのエピジェネティックな阻害剤を含む。実施形態において、エピジェネティックな阻害剤、DNMT阻害剤、マルチキナーゼ阻害剤、および単一のキナーゼ阻害剤は、抗がん剤である。抗がん剤は、本明細書に記載の抗がん剤およびその実施形態を含む。

【0359】

医薬組成物は、その実施形態を含む本明細書に記載の第1の量の化合物、および第2の量のマルチキナーゼ阻害剤を含んでいてもよい。第1の量および第2の量は共に、相乗的な治療効果（例えば、併用して投与された化合物の測定効果が、単剤として単独で投与された各々の化合物の個々の効果の合計よりも大きい）を提供する有効量であってもよい。マルチキナーゼ阻害剤は、ソラフェニブであってもよい。医薬組成物は、その実施形態を含む本明細書に記載の第1の量の化合物、および第2の量のエピジェネティックな阻害剤を含んでいてもよく、第1の量および第2の量は共に、相乗的な治療効果を提供する有効量である。エピジェネティックな阻害剤は、アザシチジンまたはデシタビンであってもよい。

【0360】

医薬組成物のマルチキナーゼ阻害剤は、ダサチニブ、スニチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブ、パタラニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、カボザンチニブ、ポアチニブ、アキシチニブ、ルクソリチニブ、レゴラフェニブ、クリゾチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、マブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、トラスツズマブ、またはソラフェニブであってもよい。医薬組成物のマルチキナーゼ阻害剤は、ソラフェニブであってもよい。エピジェネティックな阻害剤は、アザシチジンまたはデシタジンであってもよい。エピジェネティックな阻害剤は、アザシチジンであってもよい。エピジェネティックな阻害剤は、デシタジンであってもよい。いくつかの剤形において、化合物およびマルチキナーゼ阻害剤またはエピジェネティックな阻害剤は、単一の剤形として併用投与されてもよい。

【0361】

本明細書に記載の医薬組成物は、その実施形態を含み、がんの治療に用いることができる。本明細書に記載の医薬組成物は、その実施形態を含み、卵巣がん、乳がん、肺がん、白血病（例えば、AMLもしくはCML）、リンパ腫、膵がん、腎臓がん、黒色腫、肝臓がん、結腸がん、肉腫、多発性骨髄腫、脳がん、または前立腺がんを含む、固形腫瘍および血腫の治療に用いることができる。本明細書に記載の医薬組成物は、その実施形態を含み、非小細胞肺癌の治療に用いることができる。医薬組成物は、結腸がんの治療に用いることができる。医薬組成物は、AMLの治療に用いることができる。医薬組成物は、CMLの治療に用いることができる。医薬組成物は、卵巣がんの治療に用いることができる。医薬組成物は、黒色腫の治療に用いることができる。医薬組成物は、乳がんの治療に用いることができる。医薬組成物は、前立腺がんの治療に用いることができる。医薬組成物は、膵がんの治療に用いることができる。医薬組成物は、肝臓がんの治療に用いることができる。

10

【0362】

IV. 方法

別の様態において、がんの治療方法が提供される。該方法は、実施形態を含む治療有効量の式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。実施形態において、治療有効量は、その実施形態を含む、式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、または（VII）を有する化合物、の量である。化合物は、式（I）であってもよい。化合物は、式（II）であってもよい。化合物は、式（III）であってもよい。化合物は、式（IV）であってもよい。化合物は、式（V）であってもよい。化合物は、式（VI）であってもよい。化合物は、式（VII）であってもよい。化合物は、表1に記載の化合物であってもよい。実施形態において、化合物は、その実施形態を含む、本明細書に記載の医薬組成物として処方される。

20

【0363】

がんは、卵巣がん、乳がん、肺がん、白血病（例えば、AMLもしくはCML）、リンパ腫、膵がん、腎臓がん、黒色腫、肝臓がん、結腸がん、肉腫、多発性骨髄腫、脳がん、または前立腺がんを含む、固形腫瘍および血腫であってもよい。がんは、卵巣がんであってもよい。がんは、肺がんであってもよい。肺がんは、非小細胞肺癌であってもよい。がんは、膵がんであってもよい。がんは、腎臓がんであってもよい。がんは、黒色腫であってもよい。がんは、肝臓がんであってもよい。がんは、結腸がんであってもよい。がんは、脳がんであってもよい。がんは、前立腺がんであってもよい。がんは、肉腫であってもよい。がんは、白血病であってもよい。白血病は、CMLであってもよい。がんは、AMLであってもよい。実施形態において、治療されるがんはAMLであり、AMLはF1t3キナーゼタンパク質を発現する。

30

【0364】

実施形態において、がんはヒストンメチルトランスフェラーゼ（HMT）の誤制御によって引き起こされる。誤制御は、過剰発現、下方制御、遺伝子内変異、転位置、またはプロモーターDNAメチル化であってもよい。HMTは、SU V 3 9 H 1 / 2（KMT 1 A / B）、G 9 a（KMT 1 C）、M L L 1（KMT 2 A）、M L L 4（KMT 2 D）、S M Y D 3、D O T 1 L（KMT 4）、S E T 8 / P R - S E T 7（KMT 5 A）、またはE Z H 2（KMT 6）であってもよい。実施形態において、HMTは、SU V 3 9 H 1 / 2（KMT 1 A / B）である。実施形態において、HMTは、SU V 3 9 H 1である。

40

【0365】

方法はまた、さらなる抗がん剤の投与も含むことができる。抗がん剤は、エピジェネティックな阻害剤またはマルチキナーゼ阻害剤であってもよい。投与は、第1の量の化合物、および第2の量のエピジェネティックな阻害剤を含んでもよく、第1の量および第2の量は共に、相乗的な治療効果を提供する有効量である。エピジェネティックな阻害剤

50

は、アザシチジンまたはデシタジンであってもよい。化合物およびエピジェネティックな阻害剤は、医薬組成物として併用投与することができる。ある特定の実施形態において、エピジェネティックな阻害剤はDNMT阻害剤である。医薬品の投与は卵巣がんの治療に有用であり得る。医薬品の投与は肺がんの治療に有用であり得る。肺がんは、非小細胞肺がんであってもよい。

【0366】

方法は、第1の量の化合物および第2の量のマルチキナーゼ阻害剤の投与を含んでいてもよく、第1の量および第2の量は共に、相乗的な治療効果を提供する有効量である。マルチキナーゼ阻害剤は、ソラフェニブであってもよい。化合物およびマルチキナーゼ阻害剤は、医薬組成物として併用投与することができる。医薬品の投与は卵巣がんの治療に有用であり得る。医薬品の投与は肺がんの治療に有用であり得る。肺がんは、非小細胞肺がんであってもよい。

10

【0367】

実施形態において、本明細書に記載の治療方法は、腫瘍増殖の抑制をもたらす。抑制された腫瘍増殖は、毒性症状（例えば、体重の減少）の非存在を示し得る。がん治療の期間中に観測される体重の減少は、治療に関連した毒性（例えば、健常組織の死滅）の結果であることを、当業者は理解する。したがって、本明細書に記載の化合物は、通常がん治療と関連する毒性の問題を伴わない、効果的な治療の価値を提供しすることができる。

【0368】

本明細書に記載の化合物は、その実施形態を含み、治療有効量で投与することができる。化合物は、あらゆる効果的な投与量または効果投与レジメン（例えば、1日に1度）で投与することができる。治療効果のある用量は、本明細書に記載の方法および当業者に既知の方法を用いて、当業者によって決定され得る。

20

【0369】

別の様態において、ヒストンメチルトランスフェラーゼ（HMT）を阻害する方法が提供される。該方法は、メチルトランスフェラーゼと、本明細書にて提供される化合物（式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）、その実施形態を含む）との接触を含む。実施形態において、ヒストンメチルトランスフェラーゼは、リジン特異的HMTである。実施形態において、ヒストンメチルトランスフェラーゼは、アルギニン特異的HMTである。HMTは、SUV39H1/2（KMT1A/B）、G9a（KMT1C）、MLL1（KMT2A）、MLL4（KMT2D）、SMYD3、DOT1L（KMT4）、SET8/PR-SET7（KMT5A）、またはEZH2（KMT6）であってもよい。実施形態において、HMTは、SUV39H1/2（KMT1A/B）である。実施形態において、HMTは、SUV39H1である。実施形態において、阻害方法は生体外で実施される。

30

【0370】

実施形態において、HMTは、細胞内に存在する。したがって、実施形態において、細胞は生物体内である。

40

【0371】

別の様態において、生体内のがん細胞の増殖の阻害方法が提供される。該方法は、がん細胞と、本明細書にて提供される化合物（式（I）、（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）、（X）、（XI）、（XII）、（XIII）、（XIV）、（XV）、（XVI）、（XVII）、または（XVIII）の化合物）、それらの実施形態を含む）をとの接触を含む。がん細胞は、卵巣がん、乳がん、肺がん、白血病（例えば、AMLもしくはCML）、リンパ腫、膵がん、腎臓がん、黒色腫、肝臓がん、結腸がん、肉腫、多発性骨髄腫、脳がん、または前立腺がんを含み、固形腫瘍および血腫に由来し得る。がん細胞は、卵巣がん細胞であってもよい。がん細胞は肺がん細胞であってもよい。肺がん細胞は、非小細胞肺がん細胞であってもよい。

50

。がん細胞は、膵がん細胞であってもよい。がん細胞は、腎臓がん細胞であってもよい。がん細胞は、黒色腫細胞であってもよい。がん細胞は、肝臓がん細胞であってもよい。がん細胞は、結腸がん細胞であってもよい。がん細胞は、脳がん細胞であってもよい。がん細胞は、前立腺がん細胞であってもよい。がん細胞は、肉腫細胞であってもよい。がん細胞は、白血病細胞であってもよい。白血病細胞は、CML細胞であってもよい。がん細胞は、AML細胞であってもよい。実施形態において、がん細胞は、AML細胞であり、AML細胞は、Flt3キナーゼタンパク質を発現する。

【実施例】

【0372】

V. 実施例

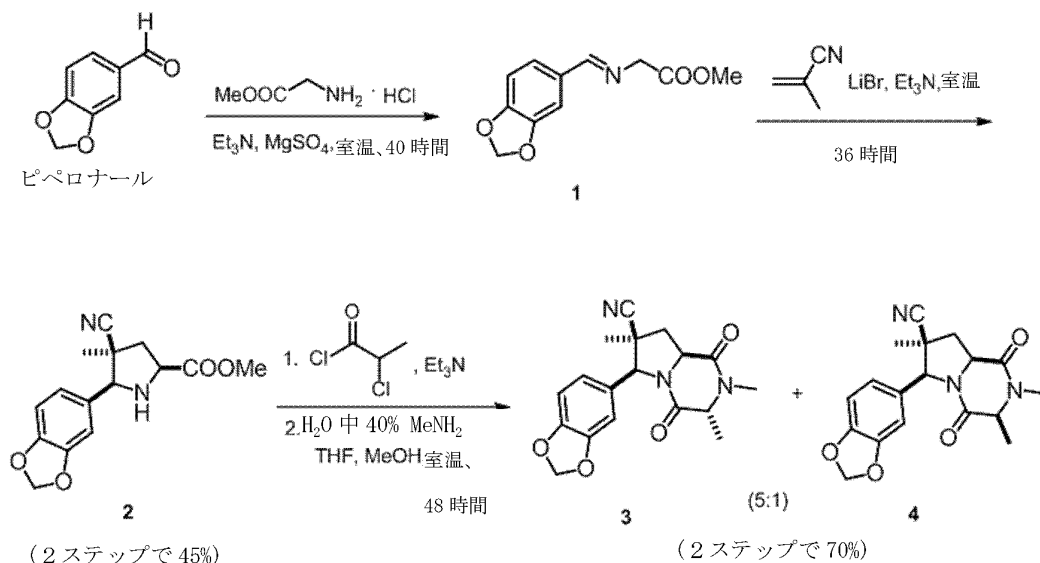
実施例 1

式I～XVIIの化合物は、固相および液相技術の両方を含む、当業者に周知であるいくつかの方法で調製することができる。化合物は、例えば、以下に記載の方法、または当業者に理解されるようなそれらの変形によって合成することができる。これらの合成は、置換されたアリール置換基をC6に有するETPの調製を説明するものであるが、同一配列を、置換されたヘテロアリール置換基をC6に有するETPの調製に使用することができる。例えば、Martins, M. M. ; Carvalho Tetrahedron 2007, 63, 9923-9932; Borthwick, A. D. Chem Rev 2012, 112, 3641-3716; Iwasa, E. ; Hamashima, Y. ; Sodeoka, M. Isr. J. Chem. 2011, 51, 420-433; Nicolaou, K. C. ; Lu, M. ; Totokotsopoulos, S. ; Heretsch, P. ; Giguere, D. ; Sun, Y. -P. ; Sarlah, D. ; Nguyen, T. H. ; Wolf, I. C. ; Smeets, D. F. ; Day, C. W. ; Bopp, S. ; Winzeler, E. A. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 17320-17332を参照のこと。本発明に関して開示された全ての手段はあらゆる規模で実施されることを企図しており、ミリグラム、グラム、マルチグラム、キログラム、マルチキログラム、または商業的な工業規模を含む。

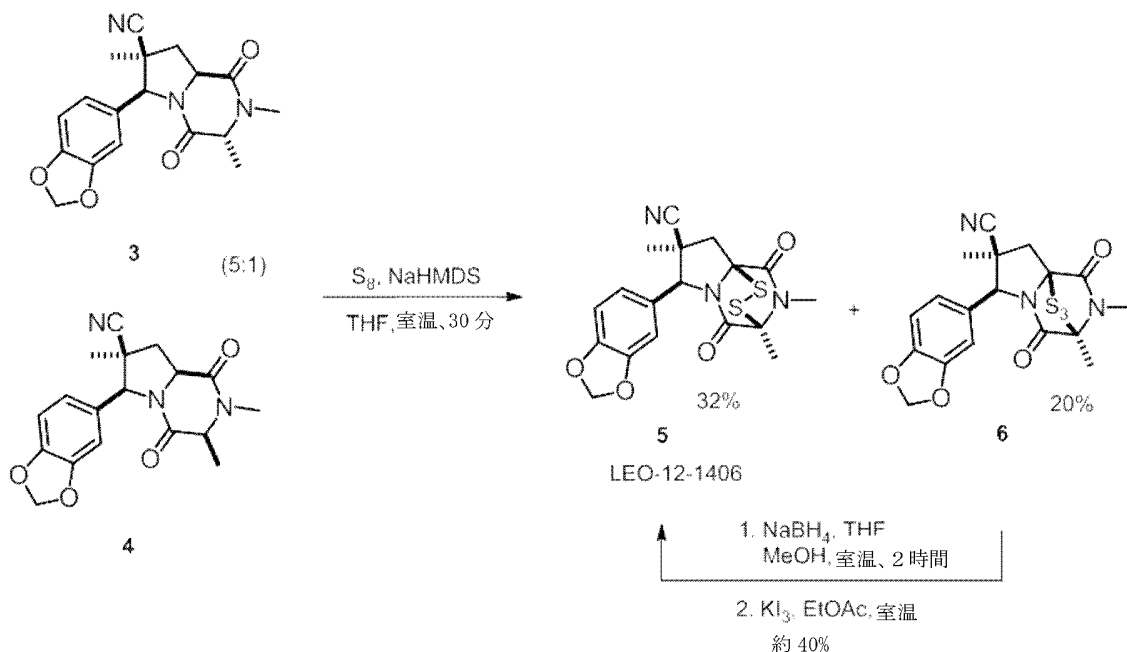
【0373】

スキーム1：本明細書に記載のラセミETP誘導体の合成。

【化72】



【化 7 3】



10

【0 3 7 4】

20

式 I の実施形態は、上のスキーム 1 に示されるように調製することができる。アルデヒドのグリシン誘導体との脱水縮合によって、1 などのイミン中間体を得られ、それが臭化リチウムの存在下において塩基で処理した際、その後双極性環状付加反応を起こして 2 などの所望のピロリジン生成物を生成するアゾメチンイリドを生成する。アゾメチンイリドを生成することができ、環化付加は当該技術分野にて既知である多くの方法で達成することができる (Grigg, R. and V. Sridharan (1993). *Azomethine Ylide Cycloadditions via 1, 2-Prototropy and Metallo-Dipole Formation from Imines. Advances in Cycloaddition*. D. P. Curran. Greenwich, CT, Jai Press Inc. 3:161-204)。例えば、環化付加は、溶媒中の成分を単に加熱することで実施してもよく、または他の金属錯体もしくは塩および他の塩基を使用することで実施してもよい。化合物 2 は典型的にジア立体異性体の混合物として生成され、2 によって例証される異性体は MeOH/DCM (1:1) といった溶媒混合物において、その減少した溶解性に基づく混合物から分離することができる。必要であれば、ジア立体異性体生成物はカラムクロマトグラフィによって高純度で得ることができる；後続のステップは、ポリ硫黄架橋が組み込まれた後に、分離した立体異性体で実施することができるか、またはカラムクロマトグラフィ、結晶化、もしくは他の一般的な技術によって実施される分離で立体異性体の混合物によって行うことができる。

30

【0 3 7 5】

40

この環付加反応の生成物はピロリジンエステルであり、それは多くのよく知られた方法でジオキソピペラジンへ変換することができる (Martins, M. B., Ivone, C. (2007) *Diketopiperazines: biological activity and synthesis. Tetrahedron* 63, 9923-9932)。例えば、ピロリジンエステルを、遊離窒素上にて α -ハロ酸塩化物でアシル化して、対応するアミドを生成することができる。これらの化合物を過剰量の 1 級アミンで処理して、3 および 4 によって例示される化合物である、所望のジケトピペラジン環を構成する環化縮合反応を起こすことができる。一般的に、ジケトピペラジンは、この段階で分離される必要のないジア立体異性体の混合物として単離される。あるいは、ピロリジンエステルを α -アミノエステル（概して、窒素上で保護される）とカップリングして

50

ジペプチドを得ることができ、これは直接または窒素保護基を除去する際に、ジオキソピペラジン中間体へと環化することができる。

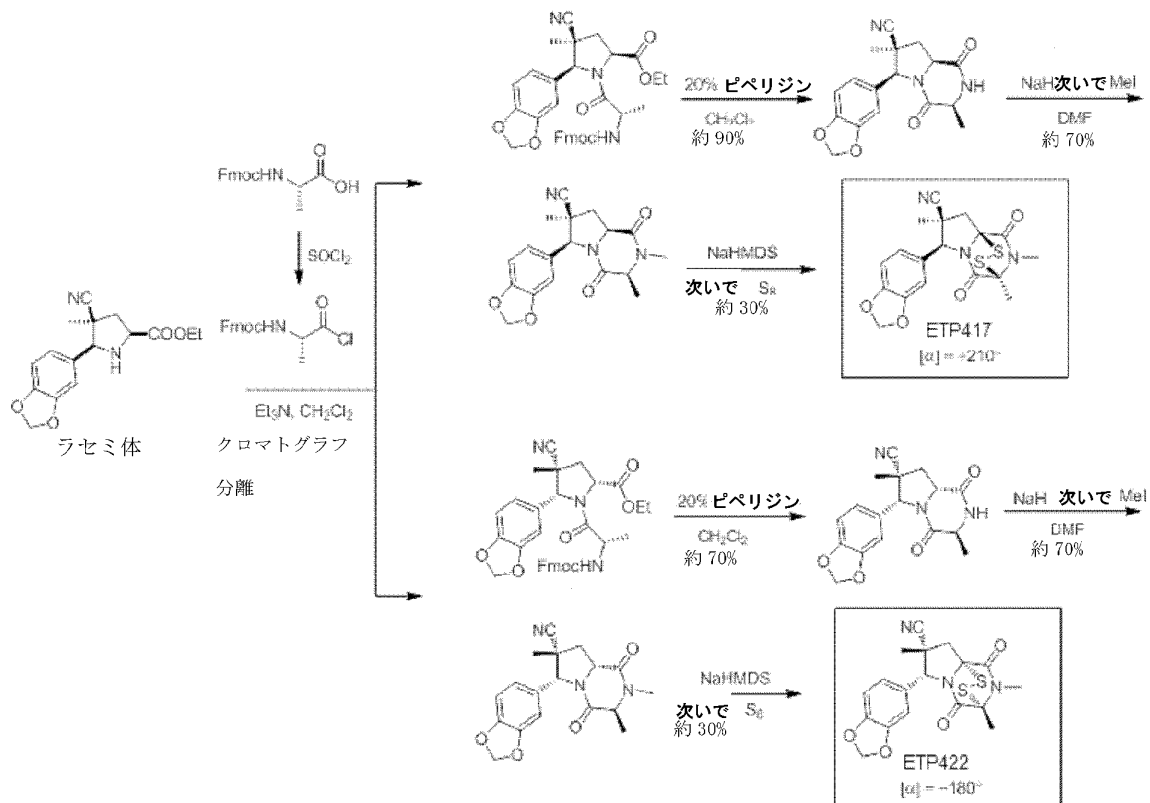
【0376】

その後、ジケトピペラジンが硫化工程を起こし、その一例がスキーム1中に示されており、所望のETPを産生する。あるいは、この順序における中間体を還元することができ、ジチオール生成物が2個の硫黄原子上にて保護される。ジオキソピペラジン中間体のETP生成物の変換は、当該技術にて周知である多くの方法で達成することができる (Iwasa, E.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. (2011) *Epipolythiodiketopiperazine Alkaloids: Total Syntheses and Biological Activities* *Isr. J. Chem.* 51, 420–433. Nicolaou, K. C., et al. (2011) *Synthesis and Biological Evaluation of Epidithio-, Epitetraethio-, and bis-(Methylthio) diketopiperazines: Synthetic Methodology, Enantioselective Total Synthesis of Epicoccin G, 8,8'-epi-ent-Rostratin B, Gliotoxin, Gliotoxin G, Emethallicin E, and Haematocin and Discovery of New Antiviral and Antimalarial Agents* *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 8150–8153)。

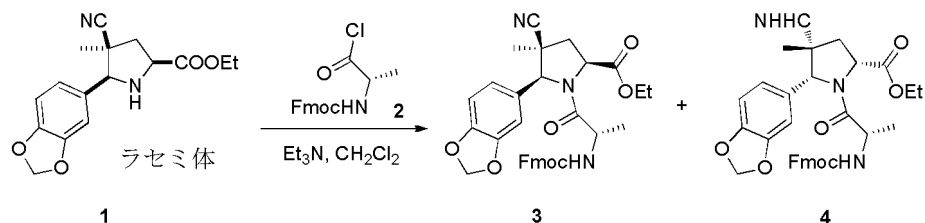
【0377】

本明細書に記載のETP類似体のエナンチオ選択的合成の合成スキーム

【化74】



【化 7 5】



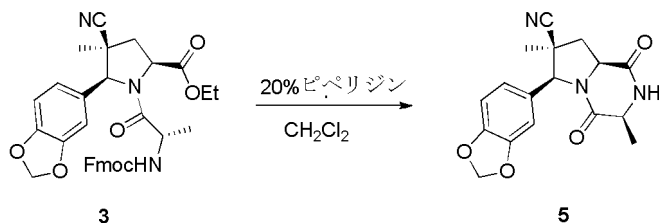
【0378】

CH₂Cl₂ (14 mL) 中ラセミ体 1 (2.1 g、7 mmol) の攪拌した溶液に、CH₂Cl₂ (14 mL) 中 Et₃N (1.4 g、14 mmol) および塩化アシル 2 (3.25 g、10 mmol) を 0℃ で添加した。反応物を一晩攪拌した。反応物を飽和 NaHCO₃ でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出した。1 つに合わせた有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、乾くまで蒸発させた。粗生成物を、33% の EtOAc / ヘキサンで溶離することでシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、1.9 g (46%) の化合物 3 および 1.7 g (40%) の化合物 4 を得た。化合物 3 に関して：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 7.75 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.55 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.40 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.30 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, J=1.4, 8.0 Hz), 6.86 (d, 2H, J=7.8 Hz), 6.00 (d, 2H, J=6.6 Hz), 5.22 (s, 1H), 5.19 (d, 2H, J=7.8 Hz), 4.60 (dd, 1H, J=7.4, 9.8 Hz), 4.39–4.22 (m, 4H), 4.20–4.14 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H, J=9.8, 13.8 Hz), 2.35 (dd, 1H, J=7.0, 13.8 Hz), 1.61 (s, 3H), 1.35 (t, 3H, J=7.0 Hz), 0.98 (d, 3H, J=7.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm 174.0, 170.2, 156.1, 148.31, 148.27, 143.70, 143.65, 141.3, 131.8, 127.75, 127.72, 127.0, 125.1, 125.0, 121.3, 120.0, 108.6, 107.8, 101.4, 70.3, 67.2, 61.9, 58.2, 47.8, 47.0, 44.5, 37.3, 24.3, 17.4, 14.1;

【0379】

化合物 4 に関して (主回転異性体): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 7.75 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.55 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.40 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.30 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, J=1.4, 8.0 Hz), 7.03 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.80 (d, 1H, J=8.2 Hz), 5.95 (d, 2H, J=2.2 Hz), 5.37 (dd, 1H, J=3.4, 8.2 Hz), 5.27 (d, 1H, J=7.6 Hz), 4.76 (s, 1H), 4.40–4.10 (m, 6H), 2.90 (dd, 1H, J=3.4, 13.2 Hz), 2.41 (dd, 1H, J=2.3, 13.2 Hz), 1.62 (s, 3H), 1.40 (d, 3H, J=7.0 Hz), 1.39 (t, 3H, J=7.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm 174.0, 170.9, 156.3, 147.9, 147.7, 143.64, 143.62, 141.3, 130.6, 127.8, 127.7, 127.0, 125.1, 125.0, 120.2, 120.0, 108.3, 107.0, 101.1, 70.8, 67.2, 62.6, 59.3, 48.4, 47.0, 43.4, 40.8, 23.1, 17.8, 14.1;

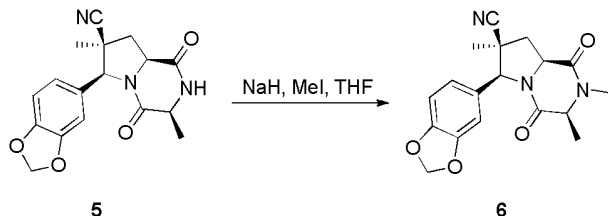
【化 7 6】



【0380】

CH₂Cl₂ (18 mL) 中化合物 3 (2.8 g、4.7 mmol) の攪拌した溶液に、
 ピペリジン (4.0 g、47 mmol) を添加した。30 分後、溶媒を除去した。粗生
 成物を、3%の MeOH/CH₂Cl₂ で溶離することでシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィにより精製して、1.4 g (91%) の化合物 5 を白色固体として得た。¹H NMR
 (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 6.79 (d, 2H, J=7.8 Hz), 6.63 (dd, 1H, J=2.0, 8.2 Hz), 6.57 (d, 2H, J=2.0 Hz), 5.96 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.43
 (dd, 1H, J=6.6, 11.0 Hz), 4.17 (q, 1H, J=6.6 Hz), 2.82 (dd, 1H, J=11.4, 13.4 Hz), 2.35 (dd, 1H, J=6.6, 13.4 Hz), 1.68 (s, 3H), 1.44 (d, 3H, J=6.6 Hz)
 ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm 168.9, 166.9, 148.3, 148.2, 130.8, 119.7, 108.7, 106.2, 101.4, 69.3, 57.5, 51.6, 42.8, 35.8, 25.3, 15.4;

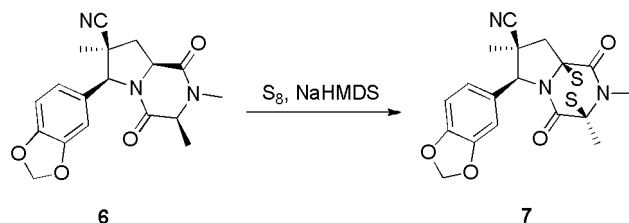
【化 7 7】



【0381】

THF (43 mL) 中化合物 5 (1.4 g、4.3 mmol) の攪拌した溶液に、NaH
 (60%、260 mg、6.5 mmol) を 0℃ で添加した。23℃ で 20 分後、MeI
 (1.85 g、13 mmol) を 0℃ で添加した。23℃ で 2 時間後、反応を飽和 NH₄Cl
 でクエンチした。溶媒を除去し、残留物を CH₂Cl₂ で抽出した。1 つにまとめ
 た有機層を MgSO₄ 上で乾燥し、乾くまで蒸発させた。粗生成物を、25%の EtOAc
 /ヘキサンで溶離することでシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、1.
 25 g (86%) の化合物 6 を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ/ppm 6.82 (d, 2H, J=8.2 Hz), 6.73 (d, 1H, J=2.0 Hz), 6.71 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.73 (dd, 1H, J=6.2, 10.6 Hz), 3.88 (q, 1H, J=7.0 Hz), 3.01 (s, 3H), 2.93 (dd, 1H, J=6.2, 13.0 Hz), 2.26 (dd, 1H, J=10.6, 13.0 Hz), 1.60 (s, 3H), 1.54 (d, 3H, J=7.4 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ/ppm 165.9, 165.2, 148.2, 148.1, 129.3, 120.3, 119.4, 108.6, 106.1, 101.4, 70.2, 60.6, 58.4, 44.1, 41.6, 32.1, 22.7, 16.7;

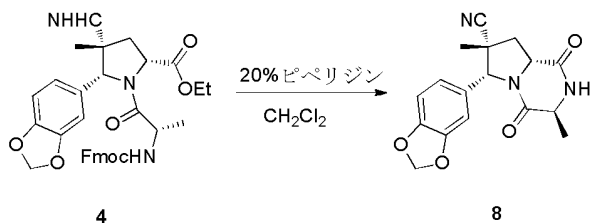
【化 7 8】



【0382】

脱水THF（10 mL）中元素状硫黄（300 mg、9.4 mmol）の懸濁液に、NaHMDS（トルエン中0.6 M、7.40 mL）を滴加する。得られた黄色の反応混合物を外気温で1分間攪拌し、次いで基質6（340 mg、5 mLの脱水THF中1.0 mmol）のスラリーと1つに合わせる。続いて、NaHMDS（トルエン中0.6 M、4.8 mL）の第2の部分を添加し、橙色の混合物を得て、外気温で30分間攪拌する。塩化アンモニウム飽和水溶液によるクエンチの後、溶媒を除去し、残留物をCH₂Cl₂で抽出した。1つに合わせた有機層をMgSO₄上で乾燥し、乾くまで蒸発させた。粗生成物を、2%のEtOAc/CH₂Cl₂で溶離することでシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、129 mg（32%）の化合物7を得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ/ppm 6.96（s, 1H）, 6.91（s, 2H）, 6.06（s, 2H）, 4.89（s, 1H）, 3.36（d, 1H, J=14.5 Hz）, 3.14（s, 3H）, 3.06（d, 1H, J=14.5 Hz）, 2.00（s, 3H）, 1.73（s, 3H）；¹³C-NMR（100 MHz, CDCl₃）：δ/ppm 165.6, 162.1, 148.6, 148.3, 127.5, 120.7, 120.3, 108.6, 107.2, 101.6, 73.4, 73.3, 72.4, 44.4, 42.8, 27.8, 24.8, 18.1。α [D]₂₀ = +240°, 鏡像体過剰% > 99%

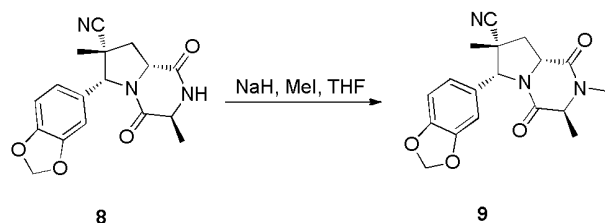
【化 7 9】



【0383】

化合物5の調製手順を参照されたい。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ/ppm 8.45（d, 1H, J=4.2 Hz）, 6.88（d, 1H, J=8.2 Hz）, 6.70（s, 1H）, 6.60（d, 1H, J=7.4 Hz）, 6.00（s, 2H）, 4.87（s, 1H）, 4.73（dd, 1H, J=6.6, 11.0 Hz）, 3.78-3.70（m, 1H）, 2.42-2.26（m, 2H）, 1.62（s, 3H）, 1.35（d, 3H, J=7.4 Hz）；¹³C NMR（100 MHz, DMSO-d₆）δ/ppm 168.6, 167.6, 147.7, 147.4, 133.2, 121.4, 119.8, 108.6, 107.1, 101.7, 68.3, 55.8, 53.5, 42.6, 36.1, 24.4, 18.8；

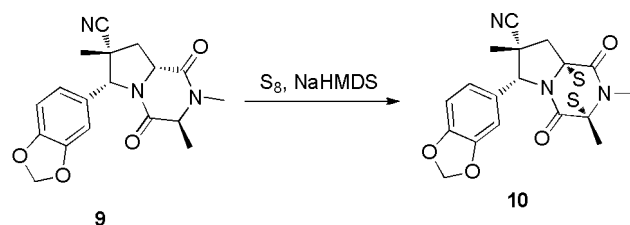
【化 8 0】



【0384】

化合物 6 の調製手順を参照されたい。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ / ppm 6.79 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.57 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.36 (dd, 1H, $J=6.5, 11.0\text{ Hz}$), 3.90 (q, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.04 (s, 3H), 2.76 (t, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.45 (dd, 1H, $J=6.5, 13.5\text{ Hz}$), 1.66 (s, 3H), 1.47 (d, 3H, $J=7.0\text{ Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ / ppm 166.6, 166.0, 148.2, 148.1, 130.8, 119.9, 119.8, 108.6, 106.2, 101.4, 69.6, 60.8, 56.1, 42.6, 36.7, 32.0, 25.1, 15.3;

【化 8 1】



【0385】

化合物 7 の調製手順を参照されたい。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ / ppm 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.06 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 3.36 (d, 1H, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.14 (s, 3H), 3.06 (d, 1H, $J=14.5\text{ Hz}$), 2.00 (s, 3H), 1.73 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ / ppm 165.6, 162.1, 148.6, 148.3, 127.5, 120.7, 120.3, 108.6, 107.2, 101.6, 73.4, 73.3, 72.4, 44.4, 42.8, 27.8, 24.8, 18.1. $[\alpha]_D^{20} = -216^\circ$, 鏡像体過剰% > 95%

【0386】

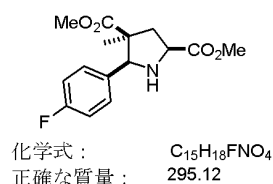
実施例 2

多官能性ピロリジンエステルの合成の一般的な手順。

【0387】

ジメチル *rac*-(2S, 4S, 5S)-5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルピロリジン-2, 4-ジカルボキシレート:

【化 8 2】



【0388】

4-フルオロベンズアルデヒド (1.24 g、10 mmol) を、15 mL の MeCN 含有トリエチルアミン (1.5 mL、11 mmol) およびグリシンメチルエステル塩酸塩 (1.35 g、11 mmol) 中に溶解した。反応混合物を5時間室温で攪拌した。真空中で溶媒を除去した後、固形残留物を CH₂Cl₂ 中にて再溶解し、水で2回洗浄してイミン中間体を無色の油として得た。20 mL の THF 中のこの物質の溶液に、固形 LiBr (1.1 g、12 mmol) およびトリエチルアミン (1.7 mL、12 mmol) を少しずつ添加した。2分後、メチルメタクリレート (1.5 g、15 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で8時間攪拌した。真空中で溶媒を蒸発させた後、抽出後処理 (3回、CH₂Cl₂/水) し、所望の生成物を黄色の油 (2.6 g、収率90%、単一のジア立体異性体として) として単離した。いくつかの場合において、環化付加物を C4 エピマーの混合物として単離し、結晶化またはクロマトグラフィによって分離した。

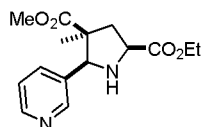
【0389】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.30 (2H, m), 7.03 (2H, t, J=8.5 Hz), 4.09 (1H, s), 4.06 (1H, t, J=7.0 Hz), 3.86 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.95 (1H, br. s, NH), 2.76 (1H, dd, J=7.0, 13.5 Hz), 2.14 (1H, dd, J=13.0, 13.5 Hz), 1.43 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm 174.6 (C), 174.3 (C), 162.3 (C, J_{C-F} = 245 Hz), 134.7 (C, J_{C-F} = 3 Hz), 128.4 (2CH, d, J_{C-F} = 8 Hz), 115.0 (2CH, d, J_{C-F} = 21 Hz), 73.1 (CH), 58.8 (CH), 54.6 (C), 52.3 (CH₃), 51.5 (CH₃), 41.1 (CH₂), 22.5 (CH₃). LR-MS: 295.96; HR-MS (ESI): C₁₅H₁₈NO₄FCI に対する計算値: 296.1298 (M+H⁺), 実測値: 296.1302。

【0390】

2-エチル rac-4-メチル (2S, 4S, 5S)-4-メチル-5-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-2, 4-ジカルボキシレート:

【化83】



化学式: C₁₅H₂₀N₂O₄
正確な質量: 292.14

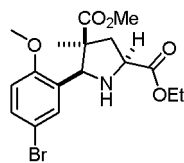
【0391】

淡黄色の油として単離し、dr (ジア立体異性体比) > 9:1 であった。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ/ppm 8.26 (1H, s), 8.23 (1H, dd, J=1.5, 4.5 Hz), 7.45 (1H, dd, J=1.5, 8.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J=4.5, 9.0 Hz), 4.00-4.12 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.78 (1H, およそ t, J=7.5 Hz), 2.99 (3H, s), 2.48 (1H, dd, J=8.0, 13.0 Hz), 1.86 (1H, dd, J=8.0, 13.0 Hz), 1.17 (3H, s), 1.07 (3H, t, J=7.0 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm 173.9 (C), 173.3 (C), 148.9 (CH), 148.6 (CH), 134.9 (C), 133.9 (CH), 122.8 (CH), 70.7 (CH), 60.8 (CH₂), 58.5 (CH), 54.4 (C), 51.1 (CH₃), 40.3 (CH₂), 22.4 (CH₃), 14.0 (CH₃). IR (膜): ν/cm⁻¹ 3380, 2981, 2950, 1732, 1430, 1210, 1110, 1029, 716. LR-MS: 293.1 (M+H⁺); HR-MS (ESI): C₁₅H₂₀N₂O₄Na に対する計算値: 315.1321 (M+Na⁺), 実測値: 315.1315。

【0392】

2-エチル4-メチル *rac*-(2*S*, 4*S*, 5*S*)-5-(5-ブromo-2-メトキシフェニル)-4-メチルピロリジン-2, 4-ジカルボキシレート:

【化84】



化学式: $C_{17}H_{22}BrNO_5$
正確な質量: 399.07

10

【0393】

褐色の油として単離した(単一のジア立体異性体)。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 7.45 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J=2.5, 9.0$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.45 (1H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.96 (1H, およそ t, $J=8.0$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.30 (3H, s), 2.72 (1H, dd, $J=9.0, 13.0$ Hz), 2.05 (1H, dd, $J=9.0, 13.0$ Hz), 1.36 (3H, s), 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 174.7 (C), 173.4 (C), 156.3 (C), 131.1 (CH), 130.4 (CH), 129.4 (C), 112.7 (C), 112.0 (CH), 66.8 (CH), 61.0 (CH_2), 59.0 (CH_3), 55.4 (CH_3), 54.5 (C), 51.3 (CH), 41.7 (CH_2), 22.8 (CH_3), 14.2 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 3366, 2980, 2938, 2839, 2236, 1736, 1486, 1252, 1202, 1134, 1028, 809. LR-MS: 389.0 ($M+Na^+$); HR-MS (ESI): $C_{16}H_{19}N_2O_3BrNa$ に対する計算値: 389.0477 ($M+Na^+$), 実測値: 389.0471.

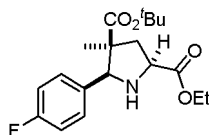
20

【0394】

4-(tert-ブチル)2-エチル *rac*-(2*S*, 4*S*, 5*S*)-5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルピロリジン-2, 4-ジカルボキシレート:

30

【化85】



化学式: $C_{19}H_{26}FNO_4$
正確な質量: 351.18

【0395】

黄色の油として単離した($dr > 9:1$)。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 7.37 (2H, dd, $J=5.5, 8.0$ Hz), 7.04 (2H, およそ t, $J=8.0$ Hz), 4.31 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.08 (1H, s), 4.03 (1H, t, $J=8.5$ Hz), 2.69 (1H, br. s), 2.66 (1H, dd, $J=9.0, 13.0$ Hz), 2.12 (1H, dd, $J=8.5, 13.0$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.13 (9H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 173.7 (C), 173.4 (C), 162.3 (C, d, $J=244$ Hz), 135.9 (C), 128.9 (2CH, d, $J=8$ Hz), 114.9 (2CH, d, $J=21$ Hz), 80.8 (C), 72.3 (CH), 61.2 (CH_2), 58.9 (CH), 55

40

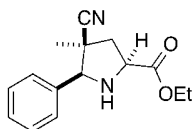
50

. 1 (C), 41.9 (CH₂), 27.6 (3CH₃), 24.3 (CH₃), 14.3 (CH₃). IR (膜): ν/cm^{-1} 3368, 2979, 2935, 1724, 1511, 1369, 1224, 1154. LR-MS: 352.2 M+H⁺; HR-MS (ESI): C₁₆H₁₉N₂O₃BrNaC₁₉H₂₆NO₄FNa に対する計算値: 374.1743 (M+Na⁺), 実測値: 374.1742.

【0396】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-4-シアノ-4-メチル-5-フェニルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化86】



化学式: C₁₅H₁₈N₂O₂
正確な質量: 258.1368

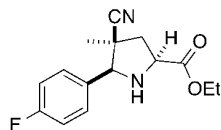
【0397】

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.52 (2H, d, J=7.1Hz), 7.41-7.34 (3H, m), 4.34-4.24 (2H, m), 3.98 (1H, dd, J=4.2, 9.7Hz), 3.93 (1H, s), 2.90 (1H, s), 2.82 (1H, dd, J=4.2, 13.6Hz), 2.29 (1H, dd, J=9.6, 13.6Hz), 1.42 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz); ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): δ/ppm 173.0 (C), 136.5 (C), 128.9 (CH), 128.6 (2CH), 127.6 (2CH), 121.9 (C), 72.4 (CH), 61.7 (CH₂), 57.3 (CH), 44.1 (C), 42.5 (CH₂), 22.0 (CH₃), 14.2 (CH₃); IR (膜): ν/cm^{-1} 3348, 2980, 2234, 1734, 1454; LR-MS: 281.1 [M+Na]⁺; HR-MS (ESI): C₁₅H₁₈N₂O₂Na に対する計算値: 281.1266, 実測値: 281.1263.

【0398】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-4-シアノ-5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化87】



化学式: C₁₅H₁₇FN₂O₂
正確な質量: 276.1274

【0399】

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.52 (2H, dd, J=5.4, 8.7Hz), 7.09 (2H, t, J=8.7Hz), 4.34-4.24 (2H, m), 4.00 (1H, dd, J=4.2, 9.6Hz), 3.95 (1H, s), 2.83 (1H, dd, J=4.2, 13.7Hz), 2.82 (1H, s), 2.30 (1H, dd, J=9.6, 13.7Hz), 1.41 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz); ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): δ/ppm 172.9 (C), 163.2 (C, d, J=246Hz), 132.4 (C), 129.4 (2CH, d, J=8Hz), 121.8 (C), 115.7 (2CH, d, J=22Hz), 71.7 (CH), 61.9 (CH₂), 57.3 (CH), 44.0 (C), 42.2 (CH₂), 22.0 (CH₃), 14.3 (CH₃); IR (膜): ν/cm^{-1} 3348, 2982, 2235, 1736, 1605, 1510; LR-MS

10

20

30

40

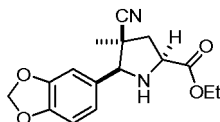
50

: 299.1 [M+Na]⁺; HR-MS (ESI): C₁₅H₁₇FN₂O₂Na に対する計算値: 299.1172, 実測値: 299.1177.

【0400】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-5-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-4-シアノ-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化88】



化学式: C₁₆H₁₈N₂O₄
正確な質量: 302.1267

10

【0401】

褐色の油として単離した (dr=3:2)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.12 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.5 Hz), 5.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.98 (1H, dd, J=4.5, 9.5 Hz), 3.89 (1H, s), 2.83 (1H, dd, J=4.0, 13.5 Hz), 2.75 (1H, br. s), 2.29 (1H, dd, J=9.5, 13.5 Hz), 1.44 (3H, s), 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm 173.0 (C), 148.0 (C), 147.9 (C), 130.6 (C), 122.1 (C), 121.1 (CH), 108.2 (CH), 107.9 (CH), 101.3 (CH₂), 72.1 (CH), 61.6 (CH₂), 57.0 (CH), 43.8 (C), 42.1 (CH₂), 22.1 (CH₃), 14.2 (CH₃). IR (膜): ν/cm⁻¹ 3361, 2984, 2900, 2254, 1734, 1490, 1447, 1265, 1041, 909. LR-MS: 325.1 M+Na⁺; HR-MS (ESI): C₁₆H₁₈N₂O₄Na に対する計算値: 325.1164 (M+Na⁺), 実測値: 325.1161.

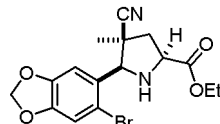
20

【0402】

エチル rac-(2S, 4S, 5R)-5-(6-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-4-シアノ-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

30

【化89】



化学式: C₁₆H₁₇BrN₂O₄
正確な質量: 380.0372

【0403】

褐色の油として単離した (単一のジア立体異性体)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.48 (1H, s), 6.96 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.92 (1H, s), 4.56 (1H, s), 4.20 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.00 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J=6.0, 8.0 Hz), 2.65 (1H, 幅広 s), 2.27 (1H, dd, J=9.0, 13.5 Hz), 1.53 (3H, s), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm 172.8 (C), 148.3 (C), 147.6 (C), 130.9 (C), 122.0 (C), 114.5 (C), 112.4 (CH), 109.4 (CH), 102.0 (CH₂), 68.5 (CH), 61.4 (CH₂), 57.1 (CH), 44.3 (C), 41.4 (CH₂), 23.3 (CH₃), 14.2 (CH₃). IR (膜): ν/cm⁻¹ 3366, 2981, 2904, 223

40

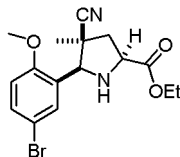
50

7, 1737, 1504, 1477, 1408, 1241, 1205, 1117, 1037, 931, 846. LR-MS: 381. $2M + Na^+$.

【0404】

エチル rac-(2S, 4S, 5R)-5-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-4-シアノ-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化90】



化学式: $C_{16}H_{19}BrN_2O_3$
正確な質量: 366.0579

10

【0405】

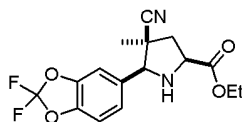
褐色の油として単離した(単一のジア立体異性体)。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 7.89 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=2.5, 9.0$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 4.47 (1H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.98 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 3.83 (3H, s), 2.71 (1H, br s), 2.62 (1H, dd, $J=7.0, 13.0$ Hz), 2.26 (1H, dd, $J=8.5, 13.0$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J=7.5$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 172.7 (C), 156.4 (C), 131.9 (CH), 131.1 (CH), 129.1 (C), 122.3 (C), 113.1 (C), 112.2 (CH), 64.5 (CH), 61.5 (CH_2), 57.7 (CH), 55.5 (CH_3), 43.9 (C), 41.8 (CH_2), 23.6 (CH_3), 14.3 (CH_3). IR (膜): ν /cm $^{-1}$ 3366, 2980, 2938, 2904, 2839, 2236, 1736, 1486, 1463, 1252, 1202, 1134, 1028, 809. LR-MS: 389. $0M + Na^+$; HR-MS (ESI): $C_{16}H_{19}N_2O_3Na$ に対する計算値: 389.0477, 実測値: 389.0471.

20

【0406】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-4-シアノ-5-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化91】



化学式: $C_{16}H_{16}F_2N_2O_4$
正確な質量: 338.1078

30

40

【0407】

黄色の油として単離した($dr=4:1$)。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 7.38 (1H, s), 7.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.24-4.34 (2H, m), 3.97 (1H, s), 3.95-4.01 (1H, m), 2.84 (1H, dd, $J=4.5, 9.0$ Hz), 2.68 (1H, s), 2.29 (1H, dd, $J=4.5, 8.5$ Hz), 1.44 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J=9.0$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 172.7 (C), 144.1 (C), 133.7 (C), 133.3 (C), 131.8 (C, t, $J=250$ Hz), 123.1 (CH), 121.6 (C), 109.3 (CH), 109.1 (CH), 71.9 (CH),

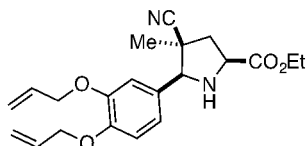
50

61.8 (CH₂), 57.0 (CH), 43.9 (C), 41.8 (CH₂), 22.1 (CH₃), 14.2 (CH₃). IR (膜): ν/cm^{-1} 3351, 3078, 2983, 2236, 1738, 1497, 1448, 1382, 1239, 1148, 1034, 818, 703.

【0408】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-5-(3, 4-ビス(アリルオキシ)フェニル)-4-シアノ-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化92】



化学式: C₂₁H₂₆N₂O₄
 正確な質量: 370.1893
 分子量: 370.4490

10

【0409】

黄色の油として単離した (dr = 4 : 1)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ/ppm 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01–6.99 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.13–6.04 (m, 2H), 5.47–5.40 (m, 2H), 5.31–5.26 (m, 2H), 4.66–4.60 (m, 4H), 4.33–4.26 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 2.82 (dd, J = 13.6, 4.1 Hz, 1H), 2.75 (幅広 s, 1H), 2.27 (dd, J = 13.6, 9.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ/ppm 173.2 (C), 149.1 (C), 148.6 (C), 133.5 (2×CH), 129.4 (C), 122.2 (C), 120.5 (CH), 118.0 (CH₂), 117.8 (CH₂), 113.8 (CH), 113.4 (CH), 72.4 (CH), 70.2 (CH₂), 70.0 (CH₂), 61.8 (CH₂), 57.3 (CH), 44.0 (C), 42.5 (CH₂), 22.1 (CH₃), 14.3 (CH₃) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2982, 2936, 1735, 1649, 1513, 1454, 1426, 1378, 1265, 1217, 1138, 1021, 997, 929, 810 cm⁻¹; HRMS (ESI): C₂₁H₂₆N₂O₄ Na⁺ に対する計算値 (M+Na) 393.1790, 実測値 393.1796.

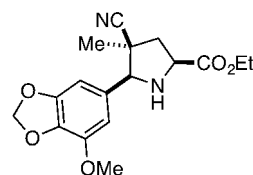
20

30

【0410】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-4-シアノ-5-(7-メトキシベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル-5-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化93】



化学式: C₁₇H₂₀N₂O₅
 正確な質量: 332.1372
 分子量: 332.3560

40

【0411】

黄色の油として単離した (dr = 3 : 2)。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ/ppm 6.78 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.96 (s, 2H),

50

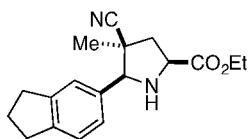
4. 29–4. 22 (m, 2H), 3. 93 (dd, $J=9.5$, 4. 3 Hz, 1H), 3. 91 (s, 3H), 3. 82 (s, 1H), 2. 78 (dd, $J=13.6$, 4. 3 Hz, 1H), 2. 68 (幅広 s, 1H), 2. 24 (dd, $J=13.6$, 9. 6 Hz, 1H), 1. 40 (s, 3H), 1. 31 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ /ppm 172. 9 (C), 148. 8 (C), 143. 6 (C), 135. 6 (C), 131. 4 (C), 122. 0 (C), 107. 1 (CH), 101. 9 (CH), 101. 7 (CH_2), 72. 3 (CH), 61. 7 (CH_2), 57. 1 (CH_3), 56. 7 (CH), 43. 9 (C), 42. 1 (CH_2), 22. 2 (CH_3), 14. 2 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2979, 2235, 1735, 1635, 1510, 1452, 1381, 1323, 1291, 1202, 1138, 1094, 1043, 929, 855, 831, 733 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}^+$ に対する計算値 ($M+\text{Na}$) 355. 1270, 実測値 355. 1261.

10

【0412】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-4-シアノ-5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-4-メチルピロリジン-2-カルボキシレート:

【化94】



化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$
 正確な質量: 298.1681
 分子量: 298.3860

20

【0413】

黄色の油として単離した ($dr=1:1$)。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7. 40 (s, 1H), 7. 27–7. 23 (m, 2H), 4. 34–4. 26 (m, 2H), 3. 98 (dd, $J=9.6$, 3. 9 Hz, 1H), 3. 90 (s, 1H), 2. 97–2. 89 (m, 4H), 2. 83 (dd, $J=13.8$, 4. 2 Hz, 1H), 2. 30 (dd, $J=13.8$, 9. 7 Hz, 1H), 2. 09 (およそ五重項, $J=7.4$ Hz, 2H), 1. 62 (幅広 s, 1H), 1. 42 (s, 3H), 1. 35 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173. 2 (C), 145. 3 (C), 144. 8 (C), 134. 3 (C), 125. 6 (CH), 124. 5 (CH), 123. 4 (CH), 122. 2 (C), 72. 8 (CH), 61. 8 (CH_2), 57. 5 (CH), 44. 2 (C), 42. 8 (CH_2), 33. 0 (CH_2), 32. 8 (CH_2), 25. 6 (CH_2), 22. 1 (CH_3), 14. 4 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2940, 2234, 1735, 1447, 1378, 1209, 1139, 1097, 1032, 826 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}^+$ に対する計算値 ($M+\text{Na}$) 321. 1579, 実測値 321. 1577.

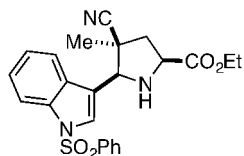
30

40

【0414】

エチル rac-(2S, 4S, 5S)-4-シアノ-4-メチル-5-(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート:

【化 9 5】



化学式： $C_{23}H_{23}N_3O_4S$
 正確な質量：437.1409
 分子量：437.5140

【0 4 1 5】

10

黄色高粘調性油として単離した。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.35–4.28 (m, 2H), 4.27 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.04–4.00 (m, 1H), 2.88 (dd, $J=13.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.81 (幅広 s, 1H), 2.33 (dd, $J=13.7, 9.8$ Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7 (C), 137.9 (C), 135.1 (C), 134.0 (CH), 129.8 (C), 129.4 (CH), 127.2 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 123.4 (CH), 122.2 (C), 119.8 (CH), 119.1 (C), 113.9 (CH), 64.6 (CH), 61.9 (CH_2), 57.4 (CH), 44.6 (C), 42.6 (CH_2), 22.4 (CH_3), 14.3 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2980, 2235, 1735, 1606, 1447, 1369, 1273, 1212, 1176, 1125, 1092, 1024, 979, 858, 750, 722 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $C_{23}H_{23}N_3O_4SNa^+$ に対する計算値 ($M+Na$) 460.1307, 実測値 460.1305.

20

【0 4 1 6】

実施例 3

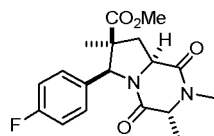
30

2-クロロアルカノニルクロライドおよびアミンによるピロリジンエステルの逐次反応によってジケトピペラジンを形成する一般的な方法

【0 4 1 7】

メチル rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-フルオロフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボキシレート:

【化 9 6】



化学式： $C_{18}H_{21}FN_2O_4$
 正確な質量：348.1485

40

【0 4 1 8】

対応するピロリジン (1.0 等量) を 10 mL の CH_2Cl_2 中に溶解し、0℃まで氷浴で冷却した。トリエチルアミン (1.2 等量) を添加し、続いて2-クロロプロピオニルクロライド (1.2 等量、 CH_2Cl_2 中 50% v/v) の溶液を滴加した。この混合物を1時間冷却しながら攪拌し、続いて氷浴を除去した後に1時間攪拌した。次いで、 α -クロロアミド中間体を直接抽出し ($3 \times CH_2Cl_2$)、真空中にて揮発物を除去した後に茶色がかった泡として単離した。対応するアミドを 10 mL の CH_2Cl_2 中にて再

50

び溶解し、同じ体積の40% MeNH₂水溶液と1つに合わせて二相性の混合物を得、これを室温で12～16時間攪拌した。この混合物の抽出によって、粗ジケトピペラジン(DKP)生成物を黄色の泡として得る(純度50～80%)。この残留物をMeOH(1M)で1時間攪拌し、その際無色の固体を約70%の収率で得た。CH₂Cl₂中メタノール溶液由来のこの物質の研和(しばしば激しく攪拌することによって促進される)により、主要なDKP立体異性体を無色の固体として、ろ過および高真空化における乾燥後に得た。純粋なDKP立体異性体、またはDKP異性体の固体の5:1混合物のいずれかを、後続の硫化ステップにて使用することができた。

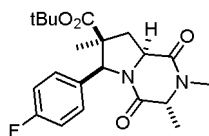
【0419】

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.00–7.10(2H, m), 6.91(2H, t, J=8.5Hz), 4.81(1H, s), 4.36(1H, dd, J=6.5, 11.5Hz), 3.81(1H, q, J=9.0Hz), 3.22(3H, s), 2.94(3H, s), 2.90–2.95(1H, m), 2.16(1H, dd, J=6.5, 14.0Hz), 1.53(3H, s), 1.44(3H, d, J=9.0Hz); ¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃): δ/ppm 172.1(C), 167.3(C), 166.9(C), 162.3(C, d, J=249Hz), 133.6(C, d, J=3Hz), 128.3(2CH, d, J=8Hz), 115.2(2CH, d, J=21Hz), 69.4(CH), 60.9(CH), 56.9(CH), 53.3(C), 51.9(CH₃), 34.4(CH₂), 32.0(CH₃), 24.2(CH₃), 15.3(CH₃). IR(膜): ν/cm⁻¹ 2975, 2929, 1736, 1677, 1605, 1509, 1433, 1401, 1299, 1248, 1225, 1126, 1158, 849. LR-MS: 371.07(M+Na⁺); HR-MS(ESI) C₁₈H₂₂N₂O₄Fに対する計算値: 349.1564(M+H⁺), 実測値: 349.1570.

【0420】

tert-ブチル rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-フルオロフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボキシレート:

【化97】



化学式: C₂₁H₂₇FN₂O₄
正確な質量: 390.1955

【0421】

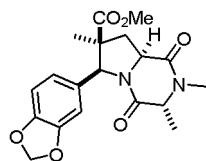
¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.06–7.13(2H, m), 6.91–6.95(2H, m), 4.76(1H, s), 4.34(1H, dd, J=7.0, 12.0Hz), 3.79(1H, q, J=7.0Hz), 3.00(3H, s), 2.92–3.00(1H, m), 2.17(1H, dd, J=6.5, 14.0Hz), 1.51(3H, s), 1.45(3H, d, J=7.0Hz), 1.05(9H, s); ¹³C-NMR(125MHz, CDCl₃): δ/ppm 170.8(C), 167.3(C), 166.7(C), 162.3(C, d, J=250Hz), 134.2(C), 129.2(2CH), 115.1(2CH, d, J=21Hz), 81.4(C), 69.3(CH), 60.8(CH), 56.7(CH), 53.4(C), 34.8(CH₂), 31.9(CH₃), 27.3(3CH₃), 25.2(CH₃), 15.2(CH₃). IR(膜): ν/cm⁻¹ 2977, 2934, 1724, 1673, 1510, 1452, 1430, 1401, 1369, 1304, 1250, 1228, 1167, 1124, 848, 734. LR-MS: 413.2(M

+Na⁺) ; HR-MS (ESI) : C₂₁H₂₇N₂O₄FN a に対する計算値 : 413.1852 (M+Na⁺) , 実測値 : 413.1846.

【0422】

メチル rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ-[1,2-a]ピラジン-7-カルボキシレート :

【化98】



化学式 : C₁₉H₂₂N₂O₆
正確な質量 : 374.1478

10

【0423】

ジア立体異性体の 8 : 1 混合物として単離し、主要な異性体に関するデータを報告する。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ/ppm 6.68 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.54 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.51 (1H, s), 5.90 (2H, s), 4.78 (1H), 4.36 (1H, dd, J=6.5, 11.5 Hz), 3.85 (1H, およそ t, J=7.0 Hz), 3.32 (3H, s), 3.03 (3H, s), 2.90-3.00 (1H, m), 2.16 (1H, dd, J=6.5, 8.5 Hz), 1.53 (3H, s), 1.41 (3H, s); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ/ppm 172.09 (C), 167.2 (C), 166.8 (C), 147.5 (C), 147.3 (C), 131.4 (C), 120.3 (CH), 108.0 (CH), 106.9 (CH), 101.1 (CH₂), 69.8 (CH), 60.8 (CH), 56.8 (CH₃), 53.2 (C), 51.9 (CH), 34.2 (CH₂), 32.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 15.2 (CH₃). LR-MS : 416.1 M+Na⁺; IR (膜) : ν/cm⁻¹ 2953, 2949, 1735, 1672, 1490, 1432, 1294, 1245, 1122, 1037. HR-MS (ESI) : C₁₉H₂₂N₂O₆Na に対する計算値 : 397.1375 (M+Na⁺) , 実測値 : 397.1367.

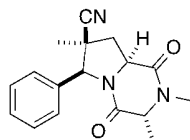
20

30

【0424】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソ-6-フェニルオクタヒドロピロロ-[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル :

【化99】



化学式 : C₁₇H₁₉N₃O₂
正確な質量 : 297.1477

40

【0425】

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) : δ/ppm 7.39-7.33 (3H, m), 7.12 (2H, d, J=7.2 Hz), 4.91 (1H, s), 4.40 (1H, dd, J=6.6, 11.4 Hz), 3.91 (1H, q, J=3.6, 7.2 Hz), 3.05 (3H, s), 2.79 (1H, t, J=11.4 Hz), 2.46 (1H, dd, J=6.6, 13.2 Hz), 1.69 (3H, s), 1.48 (3H, d, J=7.2 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) : δ/ppm 166.7 (C), 166.2 (C), 136.9 (C), 129.2 (2CH), 129.1 (

50

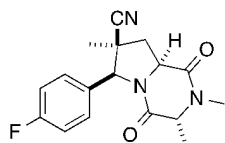
2 CH), 126.1 (CH), 119.9 (C), 69.8 (CH), 60.9 (CH), 56.3 (CH), 42.6 (C), 36.7 (CH₂), 32.2 (CH₃), 25.3 (CH₃), 15.4 (CH₃); IR (膜): ν/cm^{-1} 2981, 2937, 2244, 1673; LR-MS: 320.1 [M+Na]⁺; HR-MS (ESI): C₁₇H₁₉N₃O₂Na に対する計算値: 320.1375, 実測値: 320.1380.

【0426】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-フルオロフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ-[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

10

【化100】



化学式: C₁₇H₁₈FN₃O₂
正確な質量: 315.1383

【0427】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ/ppm 7.13-7.05 (4H, m), 4.90 (1H, s), 4.39 (1H, dd, J=6.5, 11.0 Hz), 3.90 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.06 (3H, s), 2.76 (1H, t, J=12.0 Hz), 2.47 (1H, dd, J=6.5, 13.5 Hz), 1.69 (3H, s), 1.49 (3H, d, J=7.5 Hz); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ/ppm 166.8 (C), 166.1 (C), 163.0 (C, d, J=247 Hz), 132.8 (C, d, J=3 Hz), 127.9 (2CH, d, J=8 Hz), 119.8 (C), 116.2 (2CH, d, J=22 Hz), 69.2 (CH), 60.9 (CH), 56.3 (CH), 42.6 (C), 36.8 (CH₂), 32.2 (CH₃), 25.3 (CH₃), 15.4 (CH₃); IR (膜): ν/cm^{-1} 2989, 2940, 2241, 1681; LR-MS: 338.1 [M+Na]⁺; HR-MS (ESI): C₁₇H₁₈FN₃O₂Na に対する計算値: 338.1281, 実測値: 338.1283.

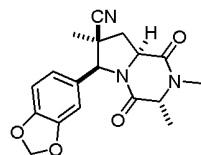
20

30

【0428】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ-[1,2-a]-ピラジン-7-カルボニトリル:

【化101】



化学式: C₁₈H₁₉N₃O₄
正確な質量: 341.1376

40

【0429】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ/ppm 6.79 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.63 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.57 (1H, s), 5.96 (2H, s), 4.82 (1H, s), 4.36 (1H, dd, J=6.5, 11.0 Hz), 3.90 (1H, およそ q, J=7.0 Hz), 3.04 (3H, s), 2.76 (1H, およそ t, J=7.0 Hz), 2.45 (1H, dd, J=6.5, 13

50

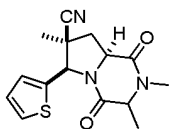
. 5 Hz), 1.66 (3H, s), 1.47 (3H, d, $J=7.0$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 166.6 (C), 166.0 (C), 148.2 (C), 148.1 (C), 130.8 (C), 119.9 (CH), 119.8 (C), 108.6 (CH), 106.2 (CH), 101.4 (CH_2), 69.6 (CH), 60.8 (CH), 56.1 (CH), 42.6 (C), 36.7 (CH_2), 32.0 (CH_3), 25.1 (CH_3), 15.3 (CH_3). LR-MS: 364.0 $\text{M}+\text{Na}^+$; IR (膜) ν/cm^{-1} : 2982, 2917, 2244, 1671, 1491, 1447, 1246, 1037, 925, 721 ν/cm^{-1} . HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ に対する計算値: 364.1273 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値: 364.1273.

10

【0430】

Rac-(6R, 7S, 8aS)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-(チオフエン-2-イル)オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化102】



化学式: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
正確な質量: 303.1041

20

【0431】

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ/ppm 7.31 (1H, m), 7.11 (1H, s), 7.06 (1H, m), 5.27 (1H, s), 4.39 (1H, dd, $J=6.5, 11.0$ Hz), 3.95 (1H, q, $J=7.5$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.00 (1H, およそ t, $J=13.0$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=6.5, 13.0$ Hz), 1.72 (3H, s), 1.52 (3H, d, $J=7.5$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 166.9 (C), 166.0 (C), 140.4 (C), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 119.6 (C), 65.3 (CH), 60.8 (CH), 55.8 (CH), 42.9 (C), 36.8 (CH_2), 32.2 (CH_3), 24.5 (CH_3), 15.4 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2981, 2935, 2246, 1672, 1447, 1428, 1402, 1301, 1229, 1065, 915, 722. LR-MS: 326.0 $\text{M}+\text{Na}^+$. HR-MS (ESI): $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{SNa}$ に対する計算値: 326.0939 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値: 326.0942.

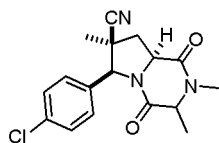
30

【0432】

Rac-(6S, 7S, 8aS)-6-(4-クロロフェニル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

40

【化103】



化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$
正確な質量: 331.1088

【0433】

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ/ppm 7.35 (2H, d, $J=$

50

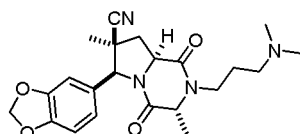
8.5 Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.88 (1H, s), 4.39 (1H, dd, $J=6.5, 11.5$ Hz), 3.90 (1H, q, $J=7.5$ Hz), 3.06 (3H, s), 2.76 (1H, およそ t, $J=12.0$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J=6.5, 8.5$ Hz), 1.70 (3H, s), 1.49 (3H, d, $J=7.5$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 166.7 (C), 166.0 (C), 135.4 (C), 135.1 (C), 129.4 (2CH), 127.5 (2CH), 119.7 (C), 69.2 (CH), 60.9 (CH), 56.3 (CH), 42.4 (C), 36.8 (CH_2), 32.2 (CH_3), 25.3 (CH_3), 15.4 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2981, 2919, 2852, 2246, 1673, 1490, 1430, 1303, 1235, 1093, 731. LR-MS: 354.0 $\text{M}+\text{Na}^+$. HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClNa}$ に対する計算値: 354.0985 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値: 354.0981.

10

【0434】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3,7-ジメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジーン-7-カルボニトリル:

【化104】



化学式: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$
正確な質量: 412.2111

20

【0435】

ジア立体異性体の8:1混合物として単離し、主要な異性体に関するデータを報告する。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ/ppm 6.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.52 (1H, s), 5.91 (2H, s), 4.80 (1H, s), 4.35 (1H, dd, $J=6.5, 11.0$ Hz), 4.02 (1H, q, $J=7.5$ Hz), 3.83 (1H, dt, $J=7.5, 13.5$ Hz), 3.00 (1H, dt, $J=7.5, 13.5$ Hz), 2.74 (1H, およそ t, $J=12.0$ Hz), 2.40 (1H, dd, $J=6.5, 13.5$ Hz), 2.20-2.30 (2H, m), 2.14 (6H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.62 (3H, s), 1.43 (3H, d, $J=6.5$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 167.1 (C), 166.3 (C), 148.3 (C), 148.2 (C), 131.0 (C), 119.9 (C), 119.7 (CH), 108.6 (CH), 106.3 (CH), 101.5 (CH_2), 69.4 (CH), 59.3 (CH), 56.3 (CH_2), 56.2 (CH), 45.4 (2 CH_3), 43.3 (C), 42.7 (CH_2), 36.6 (CH_2), 25.9 (CH_2), 25.1 (CH_3), 16.0 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2979, 2943, 2822, 2781, 2244, 1672, 1491, 1448, 1427, 1245, 1037, 929, 811, 735. LR-MS: 435.3 $\text{M}+\text{Na}^+$. HR-MS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ に対する計算値: 435.2008 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値: 435.2015.

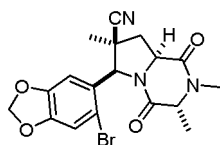
30

40

【0436】

Rac-(3R, 6R, 7S, 8aS)-6-(6-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジーン-7-カルボニトリル:

【化 105】



化学式： $C_{18}H_{18}BrN_3O_4$
 正確な質量：419.0481

【0437】

ジア立体異性体の 3 : 1 混合物として単離し、主要な異性体に関するデータを報告する。
 ^1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ/ppm 7.07 (1H, s), 6.34 (1H, s), 5.98 (2H, s), 5.34 (1H, s), 4.36 (1H, dd, $J=6.5, 12.0$ Hz), 3.92 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.04 (3H, s), 2.66 (1H, およそ t, $J=13.0$ Hz), 2.48 (1H, dd, $J=6.5, 13.0$ Hz), 1.74 (3H, s), 1.47 (3H, d, $J=7.0$ Hz); $^{13}C-NMR$ (125 MHz, $CDCl_3$) : δ/ppm 166.5 (C), 166.0 (C), 148.7 (C), 148.1 (C), 129.1 (C), 119.7 (C), 115.0 (C), 113.5 (CH), 105.0 (CH), 102.3 (CH₂), 68.2 (CH), 60.8 (CH), 56.4 (CH), 42.2 (C), 37.4 (CH₂), 31.8 (CH₃), 24.9 (CH₃), 15.5 (CH₃). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2982, 2246, 1675, 1503, 1478, 1429, 1402, 1307, 1248, 1120, 1036, 928. LR-MS : HR-MS (ESI) : $C_{18}H_{18}BrN_3O_4Na$ に対する計算値 : 442.0378 ($M+Na^+$), 実測値 : 442.0369.

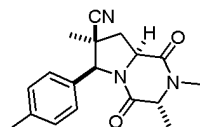
10

20

【0438】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-(p-トリル)オクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル :

【化 106】



化学式： $C_{18}H_{21}N_3O_2$
 正確な質量：311.1634

30

【0439】

^1H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ/ppm 7.17 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.01 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 4.88 (1H, s), 4.38 (1H, dd, $J=7.0, 11.0$ Hz), 3.89 (1H, q, $J=7.0$ Hz), 3.04 (3H, s), 2.79 (1H, およそ t, $J=12.5$ Hz), 2.44 (1H, dd, $J=6.5, 12.5$ Hz), 2.32 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.47 (3H, d, $J=7.0$ Hz); $^{13}C-NMR$ (125 MHz, $CDCl_3$) : δ/ppm 166.7 (C), 166.2 (C), 138.9 (C), 134.0 (C), 129.8 (2CH), 125.9 (2CH), 120.0 (C), 69.6 (CH), 60.9 (CH), 56.2 (CH), 42.6 (C), 36.7 (CH₂), 32.1 (CH₃), 25.2 (CH₃), 21.3 (CH₃), 15.4 (CH₃). IR (膜) : ν/cm^{-1} 3054, 2982, 2935, 2877, 2243, 1681, 1515, 1452, 1430, 1402, 1306, 1246, 1230, 1063, 804, 734. LR-MS : 334.0 $M+Na^+$. HR-MS (ESI) : $C_{18}H_{21}N_3O_2Na$ に対する計算値 : 334.1531, 実測値 : 334.1

40

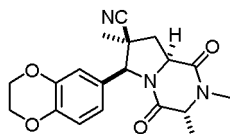
50

536. この試料の構造および相対配置を単結晶X線解析によって確認した。

【0440】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ダイオキシシン-6-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジシン-7-カルボニトリル:

【化107】



化学式: $C_{19}H_{21}N_3O_4$
正確な質量: 355.1532

10

【0441】

^1H -NMR (500 MHz, 1:1 d_4 -MeOD/ $CDCl_3$): δ /ppm 6.61 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 6.38 (2H, m), 4.59 (1H, s), 4.28 (1H, m), 4.00 (4H, m), 3.69 (1H, q, $J=9.0$ Hz), 2.82 (3H, s), 2.48 (1H, およそ t, $J=12.0$ Hz), 2.23 (1H, dd, $J=8.5, 12.0$ Hz), 1.45 (3H, s), 1.26 (3H, d, $J=9.0$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 167.3 (C), 166.6 (C), 144.0 (C), 143.7 (C), 130.2 (C), 120.0 (C), 119.1 (CH), 117.6 (CH), 114.9 (CH), 69.3 (CH), 64.3 (2CH₂), 60.8 (CH), 56.1 (CH), 42.7 (C), 36.5 (CH₂), 31.9 (CH₃), 24.7 (CH₃), 14.9 (CH₃). IR (膜): ν /cm⁻¹ 3056.3, 2982.2, 2936.7, 2878.2, 2244.2, 1672.0, 1509.0, 1450.8, 1432.5, 1307.3, 1287.9, 1067.0, 886.5. LR-MS: 378.1 $M+Na^+$. HR-MS (ESI): $C_{19}H_{21}N_3O_4Na$ に対する計算値: 378.1430, 実測値: 378.1433.

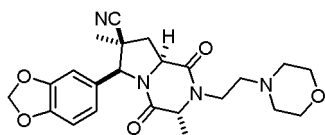
20

【0442】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソル-5-イル)-3, 7-ジメチル-2-(2-モルホリノエチル)-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジシン-7-カルボニトリル:

30

【化108】



化学式: $C_{23}H_{28}N_4O_5$
正確な質量: 440.2060

【0443】

^1H -NMR (500 MHz, 1:1 d_4 -MeOD/ $CDCl_3$): δ /ppm 6.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.49 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.36 (1H, s), 5.77 (2H, s), 4.67 (1H, s), 4.31 (1H, dd, $J=6.5, 11.0$ Hz), 3.88 (1H, q, $J=9.0$ Hz), 3.80 (1H, m), 3.44-3.50 (4H, m), 2.88-2.95 (1H, m), 2.55 (1H, およそ t, $J=6.5$ Hz), 2.20-2.45 (7H, m), 1.49 (3H, s), 1.31 (3H, d, $J=9.0$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 167.4 (C), 166.5 (C), 148.2 (C), 148.1 (C), 131.0 (C), 120.2 (CH), 120.0 (C), 108.5 (CH), 105.8 (CH), 101.5 (CH₂), 69.4 (CH), 6

40

50

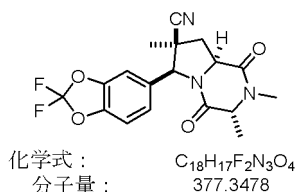
6. 9 (2 CH₂), 59. 7 (CH), 56. 4 (CH₂), 56. 1 (CH), 53. 7 (2 CH₂), 42. 8 (C), 41. 6 (CH₂), 36. 5 (CH₂), 24. 8 (CH₃), 15. 6 (CH₃). IR (膜): ν/cm^{-1} 2955. 4, 2858. 2, 2812. 5, 2243. 7, 1672. 0, 1491. 0, 1448. 4, 1426. 9, 1295. 8, 1245. 8, 1115. 3, 1036. 5, 922. 1. LR-MS: 441. 3 M+H⁺. HR-MS (ESI): C₂₃H₂₈N₄O₅Na に対する計算値: 463. 1957, 実測値 463. 1946.

【0444】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソルー5-イル)-2, 3, 7-トリメチルー1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジーン-7-カルボニトリル:

10

【化109】



【0445】

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ/ppm 7. 07 (1H, d, J=8. 0Hz), 6. 90 (1H, d, J=8. 0Hz), 6. 83 (1H, s), 4. 88 (1H, s), 4. 36-4. 43 (1H, dd, J=6. 5, 11. 5Hz), 3. 92 (1H, q, J=7. 0Hz), 3. 07 (3H, s), 2. 76 (1H, およそ t, J=12. 0Hz), 2. 51 (1H, dd, J=6. 5, 13. 5Hz), 1. 71 (3H, s), 1. 50 (3H, d, J=7. 0Hz); ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): δ/ppm 166. 8 (C), 165. 9 (C), 144. 2 (C), 144. 1 (C), 133. 3 (C), 131. 7 (CF₂, t, J=255Hz), 121. 9 (CH), 119. 6 (C), 110. 0 (CH), 107. 4 (CH), 69. 4 (CH), 60. 5 (CH), 56. 3 (CH), 42. 6 (C), 36. 9 (CH₂), 32. 2 (CH₃), 25. 3 (CH₃), 15. 4 (CH₃). IR (膜): ν/cm^{-1} 2984, 2939, 2246, 1674, 1500, 1452, 1429, 1403, 1241, 1150, 912, 732. LR-MS: 400. 2 (M+Na⁺); HR-MS (ESI): C₁₈H₁₇N₃O₄F₂Na に対する計算値: 400. 1085, 実測値: 400. 1092.

20

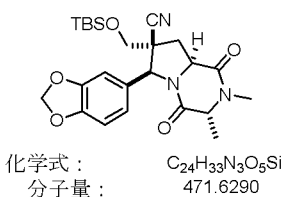
30

【0446】

Rac-(3R, 6S, 7R, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソルー5-イル)-7-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2, 3-ジメチルー1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジーン-7-カルボニトリル:

【化110】

40



【0447】

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ/ppm 6. 73 (1H, d, J=9. 0Hz), 6. 2-7. 0 (2H, br s), 5. 95 (2H, d, J=9. 0Hz), 5. 35 (1H, s), 4. 62 (1H, 1H, m), 3. 88 (1H, q, J=

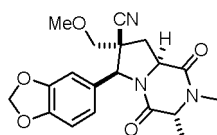
50

7. 5 Hz), 3. 29 (1H, d, J=9. 5 Hz), 3. 21 (1H, d, J=9. 5 Hz), 3. 05 (3H, s), 2. 58–2. 62 (1H, m), 2. 26 (1H, およそ t, J=12. 0 Hz), 1. 52 (3H, d, J=7. 5 Hz), 0. 88 (9H, s), 0. 01 (3H, s), –0. 02 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 166. 4 (C), 166. 2 (C), 148. 0 (2C), 128. 2 (C), 121. 7 (C), 108. 5 (CH), 101. 5 (CH₂), 66. 6 (CH), 63. 5 (CH₂), 61. 1 (CH), 57. 0 (CH), 49. 2 (C), 33. 1 (CH₂), 32. 1 (CH₃), 25. 7 (3CH₃), 18. 2 (C), 15. 4 (CH₃), –5. 6 (2CH₃), 2個の芳香族CHは見出されていない。IR (膜): ν/cm^{-1} 2930, 2884, 2857, 2240, 1678, 1490, 1448, 1402, 1245, 1105, 1039, 928, 840, 780, 732. LR-MS: 494. 3 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SiNa}$ に対する計算値: 494. 2087, 実測値: 494. 2068.

【0448】

Rac-(3R, 6S, 7R, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソルー5-イル)-7-(メトキシメチル)-2,3-ジメチルー1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化111】



化学式: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$
分子量: 371.3930

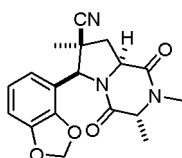
【0449】

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ/ppm 6. 78 (1H, d, J=8. 0 Hz), 6. 65 (1H, d, J=8. 0 Hz), 6. 59 (1H, s), 5. 95 (2H, s), 5. 03 (1H, s), 4. 36 (1H, dd, J=7. 0, 11. 0 Hz), 3. 88 (1H, q, J=7. 0 Hz), 3. 62 (2H, s), 3. 48 (3H, s), 3. 02 (3H, s), 2. 74 (1H, およそ t, J=11. 5 Hz), 2. 67 (1H, dd, J=7. 5, 14. 0 Hz), 1. 44 (3H, d, J=7. 0 Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 166. 7 (C), 166. 2 (C), 148. 3 (C), 148. 2 (C), 130. 8 (C), 120. 0 (CH), 118. 3 (C), 108. 8 (CH), 106. 4 (CH), 101. 5 (CH₂), 74. 8 (CH₂), 65. 4 (CH), 60. 8 (CH), 59. 8 (CH₃), 56. 8 (CH), 48. 7 (C), 33. 7 (CH₂), 32. 1 (CH₃), 15. 3 (CH₃).

【0450】

Rac-(3R, 6R, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソルー4-イル)-2,3,7-トリメチルー1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化112】



化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$
分子量: 341.3670

【0451】

10

20

30

40

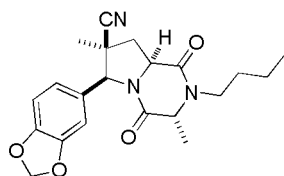
50

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO, 390 K) : δ/ppm 6.85 (2H, br s), 6.65 (1H, br s), 6.00 (1H, s), 5.92 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.67 (1H, dd, $J=6.5, 10.5\text{ Hz}$), 3.95 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.97 (3H, s), 2.58–2.67 (1H, m), 2.44–2.55 (1H, m), 1.72 (3H, s), 1.46 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, d_6 -DMSO, 390 K) : δ/ppm 166.8 (C), 166.6 (C), 147.9 (C), 145.0 (C), 122.1 (CH), 121.1 (C), 120.5 (CH), 108.7 (CH), 101.4 (CH_2), 65.6 (CH), 60.6 (CH), 56.4 (CH), 42.7 (C), 38.1 (CH_2), 31.8 (CH_3), 25.0 (CH_3), 15.6 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 3056, 2981, 2895, 2244, 1672, 1460, 1432, 1402, 1251, 1066, 928, 731. LR-MS : 342.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) ; HR-MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ に対する計算値 : 364.1273, 実測値 : 364.1267.

【0452】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサルー5-イル)-2-ブチル-3, 7-ジメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル :

【化113】



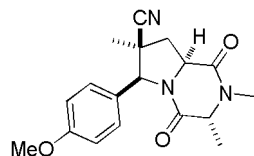
【0453】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 6.79 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.55 (1H, s), 5.96 (2H, s), 4.82 (1H, s), 4.38 (1H, dd, $J=6.5, 11.0\text{ Hz}$), 3.95 (1H, およそ q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.99 (1H, m), 2.81 (1H, およそ t, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.43 (1H, dd, $J=6.5, 13.5\text{ Hz}$), 1.60 (2H, m), 1.56 (3H, s), 1.45 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.38 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 167.2 (C), 166.3 (C), 148.6 (C), 148.4 (C), 131.1 (C), 120.0 (CH), 119.9 (C), 108.8 (CH), 106.4 (CH), 101.7 (CH_2), 69.7 (CH), 59.0 (CH), 56.5 (CH), 44.8 (C), 42.9 (CH_2), 36.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 25.4 (CH_3), 20.2 (CH_2), 16.2 (CH_3), 13.9 (CH_3). LR-MS : 406.2 $\text{M}+\text{Na}^+$; IR (膜) : ν/cm^{-1} 2982, 2917, 2244, 1671, 1491, 1447, 1246, 1037, 925, 721 ν/cm^{-1} . HR-MS (ESI) : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}$ に対する計算値 : 406.1713 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値 : 406.1730.

【0454】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル :

【化 1 1 4】



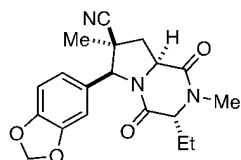
【0 4 5 5】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ / ppm 7.05 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.88 (1H, s), 4.39 (1H, dd, $J=6.5, 11.5\text{ Hz}$), 3.90 (1H, q, $J=7.5\text{ Hz}$) 10
 , 3.79 (3H, s), 3.05 (3H, s), 2.80 (1H, およそ t, $J=12.0\text{ Hz}$), 2.46 (1H, dd, $J=6.5, 8.5\text{ Hz}$), 1.70 (3H, s), 1.48 (3H, d, $J=7.5\text{ Hz}$) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ / ppm 166.6 (C), 166.2 (C), 159.9 (C), 128.9 (C), 127.2 (2CH), 119.9 (C), 114.4 (2CH), 69.3 (CH), 60.9 (CH), 56.1 (CH), 55.2 (CH₃), 42.6 (C), 36.6 (CH₂), 32.1 (CH₃), 25.1 (CH₃), 15.3 (CH₃)
 . IR (膜) : ν / cm^{-1} 2981, 2919, 2852, 2246, 1673, 1490, 1303, 1235, 1093, 756. HR-MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$ に対する計算値 : 350.1475 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値 : 350.14 20
 65.

【0 4 5 6】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)-3-エチル-2,7-ジメチル-1,4-ジオキサオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジンを7-カルボニトリル:

【化 1 1 5】



化学式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$
 正確な質量 : 355.1532
 分子量 : 355.3940

【0 4 5 7】

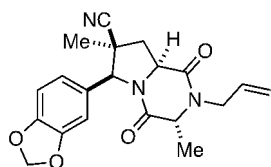
対応するピロリジンエステルおよび2-クロロブタノイルクロライドから、メチルアミンと60℃で一晩反応させることで調整した。ジア立体異性体の9:1混合物として単離した; 主要な異性体に関するNMRデータを報告する。 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=8.0, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (t, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.41 (dd, $J=8.0, 1.9\text{ Hz}$, 1H), 3.77 (dd, $J=7.5, 6.3\text{ Hz}$, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.76 (dd, $J=13.0, 11.7\text{ Hz}$, 1H), 2.45 (dd, $J=13.2, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.07 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C), 166.2 (C), 148.4 (C), 148.3 (C), 131.0 (C), 120.0 (CH), 119.9 (C), 108.8 (CH), 106.3 (CH), 101.6 (CH₂), 69.9 (CH), 66.8 (CH), 56.3 (CH), 42.7 (C), 37.0 (CH₂), 33.5 (CH₃), 25.4 (CH₃), 24.4 (CH₂), 10.6 (CH₃) ppm; IR (膜) ν / cm^{-1} 2929, 2245, 1672, 1491, 1446, 1402, 1246, 1 50
 50

038, 916, 821, 730 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ Na^+ に対する計算値 ($\text{M}+\text{Na}$) 378.1430, 実測値 378.1433.

【0458】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-2-アリル-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-3,7-ジメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化116】



化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$
 正確な質量: 367.1532
 分子量: 367.4050

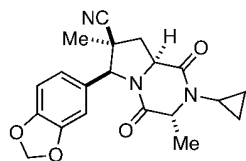
【0459】

ジケトピペラジンへの環化を、THF/ H_2O (1:1) 溶媒混合物中にて80℃で一晩実施した。 ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.80–6.78 (m, 1H), 6.63–6.61 (m, 1H), 6.56 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.98–5.96 (m, 2H), 5.81–5.74 (m, 1H), 5.27 (dd, $J=10.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J=17.0, 1.1$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.50 (ddt, $J=15.3, 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J=11.7, 6.7$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J=15.2, 6.8$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=13.3, 11.5$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=13.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.48 (d, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.0 (C), 166.1 (C), 148.4 (C), 148.3 (C), 131.8 (CH), 131.0 (C), 119.9 (CH), 119.3 (CH_2), 108.8 (CH), 106.3 (CH), 101.6 (CH_2), 69.6 (CH), 58.2 (CH), 56.3 (CH), 54.7 (C), 47.1 (CH_2), 42.8 (C), 36.7 (CH_2), 25.4 (CH_3), 16.0 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2924, 2853, 2244, 1674, 1505, 1448, 1427, 1294, 1246, 1184, 1101, 1038, 933, 859, 809, 735 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ Na^+ に対する計算値 ($\text{M}+\text{Na}$) 390.1430, 実測値 390.1438.

【0460】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2-シクロプロピル-3,7-ジメチル-1,4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化117】



化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$
 正確な質量: 367.1532
 分子量: 367.4050

【0461】

ジケトピペラジンへの環化を、80～100℃に2日間かけて加熱したTHF/ H_2O (1:1) 溶媒混合物中にて、シクロプロピルアミン (3.5 等量) を用いて実施した。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.76 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.38 (dd, $J=11.3$, 6.7 Hz, 1H), 3.98 (q, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 2.74–2.69 (m, 2H), 2.45 (dd, $J=13.3$, 6.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.09 (dq, $J=9.5$, 6.6 Hz, 1H), 0.88–0.83 (m, 1H), 0.79 (dq, $J=9.5$, 6.5 Hz, 1H), 0.58 (dq, $J=10.4$, 5.2 Hz, 1H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.2 (C), 167.2 (C), 148.3 (C), 148.2 (C), 130.9 (C), 119.9 (CH), 119.8 (CH), 108.7 (CH), 106.1 (CH), 101.5 (CH_2), 69.4 (CH), 59.8 (CH), 56.7 (CH), 42.7 (C), 36.7 (CH_2), 28.0 (CH), 25.2 (CH_3), 16.2 (CH_3), 8.7 (CH_2), 5.7 (CH_2) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2984, 1675, 1490, 1424, 1376, 1245, 1189, 1036, 932, 733 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ に対する計算値 ($M+\text{Na}$) 390.1430, 実測値 390.1433.

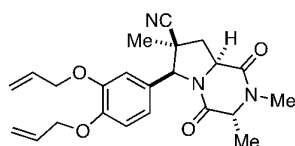
10

【0462】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(3, 4-ビス(アリルオキシ)フェニル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

20

【化118】



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$
 正確な質量: 409.2002
 分子量: 409.4860

【0463】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.86 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 1H), 6.65–6.63 (m, 2H), 6.09–6.01 (m, 2H), 5.39 (dd, $J=17.2\text{ Hz}$, 1.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, $J=17.3\text{ Hz}$, 1.2 Hz, 1H), 5.26 (およそ dt, $J=10.6$, 0.2 Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.60–4.57 (m, 4H), 4.37 (dd, $J=11.3$, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.78 (およそ t, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H), 2.44 (dd, $J=13.3$, 6.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.49 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.8 (C), 166.3 (C), 149.2 (C), 148.7 (C), 133.4 (CH), 133.4 (CH), 129.6 (C), 119.9 (C), 118.7 (CH), 117.9 (CH_2), 117.9 (CH_2), 113.9 (CH), 112.4 (CH), 70.2 (CH_2), 69.9 (CH_2), 69.5 (CH), 61.1 (CH), 56.2 (CH), 42.7 (C), 36.7 (CH_2), 32.3 (CH_3), 25.3 (CH_3), 15.4 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2983, 1672, 1515, 1451, 1426, 1306, 1259, 1224, 1206, 1139, 1017, 996, 924, 806, 732 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Na}^+$ に対する計算値 ($M+\text{Na}$) 432.1899, 実測値 432.1888.

30

40

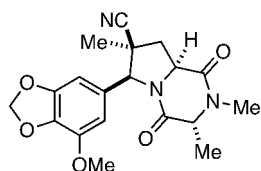
【0464】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(7-メトキシベンゾ[d][1, 3]ジオキソル-5-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロ

50

ロ [1, 2-a] ピラジニン-7-カルボニトリル:

【化119】



化学式: $C_{19}H_{21}N_3O_5$
 正確な質量: 371.1481
 分子量: 371.3930

10

【0465】

ジア立体異性体の8:1混合物として単離した; 主要な異性体に関するNMRデータを報告する。 ^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.34 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.81 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=11.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.92 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.78 (およそ t, $J=12.4$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.49 (d, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9 (C), 166.2 (C), 149.5 (C), 143.8 (C), 135.9 (C), 131.6 (C), 119.9 (C), 107.0 (CH), 102.0 (CH₂), 99.7 (CH), 69.8 (CH), 61.0 (CH), 56.8 (CH₃), 56.3 (CH), 42.8 (C), 36.8 (CH₂), 32.3 (CH₃), 25.4 (CH₃), 15.5 (CH₃) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2981, 1143, 1673, 1512, 1452, 1433, 1402, 1324, 1240, 1199, 1135, 1093, 1043, 927, 735 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $C_{19}H_{21}N_3O_5 Na^+$ に対する計算値 ($M+Na$) 394.1379, 実測値 394.1371.

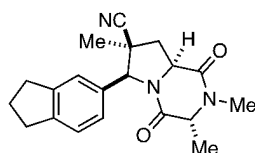
20

【0466】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジニン-7-カルボニトリル:

30

【化120】



化学式: $C_{20}H_{23}N_3O_2$
 正確な質量: 337.1790
 分子量: 337.4230

【0467】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.19 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.38 (dd, $J=11.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.91 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90-2.80 (m, 5H), 2.45 (dd, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 2.05 (およそ五重項, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.49 (d, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8 (C), 166.3 (C), 145.5 (C), 145.2 (C), 134.8 (C), 125.0 (CH), 123.9 (CH), 122.1 (CH), 120.1 (C), 70.1 (CH), 61.0 (CH), 56.3 (CH), 42.8 (C), 36.8 (CH₂), 33.0 (CH₂), 32.8

40

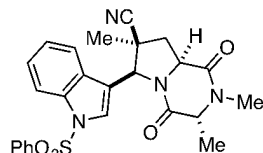
50

(CH₂), 32.2 (CH₃), 25.4 (CH₃), 25.4 (CH₂), 15.5 (CH₂) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 1940, 1673, 1431, 1402, 1306, 1239, 1062, 814, 733 cm^{-1} ; HRMS (ESI): C₂₀H₂₃N₃O₂Na⁺ に対する計算値 (M+Na) 360.1688, 実測値 360.1684.

【0468】

Rac (3R, 6S, 7S, 8aS) - 2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル) オクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-カルボニトリル:

【化121】



化学式: C₂₅H₂₄N₄O₄S
 正確な質量: 476.1518
 分子量: 476.5510

10

【0469】

ジア立体異性体の 7 : 1 混合物として単離した; 主要な異性体に関する NMR データを報告する。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.51 (およそ t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.31 (およそ t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (およそ t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 12.4, 6.3 Hz, 1H), 3.92 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.83 (およそ t, J = 11.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.49 (s, 3H) ppm; ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (C), 166.0 (C), 137.9 (C), 135.4 (C), 134.1 (CH), 129.5 (CH), 126.8 (CH), 125.6 (CH), 124.1 (CH), 123.9 (CH), 119.9 (CH), 119.6 (C), 119.5 (C), 119.4 (C), 114.1 (CH), 62.4 (CH), 60.9 (CH), 56.2 (CH), 42.2 (C), 38.1 (CH₂), 32.3 (CH₃), 25.1 (CH₃), 15.7 (CH₃) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2982, 1675, 1448, 1367, 1307, 1175, 1124, 1095, 977, 748, 725 cm^{-1} ; HRMS (ESI): C₂₅H₂₄N₄O₄SNa⁺ に対する計算値 (M+Na) 499.1416, 実測値 499.1412.

【0470】

置換プロリジンエステルおよび保護 α -アミノ酸からジケトピペラジンを形成する代替的な手段

【0471】

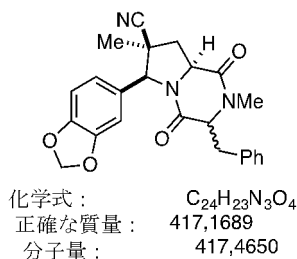
Rac - (3R, 6S, 7S, 8aS) - 6-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソルー 5-イル) - 3-ベンジル-2, 7-ジメチル-1, 4-ジオキソオクタヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-カルボニトリル:

20

30

40

【化 1 2 2】



【0 4 7 2】

脱水 CH_2Cl_2 (2 mL) 中N-Boc-フェニルアラニンの溶液 (263 mg、1.00 mmol、1.5 等量) に0℃で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL、0.66 mmol、1 等量) およびBOPCl (253 mg、1.00 mmol、1.5 等量) を添加し、反応を室温まで1時間かけて温めた。0℃まで冷却した後、さらなるN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.3 mmol、2 等量) を添加し、続いて対応する CH_2Cl_2 (1.3 mL) 中ピロリジンエステル (200 mg、0.66 mmol、1 等量) の溶液を滴加した。反応を室温まで一晩温め、その後TLC分析は出発物質の完全変換を示した。抽出後処理 (CH_2Cl_2 /水) の後、粗生成物を、ヘキサン/エチルアセテート (1:1) を溶離剤として用いてシリカゲルプラグを通じてろ過し、揮発物を真空中で除去した。粗アシル化ピロリジンエステルを脱水 CH_2Cl_2 (2.1 mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した。トリフルオロ酢酸 (0.8 mL) を添加し、反応を室温まで3時間かけて温め、揮発性を減圧下において除去した。得られた残留物を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.46 mL、2.65 mmol、4 等量) を含有するi-BuOH/トルエン (18 mL) の4:1混合物中に溶解した。バイアルをテフロンキャップで密封し、100℃まで一晩加熱した。抽出後処理 (CH_2Cl_2 /水) および濃縮の後、2つのジアステレオ異性DKPをシリカゲルクロマトグラフィによって分離した (溶離剤: ヘキサン/EtOAc 1:3)。

【0 4 7 3】

ジア立体異性体Aに関するNMRデータ: ^1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38–7.35 (m, 3H), 7.26–7.25 (m, 2H), 7.00 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.29 (およそq, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J=13.9$, 4.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, $J=13.9$, 4.4 Hz, 1H), 2.64 (dd, $J=11.9$, 6.2 Hz, 1H), 2.44 (およそt, $J=12.5$ Hz, 1H), 2.05 (dd, $J=13.0$, 6.3 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H) ppm. ジア立体異性体Bに関するNMRデータ: ^1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37–7.34 (m, 2H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.22–7.19 (m, 2H), 6.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=8.8$, 1.7 Hz, 1H), 6.60 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.69 (幅広s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.40 (dd, $J=11.3$, 6.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J=10.2$, 4.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=14.7$, 3.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, $J=11.5$, 4.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=10.3$, 4.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, $J=13.4$, 6.8 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H) ppm.

【0 4 7 4】

DKP生成物をどちらも、別々の反応槽中で以下の手順によって個々にメチル化した: アセトン (2.8 mL) 中DKP中間体 (91 mg、0.23 mmol、1 等量) に、 K_2CO_3 (620 mg、4.5 mmol、20 等量) およびMeI (1.4 mL、23 mmol、10 等量) を添加し、反応を室温まで1時間かけて温めた。0℃まで冷却した後、さらなるN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL、1.3 mmol、2 等量) を添加し、続いて対応する CH_2Cl_2 (1.3 mL) 中ピロリジンエステル (200 mg、0.66 mmol、1 等量) の溶液を滴加した。反応を室温まで一晩温め、その後TLC分析は出発物質の完全変換を示した。抽出後処理 (CH_2Cl_2 /水) の後、粗生成物を、ヘキサン/エチルアセテート (1:1) を溶離剤として用いてシリカゲルプラグを通じてろ過し、揮発物を真空中で除去した。粗アシル化ピロリジンエステルを脱水 CH_2Cl_2 (2.1 mL) 中に溶解し、0℃まで冷却した。トリフルオロ酢酸 (0.8 mL) を添加し、反応を室温まで3時間かけて温め、揮発性を減圧下において除去した。得られた残留物を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.46 mL、2.65 mmol、4 等量) を含有するi-BuOH/トルエン (18 mL) の4:1混合物中に溶解した。バイアルをテフロンキャップで密封し、100℃まで一晩加熱した。抽出後処理 (CH_2Cl_2 /水) および濃縮の後、2つのジアステレオ異性DKPをシリカゲルクロマトグラフィによって分離した (溶離剤: ヘキサン/EtOAc 1:3)。

mol、100等量)を添加し、反応を2時間室温で光を当てずに撹拌した。抽出後処理(CH₂Cl₂/水)の後、各ジア立体異性体のDKPを非晶質固体として得た。

【0475】

ジア立体異性体A：¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.31(m, 3H), 7.18-7.13(m, 2H), 6.77(d, J=7.8Hz, 1H), 6.59(d, J=7.8Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 5.95(s, 2H), 4.65(s, 1H), 4.18(t, J=4.1Hz, 1H), 3.28(dd, J=14.1, 3.9Hz, 1H), 3.14-3.10(m, 4H), 2.40-2.39(m, 2H), 2.04-2.01(m, 1H), 1.26(s, 3H) ppm; ¹³C-NMR(126MHz, CDCl₃) δ 166.5(C), 165.5(C), 148.3(C), 148.2(C), 135.4(C), 131.1(C), 129.9(CH), 129.2(CH), 128.1(CH), 120.0(C), 119.9(CH), 108.8(CH), 106.1(CH), 101.5(CH₂), 69.5(CH), 66.4(CH), 55.4(CH), 42.3(C), 36.8(CH₂), 36.4(CH₂), 32.4(CH₃), 24.8(CH₃) ppm; IR(膜) ν/cm⁻¹ 2934, 2247, 1673, 1505, 1491, 1446, 1403, 1304, 1247, 1102, 1053 cm⁻¹; HRMS(ESI): C₂₄H₂₃N₃O₄Na⁺に対する計算値(M+Na) 440.1586, 実測値 440.1580. ジア立体異性体B：¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.19(m, 3H), 7.14-7.11(m, 2H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.55(d, J=8.4Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.99-5.96(m, 2H), 4.82(s, 1H), 4.43(t, J=5.2Hz, 1H), 4.37(dd, J=11.3, 6.8Hz, 1H), 3.48(dd, J=16.0, 5.6Hz, 1H), 3.42(dd, J=16.0, 5.5Hz, 1H), 3.04(s, 3H), 2.81(dd, J=13.1, 11.5Hz, 1H), 2.46(dd, J=13.4, 6.6Hz, 1H), 1.66(s, 3H) ppm; ¹³C-NMR(126MHz, CDCl₃) δ 168.1(C), 165.8(C), 148.3(2xC), 136.5(C), 130.8(C), 129.0(CH), 128.8(CH), 127.1(CH), 120.1(C), 120.0(CH), 108.8(CH), 106.7(CH), 101.2(CH₂), 69.8(CH), 61.3(CH), 57.4(CH), 42.8(C), 37.0(CH₂), 33.5(CH₂), 30.9(CH₃), 25.6(CH₃) ppm; IR(膜) ν/cm⁻¹ 1675, 1504, 1491, 1448, 1390, 1306, 1244, 1039, 912, 733, 700 cm⁻¹; HRMS(ESI): C₂₄H₂₃N₃O₄Na⁺に対する計算値(M+Na) 440.1586, 実測値 440.1577.

【0476】

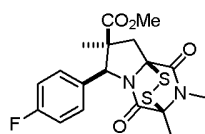
実施例4

エピジチオジケトピペラジンを合成する一般的な手順

【0477】

メチルRac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-フルオロフェニル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボキシレート:

【化123】



化学式: C₁₈H₁₉FN₂O₄S₂
正確な質量: 410.0770

【0478】

脱水THF（5 mL）中元素状硫黄（32 mg、1.0 mmol）の懸濁液に、NaHMD S（0.25 mL、THF中2 M）の溶液を室温で添加した。1分後、ジケトピペラジン（35 mg、0.1 mmol、2 mL THF）の溶液を添加し、続いて第2の一定分量のNaHMD S（0.25 mL、THF中2 M）をその後2分以内に添加した。得られた橙褐色の溶液を30分間室温で攪拌し、0℃まで冷却し、NH₄Cl水溶液を添加することでクエンチした。抽出後処理（CH₂Cl₂/水）、および溶媒を蒸発させた後、黄色の残留物を得た。この残留物をMeOH/THF（5 mL）の混合物中に再度溶解し、これにNaBH₄（350 mg、1 mmol）を少しずつ0℃で添加した。30分間の攪拌の後、この混合物をNH₄Cl水溶液でクエンチし、抽出（CH₂Cl₂/水）し、抽出物をNa₂SO₄上で乾燥した。溶媒を蒸発させた後、黄色の残留物を得て、続いてこれをEtOAc（10 mL）中に溶解した。水中KI₃（0.5 M、2 mL）の溶液を添加し、二相系を室温で15分間攪拌し、その後3 mLの飽和Na₂S₂O₃水溶液を添加して、淡黄色のEtOAc層を得た。有機層の水抽出および蒸発で黄色の油を得て、これを分取TLC（Et₂O/CH₂Cl₂）で精製して表題化合物を黄色の油として得た。

10

【0479】

¹H-NMR（500 MHz, CDCl₃）：δ/ppm 7.41（2H, m）, 7.03（2H, t, J=9.0 Hz）, 5.09（1H, s）, 3.36（3H, s）, 3.34（1H, d, J=14.5 Hz）, 3.25（1H, d, J=14.5 Hz）, 3.11（3H, s）, 1.97（3H, s）, 1.55（3H, s）；¹³C-NMR（125 MHz, CDCl₃）：δ/ppm 171.89（C）, 166.2（C）, 163.1（C）, 162.6（C, d, J=250 Hz）, 131.8（C）, 129.4（2CH, d, J=8 Hz）, 115.5（2CH, d, J=22 Hz）, 74.6（C）, 73.4（C）, 72.4（CH）, 55.1（C）, 52.3（CH₃）, 38.9（CH₂）, 27.8（CH₃）, 25.5（CH₃）, 18.4（CH₃）。IR（膜）：ν/cm⁻¹ 2951, 1736, 1692, 1606, 1511, 1255, 1228, 1161, 1129, 848, 733。LR-MS：432.85（M+Na⁺）；HR-MS（ESI）：C₁₈H₁₉N₂O₄FS₂Naに対する計算値：433.0668, 実測値：433.0660。

20

【0480】

30

実施例5

エピジチオジケトピペラジンを合成する代替的な単純化一般的手順

【0481】

Rac-（3S, 6S, 7S, 8aS）-6-（ベンゾ[d][1,3]ジオキサロ-5-イル）-3-エチル-2,7-ジメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル：

【0482】

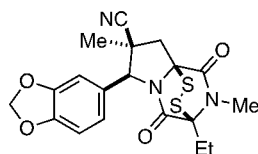
脱水THF（3.4 mL）中S₈（83 mg、0.32 mmol）の懸濁液に、NaHMD S（1.7 mL、0.93 mmol、3.3等量、トルエン中0.56 M）の溶液を室温で40秒かけて添加した。1分後、ジケトピペラジン（2.6 mL THF中、100 mg、0.28 mmol）の溶液を滴加し、続いて第2の一定分量のNaHMD S（1.1 mL、0.62 mmol、2.2等量、トルエン中0.56 M）をその後30～40秒以内に添加した。得られた橙黄色の溶液を50分間室温で攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液を添加することでクエンチした。抽出後処理（CH₂Cl₂/水）および溶媒の蒸発の後、黄褐色の非結晶残留物を得た。この残留物を2.2 gのSiO₂上で蒸発させ、12 gのSiO₂を含有するフィルターフリットの上に配置した。このSiO₂プラグを150 mLのヘキサンで洗浄することで、HMD S関連物質の大部分を除去する。続く150 mLのMeCNでの洗浄により、硫化生成物をエピジスルフィド生成物およびエピトリスルフィド生成物の混合物（エピジ：エピトリは通常約9：1）として溶離する。これらの生成物を分取TLC（2～4% EtOAc/CH₂Cl₂）によって分離した。所望のエ

40

50

ピジスルフィド生成物 (R_f 約 0.3) をオフホワイトの固体 (純度約 95%) として、真空中で揮発物を除去した後に単離した。

【化 1 2 4】



化学式: $C_{19}H_{19}N_3O_4S_2$
 正確な質量: 417.0817
 分子量: 417.4980

10

【0 4 8 3】

^1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (s, 1H), 6.84 (およそ s, 2H), 5.99 (およそ m, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.28 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6 (C), 161.0 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 127.5 (C), 120.8 (CH), 120.4 (C), 108.6 (CH), 107.3 (CH), 101.6 (CH_2), 78.0 (C), 73.5 (C), 72.6 (CH), 44.5 (C), 42.9 (CH_2), 28.8 (CH_3), 25.4 (CH_2), 24.9 (CH_3), 9.9 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2917, 1685, 1558, 1506, 1491, 1357, 1249, 1001, 928 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $C_{19}H_{19}N_3O_4S_2Na^+$ に対する計算値 ($M+Na$) 440.0715, 実測値 440.0718.

20

【0 4 8 4】

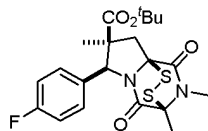
濃縮過程の最後に、MeOH (1~2 mL) および CH_2Cl_2 (1~2 mL) を添加し、次いで真空中にて再度除去することで、無色の散剤の形成を促進することができる。他の場合には、エピジスルフィド生成物およびエピトリスルフィド生成物をカラムクロマトグラフィによって、シリカゲル上にて CH_2Cl_2 と EtOAc との混合物を溶離剤として用いて分離することができる。一般的に、上に記載の 2 つの手順を用いてエピジチオジケトピペラジン生成物を調製することができる。

30

【0 4 8 5】

tert-ブチル Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-フルオロフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボキシレート:

【化 1 2 5】



化学式: $C_{21}H_{25}FN_2O_4S_2$
 正確な質量: 452.1240

40

【0 4 8 6】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 7.52-7.55 (2H, m), 7.09 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 5.04 (1H, s), 3.36 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.31 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.14 (3H, s), 1.99 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.17 (9H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 170.4 (C), 166.3 (C), 163.0 (C), 161.7 (C, d, $J=247$ Hz), 132.3 (C)

50

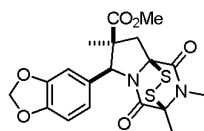
, 130.4 (2CH, d, $J=8\text{ Hz}$), 115.5 (2CH, d, $J=22\text{ Hz}$), 82.2 (C), 74.4 (C), 73.5 (C), 72.2 (CH), 55.0 (C), 39.4 (CH_2), 27.8 (CH_3), 27.5 (3 CH_3), 26.6 (CH_3), 18.3 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2977, 2935, 1693, 1511, 1367, 1310, 1229, 1132, 847. LR-MS: 475.1 ($\text{M}+\text{Na}$); HR-MS (ESI): $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{FS}_2\text{Na}$ に対する計算値: 475.1137, 実測値: 475.1132.

【0487】

メチルRac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボキシレート:

10

【化126】



化学式: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$
正確な質量: 436.0763

【0488】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ/ppm 6.98 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 5.96 (2H, s), 5.03 (1H, s), 3.42 (3H, s), 3.34 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 3.22 (1H, d, $J=14.0\text{ Hz}$), 3.10 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.52 (3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ/ppm 171.6 (C), 166.3 (C), 163.1 (C), 147.9 (C), 147.6 (C), 129.6 (C), 121.3 (CH), 108.2 (CH), 108.0 (CH), 101.3 (CH_2), 74.6 (C), 73.4 (C), 72.9 (CH), 55.1 (C), 52.3 (CH_3), 38.8 (CH_2), 27.8 (CH_3), 25.4 (CH_3), 18.4 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2953, 1736, 1692, 1490, 1447, 1356, 1250, 1038. LR-MS: 459.2 $\text{M}+\text{Na}^+$; HR-MS (ESI): $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値: 459.0660, 実測値: 459.0652.

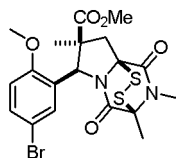
20

30

【0489】

メチルRac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボキシレート:

【化127】



化学式: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}_2$
正確な質量: 500.0075

40

【0490】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ/ppm 7.54 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 5.52 (1H, s), 3.78 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.26 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.21 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.09 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.52 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CD

50

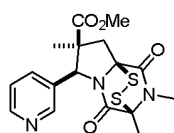
CDCl_3) : δ/ppm 171.7 (C), 166.3 (C), 162.8 (C), 155.5 (C), 132.1 (CH), 130.9 (CH), 126.9 (C), 113.2 (C), 111.8 (CH), 74.8 (C), 73.3 (C), 67.2 (CH), 55.7 (CH_3), 54.4 (C), 52.2 (CH_3), 40.6 (CH_2), 27.8 (CH_3), 25.0 (CH_3), 18.4 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2939, 1734, 1692, 1489, 1356, 1253, 1129, 1028, 914. LR-MS : 523.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$) ; HR-MS (ESI) : $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{BrNa}$ に対する計算値 : 522.9973 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値 : 522.9972.

【0491】

10

メチル Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-(ピリジン-3-イル)ヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボキシレート :

【化128】



化学式 : $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
正確な質量 : 393.0817

20

【0492】

4 : 1 のジア立体異性体の混合物として単離し、主要な異性体に関するデータを報告する。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 8.63 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.54 (1H, dd, $J=2.0, 5.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.27-7.30 (1H, m), 5.10 (1H, s), 3.36-3.39 (3H, s), 3.25-3.34 (2H, m), 3.10 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.57 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 171.4 (C), 166.2 (C), 163.1 (C), 149.8 (CH), 149.2 (CH), 135.1 (CH), 131.8 (C), 123.5 (CH), 74.6 (C), 73.4 (C), 70.5 (CH), 55.1 (C), 52.5 (CH_3), 39.1 (CH_2), 27.8 (CH_3), 25.5 (CH_3), 18.3 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2927, 1735, 1690, 1354, 1309, 1261, 1129, 916. LR-MS : 416.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$) ; HR-MS (ESI) : $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 416.0715 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 実測値 : 416.0715.

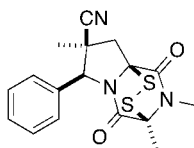
30

【0493】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS, 9S)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-フェニルヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル :

【化129】

40



化学式 : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$
正確な質量 : 359.0762

【0494】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 7.46-7.38 (5H, m), 4.91 (1H, s), 3.32 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.09 (

50

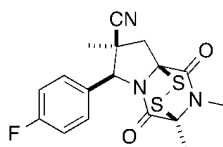
3 H, s), 3.00 (1 H, d, $J=14.9$ Hz), 1.94 (3 H, s), 1.69 (3 H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 165.7 (C), 162.2 (C), 133.8 (C), 129.6 (CH), 129.1 (2 CH), 126.9 (2 CH), 120.2 (C), 73.4 (C), 72.5 (CH), 44.5 (C), 43.0 (CH_2) 29.8 (C), 27.9 (CH_3), 24.9 (CH_3), 18.2 (CH_3); IR (膜): ν/cm^{-1} 2917, 2849, 2361, 2341, 2241, 1705, 1680; LR-MS: 382.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値: 382.0660, 実測値: 382.0671.

【0495】

10

Rac (3 S, 6 S, 7 S, 8 a S, 9 S) - 6 - (4-フルオロフェニル) - 2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6 H-3, 8 a-エピジチオピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-カルボニトリル:

【化130】



化学式: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$
正確な質量: 377.0668

20

【0496】

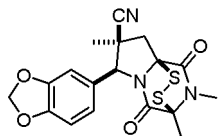
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ/ppm 7.37 (2 H, dd, $J=5.4, 8.4$ Hz), 7.13 (2 H, t, $J=8.7$ Hz), 4.89 (1 H, s), 3.31 (1 H, d, $J=14.7$ Hz), 3.08 (3 H, s), 2.99 (1 H, d, $J=15.0$ Hz), 1.94 (3 H, s), 1.68 (3 H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 165.6 (C), 163.4 (C, d, $J=24.7$ Hz), 162.2 (C), 129.6 (C, d, $J=3$ Hz), 128.8 (2 CH, d, $J=8$ Hz), 120.2 (C), 116.2 (2 CH, d, $J=22$ Hz), 73.52 (C), 73.46 (C), 71.9 (CH), 44.5 (C), 42.9 (CH_2), 27.9 (CH_3), 24.7 (CH_3), 18.2 (CH_3); IR (膜): ν/cm^{-1} 2991, 2356, 2239, 1706, 1682, 1512; LR-MS: 400.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ に対する計算値: 400.0566, 実測値: 400.0582.

30

【0497】

Rac - (3 S, 6 S, 7 S, 8 a S) - 6 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル-5-イル) - 2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6 H-3, 8 a-エピジチオピロロ [1, 2-a] ピラジン-7-カルボニトリル:

【化131】



化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
正確な質量: 403.0660

40

【0498】

主要なETP立体異性体。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ/ppm 6.96 (1 H, s), 6.91 (2 H, およそ s), 6.06 (2 H, s), 4.89 (1 H, s), 3.36 (1 H, d, $J=14.5$ Hz), 3.14 (3 H, s), 3.06 (1 H, d, $J=14.5$ Hz), 2.00 (3 H, s), 1.73 (3 H, s)

50

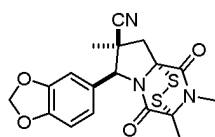
; ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ /ppm 165.6 (C), 162.1 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 127.5 (C), 120.7 (CH), 120.3 (C), 108.6 (CH), 107.2 (CH), 101.6 (CH_2), 73.4 (C), 73.3 (C), 72.4 (CH), 44.4 (C), 42.8 (CH_2), 27.8 (CH_3), 24.8 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2984, 2902, 2250, 1688, 1491, 1446, 1358, 1250, 1038, 731. LR-MS: 426.1 $\text{M}+\text{Na}^+$; HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値: 426.0558, 実測値: 426.0555. この生成物の構造および相対配置を単結晶X線解析によって確認した。

10

【0499】

Rac-(3R, 6S, 7S, 8aR)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化132】



化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
正確な質量: 403.0660

20

【0500】

主要なETP立体異性体。 ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ /ppm 6.80 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.55 (1H, s), 5.99 (2H, s), 5.03 (1H, s), 3.80 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s), 2.51 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 1.99 (3H, s), 1.94 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ /ppm 165.3 (C), 162.4 (C), 148.6 (C), 148.5 (C), 129.4 (C), 120.1 (CH), 119.6 (C), 108.9 (CH), 106.3 (CH), 101.6 (CH_2), 73.8 (C), 73.7 (C), 71.6 (CH), 43.8 (C), 42.3 (CH_2), 27.9 (CH_3), 27.2 (CH_3), 18.3 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2988, 2940, 2900, 2249, 1694, 1504, 1448, 1355, 1248, 1111, 1038, 912, 731. LR-MS: 426.0 $\text{M}+\text{Na}^+$; HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値: 426.0558, 実測値: 426.0553.

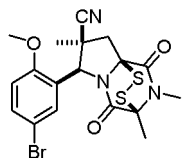
30

【0501】

Rac-(3S, 6R, 7S, 8aS)-6-(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

40

【化133】



化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}_2$
正確な質量: 466.9973

【0502】

50

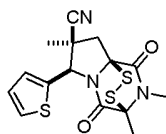
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 7.50 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.49 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.45 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.10 (3H, s), 2.91 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 1.98 (3H, s), 1.65 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 165.7 (C), 162.7 (C), 155.8 (C), 133.2 (CH), 129.9 (CH), 120.0 (C), 113.4 (C), 112.5 (CH), 73.7 (C), 73.3 (C), 65.5 (CH), 55.6 (CH_3), 43.5 (C), 41.9 (CH_2), 27.9 (CH_3), 25.7 (CH_3), 18.3 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2937, 2359, 1692, 1488, 1359, 1252, 729. LR-MS : 490.0 ($\text{M}+\text{Na}$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{BrS}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 489.9871, 実測値 : 489.9862.

10

【0503】

Rac-(3S, 6R, 7S, 8aS)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-(チオフエン-2-イル)ヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化134】



化学式 : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$
正確な質量 : 365.0326

20

【0504】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 7.36 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.30 (1H, br. s), 7.07 (1H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 5.30 (1H, s), 3.43 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.00-3.15 (4H, m), 1.96 (3H, s), 1.66 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 165.5 (C), 162.2 (C), 136.2 (C), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.8 (CH), 119.6 (C), 73.4 (C), 72.9 (C), 67.3 (CH), 44.3 (C), 42.0 (CH_2), 27.9 (CH_3), 25.2 (CH_3), 18.2 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2917, 2361, 1699, 1403, 1360, 1251, 1068, 848. LR-MS : 388.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3\text{Na}$ に対する計算値 : 388.0224, 実測値 : 388.0221.

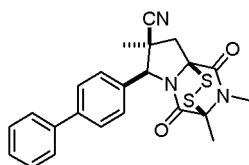
30

【0505】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

40

【化135】



化学式 : $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$
正確な質量 : 435.1075

【0506】

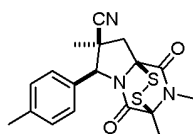
50

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ/ppm 7.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.66 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45–7.53 (4H, m), 7.41 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 5.02 (1H, s), 3.41 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.16 (3H, s), 3.09 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 2.02 (3H, s), 1.78 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ/ppm 165.6 (C), 162.2 (C), 142.3 (C), 140.4 (C), 132.6 (C), 128.8 (2CH), 127.7 (2CH), 127.6 (2CH), 127.2 (CH+2CH), 120.2 (C), 73.5 (C), 73.4 (C), 72.2 (CH), 44.4 (C), 42.9 (CH_2), 27.8 (CH_3), 24.8 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2935, 2250, 1689, 1488, 1448, 1414, 1358, 1252, 910. LR-MS : 458.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 458.0973, 実測値 : 458.0972.

【0507】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-(p-トリル)ヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化136】



化学式 : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$
正確な質量 : 373.0919

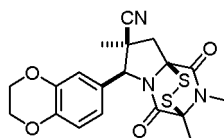
【0508】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : δ/ppm 7.28–7.35 (4H, m), 4.94 (1H, s), 3.37 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.14 (3H, s), 3.06 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 2.43 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.74 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) : δ/ppm 165.7 (C), 162.1 (C), 139.3 (C), 130.7 (C), 129.7 (2CH), 126.7 (2CH), 120.3 (C), 73.5 (C), 73.3 (C), 72.4 (CH), 44.5 (C), 42.9 (CH_2), 27.8 (CH_3), 24.7 (CH_3), 21.4 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2990, 2921, 2245, 1685, 1516, 1358, 1253, 816. LR-MS : 396.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 396.0816, 実測値 : 396.0800. この生成物の構造および相対配置を単結晶X線解析によって確認した。

【0509】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ダイオキシシン-6-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化137】



化学式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
正確な質量 : 417.0817

【0510】

10

20

30

40

50

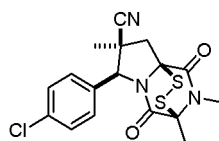
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 6.90–7.00 (3H, m), 4.88 (1H, s), 4.32 (4H, m), 3.36 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.14 (3H, s), 3.05 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 2.00 (3H, s), 1.72 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 165.7 (C), 162.2 (C), 144.4 (C), 143.7 (C), 126.9 (C), 120.2 (C), 119.9 (CH), 117.9 (CH), 115.9 (CH), 73.4 (C), 73.3 (C), 72.0 (CH), 64.3 (2 CH_2), 44.4 (C), 42.7 (CH_2), 27.8 (CH_3), 24.9 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2984, 2938, 2251, 1690, 1592, 1509, 1360, 1288, 1260, 1067, 912. LR-MS : 439.9 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 440.0715, 実測値 : 440.0728.

10

【0511】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-クロロフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化138】



化学式 : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$
 正確な質量 : 393.0372

20

【0512】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 7.42 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.87 (1H, s), 3.32 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.08 (3H, s), 2.99 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 1.94 (3H, s), 1.68 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 165.5 (C), 162.1 (C), 135.5 (C), 132.2 (C), 129.3 (2CH), 128.2 (2CH), 120.0 (C), 73.5 (C), 73.4 (C), 71.8 (CH), 44.3 (C), 42.9 (CH_2), 27.8 (CH_3), 24.7 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2992, 2941, 2246, 1690, 1493, 1359, 1255, 1090, 825. LR-MS : 416.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 416.0270, 実測値 : 416.0261.

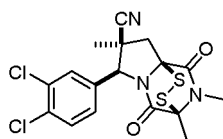
30

【0513】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(3,4-ジクロロフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

40

【化139】



化学式 : $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$
 正確な質量 : 426.9983

【0514】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 7.53 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.8

50

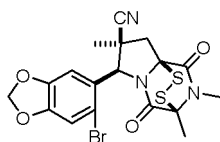
5 (1H, s), 3.33 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.09 (3H, s), 3.00 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 1.95 (3H, s), 1.70 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 165.4 (C), 162.0 (C), 133.9 (2C), 133.2 (C), 131.2 (CH), 129.0 (CH), 126.2 (CH), 119.8 (C), 73.4 (2C), 71.2 (CH), 44.2 (C), 42.9 (CH_2), 27.9 (CH_3), 24.8 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2936, 2250, 1696, 1472, 1359, 1252, 1136, 1031, 912, 730. LR-MS: 449.9 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値: 449.9880, 実測値: 449.9853.

10

【0515】

Rac-(3S, 6R, 7S, 8aS)-6-(6-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化140】



化学式: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}_2$
正確な質量: 480.9766

20

【0516】

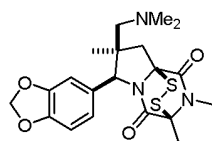
^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ/ppm 7.07 (1H, s), 7.05 (1H, s), 6.02 (2H, s), 5.22 (1H, s), 3.41 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.08 (3H, s), 2.98 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 1.95 (3H, s), 1.75 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ/ppm 165.5 (C), 162.2 (C), 149.1 (C), 148.3 (C), 126.8 (C), 120.0 (C), 114.4 (C), 113.2 (CH), 108.0 (CH), 102.3 (CH_2), 73.6 (C), 73.3 (C), 71.0 (CH), 44.2 (C), 42.8 (CH_2), 27.8 (CH_3), 25.5 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 3043, 2986, 2913, 2243, 1694, 1504, 1480, 1355, 1242, 1118, 1037, 931, 734. LR-MS: 504.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{BrS}_2\text{Na}$ に対する計算値: 503.9663, 実測値: 503.9647.

30

【0517】

Rac-(3S, 6S, 7R, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-7-(ジメチルアミノ)メチル-2,3,7-トリメチル-テトラヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4-ジオン:

【化141】



化学式: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
正確な質量: 435.1286

40

【0518】

ニトリルの従来の $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ 還元、得られた1級アミンのエシュバイラー・クラークジメチル化、および硫化によって、rac-(3R, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,

50

4-ジオキソ-オクタヒドロピロロ [1, 2-a] -ピラジシン-7-カルボニトリルから調製した。

【0519】

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 6.91 (1H, s), 6.76–6.83 (2H, m), 5.97 (2H, s), 4.77 (1H, s), 3.18 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 3.07 (3H, s), 2.55 (1H, d, $J=14.5\text{ Hz}$), 2.15 (6H, s), 1.97 (2H, s), 1.94 (3H, s), 1.27 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 166.6 (C), 163.1 (C), 148.0 (C), 147.3 (C), 130.0 (C), 121.3 (CH), 108.4 (CH), 108.1 (CH), 101.3 (CH₂), 74.9 (C), 74.2 (CH), 73.5 (C), 66.1 (CH₂), 8.2 (2CH₃), 47.8 (C), 41.8 (CH₂), 27.7 (CH₃), 26.5 (CH₃), 18.4 (CH₃). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2940, 2821, 2770, 1690, 1490, 1445, 1379, 1353, 1249, 1104, 1038, 932, 734. LR-MS : 458.2 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 458.1184, 実測値 : 458.1185.

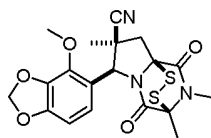
10

【0520】

Rac-(3S, 6R, 7S, 8aS)-6-(4-メトキシベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル-5-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ [1, 2-a] ピラジシン-7-カルボニトリル :

20

【化142】



化学式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$
分子量 : 433.4970

【0521】

30

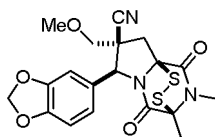
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 6.52–6.62 (2H, m), 6.01 (2H, s), 4.84 (1H, s), 3.89 (3H, s), 3.31 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 3.09 (3H, s), 3.01 (1H, d, $J=15.0\text{ Hz}$), 1.96 (3H, s), 1.68 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) : δ/ppm 165.5 (C), 162.0 (C), 149.2 (C), 143.8 (C), 136.0 (C), 128.1 (C), 120.2 (C), 106.1 (CH), 102.1 (CH₂), 101.2 (CH), 73.6 (C), 73.5 (C), 72.4 (CH), 56.6 (CH₃), 44.5 (C), 42.7 (CH₂), 27.9 (CH₃), 25.1 (CH₃), 18.2 (CH₃). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2940, 2902, 2241, 1696, 1636, 1513, 1453, 1358, 1250, 1201, 1130, 1093, 1044, 874, 734. LR-MS : 456.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$); HR-MS (ESI) : $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値 : 456.0664, 実測値 : 456.0653.

40

【0522】

Rac-(3S, 6S, 7R, 8aS)-6-(ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル-5-イル)-7-(メトキシメチル)-2, 3-ジメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ [1, 2-a] ピラジシン-7-カルボニトリル :

【化 1 4 3】



化学式： $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$
分子量：433.4970

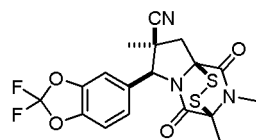
【0 5 2 3】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 6.91 (1H, s), 6.80–6.88 (2H, m), 5.99 (2H, s), 5.26 (1H, s), 3.61 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 3.58 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.54 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 3.47 (3H, s), 3.08 (3H, s), 2.88 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 1.94 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 165.5 (C), 162.0 (C), 148.4 (C), 148.3 (C), 128.0 (C), 120.9 (CH), 118.4 (C), 108.7 (CH), 107.4 (CH), 101.5 (CH_2), 73.8 (C), 73.5 (C), 73.0 (CH_2), 67.2 (CH), 59.7 (CH_3), 49.6 (C), 38.5 (CH_2), 27.8 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2993, 2928, 2898, 2250, 1693, 1497, 1491, 1447, 1358, 1250, 1118, 1038, 914, 731. LR-MS: 456.0 $M+Na^+$; HR-MS (ESI): $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2Na$ に対する計算値: 456.0664, 実測値: 456.0650.

【0 5 2 4】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジシン-7-カルボニトリル:

【化 1 4 4】



化学式： $C_{18}H_{15}F_2N_3O_4S_2$
分子量：439.4518

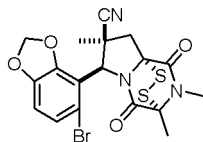
【0 5 2 5】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 7.09–7.15 (3H, m), 4.89 (1H, s), 3.33 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.00 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 1.95 (3H, s), 1.69 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 165.4 (C), 162.1 (C), 144.4 (C), 144.2 (C), 131.7 (C, t, $J=25.5$ Hz), 130.0 (C), 122.6 (CH), 119.9 (C), 109.8 (CH), 108.3 (CH), 77.3 (C), 73.4 (C), 72.0 (CH), 44.4 (C), 42.9 (CH_2), 27.9 (CH_3), 24.8 (CH_3), 18.1 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2986, 2942, 2253, 1697, 1501, 1450, 1358, 1240, 1154, 1034, 903, 731. LR-MS: 462.0 $M+Na^+$; HR-MS (ESI): $C_{18}H_{15}N_3O_4F_2S_2Na$ に対する計算値: 462.0370, 実測値: 462.0377.

【0 5 2 6】

Rac-(3R, 6R, 7S, 8aR)-6-(5-ブロモベンゾ[d][1,3]ジオキソル-4-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジシン-7-カルボニトリル:

【化 1 4 5】



化学式： $C_{18}H_{16}BrN_3O_4S_2$
分子量：482.3670

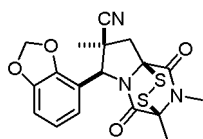
【0 5 2 7】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ /ppm 7.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 5.90 (1H, s), 5.80 (1H, s), 5.65 (1H, s), 3.88 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 3.06 (3H, s), 2.57 (1H, d, $J=15.5$ Hz), 2.12 (3H, s), 1.95 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) : δ /ppm 165.5 (C), 161.6 (C), 147.6 (C), 145.1 (C), 126.4 (CH), 119.6 (C), 117.7 (C), 114.9 (C), 110.5 (CH), 102.1 (CH_2), 74.6 (C), 73.7 (C), 68.5 (CH), 44.3 (CH_2), 43.1 (C), 27.6 (CH_3), 27.5 (CH_3), 18.3 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2986, 2880, 2250, 1695, 1457, 1357, 1242, 1059, 1035, 932, 731. LR-MS : 503.9 $M+Na^+$; HR-MS (ESI) : $C_{18}H_{16}N_3O_4S_2BrNa$ に対する計算値 : 503.9663, 実測値 : 503.9655. この生成物の構造および相対配置を単結晶 X 線解析によって確認した。

【0 5 2 8】

Rac-(3S, 6R, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-4-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化 1 4 6】



化学式： $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$
分子量：403.4710

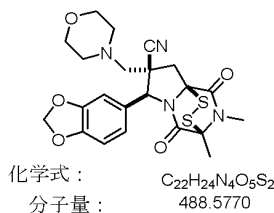
【0 5 2 9】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ /ppm 6.80-6.96 (3H, m), 6.02 (1H, s), 6.00 (1H, s), 5.22 (1H, s), 3.35 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 3.08 (3H, s), 2.98 (1H, d, $J=15.0$ Hz), 1.95 (3H, s), 1.70 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$) : δ /ppm 165.6 (C), 162.2 (C), 147.6 (C), 145.2 (C), 122.3 (CH), 120.1 (C), 119.5 (CH), 115.7 (C), 109.5 (CH), 101.3 (CH_2), 73.6 (C), 73.3 (C), 66.2 (CH), 44.1 (C), 42.7 (CH_2), 27.8 (CH_3), 25.1 (CH_3), 18.2 (CH_3). IR (膜) : ν/cm^{-1} 2991, 2905, 2241, 1697, 1462, 1357, 1249, 1063, 1029, 931, 731. LR-MS : 426.0 $M+Na^+$; HR-MS (ESI) : $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2Na$ に対する計算値 : 426.0558, 実測値 : 426.0552. この生成物の構造および相対配置を単結晶 X 線解析によって確認した。

【0 5 3 0】

Rac-(3S, 6S, 7R, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2,3-ジメチル-7-(モルホリノメチル)-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジンを7-カルボニトリル:

【化147】



10

【0531】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 6.96 (1H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 5.99 (2H, s), 5.17 (1H, s), 3.65–3.74 (4H, m), 3.56 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 3.04 (3H, s), 2.92 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 2.70–2.80 (2H, m), 2.60–2.75 (4H, m), 1.94 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 165.6 (C), 162.2 (C), 148.4 (C), 148.3 (C), 128.2 (C), 121.1 (CH), 119.7 (C), 108.7 (CH), 107.6 (CH), 101.5 (CH_2), 73.7 (C), 73.5 (C), 68.7 (CH), 67.1 (2 CH_2), 63.4 (CH_2), 55.3 (2 CH_2), 49.6 (C), 39.5 (CH_2), 27.9 (CH_3), 18.2 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2958, 2855, 2816, 2248, 1688, 1491, 1447, 1356, 1260, 1116, 1037, 914, 864, 730. LR-MS: 511.1 M + Na^+ ; HR-MS (ESI): $C_{22}H_{24}N_4O_5S_2Na$ に対する計算値: 511.1086, 実測値: 511.1068.

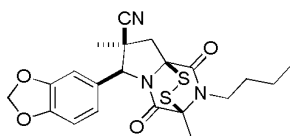
20

【0532】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2-ブチル-3,7-ジメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-1H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジンを7-カルボニトリル:

30

【化148】



【0533】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 6.88 (1H, s), 6.82 (2H, およそ s), 5.99 (2H, s), 4.81 (1H, s), 3.78, (1H, m), 3.30 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 2.99 (1H, d, $J=14.5$ Hz), 1.98 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.62 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J=7.2$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ /ppm 165.2 (C), 162.4 (C), 148.7 (C), 148.4 (C), 127.7 (C), 120.8 (CH), 120.5 (C), 108.7 (CH), 107.4 (CH), 101.7 (CH_2), 73.8 (C), 73.0 (C), 72.5 (CH), 44.6 (C), 43.3 (CH_2), 43.0 (CH_2), 29.9 (CH_2), 25.0 (CH_3), 24.8 (CH_2), 20.4 (CH_2), 17.8 (CH_3), 14.0 (CH_3). IR (膜): ν/cm^{-1} 2984, 2902, 2250, 1688, 1491, 1446, 1358, 1250, 1038, 731. HR-MS (ESI): $C_{21}H_{23}N_3O_4S_2Na$ に対する計算値

40

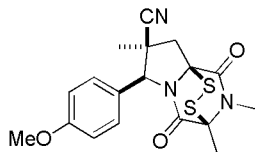
50

: 468.1022, 実測値: 468.1018.

【0534】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(4-メトキシフェニル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-1H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジシン-7-カルボニトリル:

【化149】



10

【0535】

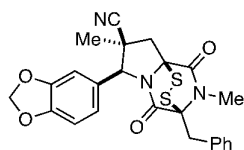
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ/ppm 7.30 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.85 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.28 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 2.99 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 1.94 (3H, s), 1.66 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ/ppm 165.0 (C), 162.3 (C), 159.9 (C), 128.7 (C), 127.3 (2CH), 117.8 (C), 114.7 (2CH), 73.6 (C), 73.4 (C), 72.0 (CH), 55.2 (CH₃), 44.2 (C), 42.7 (CH₂), 27.7 (CH₃), 24.8 (CH₃), 18.0 (CH₃). IR (膜): ν/cm^{-1} 2988, 2940, 2246, 1690, 1493, 1359, 1255, 1093, 756. HR-MS (ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2\text{Na}$ に対する計算値: 412.0760, 実測値: 412.0753.

20

【0536】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-3-ベンジル-2,7-ジメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジシン-7-カルボニトリル:

【化150】



化学式: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
 正確な質量: 479.0973
 分子量: 479.5690

30

【0537】

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.31 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.82-6.81 (m, 2H), 5.99-5.98 (m, 2H), 4.90 (s, 1H), 3.82 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 3.32 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 1.70 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C), 161.4 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 133.6 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (C), 120.8 (CH), 120.3 (C), 108.7 (CH), 107.4 (CH), 101.6 (CH₂), 77.8 (C), 73.5 (C), 72.7 (CH), 44.5 (C), 42.9 (CH₂), 36.6 (CH₂), 29.4 (CH₃), 25.0 (CH₃) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2917, 1695, 1491, 1447, 1357, 1249, 1190, 1037, 931, 817 cm^{-1} ; HRMS (ESI)

40

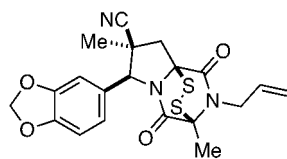
50

: $C_{24}H_{21}N_3O_4S_2Na^+$ に対する計算値 ($M+Na$) 502.0871, 実測値 502.0867.

【0538】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-2-アリル-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-3,7-ジメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化151】



化学式: $C_{20}H_{19}N_3O_4S_2$
 正確な質量: 429.0817
 分子量: 429.5090

10

【0539】

^1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 6.88 (s, 1H), 6.84 (およそ s, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.89-5.82 (m, 1H), 5.28 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.02 (dd, $J=16.2, 5.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126MHz, $CDCl_3$) δ 165.1 (C), 162.2 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 131.5 (CH), 127.6 (C), 120.7 (CH), 120.4 (C), 118.4 (CH_2), 108.6 (CH), 107.2 (CH), 101.6 (CH_2), 73.6 (C), 73.1 (C), 72.4 (CH), 45.2 (CH_2), 44.5 (C), 42.9 (CH_2), 24.8 (CH_3), 17.5 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 1688, 1491, 1446, 1359, 1249, 1191, 1103, 1038, 929 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $C_{20}H_{19}N_3O_4S_2Na^+$ に対する計算値 ($M+Na$) 452.0715, 実測値 452.0719.

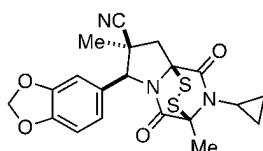
20

30

【0540】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(ベンゾ[d][1,3]ジオキソル-5-イル)-2-シクロプロピル-3,7-ジメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化152】



化学式: $C_{20}H_{19}N_3O_4S_2$
 正確な質量: 429.0817
 分子量: 429.5090

40

【0541】

^1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 6.87 (s, 1H), 6.84-6.81 (およそ s, 2H), 5.99 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.27 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 1H)

50

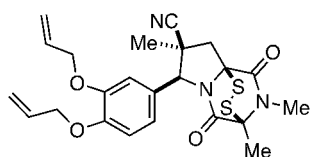
ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.7 (C), 162.3 (C), 148.6 (C), 148.3 (C), 127.6 (C), 120.7 (CH), 120.4 (C), 108.6 (CH), 107.2 (CH), 101.6 (CH_2), 74.4 (C), 74.1 (C), 72.4 (CH), 44.5 (C), 42.9 (CH_2), 25.8 (CH), 24.8 (CH_3), 17.8 (CH_3), 8.2 (CH_2), 7.7 (CH_2) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 1696, 1491, 1446, 1348, 1248, 1189, 1037, 930, 735 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$ に対する計算値 ($\text{M}+\text{Na}$) 452.0715, 実測値 452.0702.

【0542】

10

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(3, 4-ビス(アリルオキシ)フェニル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ [1, 2-a] ピラジシン-7-カルボニトリル:

【化153】



化学式: $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$
 正確な質量: 471.1286
 分子量: 471.5900

20

【0543】

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.11-6.03 (m, 2H), 5.45-5.38 (m, 2H), 5.29-5.24 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.63-4.60 (m, 4H), 3.31 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.6 (C), 162.2 (C), 149.3 (C), 148.8 (C), 133.4 (CH), 133.3 (CH), 126.5 (C), 120.3 (CH), 119.8, 117.9 (CH_2), 117.8 (CH_2), 113.7 (CH), 112.2 (CH), 73.8 (C), 73.6 (C), 72.4 (C), 70.0 (CH_2), 69.9 (CH_2), 44.5 (C), 42.8 (CH_2), 27.9 (CH_3), 25.1 (CH_3), 18.3 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 1695, 1607, 1593, 1516, 1424, 1380, 1360, 1262, 1218, 1141, 996, 919, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$ に対する計算値 ($\text{M}+\text{Na}$) 494.1184, 実測値 494.1188.

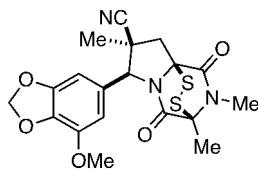
30

【0544】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(7-メトキシベンゾ [d] [1, 3] ジオキソル-5-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ [1, 2-a] ピラジシン-7-カルボニトリル:

40

【化 1 5 4】



化学式: $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2$
 正確な質量: 433.0766
 分子量: 433.4970

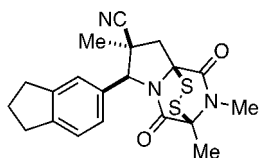
【0 5 4 5】

^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.60 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.00 (m, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.67 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (C), 162.1 (C), 149.3 (C), 143.9 (C), 136.1 (C), 128.2 (C), 120.2 (C), 106.5 (CH), 102.0 (CH_2), 101.3 (CH), 73.7 (C), 73.6 (C), 72.5 (CH_2), 56.7 (CH_3), 44.5 (C), 42.8 (CH_2), 27.9 (CH_3), 25.2 (CH_3), 18.2 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2984, 2250, 1696, 1637, 1512, 1453, 1358, 1246, 1201, 1129, 1093, 1044, 913, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $C_{19}H_{19}N_3O_5S_2Na^+$ に対する計算値 (M+Na) 456.0664, 実測値 456.0648.

【0 5 4 6】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,3,7-トリメチル-1,4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3,8a-エピジチオピロロ[1,2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化 1 5 5】



化学式: $C_{20}H_{21}N_3O_2S_2$
 正確な質量: 399.1075
 分子量: 399.5270

【0 5 4 7】

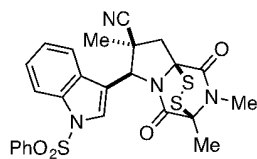
^1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.30 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.00 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 4H), 2.08 (およそ五重項, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.67 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.8 (C), 162.2 (C), 145.8 (C), 145.0 (C), 131.5 (C), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 122.9 (CH), 120.5 (C), 73.6 (C), 73.4 (C), 72.8 (CH), 44.6 (C), 43.0 (CH_2), 33.0 (CH_2), 32.8 (CH_2), 27.9 (CH_3), 25.4 (CH_2), 24.8 (CH_3), 18.2 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2941, 2251, 1696, 1440, 1359, 1254, 1202, 1145, 1112, 1067, 1030, 911, 731 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $C_{20}H_{21}N_3O_2S_2Na^+$ に対する

計算値 (M+N a) 422.0973, 実測値 422.0965.

【0548】

Rac-(3S, 6S, 7S, 8aS)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソ-6-(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリル:

【化156】



化学式: $C_{25}H_{22}N_4O_4S_3$
 正確な質量: 538.0803
 分子量: 538.6550

10

【0549】

^1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 3H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.43 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.70 (s, 3H) ppm; ^{13}C -NMR (126MHz, $CDCl_3$) δ 165.5 (C), 162.0 (C), 137.8 (C), 135.3 (C), 134.2 (CH), 129.4 (CH), 128.9 (C), 127.1 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 123.8 (CH), 120.1 (C), 119.5 (CH), 116.6 (C), 114.1 (CH), 73.6 (C), 73.3 (C), 64.2 (CH), 43.8 (C), 42.8 (CH_2), 28.0 (CH_3), 25.2 (CH_3), 18.3 (CH_3) ppm; IR (膜) ν/cm^{-1} 2360, 1696, 1447, 1361, 1214, 1176, 1120, 1095, 974, 747, 725, 684 cm^{-1} ; HRMS (ESI): $C_{25}H_{22}N_4O_4S_3Na^+$ に対する計算値 (M+N a) 561.0701, 実測値 561.0703.

20

30

【0550】

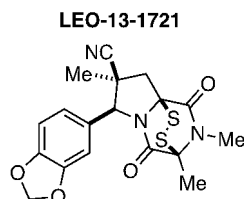
実施例6

ETP生成物のエナンチオマーの分離。

【0551】

(3S, 6S, 7S, 8aS)-および(3R, 6R, 7R, 8aR)-6-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキソル-5-イル)-2, 3, 7-トリメチル-1, 4-ジオキソヘキサヒドロ-6H-3, 8a-エピジチオピロロ[1, 2-a]ピラジン-7-カルボニトリルの単離

【化157】

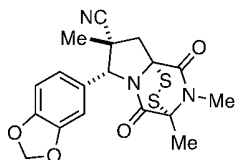


化学式: $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$
 正確な質量: 403.0660
 分子量: 403.4710

40

【化 1 5 8】

LEO-13-1722



化学式： $C_{18}H_{17}N_3O_4S_2$
 正確な質量： 403,0660
 分子量： 403,4710

【0 5 5 2】

10

2つのエナンチオマーを、分取キラルHPLC（固定相：CHIRALPAK IA（250×50mm i. d.、5ミクロン）、移動相：試薬アルコール100%）、流速2.5mL/分）によって分離した。鏡像体過剰率を、分析キラルHPLC（固定相CHIRALPAK IA-3（50×4.6mm i. d.、3ミクロン）、移動相：試薬アルコール100%、流速1mL/分、254nm）の方法によって決定した：（3S, 6S, 7S, 8aS）-エナンチオマー： $t_{ret} = 1.40$ 分；（3R, 6R, 7R, 8aR）-エナンチオマー： $t_{ret} = 2.11$ 分。

【0 5 5 3】

絶対配置を、CDデータ（図36）および存在する前例[Carmack, M.; Neubert, L. A. J. Am. Chem. Soc. 1967, 89, 7134-7136. Hauser, D.; Weber, H. P.; Siggg, H. P. Helv. Chim. Acta 1970, 53, 1061-1073. Minato, H.; Matsumoto, M.; Katayama, T. J. Chem. Soc. D. 1971, 44-45. Nagarajan, R.; Woody, R. W. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 7212-7222. Woody, R. W. Tetrahedron 1973, 29, 1273-1283]に基づいて割り当てた。

20

【0 5 5 4】

実施例7

細胞培養：HT1080、293T細胞および膵がん細胞株Panc1、BxPC3、SU. 86. 86を、ATCC（ヴァージニア州マナッサス）から入手した。Panc1、HT1080および293T細胞を、10%熱失活FBS（Gemini Bio-products、カリフォルニア州ウェストサクラメント）で補ったDMEM培地（Mediatech、ヴァージニア州マナッサス）中で維持した。BxPC3およびSU. 86. 86細胞を、10%熱失活FBSで補ったRPMI-1640培地（Mediatech）中で維持した。

30

【0 5 5 5】

MTSアッセイ：Panc1、BxPC3、またはSU. 86. 86細胞を96ウェルプレートに7500細胞/ウェルの密度で播種し、その後ETP69またはDMSO媒体対照の量を次第に増やして処理した。処理後48時間の細胞をMTS基質（Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay、Promega、ウィスコンシン州マディソン）と共に、製造業者の指示にしたがってインキュベートした。吸光度を490nmにて96ウェルプレートリーダー（Synergy 4、BioTek）を用いて測定し、データをDMSO処理細胞の吸光度対して正規化した。IC₅₀値を、GraphPad Prism's 非線形回帰関数を用いて決定した。図11、21～25を参照のこと。

40

【0 5 5 6】

レンチウイルスベクター生産：293T細胞を、10cm培養皿毎に4×10⁶個の細胞密度で播いた。細胞を、リン酸カルシウム共沈殿によって、20μlのpPACKプラスミド混合（SBI、カリフォルニア州マウンテンビュー）および15μgのpLKO. 1-SUV39H1 shRNA（TRCN0000275322、Sigma、ミ

50

ズーリ州セントルイス)、またはp L K O . 1 非サイレンシング s h R N A (S i g m a) のいずれかで同時形質移入した。培地を新鮮培地で6時間後に交換した。上澄みを形質移入の24時間および48時間後に収集した。ウイルス価を決定するために、 10^5 個のH T 1 0 8 0 細胞を6ウェルプレートに播種し、様々な希釈度のベクターにて $4\mu\text{g}$ のポリブレン/ ml (S i g m a 、ミズーリ州セントルイス) の存在下において形質導入した。培地を48時間後に、ピューロマイシン (S i g m a) を有する新鮮培地と共に $1.5\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で交換した。ピューロマイシン抵抗性コロニーを形質導入の10日間後に計測した。膵がん細胞 (P a n c 1 、 B x P C 3 、および S U . 8 6 . 8 6) をウイルスベクターで0.5のM O I にて形質導入した。形質導入細胞をピューロマイシン (B x P C 3 および S U . 8 6 . 8 6 に対して $1.5\mu\text{g}/\text{ml}$; P a n c 1 に対して $2\mu\text{g}/\text{ml}$) で選択した。図24~26を参照のこと。

10

【0557】

Q P C R : 全RNAを細胞からR N e a s y キット (Q i a g e n) を用いて単離した。T e t r o c D N A キット (B i o l i n e) および S e n s i F a s t P r o b e キット (B i o l i n e) 使用して、製造者による手順書に従い全RNAの逆転写および増幅を行った。P r o b e F i n d e r ソフトウェア (R o c h e A p p l i e d S c i e n c e) を使用して、S U V 3 9 H 1 、 p 5 3 、およびG A P D H のプライマーセットを設計し、各々のプローブをU n i v e r s a l P r o b e L i b r a r y (R o c h e A p p l i e d S c i e n c e) から選択した。プローブ第13および以下のプライマーをS U V 3 9 H 1 アッセイに使用した: $5' \text{gtcatggagtagctgggagag}$ および $5' \text{cctgacggtcgtagatctgg}$ 。プローブ第21および以下のプライマーをp 5 3 アッセイに使用した: $5' \text{tagtggtggtggtgccctatg}$ および $5' \text{cacatgtagttgtagtggtggtg}$ 。プローブ第60および以下のプライマーをG A P D H アッセイに使用した: $5' \text{agccacatcgctcagacac}$ および $5' \text{gcccaatacgaccaaatacc}$ 。全ての試料を3重で分析を行った。増幅をB i o - R a d C F X 9 6 T o u c h M u l t i p l e - C o l o r R e a l - t i m e P C R D e t e c t i o n S y s t e m 上で実施した。データをG A P D H 発現に対して正規化し、相対発現レベルを $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法を用いて算出した。

20

【0558】

老化アッセイ: P a n c 1 細胞を、1つのウェルにつき 3×10^4 個の細胞密度で24ウェルプレートに播種した。次いで、細胞を100nMのE T P 6 9 または0.3% D M S O (媒体対照) で処理した。S U V 3 9 H 1 s h R N A または非標的 (N T) 対照 s h R N A を発現する、P a n c - 1 および S U . 8 6 . 8 6 細胞もまた、24ウェルプレートに、各々 3×10^4 細胞/ウェルおよび 5×10^4 細胞/ウェルの密度で播種した。5日後、細胞をP B S で洗浄し、3%ホルムアルデヒド/P B S で固定し、 37°C で一晩、新たに調製した染色液 (40mMのクエン酸/ナトリウムホスフェート中、 $1\text{mg}/\text{ml}$ の5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリルb-D-ガラクトシド、pH6.0、5mMのフェリシアン化カリウム、5mMのフェリシアン化カリウム、150mMのN a C l 、2mMのM g C l ₂) で染色した。青色の染色は老化関連βガラクトシダーゼ活性を示す。写真を、10倍または20倍の対物レンズで明視野照明下において、N i k o n E c l i p s e T S 1 0 0 倒立顕微鏡上に固定したI N F I N I T Y 2 デジタルC C D カメラ (L u m e n e r a 、カナダ) で撮影した。図29~31を参照のこと。

30

40

【0559】

遊走 (「創傷治癒」) アッセイ: S U V 3 9 H 1 s h R N A または非標的 (N T) 対照 s h R N A を発現する、P a n c 1 、 B x P C 3 、および S U . 8 6 . 8 6 膵がん細胞を6ウェルプレートにて成長させた。コンフルエンスに到達した際、細胞単層をピペットの先端で引っ掻いて、均一な「創傷」を作った。次いで、細胞を剥離領域中に遊走させた。写真を、10倍の対物レンズで明視野照明下において、0時間および24時間の時点でN i k o n E c l i p s e T S 1 0 0 倒立顕微鏡上に固定したI N F I N I T Y 2 デ

50

デジタルCCDカメラ（Lumenera、カナダ）を使用して撮影した。図32を参照のこと。

【0560】

実施例8

FLT3阻害試験：生体外キナーゼアッセイを、組み換え型FLT3タンパク質でHot Spot プロトコル（Reaction Biology Corp、ペンシルヴァニア州マルヴァーン）を用いて実施した。簡潔には、タンパク質、新たに調製した基質、および ^{33}P -ATP（比放射能 $0.01\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ 、最終）を、反応緩衝液（ 20mM HEPES、 $\text{pH}7.5$ 、 10mM MgCl_2 、 1mM EGTA、 0.02% Brij 35、 $0.02\text{mg}/\text{ml}$ BSA、 0.1mM Na_3VO_4 、 2mM DTT）中で対照としてのDMSOまたはETP69のSエナンチオマーの存在下において混合した。混合物を120分間室温で反応させた。試料をP81イオン交換紙上に移動し、フィルターを 0.75% リン酸で広範に洗浄した。放射能をモニターした。

【0561】

ウェスタンブロット解析を特異抗体で実施した。簡潔に、ヒトA2058黒色腫細胞、DU145前立腺がん細胞、A549非小細胞肺癌細胞、およびSKOV3卵巣がん細胞を、ETP69で処理した。全細胞溶解液（ $40\mu\text{g}$ ）またはヒストン抽出物（ $10\mu\text{g}$ ）を、SDS-PAGEによって分離した。ヒストンH3およびヒストンH3（トリメチルK9）に対する一次特異抗体を、PBS（ $\text{pH}7.5$ ）中において 0.1% （ v/v ）Tween-20および 5% （ w/v ）BSAとともに、穏やかに攪拌しながら 4°C で一晩インキュベートした。他の特異抗体を、PBS（ $\text{pH}7.5$ ）中にて 5% （ w/v ）脱脂乳および 0.1% （ v/v ）Tween-20とともに、 4°C で一晩希釈した。西洋わさびペルオキシダーゼ複合二次抗体を、PBS（ $\text{pH}7.5$ ）中にて 5% （ w/v ）脱脂乳および 0.1% （ v/v ）Tween-20とともに、室温で1時間インキュベートした。陽性免疫反応タンパク質を、ECLシステム（Pierce、イリノイ州ロックフォード）を用いて検出した。

【0562】

生体外のヒストンメチルトランスフェラーゼ（HMT）、DNAメチルトランスフェラーゼ（DNMT）、およびヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）アッセイについて、ヒト組換えHMT、DNMT、およびHATタンパク質を、ヒストンH3、ヒストンH4、ヌクレオソーム、またはコアヒストンを含む反応緩衝液（ 50mM Tris-HCl（ $\text{pH}8.5$ ）、 5mM MgCl_2 、 50mM NaCl、 1mM DTT、 1mM PMSF、 1% DMSO）中において、基質と混合した。媒体対照としてラセミETP69、Sエナンチオマー、またはDMSOを、混合物中にてプレインキュベートした。次に、HMTおよびDNMTアッセイについて、 1mM の ^3H -SAMを反応開始のために混合物へ添加し、 ^3H -SAM+ヒストンL-リジンからSAH+ヒストンN⁶-[メチル- ^3H]-L-リジンへの変換を、小型放射性リガンドフィルター結合プラットフォームで監視した。 $\text{p}300$ HATアッセイについて、アセチル- ^3H -アセチルコエンザイムAからコエンザイムAへの変換が観察された。反応を 30°C で実施した。 IC_{50} 値を、ExcelおよびGraphPad Prismソフトウェアを用いて決定した。

【0563】

肺がん、黒色腫、および卵巣がんの生体内異種移植手順（図15～18を参照のこと）：ヒトA2058黒色腫細胞（ 3×10^6 ）を無血清RPMI1640培地中に再懸濁し、5～6週齢胸腺欠損雌ヌードマウス（NCI）の側腹部へ皮下注射した。触知可能な腫瘍の大きさがおよそ 100mm^3 に到達したとき、マウスを2つの群（媒体=5、処置=5）に分けた。その後、ETP69を、腹腔内（IP）注射で媒体（ 10% DMSO+ 0.5% Tween 20+ 89.5% 生理食塩水）と共に $20\text{mg}/\text{kg}$ 、13日の間1日1回投与した。腫瘍体積を、式 $1/2 a \times b^2$ によって算出した。式中aは長径であり、bは短径である。腫瘍体積は腫瘍重量と相関する。集団差の統計的有意性を、スチューデ

10

20

30

40

50

ント t 検定を用いて両側の分布で分析した。0.05未満のP値を、統計学的に有意であるとみなした。

【0564】

ヒトA549非小肺がん細胞 (5×10^6) を無血清DMEM培地およびMatrigel (比率1:1) 中に再懸濁し、5~6週齢胸腺欠損雌ヌードマウスNOD/SCID/IL-2rg(ko) (NSG) の側腹部へ皮下注射した。触知可能な腫瘍の大きさがおおよそ 50 mm^3 に到達したとき、マウスを2つの群 (媒体=10、処置=10) に分けた。次いで、ETP69を 10 mg/kg で媒体 (10% DMSO + 30% Solurol + 60% 生理食塩水) と共に、31日の間1日1回経口投与した。腫用量を、式 $1/2 a \times b^2$ によって算出した。式中aは長径であり、bは短径である。腫瘍体積は腫瘍重量と相関する。集団差の統計的有意性を、スチューデント t 検定を用いて両側の分布で分析した。0.05未満のP値を、統計学的に有意であるとみなした。

10

【0565】

FLT-ITD変異を有するヒトMV4-11急性骨髄白血病 (AML) がん細胞 (5×10^6) を、無血清RPMI 1640培地およびMatrigel (比率1:1) 中に再懸濁し、5~6週齢胸腺欠損雌ヌードマウスNOD/SCID/IL-2rg(ko) (NSG) の側腹部へ皮下注射した。触知可能な腫瘍の大きさがおおよそ 50 mm^3 に到達したとき、マウスを3つの群 (媒体=9、 5 mg/kg 用量の群=8、 10 mg/kg の群=8) に分けた。次いで、Sエナンチオマーを、 5 mg/kg または 10 mg/kg で媒体 (10% DMSO + 30% Solurol + 60% 生理食塩水) と共に、20日の間1日1回経口投与した。腫用量を、式 $1/2 a \times b^2$ によって算出した。式中aは長径であり、bは短径である。腫瘍体積は腫瘍重量と相関する。集団差の統計的有意性を、スチューデント t 検定を用いて両側の分布で分析した。0.05未満のP値を、統計学的に有意であるとみなした。

20

【0566】

ヒトSKOV3がん細胞 (4×10^6) を無血清マッコイ培地およびMatrigel (比率1:1) 中に再懸濁し、5~6週齢胸腺欠損雌ヌードマウスNOD/SCID/IL-2rg(ko) (NSG) の側腹部へ皮下注射した。触知可能な腫瘍の大きさがおおよそ 50 mm^3 に到達したとき、マウスを2つの群 (媒体=9、処理=9) に分けた。次いで、ETP69を、IP注射にて媒体 (5% DMSO + 15% Solurol + 80% H_2O) と共に 2.5 mg/kg 、18日の間1日1回投与した。腫用量を、式 $1/2 a \times b^2$ によって算出した。式中aは長径であり、bは短径である。腫瘍体積は腫瘍重量と相関する。集団差の統計的有意性を、スチューデント t 検定を用いて両側の分布で分析した。0.05未満のP値は、統計学的に有意であるとみなした。

30

【0567】

DNMT阻害剤およびマルチキナーゼ阻害剤と組み合わせた、ETP誘導体を伴う細胞試験アッセイ (図12~14を参照のこと) : MTSアッセイを、ETP69と、DNMT阻害剤またはマルチキナーゼ阻害剤との組み合わせ試験のための細胞生存率について実施した。ヒトSKOV3卵巣がん細胞およびA549非小がん細胞を96ウェルプレート ($5000/\text{ウェル}$) に播種し、 37°C で一晩、5% CO_2 中にてインキュベートし、ETP69と、アザシチジン、デシタビン、またはソラフェニブとへ48間曝露した。ジメチルスルホキシド (DMSO) を媒体対照として使用した。生細胞数をそのホルマザン色素へのテトラゾリウム変換によって決定し、吸光度を 490 nm にて自動ELISAプレートリーダーを用いて計測した。各実験は4重で実施した。

40

【0568】

p16、p53、p21waf1、およびp27の誘導 (図8および9) : ウェスタンブロット分析を特異抗体を用いて実施した。簡潔に、ヒトA2058黒色腫細胞、DU145前立腺がん細胞、A549非小細胞肺がん細胞、およびSKOV3卵巣がん細胞を、ETP69で処理した。全細胞溶解液 ($40 \mu\text{g}$) をSDS-PAGEによって分離した。p53、p21^{WAF1}、p27 (Kip1)、p16、およびアクチンに対する一次

50

特異抗体を、5% (w/v) 脱脂乳および0.1% (v/v) Tween-20を有するPBS (pH 7.5) 中に、4℃で一晩希釈した。西洋わさびペルオキシダーゼ複合二次抗体を、5% (w/v) 脱脂乳および0.1% (v/v) Tween-20とともにPBS (pH 7.5) 中にて1時間、室温でインキュベートした。陽性免疫反応性タンパク質を、ECLシステム (Pierce、イリノイ州ロックフォード) を用いて検出した。

【0569】

アポトーシス決定 (図11) : 膜の統合性の減少に基づくヒトSKOV3卵巣がん細胞のアポトーシスアッセイを、Annexin V-FITCを用いて実施した。簡潔に、細胞を6ウェルプレート中に播種し、37℃で一晩、5% (v/v) CO₂ 中にてインキュベートし、ETP69へ用量依存的様式にて48時間曝露した。DMSOを媒体対照として使用した。細胞を、FACScanフローサイトメーターを使用して分析して、蛍光を定量した。アポトーシス細胞はV-FITC陽性であると定義した。各実験は4重で実施した。

10

【0570】

卵巣がん細胞株、肝臓がん細胞株、膵臓がん細胞株、CMLがん細胞株、AMLがん細胞株に対するIC₅₀の決定 (例えば、図4、6、21~25、34を参照のこと) : MTSアッセイを細胞生存率に関して実施した。SKOV3卵巣がん細胞、Huh-7肝細胞がん細胞、MIA-PaCa2膵がん細胞、KCL-22 CML細胞、T315I変異KCL-22 CML細胞、MOLM-13 AML細胞、およびMV4-11 AML細胞を、96ウェルプレート (固形腫瘍について5000細胞/ウェル、血腫について10000細胞/ウェル) 中に播種し、37℃で一晩、5% CO₂ 中にてインキュベートし、ラセミETP69またはSエナンチオマーへ用量依存的様式で48時間曝露した。ジメチルスルホキシド (DMSO) を媒体対照として使用した。生細胞数をそのホルマザン色素へのテトラゾリウム変換によって決定し、吸光度を490 nmにて自動ELISAプレートリーダーを用いて測定した。各実験は4重で実施した。

20

【0571】

実施例9

ETP類似体の活性

調製したETPが0.1~5超μMの範囲の異なるIC₅₀値を示すことが判明した。一般的に、初期に組み込まれた芳香環は観測された活性にはあまり影響を及ぼしていないようである；しかしながら、異なるエステルではなく、ニトリル基の存在がむしろそのような化合物の作用強度を有意に増強する。したがって、ETP69を、単量体のETP天然物と二量体のETP天然物 (約0.6および0.07 μM) との間に入るIC₅₀を有する有力なリード構造として特定した。

30

【0572】

ETP69をいくつかのトランスフェラーゼについてスクリーニングし、いくつかのトランスフェラーゼに対して、ケトシン自体の作用強度よりも約10倍強力な作用強度を示した。さらに、得られたデータは、ETP69が、ヒストンアセチラーゼ (p300) およびDNAメチルトランスフェラーゼ (DNMT1) よりも、ヒストンメチルトランスフェラーゼ (SUV39H1; G9a) に対して選択的であることを示唆している。

40

【0573】

ETP69は、腹腔内注射 (IP) または経口投与による20 mg/kgの濃度まで、有意な毒性は一切示していない。

【0574】

VI. 参考文献

Iwasa, E. ; Hamashima, Y. ; Sodeoka, M. J. Isr. Chem. 2011, 51, 420-433.

【0575】

Isham, C. R. ; Tibodeau, J. D. ; Jin, W. ; Xu, R. ; Timm, M. M. ; Bible, K. C. Blood 2007, 109, 2579-2

50

588.

【0576】

Scharf, D. H. ; Remme, N. ; Heinekamp, T. ; Hortschansky, P. ; Brakhage, A. A. ; Hertweck, C. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 10136-10141.

【0577】

Cook, K. M. ; Hilton, S. T. ; Mecinovic, J. ; Motherwell, W. B. ; Figg, W. D. ; Schofield, C. J. J. Biomol. Chem. 2008, 284, 26831-26838.

【0578】

Kishi, Y. ; Nakatsuka, S. ; Fukuyama, T. ; Havel, M. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6493-6495.

【0579】

Kishi, Y. ; Nakatsuka, S. ; Fukuyama, T. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 6492-6493.

【0580】

Kim, J. ; Ashenhurst, J. A. ; Movassaghi, M. Science 2009, 10, 238-241.

【0581】

Iwasa, E. ; Hamashima, Y. ; Fujishiro, S. ; Higuchi, E. ; Ito, A. ; Yoshida, M. ; Sodeoka, M. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 4078-4079.

【0582】

Kim, J. ; Movassaghi, M. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14376-14378.

【0583】

DeLorbe, J. E. ; Jabri, S. Y. ; Mennen, S. M. ; Overman, L. E. ; Zhang, F. -L. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 6549-6552.

【0584】

Block, K. M. ; Wang, H. ; Szabo, L. Z. ; Polaske, N. W. ; Henchey, L. K. ; Dubey, R. ; Kushal, S. ; Laszlo, C. F. ; Makhouli, J. ; Song, Z. ; Meunillet, E. J. ; Olenyuk, B. Z. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 18078-18088.

【0585】

Tsuge, O. ; Kanemasa, S. ; Yoshioka, M. J. Org. Chem. 1988, 53, 1384-1391.

【0586】

Adrio, J. ; Carretero, J. C. Chem. Commun. 2011, 47, 6784-6794.

【0587】

Nobuyuki, K. ; Ryuzou, A. ; Junichi, U. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 6580-6583.

【0588】

Firouzabadi, H. ; Vessal, B. ; Naderi, M. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 1847-1850.

【0589】

Friedrich, A. ; Jainta, M. ; Nieger, M. ; Braese, S. Synlett 2007, 13, 2127-2729.

10

20

30

40

50

【0590】

Nicolaou, K. C. ; Totokotsopoulos, S. ; Giguere, D. ; Sun, Y. -P. ; Sarlah, D. J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 8150-8153.

【0591】

Nicolaou, K. C. ; Totokotsopoulos, S. ; Giguere, D. ; Sun, Y. -P. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 124, 752-756.

【0592】

Seephonkai, P. ; Kongsaree, P. ; Prabpai, S. ; Isaka, M. ; Thebtaranonth, Y. Org. Lett. 2006, 14, 3073-3075.

10

【0593】

Codelli, J. A. ; Puchlopek, A. L. A. ; Reisman, S. E. J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1930-1933.

【0594】

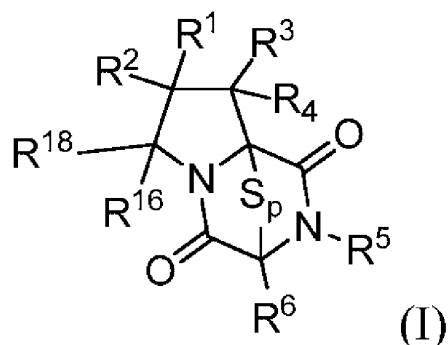
Oehler, E. ; Tataruch, F. ; Schmidt, U. Chem. Ber. 1973, 106, 396-398.

【0595】

VII. 実施形態
実施形態1：以下の式：

20

【化159】



30

を有する化合物であって、

式中、 p が、2、3、または4であり； R^1 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33A}$ 、 $-NR^{34A}$ 、 R^{35A} 、 $-COOR^{33A}$ 、 $-CONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36A}$ 、 $-SO_{n1}R^{34A}$ 、 $-SO_{n1}OR^{34A}$ 、 $-SO_{n1}NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHN R^{34A}R^{35A}$ 、 $-ONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34A}R^{35A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^2 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHN R^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34B}R^{35B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^3 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33C}$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、

40

50

$-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHN R^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34C}R^{35C}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^4 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33D}$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHN R^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34D}R^{35D}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^5 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHN R^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34E}R^{35E}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^6 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$ 、 $-SO_{n6}R^{34F}$ 、 $-SO_{n6}OR^{34F}$ 、 $-SO_{n6}NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHN R^{34F}R^{35F}$ 、 $-ONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34F}R^{35F}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{16} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33G}$ 、 $-NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-COOR^{33G}$ 、 $-CONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36G}$ 、 $-SO_{n7}R^{34G}$ 、 $-SO_{n7}OR^{34G}$ 、 $-SO_{n7}NR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHN R^{34G}R^{35G}$ 、 $-ONR^{34G}R^{35G}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34G}R^{35G}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{18} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33H}$ 、 $-NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-COOR^{33H}$ 、 $-CONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36H}$ 、 $-SO_{n8}R^{34H}$ 、 $-SO_{n8}OR^{34H}$ 、 $-SO_{n8}NR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHN R^{34H}R^{35H}$ 、 $-ONR^{34H}R^{35H}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34H}R^{35H}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33A} 、 R^{34A} 、 R^{35A} 、 R^{36A} 、 R^{33B} 、 R^{34B} 、 R^{35B} 、 R^{36B} 、 R^{33C} 、 R^{34C} 、 R^{35C} 、 R^{36C} 、 R^{33D} 、 R^{34D} 、 R^{35D} 、 R^{36D} 、 R^{33E} 、 R^{34E} 、 R^{35E} 、 R^{36E} 、 R^{33F} 、 R^{34F} 、 R^{35F} 、 R^{36F} 、 R^{33G} 、 R^{34G} 、 R^{35G} 、 R^{36G} 、 R^{33H} 、 R^{34H} 、 R^{35H} 、および R^{36H} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに、 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、および $n8$ が、独立して、1または2である。

【0596】

実施形態 2：実施形態 1 記載の化合物であって、 R^{18} が、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0597】

実施形態 3：実施形態 1 または 2 記載の化合物であって、 R^{18} が、 R^{18a} 置換または非置換 5 員ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換または非置換 6 員アリール、 R^{18a} 置換または非置換 6 員ヘテロアリール、 R^{18a} 置換または非置換 6, 6 縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換または非置換 6, 5 縮合環アリール-ヘテロシクロアルキル、 R^{18a} 置換または非置換 5, 6 縮合環アリール-ヘテロシクロアルキルであり； R^{18a} が、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 R^{18b} 置換もしくは非置換 C_1-C_8 アルキル、 R^{18b} 置換もしくは非置換 2~8 員ヘテロアルキル、 R^{18b} 置換もしくは非置換 3~8 員シクロアルキル、 R^{18b} 置換もしくは非置換 3~6 員ヘテロシクロアルキル、 R^{18b} 置換もしくは非置換 5~6 員アリール、または R^{18b} 置換もしくは非置換 5~6 員ヘテロアリールであり；および、 R^{18b} が、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換 C_1-C_8 アルキル、非置換 2~8 員ヘテロアルキル、非置換 3~8 員シクロアルキル、非置換 3~6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5~6 員アリール、または非置換 5~6 員ヘテロアリールである。

【0598】

実施形態 4：実施形態 1~3 記載の化合物であって、 R^{18a} が、ハロゲン、 $-SO_2Ph$ 、 R^{18b} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキル、または R^{18b} 置換もしくは非置換 2~5 員ヘテロアルキル、非置換 5~6 員ヘテロシクロアルキル、または非置換フェニルであり；および R^{18b} が、ハロゲン、非置換 C_1-C_8 アルキル、または非置換 2~8 員ヘテロアルキルである。

【0599】

実施形態 5：実施形態 1~4 記載の化合物であって、該 R^{18a} 置換 5 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{18a} 置換チオフエニル、 R^{18a} 置換チアゾリル、 R^{18a} 置換オキサゾリル、または R^{18a} 置換イミダゾリルであり；および R^{18a} が、ハロゲン、非置換 C_1-C_5 アルキル、または非置換 2~5 員ヘテロアルキルである。

【0600】

実施形態 6：実施形態 1~3 記載の化合物であって、 R^{18} が、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、または非置換ヘテロアリールである。

【0601】

実施形態 7：実施形態 1~6 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^{16} が、水素である。

【0602】

実施形態 8：実施形態 1~6 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^3 および R^4 が、水素である。

【0603】

実施形態 9：実施形態 1~6 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^1 が、 $-CN$ または非置換 2~5 員ヘテロアルキルである。

【0604】

実施形態 10：実施形態 1~9 記載の化合物であって、 R^1 が、 $-CONR^{33}R^{34}$ である。

【0605】

実施形態 11：実施形態 1~9 記載の化合物であって、 R^1 が、 $-COOR^{33}R^{34}$ であ

10

20

30

40

50

り、 R^{33A} が、 C_1-C_3 非置換アルキルである。

【0606】

実施形態12：実施形態1～6または10～11のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^2 が、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または2～3員 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり； R^{2a} が、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 R^{2b} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換5もしくは6員アリール、または R^{2b} 置換もしくは非置換5もしくは6員ヘテロアリールであり；および R^{2b} が、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換 C_1-C_8 アルキル、非置換2～8員ヘテロアルキル、非置換3～8員シクロアルキル、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5～6員アリール、または非置換5～6員ヘテロアリールである。

10

20

【0607】

実施形態13：実施形態1～6または10～11のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^2 が、メチルまたはメトキシである。

【0608】

実施形態14：実施形態1～6または10～11のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^2 が、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキル、または R^{2a} 置換もしくは非置換2～5員ヘテロアルキルであり、 R^{2a} が、非置換3～6員ヘテロシクロアルキル、非置換5もしくは6員アリール、または非置換5もしくは6員ヘテロアリールである。

【0609】

実施形態15：実施形態1～6または10～11のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^{2a} が、非置換ピリジニルである。

30

【0610】

実施形態16：実施形態1～6または10～11のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^2 が、 C_1-C_5 置換または非置換ヘテロアルキルである。

【0611】

実施形態17：実施形態1～6または10～11のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^2 が、極性置換基である。

【0612】

実施形態18：実施形態1～17記載の化合物であって、 R^5 および R^6 が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、非置換アルキル、または非置換シクロアルキルである。

40

【0613】

実施形態19：実施形態1～18記載の化合物であって、 R^5 および R^6 が、独立して、水素、非置換 C_1-C_3 アルキル、または員3～5シクロアルキルである。

【0614】

実施形態20：実施形態1～18記載の化合物であって、 R^5 および R^6 が、独立して、水素、メチル、エチル、アリール、またはシクロプロピルである。

【0615】

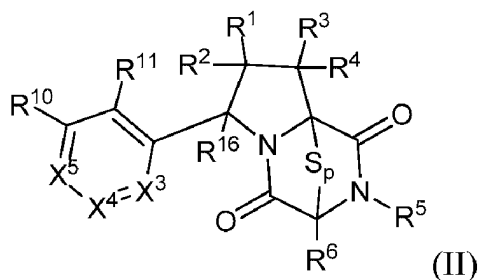
50

実施形態 21：実施形態 1～6、または 10～11、または 18 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、p が、2 である。

【0616】

実施形態 22：実施形態 1～21 記載の化合物であって、以下の式：

【化 160】



10

を有し、

式中、 X^3 が、N または CR^7 であり； X^4 が、N または CR^8 であり； X^5 が、N または CR^9 であり； R^7 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^8 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33J}$ 、 $-NR^{34J}R^{35J}$ 、 $-COOR^{33J}$ 、 $-CONR^{34J}R^{35J}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36J}$ 、 $-SO_{n10}R^{34J}$ 、 $-SO_{n10}OR^{34J}$ 、 $-SO_{n10}NR^{34J}R^{35J}$ 、 $-NHN R^{34J}R^{35J}$ 、 $-ONR^{34J}R^{35J}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34J}R^{35J}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^9 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33K}$ 、 $-NR^{34K}R^{35K}$ 、 $-COOR^{33K}$ 、 $-CONR^{34K}R^{35K}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36K}$ 、 $-SO_{n11}R^{34K}$ 、 $-SO_{n11}OR^{34K}$ 、 $-SO_{n11}NR^{34K}R^{35K}$ 、 $-NHN R^{34K}R^{35K}$ 、 $-ONR^{34K}R^{35K}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34K}R^{35K}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHN R^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33J} 、 R^{34J} 、 R^{35J} 、 R^{36J} 、 R^{33K} 、 R^{34K} 、 R^{35K} 、 R^{36K} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、および R^{36L} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換

20

30

40

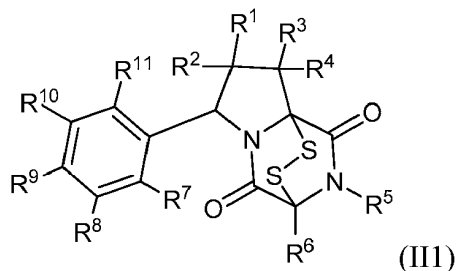
50

換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n9$ 、 $n10$ 、 $n11$ 、および $n12$ が、独立して、1または2である。

【0617】

実施形態23：実施形態1～22記載の化合物であって、以下の式：

【化161】

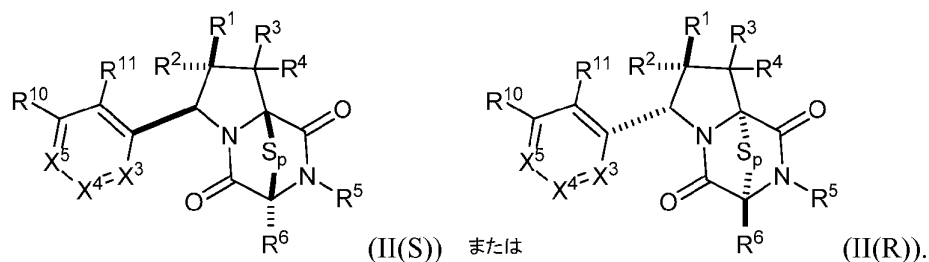


を有する。

【0618】

実施形態24：実施形態1～22記載の化合物であって、以下の式：

【化162】



を有する。

【0619】

実施形態25：実施形態1～22記載の化合物であって、 R^1 が、 $-CN$ または非置換2～5員ヘテロアルキルである。

【0620】

実施形態26：実施形態1～25のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^3 および R^4 が、水素である。

【0621】

実施形態27：実施形態1～22記載の化合物であって、以下の式：

【化163】



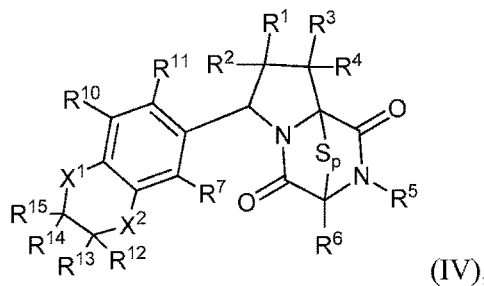
を有し、

式中、 R^8 が、水素または $-OR^{33}$ であり； R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が、独立して、水素またはハロゲンであり；および R^{33} が、水素または非置換アルキルである。

【0622】

実施形態28：実施形態1または22記載の化合物であって、以下の式：

【化 1 6 4】



10

を有し、

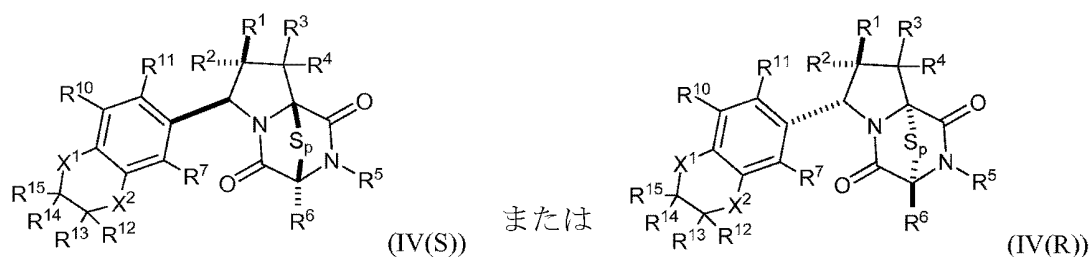
式中、 X^1 が、 $CR^{21}R^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S であり； X^2 が、 $CR^{22}R^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S であり； R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNHNR^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n13$ が、1または2である。

20

【0 6 2 3】

実施形態 29：実施形態 28 記載の化合物であって、以下の式：

【化 1 6 5】



30

を有する。

【0 6 2 4】

実施形態 30：実施形態 28～29 記載の化合物であって、 R^1 が、 $-CN$ または非置換 2～5 員ヘテロシクロアルキルである。

40

【0 6 2 5】

実施形態 31：実施形態 28～30 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^3 および R^4 が、水素である。

【0 6 2 6】

実施形態 32：実施形態 28～30 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^{10} および R^{11} が、水素である。

【0 6 2 7】

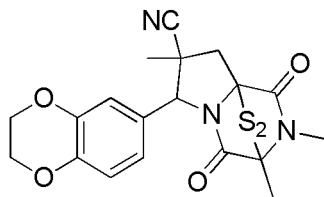
実施形態 33：実施形態 28～30 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} が、水素である。

50

【0628】

実施形態34：実施形態28～33記載の化合物であって、以下の式：

【化166】



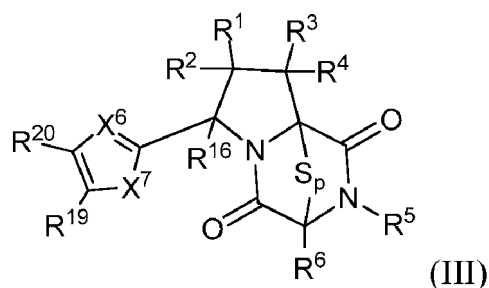
10

を有する。

【0629】

実施形態35：実施形態1記載の化合物であって、以下の式：

【化167】



20

を有し、

式中、 X^6 が、 CR^{21} またはNであり； X^7 が、 $CR^{22}R^{23}$ 、S、O、または NR^{23} であり； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNr^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)$ 、 $NHNr^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；およびn13が、1または2である。

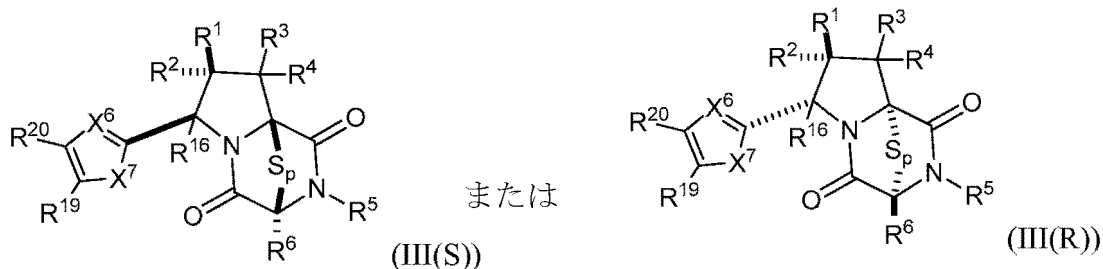
30

【0630】

実施形態36：実施形態1または35のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

40

【化168】



を有する。

50

【0631】

実施形態37：実施形態35～36記載の化合物であって、 R^1 が、 $-\text{CN}$ または非置換2～5員ヘテロアルキルである。

【0632】

実施形態38：実施形態35～37のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^3 および R^4 が、水素である。

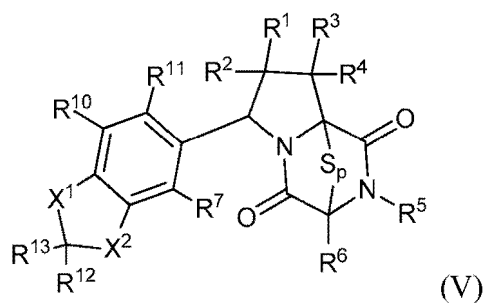
【0633】

実施形態39：実施形態35～37のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^{19} および R^{20} が、水素である。

【0634】

実施形態40：実施形態1記載の化合物であって、以下の式：

【化169】



を有し、

式中、 X^1 が、 $\text{CR}^{21}\text{R}^{21\text{A}}$ 、 O 、 $\text{NR}^{21\text{A}}$ 、または S であり； X^2 が、 $\text{CR}^{22}\text{R}^{22\text{A}}$ 、 O 、 $\text{NR}^{22\text{A}}$ 、または S であり； R^7 が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{I}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{I}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{R}^{34\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{OR}^{34\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{NR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{NHNR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{L}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{L}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{L}}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{R}^{34\text{L}}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{OR}^{34\text{L}}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{NR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{NHNR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 $R^{21\text{A}}$ 、 R^{22} 、および $R^{22\text{A}}$ が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{M}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{M}}\text{R}^{35\text{M}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{M}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{M}}\text{R}^{35\text{M}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{M}}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{R}^{34\text{M}}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{OR}^{34\text{M}}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{NR}^{34\text{M}}\text{R}^{35\text{M}}$ 、 $-\text{NHNR}^{34\text{M}}\text{R}^{35\text{M}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{M}}\text{R}^{35\text{M}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{34\text{M}}\text{R}^{35\text{M}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； $R^{33\text{M}}$ 、 $R^{34\text{M}}$ 、 $R^{35\text{M}}$ 、および $R^{36\text{M}}$ が、独立して、水素

10

20

30

40

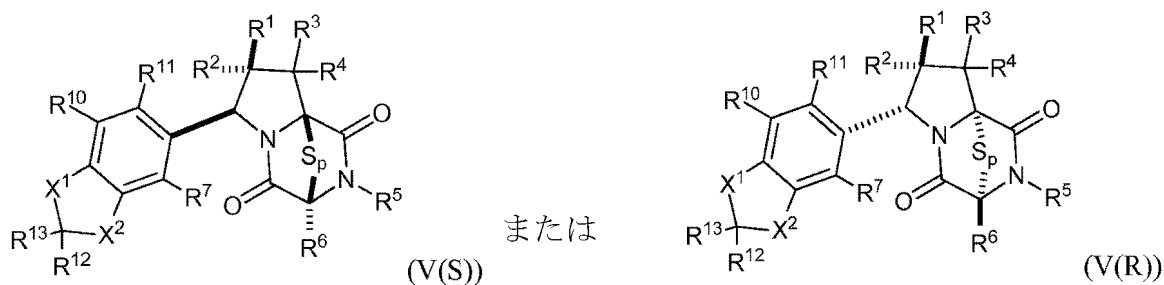
50

、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n 9$ 、 $n 1 1$ 、および $n 1 3$ が、独立して、1または2である。

【0635】

実施形態41：実施形態40記載の化合物であって、以下の式：

【化170】



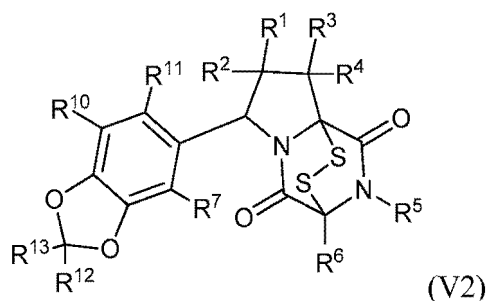
10

を有する。

【0636】

実施形態42：実施形態40～41記載の化合物であって、以下の式：

【化171】



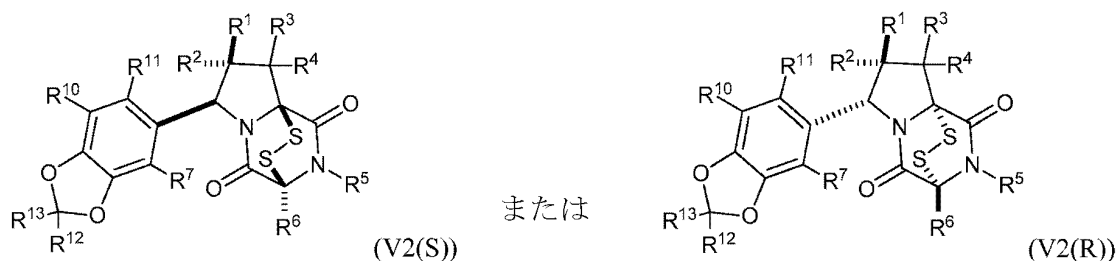
20

を有する。

【0637】

実施形態43：実施形態40～42記載の化合物であって、以下の式：

【化172】



30

40

を有する。

【0638】

実施形態44：実施形態40～43記載の化合物であって、 R^1 が、 $-CN$ または非置換2～5員ヘテロアルキルである。

【0639】

実施形態45：実施形態40～44のいずれか1つに記載の化合物であって、 R^3 および R^4 が、水素である。

【0640】

実施形態46：実施形態40～45のいずれか1つに記載の化合物であって、 $R^{1 2}$ お

50

よび R^{13} が、水素である。

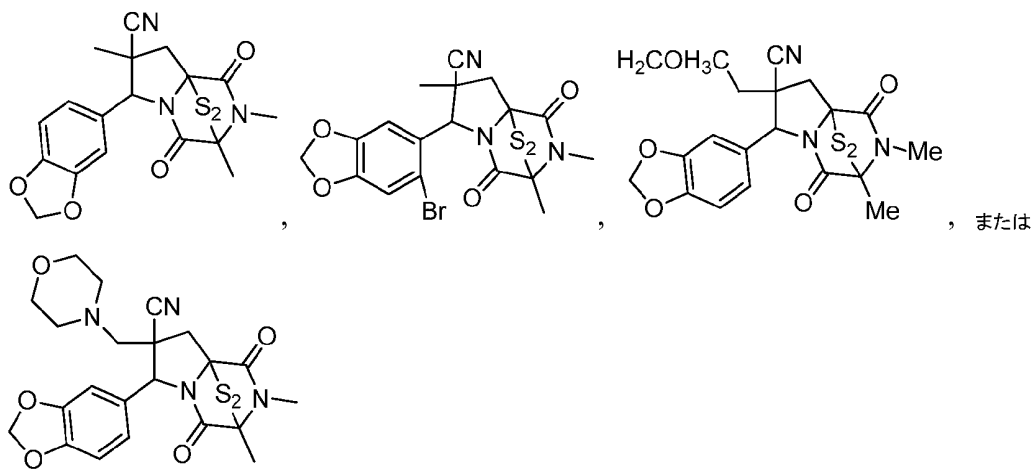
【0641】

実施形態 47：実施形態 40～46 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^{10} および R^{11} が、水素である。

【0642】

実施形態 48：実施形態 1、40～47 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 173】



10

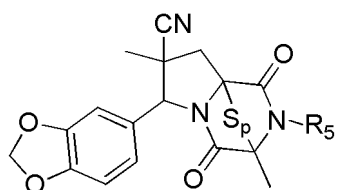
20

を有する。

【0643】

実施形態 49：実施形態 1、40～47 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 174】



30

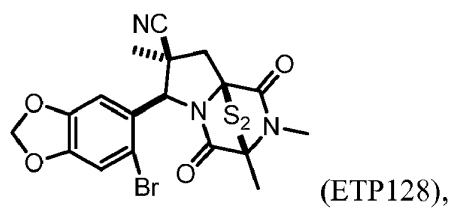
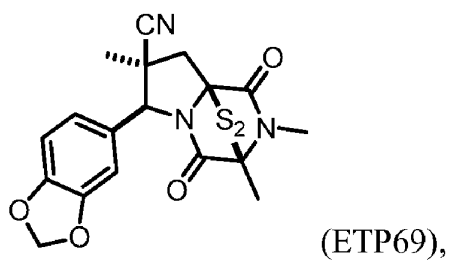
を有し、

式中； R^5 が、非置換 3～5 員シクロアルキル、または R^{5a} 置換もしくは非置換 $C_1 - C_5$ アルキルであり； R^{5a} が、非置換 2～5 員ヘテロアルキルまたは 5～6 員ヘテロシクロアルキルであり、 p が、2 または 3 である。

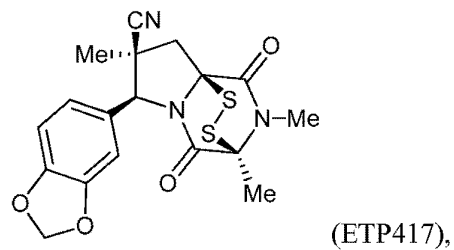
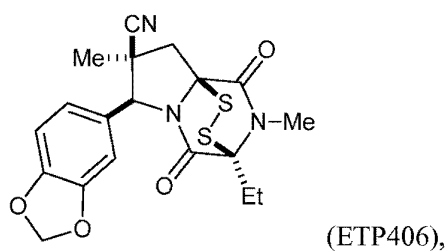
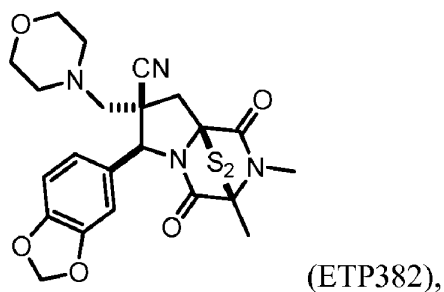
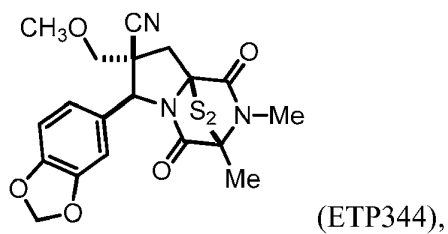
【0644】

実施形態 50：実施形態 1、40～49 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

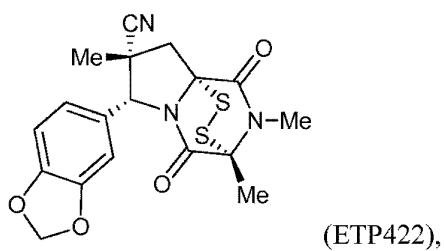
【化 1 7 5】



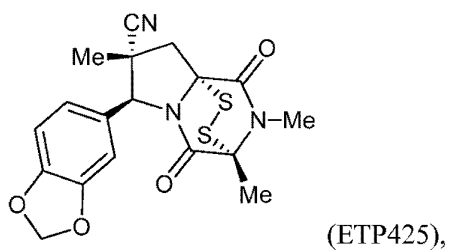
10



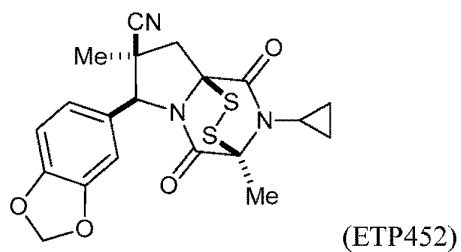
20



30



または



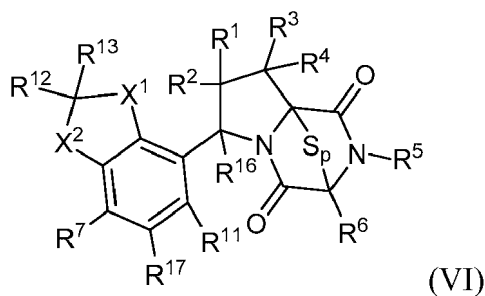
40

を有する。

【0 6 4 5】

実施形態 5 1：実施形態 1 記載の化合物であって、以下の式：

【化 1 7 6】



を有し、

式中、 X^1 が、 $CR^{21}R^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S であり； X^2 が、 $CR^{22}R^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S であり； R^7 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{11} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHN R^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{17} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33P}$ 、 $-NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-COOR^{33P}$ 、 $-CONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36P}$ 、 $-SO_{n15}R^{34P}$ 、 $-SO_{n15}OR^{34P}$ 、 $-SO_{n15}NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHN R^{34P}R^{35P}$ 、 $-ONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34P}R^{35P}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、 R^{36L} 、 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、 R^{36M} 、 R^{33P} 、 R^{34P} 、 R^{35P} 、および R^{36P} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；

10

20

30

40

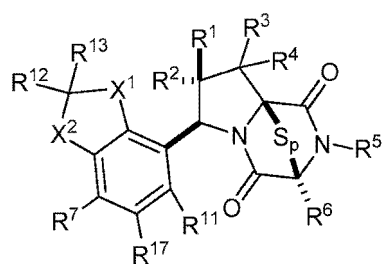
50

置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n9$ 、 $n12$ 、 $n13$ 、および $n15$ が、独立して、1 または 2 である。

【0646】

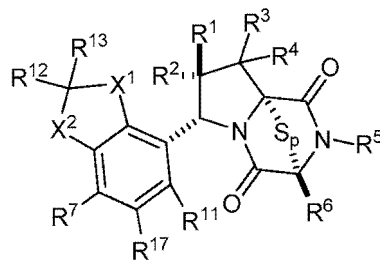
実施形態 52：実施形態 51 記載の化合物であって、以下の式：

【化177】



(VI(S))

または



(VI(R))

10

を有する。

【0647】

実施形態 53：実施形態 51～52 記載の化合物であって、 R^1 が、 $-CN$ または非置換 2～5 員ヘテロアルキルである。

【0648】

実施形態 54：実施形態 51～53 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^3 および R^4 が、水素である。

【0649】

実施形態 55：実施形態 51～53 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^{12} および R^{13} が、水素である。

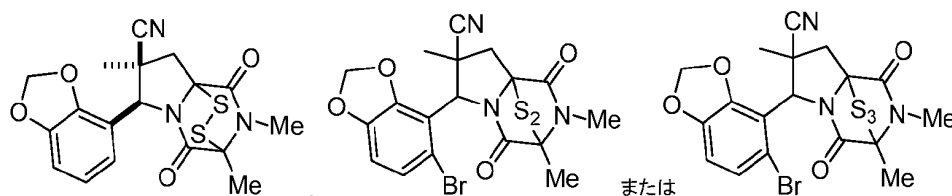
【0650】

実施形態 56：実施形態 51～53 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^7 、 R^{10} 、および R^{17} が、水素である。

【0651】

実施形態 57：実施形態 51～56 記載の化合物であって、以下の式：

【化178】



または

を有する。

【0652】

実施形態 58：実施形態 1～57 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^2 が、極性置換基である。

【0653】

実施形態 59：実施形態 1～58 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^2 が、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または 1～3 員 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり； R^{2a} が、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2Ph$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$

50

R^{2b} 置換もしくは非置換 C_1-C_5 アルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換 2～5 員ヘテロアルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、 R^{2b} 置換もしくは非置換 5もしくは6 員アリール、または R^{2b} 置換もしくは非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールであり； R^{2b} が、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、非置換 C_1-C_8 アルキル、非置換 2～8 員ヘテロアルキル、非置換 3～8 員シクロアルキル、非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5～6 員アリール、または非置換 5～6 員ヘテロアリールである。

【0654】

10

実施形態 60：実施形態 1～59 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^2 が、 R^{2a} 置換もしくは非置換 C_1-C_3 アルキル、または 2～3 員 R^{2a} 置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり、 R^{2a} が、非置換 3～6 員ヘテロシクロアルキル、非置換 5もしくは6 員アリール、または非置換 5もしくは6 員ヘテロアリールである。

【0655】

実施形態 61：実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^2 が、非置換メチルまたは非置換メトキシである。

【0656】

実施形態 62：実施形態 1～61 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^{2a} が、非置換ピリジンである。

20

【0657】

実施形態 63：実施形態 1～62 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^5 および R^6 が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、非置換アルキル、または非置換シクロアルキルである。

【0658】

実施形態 64：実施形態 1～63 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^5 および R^6 が、独立して、水素、 C_1-C_3 非置換アルキル、または 3～5 員シクロアルキルである。

30

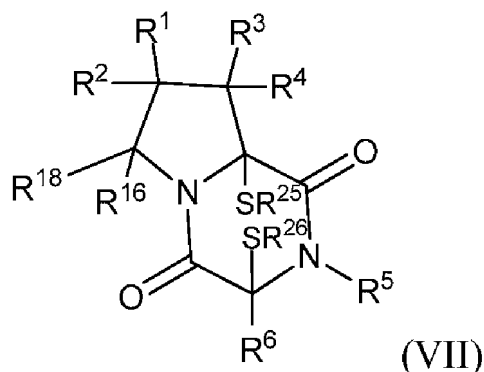
【0659】

実施形態 65：実施形態 1～64 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^5 および R^6 が、独立して、水素、非置換メチル、非置換エチル、非置換アリル、または非置換シクロプロピルである。

【0660】

実施形態 66：以下の式：

【化179】



40

を有する化合物であって、

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$

50

50

10

実施形態 67：実施形態 66 記載の化合物であって、以下の式：

20



30

40

50

換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、 $-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHNr^{34L}R^{35L}$ 、 $-ONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33J} 、 R^{34J} 、 R^{35J} 、 R^{36J} 、 R^{33K} 、 R^{34K} 、 R^{35K} 、 R^{36K} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、および R^{36L} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに n_9 、 n_{10} 、 n_{11} 、および n_{12} が、独立して、1または2である。

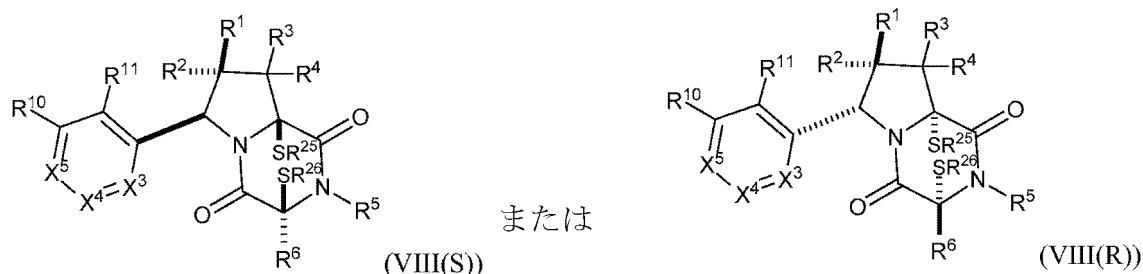
10

【0662】

実施形態68：実施形態66または67記載の化合物であって、以下の式：

20

【化181】



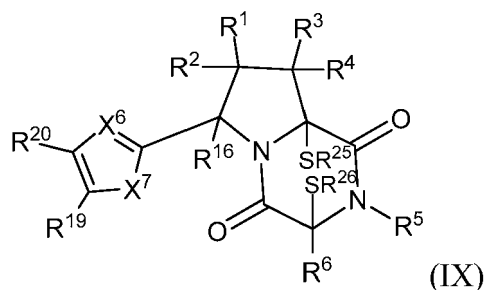
を有する。

30

【0663】

実施形態69：実施形態66～68記載の化合物であって、以下の式：

【化182】



40

を有し、

X^6 が、 CR^{21} またはNであり； X^7 が、 CR^{22} またはNであり； X^8 が、 CR^{23} 、S、O、または NR^{23} であり； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNr^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置

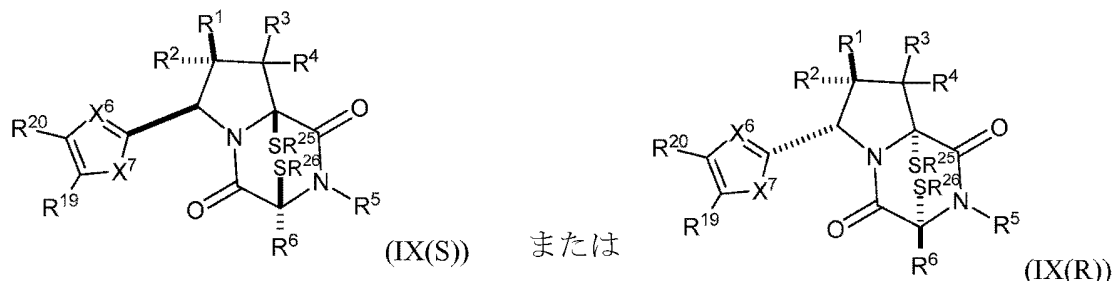
50

換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n13$ が、1または2である。

【0664】

実施形態70：実施形態66～69記載の化合物であって、以下の式：

【化183】

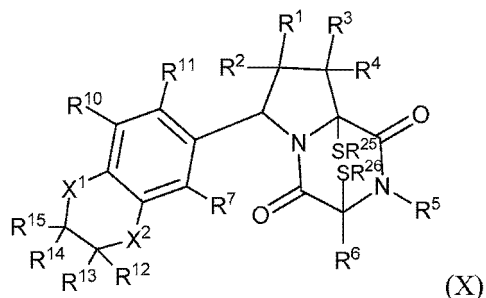


を有する。

【0665】

実施形態71：実施形態66～70記載の化合物であって、以下の式：

【化184】



を有し、

式中、 X^1 が、 $CR^{21}R^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S であり； X^2 が、 $CR^{22}R^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S であり；ならびに R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNHNR^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNHNR^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n13$ が、1または2である。

【0666】

実施形態72：実施形態66～71記載の化合物であって、以下の式：

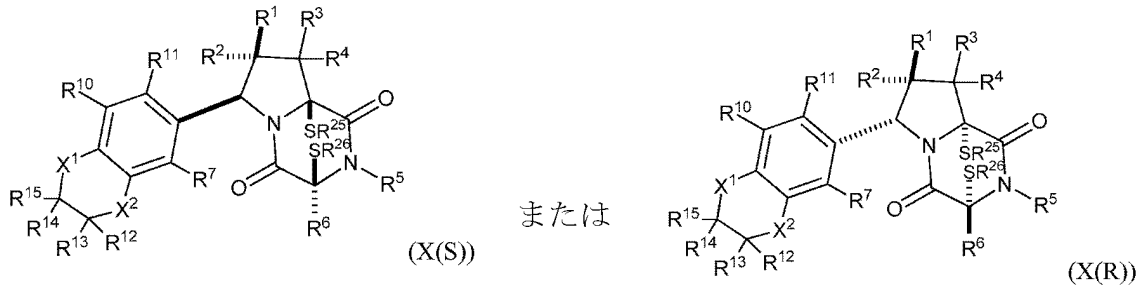
10

20

30

40

【化 1 8 5】



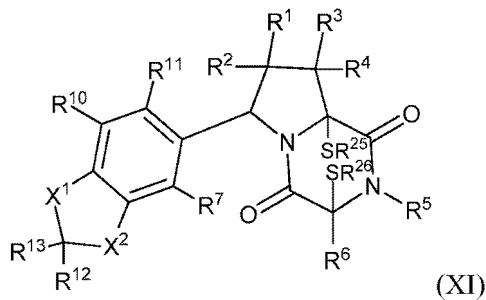
を有する。

10

【0 6 6 7】

実施形態 7 3：実施形態 6 6～7 2 記載の化合物であって、以下の式：

【化 1 8 6】



20

を有し、

式中、X¹が、CR^{2 1}R^{2 1 A}、O、NR^{2 1 A}、またはSであり；X²が、CR^{2 2}R^{2 2 A}、O、NR^{2 2 A}、またはSであり；R⁷が、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 I}、-NR^{3 4 I}R^{3 5 I}、-COOR^{3 3 I}、-CONR^{3 4 I}R^{3 5 I}、-NO₂、-SR^{3 6 I}、-SO_{n 9}R^{3 4 I}、-SO_{n 9}OR^{3 4 I}、-SO_{n 9}NR^{3 4 I}R^{3 5 I}、-NHN^{3 4 I}R^{3 5 I}、-ONR^{3 4 I}R^{3 5 I}、-NHC(O)NHN^{3 4 I}R^{3 5 I}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；R^{1 0}およびR^{1 1}が、独立して、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 L}、-NR^{3 4 L}R^{3 5 L}、-COOR^{3 3 L}、-CONR^{3 4 L}R^{3 5 L}、-NO₂、-SR^{3 6 L}、-SO_{n 1 2}R^{3 4 L}、-SO_{n 1 2}OR^{3 4 L}、-SO_{n 1 2}NR^{3 4 L}R^{3 5 L}、-NHN^{3 4 L}R^{3 5 L}、-ONR^{3 4 L}R^{3 5 L}、-NHC(O)NHN^{3 4 L}R^{3 5 L}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；R^{1 2}、R^{1 3}、R^{2 1}、R^{2 1 A}、R^{2 2}、およびR^{2 2 A}が、独立して、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{3 3 M}、-NR^{3 4 M}R^{3 5 M}、-COOR^{3 3 M}、-CONR^{3 4 M}R^{3 5 M}、-NO₂、-SR^{3 6 M}、-SO_{n 1 3}R^{3 4 M}、-SO_{n 1 3}OR^{3 4 M}、-SO_{n 1 3}NR^{3 4 M}R^{3 5 M}、-NHN^{3 4 M}R^{3 5 M}、-ONR^{3 4 M}R^{3 5 M}、-NHC(O)NHN^{3 4 M}R^{3 5 M}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；R^{3 3 M}、R^{3 4 M}、R^{3 5 M}、およびR^{3 6 M}が、独立して、水素

30

40

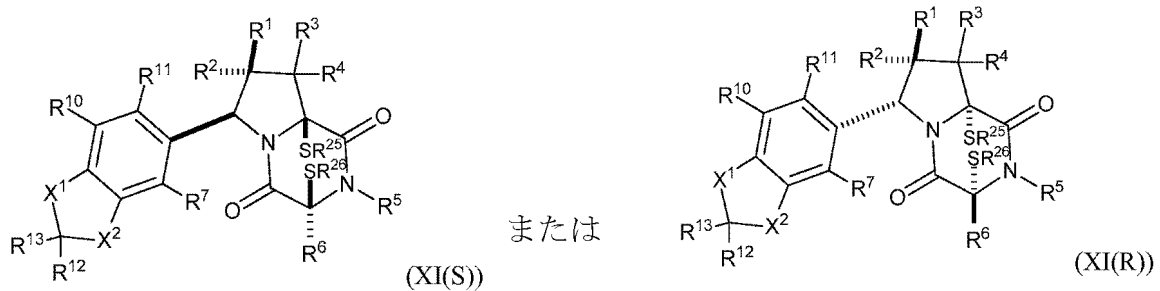
50

、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n9$ 、 $n11$ 、および $n13$ が、独立して、1または2である。

【0668】

実施形態74：実施形態66～73記載の化合物であって、以下の式：

【化187】



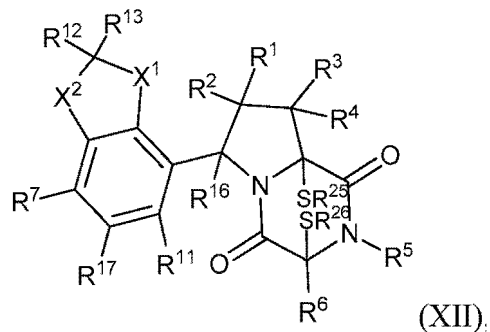
10

を有する。

【0669】

実施形態75：実施形態66～74記載の化合物であって、以下の式：

【化188】



30

を有し、

式中、X¹が、CR²¹R^{21A}、O、NR^{21A}、またはSであり；X²が、CR²²R^{22A}、O、NR^{22A}、またはSであり；ならびにR⁷が、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{33I}、-NR^{34I}R^{35I}、-COOR^{33I}、-CONR^{34I}R^{35I}、-NO₂、-SR^{36I}、-SO_{n9}R^{34I}、-SO_{n9}OR^{34I}、-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}、-NHNr^{34I}R^{35I}、-ONR^{34I}R^{35I}、-NHC(O)NHNr^{34I}R^{35I}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；R¹¹が、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OR^{33L}、-NR^{34L}R^{35L}、-COOR^{33L}、-CONR^{34L}R^{35L}、-NO₂、-SR^{36L}、-SO_{n12}R^{34L}、-SO_{n12}OR^{34L}、-SO_{n12}NR^{34L}R^{35L}、-NHNr^{34L}R^{35L}、-ONR^{34L}R^{35L}、-NHC(O)NHNr^{34L}R^{35L}、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを

40

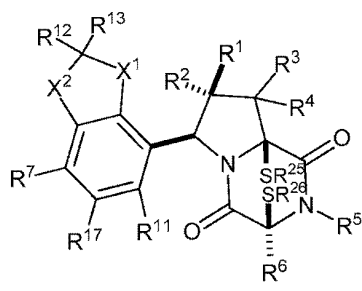
50

形成し； R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{17} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33P}$ 、 $-NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-COOR^{33P}$ 、 $-CONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36P}$ 、 $-SO_{n15}R^{34P}$ 、 $-SO_{n15}OR^{34P}$ 、 $-SO_{n15}NR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHN R^{34P}R^{35P}$ 、 $-ONR^{34P}R^{35P}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34P}R^{35P}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、 R^{36L} 、 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、 R^{36M} 、 R^{33P} 、 R^{34P} 、 R^{35P} 、および R^{36P} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに n_9 、 n_{12} 、 n_{13} 、および n_{15} が、独立して、1または2である。

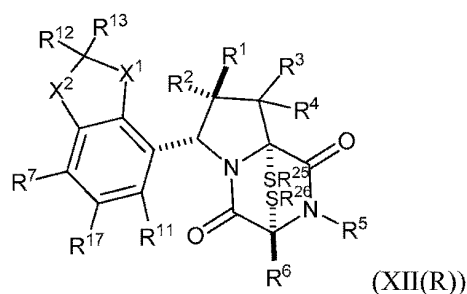
【0670】

実施形態76：実施形態66～75記載の化合物であって、以下の式：

【化189】



または



を有する。

【0671】

実施形態77：以下の式：

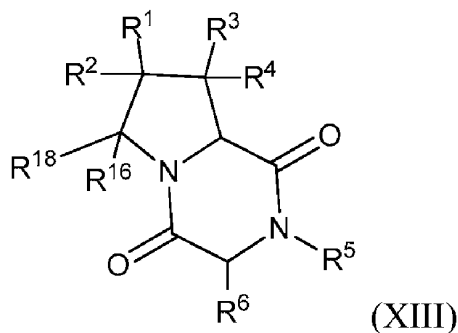
10

20

30

40

【化 190】



10

を有する化合物であって、

式中、 R^1 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33A}$ 、 $-NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-COOR^{33A}$ 、 $-CONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36A}$ 、 $-SO_{n1}R^{34A}$ 、 $-SO_{n1}OR^{34A}$ 、 $-SO_{n1}NR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHN R^{34A}R^{35A}$ 、 $-ONR^{34A}R^{35A}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34A}R^{35A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^2 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33B}$ 、 $-NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-COOR^{33B}$ 、 $-CONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36B}$ 、 $-SO_{n2}R^{34B}$ 、 $-SO_{n2}OR^{34B}$ 、 $-SO_{n2}NR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHN R^{34B}R^{35B}$ 、 $-ONR^{34B}R^{35B}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34B}R^{35B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^3 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33C}$ 、 $-NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-COOR^{33C}$ 、 $-CONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36C}$ 、 $-SO_{n3}R^{34C}$ 、 $-SO_{n3}OR^{34C}$ 、 $-SO_{n3}NR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHN R^{34C}R^{35C}$ 、 $-ONR^{34C}R^{35C}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34C}R^{35C}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^4 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33D}$ 、 $-NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-COOR^{33D}$ 、 $-CONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36D}$ 、 $-SO_{n4}R^{34D}$ 、 $-SO_{n4}OR^{34D}$ 、 $-SO_{n4}NR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHN R^{34D}R^{35D}$ 、 $-ONR^{34D}R^{35D}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34D}R^{35D}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^5 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33E}$ 、 $-NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-COOR^{33E}$ 、 $-CONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36E}$ 、 $-SO_{n5}R^{34E}$ 、 $-SO_{n5}OR^{34E}$ 、 $-SO_{n5}NR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHN R^{34E}R^{35E}$ 、 $-ONR^{34E}R^{35E}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34E}R^{35E}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^6 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33F}$ 、 $-NR^{34F}R^{35F}$ 、 $-COOR^{33F}$ 、 $-CONR^{34F}R^{35F}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36F}$

20

30

40

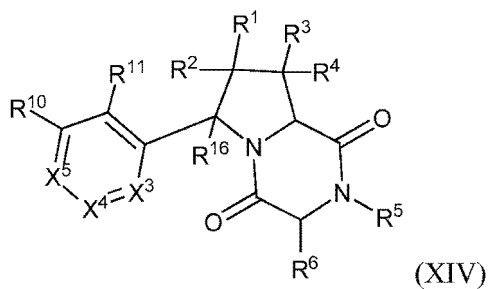
50

、 $-\text{SO}_{n6}\text{R}^{34\text{F}}$ 、 $-\text{SO}_{n6}\text{OR}^{34\text{F}}$ 、 $-\text{SO}_{n6}\text{NR}^{34\text{F}}\text{R}^{35\text{F}}$ 、 $-\text{NHNR}^{34\text{F}}\text{R}^{35\text{F}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{F}}\text{R}^{35\text{F}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{34\text{F}}\text{R}^{35\text{F}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{16} が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{G}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{G}}\text{R}^{35\text{G}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{G}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{G}}\text{R}^{35\text{G}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{G}}$ 、 $-\text{SO}_{n7}\text{R}^{34\text{G}}$ 、 $-\text{SO}_{n7}\text{OR}^{34\text{G}}$ 、 $-\text{SO}_{n7}\text{NR}^{34\text{G}}\text{R}^{35\text{G}}$ 、 $-\text{NHNR}^{34\text{G}}\text{R}^{35\text{G}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{G}}\text{R}^{35\text{G}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{34\text{G}}\text{R}^{35\text{G}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{18} が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{H}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{H}}\text{R}^{35\text{H}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{H}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{H}}\text{R}^{35\text{H}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{H}}$ 、 $-\text{SO}_{n8}\text{R}^{34\text{H}}$ 、 $-\text{SO}_{n8}\text{OR}^{34\text{H}}$ 、 $-\text{SO}_{n8}\text{NR}^{34\text{H}}\text{R}^{35\text{H}}$ 、 $-\text{NHNR}^{34\text{H}}\text{R}^{35\text{H}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{H}}\text{R}^{35\text{H}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{34\text{H}}\text{R}^{35\text{H}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； $\text{R}^{33\text{A}}$ 、 $\text{R}^{34\text{A}}$ 、 $\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $\text{R}^{36\text{A}}$ 、 $\text{R}^{33\text{B}}$ 、 $\text{R}^{34\text{B}}$ 、 $\text{R}^{35\text{B}}$ 、 $\text{R}^{36\text{B}}$ 、 $\text{R}^{33\text{C}}$ 、 $\text{R}^{34\text{C}}$ 、 $\text{R}^{35\text{C}}$ 、 $\text{R}^{36\text{C}}$ 、 $\text{R}^{33\text{D}}$ 、 $\text{R}^{34\text{D}}$ 、 $\text{R}^{35\text{D}}$ 、 $\text{R}^{36\text{D}}$ 、 $\text{R}^{33\text{E}}$ 、 $\text{R}^{34\text{E}}$ 、 $\text{R}^{35\text{E}}$ 、 $\text{R}^{36\text{E}}$ 、 $\text{R}^{33\text{F}}$ 、 $\text{R}^{34\text{F}}$ 、 $\text{R}^{35\text{F}}$ 、 $\text{R}^{36\text{F}}$ 、 $\text{R}^{33\text{G}}$ 、 $\text{R}^{34\text{G}}$ 、 $\text{R}^{35\text{G}}$ 、 $\text{R}^{36\text{G}}$ 、 $\text{R}^{33\text{H}}$ 、 $\text{R}^{34\text{H}}$ 、 $\text{R}^{35\text{H}}$ 、および $\text{R}^{36\text{H}}$ が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 、 $n6$ 、 $n7$ 、および $n8$ が、独立して、1または2である。

【0672】

実施形態78：実施形態77記載の化合物であって、以下の式：

【化191】



を有し、

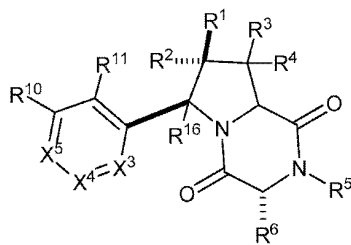
式中、 X^3 が、Nまたは CR^7 であり； X^4 が、Nまたは CR^8 であり； X^5 が、Nまたは CR^9 であり； R^7 が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{I}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{I}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{R}^{34\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{OR}^{34\text{I}}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{NR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{NHNR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNR}^{34\text{I}}\text{R}^{35\text{I}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^8 が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{J}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{J}}\text{R}^{35\text{J}}$ 、 $-\text{CO}$

$\text{OR}^{33\text{J}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{J}}\text{R}^{35\text{J}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{J}}$ 、 $-\text{SO}_{n10}\text{R}^{34\text{J}}$ 、 $-\text{SO}_{n10}\text{OR}^{34\text{J}}$ 、 $-\text{SO}_{n10}\text{NR}^{34\text{J}}\text{R}^{35\text{J}}$ 、 $-\text{NHNr}^{34\text{J}}\text{R}^{35\text{J}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{J}}\text{R}^{35\text{J}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{34\text{J}}\text{R}^{35\text{J}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^9 が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{K}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{K}}\text{R}^{35\text{K}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{K}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{K}}\text{R}^{35\text{K}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{K}}$ 、 $-\text{SO}_{n11}\text{R}^{34\text{K}}$ 、 $-\text{SO}_{n11}\text{OR}^{34\text{K}}$ 、 $-\text{SO}_{n11}\text{NR}^{34\text{K}}\text{R}^{35\text{K}}$ 、 $-\text{NHNr}^{34\text{K}}\text{R}^{35\text{K}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{K}}\text{R}^{35\text{K}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{34\text{K}}\text{R}^{35\text{K}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33\text{L}}$ 、 $-\text{NR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{COOR}^{33\text{L}}$ 、 $-\text{CONR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36\text{L}}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{R}^{34\text{L}}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{OR}^{34\text{L}}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{NR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{NHNr}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{ONR}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{34\text{L}}\text{R}^{35\text{L}}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； $\text{R}^{33\text{I}}$ 、 $\text{R}^{34\text{I}}$ 、 $\text{R}^{35\text{I}}$ 、 $\text{R}^{36\text{I}}$ 、 $\text{R}^{33\text{J}}$ 、 $\text{R}^{34\text{J}}$ 、 $\text{R}^{35\text{J}}$ 、 $\text{R}^{36\text{J}}$ 、 $\text{R}^{33\text{K}}$ 、 $\text{R}^{34\text{K}}$ 、 $\text{R}^{35\text{K}}$ 、 $\text{R}^{36\text{K}}$ 、 $\text{R}^{33\text{L}}$ 、 $\text{R}^{34\text{L}}$ 、 $\text{R}^{35\text{L}}$ 、および $\text{R}^{36\text{L}}$ が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに n_9 、 n_{10} 、 n_{11} 、および n_{12} が、独立して、1または2である。

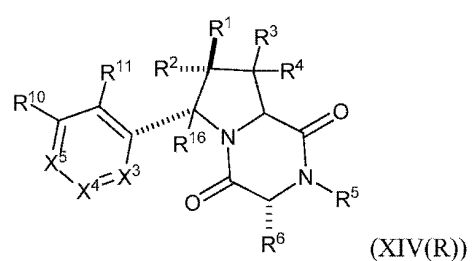
【0673】

実施形態79：実施形態77～78記載の化合物であって、以下の式：

【化192】



または



を有する。

【0674】

実施形態80：実施形態77記載の化合物であって、以下の式：

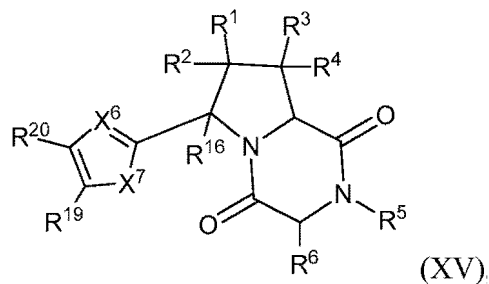
10

20

30

40

【化 1 9 3】



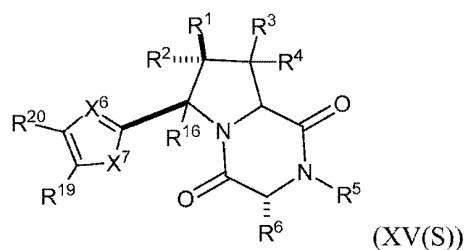
を有し、

式中、 X^6 が、 CR^{21} またはNであり； X^7 が、 $CR^{22}R^{23}$ 、S、O、または NR^{23} であり； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHNr^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHNr^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびにn13が、1または2である。

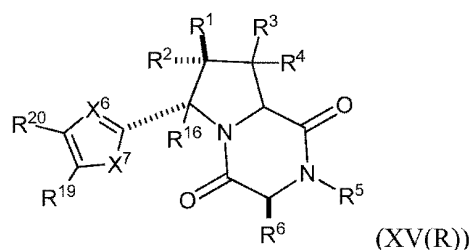
【0 6 7 5】

実施形態 8 1：実施形態 7 7 または 8 0 記載の化合物であって、以下の式：

【化 1 9 4】



または

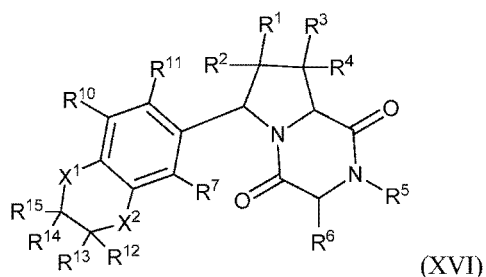


を有する。

【0 6 7 6】

実施形態 8 2：実施形態 7 7 記載の化合物であって、以下の式：

【化 1 9 5】



を有し、

式中、 X^1 が、 $CR^{21}R^{21A}$ 、O、 NR^{21A} 、またはSであり； X^2 が、 $CR^{22}R^{22A}$ 、O、 NR^{22A} 、またはSであり；ならびに R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15}

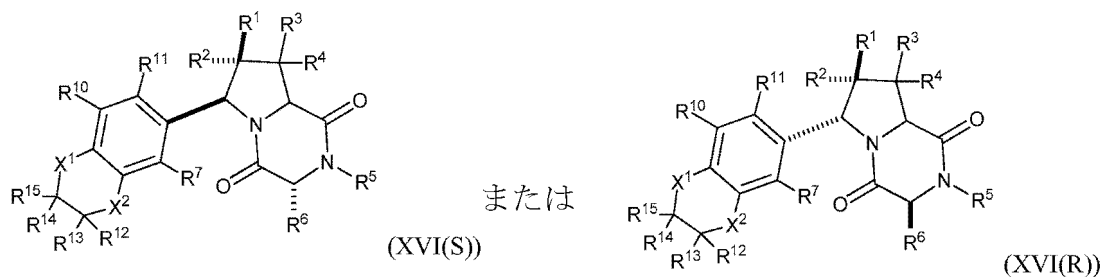
、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33M}$ 、 $-NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-COOR^{33M}$ 、 $-CONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36M}$ 、 $-SO_{n13}R^{34M}$ 、 $-SO_{n13}OR^{34M}$ 、 $-SO_{n13}NR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHN R^{34M}R^{35M}$ 、 $-ONR^{34M}R^{35M}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n13$ が、1または2である。

10

【0677】

実施形態83：実施形態77または82記載の化合物であって、以下の式：

【化196】



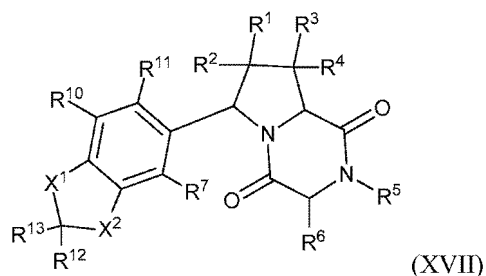
20

を有する。

【0678】

実施形態84：実施形態77記載の化合物であって、以下の式：

【化197】



30

を有し、

式中、 X^1 が、 $CR^{21}R^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S であり； X^2 が、 $CR^{22}R^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S であり； R^7 が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33I}$ 、 $-NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-COOR^{33I}$ 、 $-CONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36I}$ 、 $-SO_{n9}R^{34I}$ 、 $-SO_{n9}OR^{34I}$ 、 $-SO_{n9}NR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHN R^{34I}R^{35I}$ 、 $-ONR^{34I}R^{35I}$ 、 $-NHC(O)NHN R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{10} および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OR^{33L}$ 、 $-NR^{34L}R^{35L}$ 、 $-COOR^{33L}$ 、 $-CONR^{34L}R^{35L}$ 、 $-NO_2$ 、 $-SR^{36L}$ 、 $-SO_{n12}R^{34L}$ 、 $-SO_{n12}OR^{34L}$ 、

40

50

$\text{SO}_{n12}\text{NR}^{34L}\text{R}^{35L}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{34L}\text{R}^{35L}$ 、 $-\text{ON}\text{R}^{34L}\text{R}^{35L}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{34L}\text{R}^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33M}$ 、 $-\text{NR}^{34M}\text{R}^{35M}$ 、 $-\text{COOR}^{33M}$ 、 $-\text{CONR}^{34M}\text{R}^{35M}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36M}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{R}^{34M}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{OR}^{34M}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{NR}^{34M}\text{R}^{35M}$ 、 $-\text{NHN}\text{R}^{34M}\text{R}^{35M}$ 、 $-\text{ONR}^{34M}\text{R}^{35M}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{34M}\text{R}^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、および R^{36M} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n9$ 、 $n11$ 、および $n13$ が、独立して、1または2である。

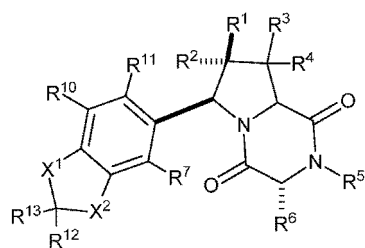
10

【0679】

20

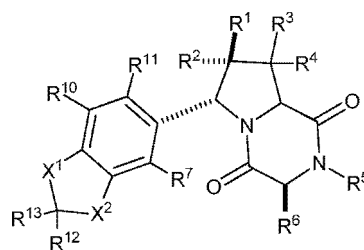
実施形態85：実施形態77または84記載の化合物であって、以下の式：

【化198】



または

(XVII(S))



(XVII(R))

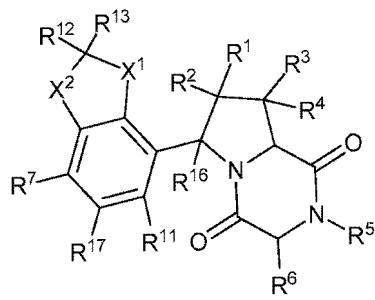
30

を有する。

【0680】

実施形態86：実施形態77記載の化合物であって、以下の式：

【化199】



(XVIII)

40

を有し、

式中、 X^1 が、 $\text{CR}^{21}\text{R}^{21A}$ 、 O 、 NR^{21A} 、または S であり； X^2 が、 $\text{CR}^{22}\text{R}^{22A}$ 、 O 、 NR^{22A} 、または S であり；ならびに R^7 が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33I}$ 、 $-\text{NR}^{34I}\text{R}^{35I}$ 、 $-\text{COOR}^{33I}$ 、 $-\text{CONR}^{34I}\text{R}^{35I}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36I}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{R}^{34I}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{OR}^{34I}$ 、 $-\text{SO}_{n9}\text{NR}^{34I}\text{R}^{35I}$ 、

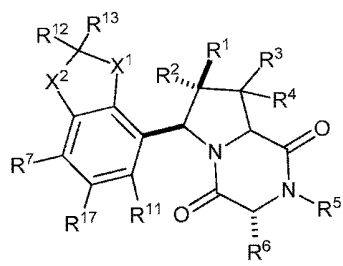
50

$-\text{NHN}R^{34I}R^{35I}$ 、 $-\text{ON}R^{34I}R^{35I}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34I}R^{35I}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{11} が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33L}$ 、 $-\text{NR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{COOR}^{33L}$ 、 $-\text{CONR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}R^{34L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{OR}^{34L}$ 、 $-\text{SO}_{n12}\text{NR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NHN}R^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{ONR}^{34L}R^{35L}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34L}R^{35L}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{12} 、 R^{13} 、 R^{21} 、 R^{21A} 、 R^{22} 、および R^{22A} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33M}$ 、 $-\text{NR}^{34M}R^{35M}$ 、 $-\text{COOR}^{33M}$ 、 $-\text{CONR}^{34M}R^{35M}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36M}$ 、 $-\text{SO}_{n13}R^{34M}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{OR}^{34M}$ 、 $-\text{SO}_{n13}\text{NR}^{34M}R^{35M}$ 、 $-\text{NHN}R^{34M}R^{35M}$ 、 $-\text{ONR}^{34M}R^{35M}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34M}R^{35M}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^{17} が、水素、ハロゲン、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CI}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{OR}^{33P}$ 、 $-\text{NR}^{34P}R^{35P}$ 、 $-\text{COOR}^{33P}$ 、 $-\text{CONR}^{34P}R^{35P}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SR}^{36P}$ 、 $-\text{SO}_{n15}R^{34P}$ 、 $-\text{SO}_{n15}\text{OR}^{34P}$ 、 $-\text{SO}_{n15}\text{NR}^{34P}R^{35P}$ 、 $-\text{NHN}R^{34P}R^{35P}$ 、 $-\text{ONR}^{34P}R^{35P}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}R^{34P}R^{35P}$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し； R^{33I} 、 R^{34I} 、 R^{35I} 、 R^{36I} 、 R^{33L} 、 R^{34L} 、 R^{35L} 、 R^{36L} 、 R^{33M} 、 R^{34M} 、 R^{35M} 、 R^{36M} 、 R^{33P} 、 R^{34P} 、 R^{35P} 、および R^{36P} が、独立して、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり；ならびに $n9$ 、 $n12$ 、 $n13$ 、および $n15$ が、独立して、1 または 2 である。

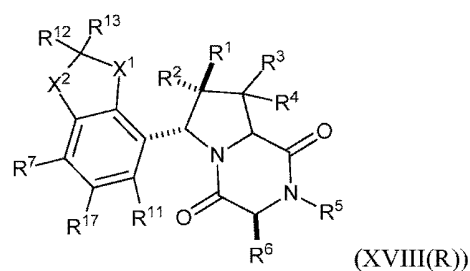
【0681】

実施形態 87：実施形態 77 または 86 記載の化合物であって、以下の式：

【化200】



または



を有する。

【0682】

実施形態 88：実施形態 1 記載の化合物であって、該化合物が、エピジェネティックな阻害剤である。

【0683】

実施形態 89：実施形態 88 記載の化合物であって、該化合物が、HMT SUV39H1 の活性を阻害する。

【0684】

実施形態 90：実施形態 88～89 記載の化合物であって、該化合物が、HMT SUV39H1 の活性を特異的に阻害する。

【0685】

実施形態 91：実施形態 88～90 記載の化合物であって、該化合物が、HMT G9a の活性を阻害する。 10

【0686】

実施形態 92：実施形態 88～91 記載の化合物であって、該化合物が、HMT G9a の活性を特異的に阻害する。

【0687】

実施形態 93：実施形態 88～92 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、該化合物が、HMT SUV39H1 の活性および HMT G9a の活性を阻害する。

【0688】

実施形態 94：実施形態 88～93 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、該化合物が、HMT SUV39H1 の活性および HMT G9a の活性を特異的に阻害する。 20

【0689】

実施形態 95：実施形態 1 記載の化合物であって、該化合物が、H3K9 のトリメチル化またはジメチル化を阻害する。

【0690】

実施形態 96：がんを治療する方法であって、該方法が、実施形態 1 記載のうちの 1 つの治療有効量の化合物を、それを必要とする対象へと投与することを含む。

【0691】

実施形態 97：実施形態 95～96 記載の方法であって、該がんが、固形腫瘍または血腫である。

【0692】

30

実施形態 98：実施形態 96 または 97 記載の方法であって、該がんが、卵巣がん、乳がん、肺がん、白血病、AML、CML、リンパ腫、膵がん、腎臓がん、黒色腫、肝臓がん、結腸がん、肉腫、多発性骨髄腫、脳がん、または前立腺がんである。

【0693】

実施形態 99：実施形態 96～98 記載の方法であって、少なくとも 1 つのさらなる抗がん剤の投与をさらに含む。

【0694】

実施形態 100：実施形態 96～99 記載の方法であって、該少なくとも 1 つのさらなる抗がん剤が、エピジェネティックな阻害剤またはマルチキナーゼ阻害剤を含む。

【0695】

40

実施形態 101：実施形態 96～100 記載の方法であって、該方法が、第 1 の量の該化合物の投与、および第 2 の量の少なくとも 1 つのさらなる抗がん剤の投与を含み、第 1 の量および第 2 の量は共に、相乗的な治療効果を提供する有効量である。

【0696】

実施形態 102：実施形態 96～101 記載の方法であって、該さらなる抗がん剤が、エピジェネティックな阻害剤である。

【0697】

実施形態 103：実施形態 96 または 102 記載の方法であって、該エピジェネティックな阻害剤が、アザシチジンまたはデシタジンである。

【0698】

50

実施形態 104：実施形態 96～103 記載の方法であって、該化合物および該エピジェネティックな阻害剤が、医薬組成物として併用投与される。

【0699】

実施形態 105：実施形態 96～101 記載の方法であって、該さらなる抗がん剤が、マルチキナーゼ阻害剤である。

【0700】

実施形態 106：実施形態 96～105 記載の方法であって、該マルチキナーゼ阻害剤が、ソラフェニブである。

【0701】

実施形態 107：実施形態 96～105 記載の方法であって、該化合物および該マルチキナーゼ阻害剤が、医薬組成物として併用投与される。

10

【0702】

実施形態 108：実施形態 96～107 記載の方法であって、該がんが、卵巣がんである。

【0703】

実施形態 109：実施形態 1 記載の化合物および薬剤的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【0704】

実施形態 110：実施形態 1 記載の化合物および少なくとも 1 つのさらなる抗がん剤を含む、医薬組成物。

20

【0705】

実施形態 111：実施形態 110 記載の医薬組成物であって、該少なくとも 1 つのさらなる抗がん剤が、マルチキナーゼ阻害剤またはエピジェネティックな阻害剤を含む。

【0706】

実施形態 112：実施形態 110 または 111 記載の医薬組成物であって、該併用が、第 1 の量の該化合物および第 2 の量のマルチキナーゼ阻害剤を含み、第 1 の量および第 2 の量は共に、相乗的な治療効果を提供する有効量である。

【0707】

実施形態 113：実施形態 110～112 記載の医薬組成物であって、該併用が、第 1 の量の該化合物および第 2 の量のエピジェネティックな阻害剤を含み、第 1 の量および第 2 の量は共に、相乗的な治療効果を提供する有効量である。

30

【0708】

実施形態 114：実施形態 110～113 記載の医薬組成物であって、該併用が、第 1 の量の該化合物、第 2 の量のマルチキナーゼ阻害剤、第 3 の量のエピジェネティックな阻害剤を含み、第 1 の量、第 2 の量、および第 3 の量は共に、相乗的な治療効果を提供する有効量である。

【0709】

実施形態 115：実施形態 109～113 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、該マルチキナーゼ阻害剤がソラフェニブであり、該エピジェネティックな阻害剤が、アザシチジンまたはデシタジンである。

40

【0710】

実施形態 116：実施形態 109～115 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、がんに対して使用するための医薬組成物。

【0711】

実施形態 117：実施形態 109～116 のいずれか 1 つに記載の、固形腫瘍および血腫に対して使用するための医薬組成物であって、該固形腫瘍および血腫は、卵巣がん、乳がん、肺がん、白血病、AML、CML、リンパ腫、膵がん、腎臓がん、黒色腫、肝臓がん、結腸がん、肉腫、多発性骨髄腫、脳がん、または前立腺がんを含む。

【0712】

実施形態 118：実施形態 109～117 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって

50

、非小細胞肺癌に対して使用するための医薬組成物。

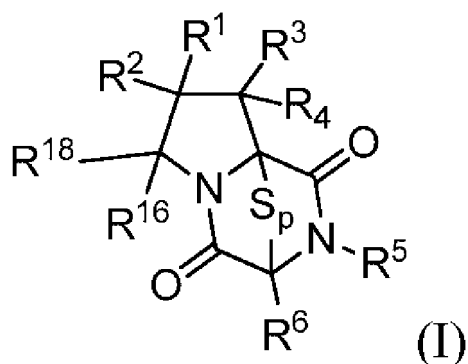
【0713】

実施形態119：実施形態109～117のいずれか1つに記載の医薬組成物であって、該化合物および該マルチキナーゼ阻害剤または該エピジェネティックな阻害剤が、単一の剤形として併用投与される。

【0714】

実施形態120：以下の式：

【化201】



10

を有する化合物であって、

20

式中、pが、2、3または4であり；ならびに R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{16} 、および R^{18} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0715】

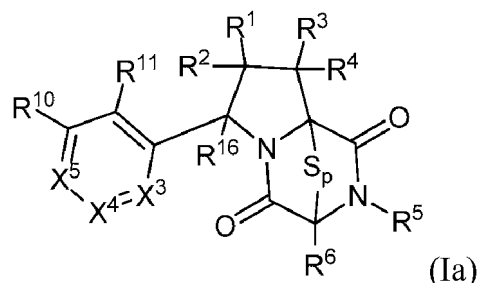
実施形態121：実施形態120記載の化合物であって、 R^{18} が、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

30

【0716】

実施形態122：実施形態120～121記載の化合物であって、以下の式：

【化202】



40

を有し、

式中、 X^3 が、Nまたは CR^7 であり； X^4 が、Nまたは CR^8 であり； X^5 が、Nまたは CR^9 であり； R^7 、 R^{10} 、および R^{11} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または

50

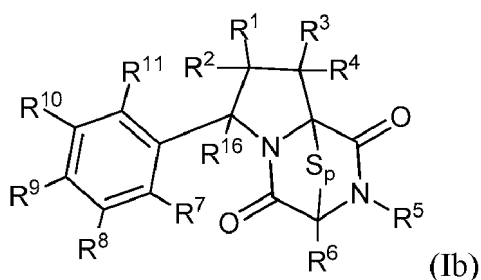
置換もしくは非置換ヘテロアリールであり； R^8 および R^9 が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NHCNHNH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、 R^8 および R^9 が、随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成し；ならびに p が、2、3、または4である。

10

【0717】

実施形態123：実施形態120～122記載の化合物であって、以下の式：

【化203】



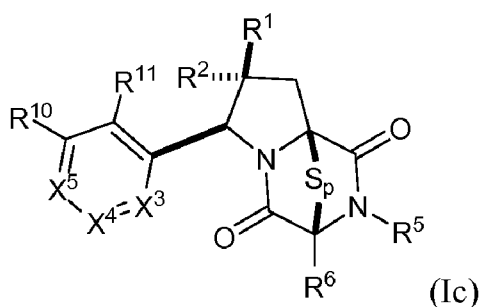
20

を有する。

【0718】

実施形態124：実施形態120～122記載の化合物であって、以下の式：

【化204】



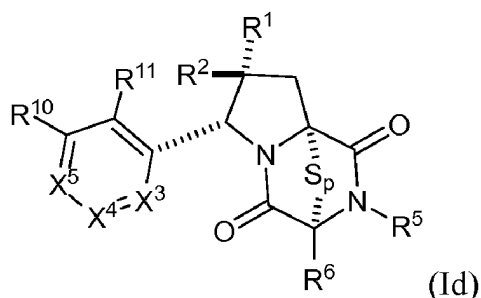
30

を有する。

【0719】

実施形態125：実施形態120～122記載の化合物であって、以下の式：

【化205】



40

を有する。

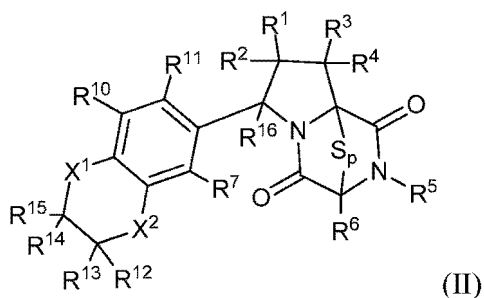
【0720】

実施形態126：実施形態122～125のいずれか1つに記載の化合物であって、以

50

下の式：

【化 2 0 6】



10

を有し、

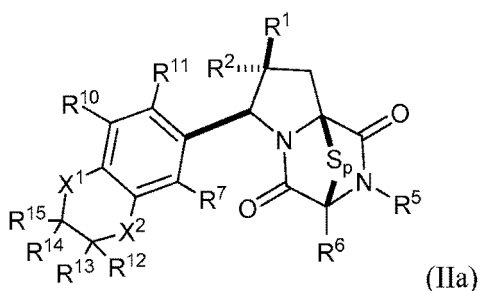
式中、 X^1 および X^2 が、独立して、 CH_2 、O、NH、N、S、またはSeであり；ならびに R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、および R^{15} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 CCl_3 、 CBr_3 、 CI_3 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $-NO$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ ；置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。

20

【0721】

実施形態 127：実施形態 126 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 0 7】



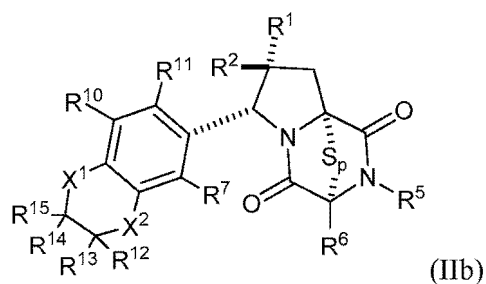
30

を有する。

【0722】

実施形態 128：実施形態 127 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 0 8】



40

を有する。

【0723】

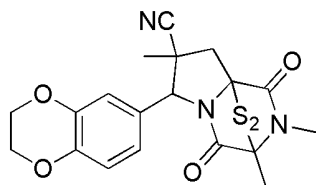
実施形態 129：実施形態 120～129のうち1つに記載の化合物であって、pが、2である。

50

【0724】

実施形態130：実施形態126～129のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

【化209】



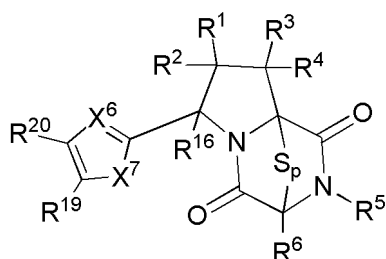
10

を有する。

【0725】

実施形態131：実施形態120に記載の化合物であって、以下の式：

【化210】



20

を有し、

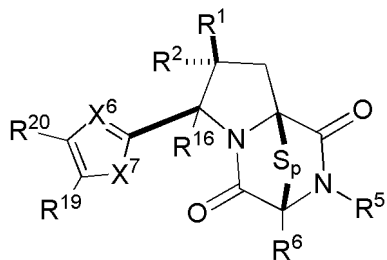
式中、 X^6 が、 CH 、 CR^{21} 、 S 、 O 、または N であり； X^7 が、 CH_2 、 CR^{22} 、 S 、 O 、 N 、または NH であり； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、および R^{22} が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ ；置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリールであるか、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。

30

【0726】

実施形態132：実施形態120または131のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

【化211】



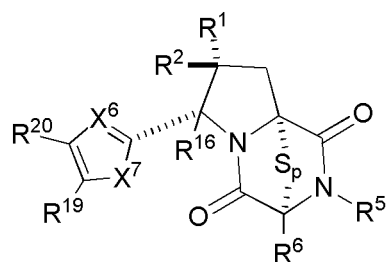
40

を有する。

【0727】

実施形態133：実施形態120または131のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 2】



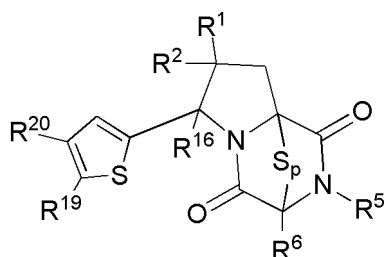
を有する。

10

【0 7 2 8】

実施形態 1 3 4：実施形態 1 2 0 または 1 3 1 ～ 1 3 3 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 3】



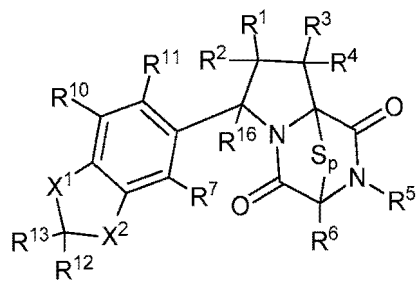
20

を有する。

【0 7 2 9】

実施形態 1 3 5：実施形態 1 2 0 ～ 1 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 4】



(III)

30

を有し、

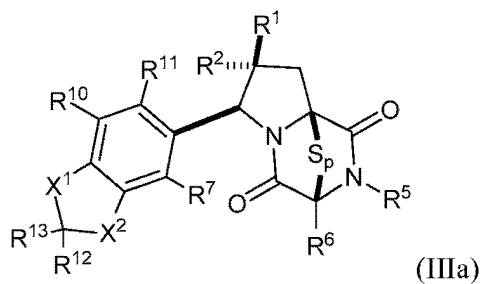
式中、 $R^{1,2}$ および $R^{1,3}$ が、独立して、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 CCl_3 、 CBr_3 、 CI_3 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。

40

【0 7 3 0】

実施形態 1 3 6：実施形態 1 3 5 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 5】



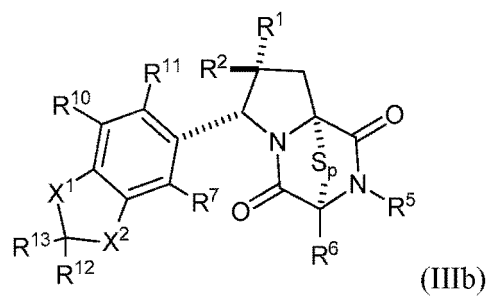
を有する。

10

【0 7 3 1】

実施形態 1 3 7：実施形態 1 3 5 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 6】



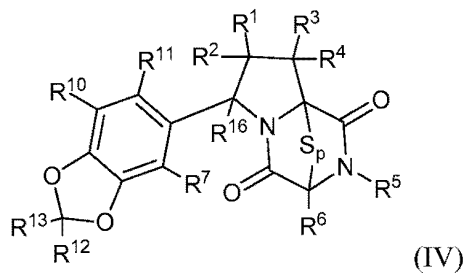
20

を有する。

【0 7 3 2】

実施形態 1 3 8：実施形態 1 2 0～1 2 5または1 3 5～1 3 7のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 7】



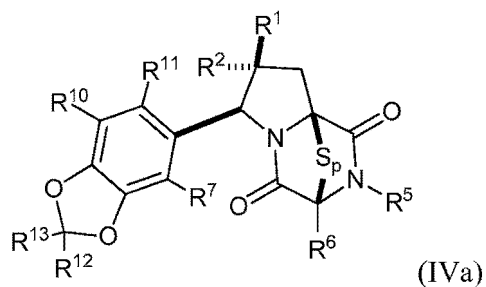
30

を有する。

【0 7 3 3】

実施形態 1 3 9：実施形態 1 3 8 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 8】



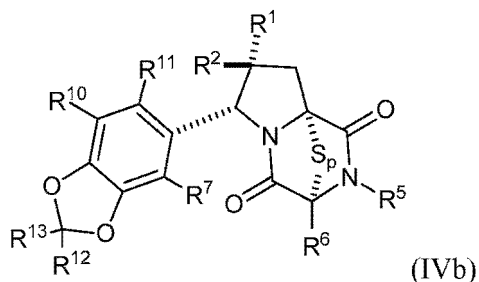
40

を有する。

【0 7 3 4】

実施形態 1 4 0：実施形態 1 3 8 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 1 9】



を有する。

10

【0 7 3 5】

実施形態 1 4 1：実施形態 1 3 5～1 4 0 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 p が、2 である。

【0 7 3 6】

実施形態 1 4 2：実施形態 1 2 0～1 2 8 または 1 3 5～1 4 1 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^1 が、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 CCl_3 、 CBr_3 、 CI_3 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。

【0 7 3 7】

実施形態 1 4 3：実施形態 1 2 0～1 2 8 または 1 3 5～1 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^2 が、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 CCl_3 、 CBr_3 、 CI_3 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-CONH_2$ 、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。

20

【0 7 3 8】

実施形態 1 4 4：実施形態 1 2 0～1 2 8 または 1 3 5～1 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^1 が、 CN である。

【0 7 3 9】

実施形態 1 4 5：実施形態 1 2 0～1 2 8 または 1 3 5～1 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^1 が、 $C_1 - C_5$ 置換または非置換ヘテロアルキルである。

【0 7 4 0】

実施形態 1 4 6：実施形態 1、1 2 0～1 2 8、または 1 3 5～1 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^2 が、 CN である。

30

【0 7 4 1】

実施形態 1 4 7：実施形態 1 2 0～1 2 8 または 1 3 5～1 4 6 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^2 が、 $C_1 - C_5$ 置換または非置換ヘテロアルキルである。

【0 7 4 2】

実施形態 1 4 8：実施形態 1 4 2 記載の化合物であって、該置換または置換ヘテロアルキルが、極性を与える。

【0 7 4 3】

実施形態 1 4 9：実施形態 1 2 0～1 2 8、1 3 5～1 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^6 が、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

40

【0 7 4 4】

実施形態 1 5 0：実施形態 1 2 0～1 2 2、1 2 6、1 3 5、または 1 3 8 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^{1-6} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $C_1 - C_3$ 置換もしくは非置換アルキル、または $C_1 - C_3$ 置換もしくは非置換ヘテロアルキルである。

50

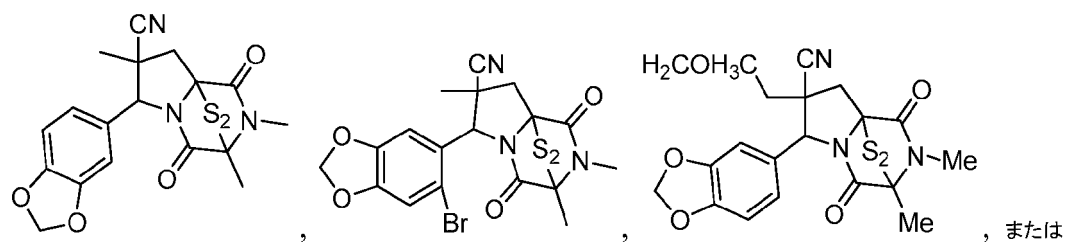
【0745】

実施形態151：実施形態120～128または135～140のいずれか1つに記載の化合物であって、 p が、3である。

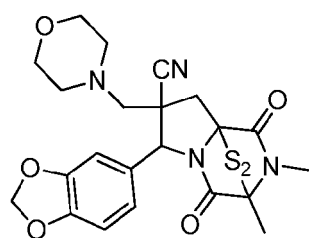
【0746】

実施形態152：実施形態135、136、138、または140のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

【化220】



10



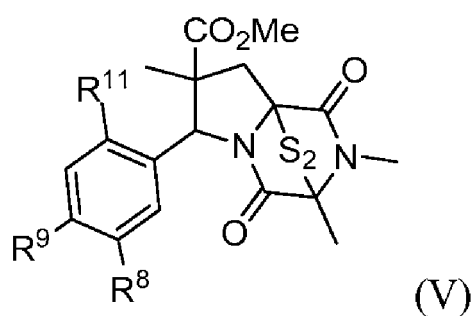
20

を有する。

【0747】

実施形態153：実施形態120～125のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

【化221】



30

を有し、

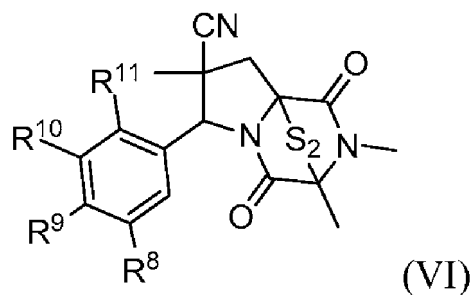
式中、 R^8 が、水素または CH_3 であり；ならびに R^9 および R^{11} が、独立して、水素またはハロゲンである。

【0748】

実施形態154：実施形態120～125のいずれか1つに記載の化合物であって、以下の式：

40

【化 2 2 2】



10

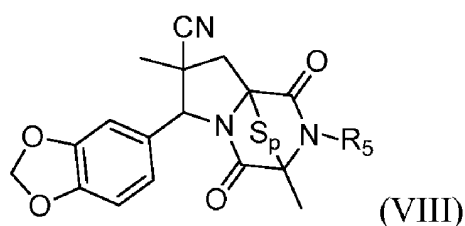
を有し、

式中、 R^8 が、水素または $-OCH_3$ であり；ならびに R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が、独立して、水素またはハロゲンである。

【0749】

実施形態 155：実施形態 135～140 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 2 3】



20

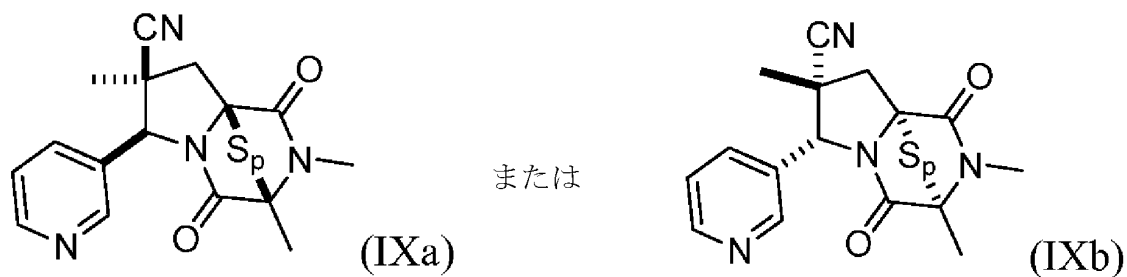
を有し、

式中； R^5 が、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、または非置換ヘテロシクロアルキルであり； p が、2 または 3 である。

【0750】

実施形態 156：実施形態 120 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 2 4】



30

を有し、

式中、 p が、2 または 4 である。

【0751】

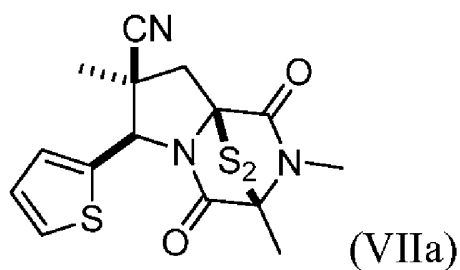
実施形態 157：実施形態 155 または 156 記載の化合物であって、 p が、2 である。

【0752】

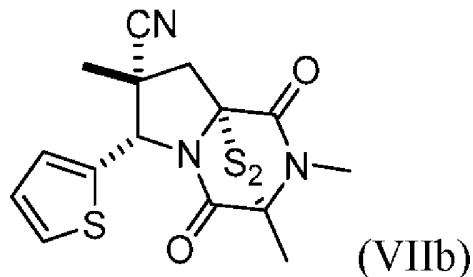
実施形態 158：実施形態 120 記載の化合物であって、以下の式：

40

【化 2 2 5】



または



10

を有する。

【0 7 5 3】

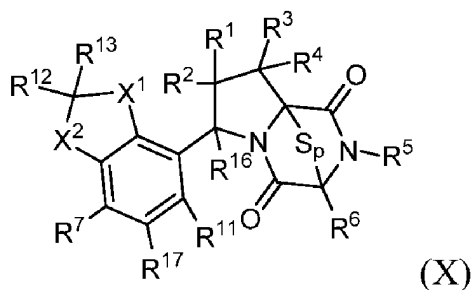
実施形態 1 5 9：実施形態 1 2 0～1 2 8 または 1 3 5～1 4 0 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、 R^1 が、CN であり、 R^2 が、置換もしくは非置換 C_2-C_{20} アルキル、置換もしくは非置換 C_2-C_{20} ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0 7 5 4】

実施形態 1 6 0：以下の式：

【化 2 2 6】

20



を有する化合物であって、

式中、 R^{1-7} が、水素、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 CCl_3 、 CBr_3 、 CI_3 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ ；置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであるか、または随意に結合して、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールを形成する。

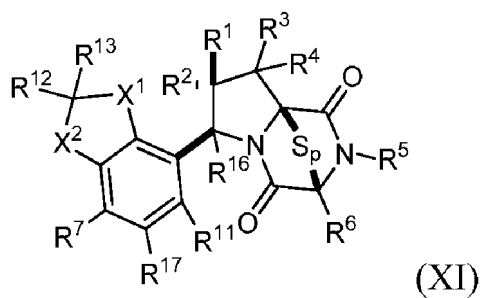
30

【0 7 5 5】

実施形態 1 6 1：実施形態 1 6 0 記載の化合物であって、以下の式：

40

【化 2 2 7】



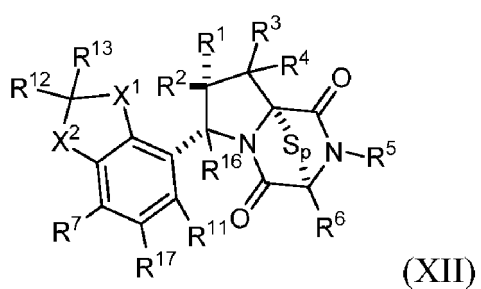
10

を有する。

【0 7 5 6】

実施形態 1 6 2：実施形態 1 6 0 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 2 8】



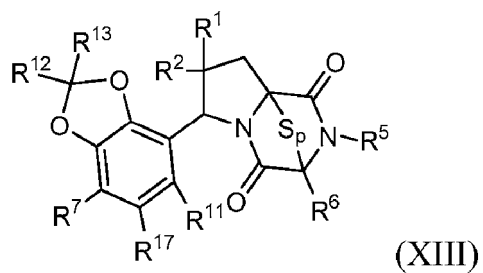
20

を有する。

【0 7 5 7】

実施形態 1 6 3：実施形態 1 6 0 記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 2 9】



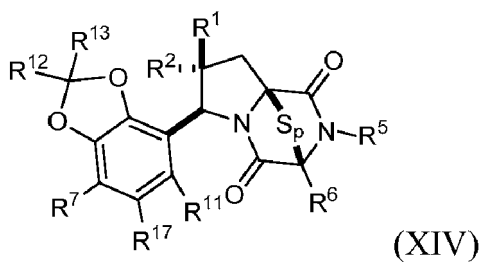
30

を有する。

【0 7 5 8】

実施形態 1 6 4：実施形態 1 6 0 または 1 6 3 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 2 3 0】



40

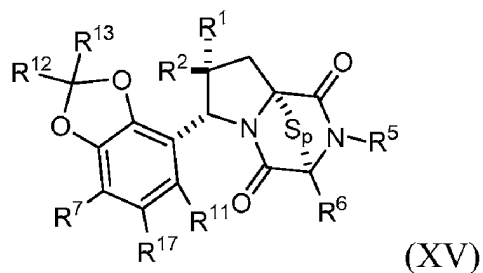
を有する。

【0 7 5 9】

50

実施形態 165：実施形態 152 または 160 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 231】



10

を有する。

【0760】

実施形態 166：実施形態 160～165 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、p が、2である。

【0761】

実施形態 167：実施形態 160～165 のいずれか 1 つに記載の化合物であって、以下の式：

【化 232】



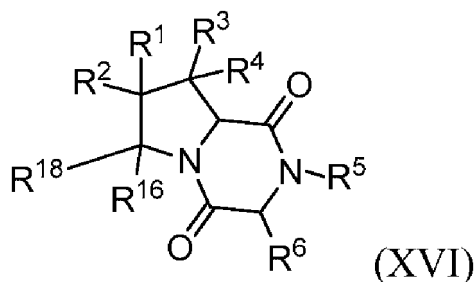
20

を有する。

【0762】

実施形態 168：以下の式：

【化 233】



30

を有する化合物であって、

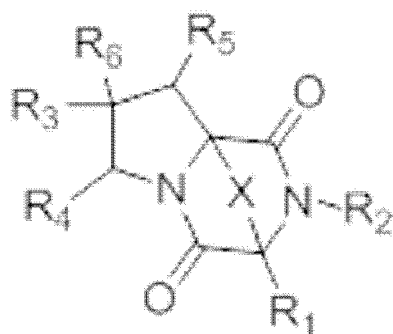
式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁶、およびR¹⁸が、独立して、水素、ハロゲン、-N₃、-CF₃、-CCl₃、-CBr₃、-CI₃、-CN、-CHO、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₂Cl、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

【0763】

実施形態 169：以下の式 I の化合物：

40

【化 2 3 4】

**I**

10

であって、

式中：Xが、 S_2 、 S_3 、または S_4 から選択され； R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ -アルキル、アルコキシ、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換している（substituted off）アルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_3 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ニトリル、F、Cl、OAc、 $-O$ -アルキル、または $-O$ -アリールから選択され； R_4 が、アルキル、ハロアルキル、ビフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、ベンゾジオキサニル、ジオキサニル、ベンズオキサジニル、ピペラジニル-1-メチル、複素環、インドリル、ピリジニル、ピペラジニル、フリル、チエニル、ヘテロアリールアルキル、もしくはフェニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_5 が、H、アリール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、ビフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、複素環、インドリル、もしくはピリジニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_6 が、CN、 NO_2 、 $-S(O)_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アリール、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2CH_2CN$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(N=H)OMe$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CN$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}SO_2R_7$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2R_7$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2H$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NH_2$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NHCOR_5$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NR_1R_2$ 、 $(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)O$ -アルキル、 CH_2NHR_9 、または $CHR_{10}NHR_{11}$ から選択され； R_7 が、アルキルであり； R_8 が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_9 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ -カルボキシから選択され； R_{10} が、アルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され；ならびに R_{11} が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ -カルボキシから選択される。

20

30

40

【0764】

実施形態170：実施形態169記載の化合物であって、Xが、 S_2 である。

【0765】

実施形態171：169～170記載の化合物であって、 R_1 が、メチルである。

【0766】

実施形態172：実施形態169～171のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_2 が、メチルである。

50

【0767】

実施形態173：実施形態169～172のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_3 が、メチルである。

【0768】

実施形態174：実施形態169～173のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_4 が、ベンゾジオキシニル、ハロおよびアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基と随意に置換されたフェニル、またはピペロニルから選択される。

【0769】

実施形態175：実施形態174記載の化合物であって、 R_4 が、ピペロニルである。

【0770】

実施形態176：実施形態169～175のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_5 が、Hである。

【0771】

実施形態177：実施形態169～175のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_5 が、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C(=O)$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される1つ以上の基と随意に置換された、アリールである。

【0772】

実施形態178：実施形態169～177のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_6 が、 CN 、 $-(C=O)O-tBu$ 、および $-(C=O)OMe$ からなる群から選択される。

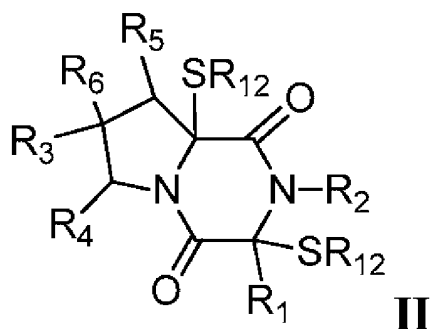
【0773】

実施形態179：実施形態169～178のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_7 が、アルキルである。

【0774】

実施形態180：以下の式IIの化合物：

【化235】



であって、

式中： R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ -アルキル、 $-C(=O)OR_7$ アリール、アルコキシ、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_3 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ニトリル、F、Cl、OAc、O-アルキル、およびO-アリールから選択され； R_4 が、アルキル、ハロアルキル、ビフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、ベンゾジオキサニル、ジオキサニル、ベンゾキサジニル、ピペラジニル-1-メチル、複素環、インドリル、ピリジニル、ピペラジニル、フリル、チエニル、ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリールアルキル、もしくはフェニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_5 が、H、アリール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、ビフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、複素環、インドリル、もしくはピリジニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_6 が、CN、 NO_2 、 $-S(O)_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アリール、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2CH_2CN$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(N=H)OMe$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CN$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}SO_2R_7$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2R_7$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2H$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NH_2$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NHCOR_5$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NR_1R_2$ ； $(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)O$ アルキル； CH_2NHR_9 、または $CHR_{10}NHR_{11}$ から選択され； R_7 が、アルキルであり； R_8 が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 $-C(=O)O$ アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_9 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ カルボキシから選択され； R_{10} が、アルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され； R_{11} が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ カルボキシから選択され；ならびに R_{12} が、メチルまたはチオール保護基から選択される。

10

【0775】

20

実施形態181：実施形態180記載の化合物であって、 R_4 が、ベンゾジオキシニル、ハロおよびアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基と随意に置換されたフェニル、またはピペロニルから選択される。

【0776】

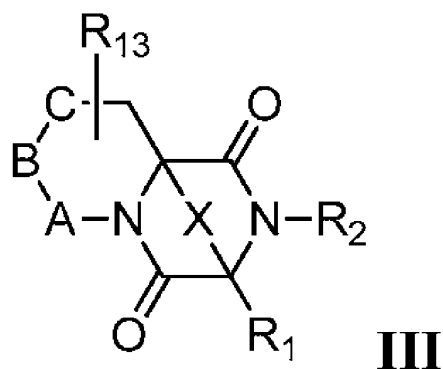
実施形態182：実施形態180記載の化合物であって、 R_5 が、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C(=O)$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアリール、およびヘテロアリールアルキルから選択される1つ以上の基と随意に置換される、アリールである。

【0777】

実施形態183：以下の式IIIの化合物：

【化236】

30



40

であって、

式中： X が、 S_2 、 S_3 、または S_4 から選択され； R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ 、アルキル、アルコキシ、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_7 が、アルキルであり； R_8 が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、

50

ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_{13} が、 H 、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -アルキル、スルホニル、スルホンアミド、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； A が、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され； B が、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され； C が、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され；ならびに R_{14} が、アルキル、アリール、アシル、および $-\text{O}-$ カルボキシからなる群から選択される。

【0778】

10

実施形態184：実施形態183記載の化合物であって、 R_1 が、メチルである。

【0779】

実施形態185：実施形態183～184のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_2 が、メチルである。

【0780】

実施形態186：実施形態183～185のいずれか1つに記載の化合物であって、 A が、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 から選択され、 B および C が、どちらも CH_2 である。

【0781】

実施形態187：実施形態183～185のいずれか1つに記載の化合物であって、 B が、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 から選択され、 A および C が、どちらも CH_2 である。

20

【0782】

実施形態188：実施形態183～185のいずれか1つに記載の化合物であって、 C が、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 から選択され、 A および B が、どちらも CH_2 である。

【0783】

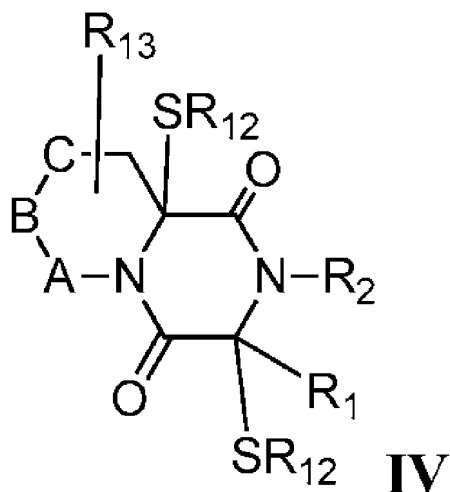
実施形態189：実施形態183～185のいずれか1つに記載の化合物であって、 A 、 B 、および C が各々、 CH_2 である。

【0784】

30

実施形態190：以下の式IVの種に由来する化合物：

【化237】



40

であって、

式中： X が、 S_2 、 S_3 、または S_4 から選択され； R_1 が、 H 、アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 、アルキル、アルコキシ、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペ

50

ラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴うR₇ピペラジニルから選択され；R₂が、H、アルキル、R₇NHR₇、R₇NHR₈、R₇シクロアルキル、R₇アリール、R₇モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、R₇ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴うR₇ピペラジニルから選択され；R₇が、アルキルであり；R₈が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、NO₂、CN、-C(=O)O-アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され；R₁₂が、メチルまたはチオール保護基から選択され；R₁₃が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、NO₂、CN、-C(=O)O-アルキル、スルホニル、もしくはスルホンアミド、または随意にそれらの置換された変異体から選択され；Aが、CH₂、C=O、NH、NR₁₄、O、S、およびSO₂からなる群から選択され；Bが、CH₂、C=O、NH、NR₁₄、O、S、およびSO₂からなる群から選択され；Cが、CH₂、C=O、NH、NR₁₄、O、S、およびSO₂からなる群から選択され；ならびにR₁₄が、アルキル、アリール、アシル、および-O-カルボキシからなる群から選択される。

10

【0785】

実施形態191：実施形態190記載の化合物であって、R₁が、メチルまたは水素から選択される。

【0786】

実施形態192：実施形態190～191記載の化合物であって、R₂が、メチルまたは水素から選択される。

20

【0787】

実施形態193：実施形態190～192のいずれか1つに記載の化合物であって、R₁₃が、ピペロニルである。

【0788】

実施形態194：実施形態190～192のいずれか1つに記載の化合物であって、R₁₃が、ハロおよびアルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換されたフェニルである。

【0789】

実施形態195：実施形態190～192のいずれか1つに記載の化合物であって、R₁₃が、水素である。

30

【0790】

実施形態196：実施形態190～192のいずれか1つに記載の化合物であって、R₁₃が、CNである。

【0791】

実施形態197：実施形態190～192のいずれか1つに記載の化合物であって、R₁₃が、-C(=O)O-アルキルである。

【0792】

実施形態198：実施形態190～197のいずれか1つに記載の化合物であって、Aが、C=O、NH、NR₁₄、O、S、およびSO₂から選択され、BおよびCが、どちらもCH₂である。

40

【0793】

実施形態199：実施形態190～197のいずれか1つに記載の化合物であって、Bが、C=O、NH、NR₁₄、O、S、およびSO₂から選択され、AおよびCが、どちらもCH₂である。

【0794】

実施形態200：実施形態190～197のいずれか1つに記載の化合物であって、Cが、C=O、NH、NR₁₄、O、S、およびSO₂から選択され、AおよびBが、どちらもCH₂である。

【0795】

実施形態201：実施形態189～196のいずれか1つに記載の化合物であって、A

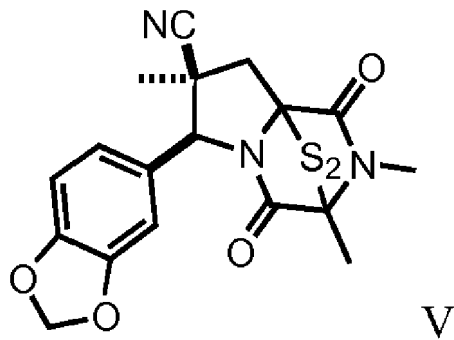
50

、B、およびCが各々、 CH_2 である。

【0796】

実施形態202：病的状態を治療するための、以下の式V：

【化238】



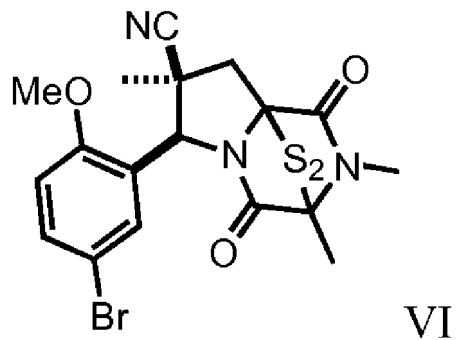
10

の化合物。

【0797】

実施形態203：病的状態を治療するための、以下の式VI：

【化239】



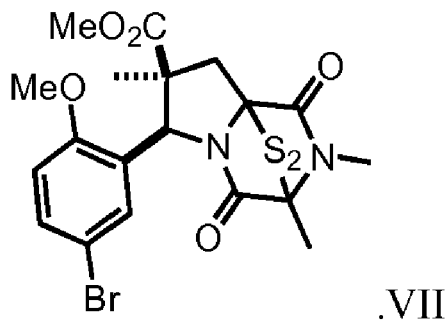
20

の化合物。

【0798】

実施形態204：病的状態を治療するための、以下の式VII：

【化240】



40

の化合物。

【0799】

実施形態205：実施形態170～204のいずれか1つに記載の化合物の、薬剂的に許容可能な塩、プロドラッグ、水和物、溶媒和化合物、または酸塩性水和物。

【0800】

実施形態206：実施形態170～204のいずれか1つに記載の有効量の化合物、または実施形態205の化合物の、薬剂的に許容可能な塩、プロドラッグ、水和物、溶媒和化合物、または酸塩性水和物を含む、医薬組成物。

【0801】

50

実施形態 207：実施形態 206 記載の医薬組成物であって、立体異性体、プロドラッグ、薬剂的に許容可能な塩、水和物、溶媒和化合物、酸塩性水和物、N-オキシド、プロドラッグエステル、または化合物の同形の結晶形態を含む。

【0802】

実施形態 208：実施形態 206～207 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物であって、化合物が薬剂的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、またはそれらの組み合わせと混合される。

【0803】

実施形態 209：実施形態 170～204 のいずれか 1 つに記載の有効量の化合物、実施形態 205 記載の、薬剂的に許容可能な塩、プロドラッグ、水和物、溶媒和化合物、もしくは酸塩性水和物、または実施形態 206～208 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を、それを必要とする対象へ投与することを含む、ヒストンメチルトランスフェラーゼを調節不全にする方法。

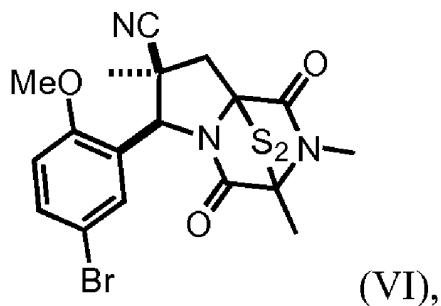
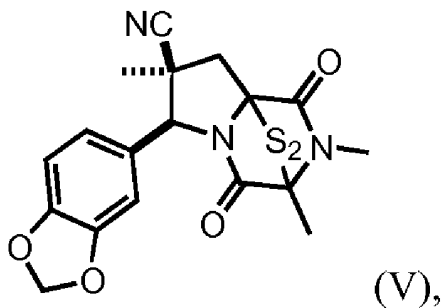
【0804】

実施形態 210：実施形態 209 記載の方法であって、対象が、ヒトである。

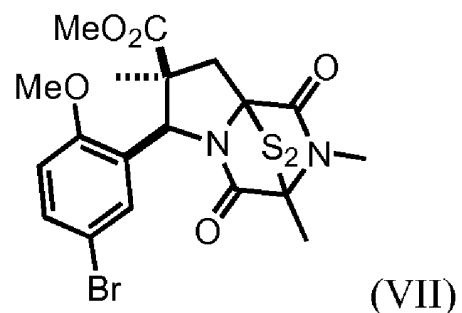
【0805】

実施形態 211：実施形態 209～210 のいずれか 1 つに記載の方法であって、化合物が、以下：

【化 241】



および



からなる群から選択される。

【0806】

実施形態 212：病状を治療または予防する方法であって、該方法は、実施形態 170～204 のいずれか 1 つに記載の有効量の化合物、実施形態 205 記載の、薬剂的に許容可能な塩、プロドラッグ、水和物、溶媒和化合物、もしくは酸塩性水和物、または実施形態 206～208 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を、それを必要とする対象へ投与することを含む。

【0807】

実施形態 213：実施形態 212 記載の方法であって、病状が、がん、糖尿病、感染症、自己免疫性疾患、または疼痛から選択される。

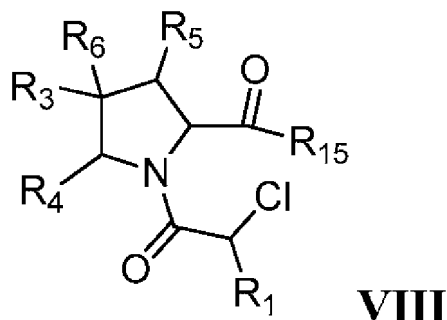
【0808】

実施形態214：実施形態213記載の方法であって、がんが、前立腺がん、卵巣がん、膀胱がん、慢性骨髄性（もしくは骨髄性）白血病、または黒色腫から選択される。

【0809】

実施形態215：以下の式VIIIの化合物：

【化242】



10

であって、

式中：Xが、S₂、S₃、またはS₄から選択され；R₁が、H、もしくはアルキル、
C(=O)O-アルキル、アルコキシ、R₇NHR₇、R₇NHR₈、R₇シクロアルキ
ル、R₇アリール、R₇モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、R₇ピペラジニル、ま
たはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴うR₇ピペラジニルから選択
され；R₃が、H、アルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され；R₄が、
アルキル、ハロアルキル、ビフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミ
ダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル
、ベンゾジオキサニル、ジオキサニル、ベンゾキサジニル、ピペラジニル-1-メチル、
複素環、インドリル、ピリジニル、ピペラジニル、フリル、チエニル、ヘテロアリールアル
キル、もしくはフェニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され；R₅
が、H、アリール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、ビフェニル、
チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シク
ロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、複素環、インドリル、もしくはピリジ
ニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され；R₆が、CN、NO₂、
-S(O)₂アルキル、-S(O)₂アリール、-S(O)₂R₇、-S(O)₂CH₂CN、
-(C=O)NH₂、-(N=H)OMe、-(C=O)(CH₂)₁₋₄CN；
-(C=O)(CH₂)₁₋₄SO₂R₇；-(C=O)(CH₂)₁₋₄CO₂R₇；
-(C=O)(CH₂)₁₋₄CO₂H；-(C=O)(CH₂)₁₋₄CH₂NH₂；
-(C=O)(CH₂)₁₋₄CH₂NHCOR₅；-(C=O)(CH₂)₁₋₄CH₂
NR₁R₂；(CH₂)₁₋₄OH、-(C=O)OH、-(C=O)O-アルキル；
CH₂NHR₉またはCHR₁₀NHR₁₁から選択され；R₇が、Hまたはアルキルから
選択され；R₈が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロ
アルキル、NO₂、CN、-C(=O)O-アルキル、スルホニル、またはスルホンアミ
ドから選択され；R₉が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または
O-カルボキシから選択され；R₁₀が、アルキル、アリール、またはヘテロアリールから
選択され；ならびにR₁₁が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、ま
たはO-カルボキシから選択され；ならびにR₁₅が、-OH、-Oアリール、-Oアル
キル、Cl、F、O-カルボキシ、またはN₃から選択される。

20

30

40

【0810】

実施形態216：実施形態215記載の化合物であって、R₁が、メチルである。

【0811】

実施形態217：実施形態215～216記載の化合物であって、R₃が、メチルであ
る。

50

【0812】

実施形態218：実施形態215～216のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_4 が、ベンゾジオキシニル、ハロおよびアルコキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で随意に置換されたフェニル、またはピペロニルから選択される。

【0813】

実施形態219：実施形態218記載の化合物であって、 R_4 が、ピペロニルである。

【0814】

実施形態220：実施形態215～219のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_5 が、Hである。

【0815】

実施形態221：実施形態215～219のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_5 が、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 NO_2 、 $-C(=O)$ 、ハロ、ハロアルキル、ハロアリアル、およびヘテロアリアルアルキルから選択される1つ以上の基で随意に置換されたアリアルである。

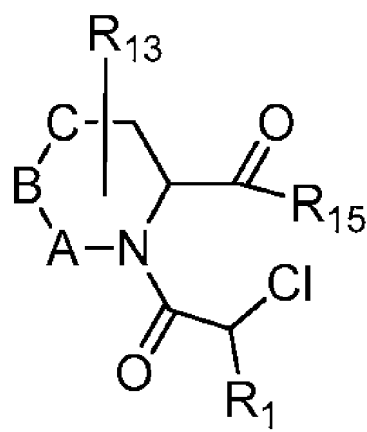
【0816】

実施形態222：実施形態215～219のいずれか1つに記載の化合物であって、 R_6 が、 CN 、 $-(C=O)O-tBu$ 、および $-(C=O)OMe$ からなる群から選択される。

【0817】

実施形態223：以下の式IXの化合物：

【化243】



IX

であって、

式中： X が、 S_2 、 S_3 、または S_4 から選択され； R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ 、アルキル、アルコキシ、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリアル、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリアルアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリアル、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリアルアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_7 が、Hまたはアルキルから選択され； R_8 が、アルキル、ヘテロアリアル、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_{13} が、H、アルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、もしくはスルホンアミド、または随意にそれらの置換変異体から選択され； A が、 CH_2 、 $C=O$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され； B が、 CH_2 、 $C=O$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され； C が、 CH_2 、 $C=O$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され；ならびに R_{15} が、アルキル、アリアル、アシル、および $-O$ -カルボ

10

20

30

40

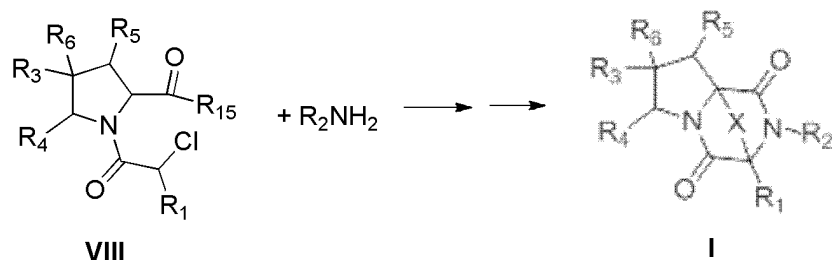
50

キシからなる群から選択される。

【0818】

実施形態224：実施形態170記載の化合物を合成する方法であって、式VIIの化合物を R_2NH_2 と反応させてジケトピペラジン環を形成すること；硫黄環を導入して式Iの化合物を形成すること、を含み：

【化244】



10

式中、Xが、 S_2 、 S_3 、または S_4 から選択され； R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ -アルキル、アルコキシ、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_3 が、H、アルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され； R_4 が、アルキル、ハロアルキル、ピフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、ベンゾジオキサニル、ジオキサニル、ベンゾキサジニル、ピペラジニル-1-メチル、複素環、インドリル、ピリジニル、ピペラジニル、フリル、チエニル、ヘテロアリールアルキル、もしくはフェニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_5 が、H、アリール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、ピフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、複素環、インドリル、もしくはピリジニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_6 が、CN、 NO_2 、 $-S(O)_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アリール、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2CH_2CN$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(N=H)OMe$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CN$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}SO_2R_7$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2R_7$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2H$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NH_2$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NHCOR_5$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NHR_1R_2$ ； $(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)O$ -アルキル； CH_2NHR_9 または $CHR_{10}NHR_{11}$ から選択され； R_7 が、Hまたはアルキルから選択され； R_8 が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_9 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ -カルボキシから選択され； R_{10} が、アルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され； R_{11} が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ -カルボキシから選択され；ならびに R_{15} が、 $-OH$ 、 $-O$ アリール、 $-O$ アルキル、Cl、F、 $-O$ -カルボキシ、またはN₃から選択される。

20

30

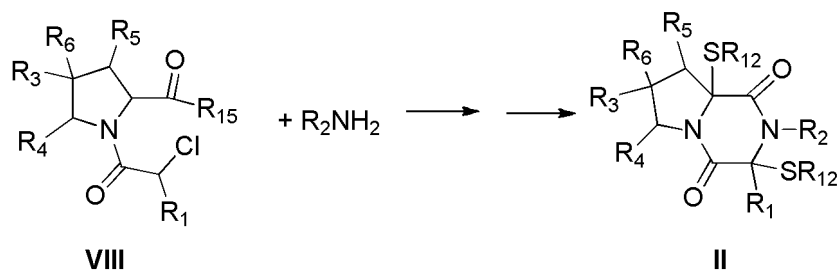
40

【0819】

実施形態225：実施形態180記載の化合物を合成する方法であって：式VIIの化合物を R_2NH_2 と反応させてジケトピペラジン環を形成すること；2つのチオエーテル置換基を導入して式IIの化合物を形成すること、を含み：

50

【化 2 4 5】

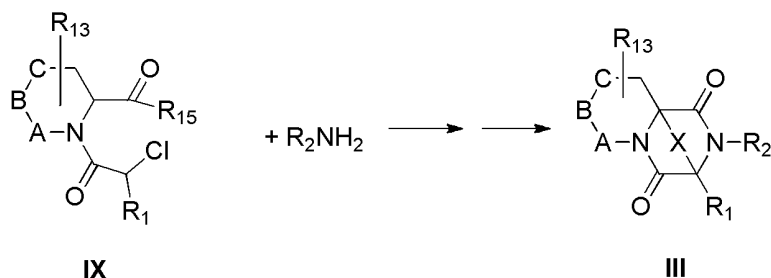


式中： R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ -アルキル、 $-C(=O)OR_7$ アリール、アルコキシ、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、または R_7 ピペラジニル、ピペラジン環の 4-N 位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の 4-N 位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_3 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ニトリル、F、Cl、OAc、O-アルキル、または O-アリールから選択され； R_4 が、アルキル、ハロアルキル、ビフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、ベンゾジオキサニル、ジオキサニル、ベンゾキサジニル、ピペラジニル-1-メチル、複素環、インドリル、ピリジニル、ピペラジニル、フリル、チエニル、ヘテロアリールアルキル、またはフェニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_5 が、H、アリール、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、フェニル、ビフェニル、チオフェニル、ピペリジル、モルホリニル、イミダゾリル、ピペロニル、ベンジル、シクロアルキル、ベンゾジオキシニル、ジオキシニル、複素環、インドリル、もしくはピリジニル、または随意にそれらの置換された変異体から選択され； R_6 が、CN、 NO_2 、 $-S(O)_2$ アルキル、 $-S(O)_2$ アリール、 $-S(O)_2R_7$ 、 $-S(O)_2CH_2CN$ 、 $-(C=O)NH_2$ 、 $-(N=H)OMe$ 、 $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CN$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}SO_2R_7$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2R_7$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CO_2H$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NH_2$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NHCOR_5$ ； $-(C=O)(CH_2)_{1-4}CH_2NR_1R_2$ ； $(CH_2)_{1-4}OH$ 、 $-(C=O)OH$ 、 $-(C=O)O$ -アルキル； CH_2NHR_9 、 $CHR_{10}NHR_{11}$ から選択され； R_7 が、アルキルであり； R_8 が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、CN、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_9 が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ -カルボキシから選択され； R_{10} が、アルキル、アリール、またはヘテロアリールから選択され； R_{11} が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、または $-O$ -カルボキシから選択され； R_{12} が、メチルまたはチオール保護基から選択され；ならびに R_{15} が、 $-OH$ 、 $-O$ アリール、 $-O$ アルキル、Cl、F、 $-O$ -カルボキシ、または N_3 から選択される。

【0820】

実施形態 226：実施形態 183 記載の化合物を合成する方法であって：式 VII の化合物を R_2NH_2 と反応させてジケトピペラジン環を形成すること；硫黄環を導入して式 III の化合物を形成すること、を含み：

【化 2 4 6】

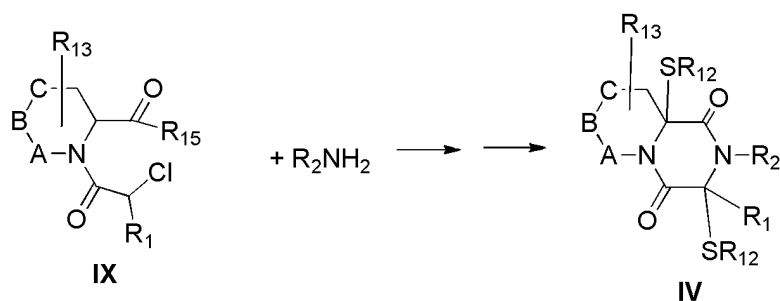


式中：Xが、 S_2 、 S_3 、または S_4 から選択され； R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ 、アルキル、アルコキシ、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_7 が、アルキルであり； R_8 が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_{13} が、H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、もしくはスルホンアミド、または随意にそれらの置換された変異体から選択され；Aが、 CH_2 、 $C=O$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され；Bが、 CH_2 、 $C=O$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され；Cが、 CH_2 、 $C=O$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され；ならびに R_{15} が、 $-OH$ 、 $-O$ アリール、 $-O$ アルキル、 Cl 、 F 、 $-O$ -カルボキシ、または N_3 である。

【0821】

実施形態227：実施形態190記載の化合物を合成する方法であって：式VIIの化合物を R_2NH_2 と反応させてジケトピペラジン環を形成すること；2つのチオエーテル置換基を導入して式IVの化合物を形成すること、を含み：

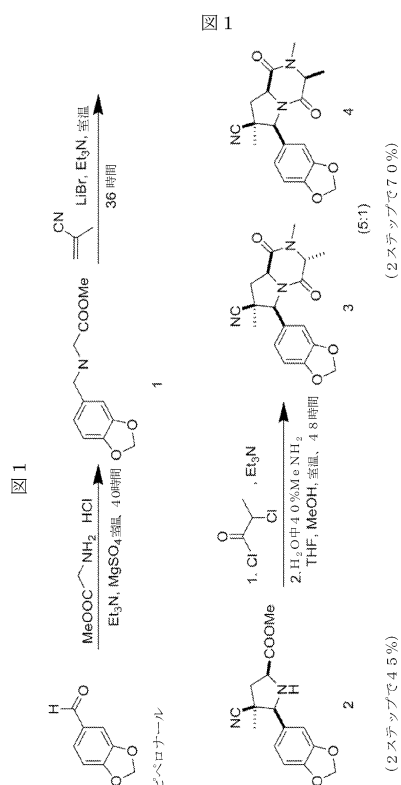
【化 2 4 7】



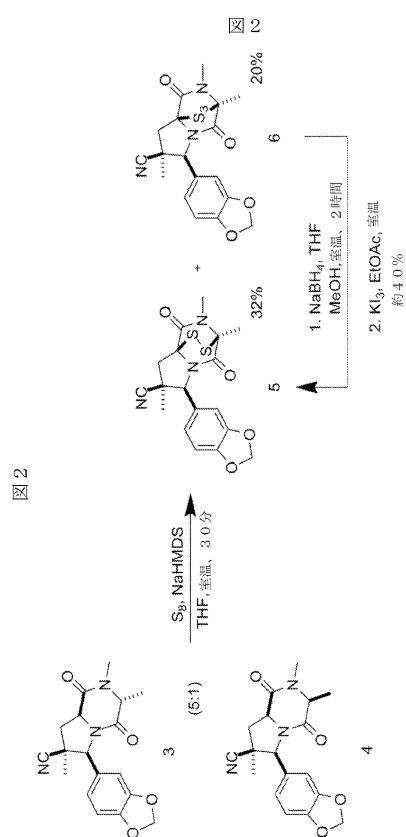
式中：Xが、 S_2 、 S_3 、または S_4 から選択され； R_1 が、H、アルキル、 $-C(=O)O$ 、アルキル、アルコキシ、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_2 が、H、アルキル、 R_7NHR_7 、 R_7NHR_8 、 R_7 シクロアルキル、 R_7 アリール、 R_7 モルホリニル、ヘテロアリールアルキル、 R_7 ピペラジニル、またはピペラジン環の4-N位が置換しているアルキル基を伴う R_7 ピペラジニルから選択され； R_7 が、アルキルであり； R_8 が、アルキル、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-C(=O)O$ -アルキル、スルホニル、またはスルホンアミドから選択され； R_{12} が、メチルまたはチオール保護基から選択され； R_{13} が、

H、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、アルコキシ、チオアルキル、ハロアルキル、 NO_2 、 CN 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -アルキル、スルホニル、もしくはスルホンアミド、または随意にそれらの置換された変異体から選択され；Aが、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され；Bが、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され；Cが、 CH_2 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 NH 、 NR_{14} 、 O 、 S 、および SO_2 からなる群から選択され； R_{14} が、アルキル、アリール、アシル、および $-\text{O}$ -カルボキシからなる群から選択され；ならびに R_{15} が、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ アルキル、 Cl 、 F 、 $-\text{O}$ -カルボキシ、または N_3 からなる群から選択される。

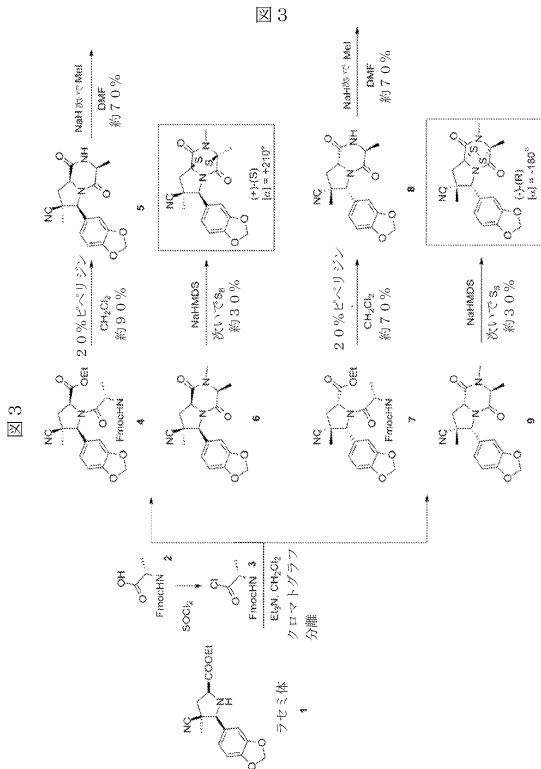
【図 1】



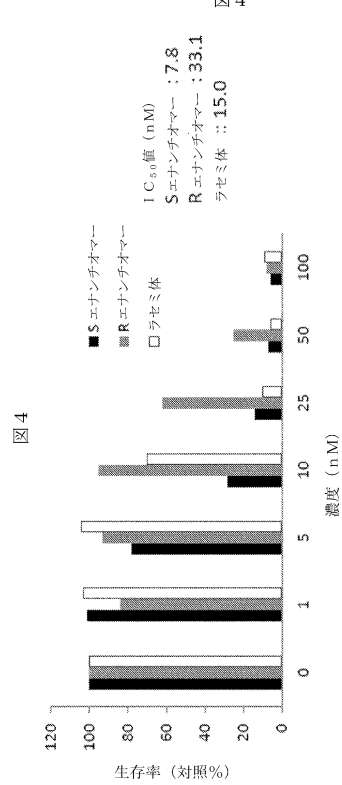
【図 2】



【図 3】



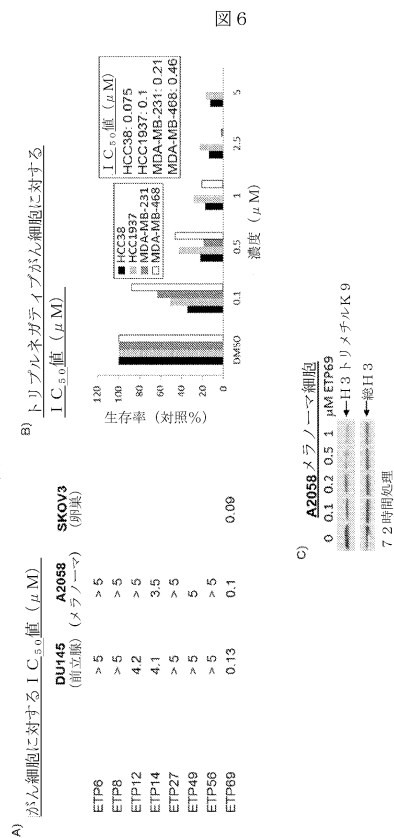
【圖 4】



【図 5】

I C 5 0 概要：		化合物 I C 5 0 * (M)：		ケトンシ IC50* (M)：	
メチルシラシスフェニル：基質：		Rac		S	
ストック		R			
1	G9a	ヒストン H3	10 mM		1.97E-06
2	G9a	ヒストン H3	1 mM		2.39E-06
3	SUV39H1	ヒストン H3	10 mM	1.16E-06	2.01E-07
4	SUV39H1	ヒストン H3	1 mM	1.16E-06	2.57E-07

【图 6】



【図 7】

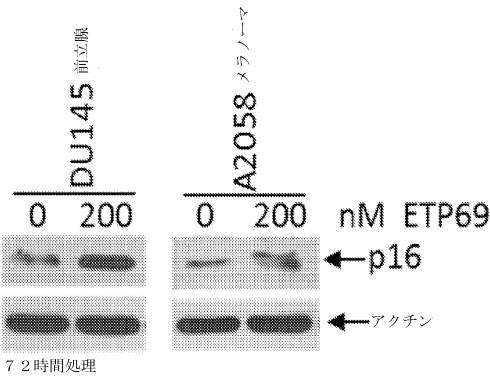
図 7

生体外におけるヒストン修飾酵素の阻害

ヒストンメチルトランスフェラーゼ	I C ₅₀ 値 (μ M)	
	ETP69	* ケトシン
DOT1	> 10	N/A
EZH1	> 10	N/A
EZH2	> 10	N/A
GLP	6.31	0.69
MLL1	4.24	0.22
MLL2	8.4	0.4
MLL3	> 10	0.28
MLL4	> 10	0.31
NSD2	2.79	0.24
SET1b	1.64	0.21
SET7/9	> 10	N/A
SET8	> 10	N/A
SETMAR	> 10	N/A
SMYD2	> 10	N/A
SUV39H1	0.084	0.33
SUV39H2	3.31	0.48
G9a	0.251	0.16
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ		
p300	> 10	N/A
DNAメチルトランスフェラーゼ		
DNMT1	> 10	N/A

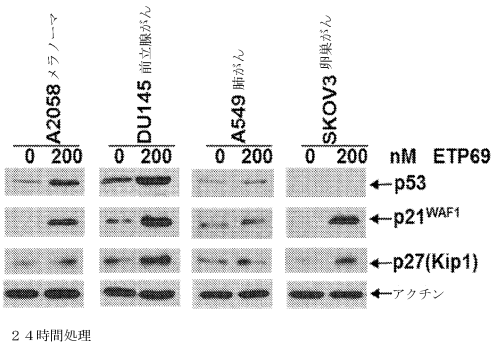
【図 8】

図 8



【図 9】

図 9



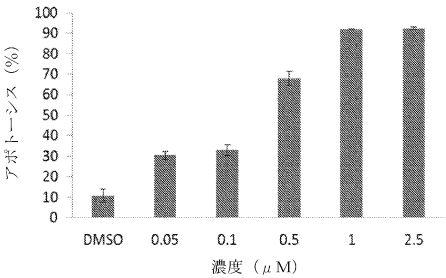
【図 10】

図 10

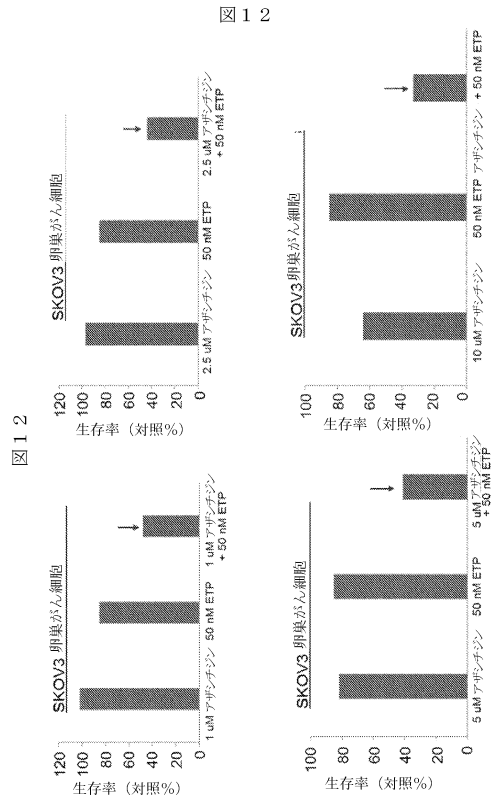
活性度 (%)	
濃度 (M)	S エナンチオマー
1.00E-04	108.14
3.33E-05	105.67
1.11E-05	106.39
3.70E-06	108.95
1.23E-06	105.37
4.12E-07	104.94
1.37E-07	107.59
4.57E-08	99.18
1.52E-08	98.50
5.08E-09	94.98
DMSO	94.69

【図 11】

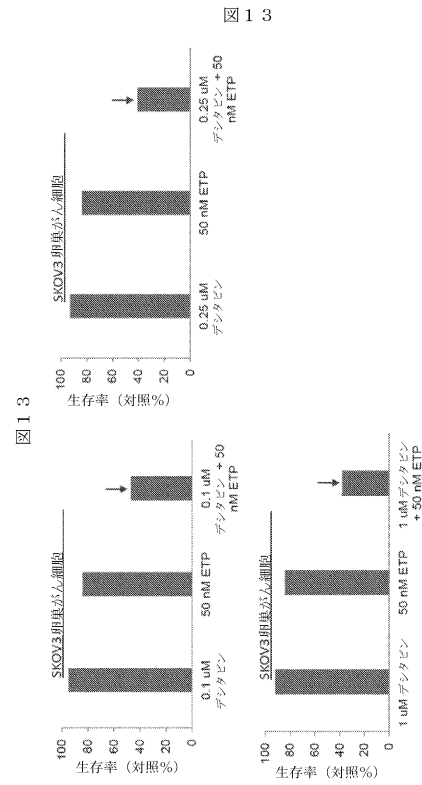
図 11



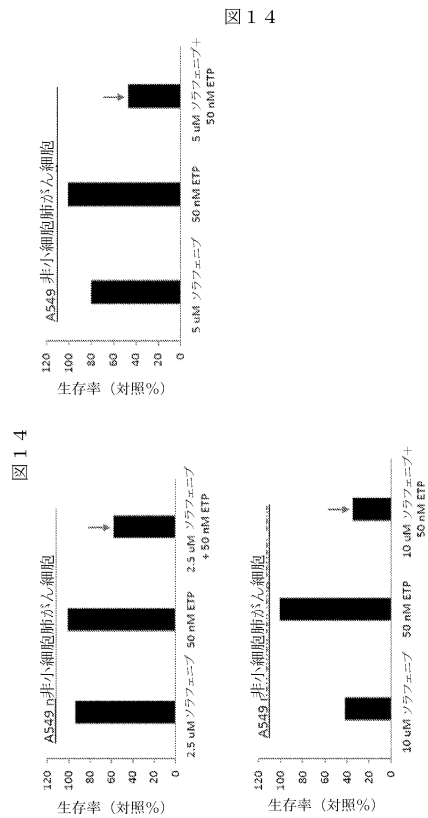
【図 1 2】



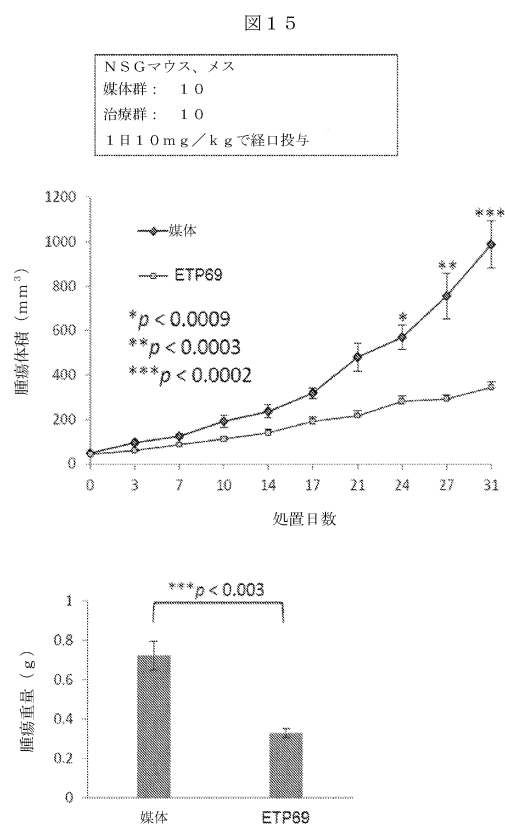
【図 1 3】



【図 1 4】

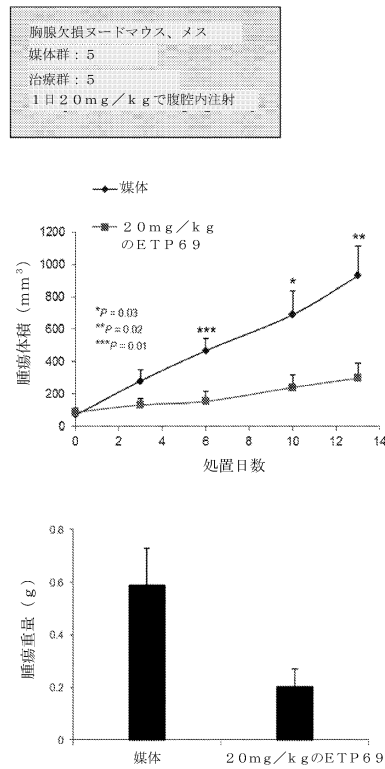


【図 1 5】



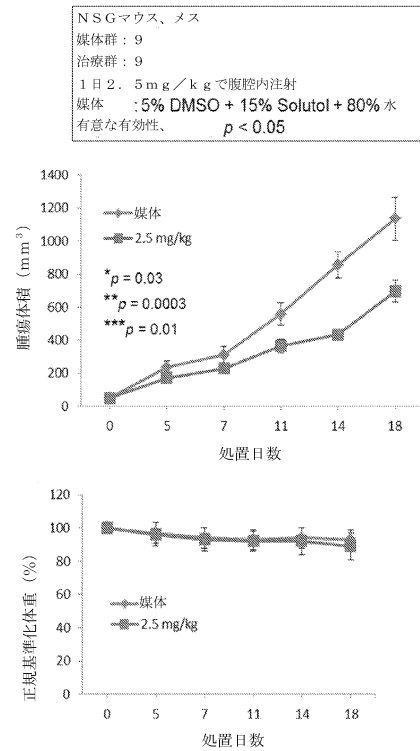
【図 16】

図 16



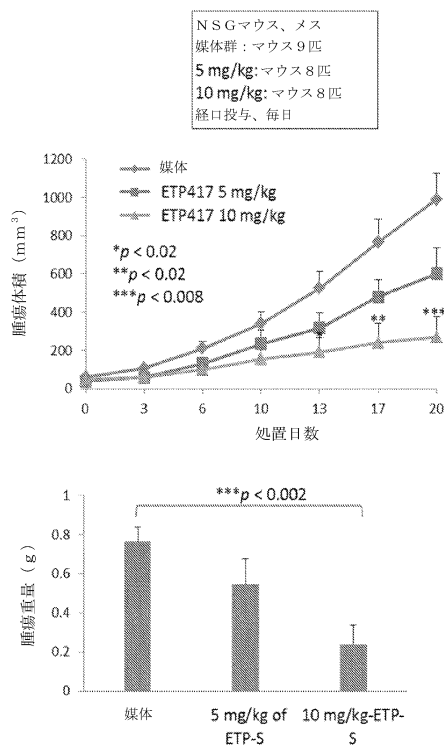
【図 17】

図 17



【図 18】

図 18



【図 19】

図 19

腹腔内投与 (20 mg/kg)				
時点 (時間)	マウス番号	濃度 (ng/mL)	平均 (ng/mL)	SD
0 (投与前)	141	BLOQ	ND	ND
	142	BLOQ		
	143	BLOQ		
0.25	105	13700	9053	4025
	106	6630		
	107	6830		
0.50	108	4200	4740	480
	109	5120		
	110	4900		
1.0	111	17200	8057	7919
	112	3550		
	113	3420		
2.0	114	3500	2870	764
	115	2020		
	116	3090		
4.0	117	2120	4000	3256
	118	2120		
	119	7760		
8.0	120	824	696	193
	121	791		
	122	474		
薬物動態パラメータ				
C _{max} (±SE, ng/mL)			9053 ± 2324	
t _{max} (時間)			0.25	
t _{1/2} (時間)			2.41	
AUC _{last} (±SE _{時間} ・ng/mL)			27781 ± 6664	
AUC _∞ (時間・ng/mL)			30206	

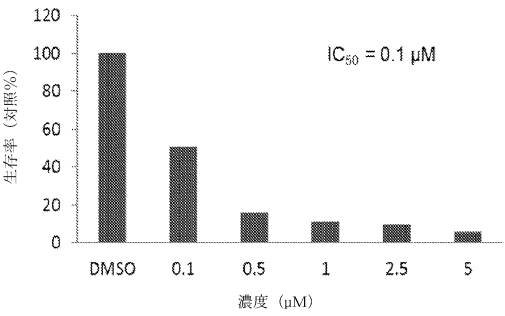
【図 2 0】

図 2 0

経口投与 (20 mg/kg)				
時点 (時間)	マウス番号	濃度 (ng/mL)	平均 (ng/mL)	SD
0 (投与前)	141	BLOQ	ND	ND
	142	BLOQ		
	143	BLOQ		
0.25	123	5000	4677	293
	124	4430		
	125	4600		
0.50	126	4970	4820	167
	127	4640		
	128	4850		
1.0	129	3780	3327	605
	130	3560		
	131	2640		
2.0	132	5010	3440	1366
	133	2790		
	134	2520		
4.0	135	1410	1820	376
	136	1900		
	137	2150		
8.0	138	645	612	322
	139	275		
	140	917		
薬物動態パラメータ				
C _{max} (±SE, ng/mL)			4820 ± 96.4	
t _{max} 時間			0.50	
t _{1/2} 時間			2.43	
AUC _{last} (±SE, 時間 ng/mL)			17316 ± 1427	
AUC _∞ 時間 ng/mL)			19461	

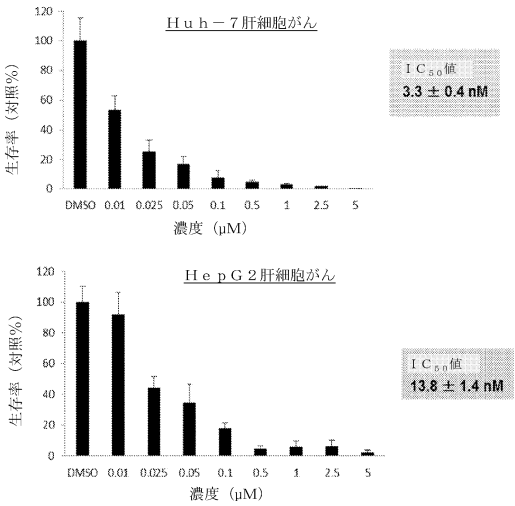
【図 2 1】

図 2 1



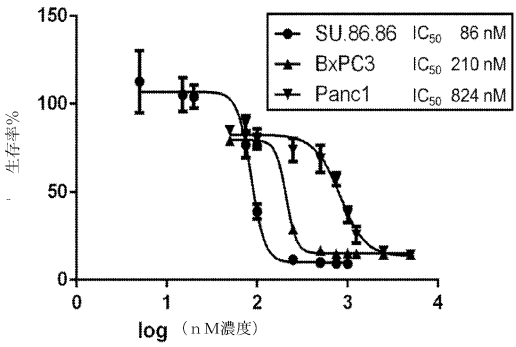
【図 2 2】

図 2 2



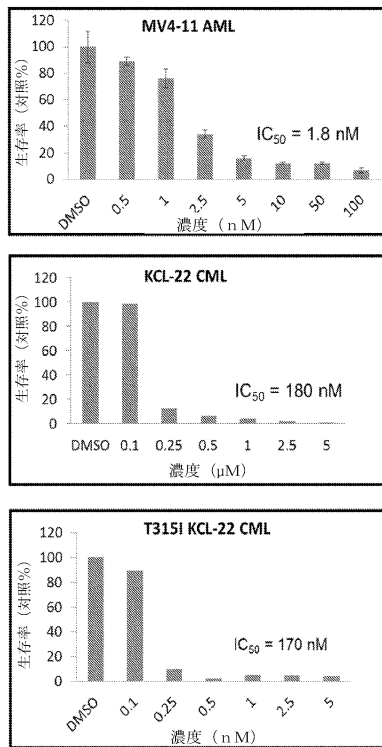
【図 2 3】

図 2 3



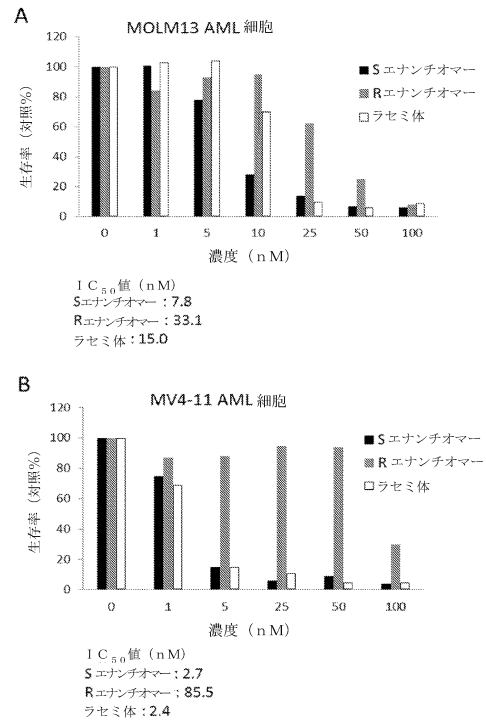
【図 2 4】

図 2 4



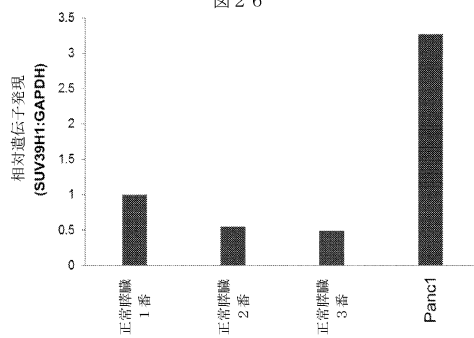
【図 2 5】

図 2 5



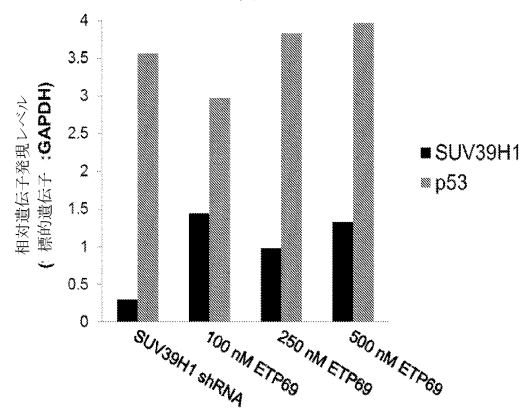
【図 2 6】

図 2 6



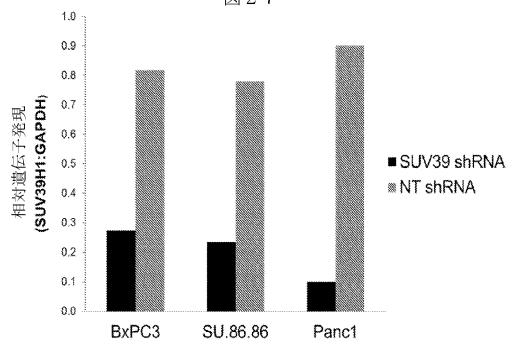
【図 2 8】

図 2 8

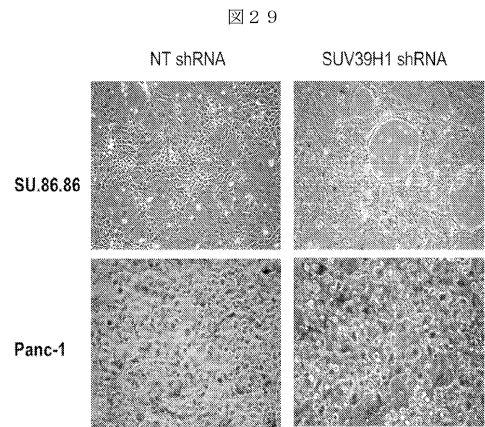


【図 2 7】

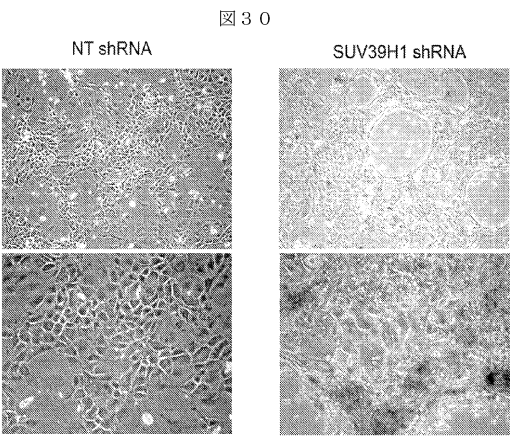
図 2 7



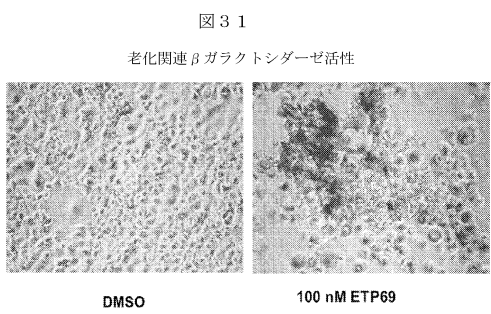
【図 2 9】



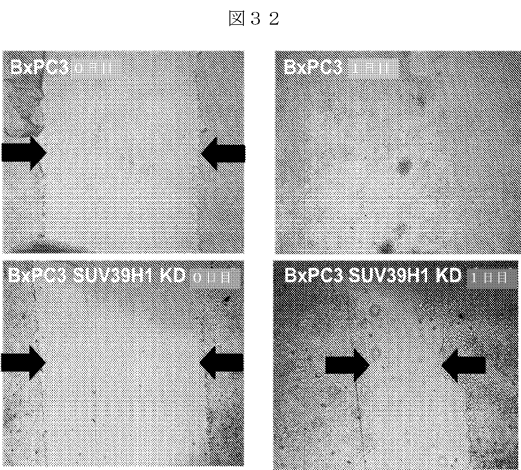
【図 3 0】



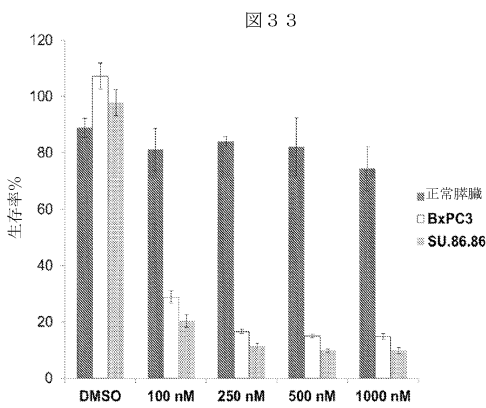
【図 3 1】



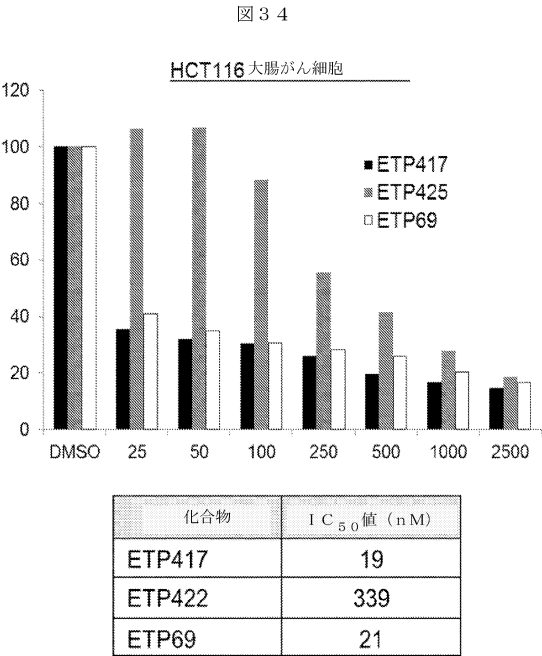
【図 3 2】



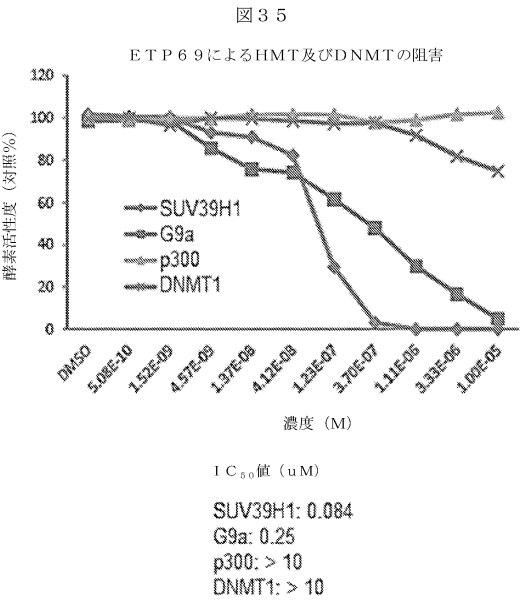
【図 3 3】



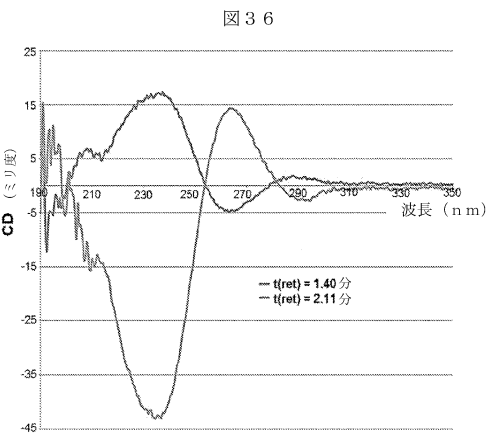
【図 3 4】



【図 3 5】



【図 3 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
	A 6 1 P 35/02	

- (72)発明者 オーバーマン, ラリー・ユージン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 6 2 5、コロナ・デル・マー、サンドキャッスル・ドライブ・1 3 0 0
- (72)発明者 ボーマン, マーカス
イギリス国、ダラム・ダラム・ディー・エイチ・1・3・エル・イー、サウス・ロード、ユニバーシティ・オブ・ダラム、デパートメント・オブ・ケミストリー
- (72)発明者 ナム, サンキル
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 4 2、タジャンガ、フランス・アベニュー・1 0 1 2 0
- (72)発明者 ホーン, デイビッド
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 0 1、アルタデナ、チャップマン・コート・3 9 0 4
- (72)発明者 ジョブ, リチャード
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 1 0 1、パサデナ、イースト・グリーン・ストリート・2 7 5・ナンバー・1 5 3 0
- (72)発明者 シエ, ジュン
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 1 0 1 0、ドゥアーテ、ハンティントン・ドライブ・1 9 3 3、ユニット・ビー
- (72)発明者 コウォリク, クラウディア
アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 0 2 7 8、レドンド・ビーチ、マシューズ・アベニュー・2 5 0 2・ナンバー・1

審査官 水島 英一郎

- (56)参考文献 Microbiology, 2 0 0 5年, 151, 1021-1032
Chem. Ber., 1 9 7 5年, 108, 2907-2916
Chem. Ber., 1 9 7 5年, 108, 2917-2922
Organic Letters, 2 0 0 7年, 9(25), 5267-5270

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
C A p l u s (STN)
R E G I S T R Y (STN)