

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-533990
(P2024-533990A)

(43)公表日 令和6年9月18日(2024.9.18)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)		C 0 7 D 487/08		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 35/02 (2006.01)		A 6 1 P 35/02			
A 6 1 K 31/501(2006.01)		A 6 1 K 31/501			
A 6 1 K 31/5377(2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全487頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-507995(P2024-507995)	(71)出願人	509012625
(86)(22)出願日	令和4年8月8日(2022.8.8)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年3月14日(2024.3.14)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(86)国際出願番号	PCT/US2022/039696		ス サンフランシスコ ディーエヌエー
(87)国際公開番号	WO2023/018648		ウェイ 1
(87)国際公開日	令和5年2月16日(2023.2.16)	(74)代理人	110002077
(31)優先権主張番号	63/231,219		園田・小林弁理士法人
(32)優先日	令和3年8月9日(2021.8.9)	(72)発明者	ビレムレ, エリシア
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
(31)優先権主張番号	63/231,220		8 0 - 4 9 9 0, サウス サンフランシ
(32)優先日	令和3年8月9日(2021.8.9)		スコ, ディーエヌエー ウェイ 1, シ
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ー/オー ジェネンテック, インコーポ
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	ルドルフ, ヨアヒム
	最終頁に続く		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 B R Mの調節に使用するためのフェノール誘導体

(57)【要約】

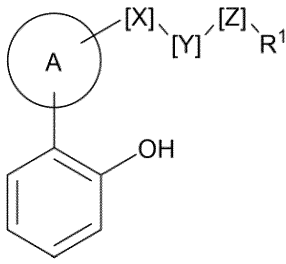
本開示は、標的ポリペプチド及びタンパク質、特にB R Mを調節するのに有用な、化合物及びその塩に関する。化合物又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）を含む医薬組成物、並びに、様々なB R M媒介性及び／又はB R G 1媒介性の疾患若しくは障害の処置における、そのような化合物及び塩の使用方法もまた開示される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

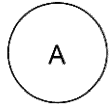
【請求項 1】

式 (I V') :



10

(式中、



は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上のRⁿで任意に置換されており、Rⁿは、-N(R^x)(R^y)、-OH、CN、ハロ、C₁～4アルキル、及びC₁～4ハロアルキルからなる群から選択され、

20

[X]は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、

[Y]は、存在しないか、又はC₃～6シクロアルキル、C₁～6アルキレン、C₂～6アルケニレン、若しくはC₂～6アルキニレンであり、これらの各々は、独立して、C₁～6アルキル、及びハロからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており、

[Z]は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、

30

R¹は、(a) -C≡C-R^a

(式中、

(i) R^aは、C₁～6アルキルであって、R^aの前記C₁～6アルキルは、1つ以上のR^bで任意に置換されており、

各R^bは、独立して、3～15員ヘテロシクリル、-O-(3～15員ヘテロシクリル)、C₁～6アルコキシ、-OH、-CN、ハロ若しくは、-N(R^x)(R^y)であり、

R^bの前記C₁～6アルコキシは、1つ以上の-OHで任意に置換されており、

R^bの前記3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか、又は

40

(ii) R^aは、C₃～10シクロアルキルであって、

R^aの前記C₃～10シクロアルキルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか、又は

(iii) R^aは、3～15員ヘテロシクリルであって、

R^aの前記3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか、又は

(iv) R^aは、5～20員ヘテロアリールであって、

R^aの前記5～20員ヘテロアリールは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、

各R^cは、独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、C₁～6アルキル、C₁～6

50

アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $3\sim15$ 員ヘテロシクリル、 $5\sim20$ 員ヘテロアリール、 $-O-(C_{6\sim10}\text{アリール})$ 、 $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}\text{アルコキシ}$ 、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、若しくは $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^c の前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、若しくは $3\sim15$ 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_{6\sim10}$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、

R^c の前記 $3\sim15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキル若しくは $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されている)

10

であるか、又は

(b) $-(CH_2)_n-R^g$

(式中、

n は、 $1\sim6$ の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であって、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の前記 R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $-C(O)-R^s$ 、 $5\sim20$ 員複素環、 $5\sim20$ 員ヘテロアリール又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

20

p は、 $1\sim6$ の整数であり、

R^p 及び R^q は、それぞれ独立して、 H 又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^s は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $5\sim20$ 員複素環であり、

R^x 又は R^y の前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $3\sim15$ 員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の前記 $5\sim20$ 員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)

であるか、又は

30

(c) $-C=C-R^d$

(式中、

R^d は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^d の前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の R^e で任意に置換されており、

各 R^e は、独立して、1つ以上の R^f で任意に置換された $3\sim15$ 員ヘテロシクリルであり、

各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ又は $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルコキシである)

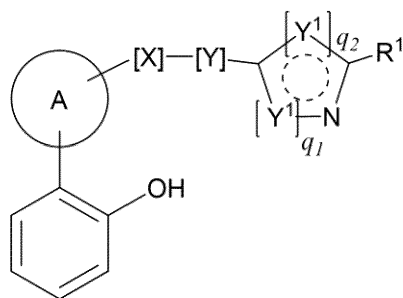
である

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項2】

前記化合物が、式(IV'-L)：



(I V ' - L)

10

(式中、

各 Y^1 は、独立して、N 又は CH であり、 q_1 及び q_2 は、それぞれ整数であり、 q_1 と q_2 との和は 2 又は 3 である)

である、請求項 1 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

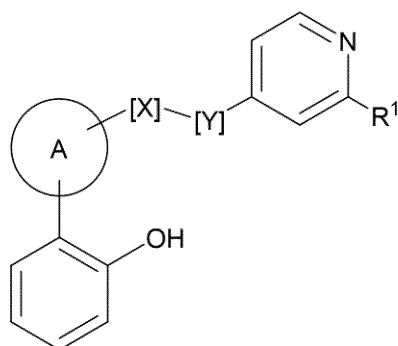
【請求項 3】

各 Y^1 が CH であり、 q_1 と q_2 との和が 3 である、請求項 1 または 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

前記化合物が、式 (I V ' - N) :

20



(I V ' - N)

30

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 3 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

[Y] が存在しない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

R^1 が、 $-C \equiv C - R^a$ である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項 7】

R^a が、少なくとも 1 つの R^c で任意に置換された 3 ~ 15 員複素環である、請求項 6 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

R^a が、1 つの R^b で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、 R^b が、少なくとも 1 つの R^c で任意に置換された 3 ~ 15 員複素環である、請求項 6 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

 R^a 又は R^b の前記 3 ~ 15 員複素環が、 $-N(R^j)(R^k)$ であり、 $-N(R^j)$

50

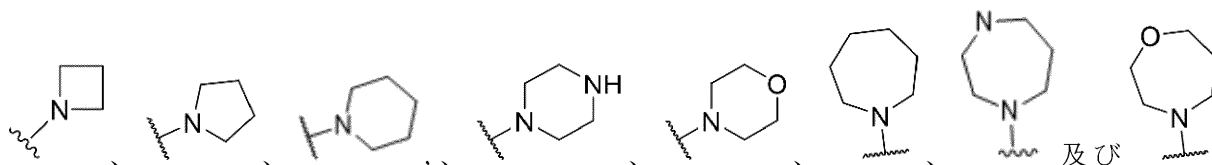
(R^k) の前記 R^j との R^k とが、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4～12 員複素環を形成する、請求項 7 または 8 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 10】

R^b が、単環式 4～12 員複素環である、請求項 9 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 11】

前記単環式 4～12 員複素環が、



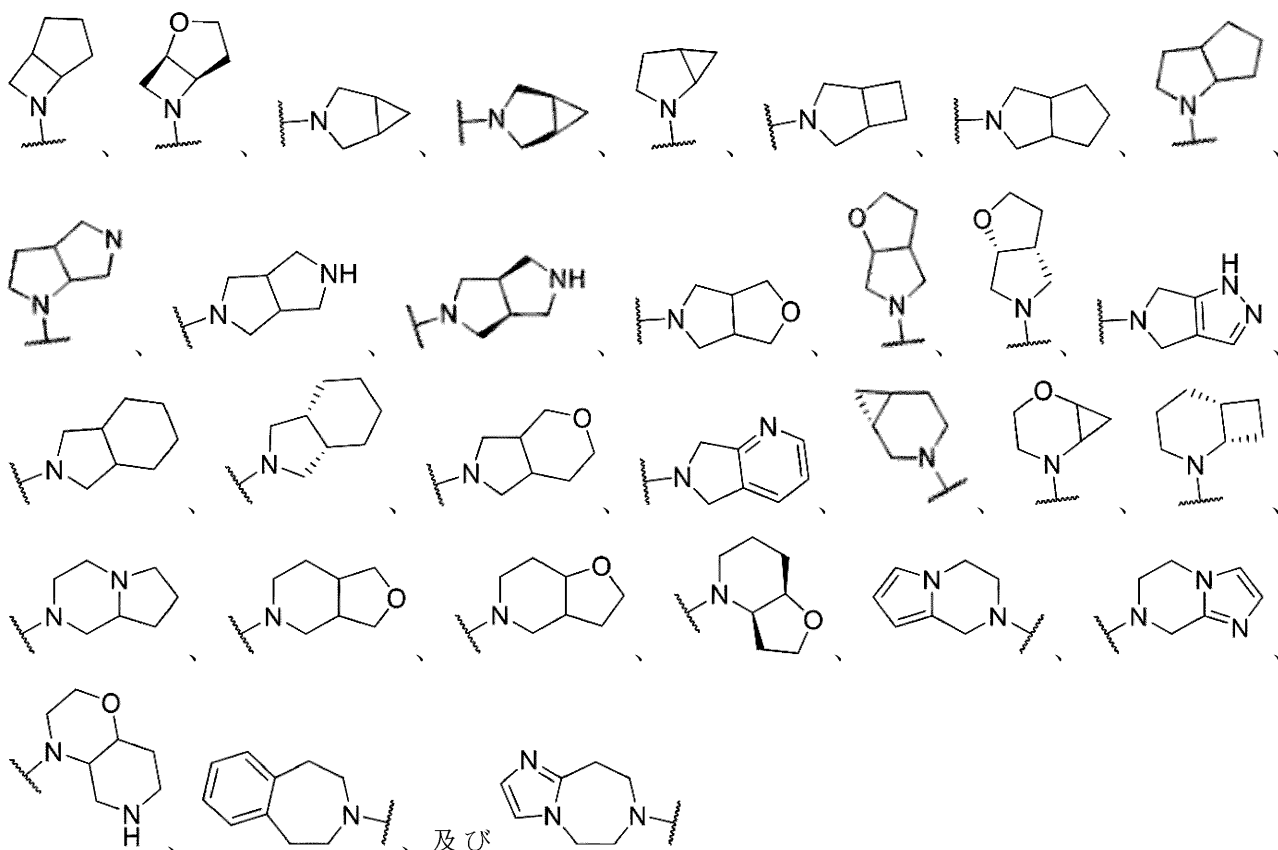
からなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 12】

R^b が、縮合二環式 4～12 員複素環である、請求項 9 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 13】

R^b の前記縮合二環式 4～12 員複素環が、



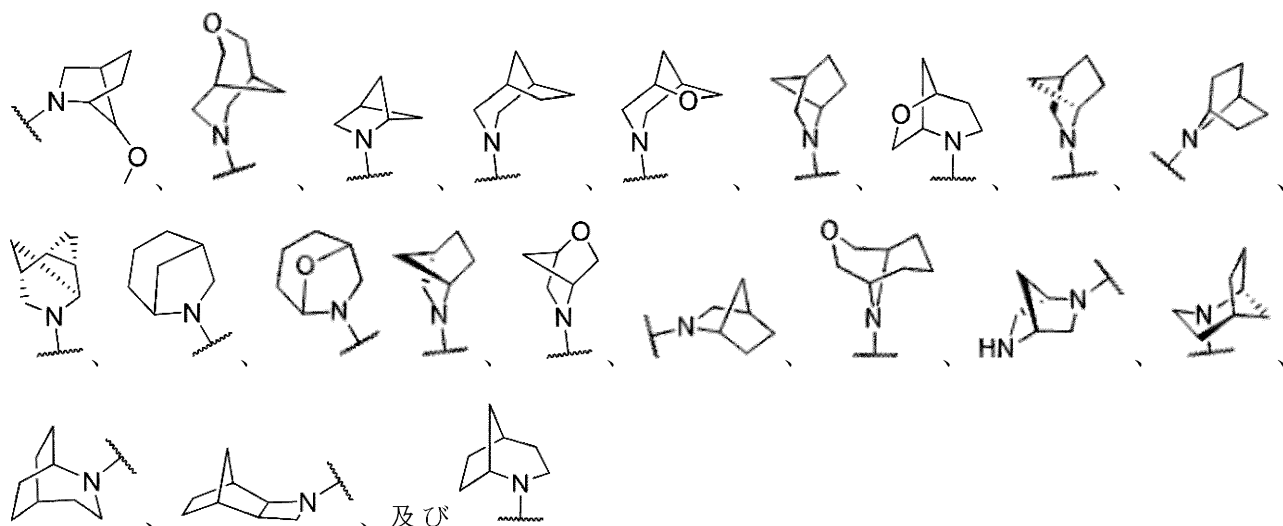
からなる群から選択される、請求項 12 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 14】

R^b が、架橋された 4～12 員複素環である、請求項 9 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 15】

R^b の前記架橋された 4～12 員複素環が、



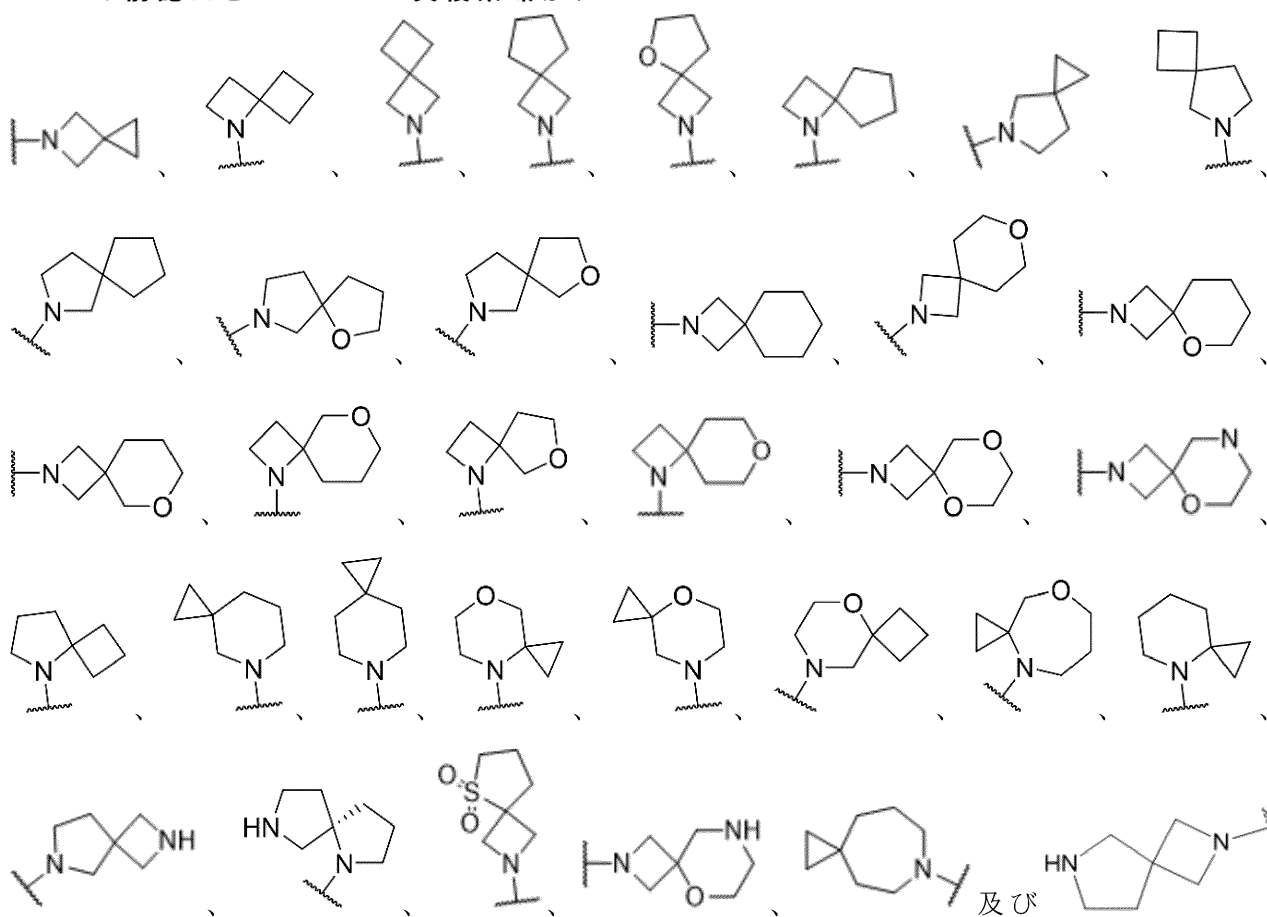
からなる群から選択される、請求項 14 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 16】

R^b が、スピロ 4～12 員複素環である、請求項 9 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

R^b の前記スピロ 4～12 員複素環が、



からなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互

10

20

30

40

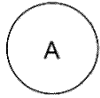
50

変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

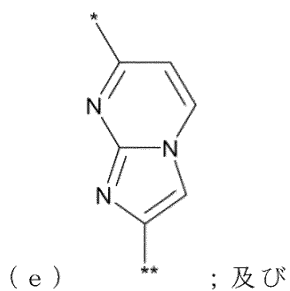
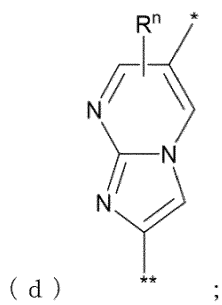
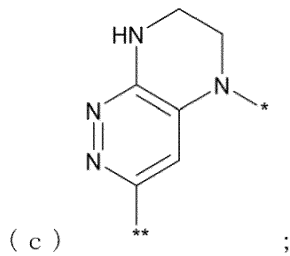
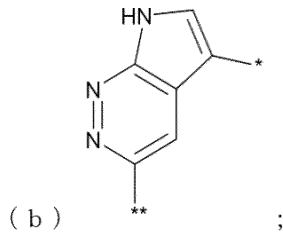
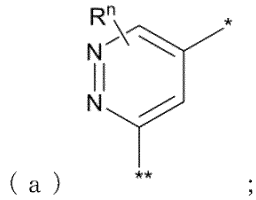
【請求項 18】

R^b が、フッ素、 $-OH$ 、オキソ、メチル、メタノール、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ及び $-CF_3$ からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 つの置換基で置換された 4～12 員複素環である、請求項 1～17 のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】



が、



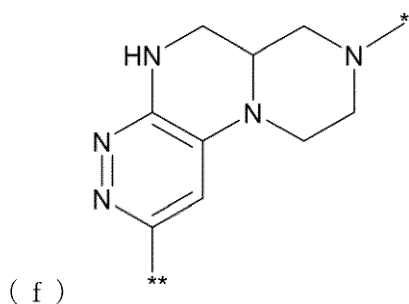
10

20

30

40

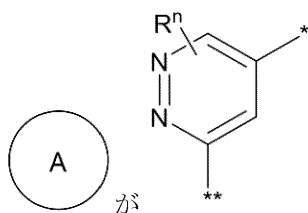
50



(式中、 R^n は $-NH_2$ であり、(a)～(f)について、*は[X]との結合点を示すか、又は[X]が存在しない場合、*は[Y]との結合点を示すか、又は[X]及び[Y]が存在しない場合、*は[Z]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示す)

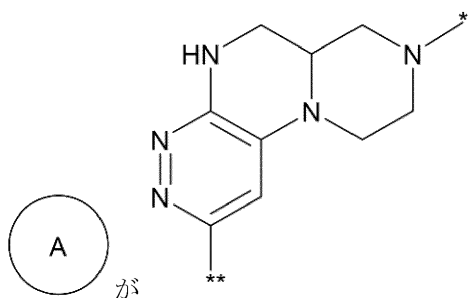
からなる群から選択される、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項20】



であり、 R^n が $-NH_2$ である(式中、*は[X]との結合点を示すか、又は[X]が存在しない場合、*は[Y]との結合点を示すか、又は[X]及び[Y]が存在しない場合、*は[Z]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示す)、請求項1～19のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項21】



であり、[X]が存在しない(式中、*は[Y]との結合点を示すか、又は[Y]が存在しない場合、*は[Z]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示す)、請求項1～19のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項22】

[X]が存在しないか、又は

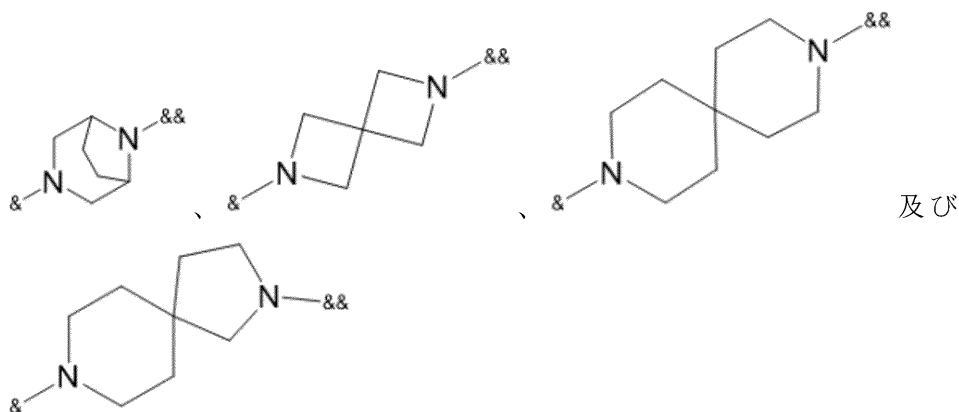
10

20

30

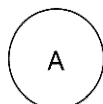
40

50



10

からなる群から選択される（式中、&は

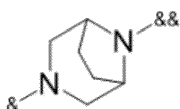


との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す）、請求項1～20のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

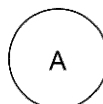
20

【請求項23】

[X]が



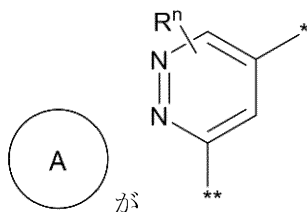
（式中、&は



30

との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す）である、請求項19のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

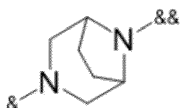
【請求項24】



40

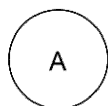
であり、Rⁿが、NH₂（式中、*は[X]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示す）であり、

[X]が



（式中、&は

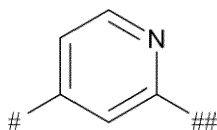
50



との結合点を示し、& &は分子の残りの部分との結合点を示す) であり、

[Y] は、存在せず、

[Z] が

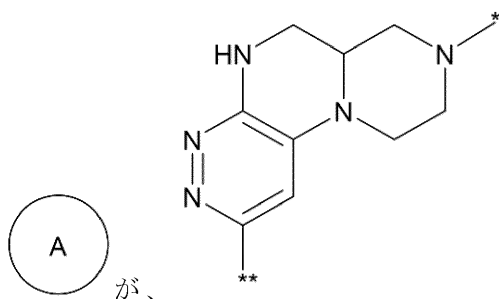


10

(式中、##は R^1 との結合点を示し、#は[X]との結合点を示す) であり、

R^1 が、 $-C \equiv C - R^a$ (式中、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つの R^b で置換されており、 R^b は、 $-N(R^j)(R^k)$ であって、 $-N(R^j)(R^k)$ の前記 R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒に、少なくとも1つの R^c で任意に置換された4～12員複素環を形成する) である、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項25】



20

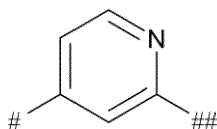
(式中、*は[Z]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示す) であり、

30

[X] は、存在せず、

[Y] は、存在せず、

[Z] が



(式中、##は R^1 との結合点を示し、#は[X]との結合点を示す) であり、

R^1 が、 $-C \equiv C - R^a$ (式中、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つの R^b で置換されており、 R^b は、 $-N(R^j)(R^k)$ であって、 $-N(R^j)(R^k)$ の前記 R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒に、少なくとも1つの R^c で任意に置換された4～12員複素環を形成する) である、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項26】

前記化合物が、表1から選択されるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項27】

(i) 請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互

50

変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(i i) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物。

【請求項 28】

追加の生物活性剤を更に含む、請求項 27 に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

細胞においてBRMを調節する方法であって、有効量の請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物に、前記細胞を曝露することを含む、方法。

【請求項 30】

細胞におけるBRMを阻害する方法であって、有効量の請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物に、前記細胞を曝露することを含む、方法。

【請求項 31】

細胞においてBRMを分解する方法であって、有効量の請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物に、前記細胞を曝露することを含む、方法。

【請求項 32】

BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とするヒトにおける、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、有効量の請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 33】

前記疾患、障害又は症状が、がんである、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-LL)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性CMLからなる群から選択される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

BRG1媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とするヒトにおける、BRG1媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、有効量の請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【請求項 36】

前記疾患、障害又は症状が、がんである、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

10

20

30

40

50

前記がんが、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

ヒトにおけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項27若しくは請求項28に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

10

【請求項39】

ヒトにおける細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延させる方法であって、有効量の請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項27若しくは請求項28に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【請求項40】

ヒトにおけるがん治療に対する応答の持続時間を延長する方法であって、有効量の請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項27若しくは請求項28に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

20

【請求項41】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-LL)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、フィラデルフィア染色体陽性CML、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺癌、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、請求項38～40のいずれか一項に記載の方法。

30

40

【請求項42】

BRMによって媒介される疾患、障害、又は症状の処置に使用するための医薬の製造における、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項27若しくは請求項28に記載の医薬組成物の使用。

【請求項43】

前記疾患、障害又は症状ががんである、請求項42に記載の使用。

【請求項44】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん

50

、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カボジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫（glioblastomas）、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-LL）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性CMLからなる群から選択される、請求項43に記載の使用。

10

【請求項45】

BRG1によって媒介される疾患、障害、又は症状の処置に使用するための医薬の製造における、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項27若しくは請求項28に記載の医薬組成物の使用。

【請求項46】

前記疾患、障害又は症状が、がんである、請求項45に記載の使用。

【請求項47】

前記がんが、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、請求項46に記載の使用。

20

【請求項48】

がんの処置に使用するための医薬の製造における、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項27若しくは請求項28に記載の医薬組成物の使用。

30

【請求項49】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カボジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫（glioblastomas）、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-LL）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、フィラデルフィア染色体陽性CML、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、請求項48に記載の使用。

40

【請求項50】

BRMによって媒介される疾患、障害、又は症状の処置に使用するための、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは

50

前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

前記疾患、障害、又は症状が、がんである、請求項 50 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 52】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髓増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫（glioblastomas）、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T 系統リンパ芽球性リンパ腫（T-LL）、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 ALL、フィラデルフィア染色体陽性 ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性 CML からなる群から選択される、請求項 51 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

10

20

【請求項 53】

BRG1 によって媒介される疾患、障害、又は症状の処置に使用するための、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物。

【請求項 54】

前記疾患、障害、又は症状が、がんである、請求項 53 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 55】

前記がんが、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNS がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、請求項 54 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項 56】

がんの処置に使用するための、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は請求項 27 若しくは請求項 28 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 57】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髓増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫（glioblastomas）、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン

50

病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-A L L）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-L L）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、フィラデルフィア染色体陽性C M L、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、請求項56に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のもののいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項58】

10

B R Mによって媒介される疾患、障害、又は症状の処置に使用するための、請求項27又は請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項59】

前記疾患、障害、又は症状が、がんである、請求項58に記載の医薬組成物。

【請求項60】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、パーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫（g l i o b a s t o m a s）、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-A L L）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-L L）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、及びフィラデルフィア染色体陽性C M Lからなる群から選択される、請求項59に記載の医薬組成物。

20

【請求項61】

B R G 1によって媒介される疾患、障害、又は症状の処置に使用するための、請求項27又は請求項28に記載の医薬組成物。

30

【請求項62】

前記疾患、障害、又は症状が、がんである、請求項61に記載の医薬組成物。

【請求項63】

前記がんが、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、請求項62に記載の医薬組成物。

40

【請求項64】

がんの処置に使用するための、請求項27又は請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項65】

前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、パーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫（g l

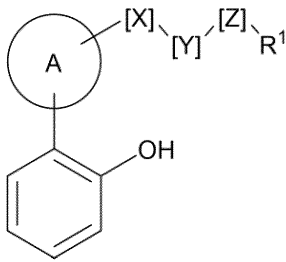
50

i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e-B A L L、P r e-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、フィラデルフィア染色体陽性C M L、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、からなる群から選択される、請求項 6 4 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 6 6】

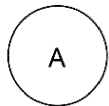
式 (I V') :



(I V')

20

(式中、



は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上のRⁿで任意に置換されており、Rⁿは、-N(R^x)(R^y)、-OH、CN、ハロ、C₁～4アルキル、及びC₁～4ハロアルキルからなる群から選択され、

30

[X]は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、

[Y]は、存在しないか、又はC₃～6シクロアルキル、C₁～6アルキレン、C₂～6アルケニレン、若しくはC₂～6アルキニレンであり、これらの各々は、独立して、C₁～6アルキル、及びハロからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており、

[Z]は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、

40

R¹は、

(a) -C≡C-R^a

(式中、

(i) R^aは、C₁～6アルキルであって、R^aの前記C₁～6アルキルは、1つ以上のR^bで任意に置換されており、

各R^bは、独立して、3～15員ヘテロシクリル、-O-(3～15員ヘテロシクリル)、C₁～6アルコキシ、-OH、-CN、ハロ、若しくは-N(R^x)(R^y)であり、

R^bの前記C₁～6アルコキシは、1つ以上の-OHで任意に置換されており、

R^bの前記3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか

50

、又は

(i i) R^a は、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルであって、

R^a の前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、1つ以上の R^c で任意に置換されているか

、又は

(i i i) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであって、

R^a の前記 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されているか

、又は

(i v) R^a は、5～20員ヘテロアリールであって、

R^a の前記 5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、

各 R^c は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_{1\sim 6}$ アルキル)、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O-(C_{6\sim 10}$ アリール)、 $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、若しくは $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^c の前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_{6\sim 10}$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、

R^c の前記 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim 6}$ アルキル若しくは $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルで任意に置換されている)

であり、

(b) $-(CH_2)_n-R^g$

(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であって、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の前記 R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $-C(O)-R^s$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、それぞれ独立して、 H 又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、

R^s は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

R^x 又は R^y の前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の前記 5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)

であるか、又は

(c) $-C=C-R^d$

(式中、

R^d は、 $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、

R^d の前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の R^e で任意に置換されており、

各 R^e は、独立して、1つ以上の R^f で任意に置換された3～15員ヘテロシクリルであり、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、又は $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルコキシである)

である

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩を調製するための方法。

10

20

30

40

50

【請求項 67】

請求項 66 に記載の方法によって調製される、化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、あるいは前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年8月9日に提出された米国仮出願第63/231,219号及び2021年8月9日に提出された米国仮出願第63/231,220号の優先権を主張し、これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

開示の背景

本明細書は、BRMを調節する能力を示す化合物及びその使用方法を提供する。

【0003】

SWI/SNF 関連マトリックス関連アクチン依存性クロマチン調節因子サブファミリー A は、2つの相互に排他的なヘリカーゼ/ATPアーゼ触媒サブユニットの活性を介してクロマチン構造を調節するマルチサブユニット複合体である：(1) SWI/SNF 関連、マトリックス関連、クロマチンのアクチン依存性調節因子、サブファミリー A メンバー 2 (SMARCA2) (すなわち、BRAHMA 又は BRM)；(2) SWI/SNF 関連、マトリックス関連、アクチン依存性クロマチン調節因子、サブファミリー A、メンバー 4 (SMARCA4) (すなわち、BRG1)。コア及び調節サブユニットは、ATP 加水分解をヒストン-DNA 接触の攪乱にカップリングし、それにより、遺伝子活性化及び抑制を促進する転写因子及び同族 DNA エLEMENT へのアクセスポイントを提供する。

20

【0004】

20個のカノニカル SWI/SNF サブユニットをコードする遺伝子の突然変異は、全てのがんのほぼ20%で観察される。高度の相同性及びそれらの推定される重複機能を有するにもかかわらず、BRM及びBRG1は、がんにおいて異なる役割を有すると報告されている。例えば、BRG1は原発腫瘍において頻繁に変異しているが、BRMの不活性化は腫瘍発生においてまれである。実際、例えば、肺がん（非小細胞肺がん等）を含む、多数の種類のがんがBRG1に関連していることが示されている（例えば、BRG1変異又はBRG1欠損、例えば発現の欠損を有するがん）。

30

【0005】

BRMは、BRG1関連又はBRG1変異がん細胞株における主要な必須遺伝子の1つであることが示されている。これは、BRG1欠損患者集団又は細胞がBRM活性のみに依存するためである—すなわち、BRG1欠損を補うためにBRMの複合体へのより大きな組み込みが存在するためである。したがって、BRMは、BRG1関連/欠損がんの阻害又は分解の標的となり得る。細胞死をもたらす2つ（又はそれより多く）の遺伝子の発現の欠損の同時発生は、合成致死として知られている。したがって、合成致死性は、特定のBRM/BRG1関連がんの処置に活用することができる。

40

【0006】

BRMを調節、阻害、又は分解することによって治療可能な障害、疾患、及び症状に対する効果的な処置が継続的に必要とされている。したがって、BRMを標的とする小分子治療剤は有用であることが判明するであろう。

【発明の概要】

【0007】

概要

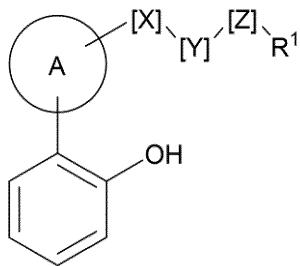
本開示は、がん、免疫学的障害、及び他のBRM媒介障害の処置に有効な化合物に関する。本開示は更に、がん等の疾患又は症状、特に肺がん又は非小細胞肺がん等のBRG1

50

関連／欠損がんを処置又は改善するために有効量の本明細書に記載される化合物を使用する方法に関する。

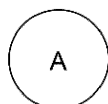
【0008】

一態様において、式 (I V') :



10

(式中、



は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上のRⁿで任意に置換されており、Rⁿは、-N(R^x)(R^y)、-OH、CN、ハロ、C₁～4アルキル、及びC₁～4ハロアルキルからなる群から選択され、

20

[X]は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、

[Y]は、存在しないか、又はC₃～6シクロアルキル、C₁～6アルキレン、C₂～6アルケニレン、若しくはC₂～6アルキニレンであり、これらの各々は、独立して、C₁～6アルキル、及びハロからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており、

[Z]は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、

30

R¹は、

(a) -C≡C-R^a

(式中、

(i) R^aは、C₁～6アルキルであり、R^aのC₁～6アルキルは、1つ以上のR^bで任意に置換されており、各R^bは、独立して、3～15員ヘテロシクリル、-O-(3～15員ヘテロシクリル)、C₁～6アルコキシ、-OH、-CN、ハロ又は-N(R^x)(R^y)であり、

R^bの3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、R^bのC₁～6アルコキシは、1つ以上の-OHで任意に置換されているか、又は

40

(ii) R^aは、C₃～10シクロアルキルであり、R^aのC₃～10シクロアルキルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか、又は

(iii) R^aは、3～15員ヘテロシクリルであり、R^aの3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか、又は

(iv) R^aは、5～20員ヘテロアリールであり、R^aの5～20員ヘテロアリールは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、

各R^cは、独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-S(O)₂-(C₁～6アルキル)、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、-O-(C₆～10アリール)、-C(O)-(3～15員ヘテロシクリル)、-C(O)-C₁～6アル

50

コキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、若しくは $-N(R^x)(R^y)$ であり、
 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、
 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、
 R^c の $C_6\sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、
 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている)

であるか、又は



(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であって、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $-C(O)-R^s$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

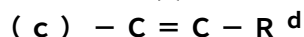
R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

R^s は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)

であるか、又は

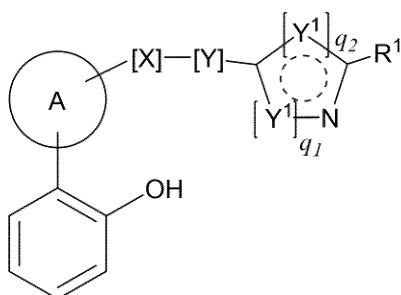


(式中、 R^d は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1\sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は独立して3～15員ヘテロシクリルであり、 R^e の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0009】

一態様において、式(I V' - L)：



(I V' - L)

(式中、

各 Y^1 は、独立して、 N 又は CH であり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、

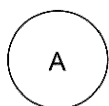
10

20

30

40

50



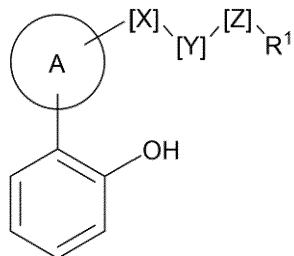
、[X]、[Y] 及び R^1 は、式 (I V') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0010】

一態様において、式 (I') :

10



(I')

(式中、

20

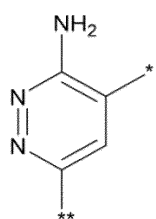
30

40

50

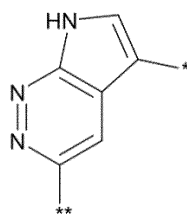
A

は、

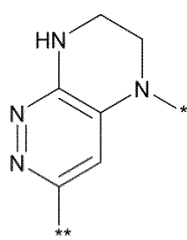


(a) ;

10

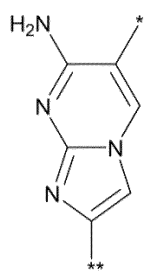


(b) ;



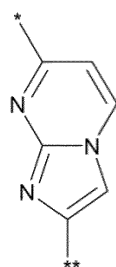
(c) ;

20



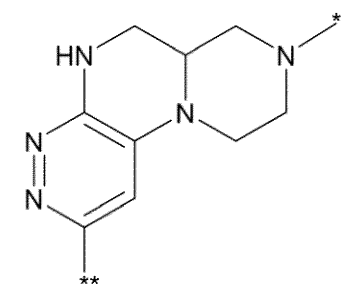
(d) ;

30



(e) ; 及び

40



(f)

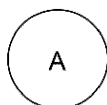
50

からなる群から選択され、

(a) ~ (f) について、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示すか、又は [X] 及び [Y] が存在しない場合、* は [Z] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、

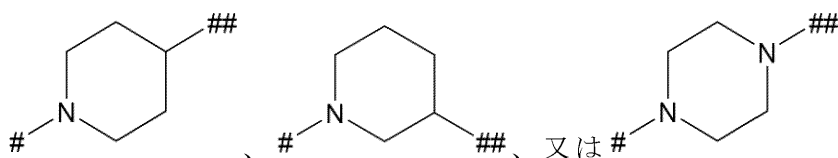
かつ

(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ただし、



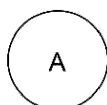
10

が (a) である場合、[X] は、



(式中、# は

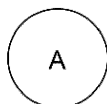
20



との結合点を示し、## は R^1 との結合点を示す)

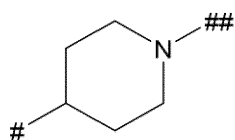
ではなく、

ただし、



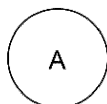
30

が (f) であり、[X] が



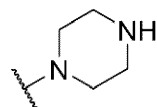
(式中、# は

40



との結合点を示し、## は R^1 との結合点を示す)

である場合、 R^1 が $-(CH_2)_n-R^g$ であれば、 R^g は OH、又は



ではなく、

[Y] は存在せず、

[Z] は存在しないか、あるいは

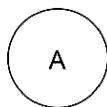
50

(i i) [X] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、
[X] の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、

[Y] は存在せず、

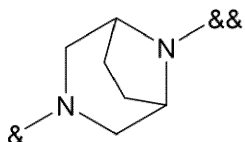
[Z] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、

ただし、

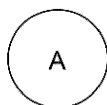


10

が (a) であり、[X] が

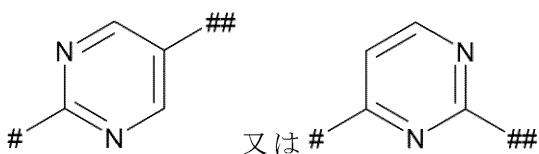


(式中、& は



20

との結合点を示し、&& は [Z] との結合点を示す)
である場合、[Z] が、



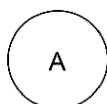
30

(式中、# は [X] との結合点を示し、## は R¹ との結合点を示す)
であれば、

(a-i) R¹ が -C≡C-R^a であり、R^a が N(R^x)(R^y) で置換された C₁～6アルキルである場合、R^x 及び R^y は H 又は C₁～6アルキルではなく、

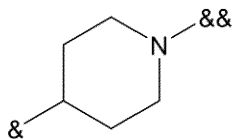
(a-ii) R¹ が -(CH₂)_n-R^g であり、R^g が N(R^x)(R^y) である場合、R^x 及び R^y は H 又は C₁～6アルキルではなく、

ただし、

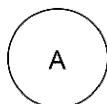


40

が (b) であり、[X] が

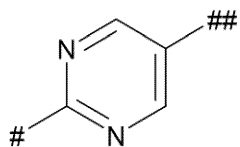


(式中、& は



50

との結合点を示し、& &は [Z] との結合点を示す)
 である場合、[Z] が



(式中、#は [X] との結合点を示し、##は R^1 との結合点を示す)
 であれば、

(a-i) R^1 が $-C \equiv C-R^a$ であり、 R^a が $N(R^x)(R^y)$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、 R^x 及び R^y は H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではなく、

(a-ii) R^1 が $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 R^g が $N(R^x)(R^y)$ である場合、 R^x 及び R^y は H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではないか、あるいは

(iii) [X] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、

[Y] は、メチレンであり、[Y] のメチレンは、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、

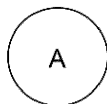
[Z] は、3～15員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

(iv) [X] は、存在せず、

[Y] は、エチニレンであり、[Y] のエチニレンが1つ以上のハロで任意に置換されており、及び

[Z] は、5～20員ヘテロアリールであり、

ただし、



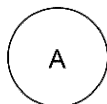
は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v) [X] は、存在せず、

[Y] は、エチニレンであり、

[Z] は、5～20員ヘテロアリールであり、

ただし、



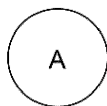
は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(vi) [X] は、存在せず、

[Y] は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z] は、5～20員ヘテロアリールであり、

ただし、



は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(vii) [X] は、存在せず、

[Y] は存在せず、

[Z] は、5～20員ヘテロアリールであり、

R^1 は、

(a) $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(i) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2-$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O-$ ($C_6 \sim 10$ アリール)、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) 又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、若しくは 3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、

R^c の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されおり、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(ii) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(iii) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(iv) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の 5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(b) $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)$ (R^y) 又は $-OH$ であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)$ (R^y)、又は $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) であり、

$-C(O)N(R^x)$ (R^y) 及び $-N(R^x)$ (R^y) の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p - N(R^p)$ (R^q)、 $-C(O)-R^s$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^s は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の 5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)

であるか、又は

(c) $-C=C-R^d$

(式中、

R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は独立して3～15員ヘテロシクリルであり、 R^e の 3～15員

10

20

30

40

50

ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0011】

いくつかの実施形態において、 R^c は、 OH 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ から選択される。いくつかの実施形態において、 R^a は、 R^b で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^b は3～15員ヘテロシクリルであるか、又は R^a は3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の各3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、3～15員ヘテロシクリルは、 $-N(R^j)(R^k)$ である。いくつかの実施形態において、3～15員ヘテロシクリルは $N(R^j)(R^k)$ であり、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～12員複素環を形成する。

10

【0012】

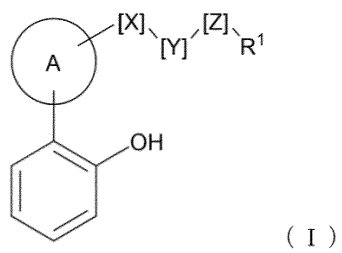
一態様において、式(I)：

20

30

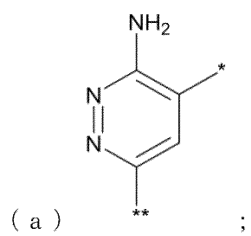
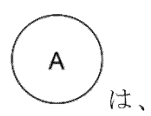
40

50

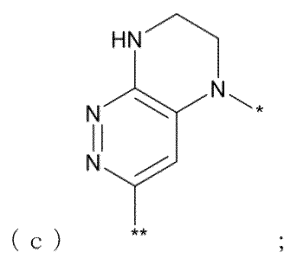
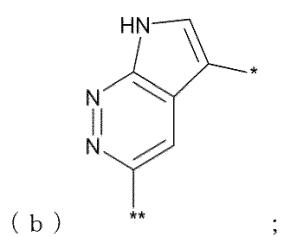


(式中、

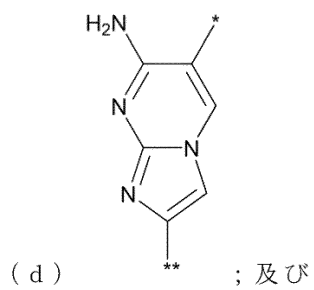
10



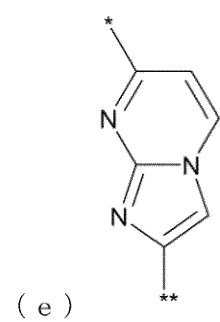
20



30



40

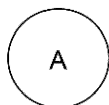


50

からなる群から選択され、

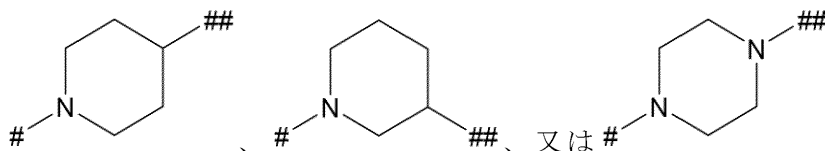
(a) ~ (e) については、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、
かつ

(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、
ただし、

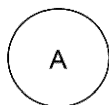


10

が (a) である場合、[X] は、



(式中、# は



20

との結合点を示し、## は R¹ との結合点を示す)
ではなく、

[Y] は、存在せず、

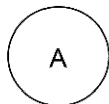
[Z] は存在しないか、あるいは

(ii) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、
[X] の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の -OH 又は C₁ ~ 6 アルキルで任意に
置換されており、

[Y] は、存在せず、

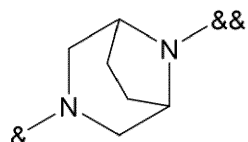
[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、

ただし、



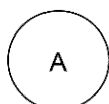
30

が (a) であり、[X] が



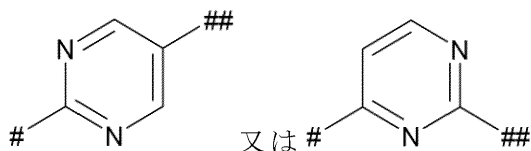
40

(式中、& は



との結合点を示し、&& は [Z] との結合点を示す)
である場合、[Z] は、

50



(式中、#は[X]との結合点を示し、##は R^1 との結合点を示す)

ではないか、あるいは

(iii) [X]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり

10

、
[Y]は、メチレンであり、[Y]のメチレンは、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、

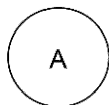
[Z]は、3～15員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

(iv) [X]は、存在せず、

[Y]は、エテニレンであり、[Y]のエテニレンが1つ以上のハロで任意に置換されており、

[Z]は、5～20員ヘテロアリールであり、

ただし、



20

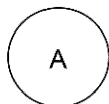
は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v) [X]は、存在せず、

[Y]は、エチニレンであり、

[Z]は、5～20員ヘテロアリールであり、

ただし、



30

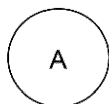
は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(vi) [X]は、存在せず、

[Y]は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z]は、5～20員ヘテロアリールであり、

ただし、



40

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であり、

R^1 は、

(a) $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(i) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ

50

、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアル、
 $-C(O)- (3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、
 若しくは $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(i i) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(i i i) R^a は、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルであり、 R^a の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(i v) R^a は、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルであり、 R^a の $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている

であるか、又は、

(b) $-(CH_2)_n-R^g$

(式中、

n は、 $1 \sim 6$ の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアル又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、 $1 \sim 6$ の整数であり、

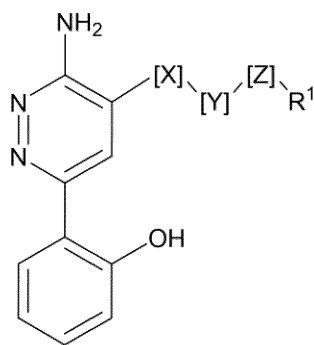
R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されている

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0013】

一態様において、式(I-A)：



(I-A)

(式中、 $[X]$ 、 $[Y]$ 、 $[Z]$ 、及び R^1 は、式(I)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式I-Aの $[X]$ 、 $[Y]$ 、

$[Z]$ 、及び R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又

は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0014】

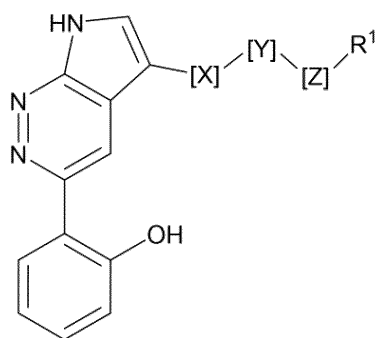
式（I）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態の本明細書で提供される任意の実施形態は、式（I'）若しくは式（III'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態の実施形態でもある。

【0015】

式（I）、（I'）、（II）、（II'）、若しくは（III'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態の本明細書で提供される任意の実施形態は、式（IV'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態の実施形態でもある。

【0016】

一態様において、式（I-B）：



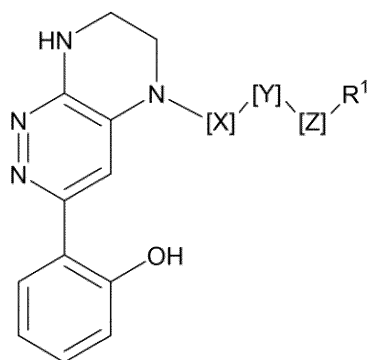
(I-B)

（式中、[X]、[Y]、[Z]、及びR¹は、式（I）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式（I-B）の[X]、[Y]、[Z]、及びR¹は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0017】

一態様において、式（I-C）：



(I-C)

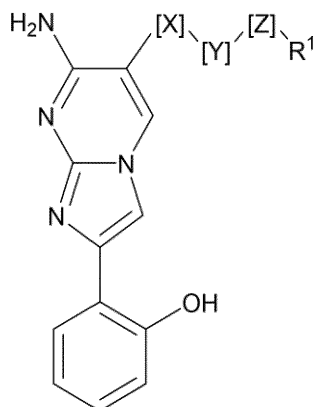
（式中、[X]、[Y]、[Z]、及びR¹は、式（I）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容

され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式（I-C）の〔X〕、〔Y〕、〔Z〕、及び R^1 は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0018】

一態様において、式（I-D）：



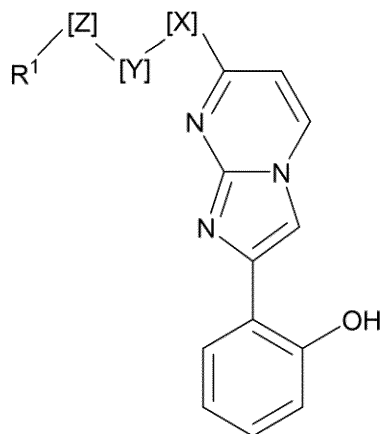
(I-D)

（式中、〔X〕、〔Y〕、〔Z〕、及び R^1 は、式（I）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式（I-D）の〔X〕、〔Y〕、〔Z〕、及び R^1 は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0019】

一態様において、式（I-E）：



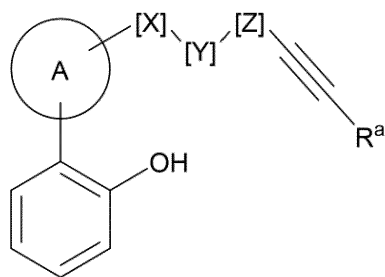
(I-E)

（式中、〔X〕、〔Y〕、〔Z〕、及び R^1 は、式（I）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式（I-E）の〔X〕、〔Y〕、〔Z〕、及び R^1 は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0020】

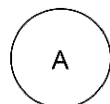
一態様において、式（I-F）：



(I - F)

(式中、[X]、[Y]、[Z]、及び

10

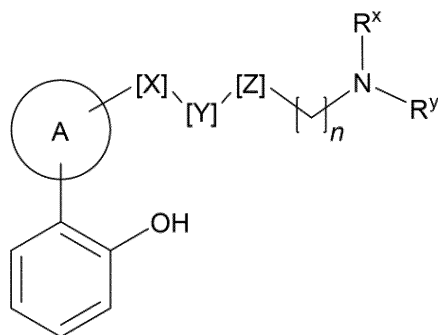


は、式 (I) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式 (I ') の [X]、[Y]、[Z]、及び R^a は、式 (I - F) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

20

【 0 0 2 1 】

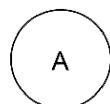
一態様において、式 (I - G) :



(I - G)

30

(式中、[X]、[Y]、[Z]、



、 n 、 R^x 、及び R^y は、式 (I) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

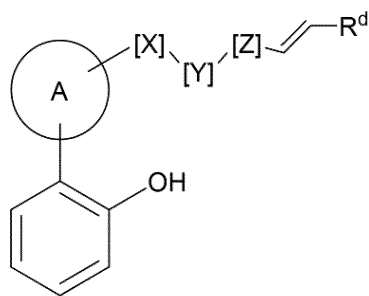
40

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式 (I - G) の [X]、[Y]、[Z]、 R^x 、及び R^y は、式 (I ') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【 0 0 2 2 】

一態様において、式 (I - H) :

50



(I - H)

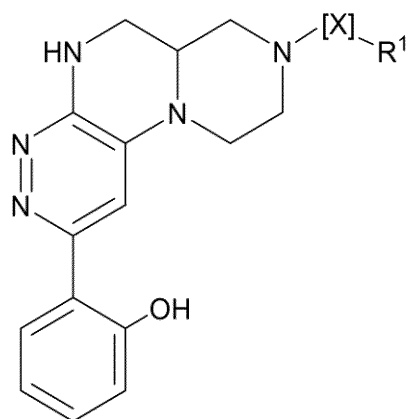
10

(式中、[X]、[Y]、[Z]、及び R^d は、式(I)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式(I-H)の[X]、[Y]、[Z]、及び R^d は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0023】

一態様において、式(I-I)：



(I - I)

20

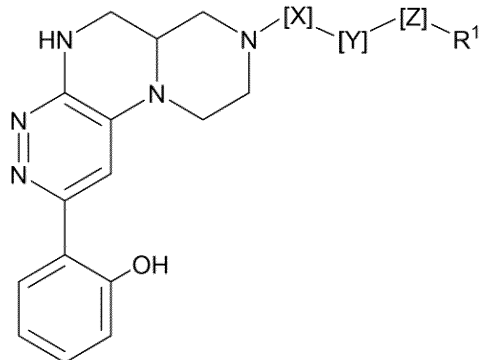
30

(式中、[X]、及び R^1 は、式(I')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0024】

一態様において、式(I-I1)：



(I - I 1)

40

(式中、[X]、[Y]、[Z]、及び R^1 は、式(I')の化合物について上記又は本

50

明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0025】

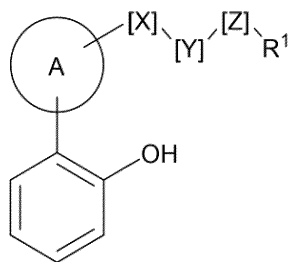
一態様において、(i) 式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、¹⁰(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。一態様において、(i) 式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【0026】

一態様において、(i) 有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。一態様において、(i) 有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【0027】

一態様において、細胞中のBRMを調節する方法であって、(1) 有効量の式(III')



(III')

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 式(III')

20

30

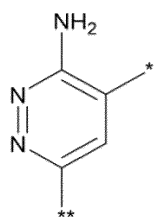
40

50

に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含み、式中、

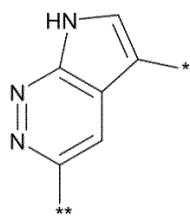
A

は、

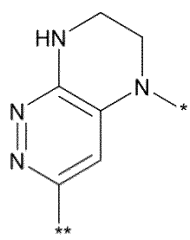


(a) ;

10

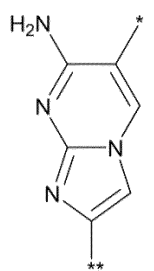


(b) ;



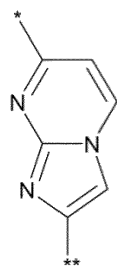
(c) ;

20



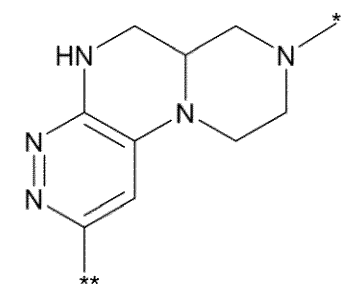
(d) ;

30



(e) ; 及び

40



(f)

50

からなる群から選択され、

(a) ~ (f) について、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示すか、又は [X] 及び [Y] が存在しない場合、* は [Z] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、

かつ

(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、
[Y] は、存在せず、

[Z] は存在しないか、あるいは

(i i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、
[X] の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の -OH 又は C₁ ~ 6 アルキルで任意に置換されており

[Y] は、存在せず、

[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであるか、あるいは

(i i i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、

[Y] は、メチレンであり、[Y] のメチレンは、1 つ以上のメチル基で任意に置換されており、

[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

(i v) [X] は、存在せず、

[Y] は、エテニレンであり、[Y] のエテニレンが 1 つ以上のハロで任意に置換されており、

[Z] は、5 ~ 20 員ヘテロアリアルであるか、あるいは

(v) [X] は、存在せず、

[Y] は、エチニレンであり、

[Z] は、5 ~ 20 員ヘテロアリアルであるか、あるいは

(v i) [X] は、存在せず、

[Y] は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z] は、5 ~ 20 員ヘテロアリアルであるか、あるいは

(v) [X] は、存在せず、

[Y] は、存在せず、

[Z] は、5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、

R¹ は、

(a) -C≡C-R^a

(式中、

(i) R^a は、C₁ ~ 6 アルキルであり、R^a の C₁ ~ 6 アルキルは、1 つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3 ~ 15 員ヘテロシクリル、-O- (3 ~ 15 員ヘテロシクリル)、C₁ ~ 6 アルコキシ、-OH、-CN、ハロ又は -N(R^x) (R^y) であり、

R^b の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルコキシ、-S(O)₂-(C₁ ~ 6 アルキル)、C₃ ~ 10 シクロアルキル、C₆ ~ 10 アリアル、3 ~ 15 員ヘテロシクリル、5 ~ 20 員ヘテロアリアル、-O-(C₆ ~ 10 アリアル)、-C(O)-(3 ~ 15 員ヘテロシクリル)、-C(O)-C₁ ~ 6 アルコキシ、-C(O)-N(R^x) (R^y) 又は -N(R^x) (R^y) であり、

R^c の C₁ ~ 6 アルキルは、1 つ以上の -OH、-CN、ハロ、C₁ ~ 6 アルコキシ、若しくは 3 ~ 15 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の C₃ ~ 10 シクロアルキルは、1 つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の C₆ ~ 10 アリアルは、1 つ以上の -CN で任意に置換されており、

R^c の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の C₁ ~ 6 アルキル若しくは -C(O)

10

20

30

40

50

) - $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の -OH で任意に置換されているか、又は

(i i) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(i i i) R^a は、3 ~ 15 員ヘテロシクリルであり、 R^a の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(i v) R^a は、5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 ~ 20 員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(b) - $(CH_2)_n - R^g$

(式中、

n は、1 ~ 6 の整数であり、

R^g は、-N(R^x)(R^y) 又は -OH であり、

R^z は、各存在において独立して、-OH、-CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、-N(R^x)(R^y)、又は -C(O)-N(R^x)(R^y) であり、

-C(O)N(R^x)(R^y) 及び -N(R^x)(R^y) の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、H、-C(O)-(CH₂)_p-N(R^p)(R^q)、-C(O)- R^s 、5 ~ 20 員複素環、5 ~ 20 員ヘテロアリール又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、1 ~ 6 の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^s は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び -C(O)- $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5 ~ 20 員複素環であり、

R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の -OH、3 ~ 15 員ヘテロシクリル、又は -C(O)-(3 ~ 15 員ヘテロシクリル) で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の 5 ~ 20 員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)

であるか、又は

(c) -C=C- R^d

(式中、

R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は独立して3 ~ 15 員ヘテロシクリルであり、 R^e の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は -C(O)- $C_1 \sim 6$ アルコキシである)

である。

【0028】

一態様において、細胞中のBRMを調節する方法であって、細胞を(1)有効量の式(I')

(I')

(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)

(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)

(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)式(I')

(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)

10

20

30

40

50

、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に曝露することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、細胞中のBRMを調節する方法であって、(1)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。

10

【0029】

一態様において、細胞中のBRMを阻害する方法であって、(1)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、細胞中のBRMを阻害する方法であって、細胞を(1)有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に曝露することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、細胞中のBRMを阻害する方法であって、(1)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの

20

30

40

50

薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0030】

一態様において、細胞中のBRMを分解する方法であって、(1)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、細胞中のBRMを分解する方法であって、細胞を(1)有効量の式(III')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) 10、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)式(III')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H) 20、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に曝露することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、細胞中のBRMを分解する方法であって、(1)有効量の式(III) 30、の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(III-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(III)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(III-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0031】

一態様において、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(III')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) 40、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、 50、

(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、
 (I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、
 (IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、
 (IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、
 (IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、
 (I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、
 (IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、
 (IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、
 (IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、
 (IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

[0032]

一態様において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(I

V' - L)、(IV' - L1)、(IV' - L2)、(IV' - L3)、(IV' - L4)、(IV' - L5)、(IV' - M)、(IV' - M1)、(IV' - M2)、(IV' - M3)、(IV' - M4)、(IV' - M5)、(IV' - N)、(IV' - N1)、(IV' - N2)、(IV' - N3)、(IV' - N4)、若しくは(IV' - N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

10

【0033】

一態様において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、(1)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、(1)有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV' - L)、(IV' - L1)、(IV' - L2)、(IV' - L3)、(IV' - L4)、(IV' - L5)、(IV' - M)、(IV' - M1)、(IV' - M2)、(IV' - M3)、(IV' - M4)、(IV' - M5)、(IV' - N)、(IV' - N1)、(IV' - N2)、(IV' - N3)、(IV' - N4)、若しくは(IV' - N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV' - L)、(IV' - L1)、(IV' - L2)、(IV' - L3)、(IV' - L4)、(IV' - L5)、(IV' - M)、(IV' - M1)、(IV' - M2)、(IV' - M3)、(IV' - M4)、(IV' - M5)、(IV' - N)、(IV' - N1)、(IV' - N2)、(IV' - N3)、(IV' - N4)、若しくは(IV' - N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、(1)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)

20

30

50

、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0034】

一態様において、細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、
 (1) 有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、ヒトにおける細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、(1) 有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、ヒトにおける細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、(1) 有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0035】

一態様において、ヒトにおけるがん療法に対する応答期間を延長する方法であって、
 (1) 有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、ヒトにおけるがん療法に対する応答期間を延長する方法であって、(1) 有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(

10

30

40

50

(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法を本明細書で提供する。一態様において、ヒトにおけるがん療法に対する応答期間を延長する方法であって、(1)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。

【0036】

一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式(I')の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式(I)の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

【0037】

一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異

10

20

30

40

50

性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式(I')の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式(I)の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

【0038】

一態様において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式(I')の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式(I)の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

【0039】

一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される、疾患、障害又は症状の処置に使用するための式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I')の化合物、例えば式(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I)の化合物、例えば式(I-B)、(I

－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、若しくは(I－G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0040】

一態様において、BRMによって媒介される、疾患、障害又は症状の処置に使用するための式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I')の化合物、例えば式(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(I－I)、(I－J)、(I－J1)、(I－J2)、(I－J3)、(I－J4)、(I－J5)、(I－J6)、(I－K)、(I－K1)、(I－K2)、(I－K3)、(I－K4)、(I－K5)、(I－K6)、(IV')、(IV'－L)、(IV'－L1)、(IV'－L2)、(IV'－L3)、(IV'－L4)、(IV'－L5)、(IV'－M)、(IV'－M1)、(IV'－M2)、(IV'－M3)、(IV'－M4)、(IV'－M5)、(IV'－N)、(IV'－N1)、(IV'－N2)、(IV'－N3)、(IV'－N4)、若しくは(IV'－N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I)の化合物、例えば式(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、若しくは(I－G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0041】

一態様において、がんの処置に使用するための、式(I')の化合物、例えば式(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(I－I)、(I－J)、(I－J1)、(I－J2)、(I－J3)、(I－J4)、(I－J5)、(I－J6)、(I－K)、(I－K1)、(I－K2)、(I－K3)、(I－K4)、(I－K5)、(I－K6)、(IV')、(IV'－L)、(IV'－L1)、(IV'－L2)、(IV'－L3)、(IV'－L4)、(IV'－L5)、(IV'－M)、(IV'－M1)、(IV'－M2)、(IV'－M3)、(IV'－M4)、(IV'－M5)、(IV'－N)、(IV'－N1)、(IV'－N2)、(IV'－N3)、(IV'－N4)、若しくは(IV'－N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、がんの処置に使用するための式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、がんの処置に使用するための、式(I)の化合物、例えば式(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、若しくは(I－G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

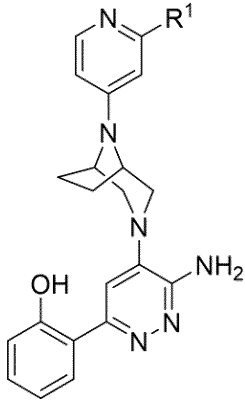
【0042】

一態様において、式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を調整するためのプロセスが本明細書で提供される。一態様において、式(I')の化合物、例えば式(I－B)、(I－C)、(I－D)、(I－E)、(I－F)、(I－G)、(I－H)、(I－I)、(I－J)、(I－J1)、(I－J2)、(I－J3)、(I－J4)、(I－J5)、(I－J6)、(I－K)、(I－K1)、(I－K2)、(I－K3)、(I－K4)、(I－K5)、(I－K6)、(IV')、(IV'－L)、(IV'－L1)、(IV'－L2)、(IV'－L3)、(IV'－L4)、(IV'－L5)、(IV'－M)、(IV'－M1)、(IV'－M2)、(IV'－M3)、(IV'－M4)、(IV'－M5)、(IV'－N)、(IV'－N1)、(IV'－N2)、(IV'－N3)、(IV'－N4)、若しくは(IV'－N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のい

れかの薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスが本明細書で提供される。一態様において、式 (I) の化合物、例えば式 (I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、若しくは (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスが本明細書で提供される。

【0043】

一態様において、式 (II') :



(II')

(式中、

(i) R¹ は、-C≡C-R^aであり、

式中、

(a) R^a は、C₁~6アルキルであり、R^aのC₁~6アルキルは、1つ以上のR^bで任意に置換されており、各R^bは、独立して、3~15員ヘテロシクリル、-O- (3~15員ヘテロシクリル)、C₁~6アルコキシ、-OH、-CN、ハロ又は-N(R^x)(R^y)であり、

R^bの3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、各R^cは独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-S(O)₂-(C₁~6アルキル)、C₃~10シクロアルキル、C₆~10アリール、3~15員ヘテロシクリル、5~20員ヘテロアリール、-O-(C₆~10アリール)、-C(O)-(3~15員ヘテロシクリル)、-C(O)-C₁~6アルコキシ、-C(O)-N(R^x)(R^y)又は-N(R^x)(R^y)であり、

R^cのC₁~6アルキルは、1つ以上の-OH、-CN、ハロ、C₁~6アルコキシ、若しくは3~15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^cのC₃~10シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^cのC₆~10アリールは、1つ以上の-CNで任意に置換されており、

R^cの3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上のC₁~6アルキル若しくは-C(O)-C₁~6アルキルで任意に置換されており、

R^bのC₁~6アルコキシは、1つ以上の-OHで任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、C₃~10シクロアルキルであり、R^aのC₃~10シクロアルキルは、1つ以上のR^zで任意に置換されているか、又は

(c) R^a は、3~15員ヘテロシクリルであり、R^aの3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^zで任意に置換されているか、又は

(d) R^a は、5~20員ヘテロアリールであり、R^aの5~20員ヘテロアリールは、1つ以上のR^zで任意に置換されており、

(ii) R¹ は、-(CH₂)_n-R^gであり、

式中、

R^g は、-N(R^x)(R^y)又は-OHであり

n は、1~6の整数であり、

R^z は、各存在において独立して、-OH、-CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₁

～6 アルコキシ、 $-N(R^X)(R^Y)$ 、又は $-C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、
 $-C(O)N(R^X)(R^Y)$ 及び $-N(R^X)(R^Y)$ の R^X 及び R^Y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^P)(R^Q)$ 、 $-C(O)-R^S$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^P 及び R^Q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^S は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

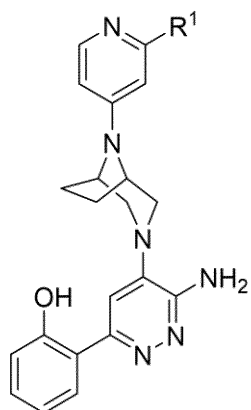
R^X 又は R^Y の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されており、

R^X 又は R^Y の5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

10

【0044】

一態様において、式(II)：



(II)

20

(式中、

(i) R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、

式中、

(a) R^a は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^X)(R^Y)$ であり、

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^X)(R^Y)$ 又は $-N(R^X)(R^Y)$ であり、

40

R^c の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキル若しくは $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_{1\sim6}$ アルコキシは、1つ以上の OH で任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

50

(c) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されており、

(ii) R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、

式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であり

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、5～20員ヘテロアリール又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

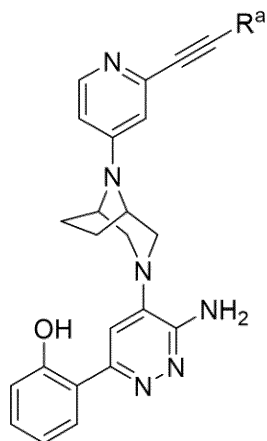
R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0045】

式(II)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態の本明細書で提供される任意の実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態の実施形態でもある。

【0046】

一態様において、式(II-A)：



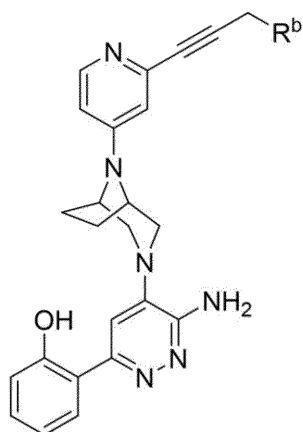
(II-A)

(式中、 R^a は、式(II)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式(II-A)の R^a は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0047】

一態様において、式(II-A1)：



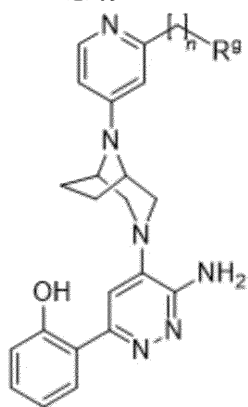
(II-A1)

(式中、 R^b は、式(II)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式(II-A1)の R^b は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0048】

一態様において、式(II-B)：



(II-B)

(式中、 R^g は、式(II)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式(II-B)の R^g は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0049】

一態様において、式(II-B1)：

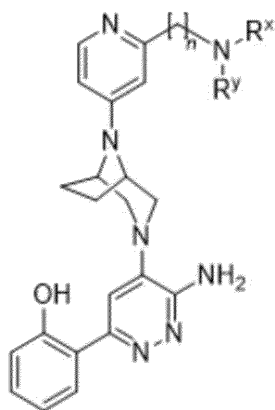
10

20

30

40

50



(II-B1)

(式中、 R^x 、 R^y 、及び n は、式 (II) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式 (II-B1) の R^x 、 R^y 、及び n は、式 (II')

【0050】

一態様において、(i) 式 (II')

【0051】

一態様において、細胞中のBRMを調節する方法であって、(1) 有効量の式 (II')

【0052】

一態様において、細胞中のBRMを阻害する方法であって、(1) 有効量の式 (II')

しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。一態様において、細胞中のBRMを阻害する方法であって、(1) 有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。

10

【0053】

一態様において、細胞中のBRMを分解する方法であって、(1) 有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。一態様において、細胞中のBRMを分解する方法であって、(1) 有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。

20

【0054】

一態様において、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1) 有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性又はBRG1媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1) 有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

30

40

【0055】

一態様において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1) 有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学

50

的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

10

【0056】

一態様において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、(1)有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、(1)有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

20

30

【0057】

一態様において、ヒトにおける細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、(1)有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、ヒトにおける細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、(1)有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

40

【0058】

一態様において、ヒトにおけるがん療法に対する応答の期間を延長する方法であって、

50

(1) 有効量の式 (II') の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (II') の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。一態様において、ヒトにおけるがん療法に対する応答の期間を延長する方法であって、(1) 有効量の式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。

10

【0059】

一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II') の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

20

【0060】

一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II') の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

30

【0061】

一態様において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II') の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。一態様において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

40

【0062】

一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式 (II') の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれか

50

の薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0063】

一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

10

【0064】

一態様において、がんの処置に使用するための、式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。一態様において、がんの処置に使用するための、式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0065】

一態様において、式(II')の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスが本明細書で提供される。一態様において、式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセスが本明細書で提供される。

20

【発明を実施するための形態】

【0066】

詳細な説明

本明細書にて開示する主題をここで、以下にてより完全に記載する。しかし、本明細書で説明する、本明細書にて開示する主題の多くの修正及び他の実施形態が、前述の記載にて提示される教示の利益を有する、本明細書にて開示する主題が関係する当業者に想到されるであろう。したがって、本明細書にて開示する主題は、開示した特定の実施形態に限定されるべきではなく、修正及び他の実施形態が、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれると意図されるものと考えられるべきである。すなわち、本明細書で記載される主題は、代替物、修正物、及び等価物をカバーしている。組み込まれる文献、特許、及び同様の資料のうちの1つ以上が、定義される用語、用語の用法、記載される技術等を非限定的に含む、本出願と異なるか、又は矛盾する場合は、本出願が優先される。別段に定義しない限りは、本明細書で使用する技術用語及び科学用語は、本開示の説明で使用する文脈においてその用語を適用して、本開示が属する当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態を説明するためだけに用いられ、本開示を制限することを意図するものではない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりその全体が本明細書において援用される。

30

40

【0067】

I. 定義

「部分」又は「基」という用語は、別の構成成分に共有結合した、又は連結した、構成成分を意味する。

【0068】

「患者」又は「個体」又は「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物としては、家畜動物

50

(例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ及びウマ)、霊長類(例えば、ヒト及び非ヒト霊長類、例えば、サル)、ウサギ及びげっ歯類(例えば、マウス及びラット)が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、患者、個体、又は対象は、ヒトである。実施形態において、患者は、「がん患者」、すなわち、がんの1つ以上の症候を患う、又は患うリスクのある患者であり得る。

【0069】

「がん」という用語は、典型的には無秩序な細胞成長／増殖を特徴とする、哺乳類における生理学的条件を意味し、又は記述する。具体的には、「がん」という用語は、明細書を通して、がん性又は悪性腫瘍、すなわち、細胞増殖により、多くの場合通常よりも急速に増殖し、新しい増殖の停止を始める刺激の後でも増殖を続ける異常組織の形成及び増殖をもたらす病理学的プロセスを意味するように使用される。悪性新生物は、通常組織、及び最も浸潤される周囲組織との構造的組織化及び機能的協調の、部分的又は完全な欠如を示し、いくつかの部位に転移し、除去を試みた後で再発する可能性があり、適切な治療がされないと、患者の死を引き起こす可能性がある。「腫瘍」は、1つ以上のがん性細胞を含む。がんの例は、本明細書の他の箇所に提供される。

10

【0070】

本明細書で使用される場合、「処置」(及び「処置する」又は「処置すること」等のその文法上の変形)とは、処置されている個体の自然経過を変更することを目的とした臨床介入を指し、予防のために、又は臨床病理過程に行われ得る。処置の所望の効果としては、疾患の発症又は再発を予防すること、症候の軽減、疾患の任意の直接的又は間接的な病理学的結果の減弱、転移を予防すること、疾患進行速度を低下させること、病状の寛解又は緩和、及び回復又は予後の改善が挙げられるが、これらに限定されない。実施形態において、本明細書に記載する主題の化合物及び組成物を使用して、疾患の進展を遅延させる、又は、疾患の進行を遅延させる。実施形態において、処置は予防のためだけに実施される。一実施形態において、処置は、臨床的病状の過程の間に(すなわち、予防のためではなく)実施される。一実施形態において、処置は、臨床的病状の過程の間と、予防のための両方で実施される。

20

【0071】

本明細書で使用される場合、(及び「調節」又は「調節する」等のその文法的変形)「調節する」という用語は、所与の行動、活動、プロセス、事象、又は特性の速度、程度、又はサイズを直接的又は間接的に修正、変更、制御、変更、増加、又は減少させることを意味する。例えば、非限定的な実施形態において、細胞のBRM活性を調節することは、細胞のBRMの活性を増加させることを意味する。他の非限定的な実施形態において、細胞のBRM活性を調節することは、細胞のBRMの活性を低下させることを意味する。「調節する」という用語は、以下に定義される「阻害する」という用語を包含する。

30

【0072】

本明細書で使用される場合、「阻害する」(及び「阻害」及び「阻害する」等のその文法的変形)という用語は、所与の作用、活性、プロセス、事象、又は特性を直接的又は間接的に妨害、低減、又は防止することを意味する。阻害は、全体的又は部分的であり得る。例えば、非限定的な実施形態において、細胞中のBRM活性を阻害することは、細胞中のBRMの活性を妨害、低減、又は防止することを意味する。

40

【0073】

本明細書で使用される場合、(「分解」及び「分解」等のその文法的変形)という用語は、標的実体を破壊すること、又は標的実体を(直接又は直接のいずれかで)破壊させることを意味する。実施形態において、標的実体の分解は、所与の作用、活性、プロセス、事象、又は特性の阻害をもたらす。例えば、非限定的な実施形態において、細胞中のBRMの分解は、細胞中のBRMの活性の低下又は防止があるように、細胞中のBRMを破壊するか、又は細胞中のBRMを(直接的又は間接的に)破壊させることを意味する。

【0074】

1つ以上の他の薬物と「同時に」投与される薬物は、同一処置サイクル中、1つ以上の

50

他の薬物と同じ処置日に、及び任意に、1つ以上の他の薬物と同じ時間に投与される。例えば、3週間毎に付与されるがん療法の場合、同時に投与される薬物はそれぞれ、3週間のサイクルの1日目に投与される。

【0075】

「有効」という用語は、意図した使用の文脈内で使用される場合、所望の治療又は予防結果を達成する、化合物、組成物、又は成分の量を説明するために使用される。「有効」という用語は、本出願において別様において説明又は使用される、他の有効量又は有効濃度の用語を包含する。本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、このような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、症状若しくは副作用の処置、又は疾患、障害、症状若しくは副作用の進行速度の低下をもたらす最小量を意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を増強するのに有効な量を含む。治療に使用するために、治療有効量の本開示の化合物及びその薬学的に許容され得る塩を生

10

【0076】

本明細書で使用される場合、特許請求の範囲で他に定義されない限り、「任意に」という用語は、続いて記載される事象（複数の場合がある）が発生してもしなくてもよいことを意味し、発生する事象（複数の場合がある）と発生しない事象（複数の場合がある）の両方を含む。

【0077】

本明細書で使用される場合、別様に定義されない限り、語句「任意に置換された」、「置換された」、「更に任意に置換された」、又はそれらの変化は、1つ以上、例えば1、2、3、4、又は5つの置換基による、複数の置換度を含む、任意の置換を表す。この語句は、本明細書に記載及び図示された置換と重複すると解釈されるべきではない。

20

【0078】

「薬学的製剤」又は「医薬組成物」という用語は、内部に含まれる活性成分の生物学的活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与される対象が受け入れられない程度に毒性のいかなる成分も含まない調製物を指す。

【0079】

「薬学的に許容され得る添加物」とは、対象にとって無毒である活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容され得る添加物には、緩衝液、担体、安定剤、又は防腐剤が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0080】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る塩」という用語は、本明細書に記載の化合物に見られる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸又は塩基で調製される活性化合物の塩を含むことを意味する。本発明の化合物が比較酸性の官能基を含有するとき、このような化合物の中性形態を、純粋に又は適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の塩基と接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容され得る無機塩基由来の塩の例には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、亜マンガ、カリウム、ナトリウム、亜鉛等が含まれる。薬学的に許容され得る有機塩基由来の塩には、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N，N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミン等の、置換アミン、環状アミン、天然アミン等を含む、一級、二級、及び三級アミンの塩が含まれる。本発明の化合物が比較塩基性の官能基を含有するとき、このような化合物の中性形態を、純粋に又は適切な不活性溶媒中のいずれかで、十分な量の所望の酸と接触させるこ

40

50

とにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容され得る酸付加塩の例には、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、ヨウ化水素酸又は亜リン酸等のような無機酸由来のもの、並びに酢酸、プロピオン酸、イソブチル酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スベリン酸、フマル酸、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、メタンスルホン酸等のような比較的非毒性の有機酸由来の塩が含まれる。アルギネート等のアミノ酸の塩、及びグルクロン酸又はガラクトン酸等の有機酸の塩も含まれる（例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい。）。本発明の特定の化合物は、化合物が塩基付加塩又は酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

10

【0081】

化合物の中性形態は、塩を塩基又は酸と接触させること及び従来の方法で親化合物を単離することにより、再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒中の溶解度等の特定の物理的特性において様々な塩形態とは異なるが、それ以外は、塩は、本発明の目的では、化合物の親形態と同等である。

【0082】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、生理的条件下で容易に化学変化を受け、本発明の化合物を提供する化合物を指す。更に、プロドラッグは、ex vivo環境において化学的又は生化学的方法によって本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチリザーバーに置かれたとき、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。

20

【0083】

本発明のプロドラッグは、1つのアミノ酸残基が、又は2つ以上（例えば2、3又は4つ）のアミノ酸残基の1つのポリペプチド鎖が、アミド又はエステル結合を通じて本発明の化合物の遊離アミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基に共有結合する化合物を含む。アミノ酸残基は、限定されないが、通常三文字の記号で表される20の天然に存在するアミノ酸を含み、また、ホスホセリン、ホスホスレオニン、ホスホチロシン、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デモシン、イソデモシン、ガンマーカルボキシグルタメート、馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルアラニン、パラベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、プロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホン及びtert-ブチルグリシンも含む。

30

【0084】

追加の種類のプロドラッグも包含される。例えば、本発明の化合物の遊離カルボキシル基は、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化され得る。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、ヒドロキシ基を、Fleisher, D.ら, (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）で概説されているように、リン酸エステル、ヘミスクシネート、ジメチルアミノアセテート又はホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基（これらに限定されない）等の基に変換することにより、プロドラッグとして誘導体化され得る。ヒドロキシ基及びアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれる。ヒドロキシ基のカーボネートプロドラッグ、スルホン酸エステル及び硫酸エステルも含まれる。（アシルオキシ）メチル及び（アシルオキシ）エチルエーテルとしてのヒドロキ

40

50

シ基の誘導体化であって、アシル基がエーテル、アミン及びカルボン酸官能基を含むがこれらに限定されない基で任意に置換されたアルキルエステルであり得るか、又はアシル基が上記のアミノ酸エステルである場合も、包含される。このタイプのプロドラッグは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、J. Med. Chem., (1996), 39:10に記載されている。より具体的な例には、アルコール基の水素原子の、(C₁~6) アルカノイルオキシメチル、1-(C₁~6) アルカノイルオキシ) エチル、1-メチル-1-(C₁~6) アルカノイルオキシ) エチル、(C₁~6) アルコキシカルボニルオキシメチル、N-(C₁~6) アルコキシカルボニルアミノメチル、サクシノイル、(C₁~6) アルカノイル、アルファ-アミノ (C₁-4) アルカノイル、アリー

ルアシル、及びアルファ-アミノアシル又はアルファ-アミノアシル-アルファ-アミノアシル (各アルファ-アミノアシル基は、独立して、天然に存在するL-アミノ酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁~6) アルキル)₂又はグリコシル (炭水化物のヘミアセター形態のヒドロキシル基の除去から得られるラジカル) から選択される) 等の基での置き換えが含まれる。

10

【0085】

プロドラッグ誘導体の更なる例については、例えば、a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); 及び e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984) を参照されたく、これらの各々は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

20

【0086】

更に、本発明は、本発明の化合物の代謝産物を提供する。本明細書で使用される場合、「代謝産物」とは、特定の化合物又はその塩の体内で代謝を介して生成される産物を指す。このような産物は、投与された化合物の、例えば酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断等から生じ得る。

30

【0087】

代謝産物は典型的には、本発明の化合物の放射性標識 (例えば ¹⁴C 又は ³H) 同位体を調製すること、それを検出可能な用量 (例えば約 0.5 mg/kg 超) でラット、マウス、モルモット、サル等の動物に又はヒトに非経口投与すること、代謝が起こるのに十分な時間 (典型的には約 30 秒から 30 時間) 放置すること、及び尿、血液又はその他の生体試料からその変換産物を単離することによって同定される。このような産物は、標識されているため容易に単離される (他は、代謝産物中に残存しているエピトープに結合することができる抗体を使用することによって単離される)。代謝産物の構造は、従来の方法、例えば MS、LC/MS 又は NMR 分析により決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知の従来薬物代謝研究と同じ方法で行われる。代謝産物は、これらが *in vivo* で別途見出されない限り、本発明の化合物の治療的投与のための診断アッセイにおいて有用である。

40

【0088】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、1~12 個の炭素原子 (C₁~C₁₂) の任意の長さを有する、飽和直鎖又は分枝鎖一価炭化水素ラジカルを指し、アルキルラジカルは、独立して、本明細書に記載の 1 つ以上の置換基で任意に置換されてい

50

てもよい。一実施形態において、アルキルラジカルは、1～8個の炭素原子 ($C_1 \sim 8$)、又は1～6個の炭素原子 ($C_1 \sim 6$)、又は1～4個の炭素原子 ($C_1 \sim 4$)、又は1～3個の炭素原子 ($C_1 \sim 3$) である。アルキル基の例としては、限定されないが、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、イソプロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、tert-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1-ヘブチル、1-オクチル等が挙げられる。

【0089】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」、及び「シクロアルキル」という用語は、単環式環として3～12個の炭素原子 ($C_3 \sim 12$)、又は二環式環として7～12個の炭素原子を有する、一価の非芳香族飽和又は部分的不飽和環を意味する。いくつかの非限定的な実施形態において、シクロアルキルは、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子、3～5個の炭素原子、4～6個の炭素原子、又は4～5個の炭素原子を有する。7～12個の原子を有する二環式炭素環は、例えば、ビスクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、若しくは [6, 6] 系として配置することができ、9又は10個の原子を有する二環式炭素環は、ビスクロ [5, 6] 又は [6, 6] 系として、又はビスクロ [2, 2, 1] ヘプタン、ビスクロ [2, 2, 2] オクタン、及びビスクロ [3, 2, 2] ノナン等の架橋系として配置することができる。スピロ部分も本定義の範囲に含まれる。本明細書で定義されるように、カルボシクリル基は、分子の残りの部分への多環式環系の結合点にかかわらず、多環式環系内の他の環部分の1つ以上が芳香族であっても、多環式環系内の環部分の1つ以上が非芳香族である任意の多環式環系を含む。単環式炭素環の例には、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、1-シクロペント-1-エニル、1-シクロペント-2-エニル、1-シクロペント-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキス-1-エニル、1-シクロヘキス-2-エニル、1-シクロヘキス-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル等が含まれる。カルボシクリル基は、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して任意に置換される

【0090】

「アリール」は、親芳香族環系の単一の炭素原子から1個の水素原子を除去することによって誘導される6～20個の炭素原子 ($C_6 \sim 20$) の一価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。いくつかのアリール基は、例示的な構造において「Ar」として表される。典型的なアリール基としては、ベンゼン (フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ビフェニル、インデニル等に由来するラジカルが挙げられるが、これらに限定

されない。アリール基は、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して任意に置換される。

【0091】

「複素環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環式環」という用語は、本明細書では互換的に使用され、少なくとも1つの環原子が窒素、酸素、リン及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCであり、1つ以上の環原子が本明細書に記載の1つ以上の置換基で独立して任意に置換された、約3～約20個の環原子の非芳香族飽和又は部分不飽和炭素環式ラジカルを指す。本明細書で定義されるように、ヘテロシクリル基は、分子の残りの部分への多環式環系の結合点にかかわらず、多環式環系内の他の環部分の1つ以上が芳香族であっても、多環式環系内の環部分の1つ以上が非芳香族である任意の多環式環系を含む。いくつかの非限定的な実施形態において、ヘテロシクリルは、3～15個の環原子、3～12個の環原子、3～10個の環原子、3～8個の環原子、3～6個の環原子、4～6個の環原子、又は5～6個の環原子を有する。複素環は、少なくとも2つの環が2つの単一原子（二環式）又は単一原子（スピロ環式又はスピロ）を共有する単環又は多環系であり得る。単環式複素環は、3～8個の環員（2～7個の炭素原子及びN、O、P及びSから選択される1～4個のヘテロ原子）を有していてもよい。二環又はスピロ部分等の多環式複素環は、7～12個の環員（4～9個の炭素原子及びN、O、P及びSから選択される1～6個のヘテロ原子）を有していてもよい。7～12個の原子を有する二環式複素環は、例えば、ビシクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]又は[6, 6]系として配置することができ、9又は10個の環原子を有する二環式複素環は、ビシクロ[5, 6]若しくは[6, 6]系として、又はアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン及びアザビシクロ[3. 2. 2]ノナン等の架橋系として配置することができる。複素環は、Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に、1、3、4、6、7、及び9章; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に、13、14、16、19、及び28巻; 並びにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566 (それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載されている。

10

20

30

【0092】

複素環式環としては、例えば、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル、[1, 4]ジアゼパン-1-イル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシコ[3. 1. 0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4. 1. 0]ヘプタニル、アザビシクロ[2. 2. 2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル、及びN-ビリジルウレアが挙げられるが、これらに限定されない。2つの環原子がオキソ(=O)部分で置換された複素環式基の例は、ピリミジノニ及び1, 1-ジオキソチオモルホリニルである。本明細書における複素環基は、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して任意に置換される。

40

【0093】

50

「ヘテロアリール」という用語は、5、6、又は7員環の一価の芳香族基を指し、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む5～20個の原子の縮合環系を含む。いくつかの非限定的な実施形態において、ヘテロアリールは、5～18個の環原子、5～12個の環原子、5～10個の環原子、5～8個の環原子、又は5～6個の環原子を有する。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル（例えば2-ヒドロキシピリジニルを含む）、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン、ピリミジニル（例えば4-ヒドロキシピリミジニルを含む）、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル等である。ヘテロアリール基は、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して任意に置換される。

10

【0094】

複素環又はヘテロアリール基は、可能な場合には、炭素（炭素に結合）又は窒素（窒素に結合）結合していてもよい。例として、限定されないが、炭素結合した複素環又はヘテロアリールは、ピリジンの2、3、4、5、若しくは6位、ピリダジンの3、4、5、若しくは6位、ピリミジンの2、4、5、若しくは6位、ピラジンの2、3、5、若しくは6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール、若しくはテトラヒドロピロールの2、3、4、若しくは5位、オキサゾール、イミダゾール、若しくはチアゾールの2、4、若しくは5位、イソキサゾール、ピラゾール、若しくはイソチアゾールの3、4、若しくは5位、アジリジンの2若しくは3位、アゼチジンの2、3、若しくは4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、若しくは8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、若しくは8位で結合される。

20

【0095】

例として、限定されないが、窒素結合した複素環又はヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又はβ-カルボリンの9位で結合される。

30

【0096】

「アルコキシ」という用語は、-O-アルキルを指す。一変形例では、「メトキシ」は-O-CH₃を指す。

【0097】

「ヒドロキシ」という用語は、-OHを意味する。

【0098】

「シアノ」という用語は、-CNを指す。

40

【0099】

「オキソ」という用語は、=Oを意味する。

【0100】

「ハロ」という用語は、周期表のV I I A族を占める原子を指し、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）、及びヨウ素（ヨード）を含む。

【0101】

「tert-ブチル」又は「tBu」という用語は、tert-ブチルを指す。

【0102】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーを重ね合わせることができないという特性を

50

有する分子を指し、一方、「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナー上に重ね合わせることでできる分子を指す。

【0103】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間内の原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。

【0104】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル性の中心を有し、それらの分子が互いの鏡像でない立体異性体を指す。ジアステレオマーは、異なる物理的性質、例えば融点、沸点、分光特性及び反応性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法及びクロマトグラフィー等の高分解能分析手順の下で分離されうる。

10

【0105】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることでできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0106】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣習は、一般に、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York (それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる) に従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在し、すなわち、平面偏光の平面を回転させることができる。光学的に活性な化合物を記載する際、接頭語 D 及び L、又は R 及び S を使用して、そのキラル中心（複数の場合がある）の周りの分子の絶対配置を表す。接頭語 d と l 又は (+) と (-) は、化合物による平面偏光の回転の符号を表すために用いられ、(-) 又は l はその化合物が左旋性であることを意味する。接頭語 (+) 又は D を有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造において、これら立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて同一である。また、特定の立体異性体はエナンチオマーと称されることもあり、このような異性体の混合物をしばしばエナンチオマー混合物と呼ぶこともある。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指し、光学活性がないものをいう。

20

30

【0107】

「同時投与」及び「同時投与すること」又は「併用療法」という用語は、治療剤が、好ましくは有効量で、同時にある程度患者内に存在する限り、同時投与（2つ以上の治療剤の同時での投与）、及び、時間差投与（ある追加の治療剤又は剤の投与時間とは異なる時間での、1つ以上の治療剤の投与）の両方を意味する。特定の好ましい態様において、本明細書に記載する本化合物の1つ以上は、特に抗がん剤を含む、少なくとも1つの追加の生物活性剤と組み合わせて、同時投与される。特に好ましい態様において、化合物を同時投与することにより、抗がん活性を含む、相乗活性及び／又は治療法がもたらされる。

40

【0108】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、特に断りのない限り、本明細書で開示するあらゆる具体的な化学化合物を意味し、互変異性体、位置異性体、幾何異性体、並びに、適用できる場合、その光学異性体（エナンチオマー）及び他の立体異性体（ジアステレオマー）を含む、立体異性体、並びに、文脈において適用できる場合、その薬学的に許容され得る塩及び誘導体（プロドラッグ形態を含む）を含む。文脈での使用において、「化合物」という用語は一般に、単一の化合物を意味するが、立体異性体、位置異性体、及び／又は光学異性体（ラセミ混合物を含む）等の他の化合物、並びに、開示した化合物の特定のエナンチオマー又はエナンチオ濃縮混合物もまた含むことができる。この用語はまた、文脈内で、化合物を投与し、活性部位に送達するのを容易にするために修飾さ

50

れた、化合物のプロドラッグ形態も意味する。本化合物の説明において、とりわけ、本化合物と関連する多数の置換基及び変数が記載されることに留意されたい。本明細書に記載する分子は、概して以下で説明されるように、安定した化合物であることが、当業者により理解される。結合

が示されるとき、二重結合と単結合の両方が、示される化合物の文脈内で提示される。

【0109】

本明細書で使用される場合、化学構造中の結合に交差する

波線「」

10

は、化学構造中にて、波状の結合が分子の残部、又は分子の断片の残部に結合する、原子の結合点を示す。

【0110】

本明細書にて開示した特定の実施形態において、特定の基（例えばフェニル又はヘテロアリール）は、「置換された」と記載される。いくつかのこのような実施形態において、「置換」基は、本明細書で示されるように、1、2、3、4、5個、又はそれを上回る置換基で置換されてもよい。特定の実施形態において、特定の基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ（すなわちハロゲン）、ハロアルキル、オキソ、OH、CN、 $-O-$ アルキル、 $S-$ アルキル、 $NH-$ アルキル、 N （アルキル）₂、 $O-$ シクロアルキル、 $S-$ シクロアルキル、 $NH-$ シクロアルキル、 N （シクロアルキル）₂、 N （シクロアルキル）（アルキル）、 NH_2 、 SH 、 SO_2- アルキル、 $P(O)(O-アルキル)(アルキル)$ 、 $P(O)(O-アルキル)_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(アルキル)_3$ 、 $Si(OH)(アルキル)_2$ 、 $CO-$ アルキル、 CO_2H 、 NO_2 、 SF_5 、 SO_2NH- アルキル、 $SO_2N(アルキル)_2$ 、 $SONH-$ アルキル、 $SON(アルキル)_2$ 、 $CONH-$ アルキル、 $CON(アルキル)_2$ 、 $N(アルキル)CONH(アルキル)$ 、 $N(アルキル)CON(アルキル)_2$ 、 $NHCONH(アルキル)$ 、 $NHCON(アルキル)_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(アルキル)SO_2NH(アルキル)$ 、 $N(アルキル)SO_2N(アルキル)_2$ 、 $NHSO_2NH(アルキル)$ 、 $NHSO_2N(アルキル)_2$ 、及び $NHSO_2NH_2$ から独立して選択されるがこれらに限定されない、1つ以上の置換基で置換されてもよい。

20

30

【0111】

更に追加の定義及び略語を、本明細書の他の場所で提供する。

【0112】

ある範囲の値を提供する場合、文脈が別様に明確に示す場合（例えば、多数の炭素原子を含有する基の場合であって、その範囲内に収まる各炭素数が提供される場合）を除いて下限値の単位の10分の1までの、その範囲の上限と下限の間の各中間値、及び、その述べられた範囲における、任意の他の記載値又は中間値が、本開示の中に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限が、より小さい範囲に独立して含まれ得ることも、記載された範囲内のいずれかの特に除外された限界に従うことを条件として、本開示に包含される。記載された範囲が限界の一方又は両方を含む場合、それら包含される限界のいずれか又は両方を除いた範囲もまた、本開示に含まれる。

40

【0113】

本明細書、及び添付の特許請求の範囲で使用される冠詞「a」及び「an」は、文脈が別様に明確に示さない限り、冠詞の文法上の目的語の1つ又は2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）を意味するように使用される。例として、「要素（“element”）」は、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

【0114】

特許請求の範囲では、上述の明細書と同様に、「含む（comprising／including）」、「有する（carrying／having）」、「含有する」、「

50

伴う」、「保持する」、「で構成される」等の移行句はオープンエンドであるとして、すなわち、それらを含むがそれらに限定されないことを意味するものとして理解されなければならない。「からなる (consisting of)」及び「から本質的になる (consisting essentially of)」という移行句のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03 に説明されているように、それぞれ、クローズド、又はセミクローズドの移行句でなければならない。

【0115】

本明細書の明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、1つ以上の要素の列挙に関連する「少なくとも1つ」という句は、要素の列挙の中の、いずれか又はより多くの要素から選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解されるべきであるが、必ずしも要素の列挙内に具体的に列挙されているありとあらゆる要素の少なくとも1つを含むわけではなく、要素の列挙内の、要素のいずれかの組み合わせを除外するものではない。この定義はまた、「少なくとも1つ」という句が参照する要素のリスト内で具体的に特定される要素以外の要素が、具体的に特定されるそれらの要素に関連するかどうかにかかわらず、任意に存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的な例として、「A 及び B の少なくとも1つ」（又は、同等に、「A 又は B の少なくとも1つ」、又は同等に「A 及び／又は B の少なくとも1つ」）は、実施形態において、少なくとも1つ、任意に2つ以上の A を含み、B が存在しない（及び任意に、B 以外の要素を含む）を指すことができ、別の実施形態において、少なくとも1つ、任意に2つ以上の B を含み、A が存在しない（及び任意に、A 以外の要素を含む）を指すことができ、更に別の実施形態において、少なくとも1つ、任意に2つ以上の A を含み、少なくとも1つ、任意に2つ以上の B を含む（及び任意に、他の要素を含む）を指すことができる等である。

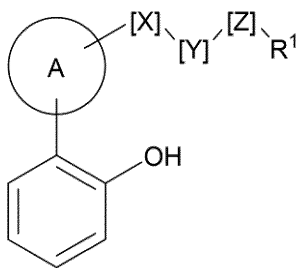
【0116】

2つ以上の工程又は行為を含む、本明細書に記載する特定の方法において、その方法の工程又は行為の順序は、文脈が別様に示さない限り、当該方法の工程又は行為が記載される順序に必ずしも限定されないこともまた理解されるべきである。

【0117】

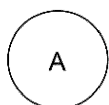
II. 化合物

一態様において、本開示は、式 (IV') :



(IV')

(式中、



は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、これらの各々は、独立して、1つ以上の R^n で任意に置換されており、 R^n は、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-OH$ 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

[X] は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロア

リールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上の-OH又はC₁~6アルキルで任意に置換されており、

[Y]は、存在しないか、又はC₃~6シクロアルキル、C₁~6アルキレン、C₂~6アルケニレン、若しくはC₂~6アルキニレンであり、これらの各々は、独立して、C₁~6アルキル、及びハ口からなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており、

[Z]は、存在しないか、又は3~15員ヘテロシクリル若しくは5~20員ヘテロアリールであり、

R¹は、

(a) $-C \equiv C - R^a$

10

(式中、

(i) R^aは、C₁~6アルキルであり、R^aのC₁~6アルキルは、1つ以上のR^bで任意に置換されており、各R^bは、独立して、3~15員ヘテロシクリル、-O- (3~15員ヘテロシクリル)、C₁~6アルコキシ、-OH、-CN、ハ口又は-N (R^x) (R^y)であり、

R^bの3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、R^bのC₁~6アルコキシは、1つ以上の-OHで任意に置換されているか、又は

(ii) R^aは、C₃~10シクロアルキルであり、R^aのC₃~10シクロアルキルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか、又は

(iii) R^aは、3~15員ヘテロシクリルであり、R^aの3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されているか、又は

20

(iv) R^aは、5~20員ヘテロアリールであり、R^aの5~20員ヘテロアリールは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、

各R^cは、独立して、-OH、-CN、ハ口、オキソ、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ、-S(O)₂-(C₁~6アルキル)、C₃~10シクロアルキル、C₆~10アリール、3~15員ヘテロシクリル、5~20員ヘテロアリール、-O-(C₆~10アリール)、-C(O)-(3~15員ヘテロシクリル)、-C(O)-C₁~6アルコキシ、-C(O)-N(R^x) (R^y)、若しくは-N(R^x) (R^y)であり、

R^cのC₁~6アルキルは、1つ以上の-OH、-CN、ハ口、C₁~6アルコキシ、若しくは3~15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

30

R^cのC₃~10シクロアルキルは、1つ以上のハ口で任意に置換されており、

R^cのC₆~10アリールは、1つ以上の-CNで任意に置換されており、

R^cの3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上のC₁~6アルキル若しくは-C(O)-C₁~6アルキルで任意に置換されている

であるか、又は

(b) $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、

nは、1~6の整数であり、

R^gは、-N(R^x) (R^y)又は-OHであって、

-C(O)N(R^x) (R^y)及び-N(R^x) (R^y)のR^x及びR^yは、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、H、-C(O)-(CH₂)_p-N(R^p) (R^q)、-C(O)-R^s、5~20員複素環、5~20員ヘテロアリール又はC₁~6アルキルであり、

40

pは、1~6の整数であり、

R^p及びR^qは、互いに独立して、かつ各出現において独立して、H又はC₁~6アルキルであり、

R^sは、C₁~4アルキル、C₃~8シクロアルキル、及び-C(O)-C₁~6アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5~20員複素環であり、

R^x又はR^yのC₁~6アルキルは、1つ以上の-OH、3~15員ヘテロシクリ

50

ル、又は $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル) で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の 5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)
であるか、又は

(c) $-C=C-R^d$

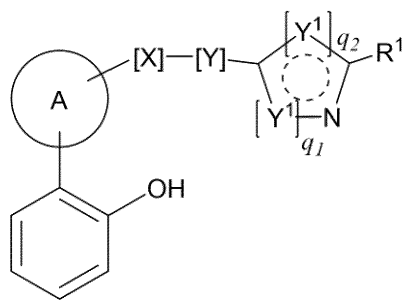
(式中、 R^d は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1\sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は独立して3～15員ヘテロシクリルであり、 R^e の 3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩に関する。

10

【0118】

一態様において、式 (IV' - L) の化合物：

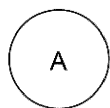


20

(式中、

各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、

q_1 及び q_2 は、それぞれ整数であり、 q_1 と q_2 との和は2又は3あり、



は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上の R^n で任意に置換されており、 R^n は、 $-N(R^x)(R^y)$ 、 $-OH$ 、 CN 、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル、及び $C_1\sim 4$ ハロアルキルからなる群から選択され、

30

[X] は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、これらの各々は、独立して、1つ以上の $-OH$ 又は $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

[Y] は、存在しないか、又は $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキレン、 $C_2\sim 6$ アルケニレン、若しくは $C_2\sim 6$ アルキニレンであり、これらの各々は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、及びハロからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換されており、

40

[Z] は、存在しないか、又は3～15員ヘテロシクリル若しくは5～20員ヘテロアリールであり、

R^1 は、

(a) $-C\equiv C-R^a$

(式中、

(i) R^a は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、 R^b

50

の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(i i) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^c で任意に置換されているか、又は

(i i i) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されているか、又は

(i v) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、

各 R^c は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2 - (C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O - (C_6 \sim 10 \text{ アリール})$ 、 $-C(O) - (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O) - C_1 \sim 6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-C(O) - N(R^x)(R^y)$ 、若しくは $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、

R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O) - C_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ で任意に置換されている)

であるか、又は

(b) $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であって、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O) - (CH_2)_p - N(R^p)(R^q)$ 、 $-C(O) - R^s$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^s は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $-C(O) - C_1 \sim 6 \text{ アルキル}$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O) - (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)であるか、又は

(c) $-C=C - R^d$

(式中、 R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は独立して3～15員ヘテロシクリルであり、 R^e の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $-C(O) - C_1 \sim 6 \text{ アルコキシ}$ である)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

[0119]

式 (I V' - L) のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在しない。式 (I V' - L) のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は存在しない。式 (I V' - L) のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、

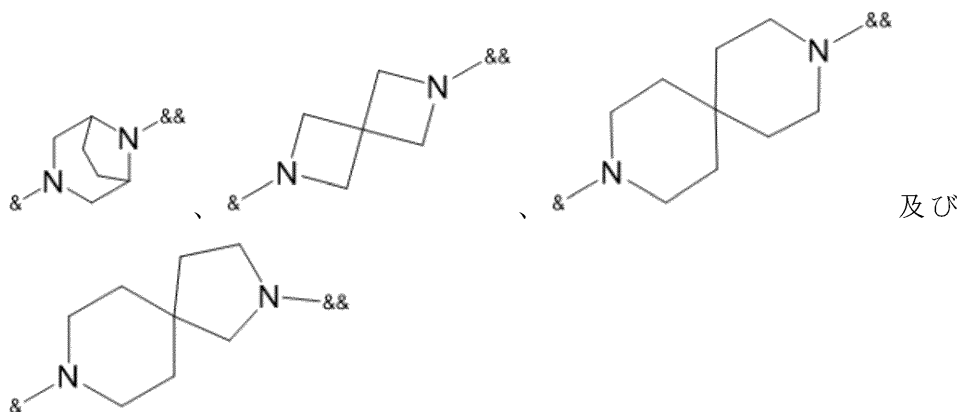
10

20

30

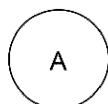
40

50



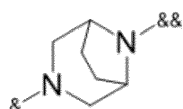
10

からなる群から選択され、式中、&は、

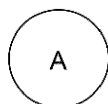


との結合点を示し、&&は、分子の残りの部分との結合点を示す。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、[X]は

20

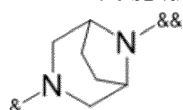


であり、式中、&は

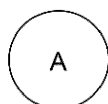


との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、[X]は

30



であり、式中、&は



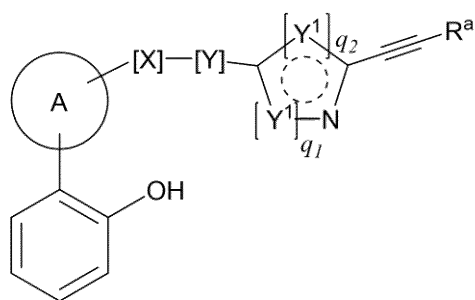
との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示し、[Y]は存在しない。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、 q_1 は0であり、 q_2 は2である。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、 q_1 は2であり、 q_2 は1である。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、 q_1 は1であり、 q_2 は1である。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、 q_1 は1であり、 q_2 は2である。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、 q_1 は2であり、 q_2 は1である。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、 q_1 は0であり、 q_2 は3である。式（ⅠⅤ'－Ⅰ）のいくつかの実施形態において、 q_1 は3であり、 q_2 は0である。

40

[0 1 2 0]

実施形態において、式（ⅠⅤ'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（ⅠⅤ'－Ⅰ 1）：

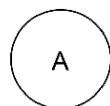
50



(IV' - L1)

(式中、各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、

10



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^a は、式 (IV') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

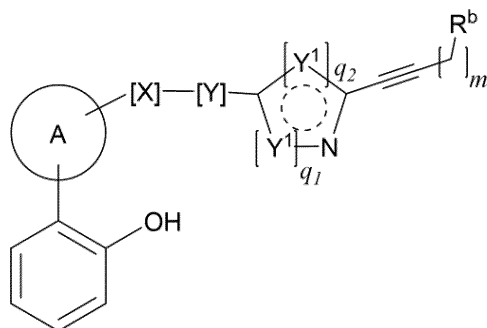
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、単環式3～15員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式3～15員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、架橋二環式3～15員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、スピロ3～15員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、1つ以上の R^c で任意に置換された4～12員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、単環式4～12員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式4～12員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、架橋二環式4～12員複素環である。式 (IV' - L1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、スピロ4～12員複素環である。

20

30

【0121】

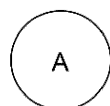
実施形態において、式 (IV') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (IV' - L2) :



(IV' - L2)

40

(式中、各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、 m は、1又は2であり、



50

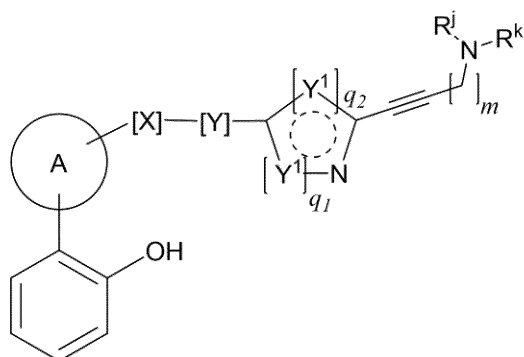
、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^b は、式 (I V') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)
 のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 m は 1 である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 m は 2 である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、1 つ以上の R^c で任意に置換された 3 ~ 15 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、単環式 3 ~ 15 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、縮合二環式 3 ~ 15 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、架橋二環式 3 ~ 15 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b はスピロ 3 ~ 15 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、1 つ以上の R^c で任意に置換された 4 ~ 12 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、単環式 4 ~ 12 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、縮合二環式 4 ~ 12 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、架橋二環式 4 ~ 12 員複素環である。式 (I V' - L 2) のいくつかの実施形態において、 R^b はスピロ 4 ~ 12 員複素環である。

10

【0122】

実施形態において、式 (I V') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I V' - L 3) :

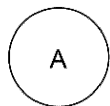
20



(I V' - L 3)

30

(式中、各 Y^1 は独立して N 又は CH であり、 q_1 及び q_2 は各整数であり、 q_1 と q_2 の和は 2 又は 3 であり、 m は 0、1、又は 2 であり、 R^j 及び R^k は、それらが結合している N 原子と一緒に、1 つ以上の R^c で任意に置換された 3 ~ 15 員複素環を形成し、



、 $[X]$ 及び $[Y]$ は、式 (I V') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

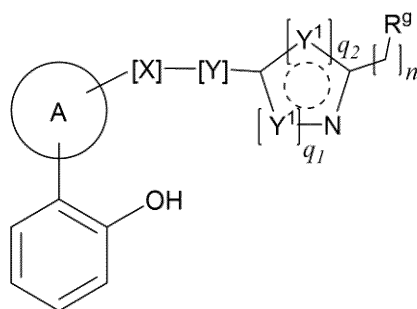
40

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式 (I V' - L 3) のいくつかの実施形態において、 m は 0 である。式 (I V' - L 3) のいくつかの実施形態において、 m は 1 である。式 (I V' - L 3) のいくつかの実施形態において、 m は 2 である。式 (I V' - L 3) のいくつかの実施形態において、 R^j 及び R^k は、それらが結合している N 原子と一緒に、1 つ以上の R^c で任意に置換された 4 ~ 12 員複素環を形成する。

【0123】

実施形態において、式 (I V') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I V' - L 4) :

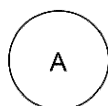
50



(IV' - L 4)

10

(式中、各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、



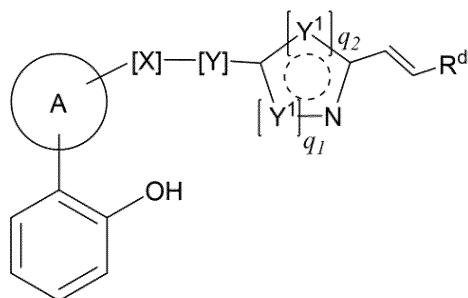
、 $[X]$ 、 $[Y]$ n、及び R^g は、式 (IV') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式 (IV' - L 4) のいくつかの実施形態において、nは1、2、3、4、5、又は6である。式 (IV' - L 4) のいくつかの実施形態において、 R^g は-N (R^x) (R^y) である。式 (IV' - L 4) のいくつかの実施形態において、 R^g は-OHである。

20

【0124】

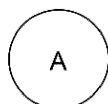
実施形態において、式 (IV') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (IV' - L 5) :



(IV' - L 5)

30

(式中、各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、



40

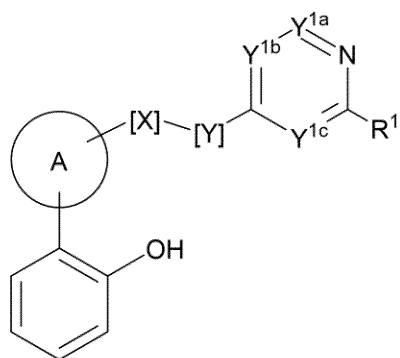
、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^d は、式 (IV') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。

【0125】

実施形態において、式 (IV') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (IV' - M) :

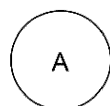
50



(I V ' - M)

10

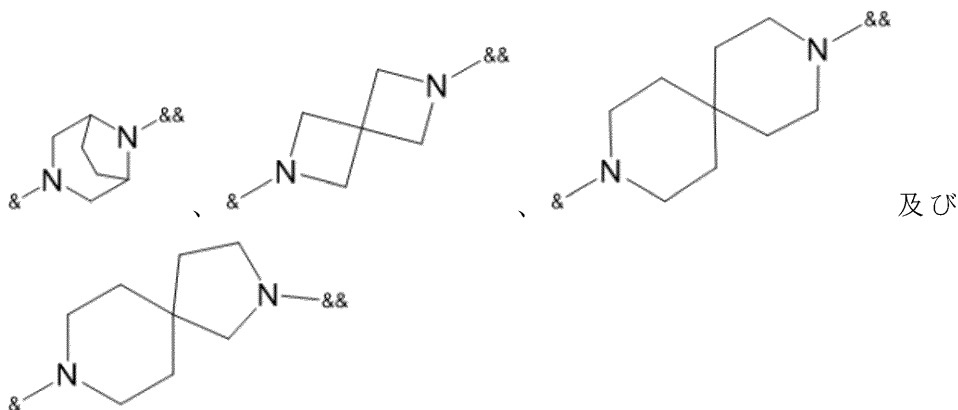
(式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は独立してN又はCHであり、



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 、及び R^1 は、式(I V ')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

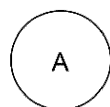
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式(I V ' - M)のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在しない。式(I V ' - M)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は存在しない。式(I V ' - M)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、

20



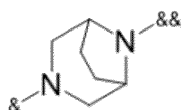
30

からなる群から選択され、式中、&は、

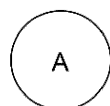


との結合点を示し、&&は、分子の残りの部分との結合点を示す。式(I V ' - m)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は

40

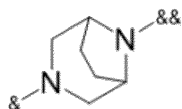


であり、式中、&は

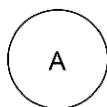


50

との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す。式（ⅠⅤ'－M）のいくつかの実施形態において、[X]は



であり、式中、&は

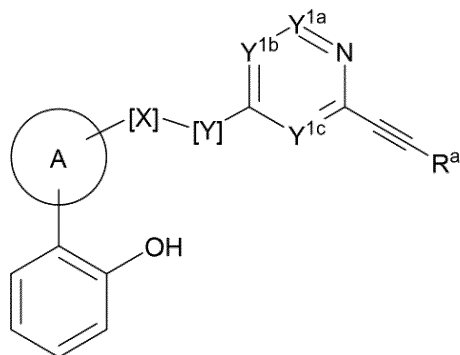


10

との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示し、[Y]は存在しない。式（ⅠⅤ'－M）のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 及び Y^{1b} はそれぞれCHである。式（ⅠⅤ'－M）のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} はNであり、 Y^{1b} はCHであり、 Y^{1c} はCHである。式（ⅠⅤ'－M）のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} はCHであり Y^{1b} はNであり、 Y^{1c} はCHである。式（ⅠⅤ'－M）のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} はCHであり、 Y^{1b} はCHであり、 Y^{1c} はNである。式（ⅠⅤ'－M）のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} はCHである。

【0126】

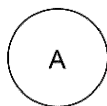
実施形態において、式（ⅠⅤ'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（ⅠⅤ'－M1）： 20



（ⅠⅤ'－M1）

30

（式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は独立してN又はCHであり、



、[X]、[Y]、及び R^a は、式（ⅠⅤ'）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

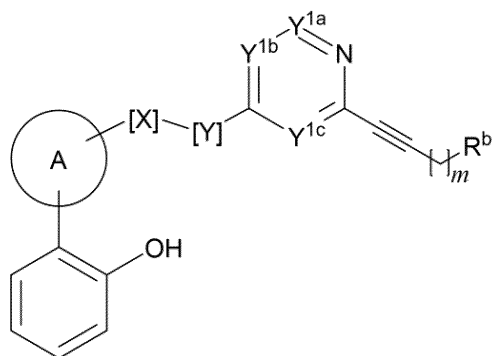
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式（ⅠⅤ'－M1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環である。式（ⅠⅤ'－M1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、1つ以上の R^c で任意に置換された4～12員複素環である。式（ⅠⅤ'－M1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、単環式3～15員複素環である。式（ⅠⅤ'－M1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式3～15員複素環である。式（ⅠⅤ'－M1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、架橋二環式3～15員複素環である。式（ⅠⅤ'－M1）のいくつかの実施形態において、 R^a はスピロ3～15員複素環である。

40

【0127】

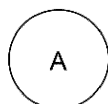
実施形態において、式（ⅠⅤ'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（ⅠⅤ' 50

－ M 2) :



10

(式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は独立してN又はCHであり、 m は1又は2であり、



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^b は、式(IV')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

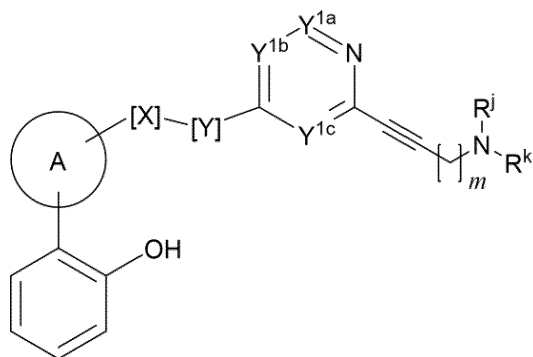
20

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 m は1である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 m は2である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 R^b は3～15員複素環である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 R^b は4～12員複素環である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 R^b は、単環式3～15員複素環である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 R^b は、縮合二環式3～15員複素環である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 R^b は、架橋二環式3～15員複素環である。式(IV' - M2)のいくつかの実施形態において、 R^b はスピロ3～15員複素環である。

30

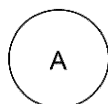
【0128】

実施形態において、式(IV')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(IV' - M3) :



40

(式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は、独立して、N又はCHであり、 m は0、1、又は2であり、 R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒に、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環を形成し、



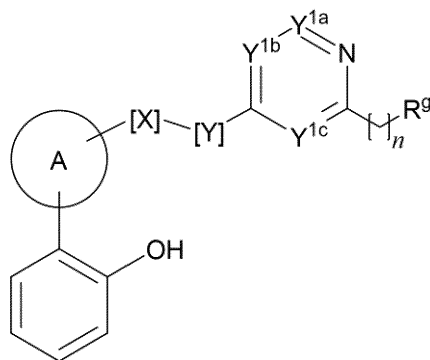
50

、[X]及び[Y]は、式(I V')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式(I V' - M 3)のいくつかの実施形態において、mは0である。式(I V' - M 3)のいくつかの実施形態において、mは1である。式(I V' - M 3)のいくつかの実施形態において、mは2である。式(I V' - M 3)のいくつかの実施形態において、R^j及びR^kは、それらが結合しているN原子と一緒に、1つ以上のR^cで任意に置換された4～12員複素環を形成する。

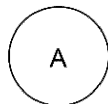
【0129】

実施形態において、式(I V')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(I V' - M 4)：



20

(式中、Y^{1a}、Y^{1b}、及びY^{1c}の各々は独立してN又はCHであり、



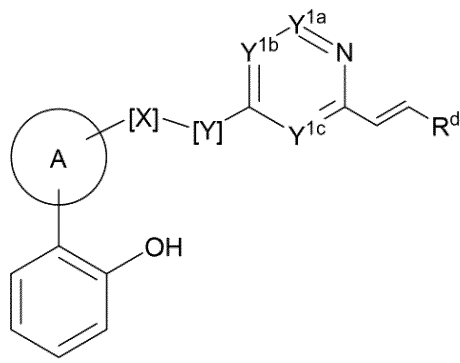
、[X]、[Y]、n及びR^gは、式(I V')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式(I V' - M 4)のいくつかの実施形態において、nは1、2、3、4、5、又は6である。式(I V' - M 4)のいくつかの実施形態において、R^gは、-N(R^x)(R^y)である。式(I V' - M 4)のいくつかの実施形態において、R^gは、-OHである。

30

【0130】

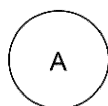
実施形態において、式(I V')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(I V' - M 5)：



40

(式中、Y^{1a}、Y^{1b}、及びY^{1c}の各々は独立してN又はCHであり、

50

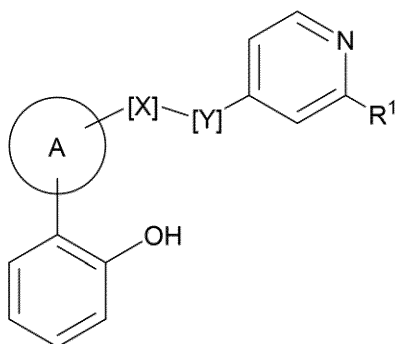


、[X]、[Y]、及び R^d は、式(IV')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。

【0131】

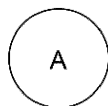
実施形態において、式(IV')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(IV'-N) 10 - N) :



(IV'-N)

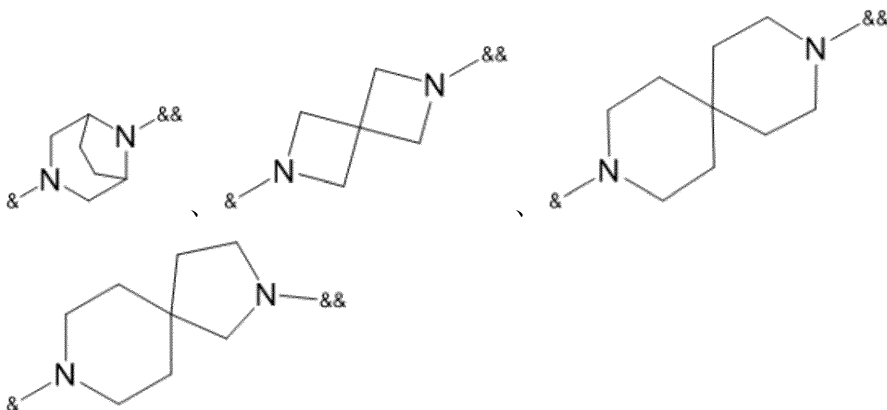
20

(式中、



、[X]、[Y]、及び R^1 は、式(IV')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

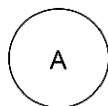
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式(IV'-N)のいくつかの実施形態において、[Y]は存在しない。式(IV'-N)のいくつかの実施形態において、[X]は存在しない。式(IV'-N)のいくつかの実施形態において、[X]は、



及び

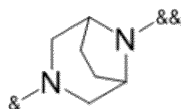
40

からなる群から選択され、式中、&は、

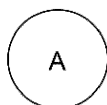


50

との結合点を示し、& &は、分子の残りの部分との結合点を示す。式（ⅠⅤ' - N）のいくつかの実施形態において、[X]は

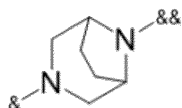


であり、式中、&は

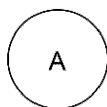


10

との結合点を示し、& &は分子の残りの部分との結合点を示す。式（ⅠⅤ' - N）のいくつかの実施形態において、[X]は



であり、式中、&は

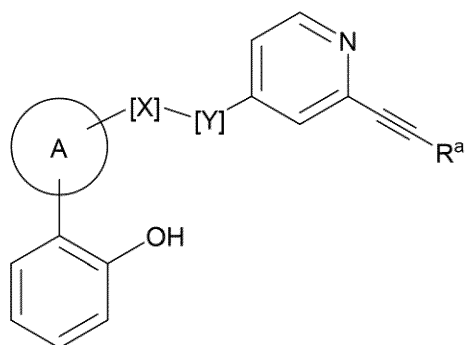


20

との結合点を示し、& &は分子の残りの部分との結合点を示し、[Y]は存在しない。

[0132]

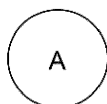
実施形態において、式（ⅠⅤ'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（ⅠⅤ' - N1）：



30

（ⅠⅤ' - N1）

（式中、



40

、[X]、[Y]、及び R^a は、式（ⅠⅤ'）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式（ⅠⅤ' - N1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環である。式（ⅠⅤ' - N1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、単環式3～15員複素環である。式（ⅠⅤ' - N1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式3～15員複素環である。式（ⅠⅤ' - N1）のいくつかの実施形態において、 R^a は、架橋二環式3～15員複素環である。式（Ⅰ

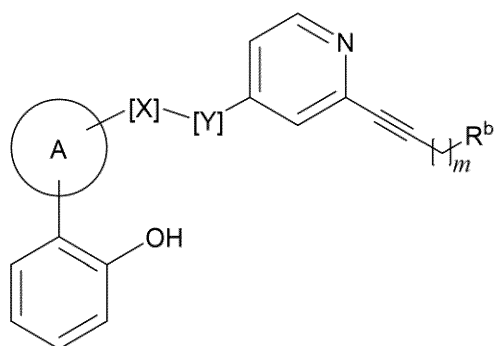
50

V' - N1) のいくつかの実施形態において、 R^a はスピロ 3 ～ 15 員複素環である。式 (IV' - N1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、1 つ以上の R^c で任意に置換された 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、単環式 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N1) のいくつかの実施形態において、 R^a は、架橋二環式 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N1) のいくつかの実施形態において、 R^a はスピロ 4 ～ 12 員複素環である。

【0133】

実施形態において、式 (IV') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (IV' - N2) :

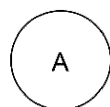
10



(IV' - N2)

20

(式中、 m は、1 又は 2 であり、



、[X]、[Y]、及び R^b は、式 (IV') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所 で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 m は 1 である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 m は 2 である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は 3 ～ 15 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、単環式 3 ～ 15 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、縮合二環式 3 ～ 15 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、架橋二環式 3 ～ 15 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b はスピロ 3 ～ 15 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、単環式 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、縮合二環式 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b は、架橋二環式 4 ～ 12 員複素環である。式 (IV' - N2) のいくつかの実施形態において、 R^b はスピロ 4 ～ 12 員複素環である。

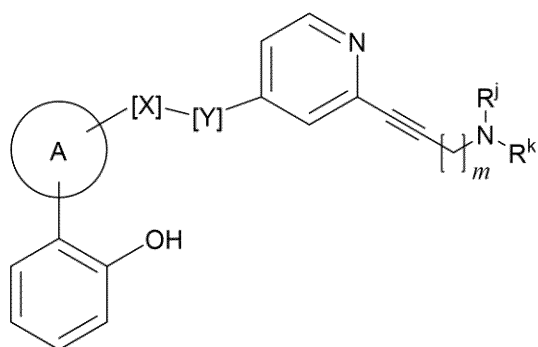
30

40

【0134】

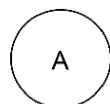
実施形態において、式 (IV') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (IV' - N3) :

50



10

(式中、 m は0、1、又は2であり、 R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環を形成し、



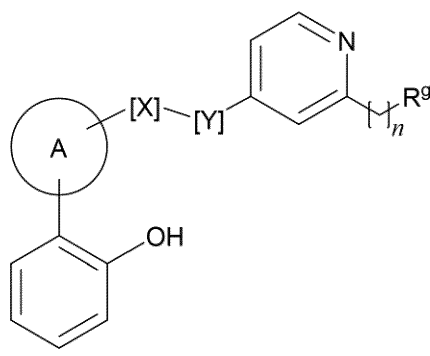
、 $[X]$ 及び $[Y]$ は、式(IV')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式(IV'-N3)のいくつかの実施形態において、 m は0である。式(IV'-N3)のいくつかの実施形態において、 m は1である。式(IV'-N3)のいくつかの実施形態において、 m は2である。式(IV'-N3)のいくつかの実施形態において、 R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1つ以上の R^c で任意に置換された4～12員複素環を形成する。

20

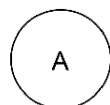
【0135】

実施形態において、式(IV')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(IV'-N4)：



30

(式中、



40

、 $[X]$ 、 $[Y]$ 、 n 及び R^g の各々は、式(IV')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所に定義される通りである)

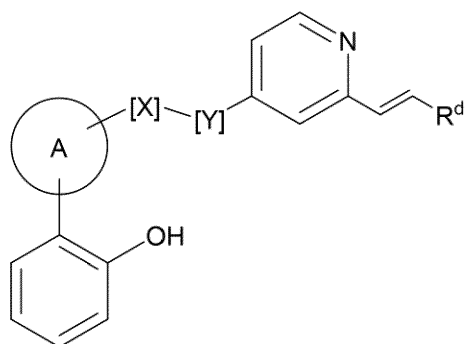
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。式(IV'-N4)のいくつかの実施形態において、 n は1、2、3、4、5、又は6である。式(IV'-N4)のいくつかの実施形態において、 R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ である。式(IV'-N4)のいくつかの実施形態において、 R^g は

50

—OHである。

【0136】

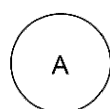
実施形態において、式（IV'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（IV'—N5）：



（IV'—N5）

10

（式中、



20

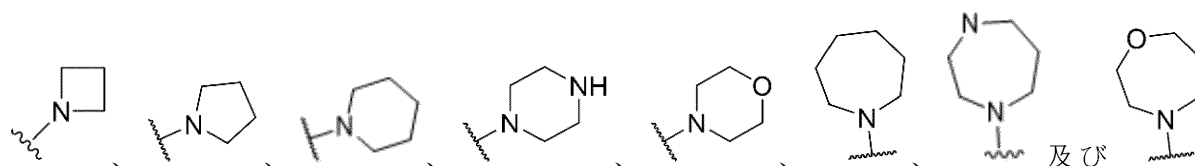
、[X]、[Y]、及びR^dの各々は、式（IV'）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所に定義される通りである）

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。

【0137】

式（IV'）、（IV'—L）、（IV'—L1）、（IV'—L2）、（IV'—M）、（IV'—M1）、（IV'—M2）、（IV'—N）、（IV'—N1）、又は（IV'—N2）の化合物、又はその任意の適用可能な部分式のいくつかの実施形態において、R^bは単環式複素環である。いくつかの実施形態において、単環式複素環は、

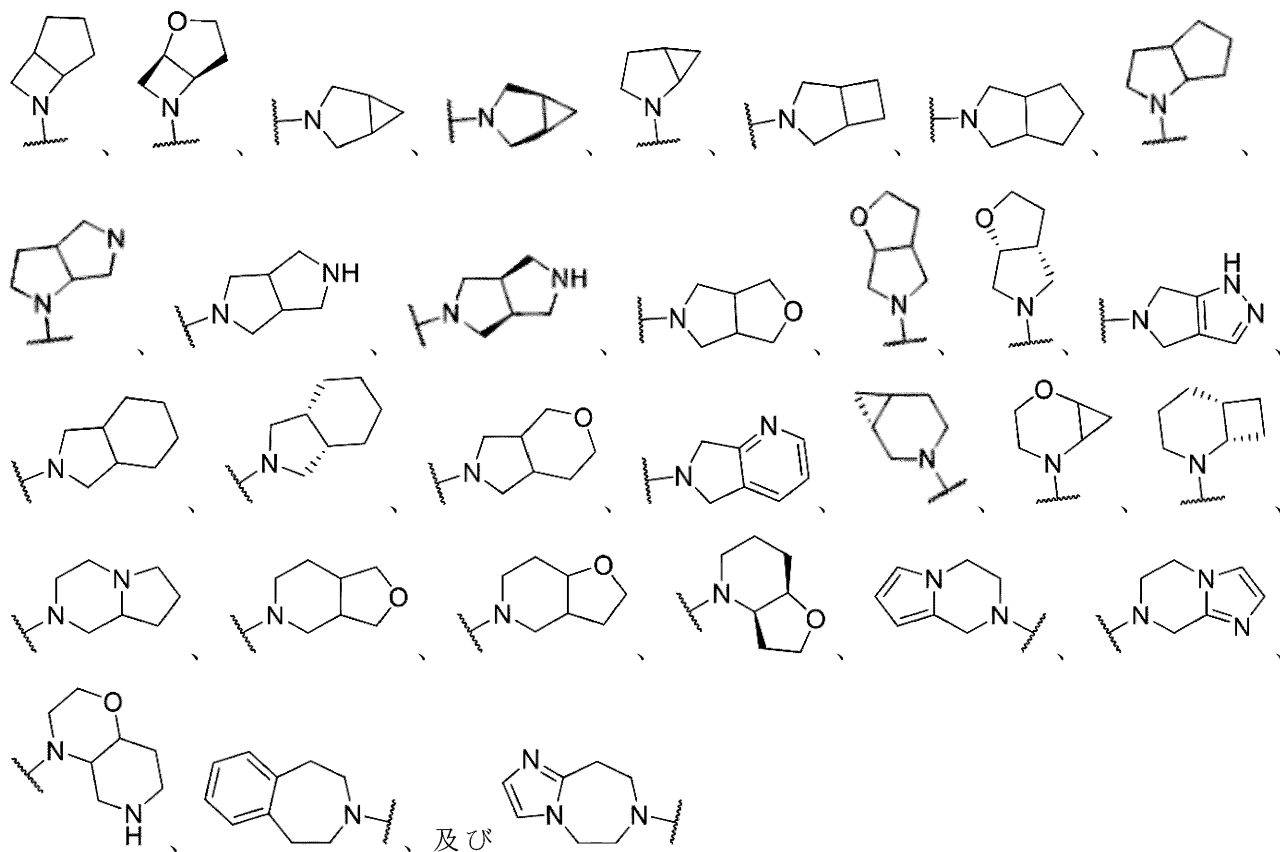
30



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、R^bは、縮合二環式複素環である。いくつかの実施形態において、R^bは、縮合二環式4～12員複素環である。いくつかの実施形態において、縮合二環式複素環は、

40

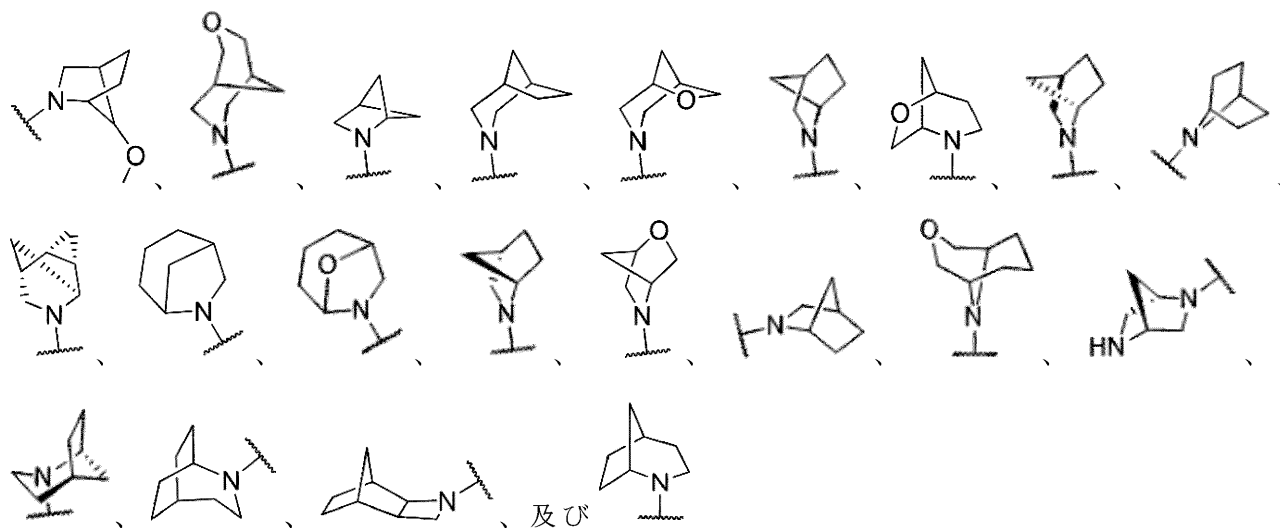
50



10

20

からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^b は、架橋複素環である。いくつかの実施形態において、 R^b は、架橋4～12員複素環である。いくつかの実施形態において、架橋複素環は、

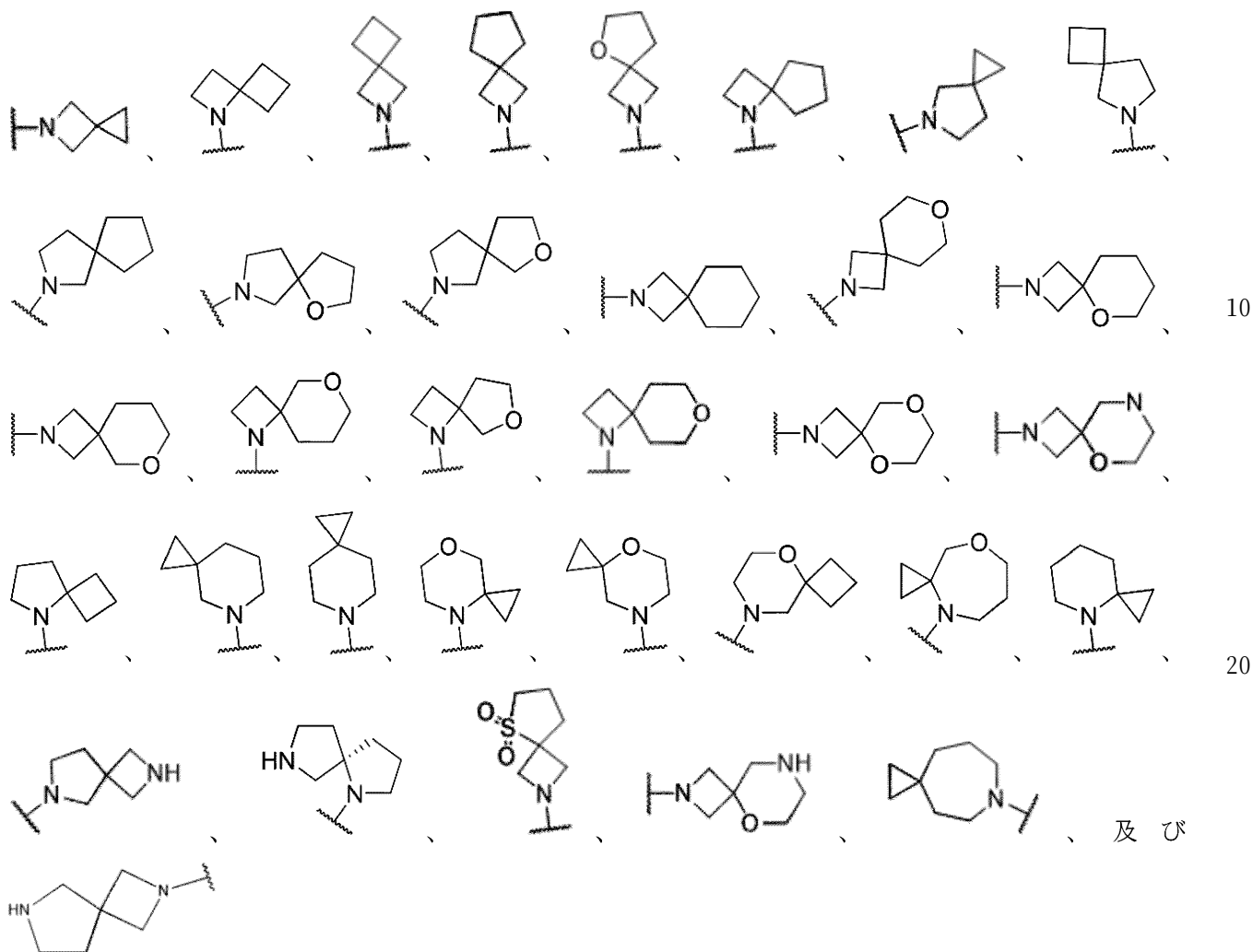


30

40

からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^b はスピロ複素環である。いくつかの実施形態において、 R^b は、スピロ4～12員複素環である。いくつかの実施形態において、スピロ複素環は、

50

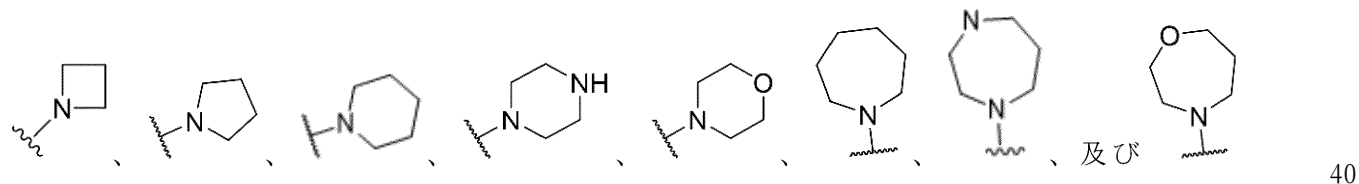


からなる群から選択される。

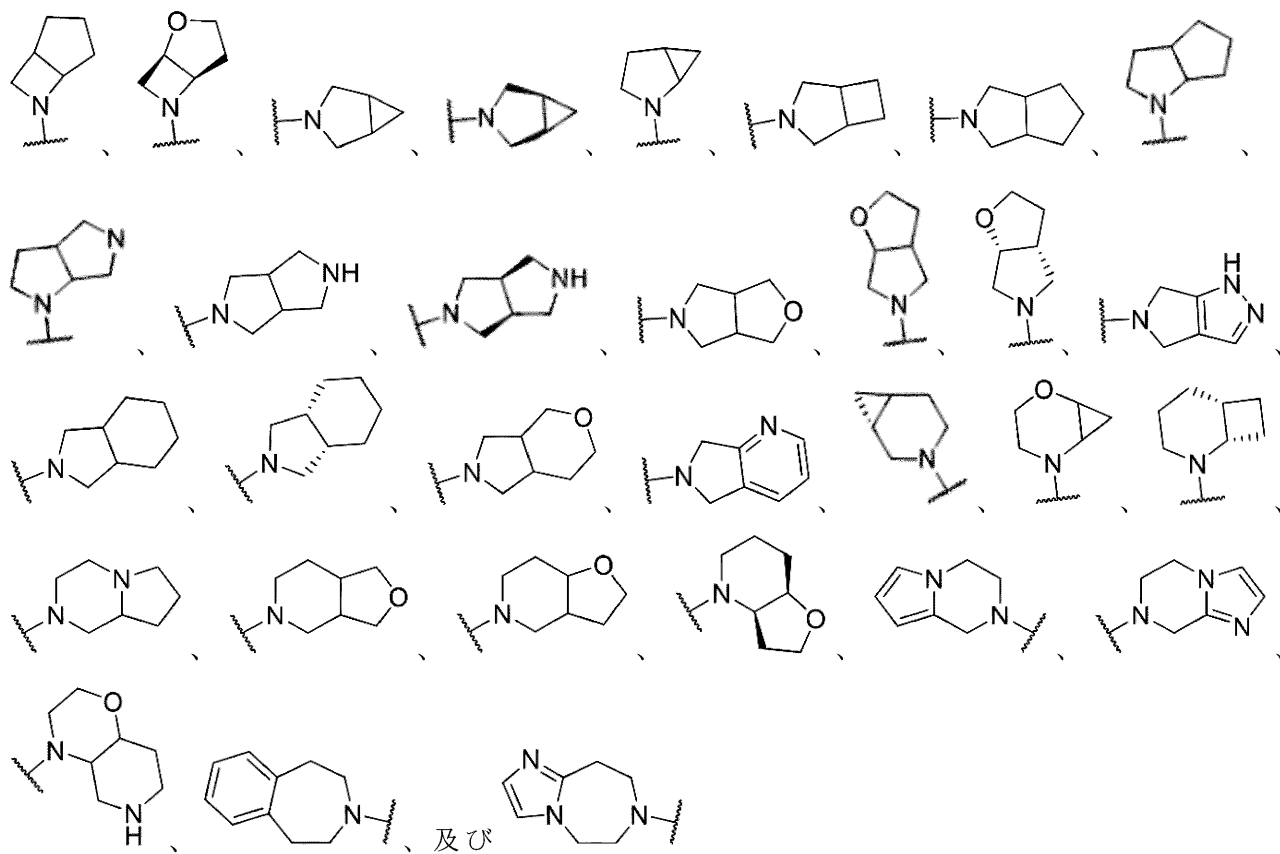
30

【0138】

式 (IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-N) 若しくは (IV'-N1) の化合物又はその任意の適用可能な部分式のいくつかの実施形態において、 R^a は単環式複素環である。いくつかの実施形態において、 R^a は、単環式 4～12 員複素環である。いくつかの実施形態において、単環式複素環は、



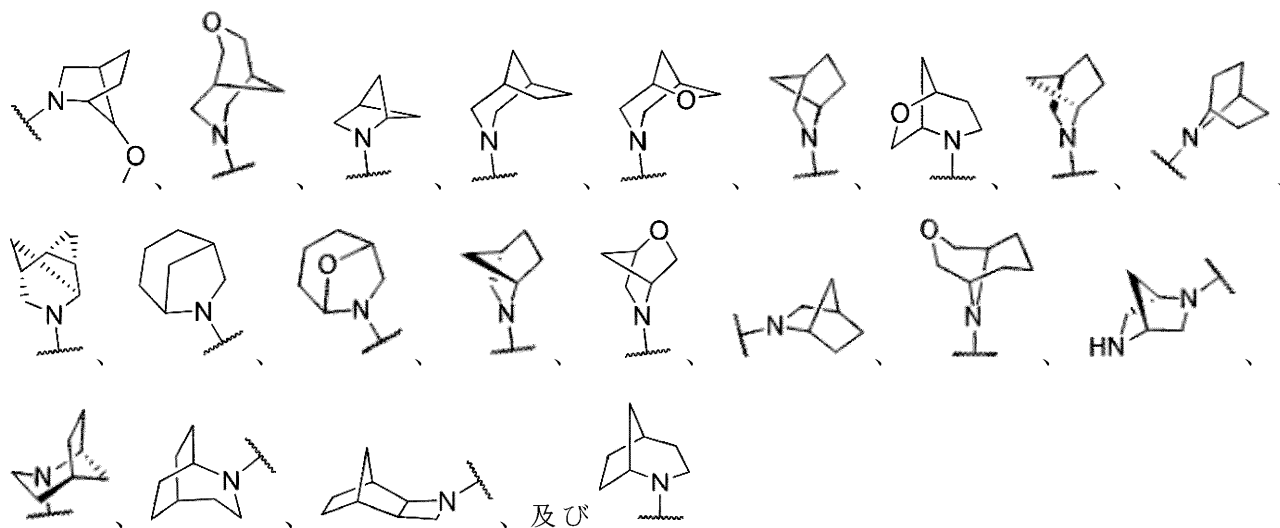
からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式複素環である。いくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式 4～12 員複素環である。いくつかの実施形態において、縮合二環式複素環は、



10

20

からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^a は、架橋複素環である。いくつかの実施形態において、 R^a は、架橋4～12員複素環である。いくつかの実施形態において、架橋複素環は、

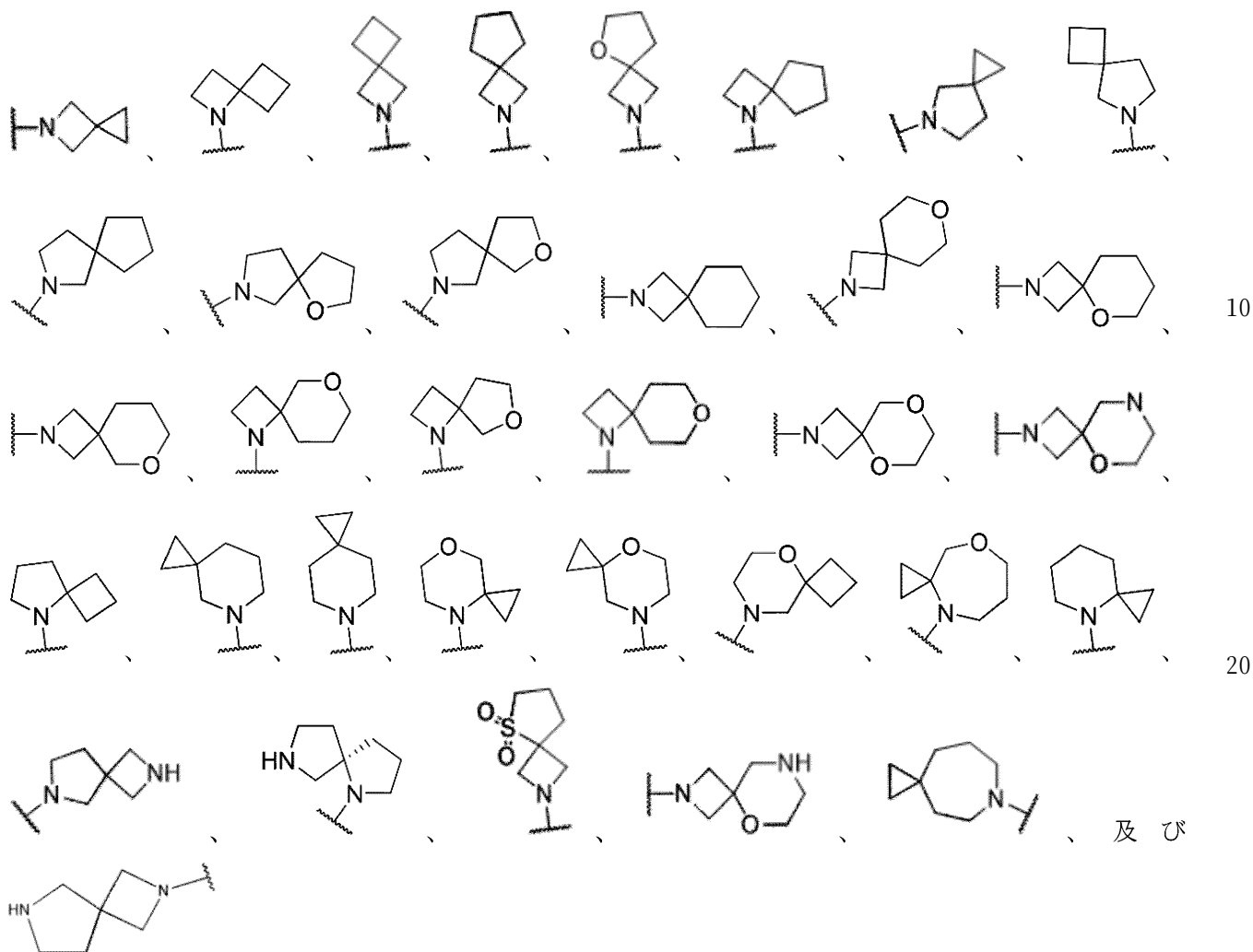


30

40

からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^a はスピロ複素環である。いくつかの実施形態において、 R^a は、スピロ4～12員複素環である。いくつかの実施形態において、スピロ複素環は、

50

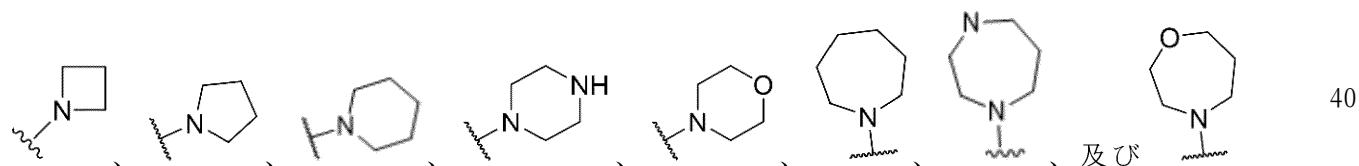


からなる群から選択される。

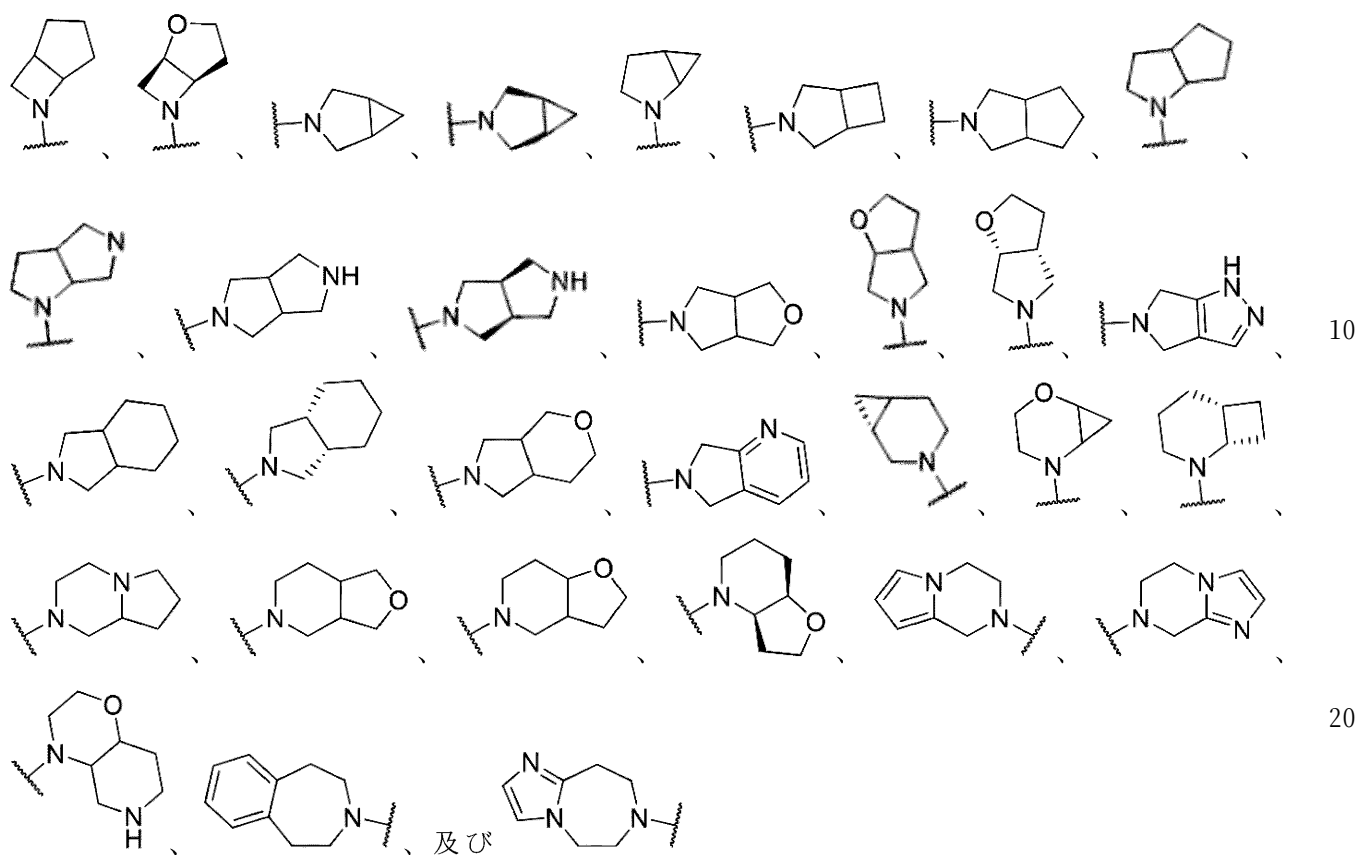
30

【0139】

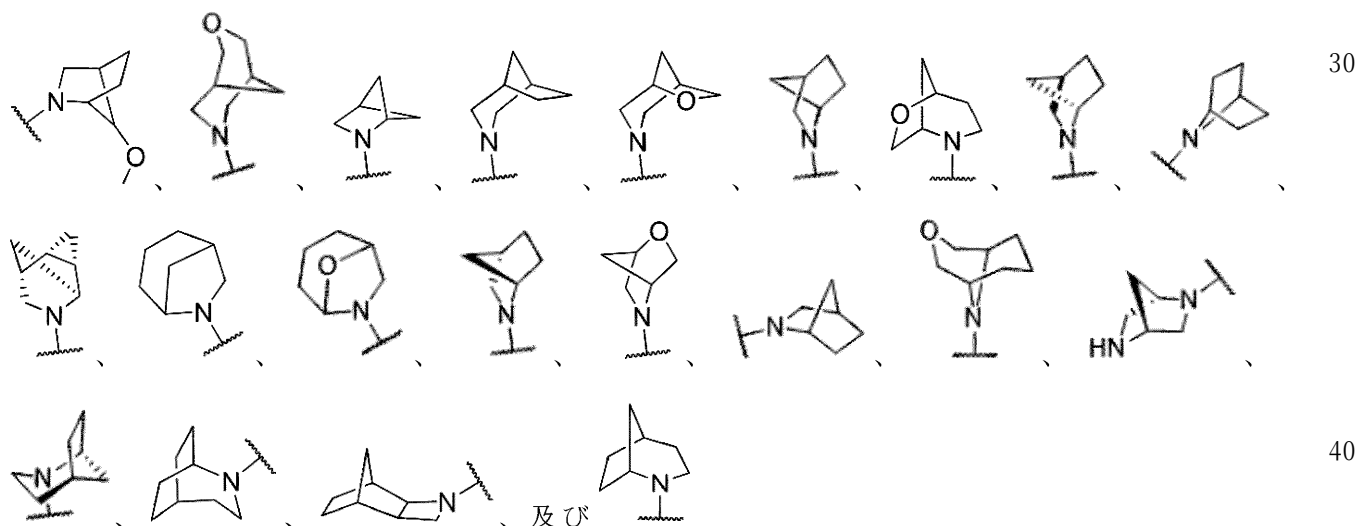
式 (IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-N)、又は (IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、又はそれらの任意の適用可能な部分式の化合物のいくつかの実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合している N 原子と一緒に、1つ以上の R^c で任意に置換された 4～12 員単環複素環を形成する。いくつかの実施形態において、単環式複素環は、



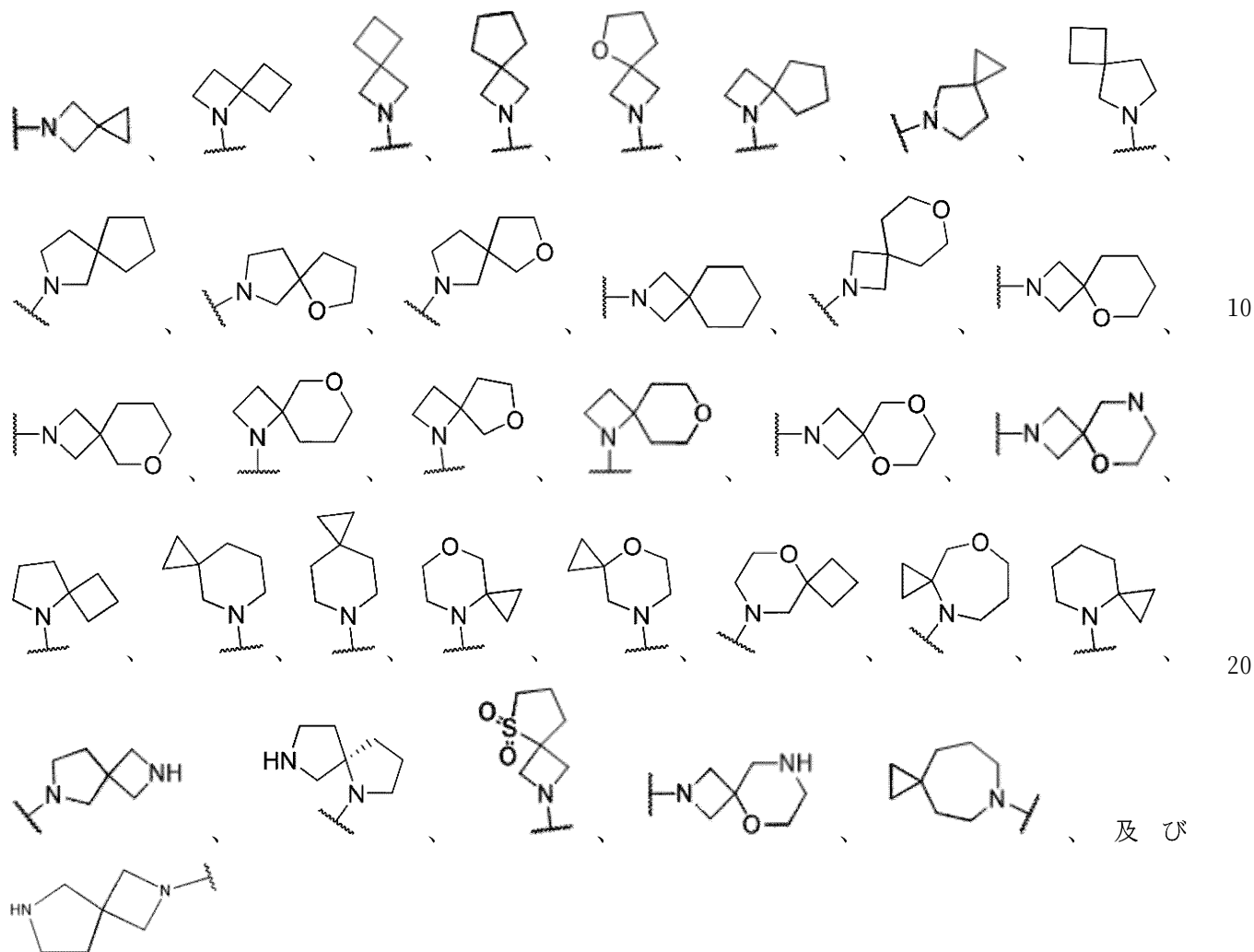
からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合している N 原子と一緒に、1つ以上の R^c で任意に置換された 4～12 員縮合二環式複素環を形成する。いくつかの実施形態において、縮合二環式複素環は、



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒に、1つ以上の R^c で任意に置換されている4～12員架橋二環式複素環を形成する。いくつかの実施形態において、架橋複素環は、



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒に、1つ以上の R^c で任意に置換されている4～12員スピロ複素環を形成する。いくつかの実施形態において、スピロ複素環は、



からなる群から選択される。

30

【0140】

実施形態において、 R^a は、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環である。実施形態において、 R^a は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Oキソ$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 、 $S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、モルホリノ、フラン及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された3～15員複素環であり、フェニルは更にCNで任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Oキソ$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 、 $S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、モルホリノ、フラン及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された4～12員複素環であり、フェニルは更にCNで任意に置換されている。

40

【0141】

実施形態において、 R^b は、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環である。実施形態において、 R^b は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Oキソ$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 、 $S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、モルホリノ、フラン及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された3～15員複素環であり、フ

50

エニルは更にCNで任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-オキソ$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 、 $S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、モルホリノ、フラン及びフェニルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された4～12員複素環であり、フェニルは、更にCNで任意に置換されている。

【0142】

いくつかの実施形態において、 R^a は、少なくとも1つの R^c で任意に置換された3～15員複素環である。いくつかの実施形態において、 R^a は、1つの R^b で置換された $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^b は、少なくとも1つの R^c で任意に置換された3～15員複素環である。いくつかの実施形態において、 R^a 又は R^b の3～15員複素環は $-N(R^j)(R^k)$ であり、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～12員複素環を形成する。

10

【0143】

実施形態において、 R^b は、 $N(R^j)(R^k)$ である。実施形態において、 R^a は、 $-N(R^j)(R^k)$ である。実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1つ以上の R^c で任意に置換された3～15員複素環を形成する。実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1つ以上の R^c で任意に置換された4～12員複素環を形成する。実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、4～12員非置換複素環を形成する。実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1、2、3、4、5、又は6つの R^c で置換された4～12員複素環を形成する。実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、1、2、又は3つの R^c で置換された4～12員複素環を形成する。

20

【0144】

実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、 R^c で任意に置換された3～15員複素環を形成し、各 R^c は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、又は3～15員ヘテロシクリル、 R^c の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで場合により置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されている。実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-オキソ$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 、 $S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、モルホリノ、フラン又はフェニルで任意に置換された3～15員複素環を形成し、フェニルは更にCNで任意に置換されている。実施形態において、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-オキソ$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-C(O)-O-CH_3$ 、 $-C(O)-NH(CH_3)$ 、 $S(O)_2-(CH_3)$ 、 $-NH_2$ 、シクロプロピル、モルホリノ、フラン又はフェニルで任意に置換された4～12員複素環を形成し、フェニルは更にCNで任意に置換されている。

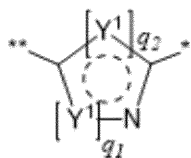
30

40

【0145】

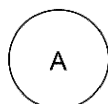
50

いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、〔Z〕は、



であり、各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、*は R^1 との結合点を示し、**は〔Y〕との結合点を示し、又は〔Y〕が存在しない場合、**は〔X〕との結合点を示し、又は〔X〕及び〔Y〕が存在しない場合、**は

10

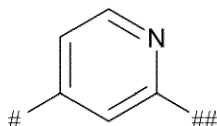


との結合点を示す。いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ'）若しくは（ⅠⅤ'－L）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、各 Y^1 はCHであり、 q_1 と q_2 の合計は3である。

20

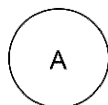
【0146】

いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ'）若しくは（ⅠⅤ'－L）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、##は R^1 との結合点を示し、〔Z〕は、



であり、#は〔Y〕との結合点を示し、又は〔Y〕が存在しない場合、#は〔X〕との結合点を示し、又は〔X〕及び〔Y〕が存在しない場合、#は

30



との結合点を示す。いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ'）若しくは（ⅠⅤ'－L）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、〔Y〕は存在しない。

【0147】

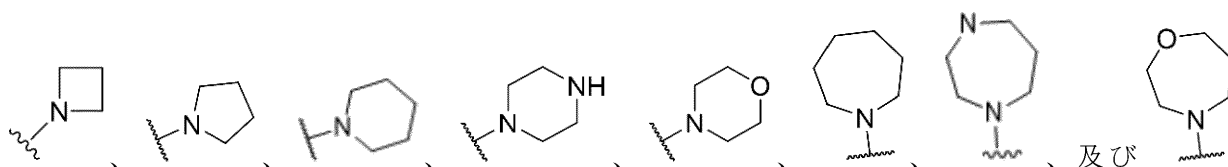
いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ'）若しくは（ⅠⅤ'－L）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ である。いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ'）の化合物（ⅠⅤ'－L1）、（ⅠⅤ'－M1）、又は（ⅠⅤ'－N1）が提供され、 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-N(R^j)(R^k)$ で置換されており、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、それらが結合しているN原子と一緒に、4～12員複素環を形成し、4～12員複素環が少なくとも1つの R^c で任意に置換されている。

40

【0148】

いくつかの実施形態において、式（ⅠⅤ'）の化合物（ⅠⅤ'－L2）、（ⅠⅤ'－M2）、又は（ⅠⅤ'－N2）が提供され、 R^1 は、単環式4～12員複素環である。いくつかの実施形態において、4～12員複素環は、

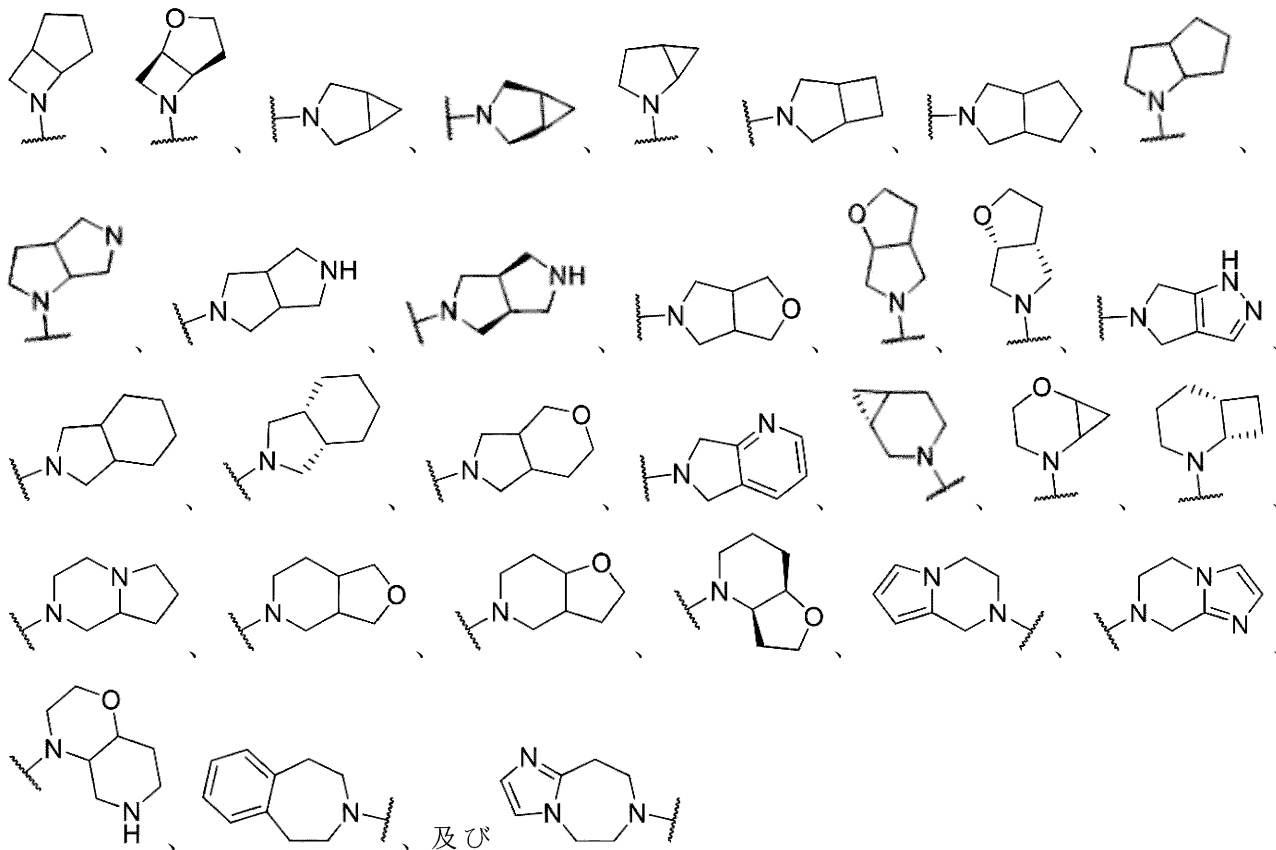
50



【0149】

いくつかの実施形態において、式(IV')の化合物(IV'-L2)、(IV'-M2)、又は(IV'-N2)が提供され、R^hは、縮合二環式4~12員複素環である。いくつかの実施形態において、縮合二環式4~12員複素環は、

10



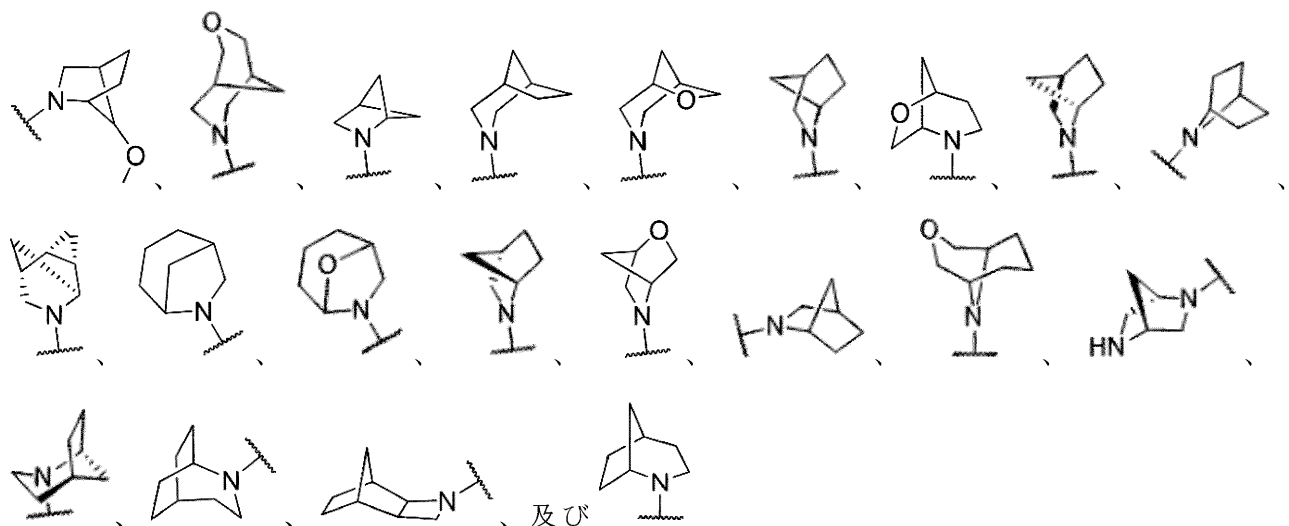
20

30

【0150】

いくつかの実施形態において、式(IV')の化合物(IV'-L2)、(IV'-M2)、又は(IV'-N2)が提供され、R^hは、架橋二環式4~12員複素環である。いくつかの実施形態において、架橋二環式4~12員複素環は、

40



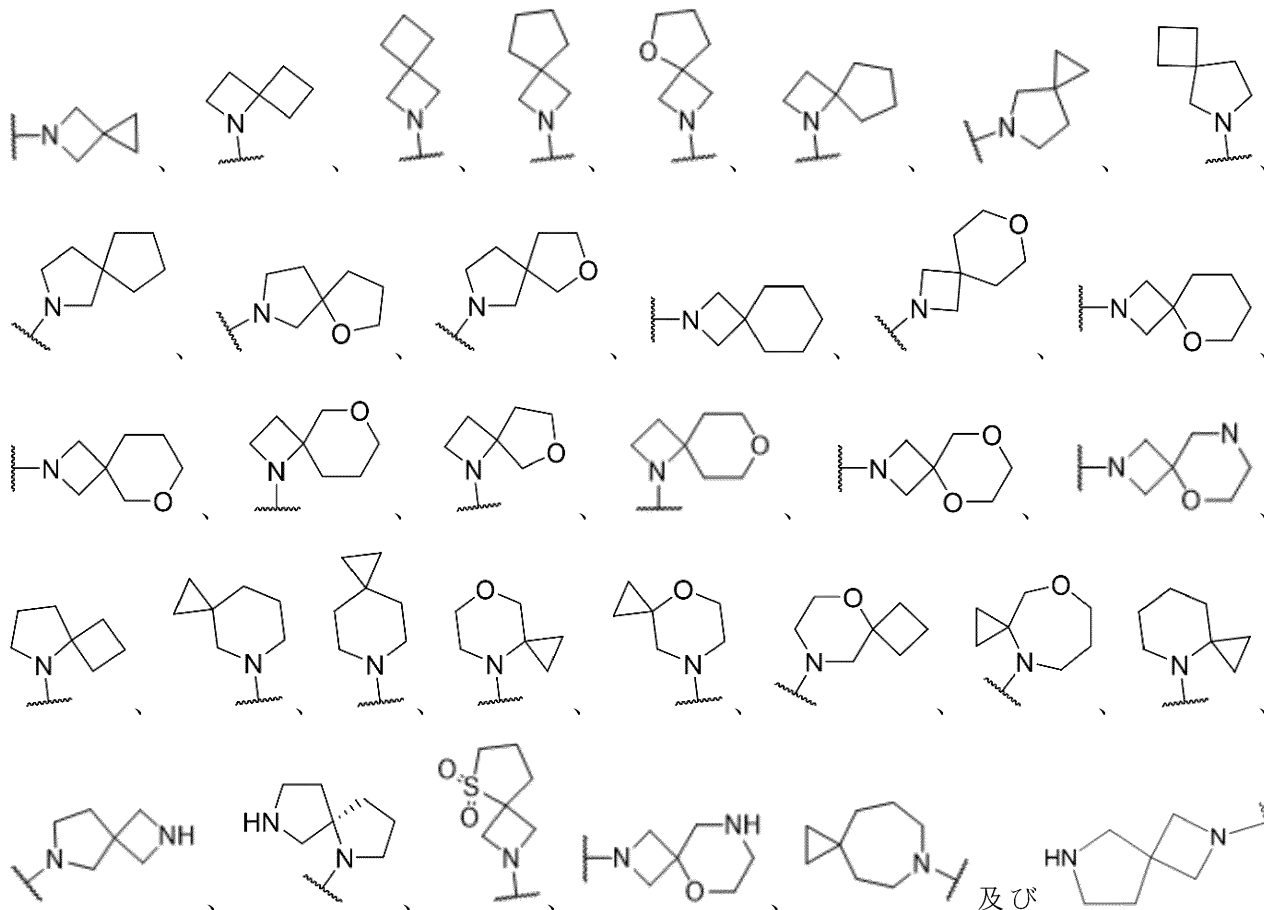
10

からなる群から選択される。

【0151】

いくつかの実施形態において、式(IV')の化合物(IV'-L2)、(IV'-M2)、又は(IV'-N2)が提供され、 R^b は、スピロ4～12員複素環である。いくつかの実施形態において、スピロ4～12員複素環は、

20



30

40

からなる群から選択される。

【0152】

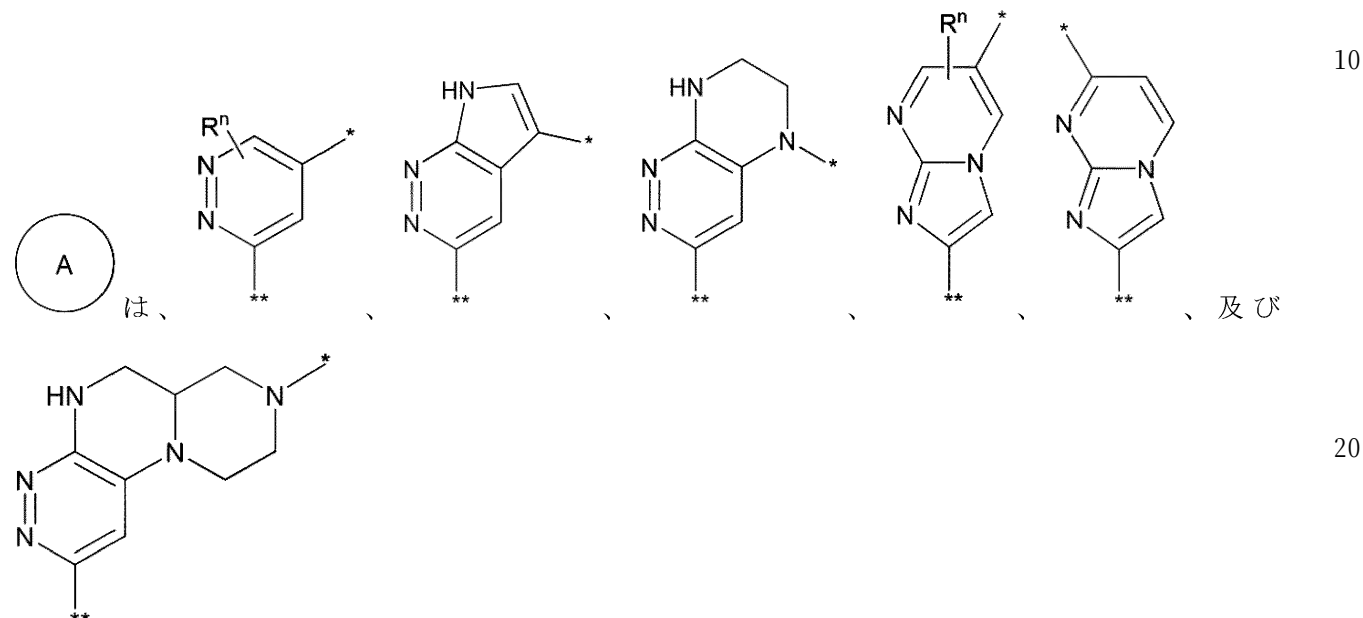
いくつかの実施形態において、 R^b の4～12員複素環は、置換された1、2、3又は4つの R^c である。いくつかの実施形態において、 R^b の4～12員複素環は、フッ素、-OH、オキソ、メチル、メタノール、シクロプロピル、メトキシ、エトキシ及び-CF

50

3 からなる群から選択される 1、2、3 又は 4 つの置換基である。

【0153】

いくつかの実施形態において、式 (IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは (IV'-N5)、の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、



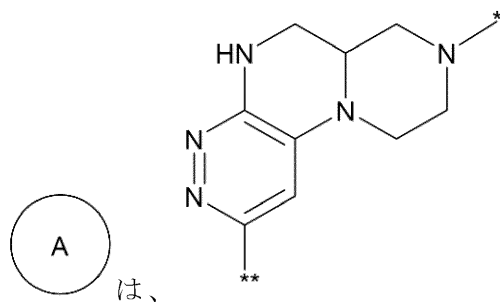
からなる群から選択され、 R^n は $-NH_2$ であり、* は [X] との結合点を示し、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示し、又は [X] 及び [Y] が存在しない場合、* は [Z] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示す。いくつかの実施形態において、式 (IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは (IV'-N5)、の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、



であり、 R^n は $-NH_2$ であり、* は [X] との結合点を示し、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示し、又は [X] 及び [Y] が存在しない場合、* は [Z] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示す。いくつかの実施形態において、式 (IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは (IV'-N5)、の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得

50

る塩が提供され、

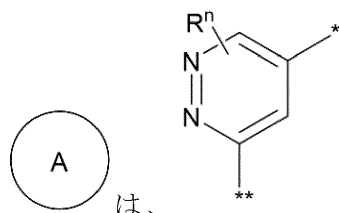


は、

であり、[X]が存在しない場合、*は[Y]との結合点を示し、又は[Y]が存在しない場合、*は[Z]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示す。

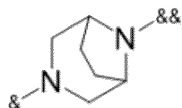
【0154】

いくつかの実施形態において、式(IV')の化合物、又はその任意の適用可能な部分式、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、

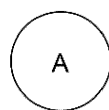


は、

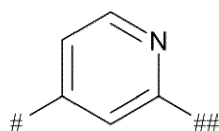
であり、Rⁿは、NH₂であり、*は[X]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示し、[X]は、



であり、&は



との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示し、[Y]は存在せず、[Z]は、



であり、##はR¹との結合点を示し、#は[X]との結合点を示し、R¹は-C≡C-R^aであり、R^aのC₁~6アルキルは1つのR^bに置換され、R^bは、-N(R^j)(R^k)であり、-N(R^j)(R^k)のR^j及びR^kは、これらが結合しているN原子と一緒に、4~12員複素環を形成し、4~12員複素環は、少なくとも1つのR^cで任意に置換されている。

【0155】

いくつかの実施形態において、式(IV')の化合物、又はその任意の適用可能な部分式、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又はその薬学的に許容され得る塩が提供され、

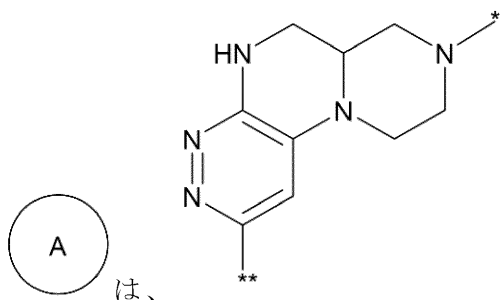
10

20

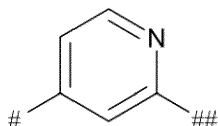
30

40

50



であり、*は[Z]との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示し、[X]は存在せず、[Y]は存在せず、[Z]は、



であり、##は R^1 との結合点を示し、#は[X]との結合点を示し、 R^1 は $-C \equiv C - R^a$ であり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは1つの R^b で置換され、 R^b は、 $-N(R^j)(R^k)$ であり、 $-N(R^j)(R^k)$ の R^j 及び R^k は、これらが結合しているN原子と一緒に、4~12員複素環を形成し、4~12員複素環は、少なくとも1つの R^c で任意に置換されている。

式(IV')又は任意の適用可能な部分式(R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、 R^a は、1つ以上の R^c で任意に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、1つ以上の R^c で任意に置換された3~15員ヘテロシクリル、又は1つ以上の R^c で任意に置換された5~20員ヘテロアリールからなる群から選択される)のいくつかの実施形態において、 R^c は R^z であり、 R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ である。いくつかの実施形態において、式(IV')の化合物は、式(I')の化合物である。

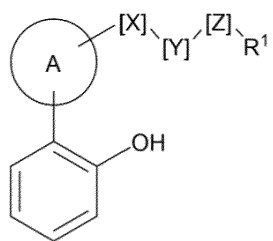
【0156】

一態様において、本開示は、式(I')の化合物：

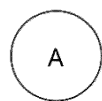
30

40

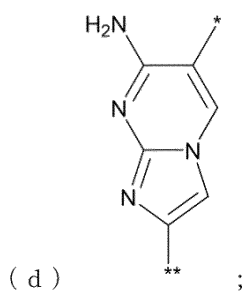
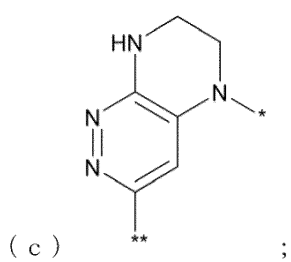
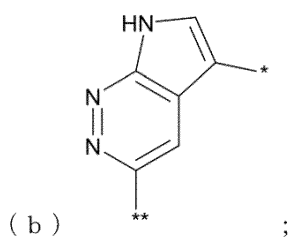
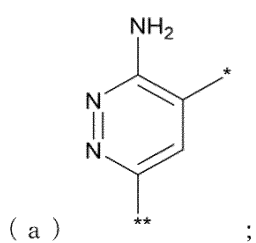
50



(式中、



は、



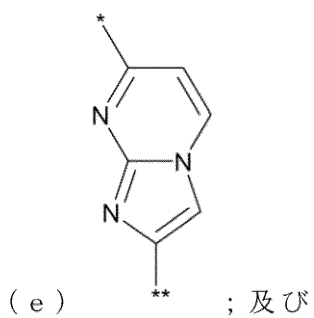
10

20

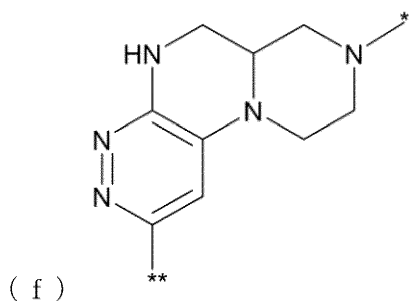
30

40

50



10



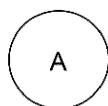
からなる群から選択され、

(a) ~ (f) について、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示すか、又は [X] 及び [Y] が存在しない場合、* は [Z] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、

20

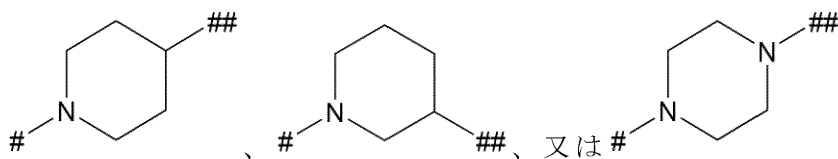
かつ

(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ただし、

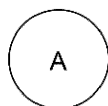


が (a) である場合、[X] は、

30

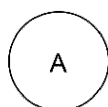


(式中、# は



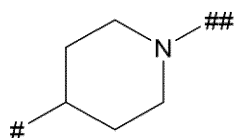
40

との結合点を示し、## は R^1 との結合点を示す) ではなく、
ただし、

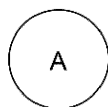


が (f) であり、[X] が

50



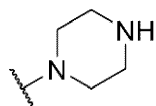
(式中、#は



10

との結合点を示し、##は R^1 との結合点を示す)

である場合、 R^1 が $-(CH_2)_n-R^5$ であれば、 R^5 はOH、又は



ではなく、

[Y]は、存在せず、

[Z]は存在しないか、あるいは

(ii) [X]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、

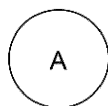
20

[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、

[Y]は、存在せず、

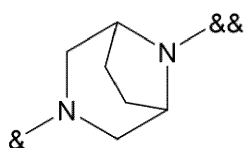
[Z]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、

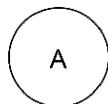


が(a)であり、[X]が

30



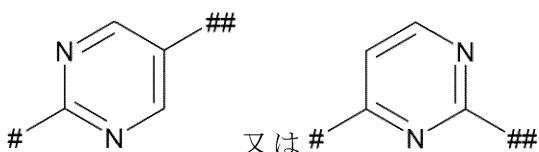
(式中、&は



40

との結合点を示し、&&は[Z]との結合点を示す)

である場合、[Z]が、



(式中、#は[X]との結合点を示し、##は R^1 との結合点を示す)

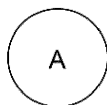
であれば、

50

(a-i) R^1 が $-C \equiv C-R^a$ であり、 R^a が $N(R^x)(R^y)$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、 R^x 及び R^y は H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではなく、

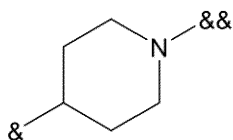
(a-ii) R^1 が $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 R^g が $N(R^x)(R^y)$ である場合、 R^x 及び R^y は H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではなく、

ただし、

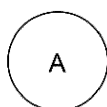


が (b) であり、[X] が

10

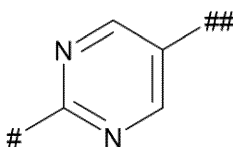


(式中、& は



20

との結合点を示し、&& は [Z] との結合点を示す) である場合、[Z] が、



(式中、# は [X] との結合点を示し、## は R^1 との結合点を示す) であれば、

(a-i) R^1 が $-C \equiv C-R^a$ であり、 R^a が $N(R^x)(R^y)$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、 R^x 及び R^y は H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではなく、

30

(a-ii) R^1 が $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 R^g が $N(R^x)(R^y)$ である場合、 R^x 及び R^y は H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではないか、あるいは

(iii) [X] は、3~15員ヘテロシクリル又は5~20員ヘテロアリールであり、

[Y] は、メチレンであり、[Y] のメチレンは、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、

[Z] は、3~15員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

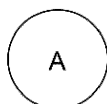
(iv) [X] は、存在せず、

[Y] は、エテニレンであり、[Y] のエテニレンが1つ以上のハロで任意に置換されており、

40

[Z] は、5~20員ヘテロアリールであり、

ただし、



は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v) [X] は、存在せず、

[Y] は、エチニレンであり、

50

[Z] は、5～20員ヘテロアリアルであり、
ただし、

A

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v i) [X] は、存在せず、

[Y] は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z] は、5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、

A

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v i i) [X] は、存在せず、

[Y] は、存在せず、

[Z] は、5～20員ヘテロアリアルであり、

R¹ は、

(a) - C ≡ C - R^a

(式中、

(i) R^a は、C₁～6アルキルであり、R^aのC₁～6アルキルは、1つ以上のR^bで任意に置換されており、各R^bは、独立して、3～15員ヘテロシクリル、-O- (3～15員ヘテロシクリル)、C₁～6アルコキシ、-OH、-CN、ハロ又は-N (R^x) (R^y) であり、

R^bの3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、各R^cは独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、-S(O)₂-(C₁～6アルキル)、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリアル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリアル、-O-(C₆～10アリアル)、-C(O)-(3～15員ヘテロシクリル)、-C(O)-C₁～6アルコキシ、-C(O)-N(R^x)(R^y)又は-N(R^x)(R^y)であり、

R^cのC₁～6アルキルは、1つ以上の-OH、-CN、ハロ、C₁～6アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^cのC₃～10シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^cのC₆～10アリアルは、1つ以上の-CNで任意に置換されており、

R^cの3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のC₁～6アルキル若しくは-C(O)-C₁～6アルキルで任意に置換されており、

R^bのC₁～6アルコキシは、1つ以上の-OHで任意に置換されているか、又は

(i i) R^a は、C₃～10シクロアルキルであり、R^aのC₃～10シクロアルキルは、1つ以上のR^zで任意に置換されているか、又は

(i i i) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、R^aの3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^zで任意に置換されているか、又は

(i v) R^a は、5～20員ヘテロアリアルであり、R^aの5～20員ヘテロアリアルは、1つ以上のR^zで任意に置換されている)

であるか、又は、

(b) -(CH₂)_n-R^g

(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、-N(R^x)(R^y)又は-OHであり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、
 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $-C(O)-R^s$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリアル又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^s は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3 \sim 15 \text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている）であるか、又は

(c) $-C=C-R^d$

(式中、 R^d は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は独立して3～15員ヘテロシクリルであり、 R^e の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩に関する。

【0157】

一態様において、本開示は、式(I)：

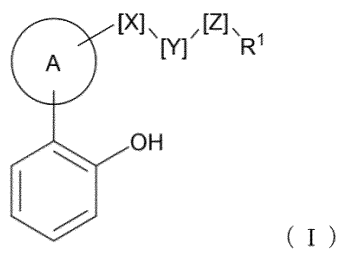
10

20

30

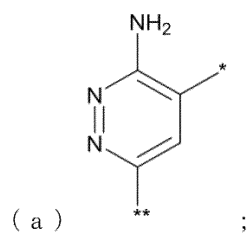
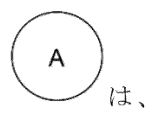
40

50

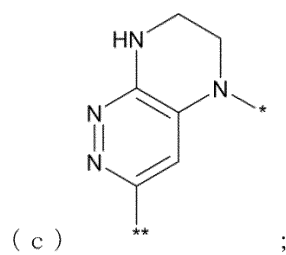
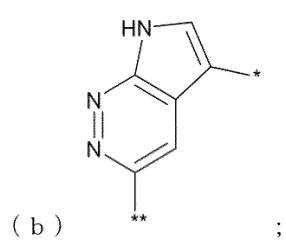


(式中、

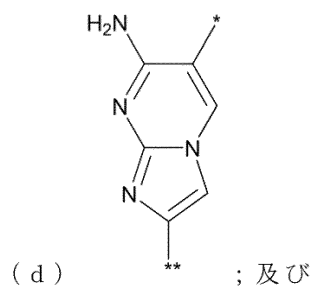
10



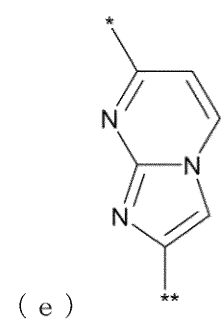
20



30



40

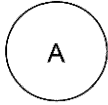


50

からなる群から選択され、

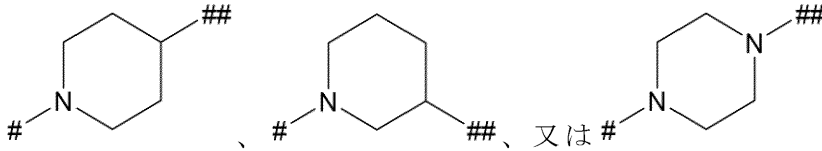
(a) ~ (e) については、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、かつ

(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ただし、

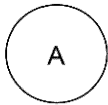


10

が (a) である場合、[X] は、



(式中、# は



20

との結合点を示し、## は R¹ との結合点を示す) ではなく、

[Y] は、存在せず、

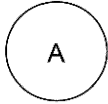
[Z] は存在しないか、あるいは

(ii) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、[X] の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の -OH 又は C₁ ~ 6 アルキルで任意に置換されており、

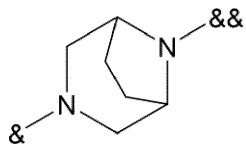
[Y] は、存在せず、

30

[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ただし、

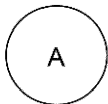


が (a) であり、[X] が



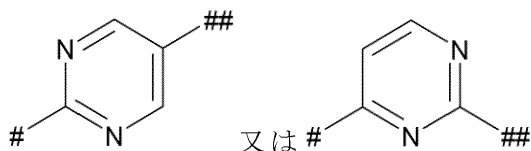
40

(式中、& は



との結合点を示し、&& は [Z] との結合点を示す) である場合、[Z] は、

50



(式中、#は[X]との結合点を示し、##は R^1 との結合点を示す)

ではないか、あるいは

(iii) [X]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり

10

、
[Y]は、メチレンであり、[Y]のメチレンは、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、

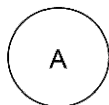
[Z]は、3～15員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

(iv) [X]は、存在せず、

[Y]は、エテニレンであり、[Y]のエテニレンが1つ以上のハロで任意に置換されており、

[Z]は、5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、



20

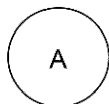
は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v) [X]は、存在せず、

[Y]は、エチニレンであり、

[Z]は、5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、



30

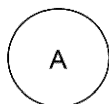
は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(vi) [X]は、存在せず、

[Y]は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z]は、5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、



40

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であり、

R^1 は、

(a) $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(i) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ

50

、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアル、
 $-C(O)-$ ($3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、
 若しくは $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(i i) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(i i i) R^a は、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルであり、 R^a の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(i v) R^a は、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルであり、 R^a の $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている

であるか、又は、

(b) $-(CH_2)_n-R^g$

(式中、

n は、 $1 \sim 6$ の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアル又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、 $1 \sim 6$ の整数であり、

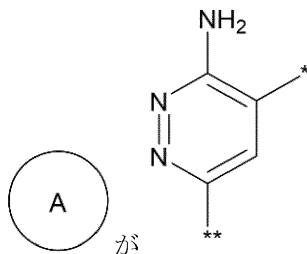
R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル) で任意に置換されている

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩に関する。

【0158】

いくつかの実施形態において、式 (I) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、



であり、その結果、化合物が、式 (I-A) :

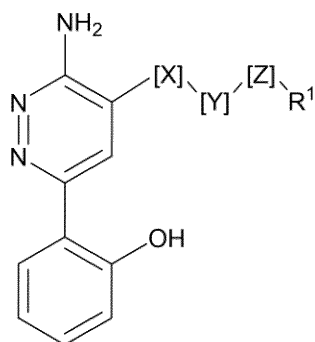
10

20

30

40

50



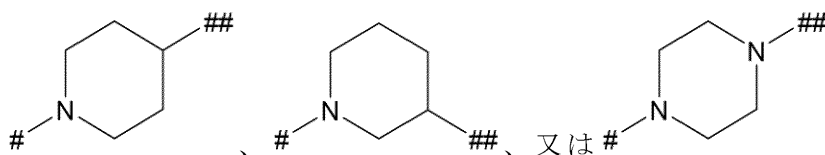
(I - A)

10

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（ I ' ）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

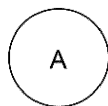
【 0 1 5 9 】

式（ I - A ）のいくつかの実施形態において、 [X] は、 3 ～ 1 5 員ヘテロシクリル又は 5 ～ 2 0 員ヘテロアリールであり、ただし、 [X] は、



20

ではなく、 # は、

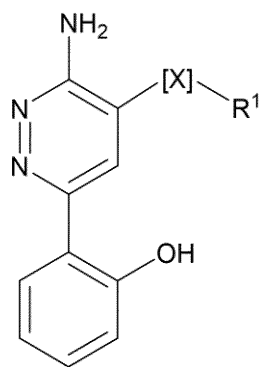


との結合点を示し、 ## は、 R ¹ の結合点を示し、 [Y] は存在せず、 [Z] は存在しない。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（ I ' ）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

30

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態において、式（ I ）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式（ I - A 1 ）：

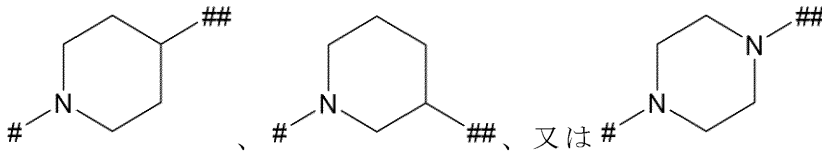


(I - A 1)

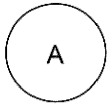
40

（式中、 [X] は、 3 ～ 1 5 員ヘテロシクリル又は 5 ～ 2 0 員ヘテロアリールであり、ただし、 [X] は、

50



ではなく、式中、# は、



10

との結合点を示し、## は、 R^1 との結合点を示す)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。前述のいくつかの実施形態において、[X] は 3～15 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X] は、3～12 員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X] は、二環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X] はスピロである。いくつかの実施形態において、[X] は、5～20 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X] は、5～10 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X] は、5～6 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X] は、5 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X] は、単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X] は、単環式ヘテロシクリルではない。いくつかの実施形態において、[X] は、架橋ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X] は、少なくとも 2 つの環状ヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態において、[X] は、少なくとも 1 つの環状 N 原子を含む。いくつかの実施形態において、[X] は、少なくとも 2 個の環状 N 原子を含む。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される ([X]、[Y]、[Z] 及び R^1 は、式 (I) の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式 (I-A1) の [X]、[Y]、[Z]、及び R^1 は、式 (I')

20

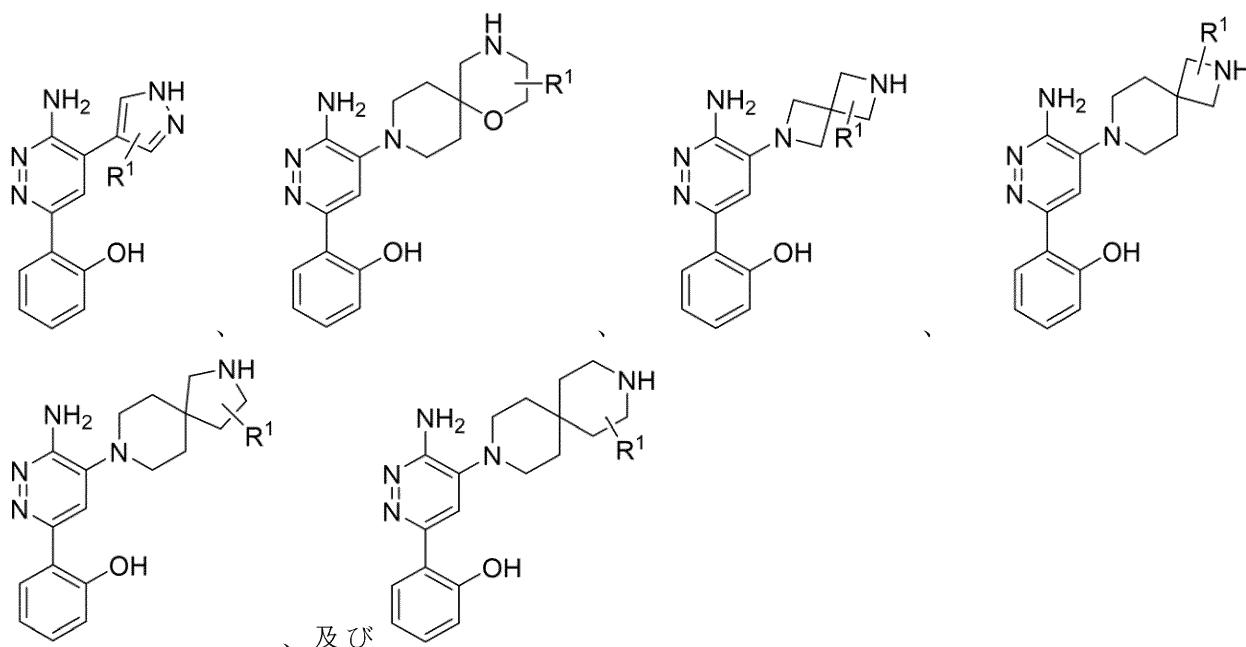
30

【0161】

いくつかの実施形態において、式 (I)、(I-A) 若しくは (I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、

40

50



10

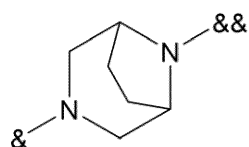
からなる群から選択されるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、 R^1 は、式(I)、(I-A)又は(I-A1)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式(I)、(I-A)、又は(I-A1)の R^1 は、式(I')

20

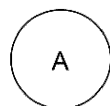
【0162】

いくつかの実施形態において、式(I-A)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X]は3~15員ヘテロシクリル又は5~20員ヘテロアリールであり、[X]の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、[Y]は存在せず、[Z]は、3~15員ヘテロシクリル又は5~20員ヘテロアリールであり、ただし、[X]が

30

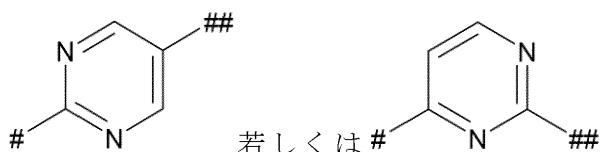


である場合、&は、



40

との結合点を示し、&&は、[Z]との結合点を示し、[Z]は、



若しくは#

であり、#は、[X]との結合点を示し、##は、 R^1 との結合点を示し、 R^1 が $-C\equiv C-R^a$ であり、 R^a が $N(R^x)(R^y)$ で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである場合、R

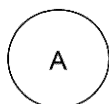
50

R^x 及び R^y は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではなく、 R^1 が、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 R^g が $N(R^x)(R^y)$ である場合、 R^x 及び R^y は、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルではない。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

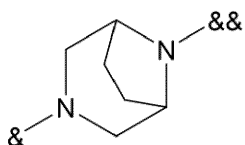
【0163】

いくつかの実施形態において、式 (I-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X] は 3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、[X] の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の $-OH$ 又は $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、[Y] は存在せず、[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、ただし、

10

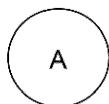


が (a) であり、かつ [X] が



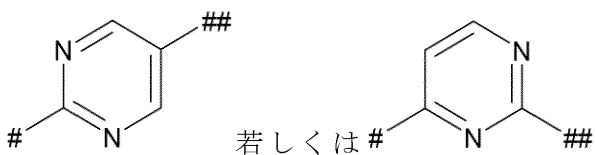
20

である場合、& は、



との結合点を示し、&& は、[Z] との結合点を示し、[Z] は、

30



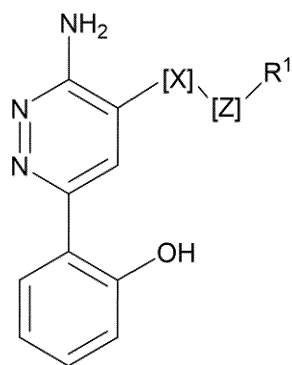
ではなく、# は、[X] との結合点を示し、## は、 R^1 との結合点を示し、いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0164】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式 (I-A2) :

40

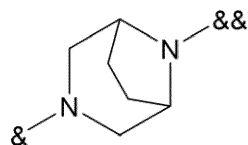
50



(I-A2)

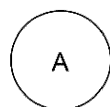
10

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であり、式中、[X]は3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、[Z]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、ただし、[X]が

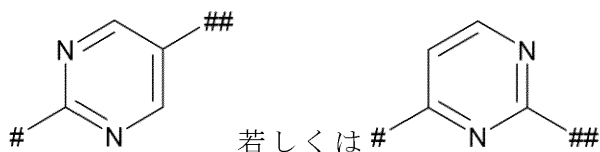


20

である場合、&は、



との結合点を示し、&&は、[Z]との結合点を示し、[Z]は、



30

であり、#は、[X]との結合点を示し、##は、R¹との結合点を示し、R¹が-C≡C-R^aであり、R^aがN(R^x)(R^y)で置換されたC₁～6アルキルである場合、R^x及びR^yは、H又はC₁～6アルキルではなく、R¹が、-(CH₂)_n-R^gであり、R^gがN(R^x)(R^y)である場合、R^x及びR^yは、H又はC₁～6アルキルではない。いくつかの実施形態において、[X]は、3～15員ヘテロシクリルであり、[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、3～10員ヘテロシクリルであり、[X]の3～10員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、3～8員ヘテロシクリルであり、[X]の3～8員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、6～8員ヘテロシクリルであり、[X]の6～8員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、6～8員ヘテロシクリルであり、[X]の6～8員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OHで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X]は、架橋ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X]

40

50

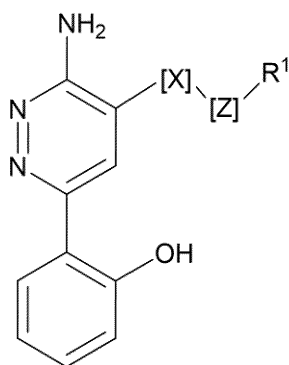
は、5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X]は、5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X]は、5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X]は、5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、3～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X]は、3～15員ヘテロシクリルであり、[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、[Z]は、5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X]は5～20員ヘテロアリールであり、[Z]は3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X]は5～20員ヘテロアリールであり、[Z]は5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X]は、少なくとも1つの環状N原子を含む。いくつかの実施形態において、[Z]は、1つのヘテロ原子のみを含む3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、少なくとも1つの環状N原子を含む。いくつかの実施形態において、[Z]は、1つの環状N原子のみを含む。

10

20

【0165】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式(I-A2)：

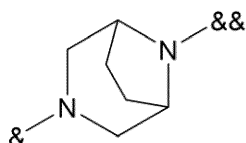


(I-A2)

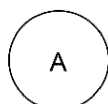
30

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であり、式中、[X]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、[Z]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、ただし、[X]が

40

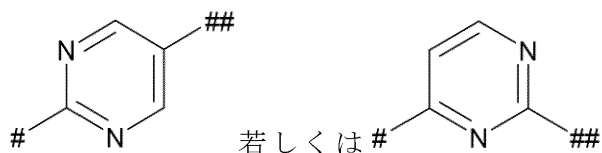


である場合、&は、



50

との結合点を示し、& &は、[Z]との結合点を示し、[Z]は



ではなく、#は、[X]との結合点を示し、##は、 R^1 との結合点を示す。前述のいくつかの実施形態において、[X]は、3～15員ヘテロシクリルであり、[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、3～10員ヘテロシクリルであり、[X]の3～10員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、3～8員ヘテロシクリルであり、[X]の3～8員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、6～8員ヘテロシクリルであり、[X]の6～8員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]は、6～8員ヘテロシクリルであり、[X]の6～8員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OHで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、[X]の6～8員ヘテロシクリルは、非置換である。前述のいくつかの実施形態において、[X]は、単環式ヘテロシクリルである。前述のいくつかの実施形態において、[X]は、架橋ヘテロシクリルである。前述のいくつかの実施形態において、[X]は5～20員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[X]は、5～10員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[X]は、5員ヘテロアリアルである。前述のいくつかの実施形態において、[Z]は3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、3～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～6員ヘテロシクリルである。前述のいくつかの実施形態において、[Z]は、単環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～20員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～10員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[Z]は、6員ヘテロアリアルである。前述のいくつかの実施形態において、[X]は、3～15員ヘテロシクリルであり、[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、[Z]は、5～20員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[X]は5～20員ヘテロアリアルであり、[Z]は3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、[X]は5～20員ヘテロアリアルであり、[Z]は5～20員ヘテロアリアルである。

【0166】

いくつかの実施形態において、式(I)、(I-A)若しくは(I-A2)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、

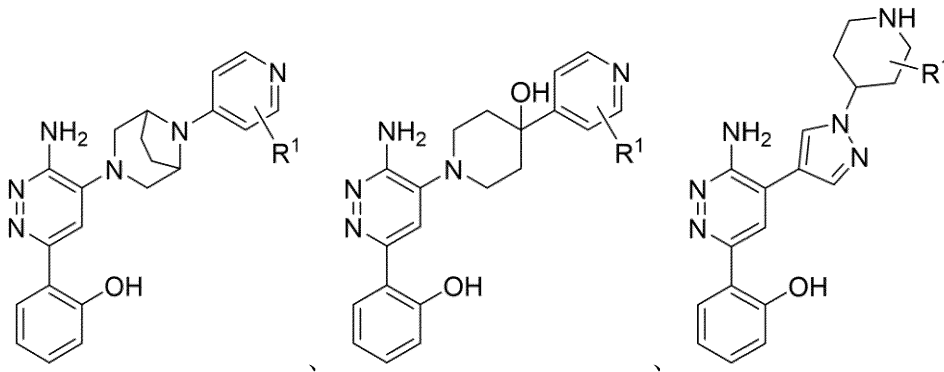
10

20

30

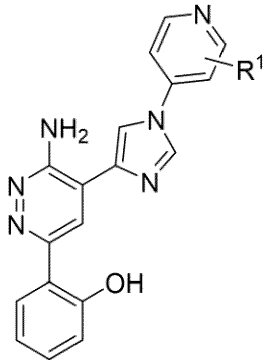
40

50



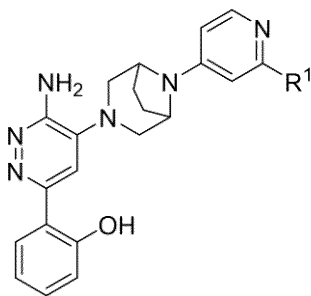
、及び

10



20

からなる群から選択されるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。一実施形態において、式（I）、（I-A）若しくは（I-A2）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩は、



30

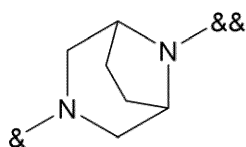
、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、R¹は、式（I）、（I-A）又は（I-A2）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式（I）、（I-A）、又は（I-A2）のR¹は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

40

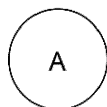
【0167】

いくつかの実施形態において、式（I）、（I-A）若しくは（I-A2）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X]及び[Z]の3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールはそれぞれ、少なくとも1つの環状N原子を含む。いくつかの実施形態において、[X]は、少なくとも1つの環状N原子を含有する3～15員ヘテロシクリルであり、[Z]は、1つの環状N原子のみを含有する5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X]は、

50

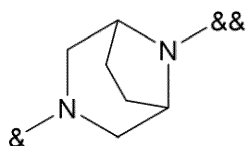


であり、式中、& は、

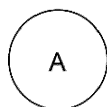


10

との結合点を示し、&& は、[Z] との結合点を示し、[Z] は、1つの環状N原子のみを含む5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[X] は、



であり、式中、& は、



20

との結合点を示し、&& は、[Z] との結合点を示し、[Z] は、1つの環状N原子のみを含む5～6員ヘテロアリールである。いくつかの変形例では、 R^1 は、式(I)、(I-A)又は(I-A2)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式(I)、(I-A)、又は(I-A2)の R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0168】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、[Y] はメチレンであり、[Y] のメチレンが、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、[Z] は3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、[Y] はメチレンであり、[Y] のメチレンが、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、[Z] は3～15員ヘテロシクリルである。

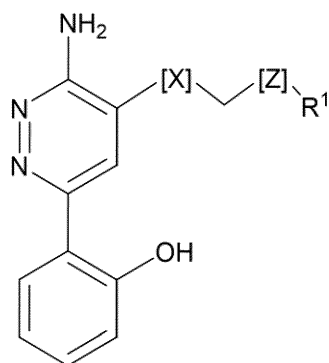
【0169】

前述のいくつかの実施形態において、式(I)又は(I-A)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式(I-A3)：

30

40

50



(I - A 3)

10

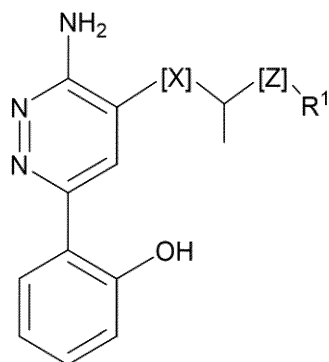
(式中、[X]は3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、[Z]は3～15員ヘテロシクリルである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される([X]、[Z]及びR¹は、式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式(I-A3)の[X]、[Z]、及びR¹は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

20

【0170】

前述のいくつかの実施形態において、式(I)又は(I-A)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式(I-A4)：



(I - A 4)

30

(式中、[X]は3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、[Z]は3～15員ヘテロシクリルである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される([X]、[Z]及びR¹は、式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式(I-A4)の[X]、[Z]、及びR¹は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

40

【0171】

前述のいくつかの実施形態において、式(I-A3)若しくは(I-A4)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X]は3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態

50

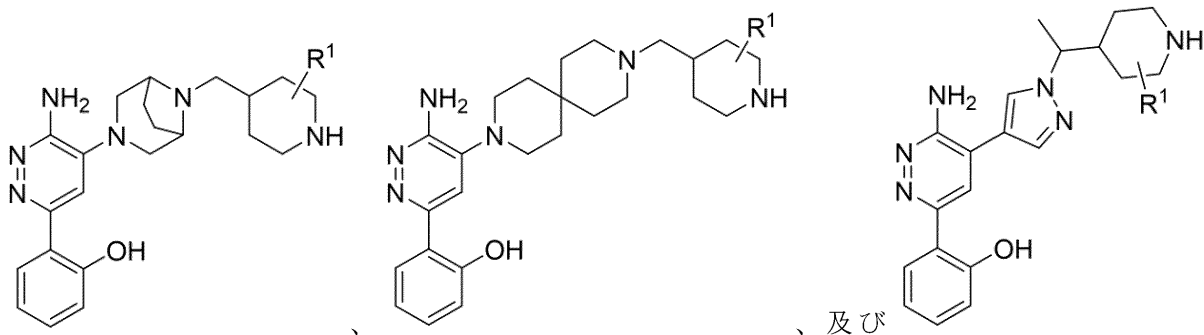
において、 $[X]$ は、3～12員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 $[X]$ は、6～12員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 $[X]$ は、8～12員ヘテロシクリルである。前述のいくつかの実施形態において、 $[Z]$ は3～10員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 $[Z]$ は、5～6員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 $[Z]$ は、6員ヘテロシクリルである。前述のいくつかの実施形態において、式(I-A3)若しくは(I-A4)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 $[X]$ は3～15員ヘテロシクリルであり、 $[Z]$ は、3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 $[X]$ は5～20員ヘテロアリールであり、 $[Z]$ は3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される($[X]$ 、 $[Z]$ 及び R^1 は、式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式(I-A4)の $[X]$ 、 $[Z]$ 、及び R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

10

【0172】

いくつかの実施形態において、式(I)若しくは(I-A)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、

20



30

からなる群から選択されるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、 R^1 は、式(I)又は(I-A)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式(I)又は(I-A)の R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0173】

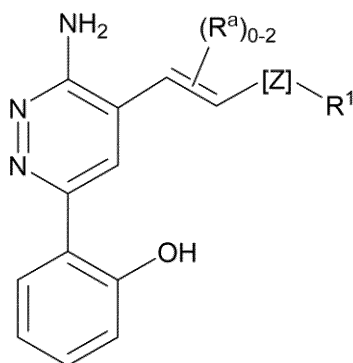
いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 $[X]$ は存在せず、 $[Y]$ はエテニレンであり、 $[Y]$ のエテニレンは1つ以上のハロで任意に置換されており、 $[Z]$ は5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 $[X]$ は存在せず、 $[Y]$ はエテニレンであり、 $[Y]$ のエテニレンは1つ以上のハロで任意に置換されており、 $[Z]$ は5～20員ヘテロアリールである。

40

【0174】

いくつかの実施形態において、式(I)又は(I-A)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式(I-A5)：

50

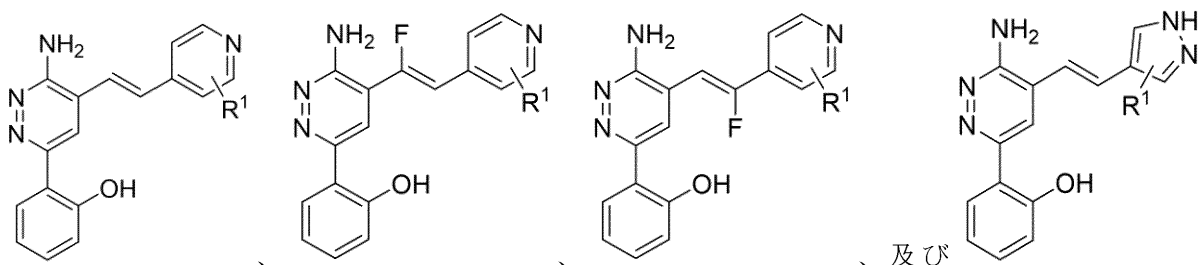


(I-A5)

(式中、[Y] はエチレンであり、[Y] のエチレンは、1つ又は2つの R^a で任意に置換されており、各 R^a はハロであり、[Z] は5～20員ヘテロアリールである) のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。前述のいくつかの実施形態において、[Y] は非置換エチレンである。いくつかの実施形態において、[Y] は、2つのハロで置換されたエチレンである。いくつかの実施形態において、[Y] は、1つのハロで置換されたエチレンである。前述のいくつかの実施形態において、ハロはフルオロである。前述のいくつかの実施形態において、[Z] は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z] は、5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z] は、6員ヘテロアリールである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される([Z]、 R^a 、及び R^1 は、式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式(I-A5)の[Z]、 R^a 及び R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0175】

いくつかの実施形態において、式(I)、(I-A)若しくは(I-A5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、



、及び

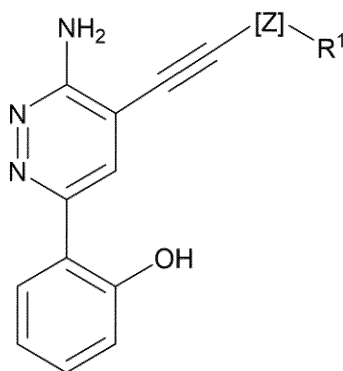
からなる群から選択されるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I-A5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される(R^1 は、式(I')又は式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。いくつかの変形例では、 R^1 は、式(I)、(I-A)又は(I-A3)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式(I)、(I-A)、又は(I-A3)の R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0176】

一実施形態において、式（I'）若しくは（I-A）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X]は存在せず、[Y]はエチニレンであり、[Z]は5～20員ヘテロアリールである。一実施形態において、式（I'）若しくは（I-A）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X]は存在せず、[Y]はエチニレンであり、[Z]は5～20員ヘテロアリールである。

【0177】

いくつかの実施形態において、式（I）又は（I-A）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式：



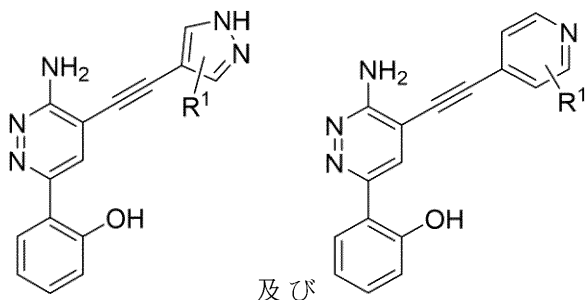
(I-A6)

（式中、[Z]は、5～20員ヘテロアリールである）

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。前述のいくつかの実施形態において、[Z]は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、6員ヘテロアリールである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される（[Z]及び R^1 は、式（I）の化合物について上又は本明細書の他の箇所定義される通りである）。別の変形例において、式（I-A6）の[Z]、及び R^1 は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0178】

いくつかの実施形態において、式（I）、（I-A）若しくは（I-A6）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、



及び

からなる群から選択されるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のい

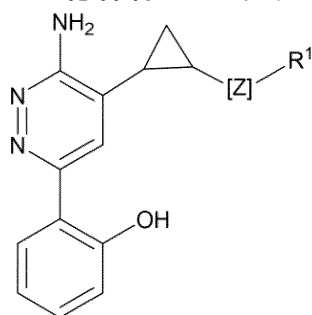
れかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。いくつかの変形例では、 R^1 は、式（Ⅰ）、（Ⅰ-A）又は（Ⅰ-A 6）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式（Ⅰ）、（Ⅰ-A）、又は（Ⅰ-A 6）の R^1 は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0179】

いくつかの実施形態において、（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X]は存在せず、[Y]はシクロプロピル又はシクロブチルであり、[Z]は5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X]は存在せず、[Y]はシクロプロピル又はシクロブチルであり、[Z]は5～20員ヘテロアリールである。

【0180】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）又は（Ⅰ-A）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式（Ⅰ-A 7）：



（Ⅰ-A 7）

（式中、[Z]は、5～20員ヘテロアリールである）

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される（[Z]及び R^1 は、式（Ⅰ）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）。別の変形例において、式（Ⅰ-A 7）の[Z]、及び R^1 は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0181】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）又は（Ⅰ-A）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、式（Ⅰ-A 8）：

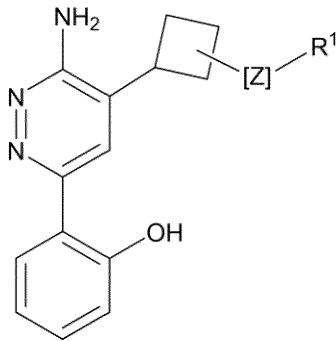
10

20

30

40

50



10

(式中、[Z]は、5～20員ヘテロアリールである)
 のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される([Z]及びR¹は、式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式(I-A8)の[Z]、及びR¹は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

20

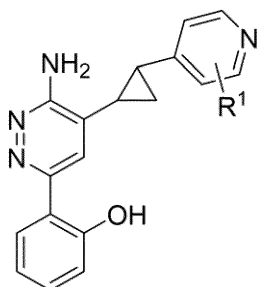
【0182】

前述のいくつかの実施形態において、[Z]は5～10員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、5員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、[Z]は、6員ヘテロアリールである。

【0183】

いくつかの実施形態において、式(I)、(I-A)若しくは(I-A7)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、化合物は、

30



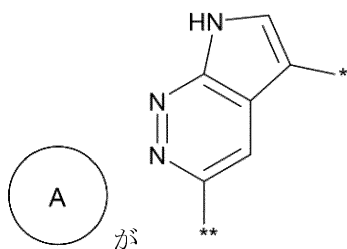
であるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。いくつかの変形例では、R¹は、式(I)、(I-A)又は(I-A7)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式(I)、(I-A)、又は(I-A7)のR¹は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

40

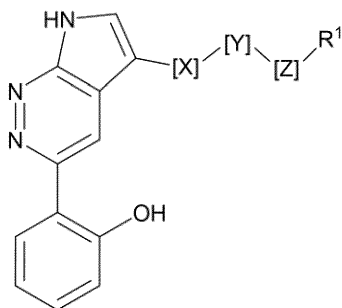
【0184】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、

50



であり、その結果、化合物が、式（I-B）：

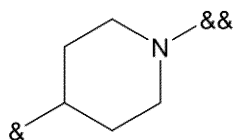


（I-B）

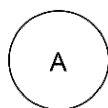
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される（[X]、[Y]、[Z] 及び R^1 は、式（I）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）。別の変形例において、式（I'）の [X]、[Y]、[Z]、及び R^1 は、式（I-B）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0185】

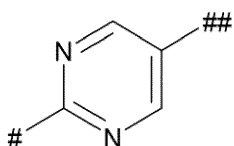
いくつかの実施形態において、式（I-B）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X] は 3～15 員ヘテロシクリル又は 5～20 員ヘテロアリールであり、[X] の 3～15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の -OH 又は $C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、[Y] は存在せず、[Z] は、3～15 員ヘテロシクリル又は 5～20 員ヘテロアリールであり、ただし、[X] が



である場合、& は、



との結合点を示し、&& は、[Z] との結合点を示し、[Z] は、

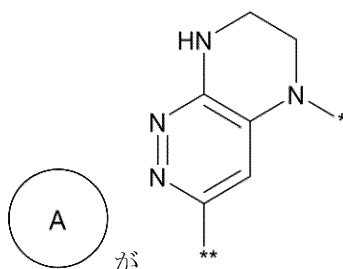


であり、#は、[X]との結合点を示し、##は、 R^1 との結合点を示し、 R^1 が $-C \equiv C-R^a$ であり、 R^a が $N(R^x)(R^y)$ で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである場合、 R^x 及び R^y は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルではなく、 R^1 が、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 R^g が $N(R^x)(R^y)$ である場合、 R^x 及び R^y は、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルではない。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0186】

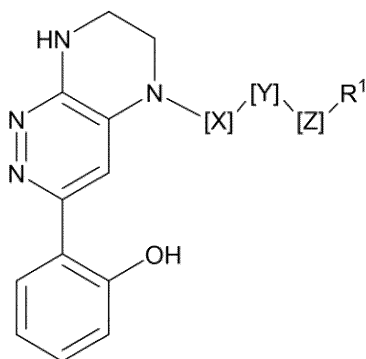
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、

10



であり、その結果、化合物が、式(I-C)：

20



(I-C)

30

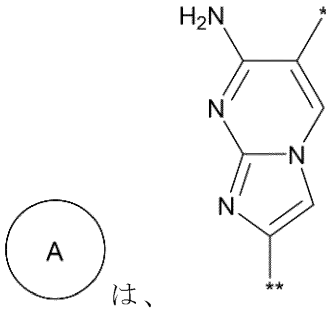
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される([X]、[Y]、[Z]及び R^1 は、式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式(I-C)の[X]、[Y]、[Z]、及び R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

40

【0187】

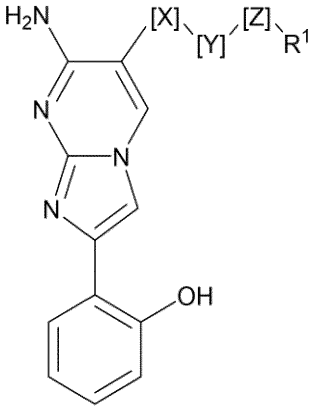
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、

50



10

であり、その結果、(I)の化合物は、式(I-D)：



20

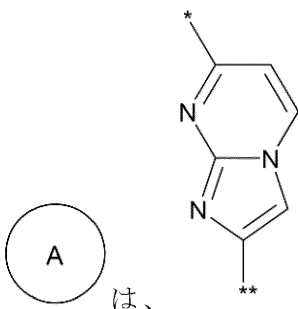
(I-D)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される([X]、[Y]、[Z]及びR¹は、式(I)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式(I-D)の[X]、[Y]、[Z]、及びR¹は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

30

【0188】

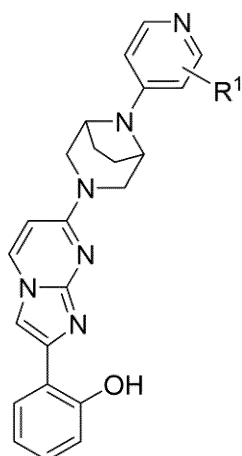
いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、



40

であり、その結果、(I)の化合物は、式(I-E)：

50



10

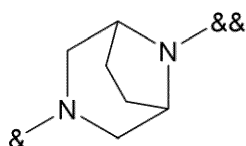
であるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される（[X]、[Y]、[Z] 及び R^1 は、式（Ⅰ）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）。別の変形例において、式（Ⅰ-E 1）の [X]、[Y]、[Z]、及び R^1 は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

20

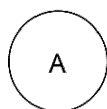
【0190】

いくつかの実施形態において、式（Ⅰ）、（Ⅰ-E）若しくは（Ⅰ-E 1）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、[X] 及び [Z] の 3～15 員ヘテロシクリル又は 5～20 員ヘテロアリアルはそれぞれ、少なくとも 1 つの環状 N 原子を含む。いくつかの実施形態において、[X] は、少なくとも 1 つの環状 N 原子を含むヘテロシクリルであり、[Z] は、1 つの環状 N 原子のみを含むヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[X] は、

30

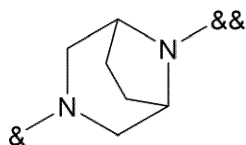


であり、式中、& は、



40

との結合点を示し、&& は、[Z] との結合点を示し、[Z] は、1 つの環状 N 原子のみを含む 5～20 員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態において、[X] は、



であり、式中、& は、

50

A

との結合点を示し、&&は、[Z]との結合点を示し、[Z]は、1つの環状N原子のみを含む5～6員ヘテロアリールである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。いくつかの変形例では、[X]、[Z]及び R^1 は、式(I)、(I-E)又は(I-E1)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式(I)、(I-E)、又は(I-E1)の[X]、[Z]、及び R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

10

【0191】

実施形態において、式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、若しくは(I-I)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-C \equiv C-R^a$ であり、式中、

20

(a) R^a は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O-(C_6 \sim 10$ アリール)、 $-C(O)-(3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ又は3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1個以上の $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

30

(b) R^a は、1つ以上の R^z で任意に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであるか、又は

(c) R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a の5～20員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されており、各 R^z は、各存在において独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

40

$-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、H、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $-C(O)-R^s$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、pは、1～6の整数であり、 R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、H、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^s は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、 R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されており、

50

R^x 又は R^y の 5 ～ 20 員複素環は、1 つ以上のオキソで任意に置換されている。

【0192】

実施形態において、式 (I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、若しくは (I-E1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-C \equiv C-R^a$ であり、式中、

(a) R^a は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは 1 つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3 ～ 15 員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3 ～ 15 員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の 3 ～ 15 員ヘテロシクリルは 1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $r-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1 つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、1 つ以上の R^z で任意に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであるか、又は

(c) R^a の 3 ～ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a の 5 ～ 20 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^z で任意に置換されており、各 R^z は、各存在において独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、式中、

n は、1 ～ 6 の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であり、 $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 $-C(O)-R^s$ 、5 ～ 20 員環の複素環、5 ～ 20 員環のヘテロアリールであり、 R^s は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル及び $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された 5 ～ 20 員環の複素環である。

【0193】

実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、式中、

n は、1 ～ 6 の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、 $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 又は $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0194】

実施形態において、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、若しくは (I-E1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-C \equiv C-R^a$ である。実施形態において、式 (I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、若しくは (I-E1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-C \equiv C-R^a$ である。

【0195】

実施形態において、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、若しくは (I-E1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ である。実施形態において、式 (I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、若しくは (I-E1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ である。

10

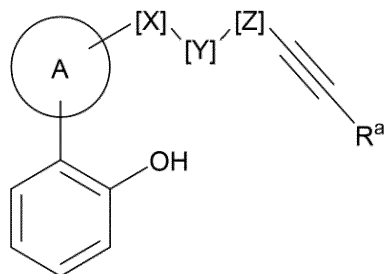
【0196】

実施形態において、 R^1 は、 $-C=C-R^d$ であり、式中、 R^d は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1\sim 6$ アルキルは 1 つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は、独立して、3～15 員ヘテロシクリルであり、 R^e の 3～15 員ヘテロシクリルは 1 つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシである。

【0197】

実施形態において、式 (I) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、その結果、化合物は、式 (I-F)：

20



(I-F)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される ($[X]$ 、 $[Y]$ 、 $[Z]$ 及び R^1 は、式 (I) の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式 (I-F) の $[X]$ 、 $[Y]$ 、 $[Z]$ 、及び R^1 は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

30

【0198】

実施形態において、式 (I-F) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1\sim 6$ アルキルは 1 つ以上の R^b で任意に置換されている。前述の実施形態において、 R^a は $C_1\sim 4$ アルキルであり、 R^a の $C_1\sim 4$ アルキルは 1 つ以上の R^b で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、 $C_1\sim 3$ アルキルであり、 R^a の $C_1\sim 3$ アルキルは、1 つ以上の R^b で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、エチルであり、 R^a のエチルは、1 つ以上の R^b で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、エチルであり、 R^a のエチルは、1 つの R^b で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、メチルであり、 R^a のメチルは、1 つ以上の R^b で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、メチルであり、 R^a のメチルは、1 つの R^b で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細

40

50

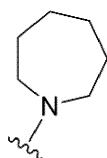
書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0199】

実施形態において、 $-R^a-R^b$ は、 $-C_{1\sim 2}$ アルキル（4～6員ヘテロシクリル）である。実施形態において、 $-R^a-R^b$ は、 $-C_{1\sim 2}$ アルキル $[N(R^x)(R^y)]$ であり、式中、 R^x は、H又は $C_{1\sim 2}$ アルキルであり、 R^y は、 $-C_{1\sim 2}$ アルキル $-OH$ である。実施形態において、 $-R^a-R^b$ は、 $-C_{1\sim 2}$ アルキル $-C_{1\sim 2}$ アルコキシ $-OH$ である。

【0200】

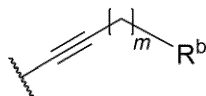
実施形態において、 $-R^a-R^b$ は、 $-C_{1\sim 2}$ アルキル（7員ヘテロシクリル）である。実施形態において、 R^b は、



である。

【0201】

実施形態において、 R^1 は、



であり、式中、 m は0～6の整数であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ （3～15員ヘテロシクリル）、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリアル、 $-C(O)-$ （3～15員ヘテロシクリル）、 $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^c の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

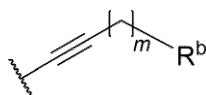
R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim 6}$ アルキル若しくは $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、H、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリアル、又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-$ （3～15員ヘテロシクリル）で任意に置換されている。

【0202】

実施形態において、 R^1 は、



10

20

30

40

50

であり、式中、 m は0～6の整数であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_1\sim 6$ アルキル)、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリアル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリアル、 $-O-$ ($C_6\sim 10$ アリアル)、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)、又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の $C_6\sim 10$ アリアルは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、

R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、

$-C(O)N(R^x)$ (R^y) 及び $-N(R^x)$ (R^y) の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリアル、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)で任意に置換されている。

[0203]

実施形態において、 m は0であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリアル、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)、又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)$ (R^y) 及び $-N(R^x)$ (R^y) の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリアル、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)で任意に置換されている。

[0204]

実施形態において、 m は0であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_1\sim 6$ アルキル)、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリアル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリアル、 $-O-$ ($C_6\sim 10$ アリアル)、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)、又は $N(R^x)$ (R^y)であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ又は3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_6\sim 10$ アリアルは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又

は $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_{1\sim6}$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。

【0205】

実施形態において、 m は 1～6 の整数であり、 R^b は 3～15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の OH 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、又は 3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_{1\sim6}$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。実施形態において、 m は、1～6 の整数であり、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。

【0206】

実施形態において、 m は 1～6 の整数であり、 R^b は 3～15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O-(C_{6\sim10}\text{アリール})$ 、 $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ又は 3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_{6\sim10}$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_{1\sim6}$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。実施形態において、 m は、1～6 の整数であり、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。

【0207】

実施形態において、 m は 1 であり、 R^b は 3～15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されて

おり、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-C(O)- (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、又は $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、又は $-C(O)- (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。複数の実施形態において、 m は、1 であり、 R^b は、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルであり、 R^b の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。

10

【0208】

実施形態において、 m は 1 であり、 R^b は $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $-O- (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2- (C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-O- (C_6 \sim 10 \text{ アリール})$ 、 $-C(O)- (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ又は $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y 、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、又は $-C(O)- (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されているか、又は $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、それらが結合している N 原子と一緒に、 $4 \sim 12$ 員複素環を形成し、 $4 \sim 12$ 員複素環は、ハロ、 $-OH$ 、オキソ、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び $-C(O)-N(R^h)(R^i)$ からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、 R^h 及び R^i は、それぞれ独立して、 H 及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、 R^h 又は R^i の $C_1 \sim C_4$ アルキルは、独立して、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。複数の実施形態において、 m は、1 であり、 R^b は、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルであり、 R^b の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。

20

30

40

【0209】

実施形態において、 m は 2 であり、 R^b は $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $-O- (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-C(O)- (3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ

50

シ- $C(O)-N(R^X)(R^Y)$ 、又は $-N(R^X)(R^Y)$ であり、 R^C の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は3~15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^C の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^C の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^X)(R^Y)$ 及び $-N(R^X)(R^Y)$ の R^X 及び R^Y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5~20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^X 又は R^Y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3~15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。複数の実施形態において、 m は、2であり、 R^b は、3~15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^C で任意に置換されている。

10

【0210】

実施形態において、 m は2であり、 R^b は3~15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^X)(R^Y)$ であり、 R^b の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^C で任意に置換されており、各 R^C は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_1\sim 6\text{アルキル})$ 、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、3~15員ヘテロシクリル、5~20員ヘテロアリール、 $-O-(C_6\sim 10\text{アリール})$ 、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^X)(R^Y)$ 又は $-N(R^X)(R^Y)$ であり、 R^C の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ又は3~15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^C の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^C の $C_6\sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^C の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^X)(R^Y)$ 及び $-N(R^X)(R^Y)$ の R^X 及び R^Y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5~20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^X 又は R^Y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3~15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。複数の実施形態において、 m は、2であり、 R^b は、3~15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^C で任意に置換されている。

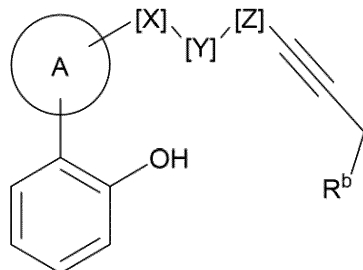
20

30

【0211】

実施形態において、式(I-F)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a はメチルであり、 R^a のメチルは、1つの R^b で置換されており、その結果、式(I-F)の化合物は、式(I-F1)：

40



(I-F1)

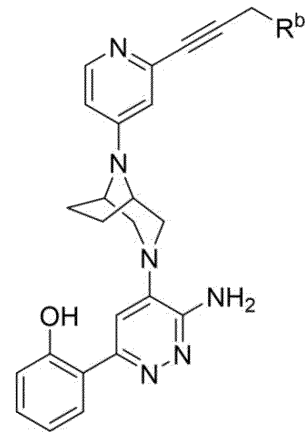
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容

50

され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される（[X]、[Y]、[Z]）及び R^b は、式（I）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式（I-F1）の[X]、[Y]、[Z]、及び R^b は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0212】

いくつかの実施形態において、式（I）、（I-A）、若しくは（I-A2）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a はメチルであり、 R^a のメチルは、1つの R^b で置換されており、その結果、化合物が、式（I-A9）：



（I-A9）

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩にも適用される。いくつかの変形例では、 R^b は、式（I）、（I-A）、（I-A2）又は（I-A9）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式（I）、（I-A）、（I-A2）又は（I-A9）の R^b は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0213】

実施形態において、式（I）の化合物、例えば式（I）、（I-F）、（I-F1）、若しくは（I-A9）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_{1\sim6}$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されている。実施形態において、式（I）の化合物、例えば式（I）、（I-F）、（I-F1）若しくは（I-A9）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、

ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-O-(C_6 \sim 10 \text{ アリール})$ 、 $-C(O)-(3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_1 \sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

10

【0214】

実施形態において、式 (I)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-A9) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、 $4 \sim 10$ 員複素環であり、 R^b の $4 \sim 10$ 員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_1 \sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されている。

20

【0215】

実施形態において、式 (I)、(I-F)、(I-F1) 若しくは (I-A9) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクリルであり、 R^b の $4 \sim 10$ 員ヘテロシクリルは独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-O-(C_6 \sim 10 \text{ アリール})$ 、 $-C(O)-(3 \sim 15 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1 \sim 6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_1 \sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩にも適用される。いくつかの変形例では、 R^b 及び R^c は、式 (I)、(I-F)、(I-F1) 又は (I-A9) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式 (I)、(I-F)、(I-F1) 又は (I-A9) の R^b 及び R^c は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

30

40

【0216】

実施形態において、式 (I)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-A9) の化

50

合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、5～6員複素環であり、 R^b の5～6員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。

10

【0217】

実施形態において、式(I)、(I-F)、(I-F1)若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、5～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の5～6員ヘテロシクリルは独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $-S(O)_2-(C_1\sim 6$ アルキル)、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O-(C_6\sim 10$ アリール)、 $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_6\sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

20

【0218】

実施形態において、式(I')、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は5～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の5～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、各 R^c は、独立して、オキソ又は NH_2 である。実施形態において、各 R^c は、オキソである。実施形態において、各 R^c は、 $-NH_2$ である。実施形態において、式(I')、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は5～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の5～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、各 R^c は、独立して、オキソ又は NH_2 である。実施形態において、各 R^c は、オキソである。実施形態において、各 R^c は、 $-NH_2$ である。

30

40

【0219】

実施形態において、式(I)、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、飽和5～6員複素環であり、 R^b の飽和5～6員ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘ

50

テロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim 6}\text{アルコキシ}$ 、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $3\sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim 6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルで任意に置換されている。

【0220】

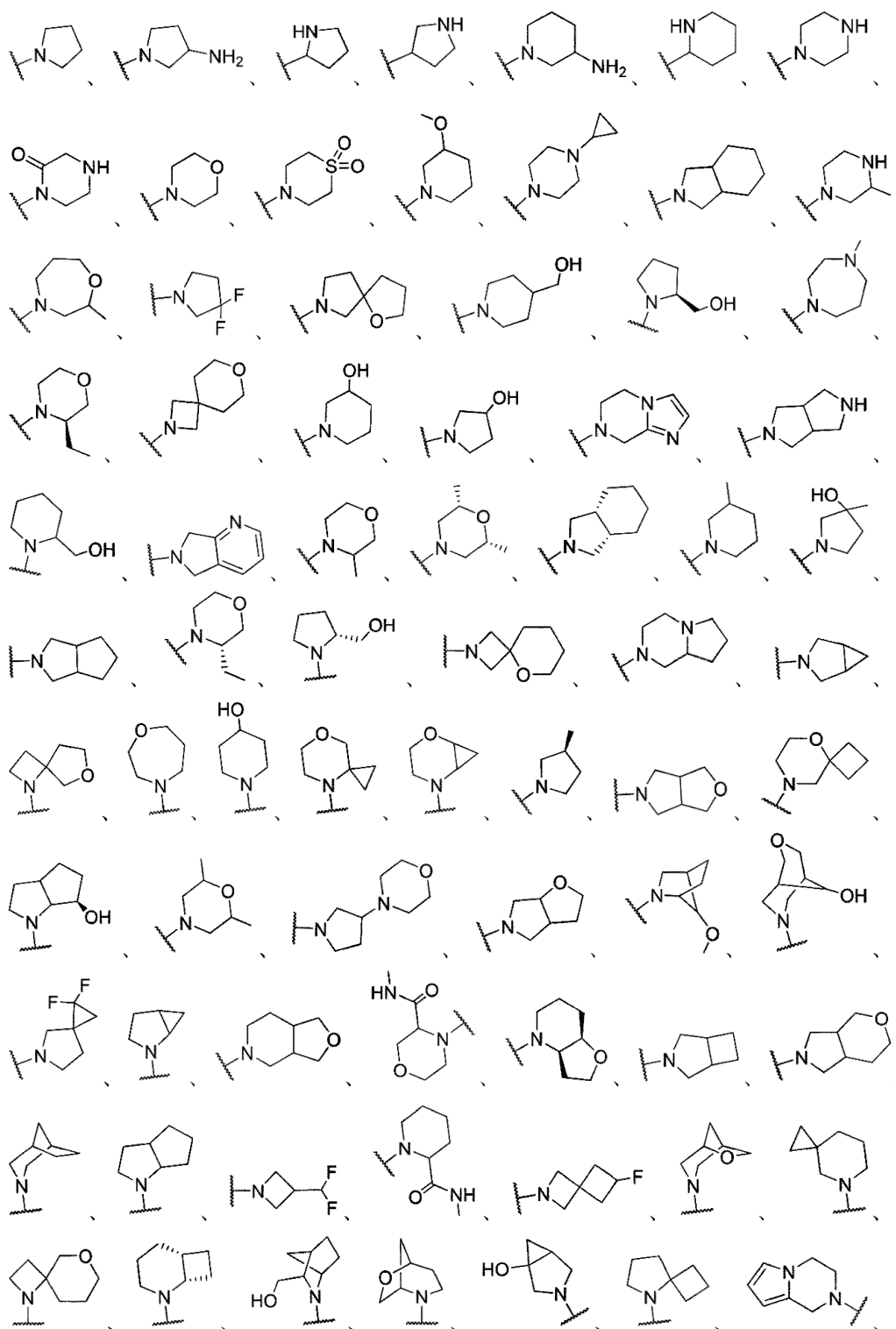
実施形態において、式(I)、(I-F)、(I-F1)若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、飽和5～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の飽和5～6員ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_{1\sim 6}\text{アルキル})$ 、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $3\sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5\sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-O-(C_{6\sim 10}\text{アリール})$ 、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim 6}\text{アルコキシ}$ 、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の $C_{6\sim 10}$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、 R^c の $3\sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim 6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_{1\sim 6}$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0221】

実施形態において、式(I')、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は飽和5～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の飽和5～6員ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $-N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、各 R^c は、独立して、オキソ又は $-NH_2$ である。実施形態において、各 R^c は、オキソである。実施形態において、各 R^c は、 $-NH_2$ である。実施形態において、式(I)、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は飽和5～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の飽和5～6員ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $-N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、各 R^c は、独立して、オキソ又は NH_2 である。実施形態において、各 R^c は、オキソである。実施形態において、各 R^c は、 $-NH_2$ である。

【0222】

実施形態において、式(I)、(I-F)、(I-F1)若しくは(I-A9)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルであり、 R^b のピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $3\sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5\sim 20$ 員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim 6}\text{アルコキシ}$ 、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシで任意に置換され



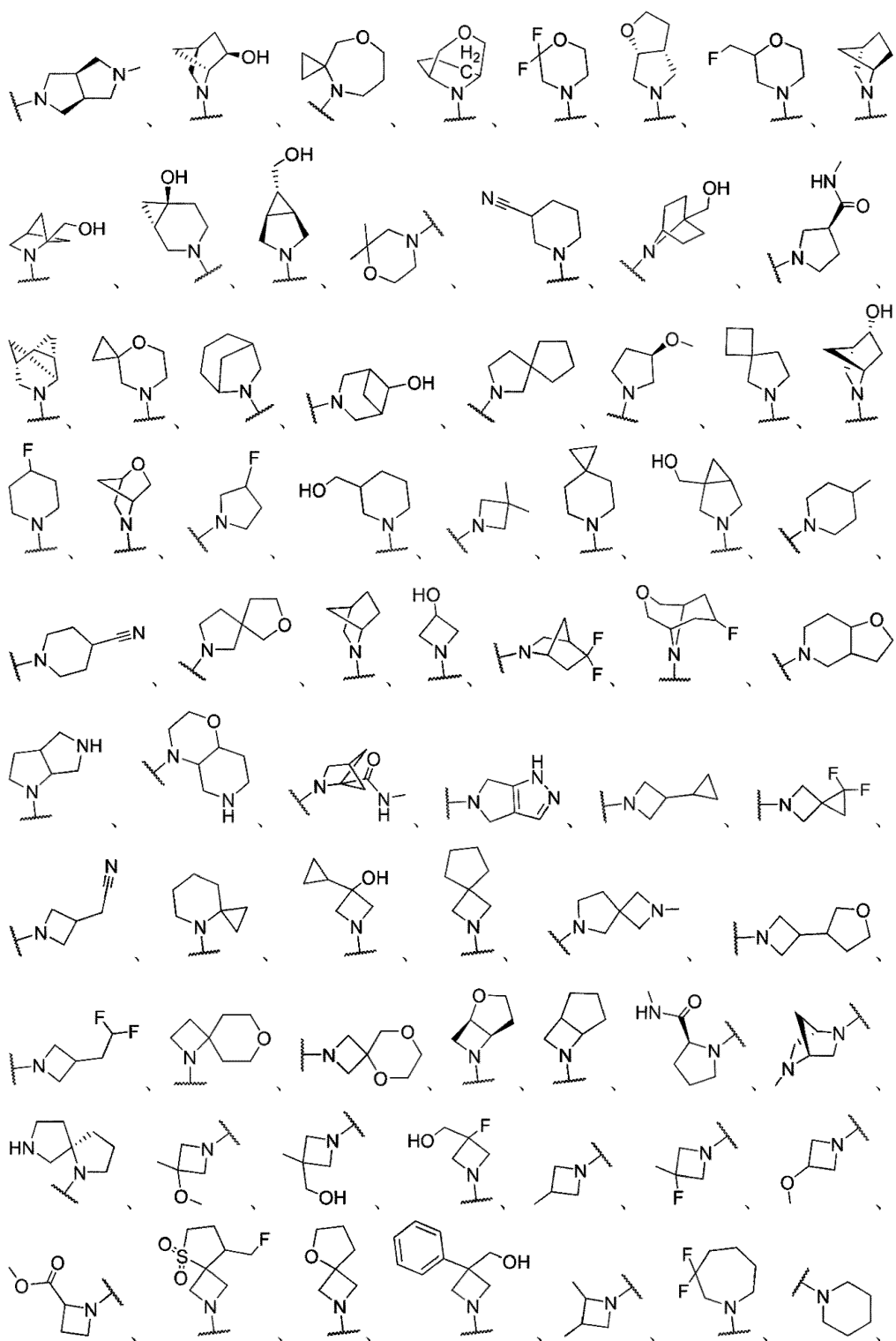
10

20

30

40

50



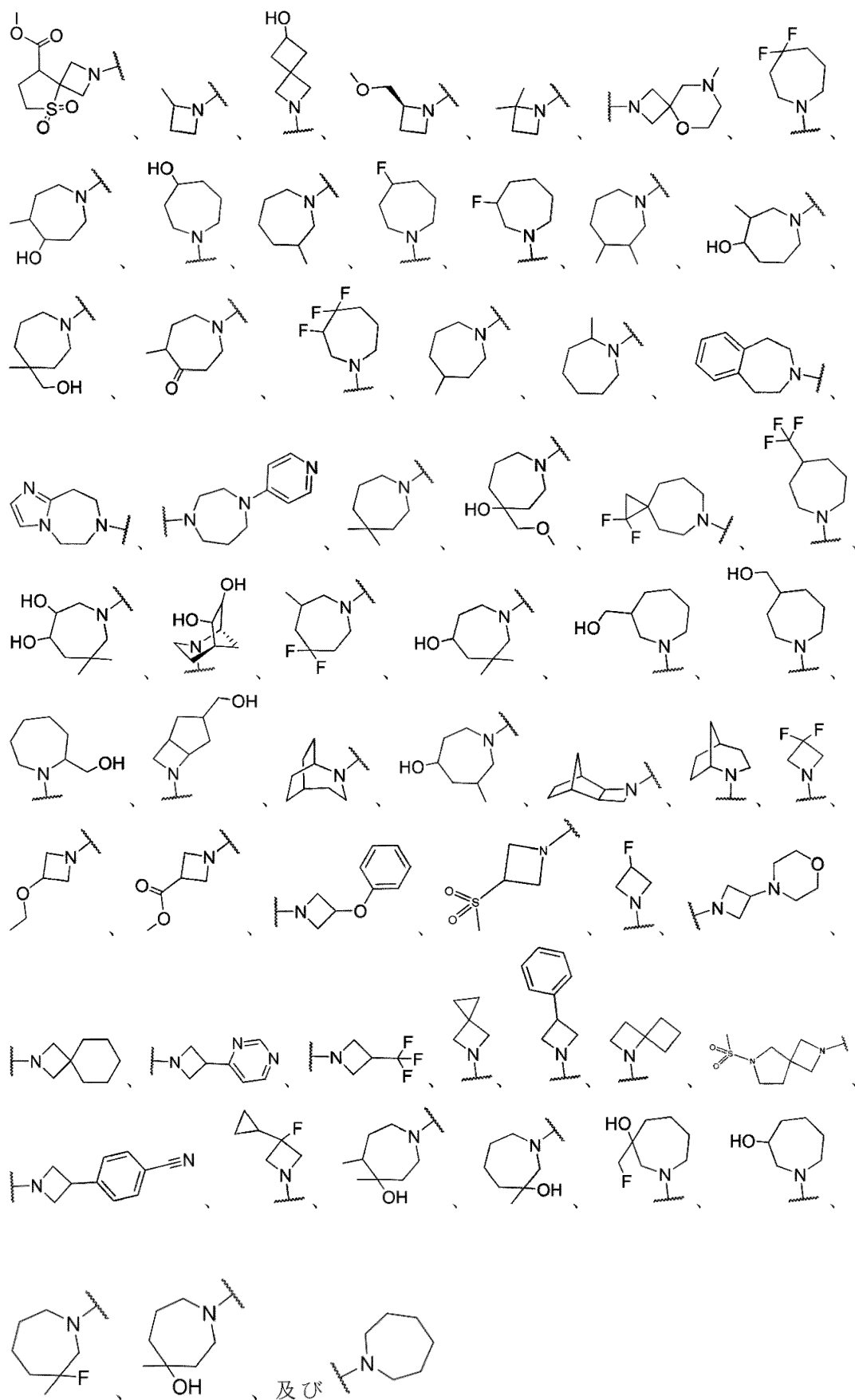
10

20

30

40

50

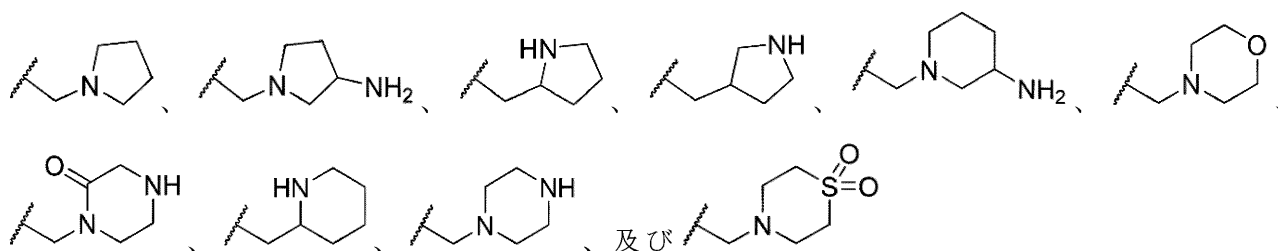


からなる群から選択される。

【0227】

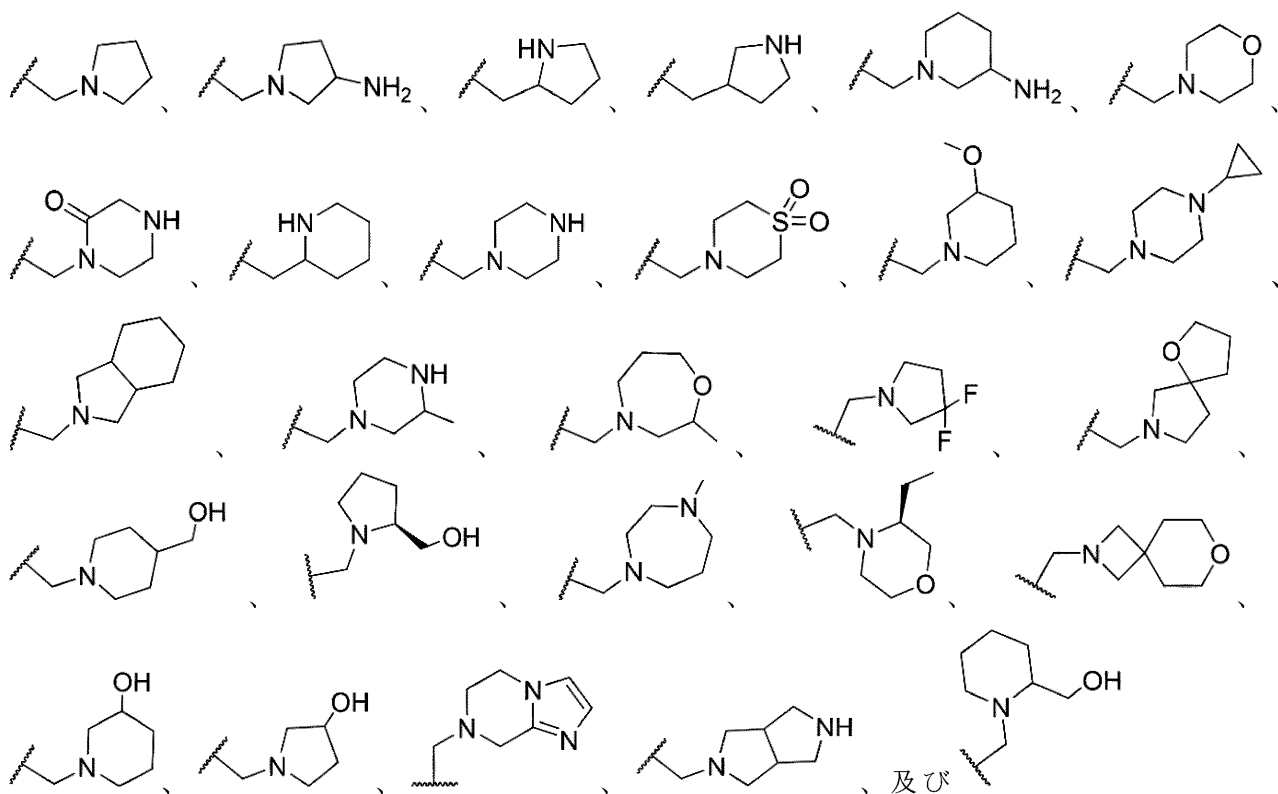
前述の実施形態において、式 (I) 又は (I-F) の化合物、又はその立体異性体若し

10



【 0 2 2 8 】

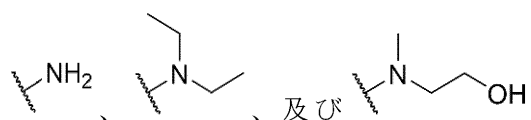
20



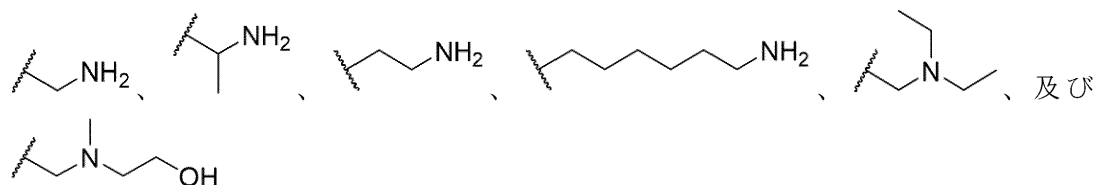
40

【 0 2 2 9 】

50



からなる群から選択される。前述の実施形態において、式（I）又は（I-F）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は、



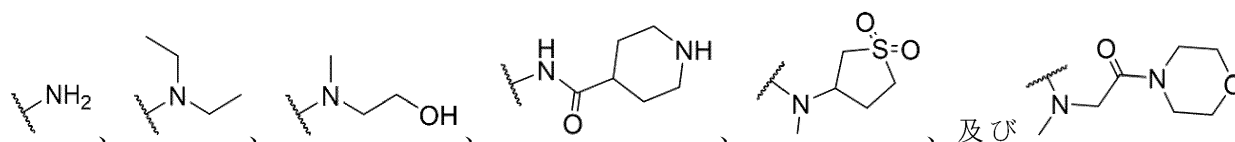
10

からなる群から選択される。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0230】

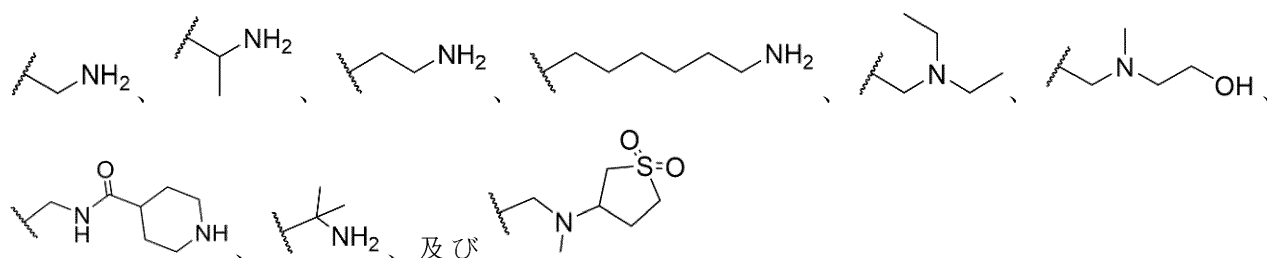
実施形態において、式（I）、（I-A）又は（I-A1）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ である。いくつかの実施形態において、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、H又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の-OHで任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、

20



からなる群から選択される。前述の実施形態において、式（I）又は（I-F）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は、

30



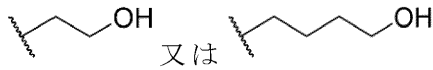
40

からなる群から選択される。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0231】

実施形態において、式（I）、（I-F）、（I-F1）、若しくは（I-A9）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^b は、-OHである。実施形態において、式（I）又は（I-F）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は、

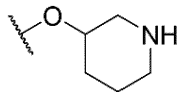
50



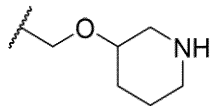
である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0232】

実施形態において、式（I）、（I-F）、（I-F1）、若しくは（I-A9）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^b は、 $-O-$ （3～15員ヘテロシクリル）である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ （4～10員ヘテロシクリル）である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ （4～6員ヘテロシクリル）である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ （5～6員ヘテロシクリル）である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ （6員ヘテロシクリル）である。実施形態において、 $-O-$ の6員ヘテロシクリル（6員ヘテロシクリル）は、飽和であり、少なくとも1つの環状N原子を含む。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ （ピペリジニル）である。実施形態において、 R^b は、



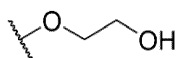
である。実施形態において、式（I）又は（I-F）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は、



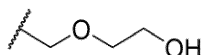
である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0233】

実施形態において、式（I）、（I-F）、（I-F1）若しくは（I-A9）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は $C_1\sim 6$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、 $C_1\sim 4$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 4$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、 $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 3$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、 $C_1\sim 2$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 2$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、エトキシであり、 R^b のエトキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、



である。実施形態において、式（I）又は（I-F）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は、



10

20

30

40

50

である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0234】

実施形態において、式 (I)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-A9) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^c は、 $-S(O)_2-(C_{1\sim6}alkyl)$ である。実施形態において、式 (I)、(I-F)、(I-F1) 若しくは (I-A9) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^c は $-C_{6\sim10}$ アリールであり、 R^c の $C_{6\sim10}$ アリールは1つ以上の $-CN$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

10

【0235】

実施形態において、式 (I) 若しくは (I-F) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_{3\sim10}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは1つ以上の R^z で任意に置換されており、 R^z は $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ である。いくつかの実施形態において、 R^a は、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

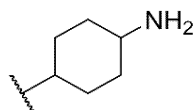
20

【0236】

実施形態において、式 (I) 若しくは (I-F) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_{4\sim6}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{4\sim6}$ シクロアルキルは1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、飽和 $C_{4\sim6}$ シクロアルキルであり、 R^a の飽和 $C_{4\sim6}$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、シクロヘキシルであり、 R^a のシクロヘキシルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、式 (I) 若しくは (I-F) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_{4\sim6}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{4\sim6}$ シクロアルキルは1つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、 $C_{4\sim6}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{4\sim6}$ シクロアルキルは、1つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、シクロヘキシルであり、 R^a のシクロヘキシルは、1つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、

30

40



である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0237】

実施形態において、式 (I) 若しくは (I-F) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 a

50

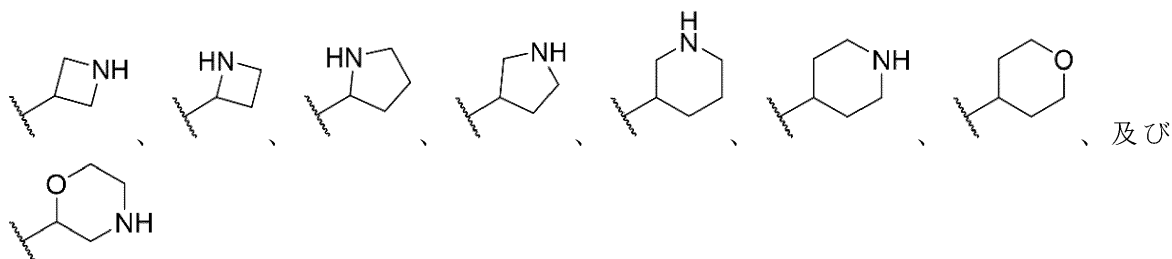
は3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^z で任意に置換されており、 R^z は $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、 R^a は、3～10員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～10員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、3～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、4～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の4～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の5～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

10

【0238】

実施形態において、 R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、非置換である。実施形態において、 R^a は、4～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の4～6員ヘテロシクリルは、非置換である。実施形態において、 R^a は、飽和4～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の飽和4～6員ヘテロシクリルは、非置換である。実施形態において、 R^a は、少なくとも1つの環状N原子又は少なくとも1つの環状O原子を含む。いくつかの実施形態において、 R^a は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル又はモルホリニルであり、 R^a のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル又はモルホリニルは、独立して、1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル又はモルホリニルは、置換されていない。実施形態において、 R^a は、

20



30

からなる群から選択される。

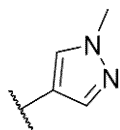
【0239】

実施形態において、式(I)若しくは(I-F)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の5～20員ヘテロアリールは1つ以上の R^z で任意に置換されており、 R^z は $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、 R^a は、5～10員ヘテロアリールであり、 R^a の5～10員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されており、実施形態において、 R^a は、5～6員ヘテロアリールであり、 R^a の5～6員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5員ヘテロアリールであり、 R^a の5員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されており、実施形態において、 R^a は、5～6員ヘテロアリールであり、 R^a の5～6員ヘテロアリールは、1つ以上の $C_1\sim 6$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、各存在において独立して、5員ヘテロアリールであり、 R^a の5員ヘテロアリールは、独立して、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5員ヘテロアリールであり、 R^a の5員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5員ヘテロアリール

40

50

であり、 R^a の5員ヘテロアリールは、1つ以上のメチルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、ピラゾリルであり、 R^a のピラゾリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、ピラゾリルであり、 R^a のピラゾリルは、1つ以上のメチルで任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、



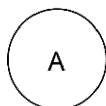
10

である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

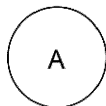
【0240】

いくつかの実施形態において、 R^a は、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 R^g は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態において、式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)又は(I-I)の化合物が本明細書で提供され、 R^g は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態において、

20

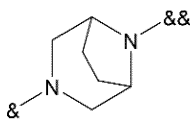


は(a)であり、 R^g は $-OH$ である。いくつかの実施形態において、

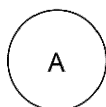


は、(a)であり、[X]は、

30

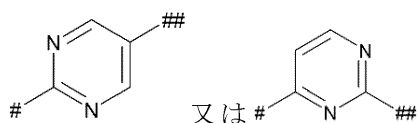


であり、&は



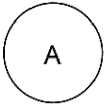
40

との結合点を示し、&&は[Z]との結合点を示し、[Z]は、

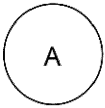


であり、#は、[X]との結合点を示し、##は、 R^1 に対する結合点を示し、 R^g は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態において、

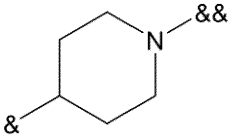
50



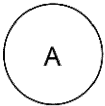
は、(b)であり、 R^g は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態において、



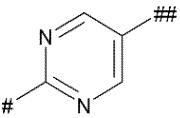
は、(b)であり、 $[X]$ は、



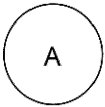
であり、&は



との結合点を示し、&&は $[Z]$ との結合点を示し、 $[Z]$ は、



であり、#は、 $[X]$ との結合点を示し、##は、 R^1 に対する結合点を示し、 R^g は、 $-OH$ である。いくつかの実施形態において、



は、(c)～(f)から選択され、 R^g は、 $-OH$ である。

【0241】

実施形態において、がんの処置に使用するための、式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、若しくは(I-E1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 n は、1～6の整数であり、 R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 若しくは $-OH$ である。前述の実施形態において、 R^g は $-N(R^x)(R^y)$ であり、その結果、式(I)の化合物は式(I-G)：

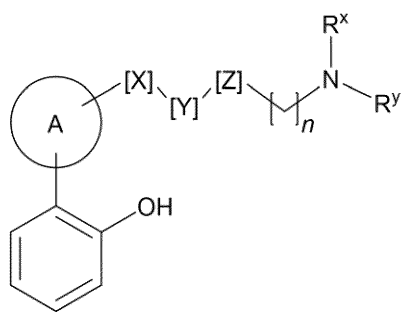
10

20

30

40

50



(I - G)

10

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される ($[X]$ 、 $[Y]$ 、 $[Z]$ 、 R^x 及び R^y は、式 (I) の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)。別の変形例において、式 (I-G) の $[X]$ 、 $[Y]$ 、 $[Z]$ 、 R^x 、及び R^y は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

20

【0242】

実施形態において、式 (I) 若しくは (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^x 及び R^y は、両方とも H である。いくつかの実施形態において、 R^x 及び R^y の一方は、H であり、 R^x 及び R^y の他方は、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ である。前述の実施形態において、 n は 1~5、1~4、1~3、又は 1~2 の整数である。実施形態において、 n は、2~6、3~6、4~6、又は 5~6 の整数である。実施形態において、 n は 2~4 の整数である。実施形態において、 n は 6 である。実施形態において、 n は 5 である。実施形態において、 n は 4 である。実施形態において、 n は 3 である。実施形態において、 n は 2 である。実施形態において、 n は 1 である。実施形態において、 R^1 は $-(CH_2)_3-NH_2$ である。実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_3-NH-C(O)-CH_2-NH_2$ である。実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_6-NH_2$ である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

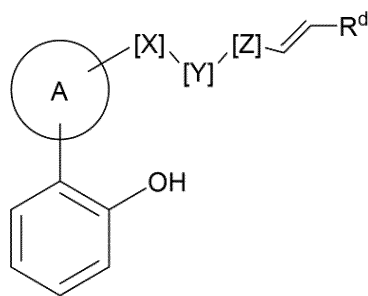
30

【0243】

実施形態において、がんの処置に使用するための、式 (I') の化合物、例えば式 (I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、若しくは (I-E1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-C=C-R^d$ である。いくつかの実施形態において、 R^d は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^d の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の R^e で任意に置換されており、その結果、式 (I) の化合物は、式 (I-H) :

40

50



(I - H)

10

(式中、[X]、[Y]、[Z]、及び R^d は、式(I')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。

【0244】

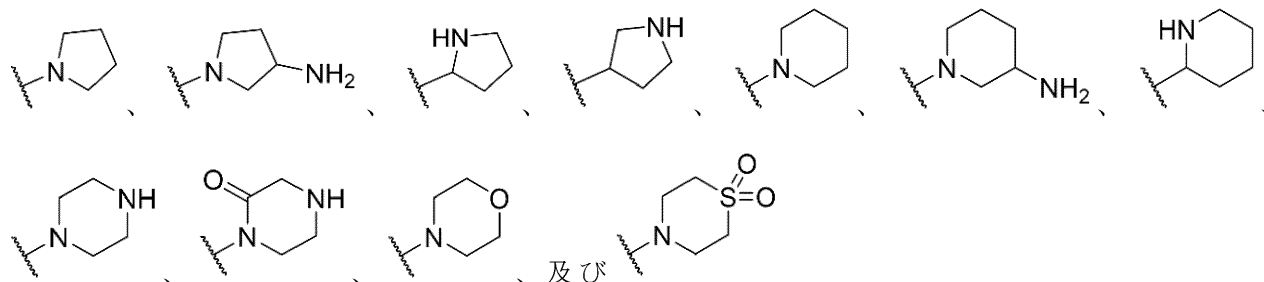
本明細書で提供される実施形態において、式(I')の化合物、例えば式(I)又は(I-H)の化合物(R^1 は $-C\equiv C-R^d$ であり、 R^d は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1\sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は、独立して、3~15員ヘテロシクリルであり、 R^e の3~15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシである)である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

20

【0245】

実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、 $C_1\sim 6$ アルキルである。実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、1つ以上の R^b で置換されたメチレンである。実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、1つ以上の R^b で置換されたエチレンである。実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、1つの R^b で置換された $C_1\sim 6$ アルキルである。複数の実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、1つの R^b で置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^b は、3~15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、1つの R^b で置換されたメチレンであり、 R^b は、3~15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。複数の実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、 R^b で置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、式中、 R^b は、3~15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3~15員ヘテロシクリルは、

30



40

からなる群から選択される1つ以上の R^c で任意に置換されている。

【0246】

実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、 R^a は、1つの R^b で置換

50

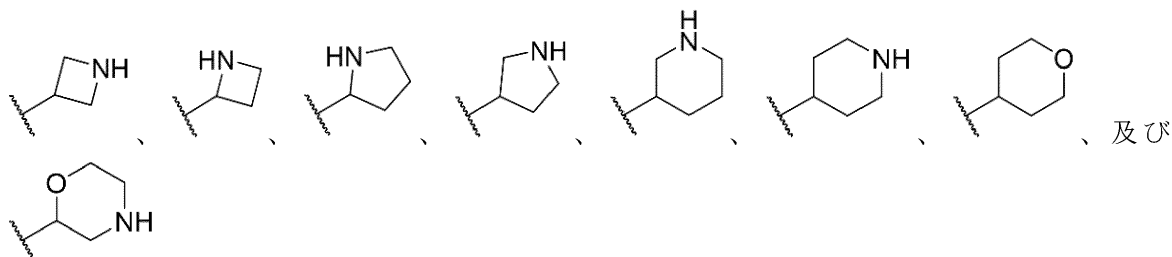
された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ である。いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、式中、 R^a は、1つの R^b で置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、 $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、水素又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。
【0247】

複数の実施形態において、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、式中、 R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、又は5～20員ヘテロアリールであり、式中、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、又は5～20員ヘテロアリールは、独立して、1つ以上の R^z で任意に置換されている。

10

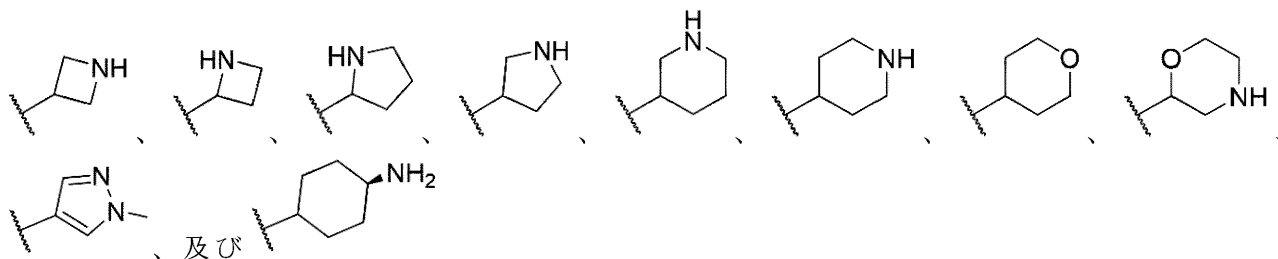
【0248】

実施形態において、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、式中、 R^a は、3～15員ヘテロシクリルである。複数の実施形態において、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、 R^a は、



20

からなる群から選択される3～15員ヘテロシクリルである。実施形態において、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、 R^a は、



30

からなる群から選択される3～15員ヘテロシクリルである。

【0249】

実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_n - R^g$ (式中、 n は、1～6の整数であり、 R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、 $N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、それぞれ、水素である) である。

【0250】

実施形態において、

(i) R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(a) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

40

(b) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(c) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

50

(d) R^a は、5～20員ヘテロアリアルであり、 R^a の5～20員ヘテロアリアルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(i i) R^1 は $-(CH_2)_n-R^g$

(式中、 n は1～6の整数であり、 R^g は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

各 R^z は、各存在において独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $-C(O)-R^s$ 、5～20員環の複素環、5～20員環のヘテロアリアル又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 p は1～6の整数であり、 R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^s は、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル及び $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員環の複素環であり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル) で任意に置換されており、及び R^x 又は R^y の5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている)

(i i i) $-C=C-R^d$

(式中、 R^d は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^d の $C_1\sim 6$ アルキルは1つ以上の R^e で任意に置換されており、各 R^e は独立して3～15員ヘテロシクリルであり、 R^e の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^f で任意に置換されており、各 R^f は、独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシである)

である。

【0251】

実施形態において、式(I)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述の薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、

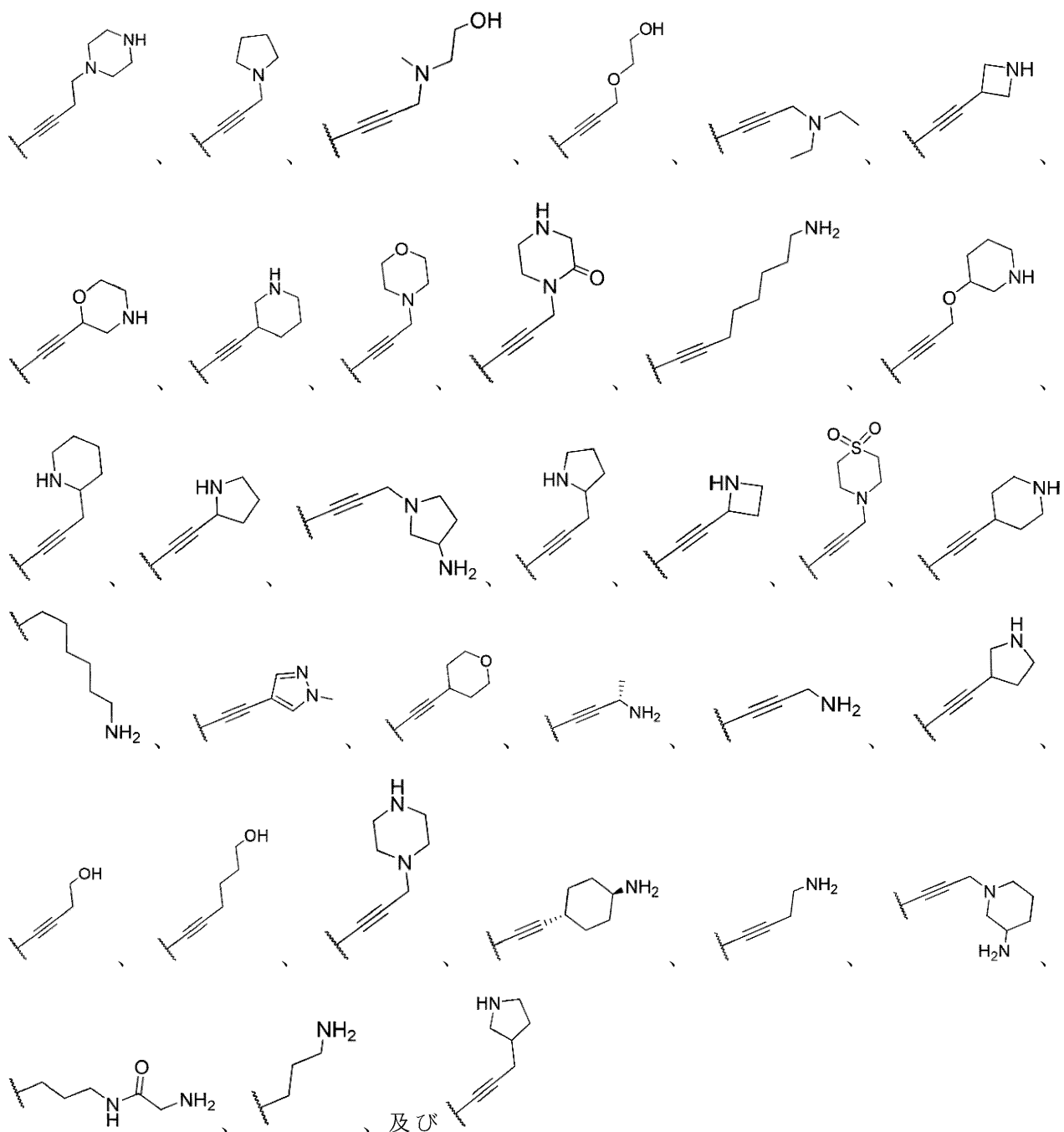
10

20

30

40

50

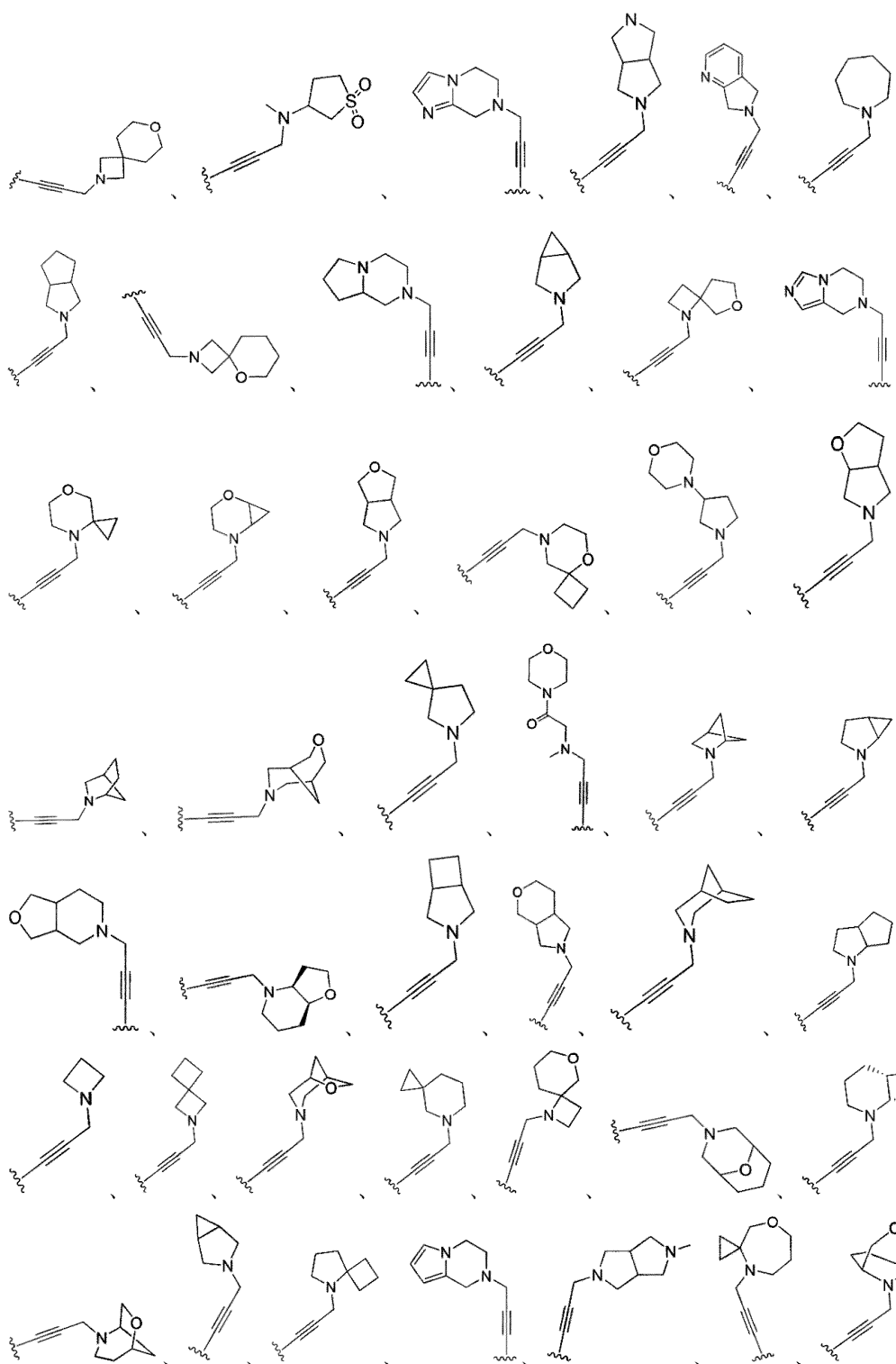


からなる群から選択される。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【 0 2 5 2 】

実施形態において、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態が本明細書で提供され、R¹は、





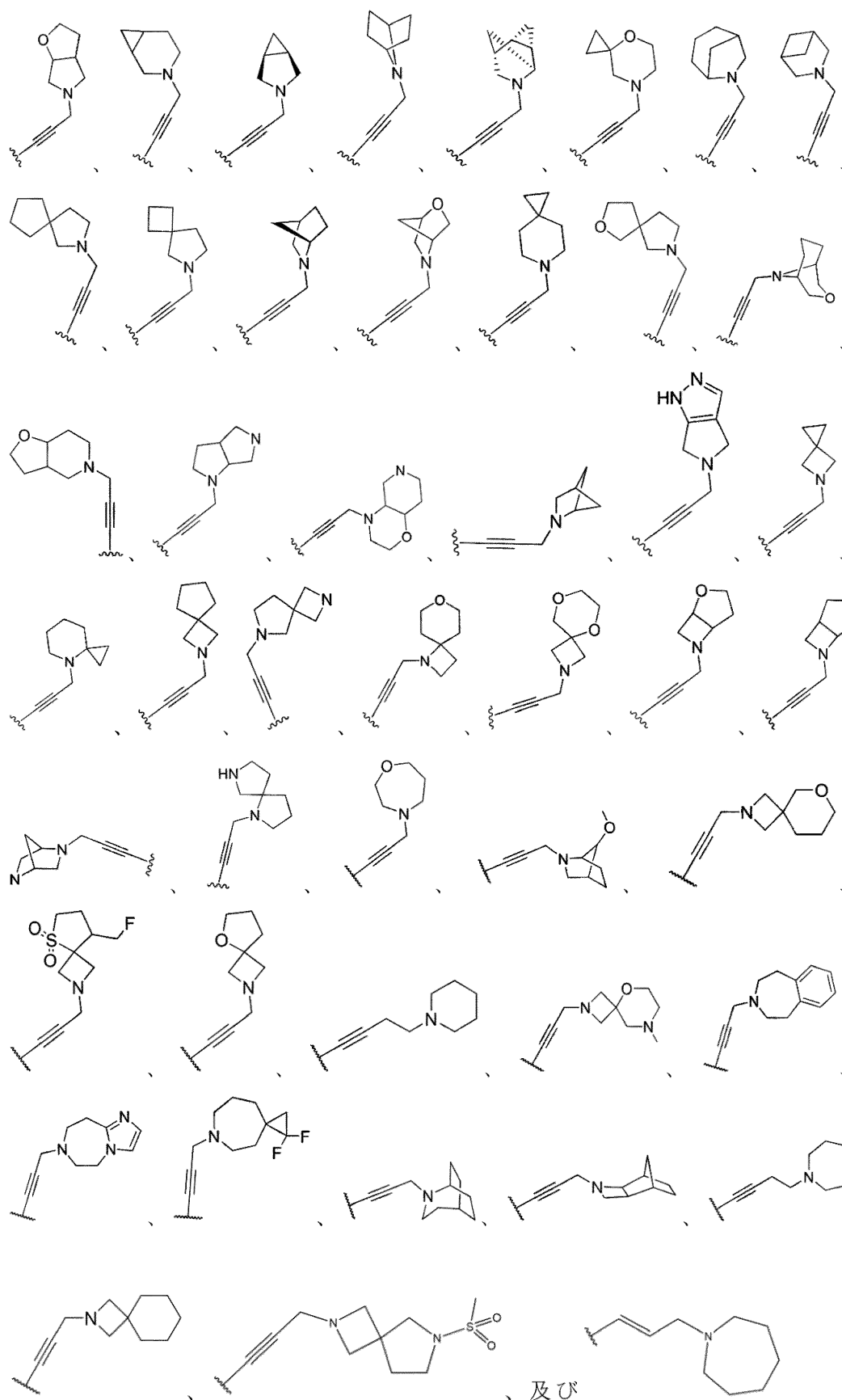
10

20

30

40

50



からなる群から選択される。

【0253】

実施形態において、式（I'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、

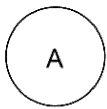
10

20

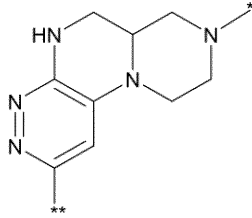
30

40

50



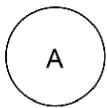
は、(f)



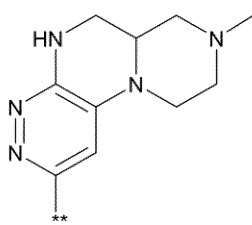
である。

【0254】

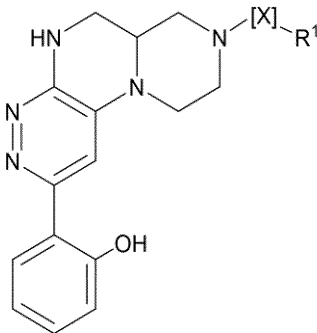
実施形態において、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、



は、(f)



である。いくつかの実施形態において、[X]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、[Y]は存在せず、[Z]は存在せず、その結果、式(I')の化合物は、式(I-I)：



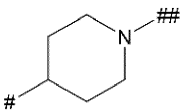
(I-I)

(式中、[X]、及びR¹は、式(I')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

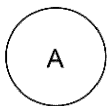
の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。

【0255】

いくつかの実施形態において、式(I-I)の化合物が本明細書で提供され、ただし、[X]が



である場合、#は、



との結合点を示し、###は、R¹との結合点を示し、R¹が-(CH₂)_n-R^gであ

10

20

30

40

50

る場合、 R^g はOHではない。

【0256】

本明細書の実施形態において、式(I')の化合物、例えば式(I')又は(I-I)の化合物であり、 R^1 は、

(a) $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(i) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

10

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2-(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O-(C_6 \sim 10$ アリール)、 $-C(O)-(3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、

20

R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(ii) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(iii) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(iv) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

30

(b) $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)$ (R^y)又は $-OH$ であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)$ (R^y)、又は $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)であり、

$-C(O)N(R^x)$ (R^y)及び $-N(R^x)$ (R^y)の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p - N(R^p)$ (R^q)、 $-C(O)-R^s$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

40

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

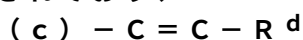
R^s は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されており、

R^x 又は R^y の5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されているか、又は $-C(O)N(R^x)$ (R^y)及び $-N(R^x)$ (R^y)の R^x 及び R^y は、これら

50

が結合しているN原子と一緒にあって、4～12員複素環を形成し、4～12員複素環は、ハロ、－OH、オキソ、1個以上の－OHで任意に置換されたC₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～4アルコキシ、C₁～4ハロアルキル、及び－C(O)－N(R^h)(Rⁱ)からなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意に置換されており、R^h及びRⁱは、それぞれ独立して、H及びC₁～4アルキルからなる群から選択され、R^h又はRⁱのC₁～4アルキルは、独立して、1つ以上の－OHで任意に置換されており、



(式中、R^dは、C₁～6アルキルであり、R^dのC₁～6アルキルは1つ以上のR^eで任意に置換されており、各R^eは独立して3～15員ヘテロシクリルであり、R^eの3～15員ヘテロシクリルは1つ以上のR^fで任意に置換されており、各R^fは、独立して、－OH、－CN、ハロ、オキソ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、又は－C(O)－C₁～6アルコキシである)

10

【0257】

本明細書の実施形態において、式(I')の化合物、例えば式(I')又は(I-I)の化合物であり、R¹は、－C≡C－R^a(式中、R^aはC₁～6アルキルであり、R^aのC₁～6アルキルは場合により1個以上のR^bで置換されており、各R^bは、独立して、3～15員ヘテロシクリル、－O－(3～15員ヘテロシクリル)、C₁～6アルコキシ、－OH、－CN、ハロ、又は－N(R^x)(R^y)であり、R^bの3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のR^cで任意に置換されており、各R^cは、独立して、－OH、－CN、ハロ、オキソ、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、－S(O)₂－(C₁～6アルキル)、C₃～10シクロアルキル、C₆～10アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、－O－(C₆～10アリール)、－C(O)－(3～15員ヘテロシクリル)、－C(O)－C₁～6アルコキシ、－C(O)－N(R^x)(R^y)、又は－N(R^x)(R^y)であり、R^cのC₁～6アルキルは、1つ以上の－OH、－CN、ハロ、C₁～6アルコキシ又は3～15員ヘテロシクリルで置換されており、R^cのC₃～10シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、R^cのC₆～10アリールは、1つ以上の－CNで任意に置換されており、R^cの3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上のC₁～6アルキル又は－C(O)－C₁～6アルキルで任意に置換されており、R^bのC₁～6は、1つ以上の－OHで任意に置換されている。

20

30

【0258】

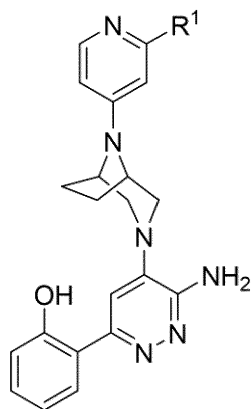
実施形態において、本開示は、式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(I-V')、(I-V'-L)、(I-V'-L1)、(I-V'-L2)、(I-V'-L3)、(I-V'-L4)、(I-V'-L5)、(I-V'-M)、(I-V'-M1)、(I-V'-M2)、(I-V'-M3)、(I-V'-M4)、(I-V'-M5)、(I-V'-N)、(I-V'-N1)、(I-V'-N2)、(I-V'-N3)、(I-V'-N4)、若しくは(I-V'-N5)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩に関し、該化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩は、表1の化合物からなる群から選択される。実施形態において、本開示は、式(I')、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩に関し、該化合物、又はその立

50

体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩は、表 1 の化合物からなる群から選択される。

【0259】

実施形態において、式 (I I ')



(I I')

10

(式中、

(i) R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(a) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハ口又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

20

R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハ口、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-S(O)_2-$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-O-$ ($C_6 \sim 10$ アリール)、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) 又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハ口、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、若しくは 3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

30

R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハ口で任意に置換されており、

R^c の $C_6 \sim 10$ アリールは、1つ以上の $-CN$ で任意に置換されており、

R^c の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(c) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

40

(d) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の 5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている

であるか、又は、

(ii) R^1 は、 $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、

R^g は、 $-N(R^x)$ (R^y) 又は $-OH$ であり、

n は、1～6の整数であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハ口、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)$ (R^y)、又は $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) であり、

$-C(O)N(R^x)$ (R^y) 及び $-N(R^x)$ (R^y) の R^x 及び R^y は、互いに独

50

立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^P)(R^Q)$ 、 $-C(O)-R^S$ 、5～20員複素環、5～20員ヘテロアリール又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^P 及び R^Q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

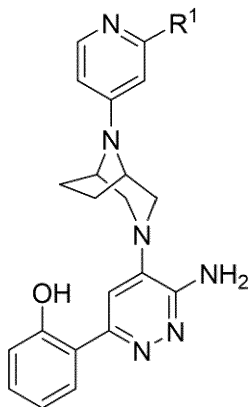
R^S は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、及び $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換された5～20員複素環であり、

R^X 又は R^Y の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されており、

R^X 又は R^Y の5～20員複素環は、1つ以上のオキソで任意に置換されている）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0260】

実施形態において、式（II）



(II)

（式中、

R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$

（式中、

(a) R^a は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^X)$ (R^Y)であり、

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^X)(R^Y)$ 又は $-N(R^X)(R^Y)$ であり、

R^c の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキル若しくは $-C(O)-C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_{1\sim6}$ アルコキシは、1つ以上の OH で任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(c) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(ii) R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$

(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であり

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、5～20員ヘテロアリール又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されている)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0261】

実施形態において、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ であり、式中、

(a) R^a は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1\sim 6$ アルキルは1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $r-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、1つ以上の R^z で任意に置換された $C_3\sim 10$ シクロアルキルであるか、又は

(c) R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a の5～20員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されており、各 R^z は、各存在において独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0262】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、式中、 n は、1～6の整数であり、 R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、 $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 又は $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0263】

実施形態において、式 (II) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^1 は、 $-C\equiv C-R^a$ である。実施形態において、式 (II) の化合物、又はその立体異性体若しく

10

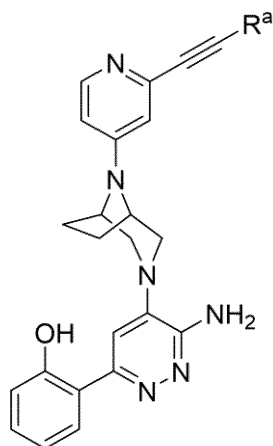
20

30

40

50

は互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、その結果、式 (II) の化合物は、式 (II-A) :



(II-A)

10

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (II') 又は式 (II) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。いくつかの変形例では、 R^a は、式 (II) 又は (II-A) の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式 (II-A) の R^a 、又は (II-A) は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

20

【0264】

実施形態において、式 (II) 又は式 (II-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは1つ以上の R^b で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 4$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、 $C_1 \sim 3$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 3$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、エチルであり、 R^a のエチルは、1つ以上の R^b で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、エチルであり、 R^a のエチルは、1つの R^b で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、メチルであり、 R^a のメチルは、1つ以上の R^b で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、メチルであり、 R^a のメチルは、1つの R^b で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (II') 又は式 (II) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

30

40

【0265】

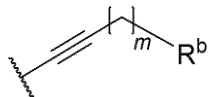
実施形態において、 $-R^a - R^b$ は、 $-C_1 \sim 2$ アルキル- (4~6員ヘテロシクリル) である。実施形態において、 $-R^a - R^b$ は、 $-C_1 \sim 2$ アルキル- [N(R^x)(R^y)] であり、式中、 R^x は、H又は $C_1 \sim 2$ アルキルであり、 R^y は、 $-C_1 \sim 2$ アルキル-OHである。実施形態において、 $-R^a - R^b$ は、 $-C_1 \sim 2$ アルキル- $C_1 \sim 2$ アルコキシ-OHである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態におい

50

て、 $-R^a-R^b$ は、式(I I')又は式(I I)の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0266】

実施形態において、 R^1 は、



であり、式中、 m は0～6の整数であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

10

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

20

R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、

$-C(O)N(R^x)$ (R^y)及び $-N(R^x)$ (R^y)の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^1 は、式(I I')又は式(I I)の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

30

【0267】

実施形態において、 m は0であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)、又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)$ (R^y)及び $-N(R^x)$ (R^y)の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(I I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任

40

50

意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 m 及び R^b は、式(II')又は式(II)の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0268】

実施形態において、 m は1～6の整数であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。実施形態において、 m は、1～6の整数であり、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 m 及び R^b は、式(II')又は式(II)の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0269】

実施形態において、 m は1であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている。複数の実施形態において、 m は、1であり、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 m 及び R^b は、式(II')又は式(II)の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0270】

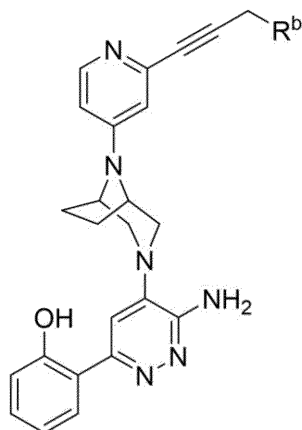
実施形態において、 m は2であり、 R^b は3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ （3～15員ヘテロシクリル）、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ （3～15員ヘテロシクリル）、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、又は3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されており、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されており、 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-$ （3～15員ヘテロシクリル）で任意に置換されている。複数の実施形態において、 m は、2であり、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（II'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 m 及び R^b は、式（II'）又は式（II）の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

10

20

【0271】

実施形態において、式（II-A）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a はメチルであり、 R^a のメチルは、1つの R^b で置換されており、その結果、式（II-A）の化合物は、式（II-A1）：



(II-A1)

30

40

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（II'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b は、式（II'）又は式（II）の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。いくつかの変形例では、 R^b は、式（II-A）又は（II-A1）の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。別の変形例において、式（II-A）又は（II-A1）の R^b は、式（II'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又

50

はその任意の変形若しくは実施形態について定義される通りである。

【0272】

実施形態において、式 (II) の化合物、例えば式 (II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^b の3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の -OH、-CN、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b は、式 (II') 又は式 (II) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

10

【0273】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、4～10員ヘテロシクリルであり、 R^b の4～10員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の -OH、-CN、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b は、式 (II') 又は式 (II) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

20

30

【0274】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、5～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の5～6員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の -OH、-CN、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b は、式

40

50

(I I') 又は式 (I I) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0275】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A)、若しくは (I I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は 5～6 員ヘテロシクリルであり、 R^b の 5～6 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、各 R^c は、独立して、オキソ又は NH_2 である。実施形態において、各 R^c は、オキソである。実施形態において、各 R^c は、 $-NH_2$ である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b は、式 (I I') 又は式 (I I) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

10

【0276】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A)、若しくは (I I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、飽和 5～6 員複素環であり、 R^b の飽和 5～6 員ヘテロシクリルは、少なくとも 1 つの環状 N 原子を含み、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ (3～15 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1 つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1 つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の 3～15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は $-C(O)-C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b は、式 (I I') 又は式 (I I) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

20

30

【0277】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A)、若しくは (I I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は飽和 5～6 員ヘテロシクリルであり、 R^b の飽和 5～6 員ヘテロシクリルは、少なくとも 1 つの環状 N 原子を含み、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ又は $-N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、各 R^c は、独立して、オキソ又は NH_2 である。実施形態において、各 R^c は、オキソである。実施形態において、各 R^c は、 $-NH_2$ である。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b は、式 (I I') 又は式 (I I) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

40

【0278】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A) 若しくは (I I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルであり、 R^b のピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、モルホリニル又はチオモルホリニルは、独立して、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコ

50

キシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリー
 $-C(O)-$ ($3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $-$
 $C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1 \sim 6}$ アルキ
 ルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $C_{1 \sim 6}$ アルコキシで任意に置換されており
 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の
 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1 \sim 6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ ア
 ルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態
 は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれ
 かの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される(R^b
 及び R^c は、式(II)の化合物について上又は本明細書の他の箇所で定義される通り
 である)。別の変形例において、式(II)、(II-A)又は(II-A1)の R^b 及
 び R^c は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述の
 いずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態について定義
 される通りである。

10

【0279】

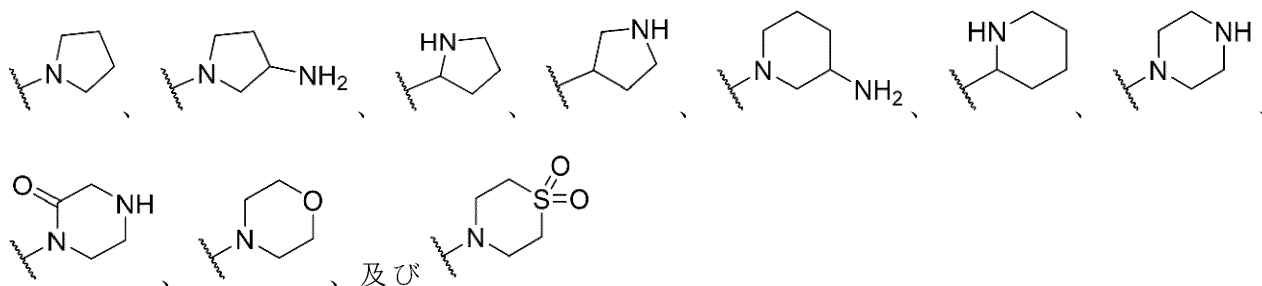
実施形態において、式(II)、(II-A)、若しくは(II-A1)の化合物、又
 はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が
 本明細書で提供され、 R^b は、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニ
 ル又はチオモルホリニルであり、 R^b のピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モ
 ルホリニル又はチオモルホリニルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており
 R^c は、独立して、オキソ又は $-N(R^x)(R^y)$ である。実施形態において、各 R^c
 R^c は、独立して、オキソ又は NH_2 である。実施形態において、各 R^c は、オキソである
 。実施形態において、各 R^c は、 $-NH_2$ である。いくつかの変形例では、本明細書に提
 供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、
 又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態
 にも適用される(R^b 及び R^c は、式(II)の化合物について上又は本明細書の他の箇所
 で定義される通りである)。別の変形例において、式(II)、(II-A)又は(II
 -A1)の R^b 及び R^c は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異
 性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実
 施形態について定義される通りである。

20

30

【0280】

前述の実施形態において、 R^b は、



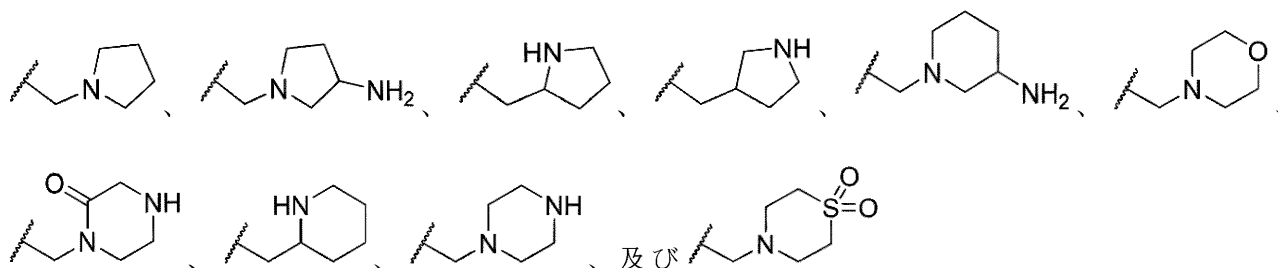
40

からなる群から選択される複素環である。

【0281】

前述の実施形態において、式(II)又は(II-A)の化合物、又はその立体異性体
 若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において
 提供され、 R^a は、

50



からなる群から選択される。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (I I') 又は式 (I I) の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

10

【0282】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A) 若しくは (I I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、9～10員ヘテロシクリルであり、 R^b の9～10員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、-C(O)-(3～15員ヘテロシクリル)、-C(O)- $C_1\sim 6$ アルコキシ、-C(O)-N(R^x)(R^y)、又は-N(R^x)(R^y) であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の -OH、-CN、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は -C(O)- $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

20

【0283】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A) 若しくは (I I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、9～10員複素環であり、 R^b の9～10員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して -OH、- $C_1\sim 2$ アルキルである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

30

【0284】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A) 若しくは (I I-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、9～10員複素環であり、 R^b の9～10員ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、-C(O)-(3～15員ヘテロシクリル)、-C(O)- $C_1\sim 6$ アルコキシ、-C(O)-N(R^x)(R^y)、又は-N(R^x)(R^y) であり、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の -OH、-CN、ハロ又は $C_1\sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1\sim 6$ アルキル又は -C(O)- $C_1\sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、

40

50

式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

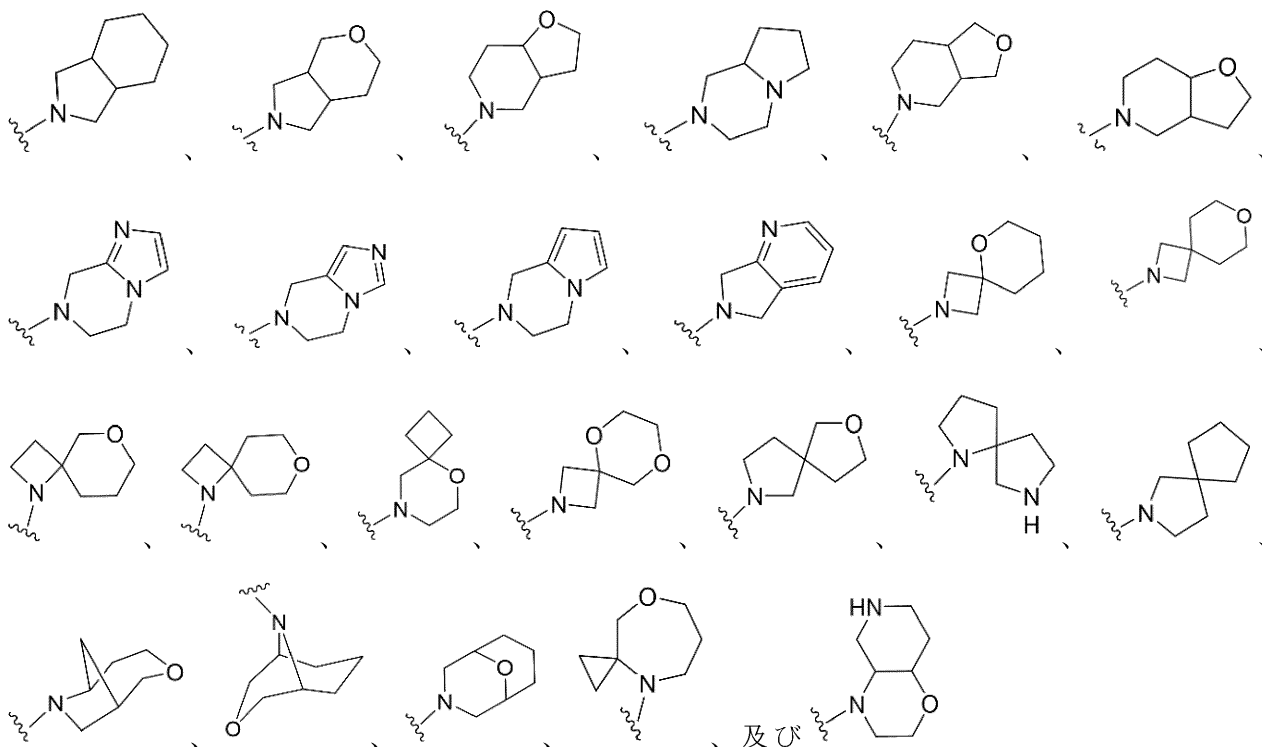
【0285】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A) 若しくは (I I-A 1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は 9~10 員複素環であり、 R^b の 9~10 員ヘテロシクリルは、少なくとも 1 つの環状 N 原子を含み、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して -OH、 $-C_{1\sim 2}$ アルキルである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

10

【0286】

前述の実施形態において、 R^b は、



20

30

からなる群から選択される複素環である。

【0287】

実施形態において、式 (I I)、(I I-A) 若しくは (I I-A 1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、7~8 員ヘテロシクリルであり、 R^b の 7~8 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、3~15 員ヘテロシクリル、5~20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ (3~15 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^c の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1 つ以上の -OH、-CN、ハロ又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、1 つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の 3~15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の $C_{1\sim 6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

40

50

【0288】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は 7～8 員環の複素環であり、 R^b の 7～8 員環のヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して -OH、-ハロ、-C₁～2 アルキル、C₁～2 アルコキシ、-C₁～5 シクロアルキルであり、C₁～2 アルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

10

【0289】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、7～8 員ヘテロシクリルであり、 R^b の 7～8 員ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状 N 原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₃～10 シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、5～20 員ヘテロアリール、-C(O)-(3～15 員ヘテロシクリル)、-C(O)-C₁～6 アルコキシ、-C(O)-N(R^x)(R^y)、又は -N(R^x)(R^y) であり、 R^c の C₁～6 アルキルは、1つ以上の -OH、-CN、ハロ又は C₁～6 アルコキシで任意に置換されており、 R^c の C₃～10 シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の 3～15 員ヘテロシクリルは、1つ以上の C₁～6 アルキル又は -C(O)-C₁～6 アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

20

【0290】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は 7～8 員環の複素環であり、 R^b の 7～8 員環のヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状 N 原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して -OH、-ハロ、-C₁～2 アルキル、C₁～2 アルコキシ、-C₁～5 シクロアルキルであり、C₁～2 アルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

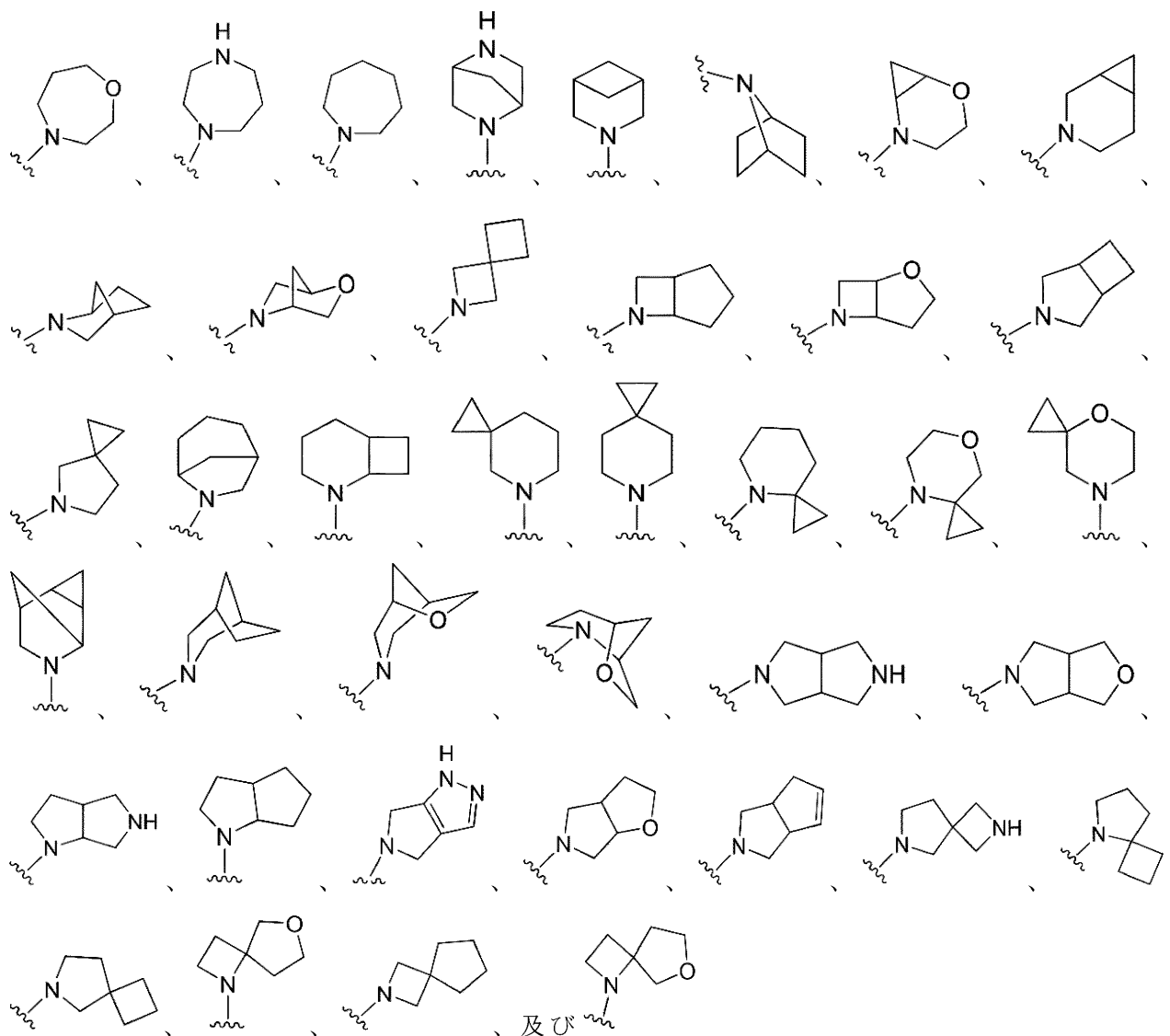
30

【0291】

実施形態において、 R^b は、

40

50



からなる群から選択される複素環である。

【0292】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、4員ヘテロシクリルであり、 R^b の4員ヘテロシクリルは、独立して、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、-OH、-CN、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、5~20員ヘテロアリール、-C(O)-(3~15員ヘテロシクリル)、-C(O)- $C_1 \sim 6$ アルコキシ、-C(O)-N(R^x)(R^y)、又は -N(R^x)(R^y) であり、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の -OH、-CN、ハロ又は $C_1 \sim 6$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、 R^c の3~15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル又は -C(O)- $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0293】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 若しくは (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本

10

20

30

40

50

明細書で提供され、 R^b は4員環の複素環であり、 R^b の4員環のヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して $-OH$ 、 $-H$ 口、 $-C_{1\sim 2}$ アルキル、 $C_{3\sim 5}$ アルコキシ、3～5員ヘテロシクリルであり、 $-C_{1\sim 2}$ アルキルは、1つ以上の $-H$ 口、 $-CN$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0294】

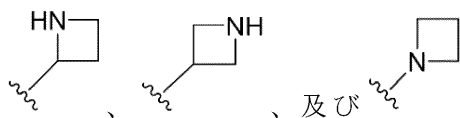
実施形態において、式(II)、(II-A)若しくは(II-A1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は、4員複素環であり、 R^b の4員ヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 H 口、オキソ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y)、又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、 R^c の $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、 H 口又は $C_{1\sim 6}$ アルコキシで任意に置換されており、 R^c の $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルは、1つ以上の H 口で任意に置換されており、 R^c の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_{1\sim 6}$ アルキル又は $-C(O)-C_{1\sim 6}$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0295】

実施形態において、式(II)、(II-A)若しくは(II-A1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は4員環の複素環であり、 R^b の4員環のヘテロシクリルは、少なくとも1つの環状N原子を含み、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して $-OH$ 、 $-H$ 口、 $-C_{1\sim 2}$ アルキル、 $C_{3\sim 5}$ シクロアルキル、3～5員ヘテロシクリルであり、 $-C_{1\sim 2}$ アルキルは、1つ以上の $-H$ 口、 $-CN$ で任意に置換されている。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。

【0296】

前述の実施形態において、 R^b は、



からなる群から選択される複素環である。

【0297】

実施形態において、式(II)、(II-A)又は(II-A1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ である。いくつかの実施形態において、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、 H 又は $C_{1\sim 6}$ アルキルであり、 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、

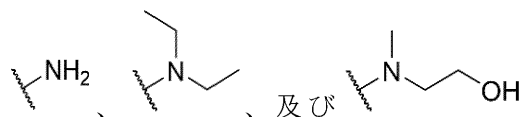
10

20

30

40

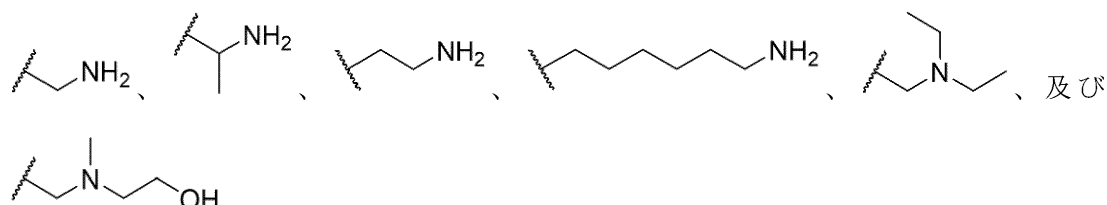
50



からなる群から選択される。

【0298】

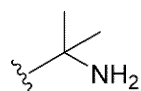
前述の実施形態において、式 (II) 又は (II-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は、



からなる群から選択される。実施形態において、 R^b は、式 (II) の化合物について上に定義される通りである。実施形態において、 R^a は、式 (II) の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II')

【0299】

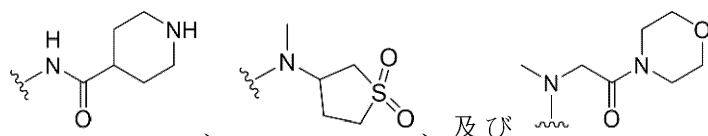
いくつかの実施形態において、 R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$ であり、式中、 R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-NH_2$ である。実施形態において、 R^a は、



である。

【0300】

実施形態において、式 (II)、式 (II)、(II-A) 又は (II-A1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ である。複数の実施形態において、 R^b は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、式中、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、 $-H$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は3～6員複素環であり、各 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 $-O$ キソ、3～6員複素環で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、

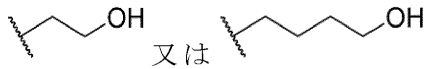


からなる群から選択される。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II')

【0301】

実施形態において、式 (II)、(II-A) 又は (II-A1) の化合物、又はその

立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^b は、 $-OH$ である。実施形態において、式(II)又は(II-A)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は、



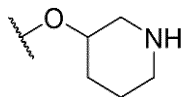
である。実施形態において、 R^b は、式(II)の化合物について上に定義される通りである。実施形態において、 R^a は、式(II)の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b 及び R^a は、式(II')の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

10

【0302】

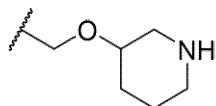
実施形態において、式(II)、(II-A)又は(II-A1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^b は、 $-O-$ (3~15員ヘテロシクリル)である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ (4~10員ヘテロシクリル)である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ (4~6員ヘテロシクリル)である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ (5~6員ヘテロシクリル)である。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ (6員ヘテロシクリル)である。実施形態において、 $-O-$ の6員ヘテロシクリル(6員ヘテロシクリル)は、飽和であり、少なくとも1つの環状N原子を含む。実施形態において、 R^b は、 $-O-$ (ピペリジニル)である。実施形態において、 R^b は、

20



である。実施形態において、式(II)又は(II-A)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は

30



である。実施形態において、 R^b は、式(II)の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b 及び R^a は、式(II')の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

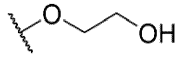
40

【0303】

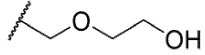
実施形態において、式(II)、(II-A)若しくは(II-A1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^b は $C_1\sim 6$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 6$ アルコキシは1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、 $C_1\sim 4$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 4$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、 $C_1\sim 3$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 3$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、 $C_1\sim 2$ アルコキシであり、 R^b の $C_1\sim 2$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態

50

において、 R^b は、エトキシであり、 R^b のエトキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^b は、



である。実施形態において、式 (II) 又は (II-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^a は



10

である。実施形態において、 R^b は、式 (II) の化合物について上に定義される通りである。実施形態において、 R^a は、式 (II) の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^b 及び R^a は、式 (II') の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0304】

実施形態において、式 (II) 若しくは (II-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは1つ以上の R^z で任意に置換されており、 R^z は $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ である。いくつかの実施形態において、 R^a は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、式 (II) の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (II') の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

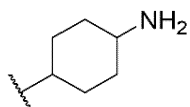
20

30

【0305】

実施形態において、式 (II) 若しくは (II-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_4 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_4 \sim 6$ シクロアルキルは1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、飽和 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^a の飽和 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、シクロヘキシルであり、 R^a のシクロヘキシルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、式 (II) 若しくは (II-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は $C_4 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_4 \sim 6$ シクロアルキルは1つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_4 \sim 6$ シクロアルキルは、1つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、シクロヘキシルであり、 R^a のシクロヘキシルは、1つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、

40



50

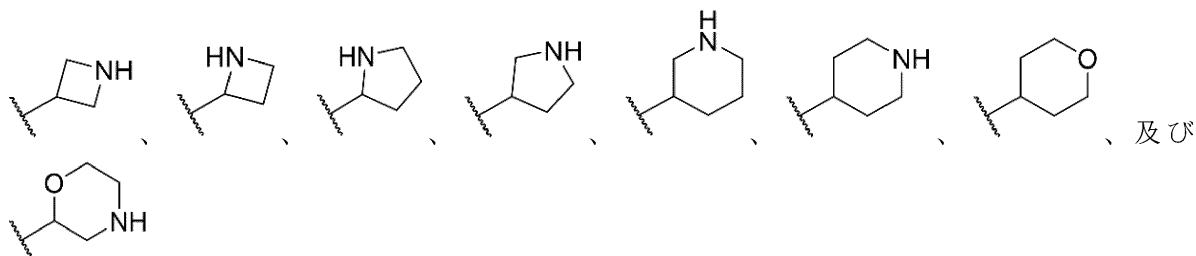
である。実施形態において、 R^a は、式 (I I) の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (I I') の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0306】

実施形態において、式 (I I) 若しくは (I I-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 a は3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは1つ以上の R^z で任意に置換されており、 R^z は-OH、-CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、-N(R^x)(R^y)、又は-C(O)-N(R^x)(R^y)である。実施形態において、 R^a は、3～10員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～10員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、3～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、4～6員ヘテロシクリルであり、 R^a は4～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の5～6員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、式 (I I) の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (I I') の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0307】

実施形態において、 R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、非置換である。実施形態において、 R^a は、4～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の4～6員ヘテロシクリルは、非置換である。実施形態において、 R^a は、飽和4～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の飽和4～6員ヘテロシクリルは、非置換である。実施形態において、 R^a は、少なくとも1つの環状N原子又は少なくとも1つの環状O原子を含む。いくつかの実施形態において、 R^a は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル又はモルホリニルであり、 R^a のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル又はモルホリニルは、独立して、1つ以上の R^z で任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a のアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル又はモルホリニルは、置換されていない。実施形態において、 R^a は、



からなる群から選択される。実施形態において、 R^a は、式 (I I) の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (I I') の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

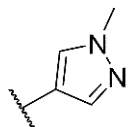
【0308】

実施形態において、式 (I I) 若しくは (I I-A) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^a は 5 ～ 20 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 ～ 20 員ヘテロアリールは 1 つ以上の R^z で任意に置換されており、 R^z は $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ である。

実施形態において、 R^a は、5 ～ 10 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 ～ 10 員ヘテロアリールは、1 つ以上の R^z で任意に置換されており、実施形態において、 R^a は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 ～ 6 員ヘテロアリールは、1 つ以上の R^z で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 員ヘテロアリールは、1 つ以上の R^z で任意に置換されており、実施形態において、 R^a は、5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 ～ 6 員ヘテロアリールは、1 つ以上の $C_1 \sim 6$ で任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 員ヘテロアリールは、1 つ以上の $C_1 \sim 6$ で任意に置換されており、実施形態において、 R^a は、5 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの環状 N 原子を含み、1 つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、5 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 員ヘテロアリールは、1 つ以上のメチルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、ピラゾリルであり、 R^a のピラゾリルは、1 つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されている。いくつかの実施形態において、 R^a は、ピラゾリルであり、 R^a のピラゾリルは、1 つ以上のメチルで任意に置換されている。実施形態において、 R^a は、

10

20



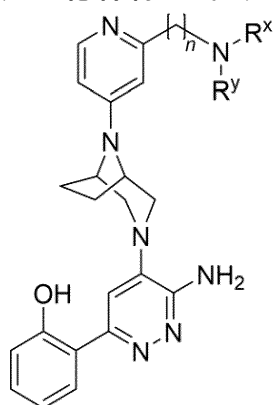
である。実施形態において、 R^a は、式 (I I) の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式 (I I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^a は、式 (I I') の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

30

【0309】

実施形態において、式 (I I) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 n は 1 ～ 6 の整数であり、 R^g は $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ である。前述の実施形態において、 R^g は $-N(R^x)(R^y)$ であり、その結果、式 (I I) の化合物は式 (I I-B) :

40



(I I-B)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。

50

【0310】

実施形態において、 R^1 は、式（II）の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（II'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^1 は、式（II'）の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0311】

実施形態において、式（II）若しくは（II-B）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書において提供され、 R^x 及び R^y は、両方ともHである。いくつかの実施形態において、 R^x 及び R^y の一方は、Hであり、 R^x 及び R^y の他方は、 $-C(O)-CH_2-NH_2$ である。前述の実施形態において、 n は1～5、1～4、1～3、又は1～2の整数である。実施形態において、 n は、2～6、3～6、4～6、又は5～6の整数である。実施形態において、 n は2～4の整数である。実施形態において、 n は6である。実施形態において、 n は5である。実施形態において、 n は4である。実施形態において、 n は3である。実施形態において、 n は2である。実施形態において、 n は1である。実施形態において、 R^x 及び R^y は、式（II）の化合物について上に定義される通りである。実施形態において、 n は、式（II）の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（II'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 n 、 R^x 及び R^y は、式（II'）の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0312】

実施形態において、式（II）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 n は1～3の整数であり、 R^g は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、H、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 p は1～6の整数であり、 R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、H又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の-OHで任意に置換されている。実施形態において、 R^1 は、式（II）の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（II'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^1 は、式（II'）の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0313】

実施形態において、 R^1 は $-(CH_2)_n-R^g$ であり、 n は3であり、 R^g は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^x はHであり、 R^y は $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ であり、 p は1であり、 R^p 及び R^q はそれぞれHである。

【0314】

実施形態において、 R^1 は $-(CH_2)_3-NH_2$ である。実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_6-NH_2$ である。実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_3-NH-C(O)-CH_2-NH_2$ である。

【0315】

実施形態において、 R^1 は、 $-(CH_2)_n-R^g$ （式中、 n は、1～6の整数であり、 R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、 $N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、それぞれ、水素である）である。

【0316】

実施形態において、

10

20

30

40

50

(i) R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(a) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、 R^b の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は、独立して、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^b の $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(c) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の 3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の 5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(ii) R^1 は $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、 n は 1～6 の整数であり、 R^g は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

各 R^z は、各存在において独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p - N(R^p)(R^q)$ 、5～20員ヘテロアリール、又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 p は 1～6 の整数であり、 R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^x 又は R^y の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている)。

【0317】

実施形態において、式 (II) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述の薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供され、 R^1 は、

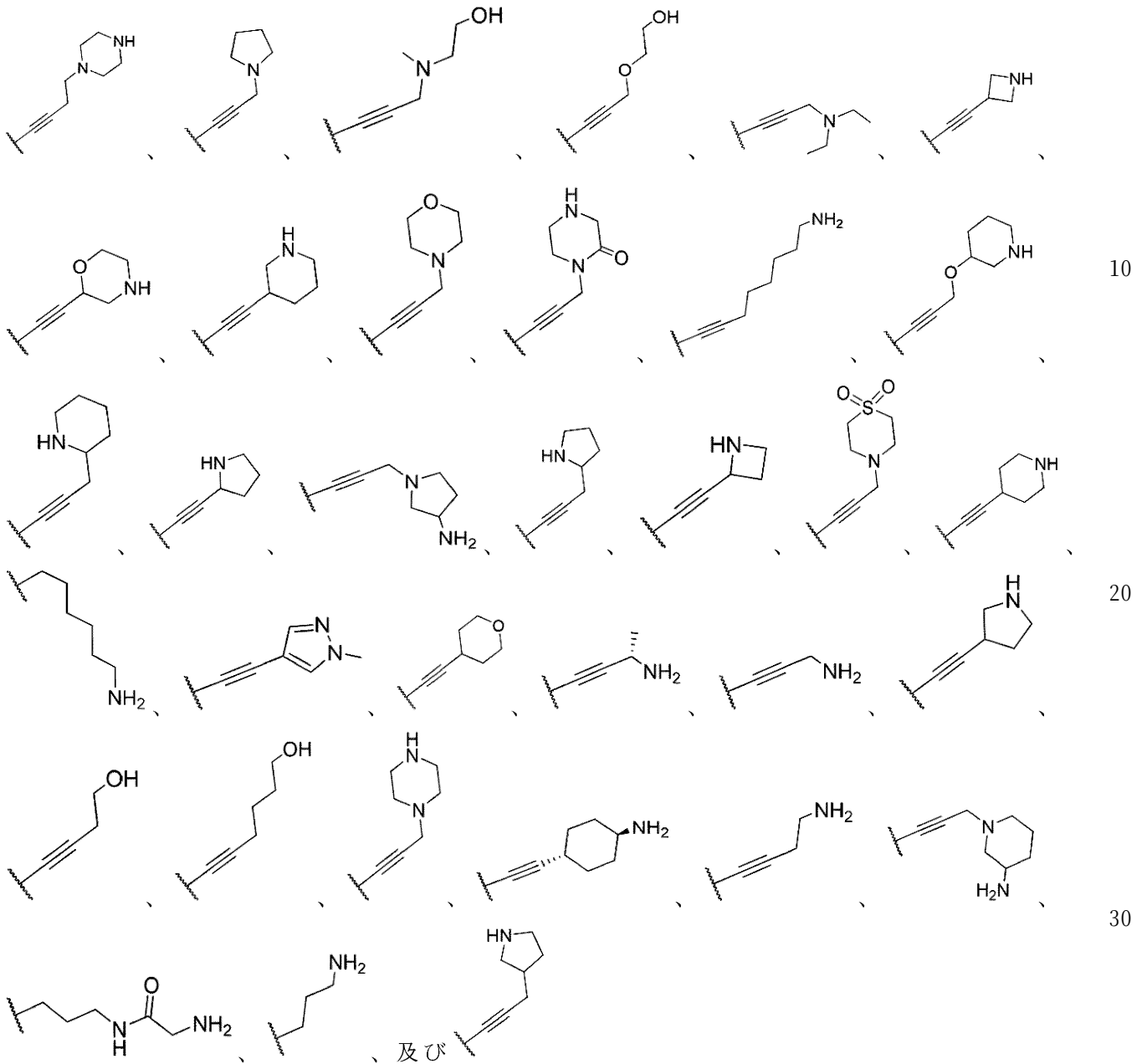
10

20

30

40

50



からなる群から選択される。実施形態において、 R^1 は、式（II）の化合物について上に定義される通りである。いくつかの変形例では、本明細書に提供される実施形態は、式（II'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又はその任意の変形若しくは実施形態にも適用される。実施形態において、 R^1 は、式（II'）の化合物について、上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである。

【0318】

実施形態において、 R^1 は、

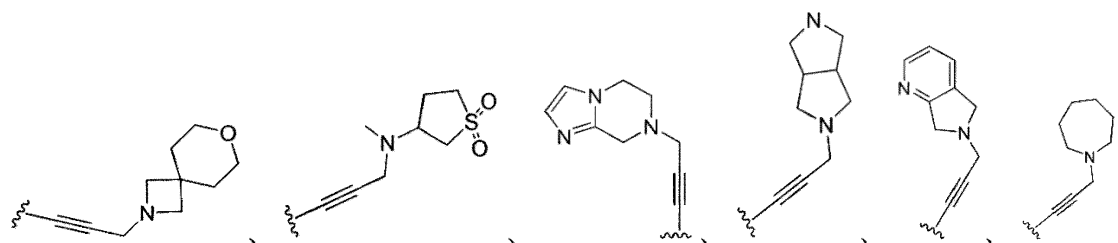
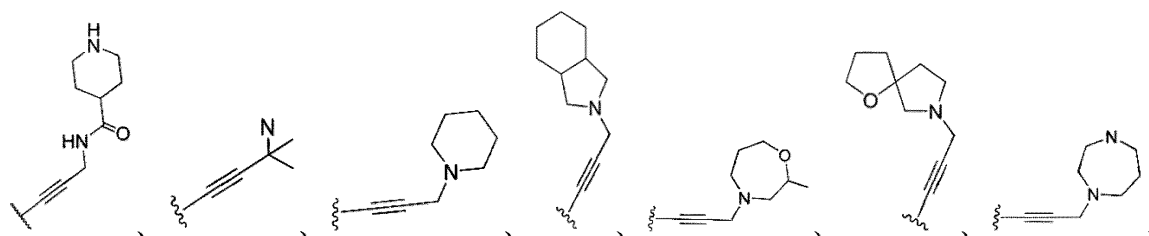
10

20

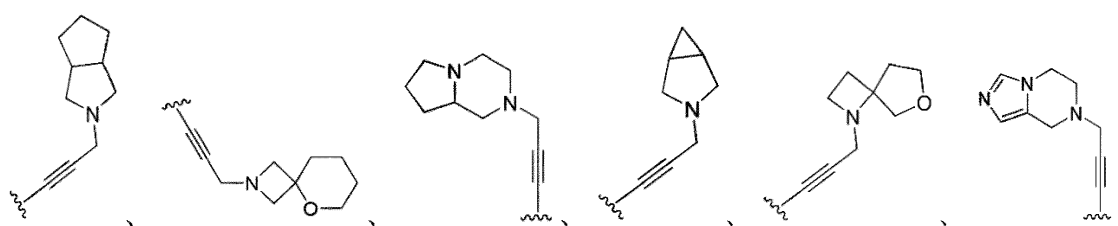
30

40

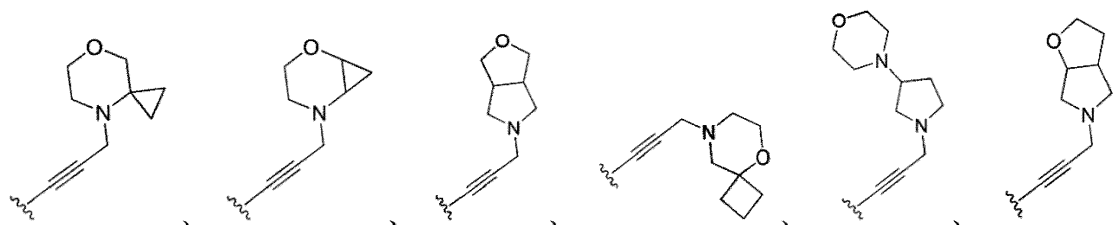
50



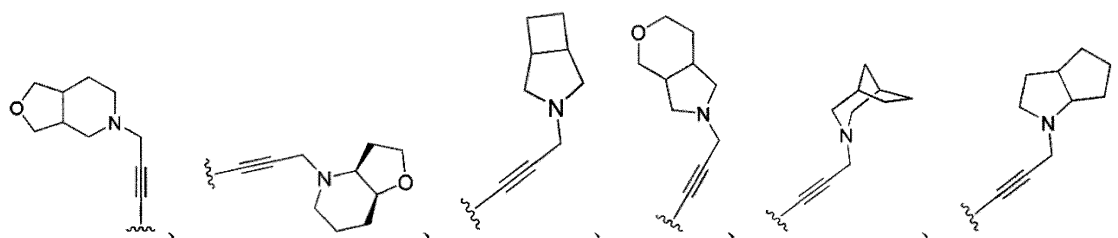
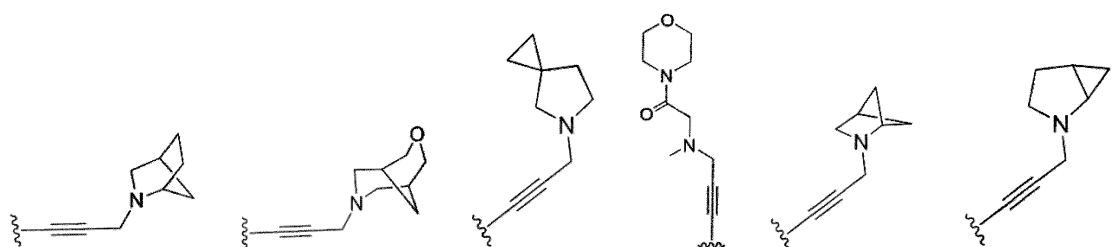
10



20

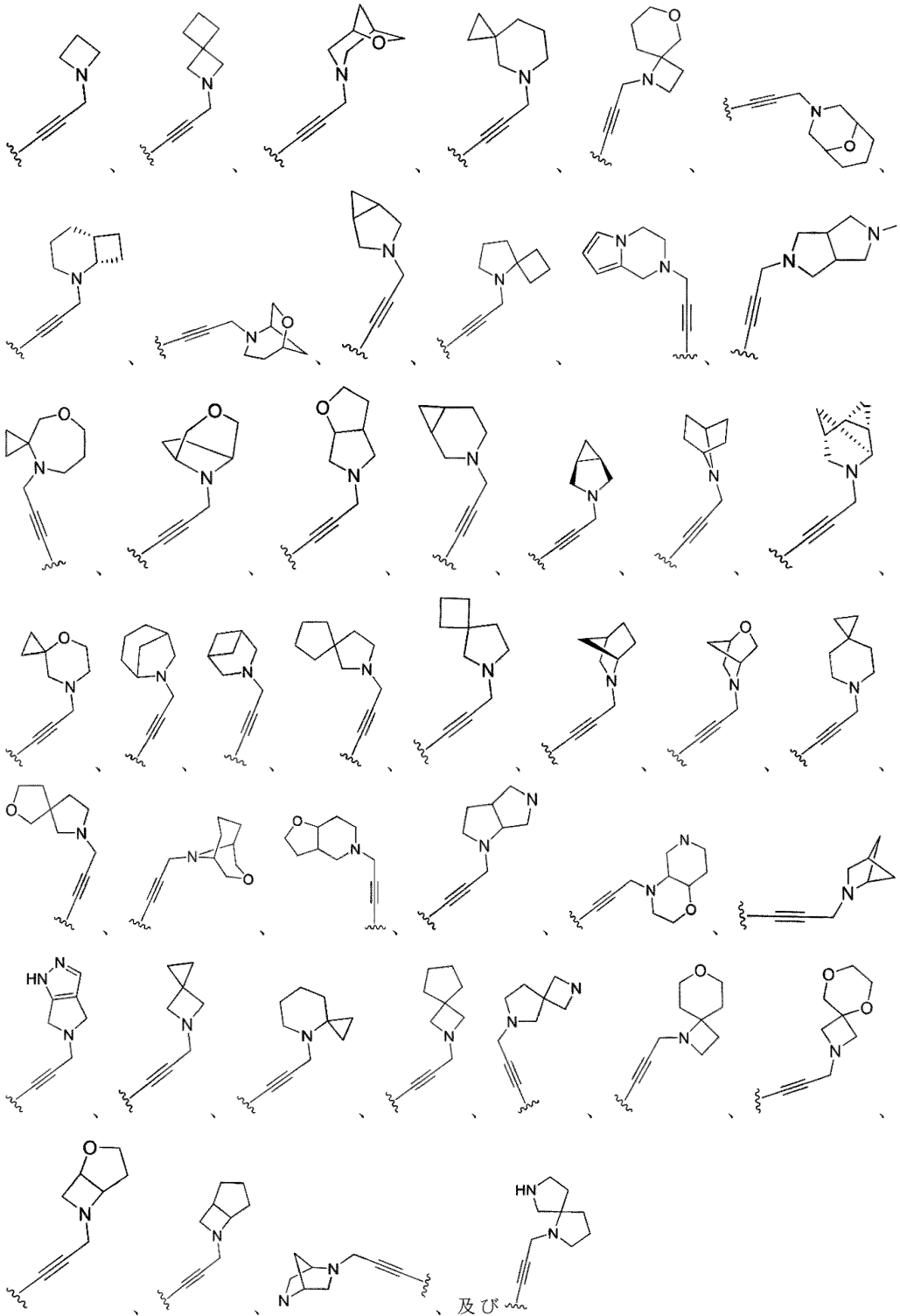


30



40

50



10

20

30

40

からなる群から選択される。

【0319】

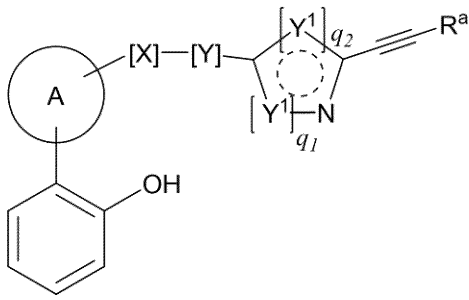
実施形態において、式（I'）若しくは（I）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が提供され、〔Z〕は、5～20員ヘテロアリールである。実施形態において、〔Z〕は、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む5～20員ヘテロアリールである。実施形態において、〔Z〕は、ピリジニルである。

【0320】

いくつかの実施形態において、式（I'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、

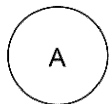
50

式 (I - J) :



10

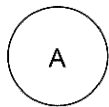
(式中、各 Y^1 は、独立して、N 又は CH であり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は 2 又は 3 であり、



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^a は、式 (I) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式 (I - J) の

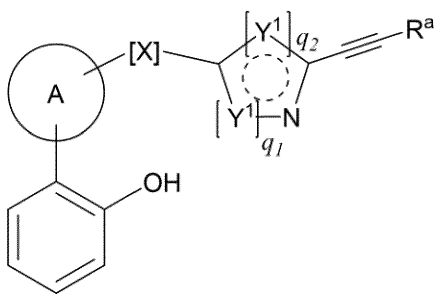
20



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^a は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。

【0321】

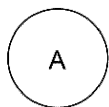
いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I - J 1) :



30

(式中、各 Y^1 は、独立して、N 又は CH であり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は 2 又は 3 であり、

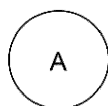
40



、 $[X]$ 、及び R^a は、式 (I) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式 (I - J 1) の

50

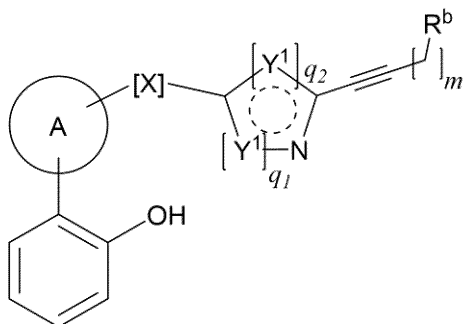


、 $[X]$ 、及び R^a は、式（ I' ）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式（ $I-J1$ ）のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。

【0322】

いくつかの実施形態において、式（ I' ）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（ $I-J2$ ）：

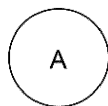
10



($I-J2$)

20

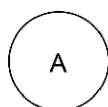
（式中、各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、 m は、1又は2であり、



、 $[X]$ 、及び R^b は、式（ I ）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式（ $I-J2$ ）の

30



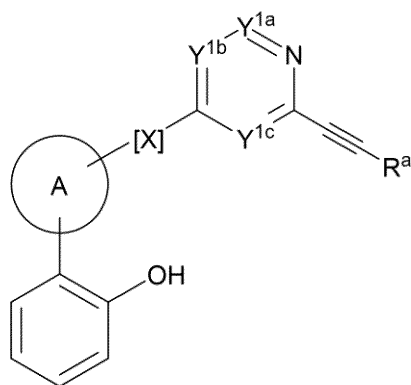
、 $[X]$ 、及び R^1 は、式（ I' ）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式（ $I-J2$ ）のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。

【0323】

いくつかの実施形態において、式（ I' ）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（ $I-J3$ ）：

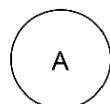
40

50



10

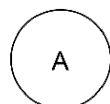
(式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は独立してN又はCHであり、



、 $[X]$ 、及び R^a は、式(I)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

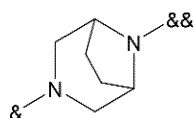
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式(I-J3)の

20

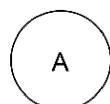


、 $[X]$ 、及び R^a は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式(I-J3)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルである。式(I-J3)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれCHである。式(I-J3)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} はCHであり、 Y^{1b} はNである。式(I-J3)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の少なくとも1つはCHである。式(I-J3)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は

30



であり、式中、&は



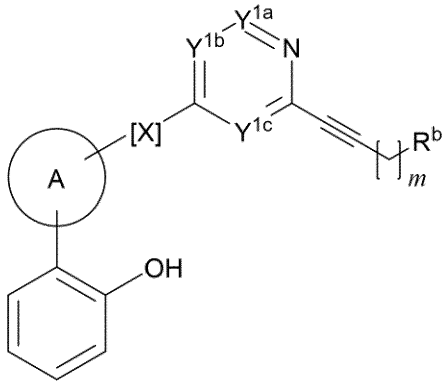
40

との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す。実施形態において、 Y^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれCHである。実施形態において、 Y^{1a} はCHであり、 Y^{1b} はNである。

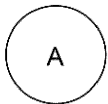
【0324】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(I-J4)：

50

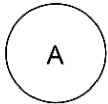


(式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は独立してN又はCHであり、 m は1又は2であり、

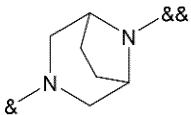


、 $[X]$ 、及び R^b は、式(I)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

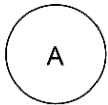
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式(I-J 4)の



、 $[X]$ 、及び R^b は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式(I-J 4)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3~15員ヘテロシクリル又は5~20員ヘテロアリールである。式(I-J 4)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれCHである。式(I-J 4)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} はCHであり、 Y^{1b} はNである。式(I-J 4)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の少なくとも1つはCHである。式(I-J 4)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は



であり、式中、&は



との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す。

【0325】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(I-J 5)：

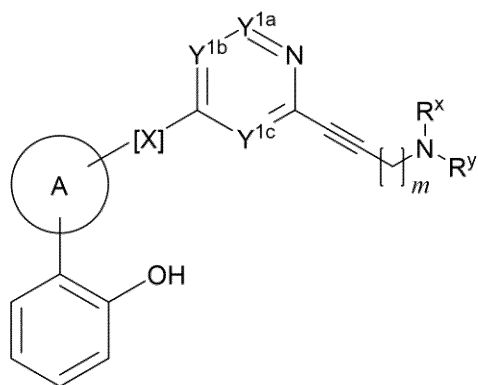
10

20

30

40

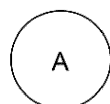
50



10

(I - J 5)

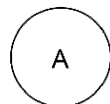
(式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は独立してN又はCHであり、 m は1又は2であり、



、 $[X]$ 、 R^x 、及び R^y は、式(I)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

20

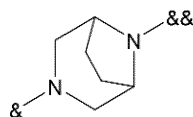
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式(I-J 4)の



、 $[X]$ 、 R^x 、及び R^y は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式

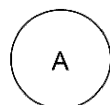
30

(I-J 5)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。式(I-J 5)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 及び Y^{1b} はそれぞれCHである。式(I-J 5)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} はCHであり、 Y^{1b} はNである。式(I-J 5)のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の少なくとも1つはCHである。式(I-J 5)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は



であり、式中、&は

40



との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す。式(I-J 5)のいくつかの実施形態において、 m は1である。式(I-J 5)のいくつかの実施形態において、 m は2である。

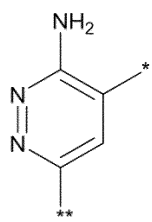
【0326】

式(I-J 5)のいくつかの実施形態において、

50

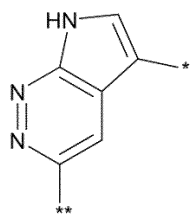
A

は、

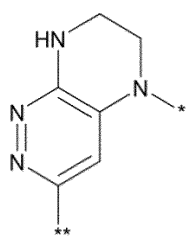


(a) ;

10

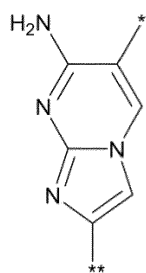


(b) ;



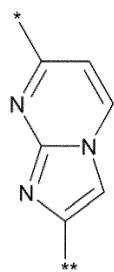
(c) ;

20



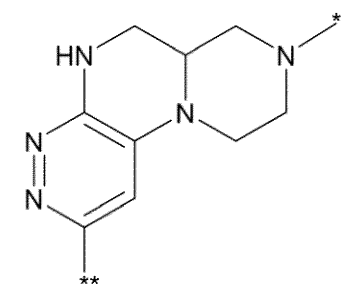
(d) ;

30



(e) ; 及び

40



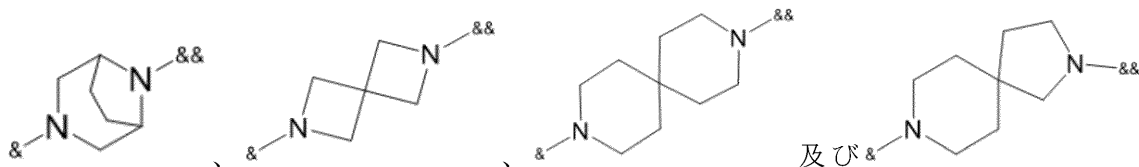
(f)

50

からなる群から選択され、

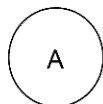
(a) ~ (e) については、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* はフェノールとの結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、

[X] は、存在しないか、又は



10

から選択され、& は、



との結合点を示し、& & は、分子の残りの部分との結合点を示し、

Y^{1a} 、 X^{1b} 及び X^{1c} は、それぞれ独立して、CH 又は N であり、 X_1 、 X_2 及び X_3 の少なくとも 1 つは CH であり、

m は 1 又は 2 であり、

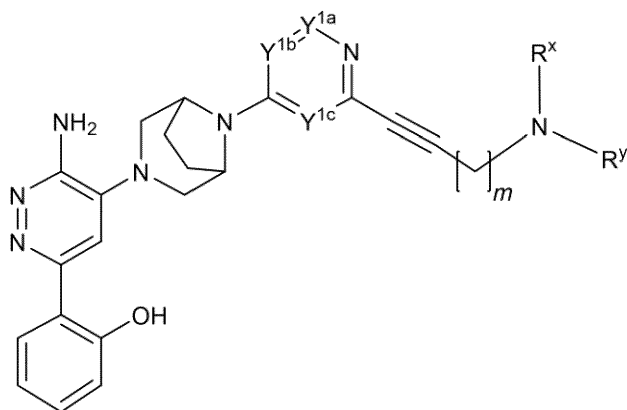
R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素又は 1 個以上のヒドロキシで任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであるか、又は R^x 及び R^y は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、4 ~ 12 員複素環を形成し、4 ~ 10 員複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、1 つ以上の -OH で任意に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル及び -C(O)-N(R^h)(R^i) から選択される少なくとも 1 つの置換基で任意に置換され、 R^h 及び R^i は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim C_4$ アルキルは更に 1 つ以上のヒドロキシで任意に置換されている。

20

【0327】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I-J6) :

30



(I-J6)

40

(式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の各々は独立して N 又は CH であり、m は 1 又は 2 であり、 R^x 及び R^y は、式 (I) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式 (I-J6) の R^x 及び R^y は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式 (I-J6) の化合物のいくつかの実施形態において、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} は、それぞれ独立して、CH 又は N であり、 Y^{1a}

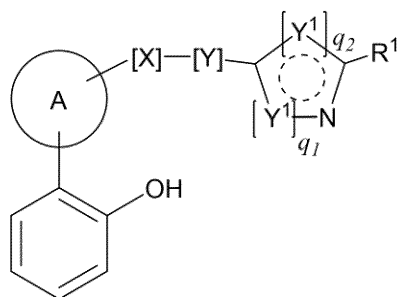
50

、 Y^{1b} 、及び Y^{1c} の少なくとも1つはCHであり、 m は1又は2であり、 R^x 及び R^y は、それぞれ独立して、水素又は1つ以上のヒドロキシで任意に置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであるか、又は R^x 及び R^y は、それぞれが結合しているN原子と一緒にあって、4～12員複素環を形成し、4～10員複素環は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル及び $-C(O)-N(R^i)(R^h)$ から選択される少なくとも1つの置換基で置換基で任意に置換されており、 R^i 及び R^h は、それぞれ独立して、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、当該 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、1つ以上のヒドロキシで更に場合により置換されている。実施形態において、 Y^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれCHである。実施形態において、 Y^{1a} はCHであり、 Y^{1b} はNである。実施形態において、 m は1である。実施形態において、 m は2である。

10

【0328】

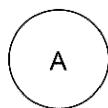
いくつかの実施形態において、式(I')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(I-J7)：



(I-J7)

20

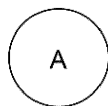
(式中、各 Y^1 は、独立して、N又はCHであり、 q_1 及び q_2 はそれぞれ整数であり、 q_1 と q_2 の和は2又は3であり、



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^1 は、式(I)の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

30

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。別の変形例において、式(I-J7)の

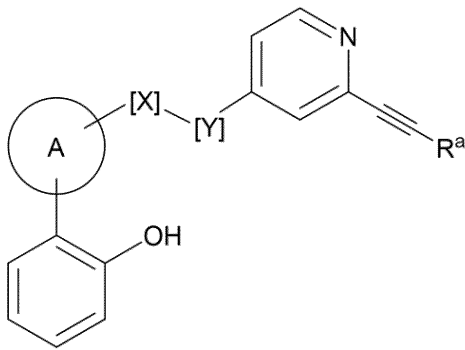


、 $[X]$ 、 $[Y]$ 、及び R^1 は、式(I')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。

40

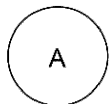
【0329】

いくつかの実施形態において、式(I')の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式(I-K)：



10

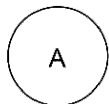
(式中、



、 [X] 、 [Y] 、 及び R^a は、式 (I ') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式 (I - K) の

20



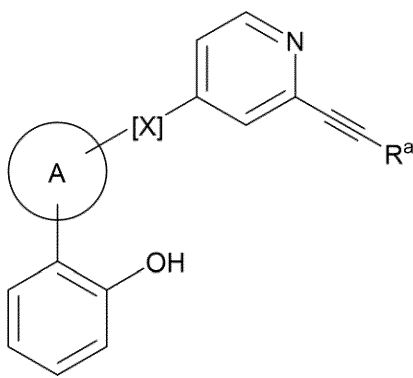
、 [X] 、 [Y] 及び R^a は、式 (I ') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式 (I - K) のいくつかの実施形態において、 [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は5 ~ 20 員ヘテロアリールである。式 (I - K) のいくつかの実施形態において、 [Y] は存在しない。式 (I - J) のいくつかの実施形態において、 [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は5 ~ 20 員ヘテロアリールである。式 (I - J) のいくつかの実施形態において、 [X] は、その各々が独立して、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は5 ~ 20 員ヘテロアリールである。式 (I - J) のいくつかの実施形態において、 [Y] は存在せず、 [X] は、その各々が少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は5 ~ 20 員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 [Y] は存在せず、 [X] は、少なくとも2つの窒素ヘテロ原子を含む3 ~ 15 員ヘテロシクリルである。

30

【 0 3 3 0 】

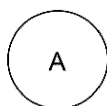
いくつかの実施形態において、式 (I ') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I - K 1) :

40



50

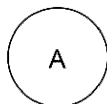
(式中、



、 $[X]$ 、及び R^a は、式(Ⅰ')の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

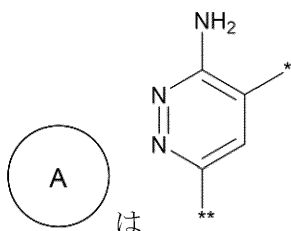
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式(Ⅰ-K1)の

10

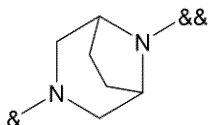


、 $[X]$ 、及び R^a は、式(Ⅰ')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式(Ⅰ-K1)のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。式(Ⅰ-K1)のいくつかの実施形態において、

20

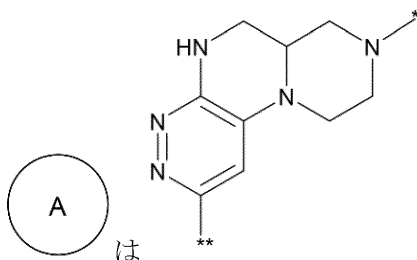


であり、かつ $[X]$ は



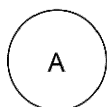
30

であるか、又は



40

であり、かつ $[X]$ 存在せず、*は $[X]$ との結合点を示すか、又は $[X]$ が存在しない場合、*は $[Y]$ との結合点を示し、又は $[X]$ 及び $[Y]$ が存在しない場合、*は $[Z]$ との結合点を示し、**は分子の残りの部分との結合点を示し、&は



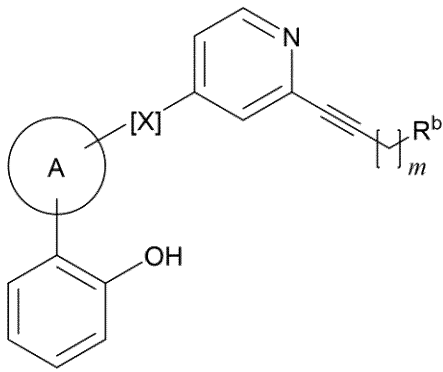
との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示し、 R^a は、 $-CH_2-R^b$ であり、 R^b は、 $-OH$ 、ハロ、 $C_1\sim 2$ アルキル又はシクロプロピルで任意に置換された4～9員複素環であり、各 $C_1\sim 2$ アルキルは、 $-OH$ 又はハロで任意に置換されてい

50

るか、又は R^a は 6 員複素環である。

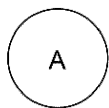
【0331】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I-K2) :



10

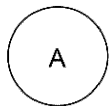
(式中、



20

、[X]、及び R^b は、式 (I') の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式 (I-K2) の

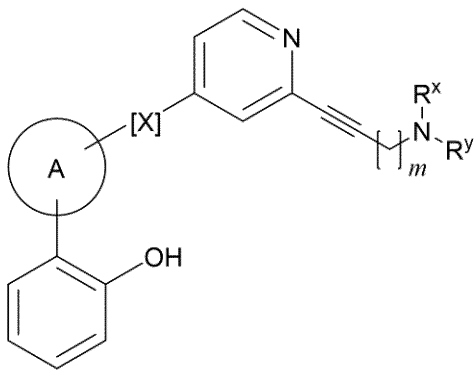


30

、[X]、及び R^b は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式 (I-K2) のいくつかの実施形態において、[X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリールである。

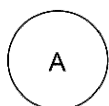
【0332】

いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I-K3) :



40

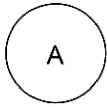
(式中、



50

、 $[X]$ 、 R^x 、及び R^y は、式（Ⅰ）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式（Ⅰ－K 3）の

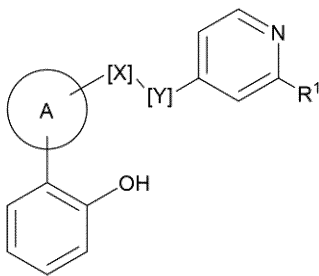


、 R^x 、及び R^y は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式（Ⅰ－K 3）のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。

10

【0333】

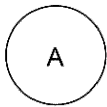
いくつかの実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（Ⅰ－K 4）：



（Ⅰ－K 4）

20

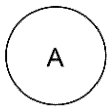
（式中、



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 、及び R^1 は、式（Ⅰ）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

30

のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式（Ⅰ－K 4）の



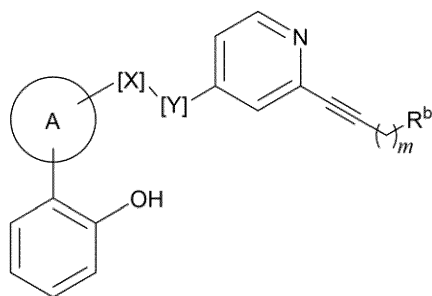
、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^1 は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式（Ⅰ－K 4）のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在しない。式（Ⅰ－K 4）のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。式（Ⅰ－K 4）のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、その各々が独立して、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。式（Ⅰ－K 4）のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、その各々が少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、少なくとも2つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリルである。

40

【0334】

50

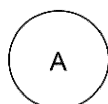
いくつかの実施形態において、式（Ⅰ'）の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式（Ⅰ-K5）：



(Ⅰ-K5)

10

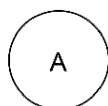
（式中、 m は、1又は2であり、



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 、及び R^b は、式（Ⅰ）の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである）

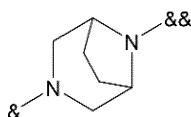
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式（Ⅰ-K5）の

20



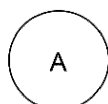
、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^c は、式（Ⅰ'）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在しない。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、その各々が独立して、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、その各々が少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールである。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリルである。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、少なくとも2つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリルである。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は

30



40

であり、式中、&は



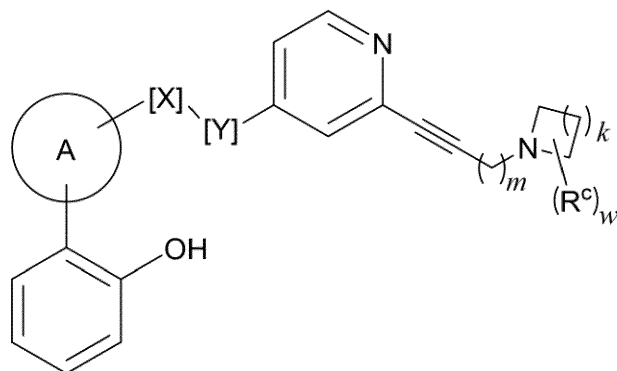
との結合点を示し、&&は分子の残りの部分との結合点を示す。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 R^b は、1つ以上の R^c で任意に置換された少なくとも1つのNを含む単環式ヘテロシクリルである。式（Ⅰ-K5）のいくつかの実施形態において、 R

50

R^b は、1つ以上の R^c で任意に置換された少なくとも1つのNを含む多環ヘテロシクリルである。式 (I-K5) のいくつかの実施形態において、 R^b は、1つ以上の R^c で任意に置換された少なくとも1つのNを含む縮合多環ヘテロシクリルである。式 (I-K5) のいくつかの実施形態において、 R^b は、1つ以上の R^c で任意に置換された少なくとも1つのNを含むスピロ環式多環式ヘテロシクリルである。

【0335】

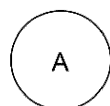
いくつかの実施形態において、式 (I') の化合物が本明細書で提供され、化合物は、式 (I-K6) :



10

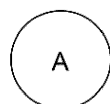
(式中、 m は1又は2であり、 k は1～4の整数であり、 w は0～12の整数であり、

20



、 $[X]$ 、 $[Y]$ 及び R^c は式 (I) の化合物について上記又は本明細書の他の箇所で定義される通りである)

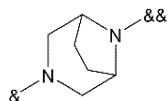
のもの、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である。別の変形例において、式 (I-K6) の



30

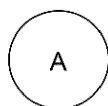
、 $[X]$ 、 $[Y]$ 、及び R^c は、式 (I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される通りである。式 (I-K6) のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在しない。式 (I-K6) のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルである。式 (I-K6) のいくつかの実施形態において、 $[X]$ は、その各々が独立して、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルである。式 (I-K6) のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、その各々が少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルである。式 (I-K6) のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、少なくとも1つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリルである。式 (I-K6) のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は、少なくとも2つの窒素ヘテロ原子を含む3～15員ヘテロシクリルである。式 (I-K6) のいくつかの実施形態において、 $[Y]$ は存在せず、 $[X]$ は

40



であり、式中、& は

50

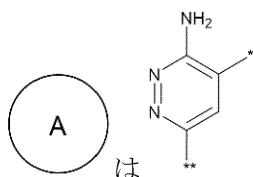


との結合点を示し、& & は分子の残りの部分との結合点を示す。いくつかの実施形態において、w は 0 である。いくつかの実施形態において、w は 1 である。いくつかの実施形態において、w は 2 である。いくつかの実施形態において、w は 3 である。いくつかの実施形態において、w は、1 ~ 12、1 ~ 10、1 ~ 8、1 ~ 6、又は 1 ~ 4 の整数である。いくつかの実施形態において、k は 4 である。いくつかの実施形態において、k は 3 である。いくつかの実施形態において、k は 2 である。いくつかの実施形態において、k は 1 である。いくつかの実施形態において、k は 4 であり、w は 0 ~ 3 の整数である。いくつかの実施形態において、k は 4 であり、m は 1 であり、w は 0 ~ 3 の整数である。

10

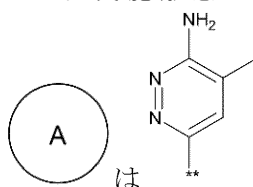
【0336】

実施形態において、式 (I') 若しくは (I) の化合物、又はその任意の適用可能な部分式、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が提供され、



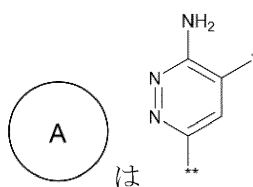
20

であり、[Z] は、少なくとも 1 つの窒素ヘテロ原子を含む 5 ~ 20 員ヘテロアリアルである。実施形態において、



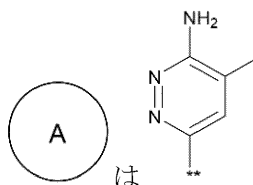
30

であり、[Z] は、ピリジニルである。実施形態において、



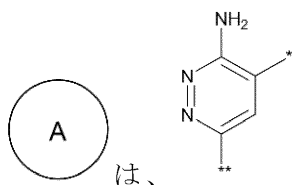
であり、[Z] は、ピリジニルであり、[X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリルである。実施形態において、

40



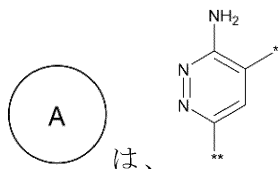
であり、[Z] がピリジニルであり、[X] は、5 ~ 20 員ヘテロアリアルである。実施形態において、

50



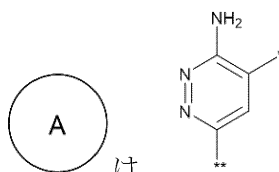
は、

であり、[Z] は、ピリジニルであり、[X] は、少なくとも 1 つの窒素ヘテロ原子を含む 3 ～ 15 員ヘテロシクリルである。実施形態において、



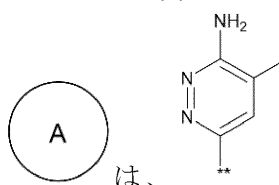
は、

であり、[Z] は、ピリジニルであり、[X] は、少なくとも 2 つの窒素ヘテロ原子を含む 3 ～ 15 員ヘテロシクリルである。実施形態において、



は、

であり、[Z] は、ピリジニルであり、[X] は、少なくとも 1 つの窒素ヘテロ原子を含む 5 ～ 20 員ヘテロアリールである。実施形態において、

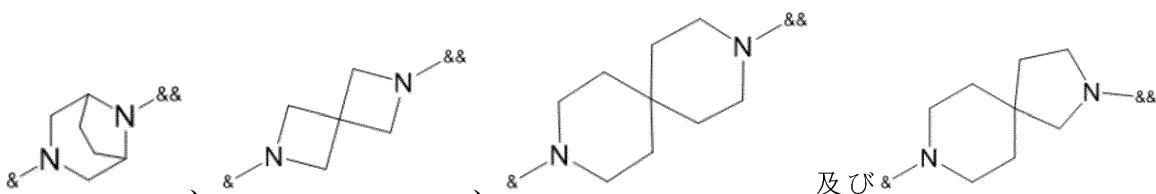


は、

であり、[Z] は、ピリジニルであり、[X] は、少なくとも 2 つの窒素ヘテロ原子を含む 5 ～ 20 員ヘテロアリールである。

【0337】

式 (I')、(I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは (IV'-N5) の化合物のいくつかの実施形態において、[X] は、存在しないか、又は



から選択され、式中、& は、

10

20

30

40

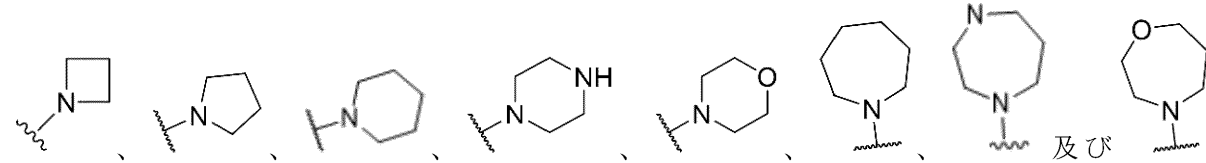
50

A

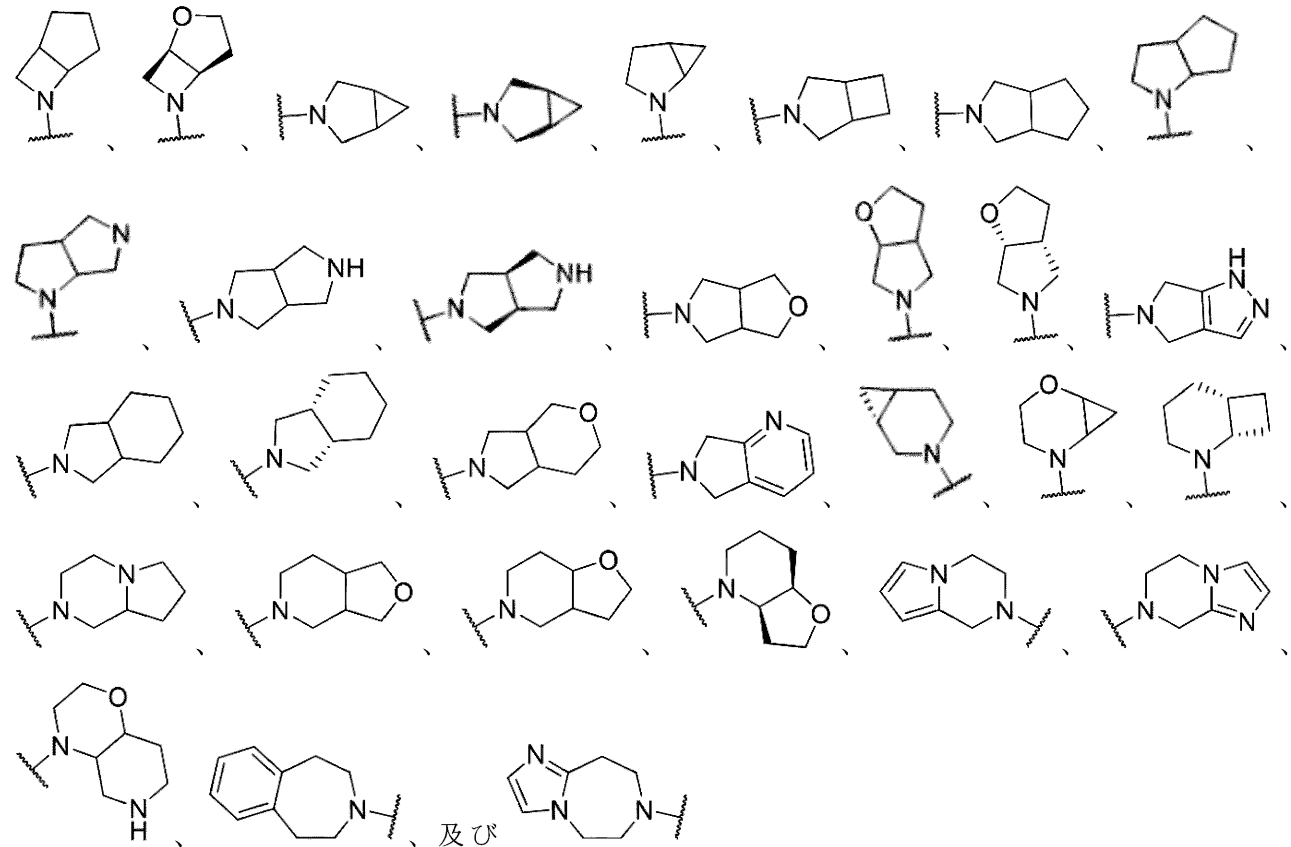
との結合点を示し、& & は、分子の残りの部分との結合点を示す。

【0338】

式 (I')、(I)、(I-J)、(I-K) の化合物及びその任意の適用可能な部分式のいくつかの実施形態において、 R^b は単環式複素環である。いくつかの実施形態において、単環式複素環は、



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^b は、縮合二環式複素環である。実施形態において、縮合二環式複素環は、



からなる群から選択される。実施形態において、 R^b は、架橋複素環である。実施形態において、架橋複素環は、

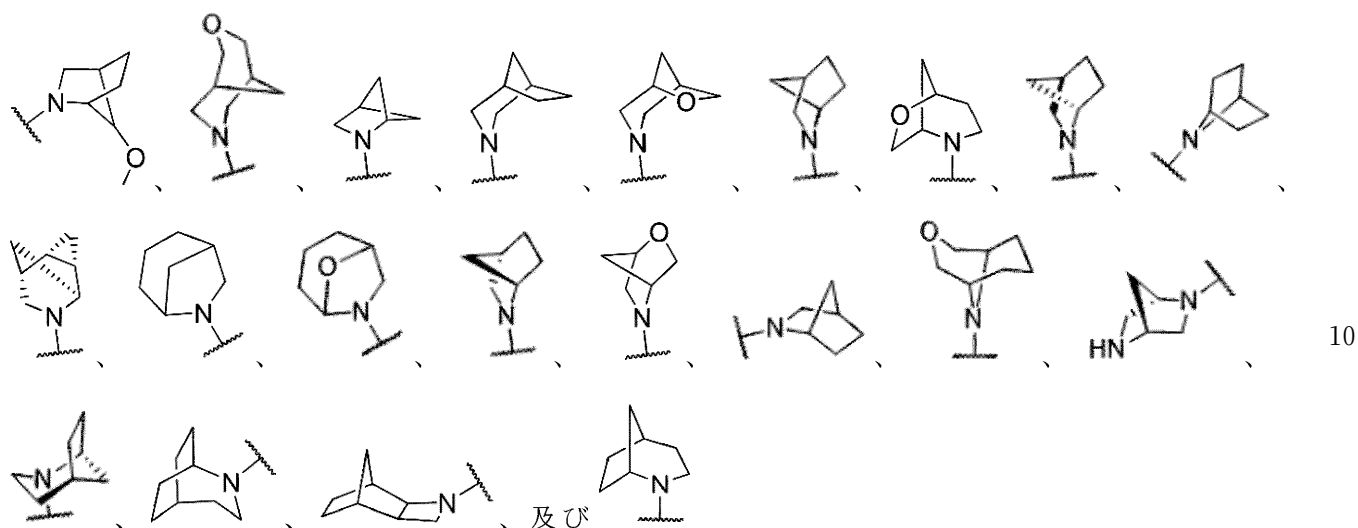
10

20

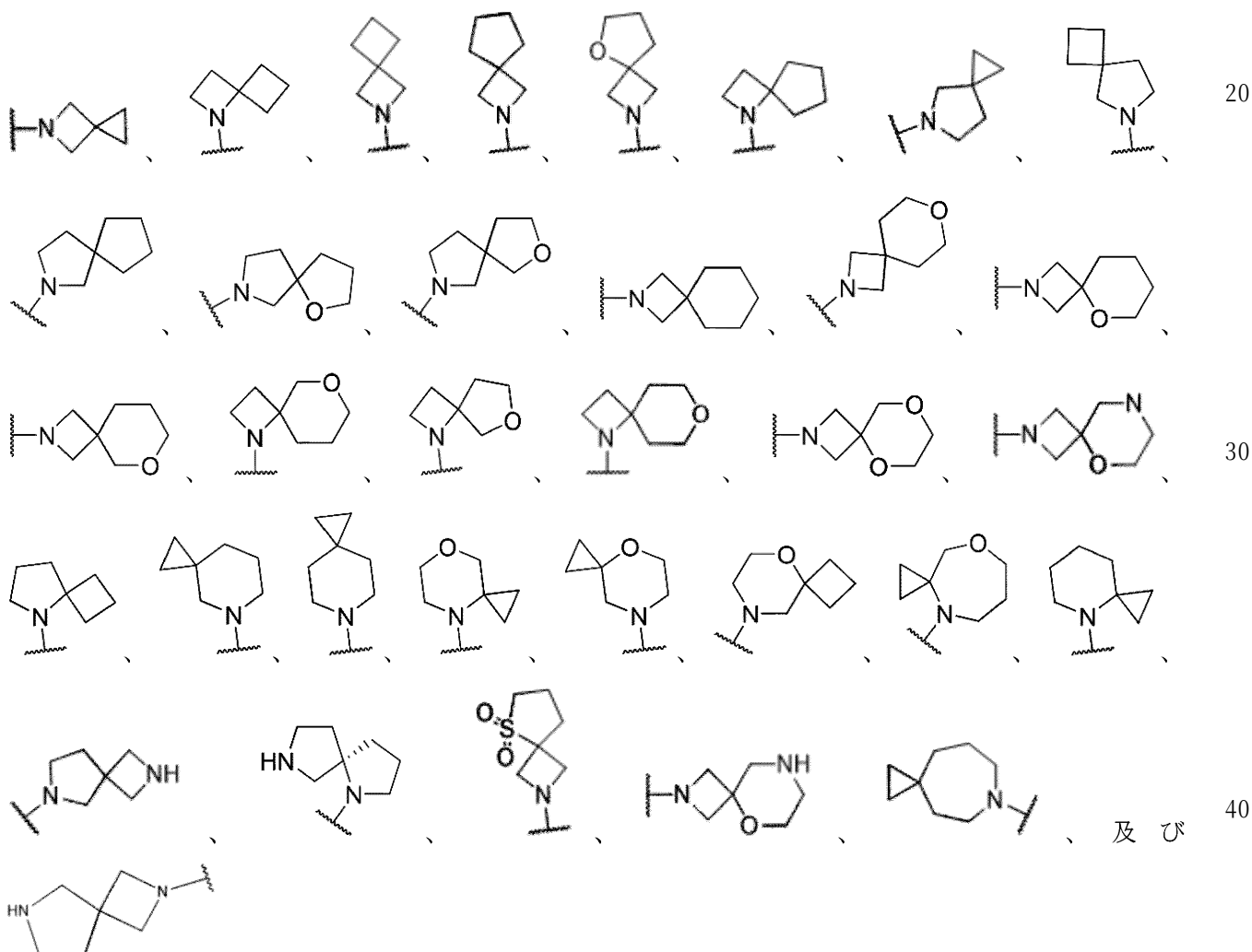
30

40

50



からなる群から選択される。実施形態において、 R^b は、スピロ複素環である。実施形態において、スピロ複素環は、

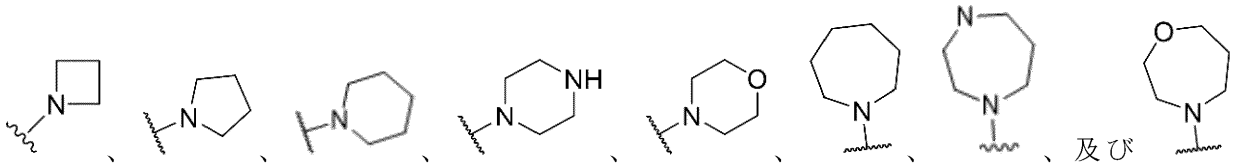


からなる群から選択される。

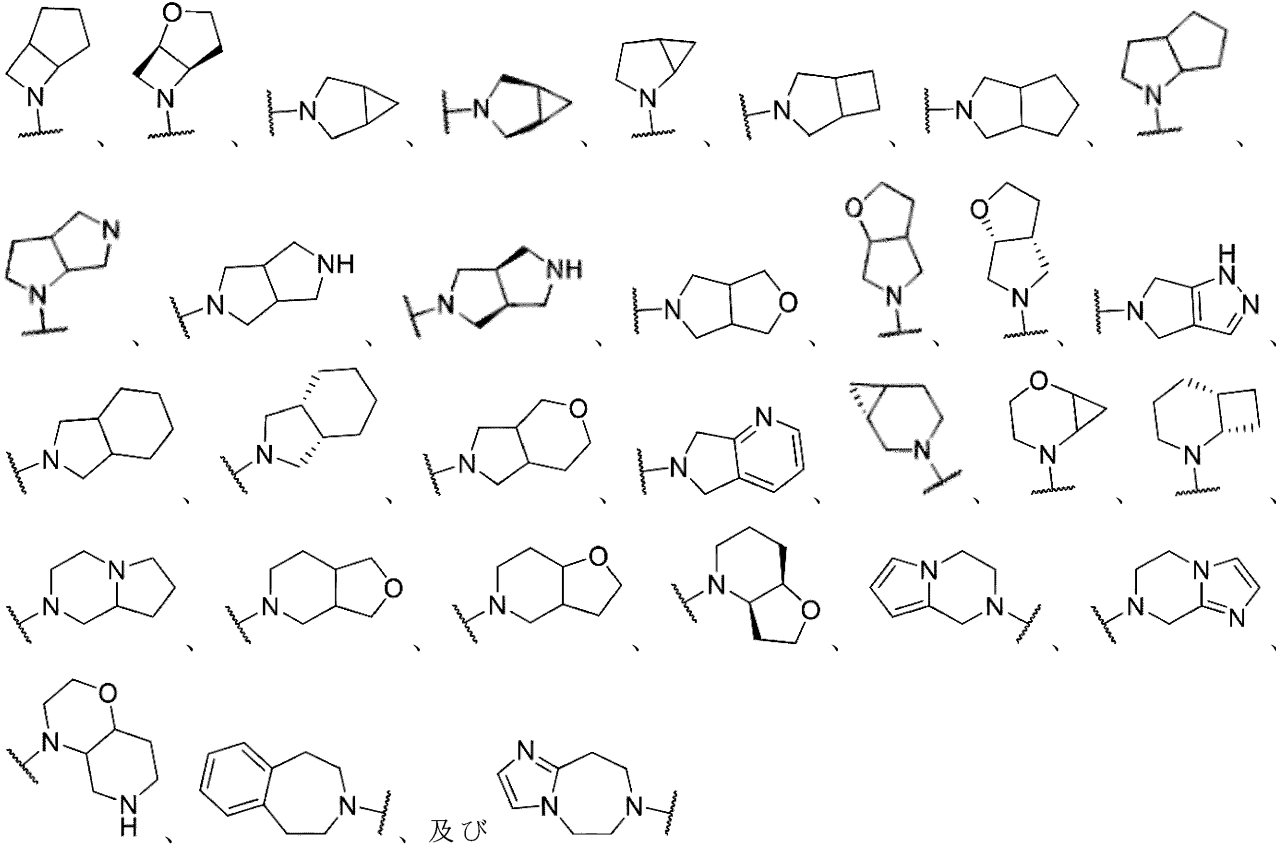
【 0 3 3 9 】

式 (I')、(I)、(I-J)、(I-K) の化合物及びその任意の適用可能な部分式のいくつかの実施形態において、R^a は単環式複素環である。いくつかの実施形態にお

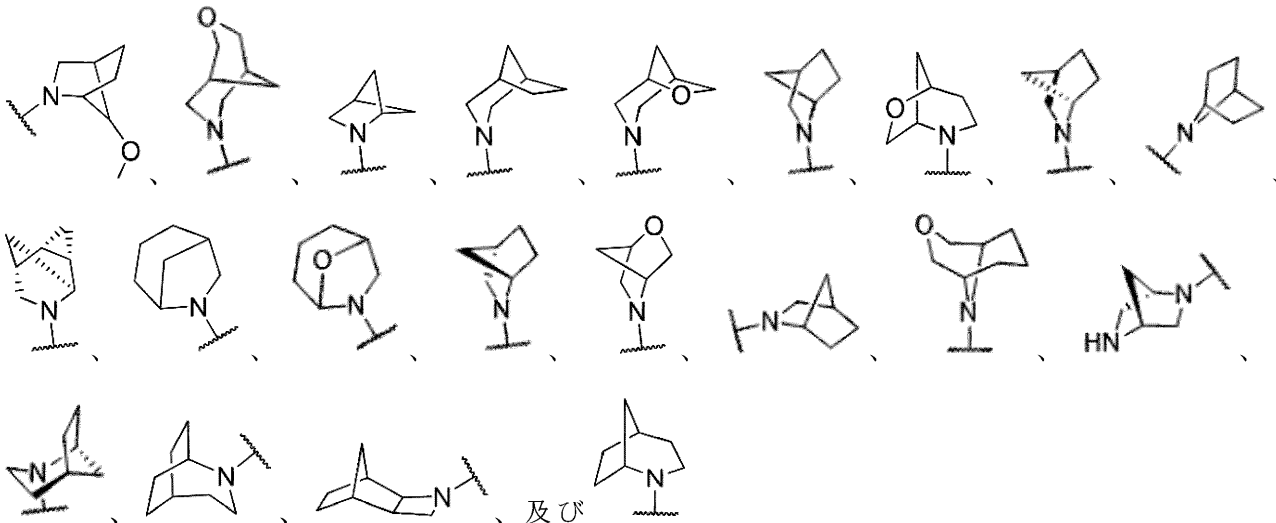
いて、単環式複素環は、



からなる群から選択される。いくつかの実施形態において、 R^a は、縮合二環式複素環である。実施形態において、縮合二環式複素環は、



からなる群から選択される。実施形態において、 R^a は、架橋複素環である。実施形態において、架橋複素環は、



10

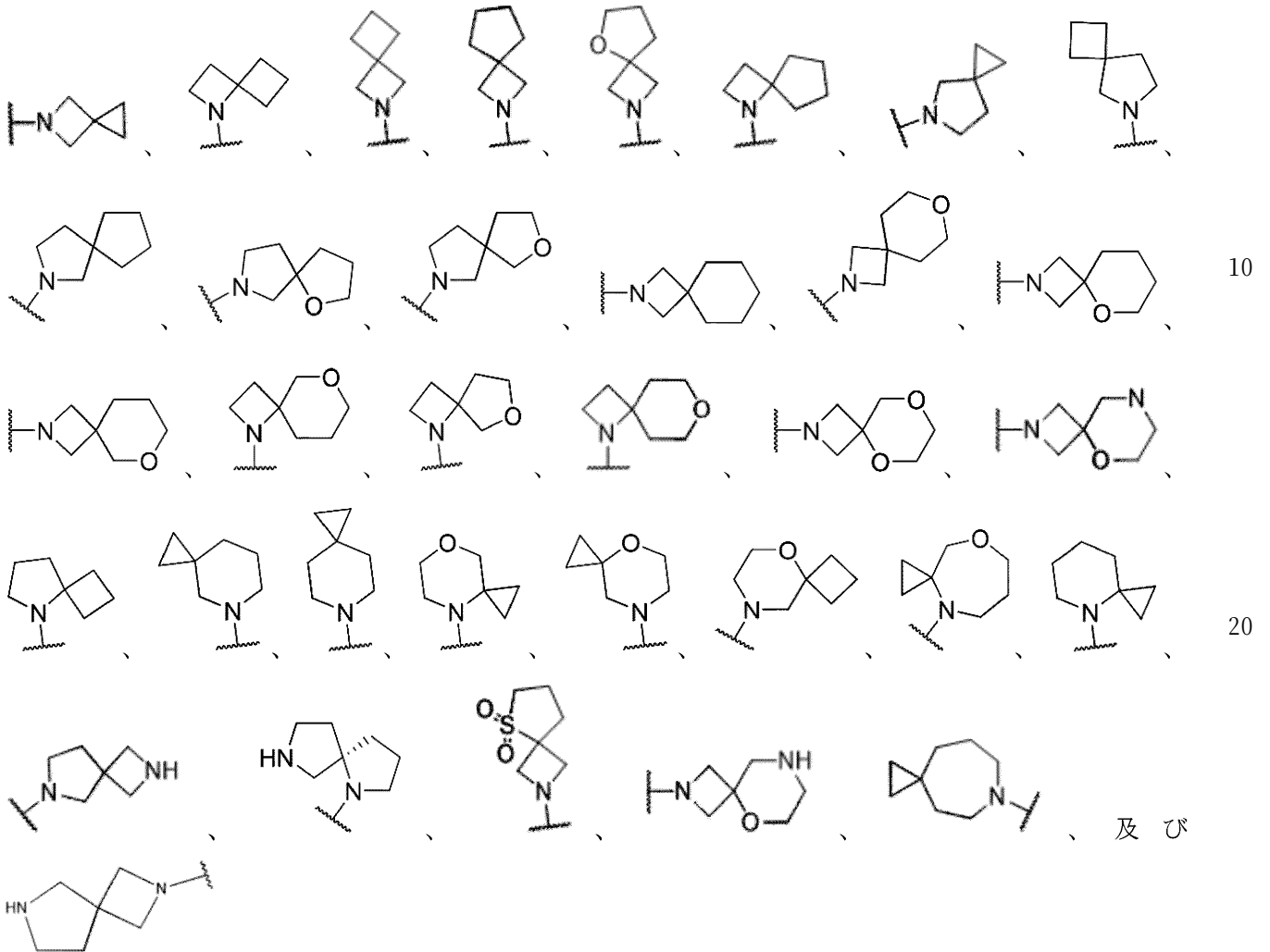
20

30

40

50

からなる群から選択される。実施形態において、 R^a は、スピロ複素環である。実施形態において、スピロ複素環は、



からなる群から選択される。

【0340】

実施形態において、本開示は、式(I)、(I')、(II)若しくは(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩に関し、該化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩は、表1の化合物からなる群から選択される。

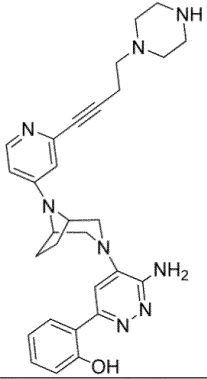
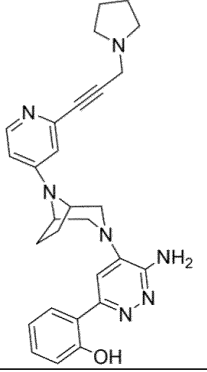
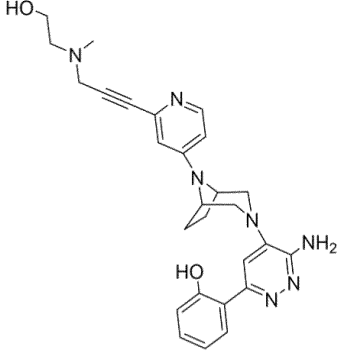
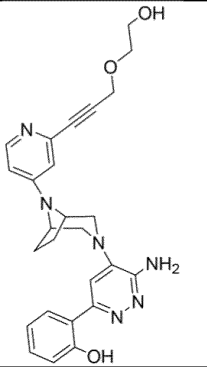
【0341】

30

40

50

【表 1】

番号	構造	名称
1		2-（6-アミノ-5-（8-（2-（4-（ピペラジン-1-イル）ブタ-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール
2		2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（ピロリジン-1-イル）プロパ-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール
3		2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（（2-ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）プロパ-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール
4		2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（2-ヒドロキシエトキシ）プロパ-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール

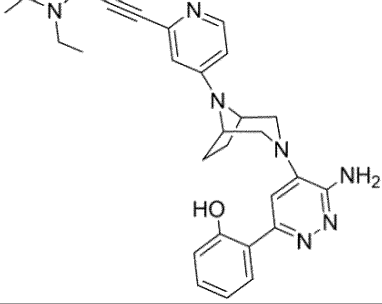
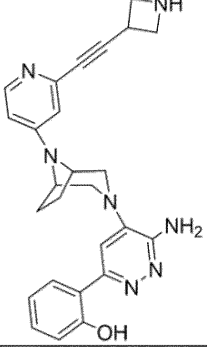
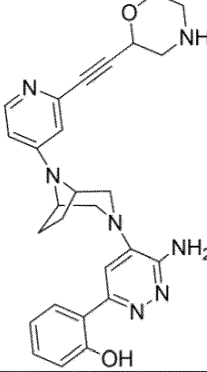
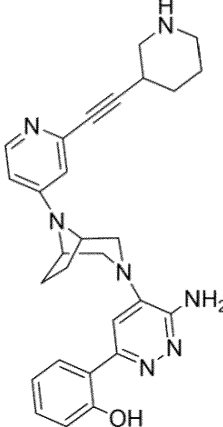
10

20

30

40

50

5		2- (6-アミノ-5- (8- (2- (3- (ジエチルアミノ) プロパ-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール
6		2- (6-アミノ-5- (8- (2- (アゼチジン-3-イルエチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール
7		2- (6-アミノ-5- (8- (2- (モルホリン-2-イルエチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール
8		2- (6-アミノ-5- (8- (2- (ピペリジン-3-イルエチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール

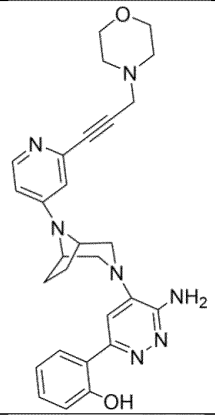
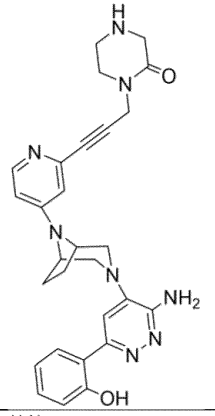
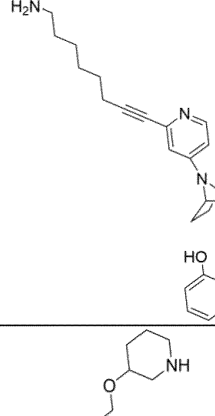
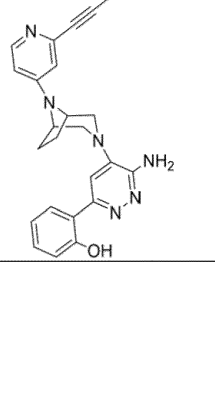
10

20

30

40

50

9		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - モルホリノプロパ - 1 - イ - シン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール
10		1 - (3 - (4 - (3 - (3 - アミ - ノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニ - ル) ピリダジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパ - 2 - イシン - 1 - イル) ピペラジン - 2 - オン
11		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (8 - アミノオクタ - 1 - イ - ン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジ - ン - 3 - イル) フェノール
12		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (ピペリジン - 3 - イルオ - キシ) プロパ - 1 - イシン - 1 - イ - ル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オ - クタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール

10

20

30

40

50

1 3		2-((6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピペリジン-2-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
1 4		2-((6-アミノ-5-(8-(2-(ピロリジン-2-イルエチル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
1 5		2-((6-アミノ-5-(8-(2-(3-(3-アミノピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
1 6		2-((6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピロリジン-2-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

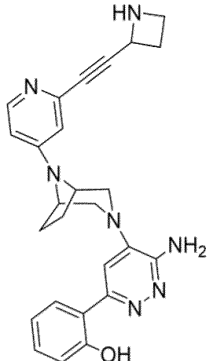
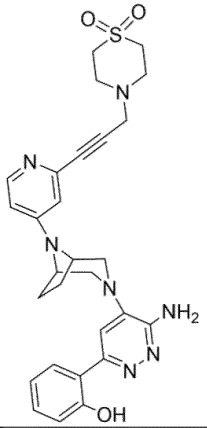
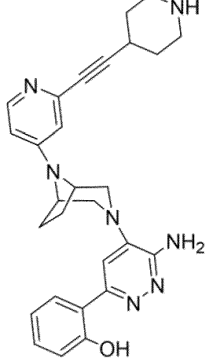
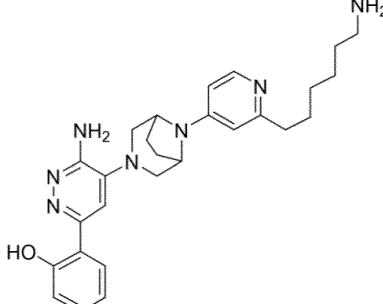
10

20

30

40

50

17		2-((6-アミノ-5-(8-((2-((アゼチジン-2-イルエチニル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
18		4-((3-((4-((3-((3-アミノ-6-((2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イン-1-イル)チオモルホリン1, 1-ジオキシド
19		2-((6-アミノ-5-(8-((2-((ピペリジン-4-イルエチニル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
20		2-((6-アミノ-5-(8-((2-((6-アミノヘキシル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

10

20

30

40

50

2 1		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール
2 2		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール
2 3		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((R) - 3 - アミノブター 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール
2 4		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - アミノプロパー 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール

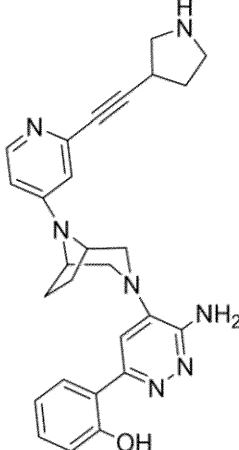
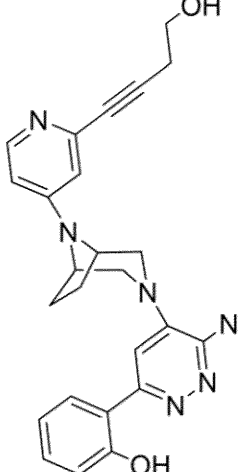
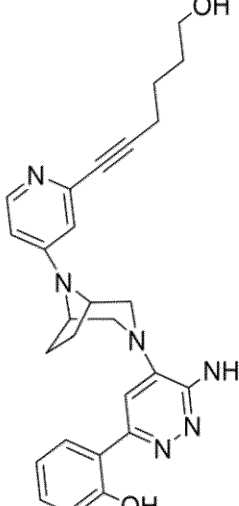
10

20

30

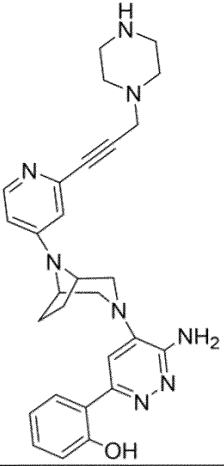
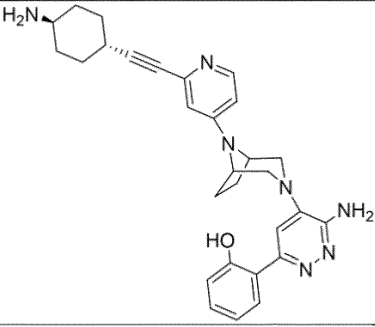
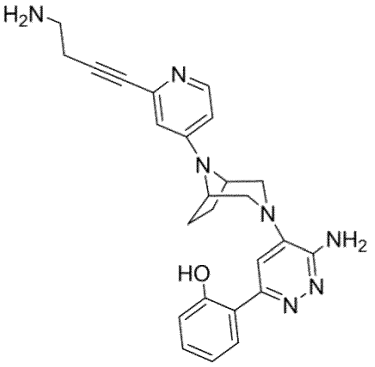
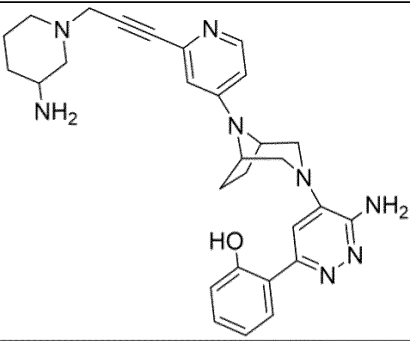
40

50

2 5		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (ピロリジン - 3 - イルエチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール	10
2 6		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (4 - ヒドロキシブター - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール	20
2 7		2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (6 - ヒドロキシヘキサー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール	30

40

50

28		2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピペラジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
29		2-(6-アミノ-5-(8-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)エチニル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
30		2-(6-アミノ-5-(8-(2-(4-アミノブター-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール
31		2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(3-アミノピペリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

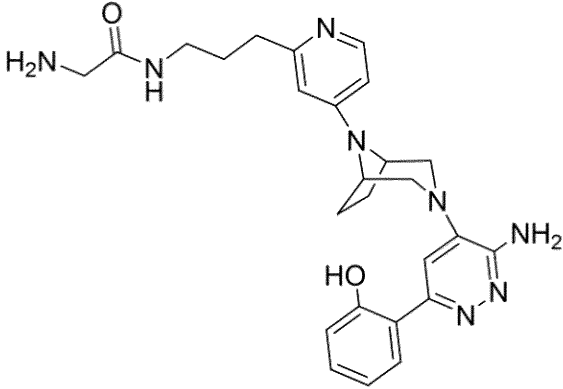
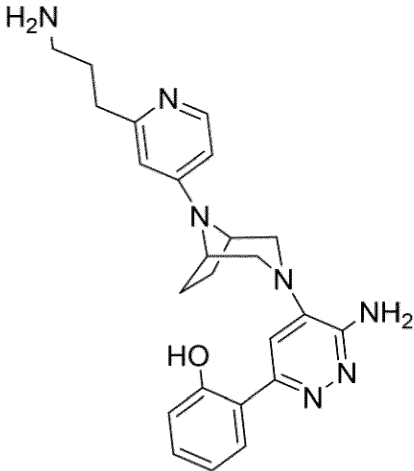
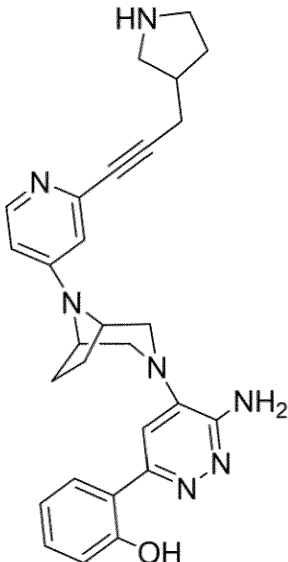
10

20

30

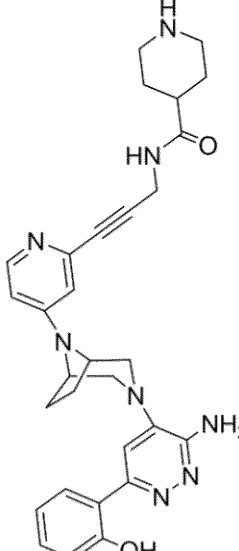
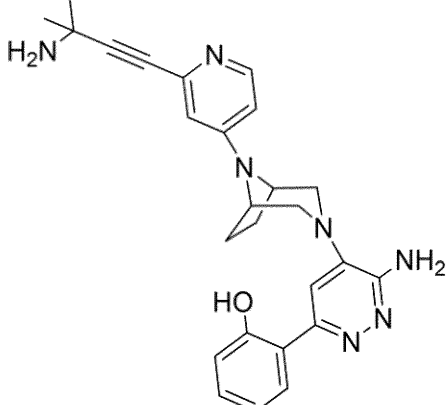
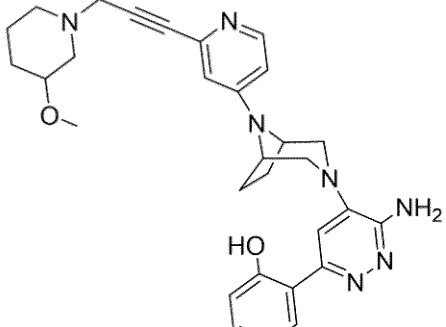
40

50

3 2		2-アミノ-N-(3-(4-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)アセトアミド	10
3 3		2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-アミノプロピル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	20
3 4		2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピロリジン-3-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール	30

40

50

3 5		N-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕ピペリジン-4-カルボキサミド	10
3 6		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-(3-アミノ-3-メチルブタ-1-イニル)-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	20
3 7		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-メトキシ-1-ピペリジル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	30

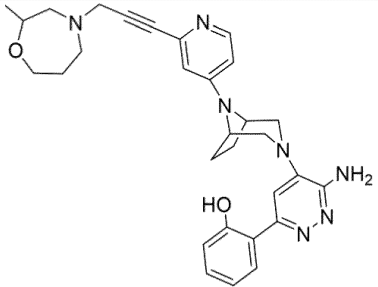
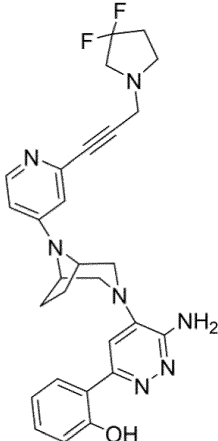
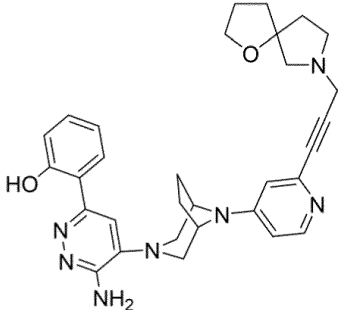
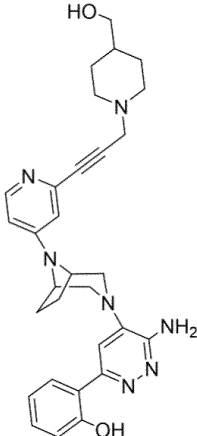
3 8		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔4-シクロプロピルピペラジン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
3 9		2-〔5-〔8-〔2-〔3-〔1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロイソインドール-2-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕-6-アミノ-ピリダジン-3-イル〕フェノール
4 0		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-メチルピペラジン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
4 1		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔2-(メトキシメチル)-1-ピペリジル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

10

20

30

40

4 2		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(2-メチル-1,4-オキサゼパン-4-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
4 3		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
4 4		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(1-オキサ-7-アザスピロ〔4.4〕ノナン-7-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
4 5		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル〕プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

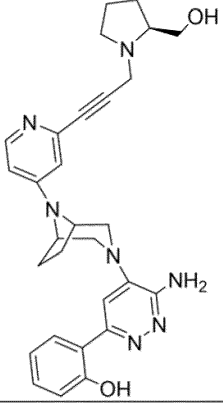
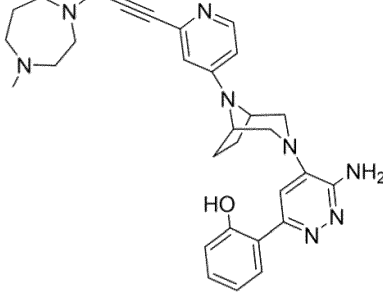
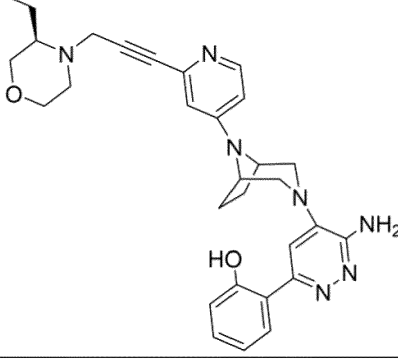
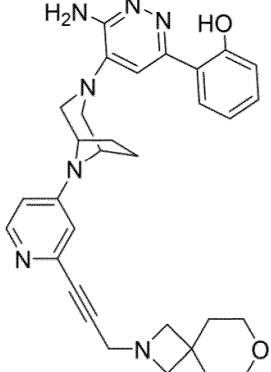
10

20

30

40

50

4 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
4 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-メチル-1,4-ジアゼパシン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
4 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(3R)-3-エチルモルホリン-4-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
4 9		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

10

20

30

40

50

5 0		1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパ-2-イニル〕ペペリジン-3-オール
5 1		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(1,1-ジオキソチオラン-3-イル)-メチル-アミノ〕プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
5 2		1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパ-2-イニル〕ピロリジン-3-オール
5 3		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ〔1,2-a〕ピラジン-7-イル)プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

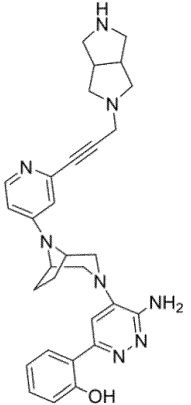
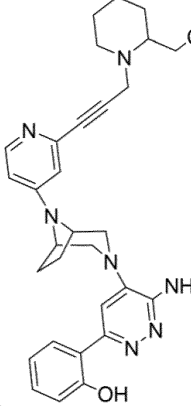
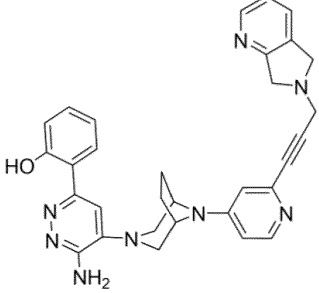
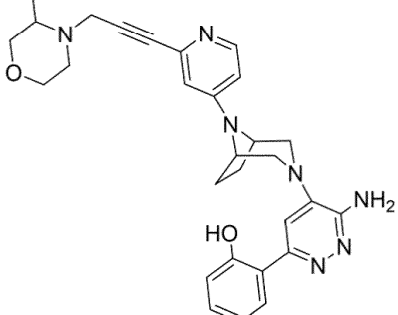
10

20

30

40

50

5 4		2-[5-[8-[2-[3-(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]ピロール-5-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノピリダジン-3-イル]フェノール
5 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[2-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
5 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
5 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルモルホリン-4-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

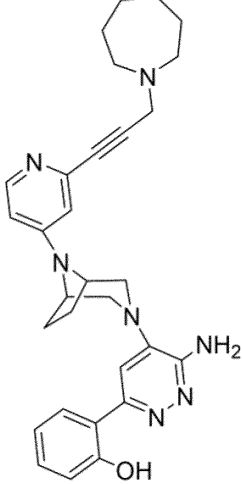
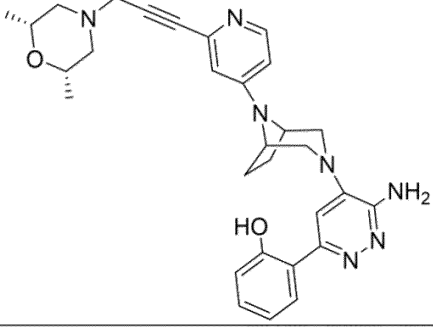
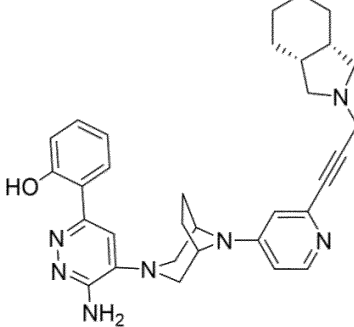
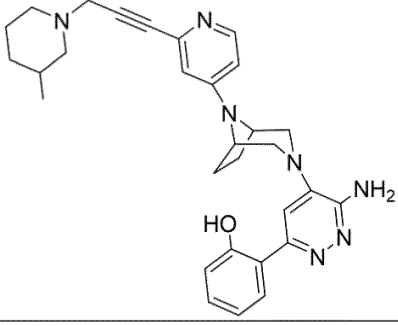
10

20

30

40

50

5 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(アゼパン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
5 9		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
6 0		2-[5-[8-[2-[3-[(3aS,7aR)-1,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロイソインドール-2-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール
6 1		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチル-1-ピペリジル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

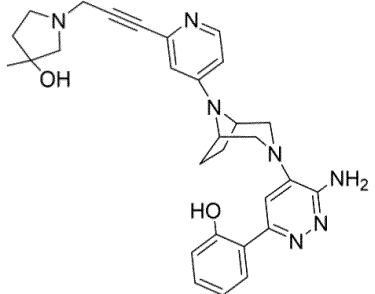
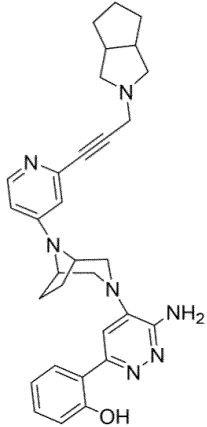
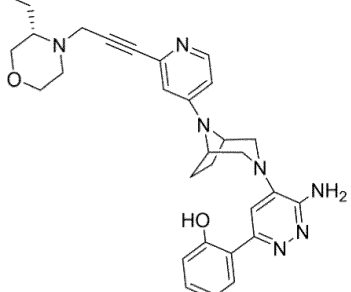
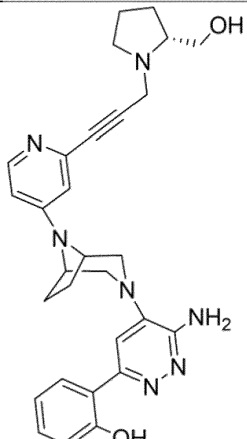
10

20

30

40

50

6 2		1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパ-2-イニル〕-3-メチル-ピロリジン-3-オール
6 3		2-〔5-〔8-〔2-〔3-(3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ〔c〕ピロール-2-イル)プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕-6-アミノ-ピリダジン-3-イル〕フェノール
6 4		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(3S)-3-エチルモルホリン-4-イル〕プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
6 5		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル〕プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

10

20

30

40

50

6 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
6 7		2-[5-[8-[2-[3-(3,4,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノピリダジン-3-イル]フェノール
6 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；
6 9		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

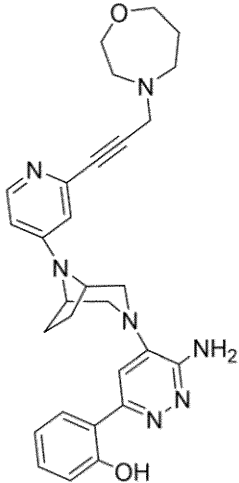
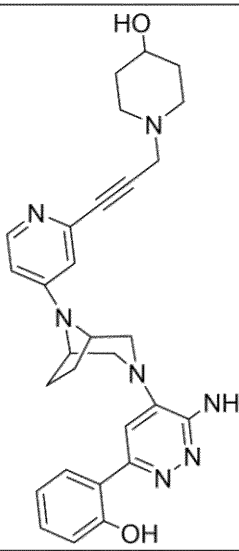
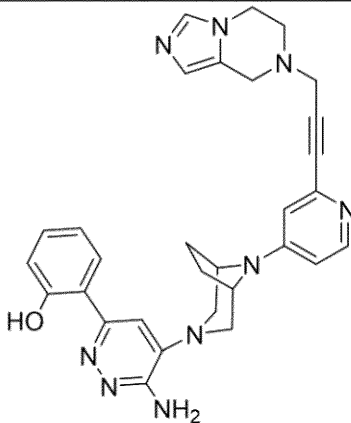
10

20

30

40

50

7 0		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1,4-オキサゼパン-4-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
7 1		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]ピペリジン-4-オール
7 2		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6,8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a]ピラジン-7-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

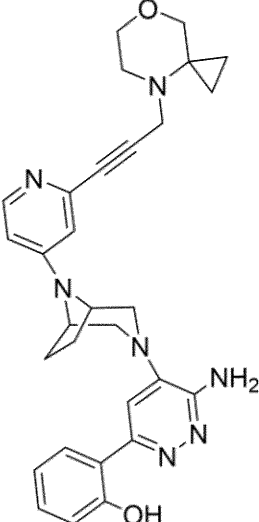
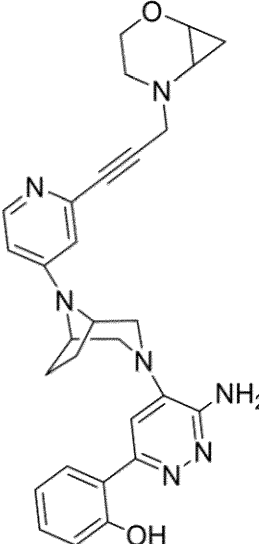
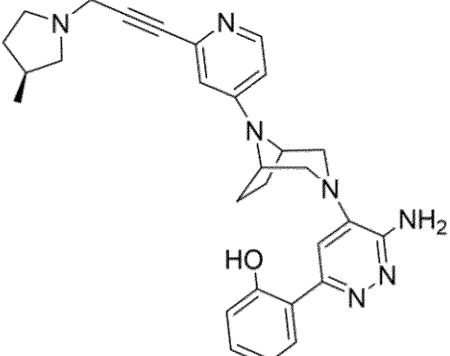
10

20

30

40

50

7 3		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
7 4		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
7 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

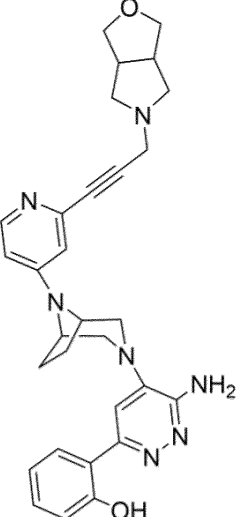
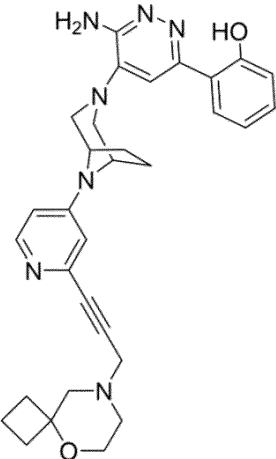
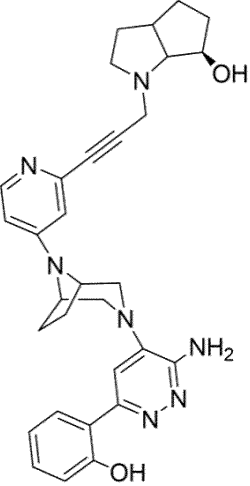
10

20

30

40

50

7 6		2-[5-[8-[2-[3-(1,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピロール-5-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジシ-3-イル]フェノール
7 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジシ-3-イル]フェノール
7 8		(6R)-1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジシ-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-3,3a,4,5,6,6a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]ピロール-6-オール

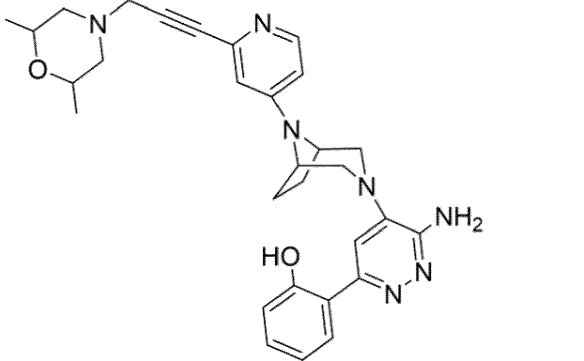
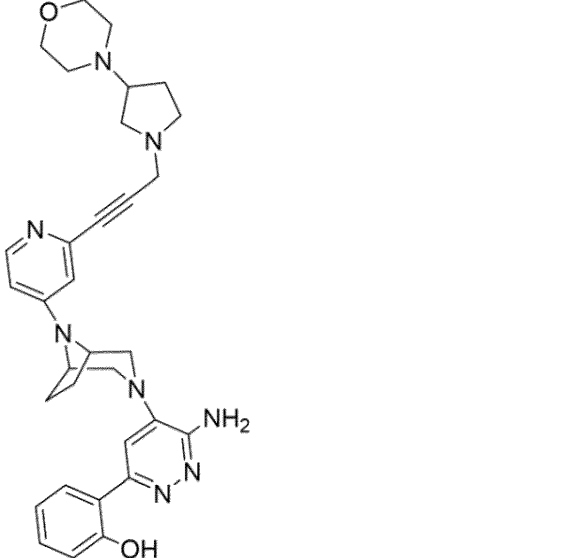
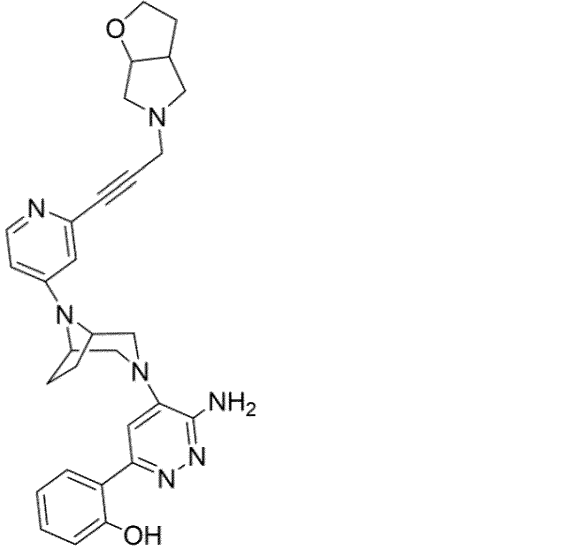
10

20

30

40

50

7 9		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
8 0		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-モルホリノピロリジン-1-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
8 1		2-〔5-〔8-〔2-〔3-(2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロフロ〔2,3-c〕ピロール-5-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕-6-アミノ-ピリダジン-3-イル〕フェノール

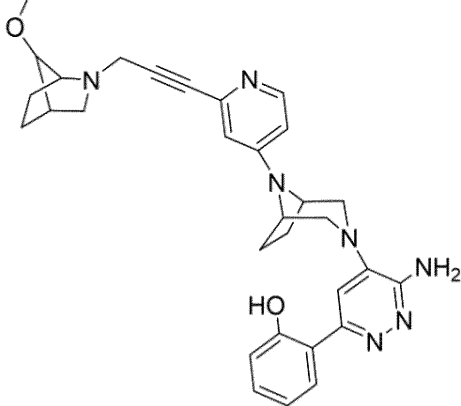
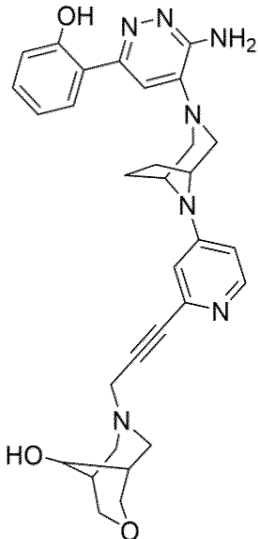
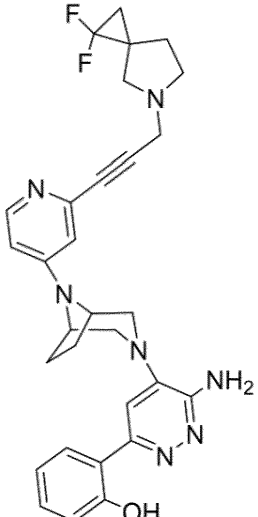
10

20

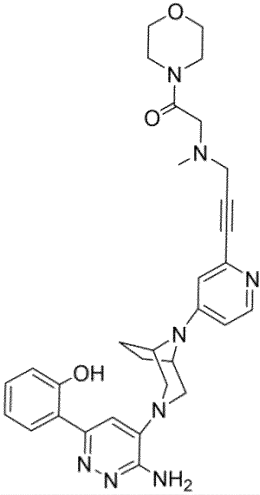
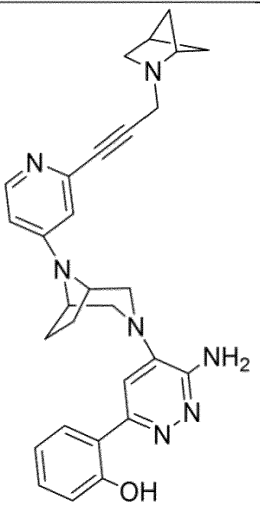
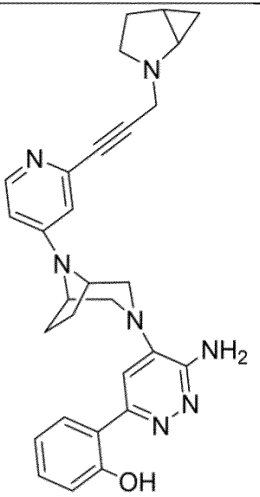
30

40

50

8 2		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-メトキシ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	10
8 3		7-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オール	20
8 4		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2,2-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	30

40

8 5		2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル-メチル-アミノ]-1-モルホリノ-エタノン
8 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
8 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

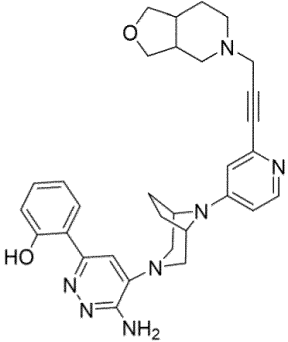
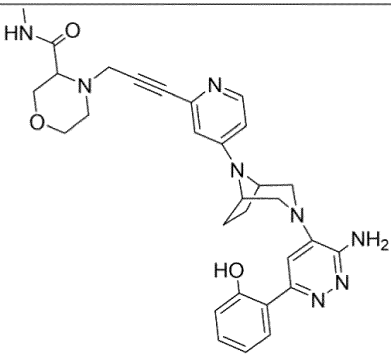
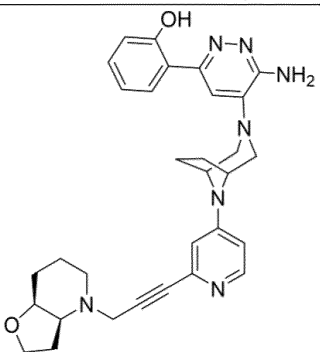
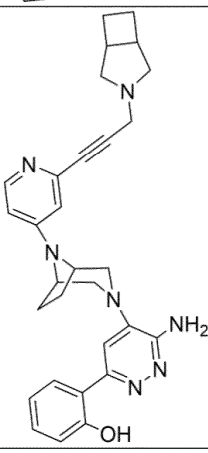
10

20

30

40

50

8 8		2-[5-[8-[2-[3-(3,3a,4,6,7,7a-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)プロパー1-イニル]-4-ビリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール
8 9		4-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ビリジル]プロパー2-イニル]-N-メチル-モルホリン-3-カルボキサミド
9 0		2-[5-[8-[2-[3-[(3aS,7aS)-3,3a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-フロ[3,2-b]ピリジン-4-イル]プロパー1-イニル]-4-ビリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール
9 1		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イル)プロパー1-イニル]-4-ビリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

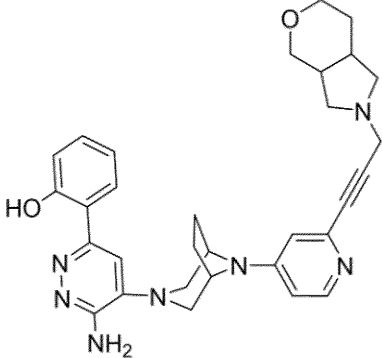
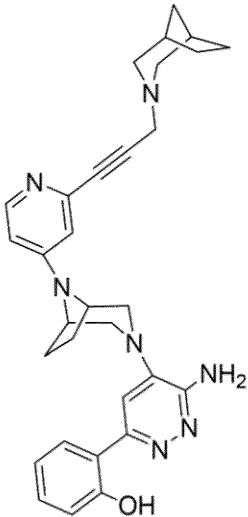
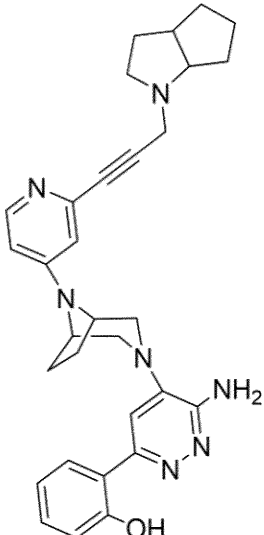
10

20

30

40

50

9 2		2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3 , 3 a , 4 , 6 , 7 , 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラノ [3 , 4 - c] ピロール - 2 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール
9 3		2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール
9 4		2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3 , 3 a , 4 , 5 , 6 , 6 a - ヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [b] ピロール - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール

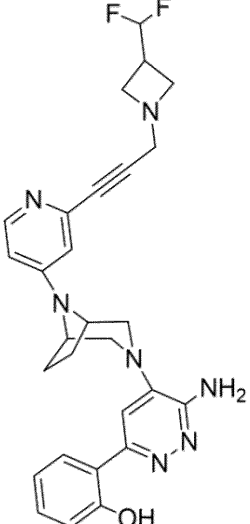
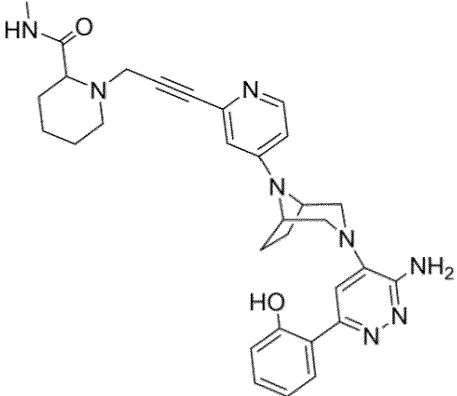
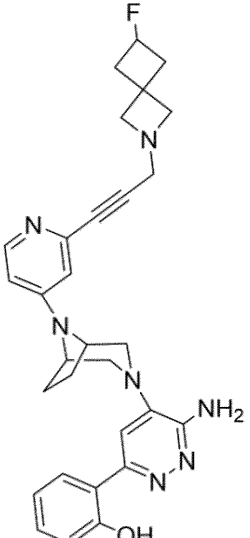
10

20

30

40

50

9 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
9 6		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-N-メチル-ピペリジン-2-カルボキサミド
9 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-フルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

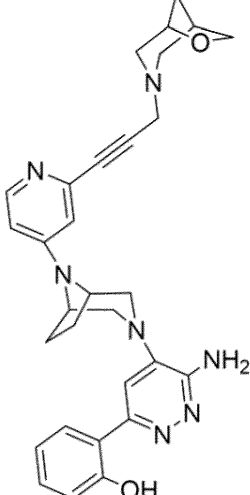
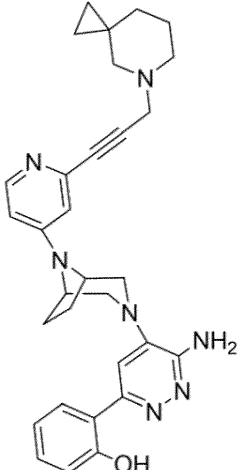
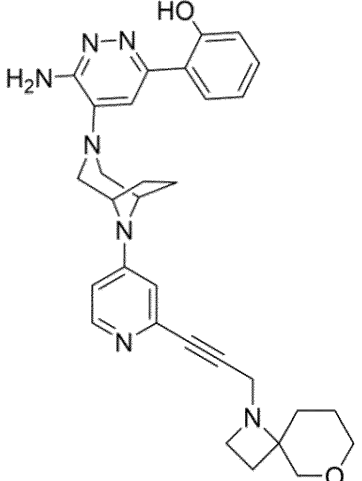
10

20

30

40

50

9 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
9 9		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 0 0		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(8-オキサ-1-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

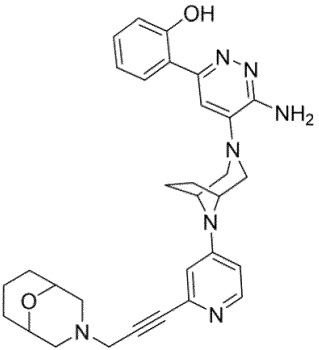
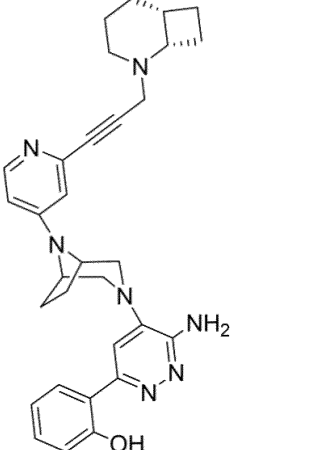
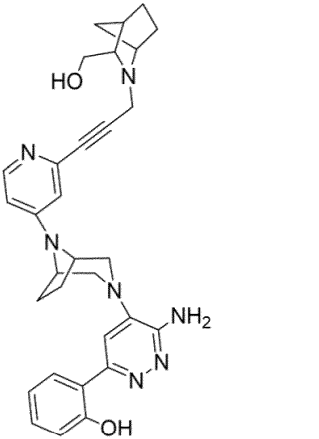
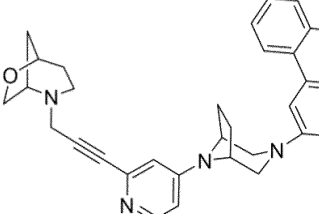
10

20

30

40

50

1 0 1		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔9-オキサ-3-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-3-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
1 0 2		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(1S, 6R)-2-アザビシクロ〔4.2.0〕オクタン-2-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
1 0 3		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-(ヒドロキシメチル)-2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
1 0 4		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔6-オキサ-2-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-2-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

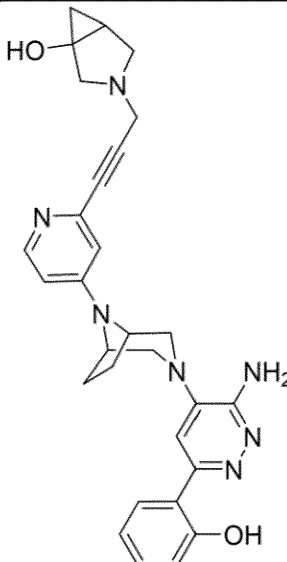
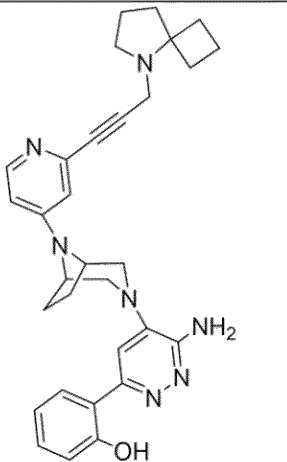
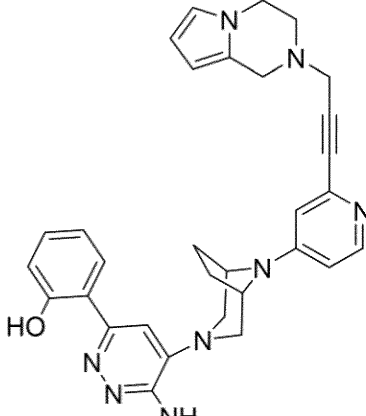
10

20

30

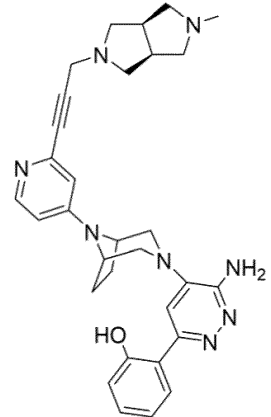
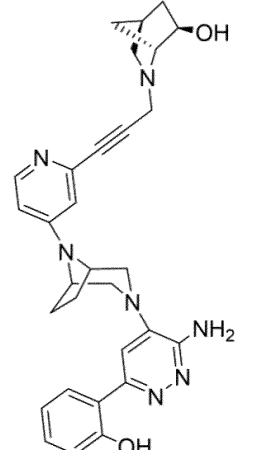
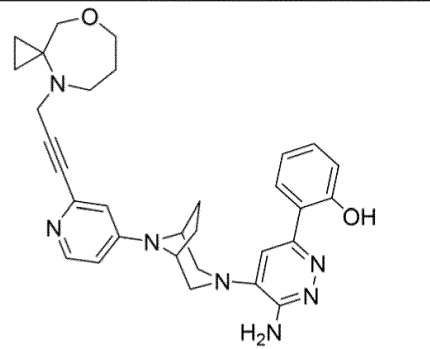
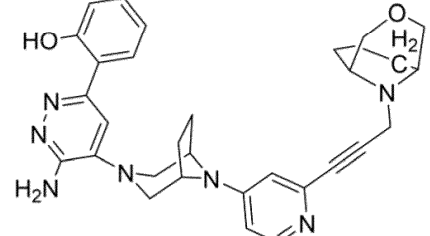
40

50

105		3-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール	10
106		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	20
107		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3,4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	30

40

50

108		2-[5-[8-[2-[3-[(3aS, 6aR)-2-メチル-1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-5-イル]プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール
109		(1R, 4S, 6R)-2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル]-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-6-オール
110		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(8-オキサ-4-アザスピロ[2. 6]ノナン-4-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
111		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-オキサ-9-アザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-9-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

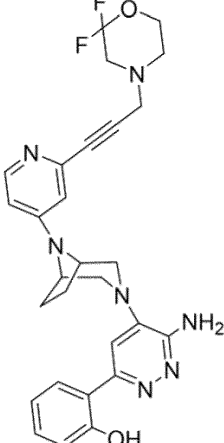
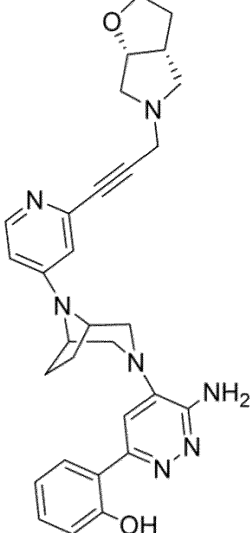
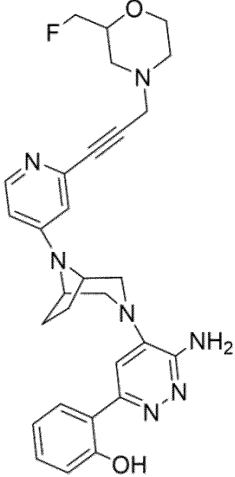
10

20

30

40

50

1 1 2		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ〔2, 3-c〕ピロール-5-イル〕プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
1 1 3		2-〔5-〔8-〔2-〔3-〔(3aR, 6aR)-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ〔2, 3-c〕ピロール-5-イル〕プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕-6-アミノピリダジン-3-イル〕フェノール
1 1 4		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔2-(フルオロメチル)モルホリン-4-イル〕プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

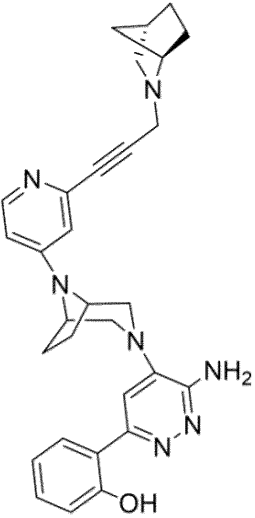
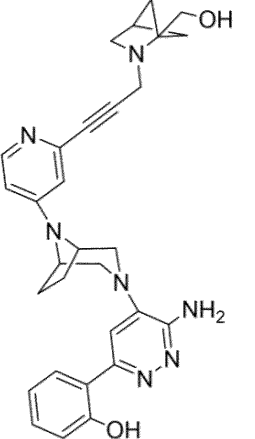
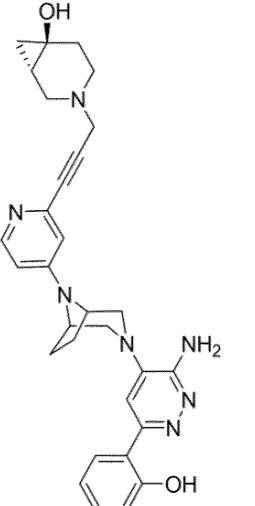
10

20

30

40

50

1 1 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(1R, 4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール	10
1 1 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[1-(ヒドロキシメチル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール	20
1 1 7		(1S, 6S)-3-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジンを4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-オール	30

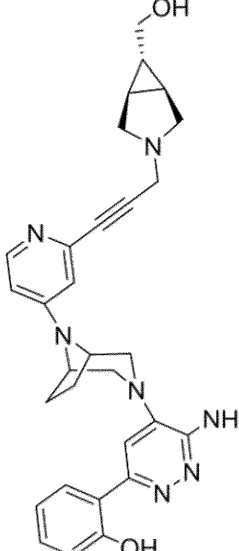
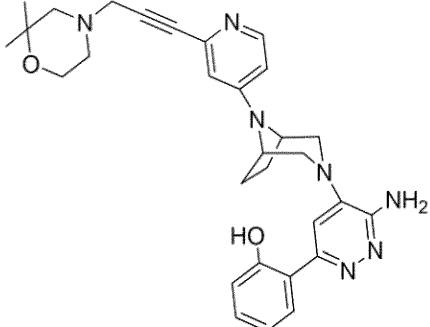
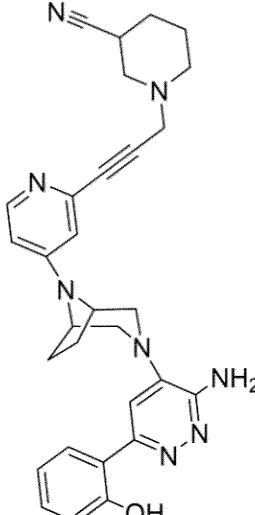
10

20

30

40

50

1 1 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(1S, 5R)-6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 1 9		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 2 0		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]ピペリジン-3-カルボニトリル

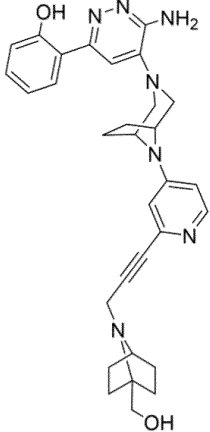
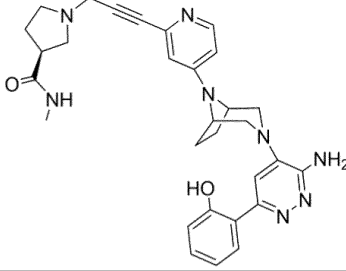
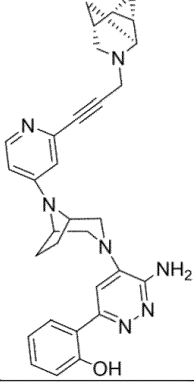
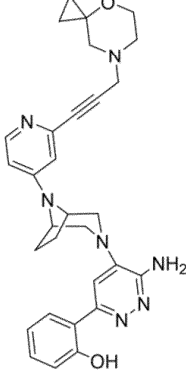
10

20

30

40

50

1 2 1		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[1-(ヒドロキシメチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 2 2		(3S)-1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-N-メチル-ピロリジン-3-カルボキサミド
1 2 3		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[[(1R,2S,4S,5S)-6-アザトリシクロ[3.2.1.02,4]オクタン-6-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 2 4		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-オキサ-7-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

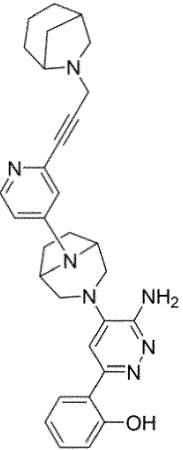
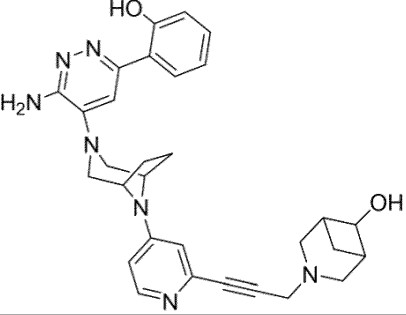
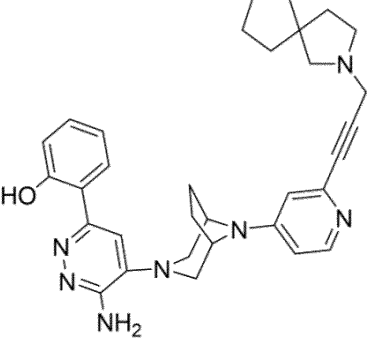
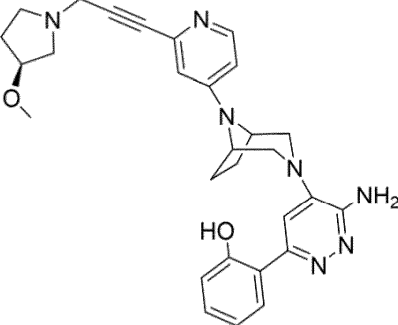
10

20

30

40

50

1 2 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール
1 2 6		3-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジンを4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-オール
1 2 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザスピロ[4.4]ノナン-2-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール
1 2 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール

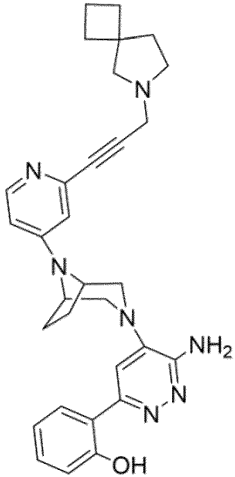
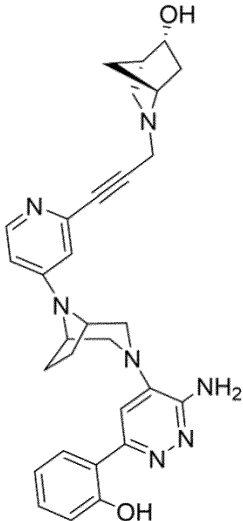
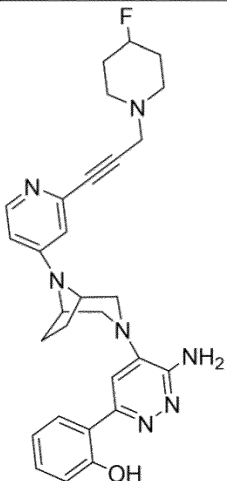
10

20

30

40

50

1 2 9		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 3 0		(1S, 4S, 5R)-2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-オール
1 3 1		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-フルオロ-1-ピペリジル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

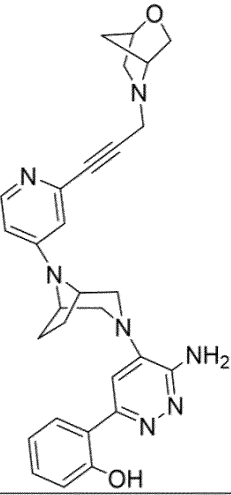
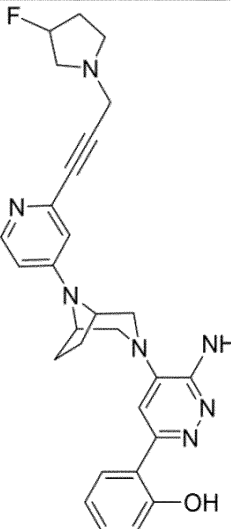
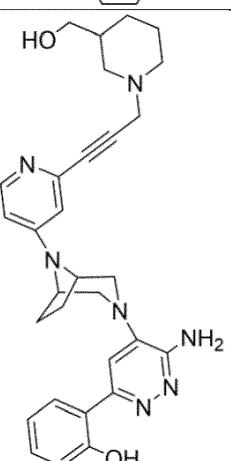
10

20

30

40

50

1 3 2		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 3 3		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-フルオロピロリジン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 3 4		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

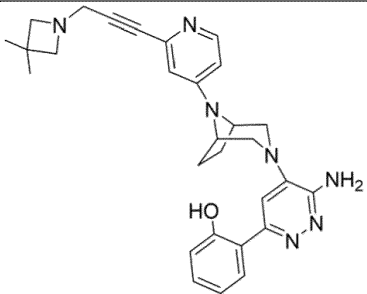
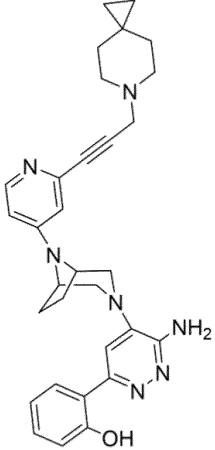
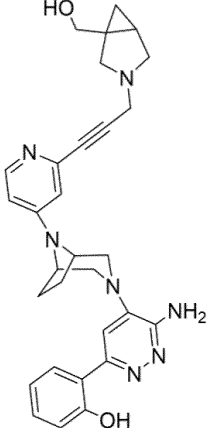
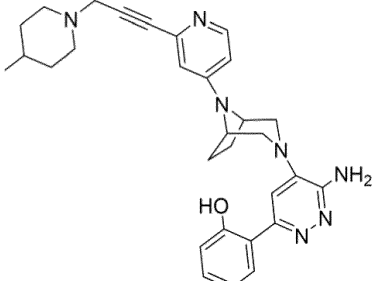
10

20

30

40

50

1 3 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 3 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 3 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[1-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 3 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-メチル-1-ピペリジル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

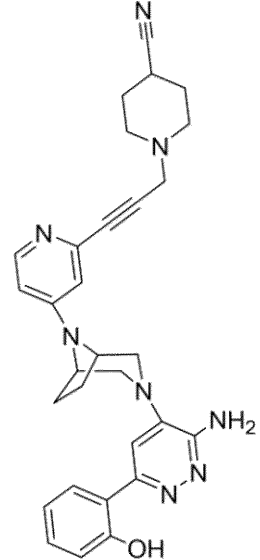
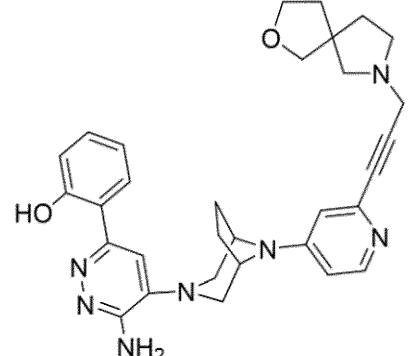
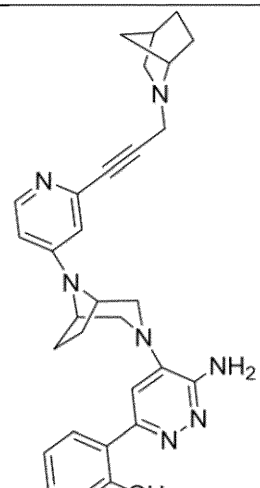
10

20

30

40

50

1 3 9		1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー 2 - イニル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル
1 4 0		2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) プロパー 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール
1 4 1		2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパー 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール

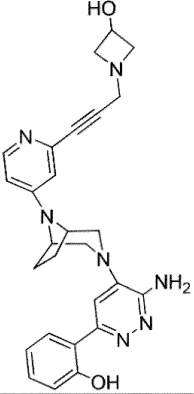
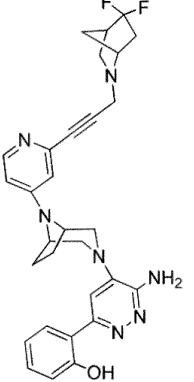
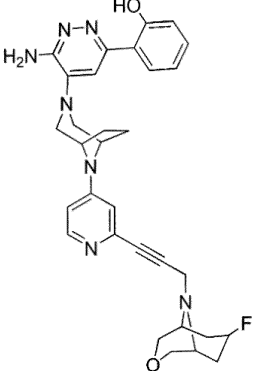
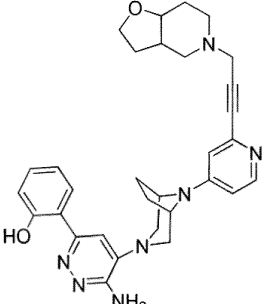
10

20

30

40

50

1 4 2		1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパ-2-イニル〕アゼチジン-3-オール
1 4 3		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(5,5-ジフルオロ-2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル)プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
1 4 4		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(7-フルオロ-3-オキサ-9-アザビシクロ〔3.3.1〕ノナン-9-イル)プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
1 4 5		2-〔5-〔8-〔2-〔3-(3,3a,4,6,7,7a-ヘキサヒドロ-2H-フロ〔3,2-c〕ピリジン-5-イル)プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕-6-アミノ-ピリダジン-3-イル〕フェノール

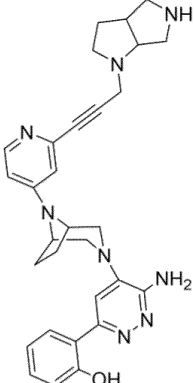
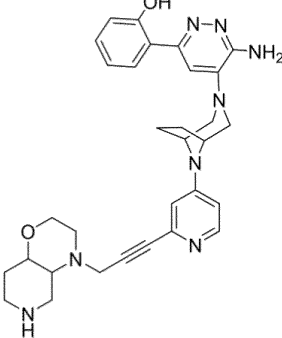
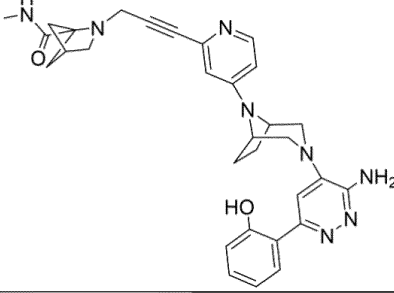
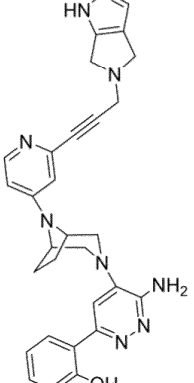
10

20

30

40

50

1 4 6		2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - ヘキサヒドロ-2H-ピロロ [3, 4 - b] ピロール-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ビリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] - 6-アミノ-ビリダジン-3-イル] フェノール
1 4 7		2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (2, 3, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン-4-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ビリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] - 6-アミノ-ビリダジン-3-イル] フェノール
1 4 8		2 - [3 - [4 - [3 - [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ビリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ビリジル] プロパ-2-イニル] - N-メチル-2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサ-1-カルボキサミド
1 4 9		2 - [6-アミノ-5- [8 - [2 - [3 - (4, 6-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール-5-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ビリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ビリダジン-3-イル] フェノール

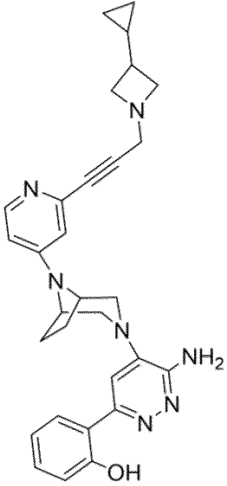
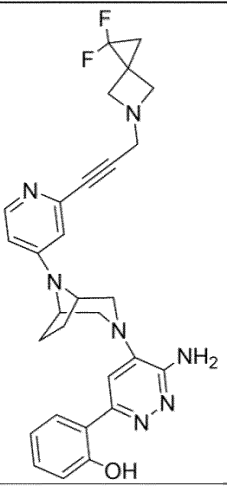
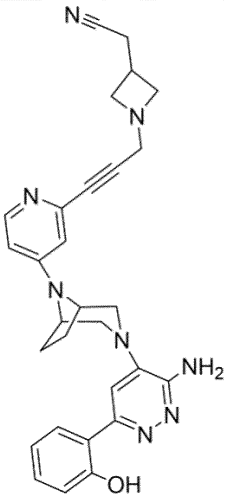
10

20

30

40

50

1 5 0		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-シクロプロピルアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 5 1		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2,2-ジフルオロ-5-アザスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 5 2		2-[1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]アゼチジン-3-イル]アセトニトリル

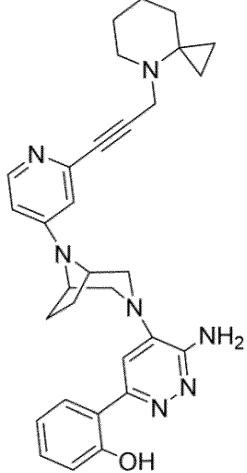
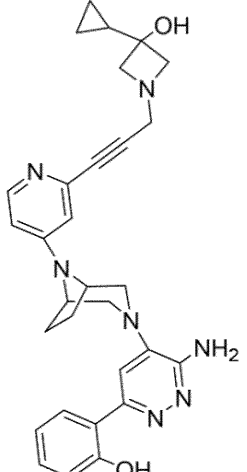
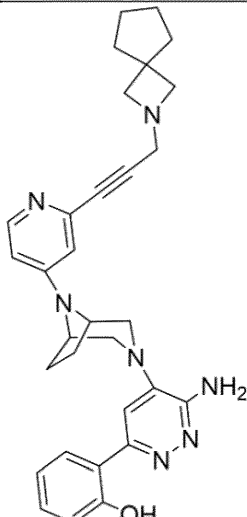
10

20

30

40

50

1 5 3		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 5 4		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-3-シクロプロピル-アゼチジン-3-オール
1 5 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

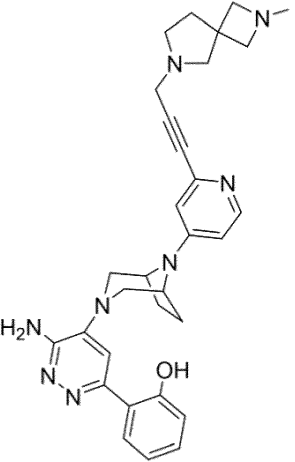
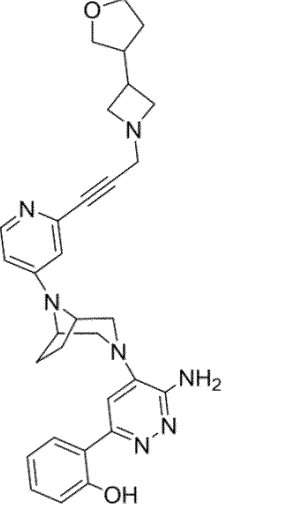
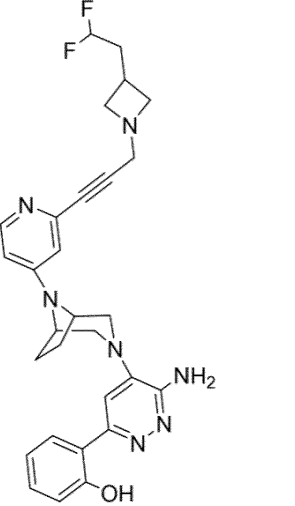
10

20

30

40

50

1 5 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	10
1 5 7		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-テトラヒドロフラン-3-イルアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	20
1 5 8		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	30

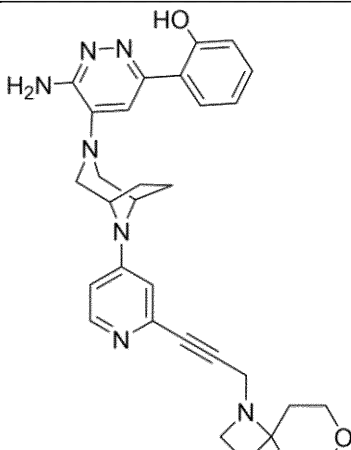
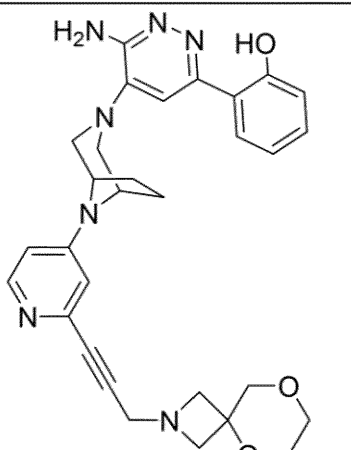
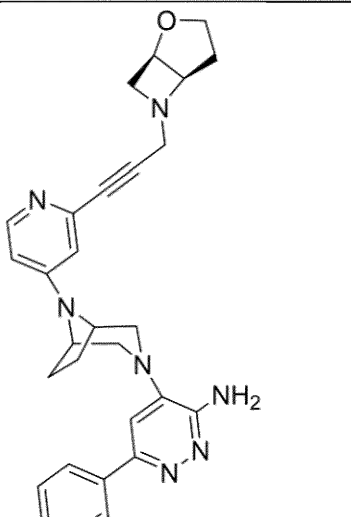
10

20

30

40

50

1 5 9		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(7-オキサ-1-アザスピロ〔3.5〕ノナン-1-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	10
1 6 0		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(5,8-ジオキサ-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	20
1 6 1		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(1R,5R)-2-オキサ-6-アザビシクロ〔3.2.0〕ヘプタン-6-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	30

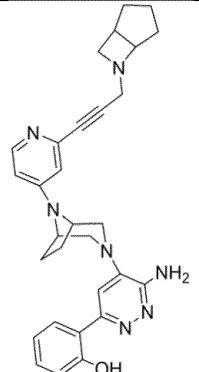
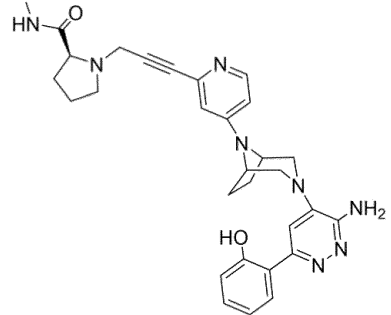
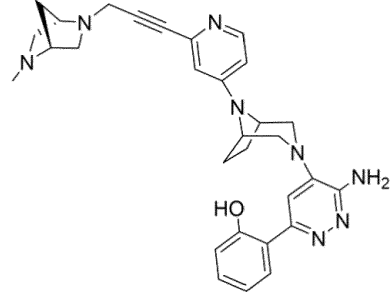
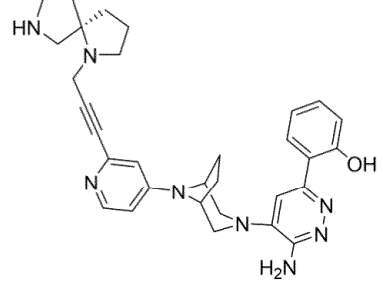
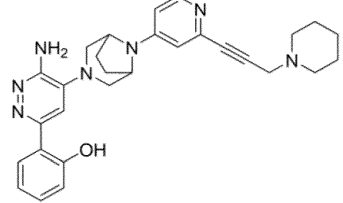
10

20

30

40

50

1 6 2		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 6 3		(2S)-1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-N-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド
1 6 4		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 6 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(5R)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
1 6 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1-ピベリジル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

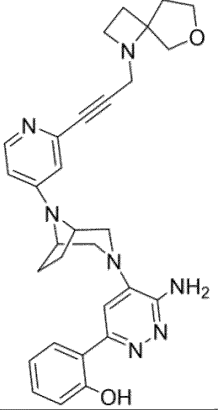
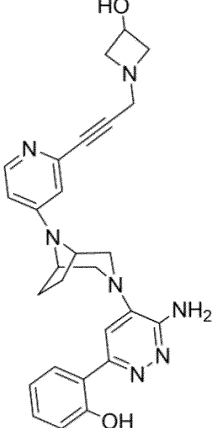
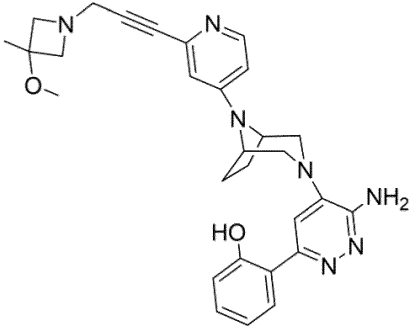
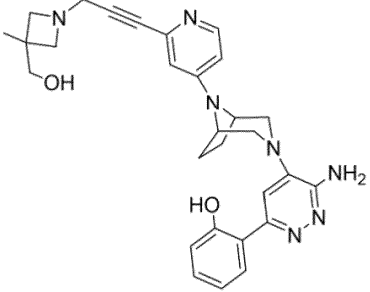
10

20

30

40

50

167		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサー1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
168		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]アゼチジン-3-オール
169		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メトキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
170		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(ヒドロキシメチル)-3-メチルアゼチジン-1-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

10

20

30

40

50

171		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	10
172		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルアゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	20
173		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	30
174		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	40

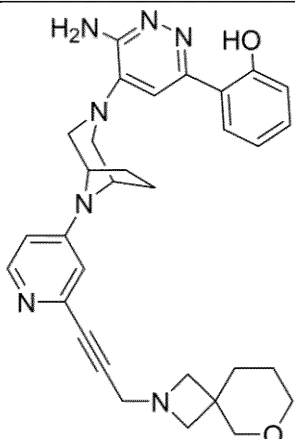
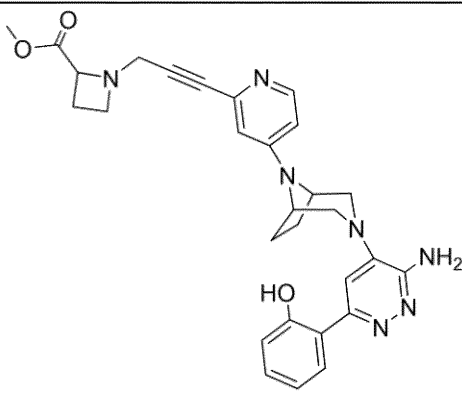
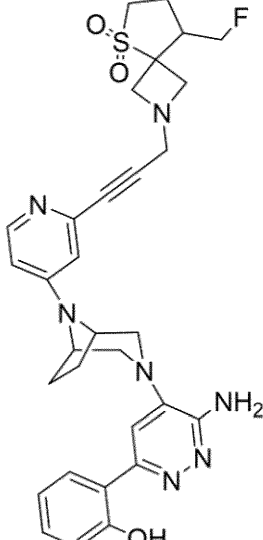
10

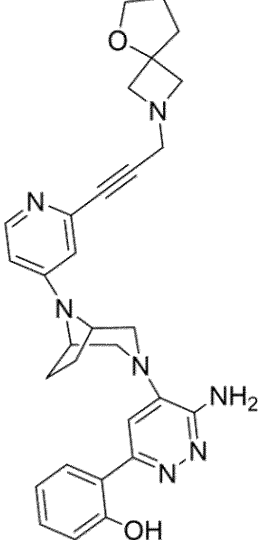
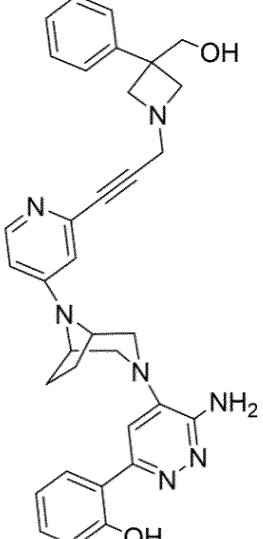
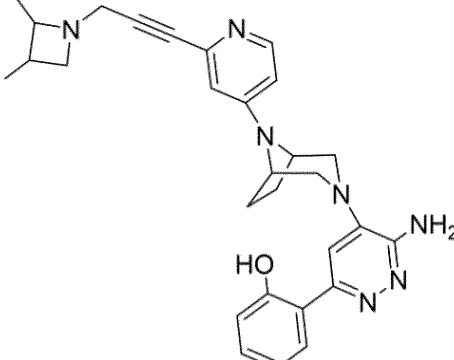
20

30

40

50

175		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパー-1-イル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	10
176		メチル 1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イル]アゼチジン-2-カルボキシレート	20
177		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[8-(フルオロメチル)-5,5-ジオキソ-5ラムダ6-チア-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル]プロパー-1-イル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	30

178		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
179		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(ヒドロキシメチル)-3-フェニル-アゼチジン-1-イル]プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
180		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

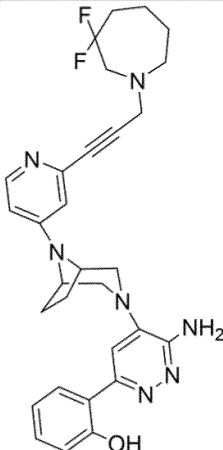
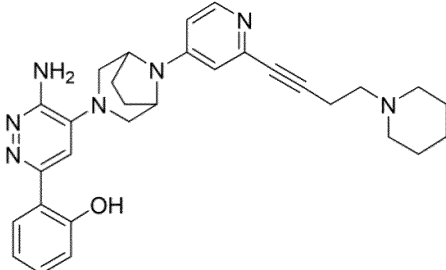
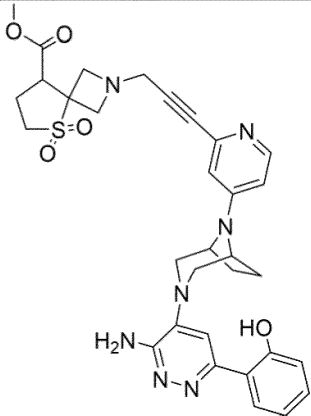
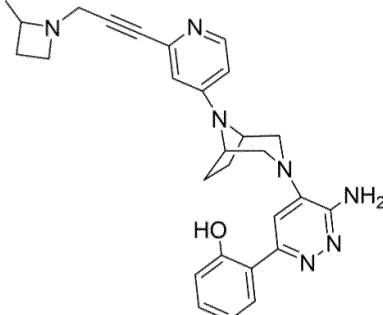
10

20

30

40

50

181		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3,3-ジフルオロアゼパシ-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジシ-3-イル]フェノール
182		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[4-(1-ピペリジル)ブター1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジシ-3-イル]フェノール
183		メチル 2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジシ-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]-5,5-ジオキソ-5ラムダ6-チア-2-アザスピロ[3.4]オクタン-8-カルボキシレート
184		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-メチルアゼチジシ-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジシ-3-イル]フェノール

10

20

30

40

50

185		2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール	10
186		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2S)-2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	20
187		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2,2-ジメチルアゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	30
188		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(8-メチル-5-オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	40

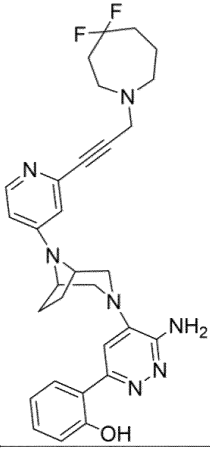
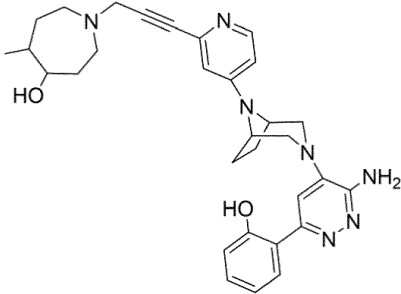
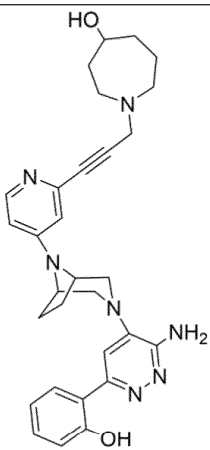
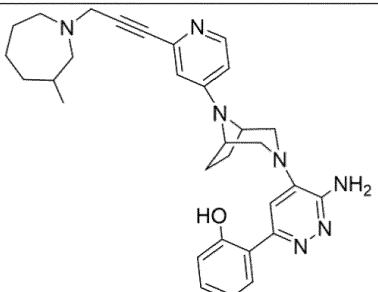
10

20

30

40

50

189		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4,4-ジフルオロアゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
190		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル]-5-メチル-アゼパン-4-オール
191		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル]アゼパン-4-オール
192		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルアゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

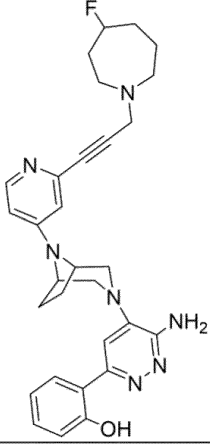
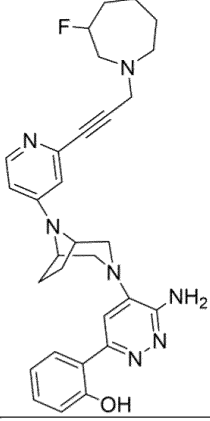
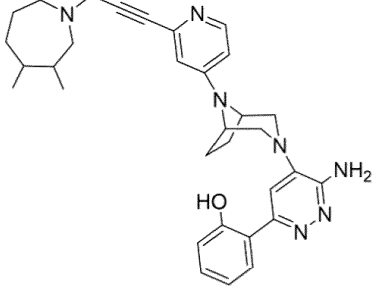
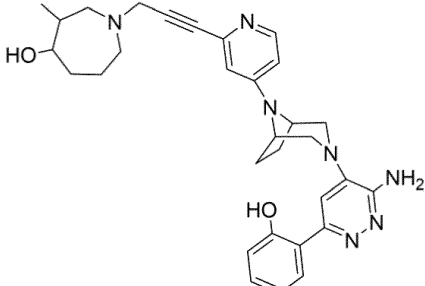
10

20

30

40

50

193		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-フルオロアゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	10
194		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-フルオロアゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	20
195		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3,4-ジメチルアゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	30
196		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル]-3-メチルアゼパン-4-オール	40

10

20

30

40

50

197		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-アゼパン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール
198		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジンを4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-5-メチル-アゼパン-4-オン
199		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3,4,4-トリフルオロアゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール
200		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-メチルアゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール

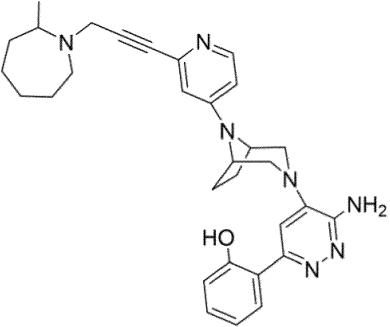
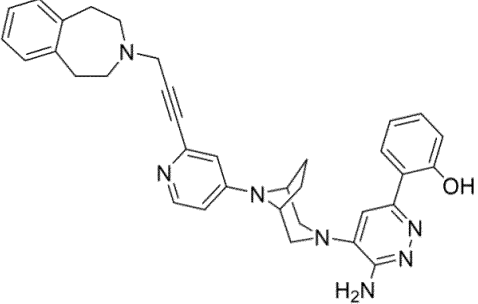
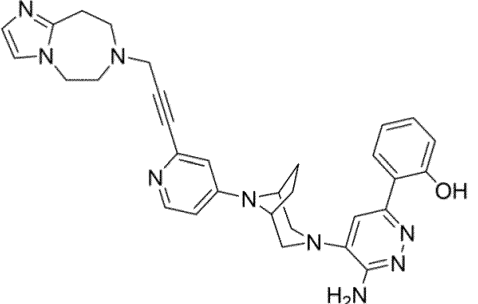
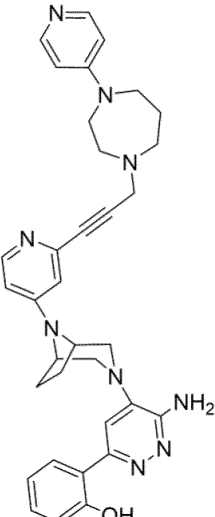
10

20

30

40

50

201		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-メチルアゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
202		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン-3-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
203		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5,6,8,9-テトラヒドロイミダゾ[1,2-d][1,4]ジアゼピン-7-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
204		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[4-(4-ピリジル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

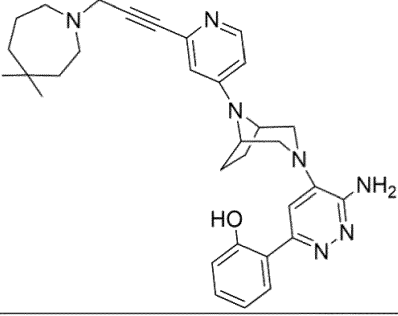
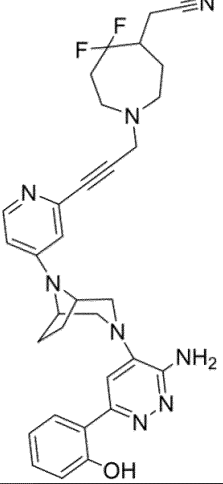
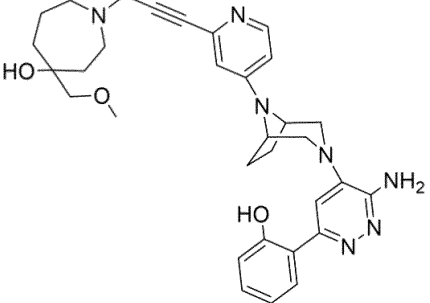
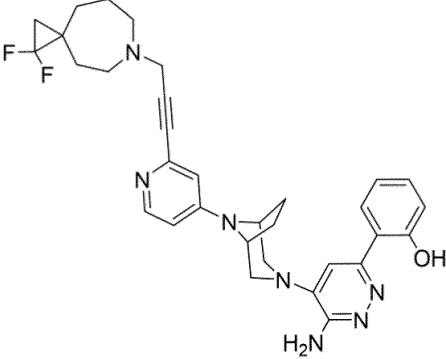
10

20

30

40

50

205		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4,4-ジメチルアゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール
206		2-[1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジンを4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-5,5-ジフルオロアゼパン-4-イル]アセトニトリル
207		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジンを4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-4-(メトキシメチル)アゼパン-4-オール
208		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2,2-ジフルオロ-7-アザスピロ[2.6]ノナン-7-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジンを3-イル]フェノール

10

20

30

40

50

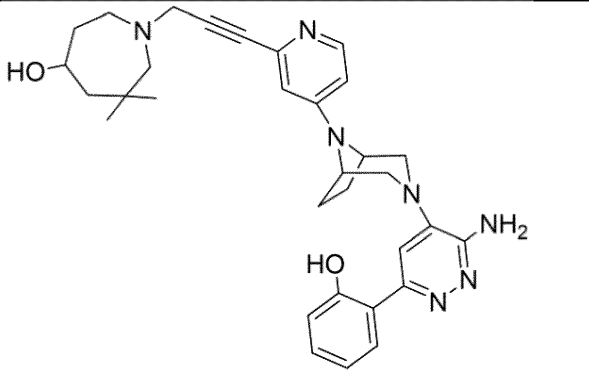
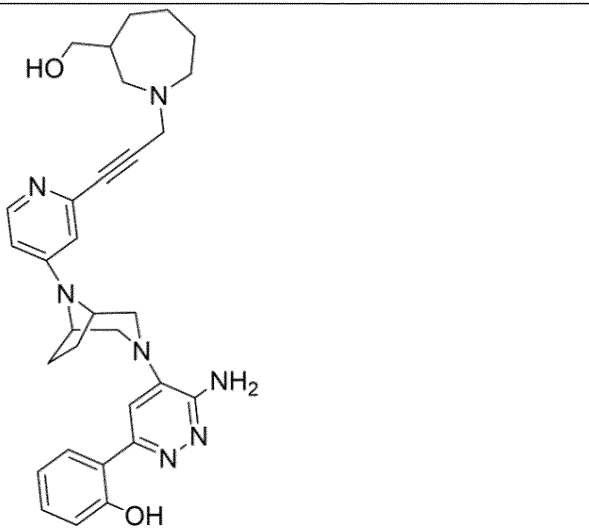
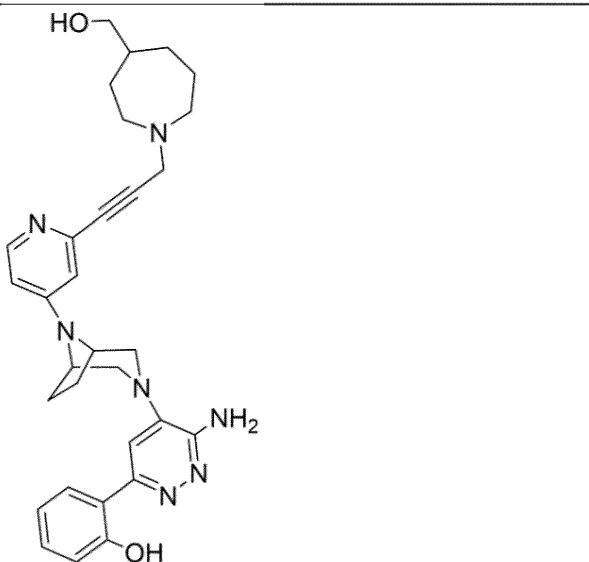
209		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[4-(トリフルオロメチル)アゼパン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
210		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-6,6-ジメチル-アゼパン-3,4-ジオール
211		(1S, 5R)-2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-2-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-6,7-ジオール
212		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5,5-ジフルオロ-3-メチル-アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

10

20

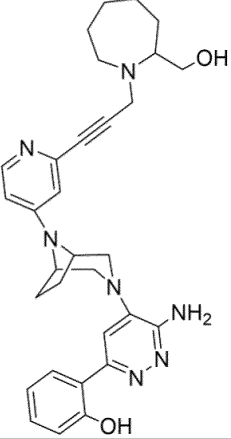
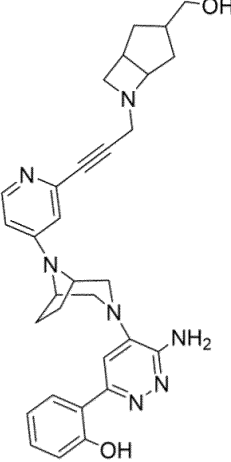
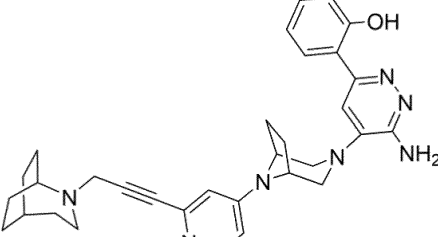
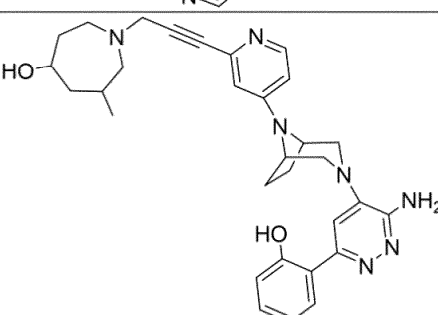
30

40

2 1 3		1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -6, 6-ジメチル-アゼパン-4-オール	10
2 1 4		2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) アゼパン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール	20
2 1 5		2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [4- (ヒドロキシメチル) アゼパン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール	30

40

50

2 1 6		2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [2 - (ヒドロキシメチル) アゼパン - 1 - イル] プロパー 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール	10
2 1 7		2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザビシクロ [3 . 2 . 0] ヘプタン - 6 - イル] プロパー 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール	20
2 1 8		2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザビシクロ [3 . 2 . 2] ノナン - 2 - イル) プロパー 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル] ヘノール	30
2 1 9		1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー 2 - イニル] - 6 - メチル - アゼパン - 4 - オール	40

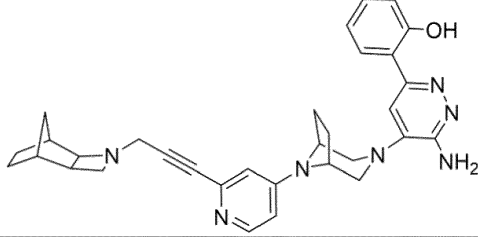
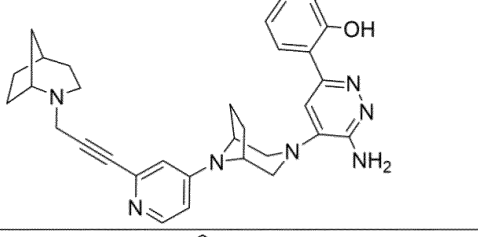
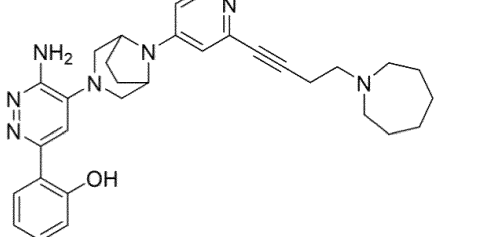
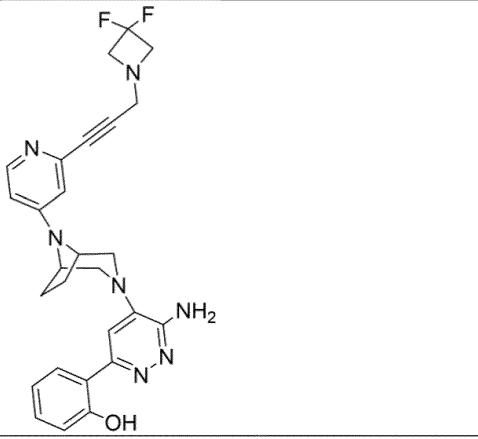
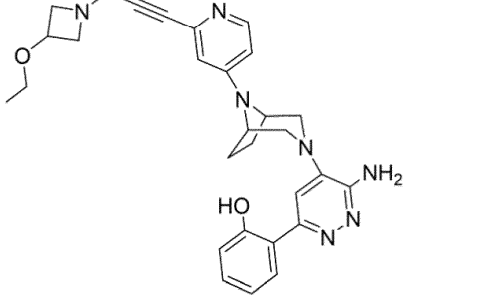
10

20

30

40

50

2 2 0		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-アザトリシクロ〔4.2.1.0 ^{2,5} 〕ノナン-3-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
2 2 1		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔2-アザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-2-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
2 2 2		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔4-〔アゼパン-1-イル〕ブター-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
2 2 3		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
2 2 4		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-エトキシアゼチジン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

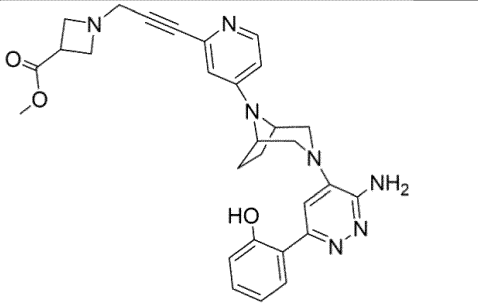
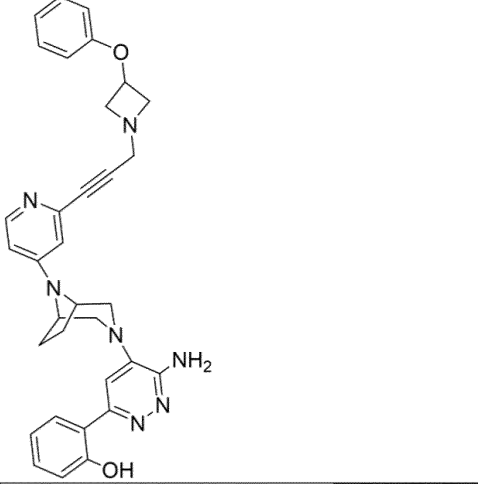
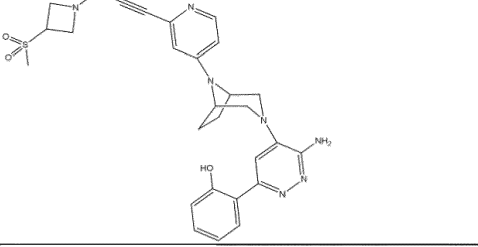
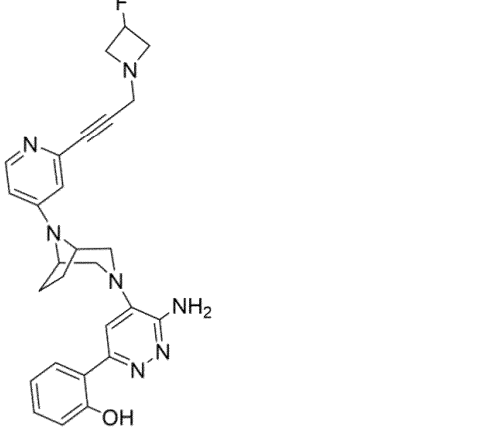
10

20

30

40

50

2 2 5		メチル 1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー2-イニル〕アゼチジン-3-カルボキシレート
2 2 6		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-フェノキシアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
2 2 7		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-メチルスルホニルアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
2 2 8		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール

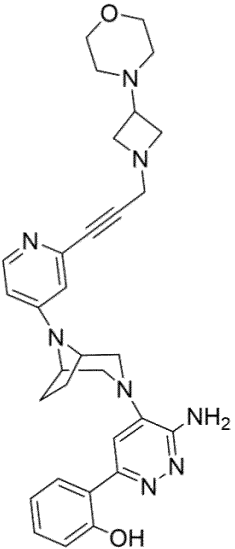
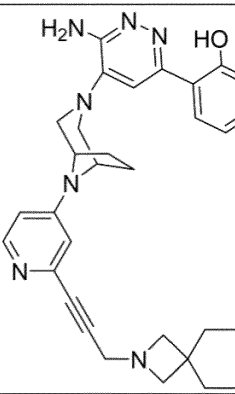
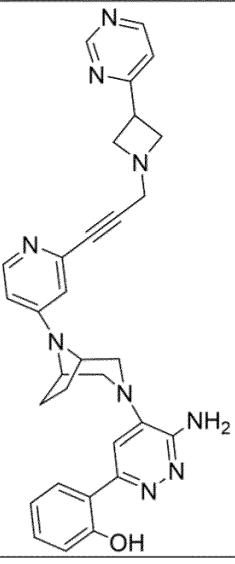
10

20

30

40

50

2 2 9		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
2 3 0		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
2 3 1		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-ピリミジン-4-イルアゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

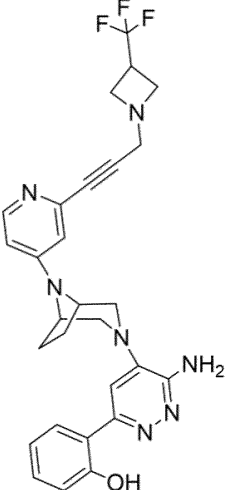
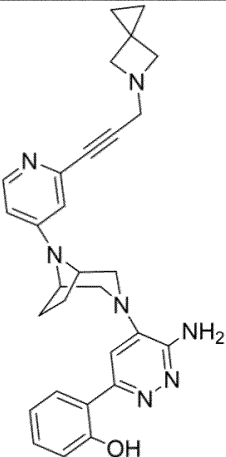
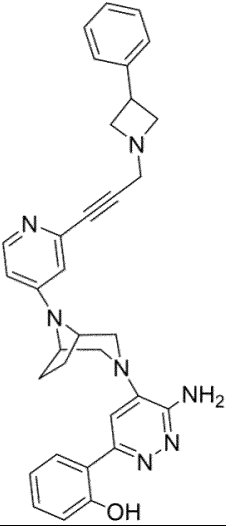
10

20

30

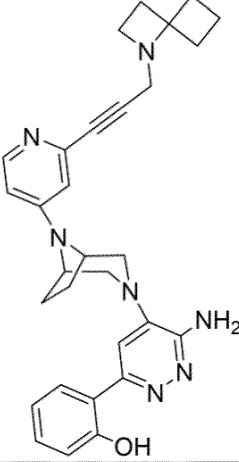
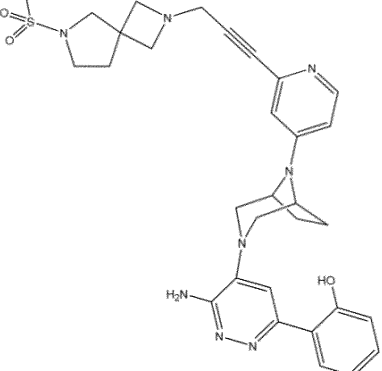
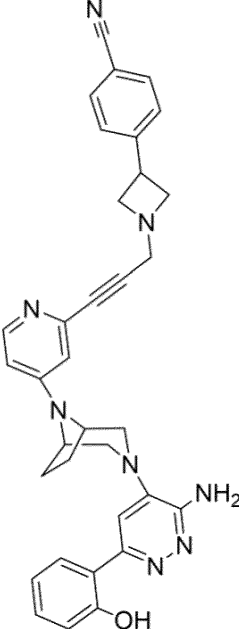
40

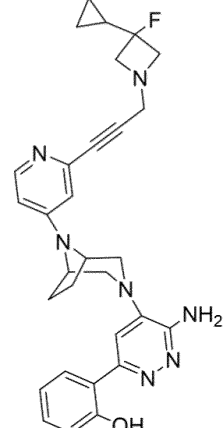
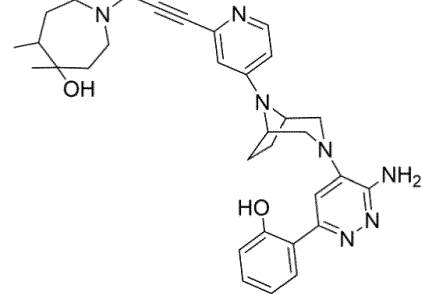
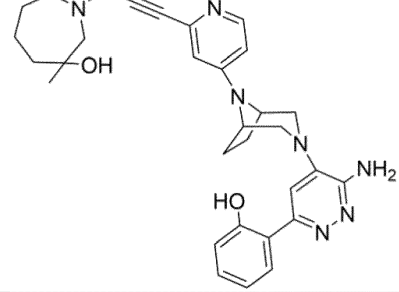
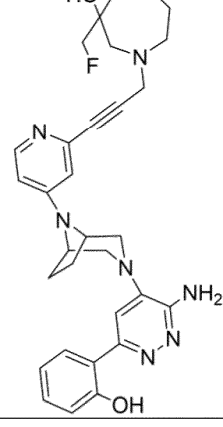
50

2 3 2		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-1-イル〕プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	10
2 3 3		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(5-アザスピロ〔2. 3〕ヘキサン-5-イル〕プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	20
2 3 4		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)プロパ-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール	30

40

50

2 3 5		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	10
2 3 6		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-メチルスルホニル-2,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール	20
2 3 7		4-[1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー2-イニル]アゼチジン-3-イル]ベンゾニトリル	30

2 3 8		2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-シクロプロピル-3-フルオロ-アゼチジン-1-イル)プロパー1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール
2 3 9		1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー2-イニル〕-4, 5-ジメチル-アゼパン-4-オール
2 4 0		1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー2-イニル〕-3-メチル-アゼパン-3-オール
2 4 1		1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー2-イニル〕-3-(フルオロメチル)アゼパン-3-オール

10

20

30

40

50

242		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル]アゼパン-3-オール
243		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-フルオロ-3-メチルアゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
244		1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル]-4-メチルアゼパン-4-オール
245		2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(アゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール
246		2-[6-アミノ-5-[8-[6-[3-(アゼパン-1-イル)プロパ-1-イニル]ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール

10

20

30

40

2 4 7		2-[[6-アミノ-5-[[8-[[6-[[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]ピリミジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール]]
2 4 8		2-[[6-アミノ-5-[[8-[[2-[(E)-3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-エニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]フェノール]]
2 4 9		2-[[6-アミノ-5-[[9-[[2-[[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール]]
2 5 0		2-[[6-アミノ-5-[[2-[[2-[[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール]]
2 5 1		2-[[6-アミノ-5-[[6-[[2-[[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール]]
2 5 2		2-[(10S)-12-[[2-[[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-1,5,6,8,12-ペンタザトリシクロ[8.4.0.0.0.2,7]テトラデカー-2(7),3,5-トリエン-4-イル]フェノール]]

10

20

30

40

2 5 3		2-[(10R)-12-[[2-[[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-1,5,6,8,12-ペンタザトリシクロ[8.4.0.0.0.2,7]テトラデカー-2(7),3,5-トリエン-4-イル]フェノール]]
-------	--	---

50

【0342】

なお、表1では、化合物名はChemDraw（登録商標）ソフトウェアバージョン18.2.0.48を使用して自動生成した。

【0343】

実施形態において、本開示は、以下からなる群から選択される化合物に関する：

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（4-（ピペラジン-1-イル）ブター-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（ピロリジン-1-イル）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（（2-ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（2-ヒドロキシエトキシ）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（ジエチルアミノ）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（アゼチジン-3-イルエチニル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（モルホリン-2-イルエチニル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（ピペリジン-3-イルエチニル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-モルホリノプロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

1-（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イル）ピペラジン-2-オン；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（8-アミノオクタ-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（ピペリジン-3-イルオキシ）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（ピペリジン-2-イル）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（ピロリジン-2-イルエチニル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（3-アミノピロリジン-1-イル）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール；

10

20

30

40

50

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (3- (ピロリジン-2-イル) プロパー-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (アゼチジン-2-イルエチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

4- (3- (4- (3- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピリジン-2-イル) プロパー-2-イン-1-イル) チオモルホリン1, 1-ジオキシド;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (ピペリジン-4-イルエチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

10

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (6-アミノヘキシル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- ((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) エチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

20

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (3-アミノブター-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (3-アミノプロパー-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (ピロリジン-3-イルエチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

30

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (4-ヒドロキシブター-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (6-ヒドロキシヘキサー-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (3- (ピペラジン-1-イル) プロパー-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- ((4-アミノシクロヘキシル) エチニル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

40

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (4-アミノブター-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2- (6-アミノ-5- (8- (2- (3- (3-アミノピペリジン-1-イル) プロパー-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール;

2-アミノ-N- (3- (4- (3- (3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル)

50

ピリジン-2-イル) プロピル) アセトアミド;

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-アミノプロピル) ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール; 及び

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピロリジン-3-イル) プロパー-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール

又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0344】

実施形態において、本開示は、以下からなる群から選択される化合物に関する:

N-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル] ピペリジン-4-カルボキサミド;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-(3-アミノ-3-メチル-ブター-1-イニル)-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メトキシ-1-ピペリジル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-(1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロイソインドール-2-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルピペラジン-1-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[2-(メトキシメチル)-1-ピペリジル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-メチル-1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]

10

20

30

40

50

オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(3R)-3-エチルモルホリン-4-イル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル] ピペリジン-3-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(1, 1-ジオキサチオラン-3-イル)-メチル-アミノ] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル] ピロリジン-3-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1, 2-a] ピラジン-7-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-(2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3, 4-c] ピロール-5-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[2-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5, 7-ジヒドロピロロ[3, 4-b] ピリジン-6-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルモルホリン-4-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-[(3aS, 7aR)-1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロイソインドール-2-イル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチル-1-ピペリジル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル]-3-メチル-ピロリジン-3-オール;

2-[5-[8-[2-[3-(3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c] ピロール-2-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,

10

20

30

40

50

8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] - 6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(3S)-3-エチルモルホリン-4-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [5- [8- [2- [3- (3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] - 6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (7-オキサ-1-アザスピロ [3. 4] オクタン-1-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (1, 4-オキサゼパン-4-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパー-2-イニル] ピペリジン-4-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] ピラジン-7-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (7-オキサ-4-アザスピロ [2. 5] オクタン-4-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-オキサ-5-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン-5-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [5- [8- [2- [3- (1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] - 6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-オキサ-8-アザスピロ [3. 5] ノナン-8-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

(6R)-1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパー-2-イニル] - 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] ピロール-6-オール;

10

20

30

40

50

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - モルホリノピロリジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (2, 3, 3 a, 4, 6, 6 a - ヘキサヒドロフロ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

10

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (7 - メトキシ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

7 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 3 - オキサ - 7 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 9 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 5 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

20

2 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル - メチル - アミノ] - 1 - モルホリノ - エタノン;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 a, 4, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

30

4 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - N - メチル - モルホリン - 3 - カルボキサミド;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - [(3 a S, 7 a S) - 3, 3 a, 5, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フロ [3, 2 - b] ピリジン - 4 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

40

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 3 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 a, 4, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 1 H - ピラノ [3, 4 - c] ピロール - 2 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

50

2-[5-[8-[2-[3-(3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ[b]ピロール-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(ジフルオロメチル)アゼチジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-N-メチル-ペリジン-2-カルボキサミド;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-フルオロ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(8-オキサ-1-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(9-オキサ-3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(1S, 6R)-2-アザビシクロ[4.2.0]オクタン-2-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(ヒドロキシメチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-オキサ-2-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

3-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-アザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3, 4-ジヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-[3-(3aS, 6aR)-2-メチル-1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-c]ピロール-5-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール;

(1R, 4S, 6R)-2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-

10

20

30

40

50

8-イル] - 2-ピリジル] プロパー-2-イニル] - 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘブタン-6-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (8-オキサ-4-アザスピロ [2. 6] ノナン-4-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-オキサ-9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2, 2-ジフルオロモルホリン-4-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [5- [8- [2- [3- [(3aR, 6aR) - 2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] - 6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [2- (フルオロメチル) モルホリン-4-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(1R, 4S) - 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘブタン-2-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [1- (ヒドロキシメチル) - 2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

(1S, 6S) - 3- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパー-2-イニル] - 3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘブタン-6-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(1S, 5R) - 6- (ヒドロキシメチル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2, 2-ジメチルモルホリン-4-イル) プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパー-2-イニル] ピペリジン-3-カルボニトリル;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [1- (ヒドロキシメチル) - 7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘブタン-7-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

(3S) - 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパー-2-イニル] - N-メチル-ピロリジン-3-カルボキサミド;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(1R, 2S, 4S, 5S) - 6-アザトリシクロ [3. 2. 1. 02, 4] オクタン-6-イル] プロパー-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

10

20

30

40

50

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4 - オキサ - 7 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 7 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (6 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

3 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 6 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 2 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [(3 S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (6 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 6 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

(1 S, 4 S, 5 R) - 2 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4 - フルオロ - 1 - ピペリジル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 5 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 1 - ピペリジル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [1 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4 - メチル - 1 - ピペリジル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル;

10

20

30

40

50

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] アゼチジン - 3 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (5, 5 - ジフルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (7 - フルオロ - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 9 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 a, 4, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フロ [3, 2 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (2, 3, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - N - メチル - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 1 - カルボキサミド;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - シクロプロピルアゼチジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - 5 - アザスピロ [2. 3] ヘキサン - 5 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリル;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 4 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジ

10

20

30

40

50

- ル] プロパー-2-イニル] -3-シクロプロピル-アゼチジン-3-オール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-メチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-テトラヒドロフラン-3-イルアゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(2,2-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-1-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5,8-ジオキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(1R,5R)-2-オキサ-6-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- (2S)-1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]-N-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(1S,4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(5R)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1-ペリジル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]アゼチジン-3-オール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メトキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;
- 2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-アゼチジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシ

クロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3-フルオロ-3- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル] プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチルアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

メチル 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパ-2-イニル] アゼチジン-2-カルボキシレート ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [8- (フルオロメチル) -5, 5-ジオキソ-5ラムダ6-チア-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) -3-フェニル-アゼチジン-1-イル] プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 3-ジフルオロアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [4- (1-ピペリジル) ブタ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

メチル 2- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパ-2-イニル] -5, 5-ジオキソ-5ラムダ6-チア-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-8-カルボキシレート ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-メチルアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール ;

2- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパ-2-イニル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オール ;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(2S) -2- (メトキシメチル) アゼチジン-1-イル] プロパ-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [

10

20

30

40

50

3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ189n-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4, 4-ジフルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -5-メチル-アゼパン-4-オール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼパン-4-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-フルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 4-ジメチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3-メチル-アゼパン-4-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [4- (ヒドロキシメチル) -4-メチル-アゼパン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -5-メチル-アゼパン-4-オン;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 4, 4-トリフルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-メチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-メチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3-ベンズアゼピン-3-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

10

20

30

40

50

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (5, 6, 8, 9 - テトラヒドロイミダゾ
[1, 2 - d] [1, 4] ジアゼピン - 7 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル
] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル
] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [4 - (4 - ピリジル) - 1, 4 - ジアゼ
パン - 1 - イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3
. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4, 4 - ジメチルアゼパン - 1 - イル)
プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン
- 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

10

2 - [1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダ
ジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 -
ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 5, 5 - ジフルオロ - アゼパン - 4 - イル] アセトニ
トリル;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン -
4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジ
ル] プロパー - 2 - イニル] - 4 - (メトキシメチル) アゼパン - 4 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - 7 - アザスピロ [2
. 6] ノナン - 7 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビ
シクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

20

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) アゼパン -
1 - イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2.
1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン -
4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジ
ル] プロパー - 2 - イニル] - 6, 6 - ジメチル - アゼパン - 3, 4 - ジオール;

(1 S, 5 R) - 2 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニ
ル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イ
ル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 2 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン
- 6, 7 - ジオール;

30

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - アゼ
パン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3
. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン -
4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジ
ル] プロパー - 2 - イニル] - 6, 6 - ジメチル - アゼパン - 4 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼパン - 1
- イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1
] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [4 - (ヒドロキシメチル) アゼパン - 1
- イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1
] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

40

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [2 - (ヒドロキシメチル) アゼパン - 1
- イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1
] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザビ
シクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル] プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3
, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェ
ノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)プロピル-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (7-メチルスルホニル-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

4- [1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼチジン-3-イル] ベンゾニトリル;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-シクロプロピル-3-フルオロ-アゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -4, 5-ジメチル-アゼパン-4-オール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3-メチル-アゼパン-3-オール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3- (フルオロメチル) アゼパン-3-オール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼパン-3-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロ-3-メチル-アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -4-メチル-アゼパン-4-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] ピリミジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [6- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [6- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] ピリミジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール; 及び

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-エニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール.

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (7-オキサ-1-アザスピロ [3. 4] オクタン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼチジン-3-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メトキシ-3-メチル-アゼチジン

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

2-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジンを

4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(2S)-2-(メトキシメチル) アゼチジン-1-イル] プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

10

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4, 4-ジフルオロアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] - 5-メチル-アゼパン-4-オール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] アゼパン-4-オール;

20

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチルアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-フルオロアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

30

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 4-ジメチルアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] - 3-メチル-アゼパン-4-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [4- (ヒドロキシメチル) - 4-メチル-アゼパン-1-イル] プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] - 5-メチル-アゼパン-4-オン;

40

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 4, 4-トリフルオロアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-メチルアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-メチルアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3

50

－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロ－3－ベンズアゼピン－3－イル) プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(5, 6, 8, 9－テトラヒドロイミダゾ[1, 2－d][1, 4] ジアゼピン－7－イル) プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[4－(4－ピリジル)－1, 4－ジアゼパン－1－イル] プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(4, 4－ジメチルアゼパン－1－イル) プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパー－2－イニル]－5, 5－ジフルオロ－アゼパン－4－イル] アセトニトリル；

1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパー－2－イニル]－4－(メトキシメチル) アゼパン－4－オール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(2, 2－ジフルオロ－7－アザスピロ[2. 6] ノナン－7－イル) プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[4－(トリフルオロメチル) アゼパン－1－イル] プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパー－2－イニル]－6, 6－ジメチル－アゼパン－3, 4－ジオール；

(1S, 5R)－2－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパー－2－イニル]－2－アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－6, 7－ジオール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(5, 5－ジフルオロ－3－メチル－アゼパン－1－イル) プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパー－2－イニル]－6, 6－ジメチル－アゼパン－4－オール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[3－(ヒドロキシメチル) アゼパン－1－イル] プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[4－(ヒドロキシメチル) アゼパン－1－イル] プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[2－(ヒドロキシメチル) アゼパン－1－イル] プロパー－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[3－(ヒドロキシメチル)－6－アザビ

10

20

30

40

50

シクロ [3. 2. 0] ヘプタン-6-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -6-メチル-アゼパン-4-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-アザトリシクロ [4. 2. 1. 0 2, 5] ノナン-3-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[4-(アゼパン-1-イル) ブター-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

メチル 1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼチジン-3-カルボキシレート;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-フェノキシアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルスルホニルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-フルオロアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-モルホリノアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-ピリミジン-4-イルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-アザスピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1

10

20

30

40

50

〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-フェニルアゼチジン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔1-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔7-メチルスルホニル-2, 7-ジアザスピロ〔3. 4〕オクタン-2-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

4-〔1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-〔2-ヒドロキシフェニル〕ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕アゼチジン-3-イル〕ベンゾニトリル

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-シクロプロピル-3-フルオロ-アゼチジン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-〔2-ヒドロキシフェニル〕ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕-4, 5-ジメチル-アゼパン-4-オール；

1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-〔2-ヒドロキシフェニル〕ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕-3-メチル-アゼパン-3-オール；

1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-〔2-ヒドロキシフェニル〕ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕-3-〔フルオロメチル〕アゼパン-3-オール；

1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-〔2-ヒドロキシフェニル〕ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕アゼパン-3-オール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-フルオロ-3-メチル-アゼパン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；及び

1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-〔2-ヒドロキシフェニル〕ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕-4-メチル-アゼパン-4-オール

又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0345】

実施形態において、本開示は、以下からなる群から選択される化合物に関する：

2-〔6-アミノ-5-〔9-〔2-〔3-〔アゼパン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 9-ジアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔2-〔2-〔3-〔アゼパン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-2, 8-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン-8-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔6-〔2-〔3-〔アゼパン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-2, 6-ジアザスピロ〔3. 3〕ヘプタン-2-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔(10S)-12-〔2-〔3-〔アゼパン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-1, 5, 6, 8, 12-ペンタザトリシクロ〔8. 4. 0. 02, 7

〕テトラデカ-2(7), 3, 5-トリエン-4-イル]フェノール;及び

2-[(10R)-12-[2-[3-(アゼパン-1-イル)プロパー1-イニル]-4-ピリジル]-1, 5, 6, 8, 12-ペンタザトリシクロ[8.4.0.02, 7]テトラデカ-2(7), 3, 5-トリエン-4-イル]フェノール,

又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0346】

実施形態において、本開示は、以下からなる群から選択される化合物に関する：

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)ブター1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

10

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)プロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(2-ヒドロキシエトキシ)プロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

20

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ジエチルアミノ)プロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(アゼチジン-3-イルエチニル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(モルホリン-2-イルエチニル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(ピペリジン-3-イルエチニル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

30

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-モルホリノプロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

1-(3-(4-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)プロパー2-イン-1-イル)ピペラジン-2-オン；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(8-アミノオクタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

40

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピペリジン-3-イルオキシ)プロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピペリジン-2-イル)プロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(ピロリジン-2-イルエチニル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

50

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (ピロリジン - 2 - イル) プロパー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (アゼチジン - 2 - イルエチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

4 - (3 - (4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパー - 2 - イン - 1 - イル) チオモルホリン 1, 1 - ジオキシド;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルエチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (6 - アミノヘキシル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - アミノブター - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - アミノプロパー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (ピロリジン - 3 - イルエチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (4 - ヒドロキシブター - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (6 - ヒドロキシヘキサー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (ピペラジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - ((4 - アミノシクロヘキシル) エチニル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (4 - アミノブター - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール;

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (3 - アミノピペリジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1]

10

20

30

40

50

〕オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；

2-アミノ-N-(3-(4-(3-(3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)プロピル)アセトアミド；

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-アミノプロピル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール；及び

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピロリジン-3-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

10

【0347】

実施形態において、本開示は、以下からなる群から選択される化合物に関する：

N-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパ-2-イニル]ピペリジン-4-カルボキサミド；

2-[6-アミノ-5-[8-[2-(3-アミノ-3-メチル-ブタ-1-イニル)-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

20

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メトキシ-1-ピペリジル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

2-[5-[8-[2-[3-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロイソインドール-2-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール；

30

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルピペラジン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[2-(メトキシメチル)-1-ピペリジル]プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-メチル-1,4-オキサゼパン-4-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

40

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1-オキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジル]プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール；

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロパ-1-イニル]-4-ピリジル]-3,8-ジアザビシクロ

50

- [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(3R)-3-エチルモルホリン-4-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (7-オキサ-2-アザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] ピペリジン-3-オール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(1, 1-ジオキサチオラン-3-イル) -メチル-アミノ] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] ピロリジン-3-オール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [5- [8- [2- [3- (2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ [3, 4-c] ピロール-5-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] -6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [2- (ヒドロキシメチル) -1-ピペリジル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5, 7-ジヒドロピロロ [3, 4-b] ピリジン-6-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチルモルホリン-4-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(2S, 6R)-2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [5- [8- [2- [3- [(3aS, 7aR)-1, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロイソインドール-2-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] -6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチル-1-ピペリジル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2-ピリジ

ル] プロパー-2-イニル] -3-メチル-ピロリジン-3-オール;

2-[5-[8-[2-[3-(3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-シクロペンタ[c]ピロール-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(3S)-3-エチルモルホリン-4-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-(3, 4, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(1, 4-オキサゼパン-4-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニル]ピペリジン-4-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(6, 8-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1, 5-a]ピラジン-7-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-オキサ-4-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-オキサ-5-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-(1, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ[3, 4-c]ピロール-5-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル]フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(5-オキサ-8-アザスピロ[3.5]ノナン-8-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール;

(6R)-1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピ

10

20

30

40

50

リダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル]-3, 3a, 4, 5, 6, 6a-ヘキサヒドロ-2H-シクロペンタ [b] ピロール-6-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2, 6-ジメチルモルホリン-4-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-モルホリノピロリジン-1-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-(2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロフロ [2, 3-c] ピロール-5-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(7-メトキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

7-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル]-3-オキサ-7-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2, 2-ジフルオロ-5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-5-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル-メチル-アミノ]-1-モルホリノ-エタノン;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン-2-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-(3, 3a, 4, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

4-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル]-2-ピリジル] プロパー-2-イニル]-N-メチル-モルホリン-3-カルボキサミド;

2-[5-[8-[2-[3-[(3aS, 7aS) -3, 3a, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-2H-フロ [3, 2-b] ピリジン-4-イル] プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン-3-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[5-[8-[2-[3-(3, 3a, 4, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-1H-ピラノ [3, 4-c] ピロール-2-イル) プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル]-6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール;

10

20

30

40

50

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [5- [8- [2- [3- (3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a-ヘキサヒドロ-2 H-シクロペンタ [b] ピロール-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] -6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ジフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -N-メチル-ペリジン-2-カルボキサミド;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-フルオロ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-アザスピロ [2. 5] オクタン-5-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (8-オキサ-1-アザスピロ [3. 5] ノナン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (9-オキサ-3-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(1 S, 6 R) -2-アザビシクロ [4. 2. 0] オクタン-2-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-オキサ-2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

3- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-1-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-アザスピロ [3. 4] オクタン-5-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 4-ジヒドロ-1 H-ピロロ [1, 2-a] ピラジン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [5- [8- [2- [3- [(3 a S, 6 a R) -2-メチル-1, 3, 3 a, 4, 6, 6 a-ヘキサヒドロピロロ [3, 4-c] ピロール-5-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] -

10

20

30

40

50

6-アミノ-ピリダジン-3-イル] フェノール；

(1 R, 4 S, 6 R) - 2 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 6 - オール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (8 - オキサ - 4 - アザスピロ [2. 6] ノナン - 4 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 9 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロモルホリン - 4 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - [(3 a R, 6 a R) - 2, 3, 3 a, 4, 6, 6 a - ヘキサヒドロフロ [2, 3 - c] ピロール - 5 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [2 - (フルオロメチル) モルホリン - 4 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [(1 R, 4 S) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 2 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

(1 S, 6 S) - 3 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 3 - アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン - 6 - オール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [(1 S, 5 R) - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 2 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] ピペリジン - 3 - カルボニトリル；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [1 - (ヒドロキシメチル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール；

(3 S) - 1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - N - メチル - ピロリジン - 3 - カルボキサミド；

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [(1 R, 2 S, 4 S, 5 S) - 6 - アザ

10

20

30

40

50

トリシクロ [3. 2. 1. 0 2, 4] オクタン-6-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-オキサ-7-アザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-6-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

3- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-6-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-アザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [(3S) -3-メトキシピロリジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

(1S, 4S, 5R) -2- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-フルオロ-1-ピペリジル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロピロリジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) -1-ピペリジル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [1- (ヒドロキシメチル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (4-メチル-1-ピペリジル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

10

20

30

40

50

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] ピペリジン - 4 - カルボニトリル;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - オキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] アゼチジン - 3 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (5, 5 - ジフルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (7 - フルオロ - 3 - オキサ - 9 - アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 9 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 a, 4, 6, 7, 7 a - ヘキサヒドロ - 2 H - フロ [3, 2 - c] ピリジン - 5 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (3, 3 a, 4, 5, 6, 6 a - ヘキサヒドロ - 2 H - ピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [5 - [8 - [2 - [3 - (2, 3, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロピリド [4, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 4 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] - 6 - アミノ - ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - N - メチル - 2 - アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 1 - カルボキサミド;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4, 6 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [3, 4 - c] ピラゾール - 5 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - シクロプロピルアゼチジン - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - 5 - アザスピロ [2. 3] ヘキサン - 5 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] アゼチジン - 3 - イル] アセトニトリル;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 4 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1

10

20

30

40

50

〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕-3-シクロプロピル-アゼチジン-3-オール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(2-アザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕

〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(2-メチル-2, 6-ジアザスピロ〔3.4〕オクタン-6-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-テトラヒドロフラン-3-イルアゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔3-(2, 2-ジフルオロエチル)アゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(7-オキサ-1-アザスピロ〔3.5〕ノナン-1-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(5, 8-ジオキサ-2-アザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(1R, 5R)-2-オキサ-6-アザビシクロ〔3.2.0〕ヘプタン-6-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(6-アザビシクロ〔3.2.0〕ヘプタン-6-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

(2S)-1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕-N-メチル-ピロリジン-2-カルボキサミド；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(1S, 4S)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-〔(5R)-1, 7-ジアザスピロ〔4.4〕ノナン-1-イル〕プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(1-ピペリジル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(7-オキサ-1-アザスピロ〔3.4〕オクタン-1-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール；

1-〔3-〔4-〔3-〔3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)ピリダジン-4-イル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタン-8-イル〕-2-ピリジル〕プロパー-2-イニル〕アゼチジン-3-オール；

2-〔6-アミノ-5-〔8-〔2-〔3-(3-メトキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル)プロパー-1-イニル〕-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ〔3.2

10

20

30

40

50

- ． 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) -3-メチル
 -アゼチジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシ
 クロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3-フルオロ-3- (ヒドロキシメチル
) アゼチジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシ
 クロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチルアゼチジン-1-イル) プロ
 パー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-
 3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロ-3-メチル-アゼチジン
 -1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2
 . 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) プ
 ロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン
 -3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 5]
 ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3
 . 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 メチル 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリ
 ダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2
 -ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼチジン-2-カルボキシレート；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [8- (フルオロメチル) -5, 5-ジオ
 キソ-5ラムダ6-チア-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] プロパー-1-
 イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル
] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 4]
 オクタン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ
 [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) -3-フェニ
 ル-アゼチジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビ
 シクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル
) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オク
 タン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 3-ジフルオロアゼパン-1-イル
) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オク
 タン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [4- (1-ピペリジル) ブター-1-イニル] -
 4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジ
 ン-3-イル] フェノール；
 メチル 2- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリ
 ダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2
 -ピリジル] プロパー-2-イニル] -5, 5-ジオキソ-5ラムダ6-チア-2-アザス
 ピロ [3. 4] オクタン-8-カルボキシレート；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-メチルアゼチジン-1-イル) プロ
 パー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-
 3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-
 4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジ

10

20

30

40

50

ル] プロパー-2-イニル] -2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[(2S) -2-(メトキシメチル) アゼチジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2, 2-ジメチルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(8-メチル-5-オキサ-2, 8-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタ189n-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

10

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4, 4-ジフルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -5-メチル-アゼパン-4-オール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼパン-4-オール;

20

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-メチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-フルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3-フルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3, 4-ジメチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

30

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3-メチル-アゼパン-4-オール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-[4-(ヒドロキシメチル) -4-メチル-アゼパン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

1-[3-[4-[3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -5-メチル-アゼパン-4-オン;

40

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(3, 4, 4-トリフルオロアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(4-メチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2-[6-アミノ-5-[8-[2-[3-(2-メチルアゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

50

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - 3 - ベンズアゼピン - 3 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (5, 6, 8, 9 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - d] [1, 4] ジアゼピン - 7 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [4 - (4 - ピリジル) - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (4, 4 - ジメチルアゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 5, 5 - ジフルオロ - アゼパン - 4 - イル] アセトニトリル;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 4 - (メトキシメチル) アゼパン - 4 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (2, 2 - ジフルオロ - 7 - アザスピロ [2. 6] ノナン - 7 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [4 - (トリフルオロメチル) アゼパン - 1 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 6, 6 - ジメチル - アゼパン - 3, 4 - ジオール;

(1 S, 5 R) - 2 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 2 - アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 6, 7 - ジオール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (5, 5 - ジフルオロ - 3 - メチル - アゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパ - 2 - イニル] - 6, 6 - ジメチル - アゼパン - 4 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) アゼパン - 1 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [4 - (ヒドロキシメチル) アゼパン - 1 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [2 - (ヒドロキシメチル) アゼパン - 1 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - 6 - アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン - 6 - イル] プロパ - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3

10

20

30

40

50

， 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] ヘノール；

1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -6-メチル-アゼパン-4-オール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-アザトリシクロ [4. 2. 1. 0 2, 5] ノナン-3-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [4- (アゼパン-1-イル) ブター-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-エトキシアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

メチル 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼチジン-3-カルボキシレート；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フェノキシアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチルスルホニルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-モルホリノアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-ピリミジン-4-イルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-1-イル] プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-アザスピロ [2. 3] ヘキサ-5-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；

10

20

30

40

50

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (1 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (7 - メチルスルホニル - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

4 - [1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] アゼチジン - 3 - イル] ベンゾニトリル;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - アゼチジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 4, 5 - ジメチル - アゼパン - 4 - オール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 3 - メチル - アゼパン - 3 - オール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 3 - (フルオロメチル) アゼパン - 3 - オール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] アゼパン - 3 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (3 - フルオロ - 3 - メチル - アゼパン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル] - 2 - ピリジル] プロパー - 2 - イニル] - 4 - メチル - アゼパン - 4 - オール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] ピリミジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [6 - [3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] ピリダジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [6 - [3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] ピリミジン - 4 - イル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール; 及び

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパー - 1 - エニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール.

2 - [6 - アミノ - 5 - [8 - [2 - [3 - (7 - オキサ - 1 - アザスピロ [3. 4] オクタン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル] ピリダジン - 3 - イル] フェノール;

1 - [3 - [4 - [3 - [3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン -

10

20

30

40

50

4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] アゼチジン-3-オール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メトキシ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) - 3-メチル-アゼチジン-1-イル] プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3-フルオロ-3- (ヒドロキシメチル) アゼチジン-1-イル] プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メチルアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロ-3-メチル-アゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-メトキシアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (6-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

;メチル 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] アゼチジン-2-カルボキシレート

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [8- (フルオロメチル) - 5, 5-ジオキソ-5ラムダ6-チア-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル] プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-オキサ-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- [3- (ヒドロキシメチル) - 3-フェニル-アゼチジン-1-イル] プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2, 3-ジメチルアゼチジン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3, 3-ジフルオロアゼパン-1-イル) プロパ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール;

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [4- (1-ピペリジル) ブタ-1-イニル] - 4-ピリジル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール

;メチル 2- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 2-ピリジル] プロパ-2-イニル] - 5, 5-ジオキソ-5ラムダ6-チア-2-アザスピロ [3. 4] オクタン-8-カルボキシレート

2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (2-メチルアゼチジン-1-イル) プロ

10

20

30

40

50

パー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[３－[４－[３－[３－アミノ－６－(２－ヒドロキシフェニル)ピリダジン－４－イル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－８－イル]－２－ピリジル]プロパー２－イニル]－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－オール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－[(２Ｓ)－２－(メトキシメチル)アゼチジン－１－イル]プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(２，２－ジメチルアゼチジン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(８－メチル－５－オキサ－２，８－ジアザスピロ[３．５]ノナン－２－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(４，４－ジフルオロアゼパン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

１－[３－[４－[３－[３－アミノ－６－(２－ヒドロキシフェニル)ピリダジン－４－イル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－８－イル]－２－ピリジル]プロパー２－イニル]－５－メチル－アゼパン－４－オール；

１－[３－[４－[３－[３－アミノ－６－(２－ヒドロキシフェニル)ピリダジン－４－イル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－８－イル]－２－ピリジル]プロパー２－イニル]アゼパン－４－オール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(３－メチルアゼパン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(４－フルオロアゼパン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(３－フルオロアゼパン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(３，４－ジメチルアゼパン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

１－[３－[４－[３－[３－アミノ－６－(２－ヒドロキシフェニル)ピリダジン－４－イル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－８－イル]－２－ピリジル]プロパー２－イニル]－３－メチル－アゼパン－４－オール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－[４－(ヒドロキシメチル)－４－メチル－アゼパン－１－イル]プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

１－[３－[４－[３－[３－アミノ－６－(２－ヒドロキシフェニル)ピリダジン－４－イル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－８－イル]－２－ピリジル]プロパー２－イニル]－５－メチル－アゼパン－４－オン；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(３，４，４－トリフルオロアゼパン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]ピリダジン－３－イル]フェノール；

２－[６－アミノ－５－[８－[２－[３－(４－メチルアゼパン－１－イル)プロパー１－イニル]－４－ピリジル]－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３

10

20

30

40

50

－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(2－メチルアゼパン－1－イル) プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(1, 2, 4, 5－テトラヒドロ－3－ベンズアゼピン－3－イル) プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(5, 6, 8, 9－テトラヒドロイミダゾ[1, 2-d][1, 4] ジアゼピン－7－イル) プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[4－(4－ピリジル)－1, 4－ジアゼパン－1－イル] プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(4, 4－ジメチルアゼパン－1－イル) プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパ－2－イニル]－5, 5－ジフルオロ－アゼパン－4－イル] アセトニトリル；

1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパ－2－イニル]－4－(メトキシメチル) アゼパン－4－オール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(2, 2－ジフルオロ－7－アザスピロ[2. 6] ノナン－7－イル) プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[4－(トリフルオロメチル) アゼパン－1－イル] プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパ－2－イニル]－6, 6－ジメチル－アゼパン－3, 4－ジオール；

(1S, 5R)－2－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパ－2－イニル]－2－アザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－6, 7－ジオール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－(5, 5－ジフルオロ－3－メチル－アゼパン－1－イル) プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

1－[3－[4－[3－[3－アミノ－6－(2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－8－イル]－2－ピリジル] プロパ－2－イニル]－6, 6－ジメチル－アゼパン－4－オール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[3－(ヒドロキシメチル) アゼパン－1－イル] プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[4－(ヒドロキシメチル) アゼパン－1－イル] プロパ－1－イニル]－4－ピリジル]－3, 8－ジアザビシクロ[3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール；

2－[6－アミノ－5－[8－[2－[3－[2－(ヒドロキシメチル) アゼパン－1

10

20

30

40

50

－イル] プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ [3－ (ヒドロキシメチル) －6－アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン－6－イル] プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (2－アザビシクロ [3. 2. 2] ノナン－2－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

1－ [3－ [4－ [3－ [3－アミノ－6－ (2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル] －2－ピリジル] プロパー－2－イニル] －6－メチル－アゼパン－4－オール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3－アザトリシクロ [4. 2. 1. 0 2, 5] ノナン－3－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (2－アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－2－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [4－ (アゼパン－1－イル) ブター－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3, 3－ジフルオロアゼチジン－1－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3－エトキシアゼチジン－1－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

メチル 1－ [3－ [4－ [3－ [3－アミノ－6－ (2－ヒドロキシフェニル) ピリダジン－4－イル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－8－イル] －2－ピリジル] プロパー－2－イニル] アゼチジン－3－カルボキシレート;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3－フェノキシアゼチジン－1－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3－メチルスルホニルアゼチジン－1－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3－フルオロアゼチジン－1－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3－モルホリノアゼチジン－1－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (2－アザスピロ [3. 5] ノナン－2－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ (3－ピリミジン－4－イルアゼチジン－1－イル) プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン－3－イル] ピリダジン－3－イル] フェノール;

2－ [6－アミノ－5－ [8－ [2－ [3－ [3－ (トリフルオロメチル) アゼチジン－1－イル] プロパー－1－イニル] －4－ピリジル] －3, 8－ジアザビシクロ [3. 2

10

20

30

40

50

- ． 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (5-アザスピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フェニルアゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (7-メチルスルホニル-2, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 4- [1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼチジン-3-イル] ベンゾニトリル
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-シクロプロピル-3-フルオロ-アゼチジン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -4, 5-ジメチル-アゼパン-4-オール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3-メチル-アゼパン-3-オール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -3- (フルオロメチル) アゼパン-3-オール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] アゼパン-3-オール；
 2- [6-アミノ-5- [8- [2- [3- (3-フルオロ-3-メチル-アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 1- [3- [4- [3- [3-アミノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) ピリダジン-4-イル] -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] -2-ピリジル] プロパー-2-イニル] -4-メチル-アゼパン-4-オール；
 2- [6-アミノ-5- [9- [2- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -3, 9-ジアザスピロ [5. 5] ウンデカン-3-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [2- [2- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -2, 8-ジアザスピロ [4. 5] デカン-8-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [6-アミノ-5- [6- [2- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル] ピリダジン-3-イル] フェノール；
 2- [(10S) -12- [2- [3- (アゼパン-1-イル) プロパー-1-イニル] -4-ピリジル] -1, 5, 6, 8, 12-ペンタザトリシクロ [8. 4. 0. 02, 7] テトラデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-4-イル] フェノール；及び

10

20

30

40

50

2 - [(10R) - 12 - [2 - [3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパー - 1 - イニル] - 4 - ピリジル] - 1, 5, 6, 8, 12 - ペンタザトリシクロ [8. 4. 0. 02, 7] テトラデカー - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 4 - イル] フェノール
又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0348】

本明細書に記載される本開示の化合物は、固体又は液体形態で存在し得る。固体状態では、化合物は、結晶形態若しくは非結晶形態で、又はそれらの混合物として存在し得る。例えば、薬学的に許容され得る溶媒和物は、結晶性又は非結晶性化合物から形成され得る。結晶性溶媒和物では、結晶化中に溶媒分子が結晶格子に組み込まれる。水が結晶格子に組み込まれる溶媒である溶媒和物は、一般的に「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的な水和物、並びに様々な量の水を含有する組成物が含まれる。その様々な溶媒和物を含む結晶形態で存在する本明細書に記載されるこのような化合物は、多型（すなわち、異なる結晶構造で生じる能力）を示し得る。これらの異なる結晶形態は、典型的には「多形」として知られている。本明細書にて開示する主題は、このような多形体を含む。多形は、同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、及び結晶性固体状態の他の記述特性が異なる。

【0349】

本明細書に記載する化合物又はその塩は、立体異性体で存在することができる（例えば、1つ以上の不斉炭素原子を含有する）。各立体異性体（鏡像異性体及びジアステレオマー）及びこれらの混合物は、本明細書に開示されている主題の範囲に含まれる。同様に、式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)、の化合物、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）は、式に示されるものの以外の互変異性形態で存在してもよく、これらも本明細書に開示される主題の範囲内に含まれることが理解される。本明細書に開示されている主題は本明細書に記載されている特定の基の組み合わせ及び部分集合を含むことが理解されるべきである。本明細書に開示されている主題の範囲には、立体異性体の混合物の他に、精製された鏡像異性体又は鏡像異性体的に／ジアステレオマー的に濃縮された混合物が含まれる。本明細書にて開示する主題は、本明細書上記で定義する具体的な基の組み合わせ及び部分集合を含むものと理解されるべきである。

【0350】

本明細書に開示されている主題には、1つ以上の原子が、通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いて本明細書に記載されている化合物の同位体標識された形態も含まれる。本明細書に記載されている化合物及びその薬学的に許容され得る塩の中に取り込まれることができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素及び塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 及び ^{125}I が挙げられる。

【0351】

上述の同位体、及び／又は、他の原子の他の同位体を含有する、本明細書にて開示する化合物及びその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）は、本明細書にて開示する主題の範囲内である。同位体標識化合物、例えば ^3H 、 ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれたものが本明細書に開示されており、薬物及び／又は基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識（すなわち、 ^3H ）及び炭素 14 （すなわち ^{14}C ）同位体は、調製及び検出可能性の容易さから、一般に、使用される。 ^{11}C 及び ^{18}F 同位体はPET（陽電子放出断層撮影）において有用であり、 ^{125}I 同位体はSPECT（単一光子放出コン

10

20

30

40

50

ピュータ断層撮影)において有用であり、これらは全て脳撮像において有用である。更に、重水素、すなわち²H等のより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加又は必要投与量の減少をもたらすことができ、したがって、いくつかの状況では好ましい場合がある。式Iの同位体標識化合物を、一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって、以下のスキーム及び／又は実施例に開示される手順を行うことによって調製することができる。

【0352】

III. 製剤

更なる態様において、本説明は、例えば、式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の少なくとも1つの化合物、又はそれらの塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、及びそれらの組み合わせを含む、有効量の本明細書に記載の少なくとも1つの化合物を含む治療用組成物又は医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書は、有効量の少なくとも1つの式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、及びそれらの組み合わせを含む治療用又は医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書は、有効量の少なくとも1つの式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、及びそれらの組み合わせを含む治療用又は医薬組成物を提供する。有効量の、本開示に従った少なくとも1種の化合物、並びに任意に、薬学的に有効な量の担体、添加剤又は添加物、及び任意に追加の生物活性剤と組み合わせた、有効量の、本明細書で別様に記載される化合物の1つ以上を含む医薬組成物は、本開示の更なる態様を示す。

【0353】

特定の実施形態において、組成物は、薬学的に許容され得る塩、特に、本明細書に記載する化合物の酸又は塩基添加塩を含む。上述の塩基化合物の薬学的に許容され得る酸付加塩を調製するために使用される酸としては、無毒性酸付加塩を形成するもの、すなわち、薬理学的に許容され得るアニオンを含有する塩、例えば、多数の他のものの中でもとりわけ、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩[すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3ナフトン酸塩)]が挙げられる。

【0354】

薬学的に許容され得る塩基付加塩もまた使用して、化合物又は誘導体の、薬学的に許容され得る塩形態を作製することができる。本質的に酸性である本発明の化合物の、薬学的に許容され得る塩基塩を調製するための試薬として使用され得る、化学的塩は、このような化合物の無毒性塩基塩を形成するものである。このような無毒性塩基塩としては、とりわけ、アルカリ金属カチオン(例えばカリウム及びナトリウム)、並びにアルカリ土類金属カチオン(例えばカルシウム、亜鉛、及びマグネシウム)等の、薬理学的に許容され得るカチオン、N-メチルグルカミン-(メグルミン)等のアンモニウム又は水溶性アミン

付加塩、並びに、薬学的に許容され得る有機アミンの低級アルカノールアンモニウム及び他の塩基塩に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0355】

本明細書に記載する組成物は、特定の実施形態において、経口、非経口、又は局所経路により、単回又は分割単位用量で投与されることができる。化合物の投与は、連続（静脈内点滴）から1日当たり複数回の経口投与（例えばQ. I. D.）の範囲で変動し得、投与の他の経路の中でもとりわけ、経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（浸透強化剤を含み得る）、頬側、舌下及び座薬投与、吸入スプレーによる、直腸、腔内、又は埋め込み型リザーバーによるものを含むことができる。腸溶性コーティングした経口錠剤もまた使用して、経口投与経路からの化合物の生物学的利用能を向上させることができる。最も効果的な用量剤形は、選択される特定の剤の薬学動態、及び、患者における疾患の重症度により変化する。鼻腔内、気管内、又は経肺投与用のスプレー、ミスト、又は、エアゾールとしての、本開示による化合物の投与もまた、使用することができる。それ故、本開示は、任意に、薬学的に許容され得る担体、添加剤、又は添加物と組み合わせた、有効量の、本開示による化合物を含む、医薬組成物にも関する。本開示による化合物は、即座放出、中間放出、又は徐放性若しくは制御放出形態で投与することができる。徐放性又は制御放出形態は、経口投与されるのが好ましいが、座薬、及び経皮又は他の局所形態で投与されてもよい。リポソーム形態での筋肉注射もまた使用して、注射部位における化合物の放出を制御、又は維持することができる。

【0356】

したがって、一態様において、本明細書に記載する化合物の薬学的製剤は、薬学的に許容され得る非経口ビヒクルによる、及び、単位投与量の注射可能形態での、非経口的投与のために調製することができる。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射又は点滴技術が含まれる。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内又は静脈内に投与される。所望の純度を有する本開示の化合物は任意に、再構築用の凍結乾燥製剤、又は水溶液の形態で、1つ以上の薬学的に許容され得る添加物（Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.; その全体が参照により本明細書に組み込まれる）と混合される。

【0357】

本開示の組成物は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体を用いて、従来方式で製剤化することができる、制御放出製剤で投与されることもできる。本開示の化合物は、医薬組成物として標準的な薬務に従い製剤化することができる。この態様によれば、1つ以上の薬学的に許容され得る添加物と関連して、本開示の化合物、例えば式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、若しくは(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、1つ以上薬学的に許容され得る添加物と関連して、式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)の化合物又はその塩（

10

20

30

40

50

例えば、薬学的に許容され得る塩)を含む医薬組成物が提供される。いくつかの実施形態において、1つ以上薬学的に許容され得る添加物と関連して、式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)を含む医薬組成物が提供される。

【0358】

典型的な製剤は、本開示の化合物を添加物、例えば担体、及び／又は希釈剤と混合することにより調製される。好適な担体、希釈剤、及び他の添加物は当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は水膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、並びに水等の材料を含む。使用する特定の担体、希釈剤、又は他の添加物は、化合物が利用されている手段及び目的によって左右される。これらの医薬組成物で使用され得る他の薬学的に許容され得る担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、及び、飽和植物性脂肪酸、水、塩類又は電解質(例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックコポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂)の部分的なグリセリド混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0359】

溶媒は、一般的に、哺乳動物に投与することが安全であると当業者によって認識されている溶媒に基づいて選択される。一般的に、安全な溶媒は、水及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒等の非毒性水性溶媒である。好適な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール(例えば、PEG400、PEG300)等、及びそれらの混合物を含む。許容され得る希釈剤、担体、添加物及び安定剤は、使用される投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、リン酸、クエン酸及びメチオニン等のバッファー及び他の有機酸；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤(オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロライド；ベンザルコニウムクロライド、ベンゼトニウムクロライド；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール等)；低分子量(約10残基より少ない)ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン若しくは免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン若しくはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、及びグルコース、マンノース若しくはデキストリンを含むその他の炭水化物；EDTA等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース若しくはソルビトール等の糖類；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体(例えばZn-タンパク質複合体)；及び／又はTWEEN(商標)、PLURONICS(商標)若しくはポリエチレングリコール(PEG)等の非イオン性界面活性剤を含む。

【0360】

製剤は、1つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、酸化防止剤、不透明化剤、滑剤、加工助剤、着色剤、甘味料、香料、香味料、及び、本開示の化合物の上品な表象を付与する、又は、薬剤製品の製造を補助する、他の既知の添加剤もまた含むことができる。製剤は、従来の溶解及び混合手順を使用して調製されてもよい。

【0361】

製剤は、周囲温度で、適切なpHで、及び所望の度合いの純度で、生理学的に許容され得る担体、すなわち、用いられる投与量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって行われてもよい。製剤のpHは、具体的な用途及び化合物の濃度に主に依存するが、約3～約8の範囲であってもよい。pH5の酢酸塩緩衝液中

の製剤は、適切な実施形態である。

【0362】

医薬組成物は、水性又は油性の滅菌注射用懸濁液等の滅菌注射用調製物の形態であってもよい。特に、インビボ投与用に使用される製剤は、滅菌性でなければならない。このような滅菌は、滅菌濾過膜を通す濾過により容易に達成される。この懸濁液は、上述されているこれらの好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射可能調製物は、1，3-ブタンジオール等の非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤又は溶媒中の滅菌注射可能溶液又は懸濁液でもあり得る。滅菌注射可能調製物は、凍結乾燥された粉末としても調製され得る。利用され得る許容され得る添加物及び溶媒には、水、リンゲル液及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌の不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒として慣習的に用いられ得る。この目的のために、合成モノグリセリド又は合成ジグリセリドを含むいかなる無刺激の不揮発性油も採用され得る。更に、オレイン酸等の脂肪酸も同様に、注射液、及び、自然の薬学的に許容され得る油類、例えばオリーブ油又はヒマシ油、特に、これらのポリオキシエチル化版の調製で使用する
10
ことができる。このような油溶液又は懸濁液もまた、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤、例えばPh. Helv又は同様のアルコールを含有することができる。

【0363】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を対象とするレシ
20
ピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性の無菌注射溶液、並びに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の無菌懸濁液が含まれる。

【0364】

本明細書に記載する医薬組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液、又は溶液を含むがこ
れらに限定されない、任意の経口で許容され得る剤形で経口投与することができる。経口
使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体としてはラクトース及びコーンスターチ
が挙げられる。ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤もまた、通常は添加される。カプセル
形態での経口投与のために有用な希釈剤としては、ラクトース及び乾燥コーンスターチ
が挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要な場合、活性成分を乳化剤及び懸濁化
剤と組み合わせる。所望により、一定の甘味料、香味料又は着色剤もまた添加してよい。

【0365】

あるいは、本明細書に記載する医薬組成物は、直腸投与用の座薬形態で投与することが
30
できる。これらは、剤を、室温では固体であるが、直腸温では液体であるが故に、直腸で
溶解して薬剤を放出する、好適な非刺激性添加物と混合することにより調製することがで
きる。このような材料としては、カカオバター、蜜蝋及びポリエチレングリコールが挙げ
られる。

【0366】

本明細書に記載する医薬組成物は、局所投与もまた可能である。好適な局所製剤は、こ
れらの領域又は臓器の各々に対して速やかに調製される。下部消化管への局所投与は肛門
座薬製剤（上記参照）又は好適な浣腸製剤により達成することができる。また、局所的に
受容可能な経皮吸収パッチも使用することができる。

【0367】

局所投与に関して、医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁又は溶解した活性成分を含
有する好適な軟膏中に配合されてよい。あるいは、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許
容され得る担体中に懸濁又は溶解した有効成分を含む好適なローション又はクリームで製
剤化することができる。

【0368】

眼科領域での使用のためには、医薬組成物は、防腐剤と共に又はそれ無しで、等張性p
H調整滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、又は等張性pH調整滅菌生理食塩水の溶液
として製剤化することができる。あるいは、眼科領域での使用のために、医薬組成物は軟
膏中に配合されてよい。

【0369】

10

20

30

40

50

本開示の医薬組成物は、鼻エアゾール又は吸入により投与することもできる。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製される。

【0370】

本開示の組成物は通常、固体組成物、凍結乾燥製剤、又は水溶液として保管することができる。

【0371】

本発明の化合物は、薬剤の容易に制御可能な薬剤投与量を提供し、所定のレジメンで患者コンプライアンスを可能にするように薬学的用量剤形に製剤化されることができる。適用のための医薬組成物（又は製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて、多様な様式で包装されてもよい。一般的に、分配用物品は、薬学的製剤をその中に適した形態で配置した容器を含む。好適な容器は、当業者に周知であり、瓶（プラスチック及びガラス）、小袋（s a c h e t s）、アンプル、プラスチック製バッグ、金属シリンダー等の材料が挙げられる。容器はまた、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止アセンブリを含んでもよい。それに加えて、容器は、容器の内容物を説明するラベルをその上に配置している。ラベルはまた、適切な注意書き含んでいてもよい。

10

【0372】

製剤は、単位用量又は複数回の用量容器、例えば、密封アンプル及びバイアルに包装されてもよく、使用直前に注射するために、例えば、水等の滅菌液体担体を添加するだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保管されてもよい。即時型の注射溶液及び懸濁液を、前述の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製する。好ましい単位投与量製剤は、活性成分の本明細書に上記した一日用量又は一日単位副用量、又はその適切な画分を含有するものである。

20

【0373】

いかなる特定の患者に対する特定投与量及び処置レジメンも、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、総体的な健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、並びに処置医師の判断、及び処置されている特定の疾患又は状態の重症度を含む種々の要因に依存することもまた理解されなければならない。

【0374】

本開示に従った化合物を用いる治療が必要な患者又は対象は、患者（対象）に、単独で、又は、他の既知の、本明細書で別様に同定される赤血球生成刺激剤と組み合わせてのいずれかで、任意に、薬学的に許容され得る担体又は希釈剤中での、薬学的に許容され得る塩、その溶媒和物又は多形体を含む、有効量の、本開示に従った化合物を投与することにより処置することができる。

30

【0375】

活性化合物（例えば、本開示の化合物又はその塩）は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく、所望の指標のための治療に有効な量を患者に送達するのに十分な量の、薬学的に許容され得る担体又は希釈剤に含まれる。本明細書で言及する症状に対する、活性化合物の好ましい用量は、約 $10 \text{ ng/kg} \sim 300 \text{ mg/kg}$ 、好ましくは 1 日当たり $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ 、より一般的には、1 日当たり、レシピエント／患者の体重 1 kg 当たり、 $0.5 \sim 25 \text{ mg}$ の範囲内である。典型的な 1 日投与量は、上述の因子に依存して、約 $1 \mu\text{g/kg} \sim 100 \text{ mg/kg}$ の範囲であってもよい。典型的な局所用量は、好適な担体内で $0.01 \sim 5\% \text{ wt/wt}$ の範囲である。

40

【0376】

化合物は便利に、単位用量剤形当たり、 1 mg 未満、 $1 \text{ mg} \sim 3000 \text{ mg}$ 、好ましくは $5 \sim 500 \text{ mg}$ の活性成分を含有するものを含むがこれらに限定されない、任意の好適な単位用量剤形で投与される。約 $25 \sim 250 \text{ mg}$ の経口用量が、多くの場合便利である。

【0377】

活性成分は、約 $0.00001 \sim 30 \text{ mM}$ 、好ましくは約 $0.00001 \sim 0.01 \text{ M}$

50

M、又は、他の実施形態においては約0.1～30 mMの、活性化合物のピーク血漿濃度を達成するために投与されるのが好ましい。これは例えば、任意に、生理食塩水、若しくは水性媒体中の、又は、活性成分のボラスとして投与される、活性成分の溶液又は製剤の静脈内注射によって達成することができる。経口投与はまた、活性剤の有効な血漿濃度を生成するためにも好適である。

【0378】

薬剤組成物中での活性化合物の濃度は、薬剤の吸収、分布、失活、及び排泄速度、並びに、当業者に既知の他の因子により左右される。投与量値は、軽減される症状の重症度によってもまた変化することに留意されたい。いかなる特定の対象に対しても、個々のニーズ、及び、組成物を投与する、又は組成物の投与を監視する人の専門的判断に従って、特定の投与レジメンが経時的に調節されるべきであり、本明細書で説明される濃度範囲は単に例示的なものであり、特許請求される組成物の範囲又は実践を制限することを意図するものではないことが更に理解されるべきである。活性成分は1回で投与されてもよく、様々な時間間隔で投与される、多数の小用量に分割してもよい。

【0379】

実施形態において、活性化合物は、インプラント及びマイクロカプセル化送達システム等の制御放出製剤等の、化合物が体から急速に取り除かれることを防ぐ担体とともに調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、及びポリ乳酸等の生分解性、生体適合性ポリマーを使用することができる。このような製剤の調製方法は、当業者には明白であろう。

【0380】

リポソーム懸濁液はまた、薬学的に許容され得る担体であり得る。これらは、当業者に公知の方法、例えば、米国特許第4,522,811号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているような方法に従って調製され得る。

【0381】

実施形態において、組成物は、化合物の溶解及びバイオアベイラビリティを促進するために、例えば患者の消化管の胃液中の化合物の溶解度を増加させるために提示される、本明細書に記載の化合物の1つ以上の薬学的に許容され得る塩形態を含む。実施形態において、薬学的に許容され得る塩としては、適用可能な場合に、薬学的に許容され得る無機又は有機塩基及び酸に由来するものが挙げられる。好適な塩としては、薬学技術分野で周知の多数の他の酸及び塩基の中でもとりわけ、カリウム及びナトリウム等のアルカリ金属、カルシウム等のアルカリ土類金属、マグネシウム及びアンモニウム塩に由来するものが挙げられる。

【0382】

「薬学的に許容され得る誘導体」という用語は、本明細書を通して、患者に投与した際に、本発明の化合物、又は本発明の化合物の活性化代謝物を直接、又は間接的に提供する、任意の薬学的に許容され得るプロドラッグ形態（例えばエステル、アミド、他のプロドラッグ基）を説明するために使用される。

【0383】

主題は更に、上で定義した少なくとも1つの活性成分と、活性成分用の獣医用の担体を共に含む、獣医用組成物を提供する。獣医用担体は、本組成物の投与の目的に有用な材料であり、またさもければ不活性であるか、又は獣医学の技術分野において許容され得、活性成分と両立可能な固体、液体、又は気体材料であってもよい。これらの獣医用組成物は、非経口で、又は任意の他の所望の経路によって投与されてもよい。

【0384】

IV. 適応症及び処置方法

本明細書にて開示する化合物は、様々な疾患又は障害を処置するために使用可能であることが想倒される。一般に、治療される疾患又は障害は、がん等の過剰増殖性疾患である。

【0385】

本開示の化合物又はその塩は、処置される症状に対して適切な任意の経路により、投与されることができる。化合物は典型的に、非経口、すなわち注入、皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内、及び硬膜外投与される。

【0386】

「BRM媒介性の疾患、障害又は症状」は、疾患、障害、又は状態の1つ以上の症候若しくは疾患マーカーの初発、発現、重症度、又は進行におけるBRMの関与によって特徴付けられる。BRM媒介性の疾患、障害又は症状は、SMARCA1、BRAHMA又はBRMの蓄積及び凝集に関連し得る。BRM媒介性の疾患、障害又は症状は、SMARCA2依存性であり得る。

【0387】

BRM媒介性の疾患、障害又は症状としては、限定されないが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-LL）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性CMLを含むがんが挙げられる。

【0388】

実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状は、BRG1（SMARCA4）関連の疾患、障害又は症状、例えば、BRG1変異を有するSWI/SNF関連がん、又はBRG1欠損がん、又は正常なBRG1発現と比較して（例えば、野生型BRG1を有する同様に位置する非がん性細胞における非変異BRG1又はBRG1の発現と比較して）BRG1の発現が低下しているがんである。

【0389】

BRG1関連の障害には、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんを含むがんが含まれるが、これらに限定されない。

【0390】

複数の実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状は、がんである。実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状は、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-LL）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデル

フィア染色体陽性ALL、フィラデルフィア染色体陽性CML、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺癌、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される。

【0391】

複数の実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状は、肺癌又は非小細胞肺癌である。

【0392】

実施形態において、本開示は、BRMの調節（インビトロ又はインビボ）のための本開示の化合物（ II' ）又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）の使用に関する。実施形態において、本開示は、BRMの調節（インビトロ又はインビボ）のための、本開示の式（ I' ）、（ I ）、（ $I-A$ ）、（ $I-A1$ ）、（ $I-A2$ ）、（ $I-A3$ ）、（ $I-A4$ ）、（ $I-A5$ ）、（ $I-A6$ ）、（ $I-A7$ ）、（ $I-A8$ ）、（ $I-A9$ ）、（ $I-B$ ）、（ $I-C$ ）、（ $I-D$ ）、（ $I-E$ ）、（ $I-E1$ ）、（ $I-F$ ）、（ $I-F1$ ）、（ $I-G$ ）、（ $I-H$ ）、（ $I-I$ ）、（ $I-J$ ）、（ $I-J1$ ）、（ $I-J2$ ）、（ $I-J3$ ）、（ $I-J4$ ）、（ $I-J5$ ）、（ $I-J6$ ）、（ $I-K$ ）、（ $I-K1$ ）、（ $I-K2$ ）、（ $I-K3$ ）、（ $I-K4$ ）、（ $I-K5$ ）、（ $I-K6$ ）、（ IV' ）、（ $IV'-L$ ）、（ $IV'-L1$ ）、（ $IV'-L2$ ）、（ $IV'-L3$ ）、（ $IV'-L4$ ）、（ $IV'-L5$ ）、（ $IV'-M$ ）、（ $IV'-M1$ ）、（ $IV'-M2$ ）、20（ $IV'-M3$ ）、（ $IV'-M4$ ）、（ $IV'-M5$ ）、（ $IV'-N$ ）、（ $IV'-N1$ ）、（ $IV'-N2$ ）、（ $IV'-N3$ ）、（ $IV'-N4$ ）、（ $IV'-N5$ ）、（ II' ）、（ II ）、（ $II-A$ ）、（ $II-A1$ ）、（ $II-B$ ）、若しくは（ $II-B1$ ）の化合物、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）の使用に関する。実施形態において、本開示は、BRM（インビトロ又はインビボ）の調節のための式（ I ）、（ $I-A$ ）、（ $I-A1$ ）、（ $I-A2$ ）、（ $I-A3$ ）、（ $I-A4$ ）、（ $I-A5$ ）、（ $I-A6$ ）、（ $I-A7$ ）、（ $I-A8$ ）、（ $I-A9$ ）、（ $I-B$ ）、（ $I-C$ ）、（ $I-D$ ）、（ $I-E$ ）、（ $I-E1$ ）、（ $I-F$ ）、（ $I-F1$ ）、（ $I-G$ ）の化合物、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）の使用に関する。実施形態において、本開示は、BRMの調節（インビトロ又はインビボ）のための式（ II ）、（ $II-A$ ）、（ $II-A1$ ）、（ $II-B$ ）若しくは（ $II-B1$ ）の化合物又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）の使用に関する。

【0393】

特定の実施形態において、本開示は、症状、疾患、又は障害を処置することを必要とする対象（例えば、ヒト対象）における症状、疾患、又は障害を処置する方法であって、有効量の式（ II' ）の化合物若しくはその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）、又は当該化合物若しくは塩と、1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む本開示の医薬組成物を対象（例えば、ヒト対象）に投与することを含む、方法に関する。特定の実施形態において、本開示は、症状、疾患、又は障害の処置を必要とする対象（例えば、ヒト対象）における症状、疾患、又は障害を処置する方法であって、有効量の本開示の化合物（例えば、式（ I' ）、（ I ）、（ $I-A$ ）、（ $I-A1$ ）、（ $I-A2$ ）、（ $I-A3$ ）、（ $I-A4$ ）、（ $I-A5$ ）、（ $I-A6$ ）、（ $I-A7$ ）、（ $I-A8$ ）、（ $I-A9$ ）、（ $I-B$ ）、（ $I-C$ ）、（ $I-D$ ）、（ $I-E$ ）、（ $I-E1$ ）、（ $I-F$ ）、（ $I-F1$ ）、（ $I-G$ ）、（ $I-H$ ）、（ $I-I$ ）、（ $I-J$ ）、（ $I-J1$ ）、（ $I-J2$ ）、（ $I-J3$ ）、（ $I-J4$ ）、（ $I-J5$ ）、（ $I-J6$ ）、（ $I-K$ ）、（ $I-K1$ ）、（ $I-K2$ ）、（ $I-K3$ ）、（ $I-K4$ ）、（ $I-K5$ ）、（ $I-K6$ ）、（ IV' ）、（ $IV'-L$ ）、（ $IV'-L1$ ）、（ $IV'-L2$ ）、（ $IV'-L3$ ）、（ $IV'-L4$ ）、（ $IV'-L5$ ）、（ $IV'-M$ ）、（ $IV'-M1$ ）、（ $IV'-M2$ ）、（ $IV'-M3$ ）、（ $IV'-M4$ ）、（ $IV'-M5$ ）、（ $IV'-N$ ）、（ $IV'-N1$ ）、（ $IV'-N2$ ）、（ $IV'-N3$ ）、（ $IV'-N4$ ）、（ $IV'-N5$ ）、（ II' ）50

、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、又は(II-B1))若しくはその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は当該化合物若しくは塩と、1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む本開示の医薬組成物を、対象(例えば、ヒト対象)に投与することを含む方法に関する。特定の実施形態において、本開示は、症状、疾患、又は障害を処置することを必要とする対象(例えば、ヒト対象)における症状、疾患、又は障害を処置する方法であって、有効量の式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)の化合物若しくはその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は当該化合物若しくは塩と、1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む本開示の医薬組成物を対象(例えば、ヒト対象)に投与することを含む、方法に関する。特定の実施形態において、本開示は、症状、疾患、又は障害を処置することを必要とする対象(例えば、ヒト対象)における症状、疾患、又は障害を処置する方法であって、有効量の式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は当該化合物若しくは塩と、1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む本開示の医薬組成物を対象(例えば、ヒト対象)に投与することを含む、方法に関する。

10

【0394】

複数の実施形態において、症状、疾患、又は障害は、BRM媒介製障害である。したがって、別の実施形態は、BRM媒介性の症状、疾患又は障害の処置を必要とする対象においてBRM媒介性の症状、疾患又は障害を処置するための方法であって、有効量の式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は当該化合物若しくは塩と、1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む本開示の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法を含む。別の実施形態は、BRM媒介性の症状、疾患、又は障害の処置を必要とする対象における、BRM媒介性の症状、疾患、又は障害を処置する方法であって、有効量の式(III')の化合物若しくはその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は当該化合物若しくは塩と1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む本開示の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を含む。別の実施形態は、BRM媒介性の症状、疾患、又は障害の処置を必要とする対象における、BRM媒介性の症状、疾患、又は障害を処置する方法であって、有効量の式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は当該化合物若しくは塩と1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む本

20

30

40

50

開示の医薬組成物を対象に投与することを含む方法を含む。B R M媒介製障害には、本明細書に記載の障害が含まれるが、これらに限定されない。

【0395】

別の実施形態は、細胞におけるB R M含有タンパク質を分解する方法であって、有効量の、本開示の化合物（例えば、式（I I I'）の化合物）、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）を含む、組成物を細胞に曝露することを含み、化合物が、B R M含有タンパク質の分解を引き起こす、方法に関する。別の実施形態は、細胞におけるB R M含有タンパク質を分解する方法であって、有効量の本開示の化合物（例えば、式（I'）、（I）、（I-A）、（I-A1）、（I-A2）、（I-A3）、（I-A4）、（I-A5）、（I-A6）、（I-A7）、（I-A8）、（I-A9）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-E1）、（I-F）、（I-F1）、（I-G）、（I-H）、（I-I）、（I-J）、（I-J1）、（I-J2）、（I-J3）、（I-J4）、（I-J5）、（I-J6）、（I-K）、（I-K1）、（I-K2）、（I-K3）、（I-K4）、（I-K5）、（I-K6）、（I-V'）、（I-V'-L）、（I-V'-L1）、（I-V'-L2）、（I-V'-L3）、（I-V'-L4）、（I-V'-L5）、（I-V'-M）、（I-V'-M1）、（I-V'-M2）、（I-V'-M3）、（I-V'-M4）、（I-V'-M5）、（I-V'-N）、（I-V'-N1）、（I-V'-N2）、（I-V'-N3）、（I-V'-N4）、（I-V'-N5）、（I I'）、（I I）、（I I-A）、（I I-A1）、（I I-B）、若しくは（I I-B1）、又はそれらの塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）を含む組成物に細胞を曝露することを含み、化合物がB R M含有タンパク質の分解をもたらす方法に関する。別の実施形態は、細胞においてB R M含有タンパク質を分解する方法であって、有効量の式（I）、（I-A）、（I-A1）、（I-A2）、（I-A3）、（I-A4）、（I-A5）、（I-A6）、（I-A7）、（I-A8）、（I-A9）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-E1）、（I-F）、（I-F1）、（I-G）、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）の化合物を含む組成物に細胞を曝露することを含み、化合物がB R M含有タンパク質の分解をもたらす方法に関する。別の実施形態は、細胞中のB R M含有タンパク質を分解する方法であって、有効量の式（I I）、（I I-A）、（I I-A1）、（I I-B）、若しくは（I I-B1）、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）の化合物を含む組成物に細胞を曝露することを含み、化合物がB R M含有タンパク質の分解をもたらす方法に関する。「分解する」という用語は、細胞中でのB R M含有タンパク質の分解に関連して使用する場合、細胞中のタンパク質濃度が低下することを意味する。細胞は例えば、ヒト細胞を含む任意の動物細胞であってもよい。

【0396】

別の実施形態は、有効量の式（I I I'）の化合物若しくはその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）、又は当該化合物若しくは塩を含む薬学的に許容され得る組成物を対象に投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法を含む。別の実施形態は、対象におけるがんを処置する方法であって、有効量の式（I'）、（I）、（I-A）、（I-A1）、（I-A2）、（I-A3）、（I-A4）、（I-A5）、（I-A6）、（I-A7）、（I-A8）、（I-A9）、（I-B）、（I-C）、（I-D）、（I-E）、（I-E1）、（I-F）、（I-F1）、（I-G）、（I-H）、（I-I）、（I-J）、（I-J1）、（I-J2）、（I-J3）、（I-J4）、（I-J5）、（I-J6）、（I-K）、（I-K1）、（I-K2）、（I-K3）、（I-K4）、（I-K5）、（I-K6）、（I-V'）、（I-V'-L）、（I-V'-L1）、（I-V'-L2）、（I-V'-L3）、（I-V'-L4）、（I-V'-L5）、（I-V'-M）、（I-V'-M1）、（I-V'-M2）、（I-V'-M3）、（I-V'-M4）、（I-V'-M5）、（I-V'-N）、（I-V'-N1）、（I-V'-N2）、（I-V'-N3）、（I-V'-N4）、（I-V'-N5）、（I I'）、（I I）、（I I-A）、（I I-A1）、（I I-B）、若しくは（I I-B1）の化合物、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）、又は当該化合物若しくは塩を含む薬学的に許容され得る組成物を対象に投与す

ることを含む、方法を含む。別の実施形態は、有効量の式 (I)、(I-A)、(I-A 1)、(I-A 2)、(I-A 3)、(I-A 4)、(I-A 5)、(I-A 6)、(I-A 7)、(I-A 8)、(I-A 9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E 1)、(I-F)、(I-F 1)、(I-G) の化合物若しくはその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）、又は当該化合物若しくは塩を含む薬学的に許容され得る組成物を対象に投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法を含む。別の実施形態は、有効量の式 (II)、(II-A)、(II-A 1)、(II-B)、若しくは (II-B 1) の化合物、又はその塩（例えば、薬学的に許容され得る塩）、又は当該化合物若しくは塩を含む薬学的に許容され得る組成物を対象に投与することを含む、対象におけるがんを処置する方法を含む。

10

【0397】

特定の実施形態において、1つ以上の症候が進行した後に処置を行ってよい。他の実施形態において、症候が出ていない状態で処置を行ってよい。例えば、症候の開始前に（例えば症候の経歴を考慮して、及び／又は遺伝若しくは他の感受性因子を考慮して）、かかりやすい人に対して処置を行ってよい。症候が回復した後に、例えばそれらの再発を予防する又は遅らせるために、処置を続けてもよい。

【0398】

実施形態において、細胞中のBRMを調節する方法であって、(1) 有効量の式 (II I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式 (II I') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞中のBRMを調節する方法であって、(1) 有効量の式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A 1)、(I-A 2)、(I-A 3)、(I-A 4)、(I-A 5)、(I-A 6)、(I-A 7)、(I-A 8)、(I-A 9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E 1)、(I-F)、(I-F 1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J 1)、(I-J 2)、(I-J 3)、(I-J 4)、(I-J 5)、(I-J 6)、(I-K)、(I-K 1)、(I-K 2)、(I-K 3)、(I-K 4)、(I-K 5)、(I-K 6)、(I-V'), (I-V'-L)、(I-V'-L 1)、(I-V'-L 2)、(I-V'-L 3)、(I-V'-L 4)、(I-V'-L 5)、(I-V'-M)、(I-V'-M 1)、(I-V'-M 2)、(I-V'-M 3)、(I-V'-M 4)、(I-V'-M 5)、(I-V'-N)、(I-V'-N 1)、(I-V'-N 2)、(I-V'-N 3)、(I-V'-N 4)、(I-V'-N 5)、(II I')、(II I)、(II I-A)、(II I-A 1)、(II I-B)、若しくは(II I-B 1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A 1)、(I-A 2)、(I-A 3)、(I-A 4)、(I-A 5)、(I-A 6)、(I-A 7)、(I-A 8)、(I-A 9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E 1)、(I-F)、(I-F 1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J 1)、(I-J 2)、(I-J 3)、(I-J 4)、(I-J 5)、(I-J 6)、(I-K)、(I-K 1)、(I-K 2)、(I-K 3)、(I-K 4)、(I-K 5)、(I-K 6)、(I-V'), (I-V'-L)、(I-V'-L 1)、(I-V'-L 2)、(I-V'-L 3)、(I-V'-L 4)、(I-V'-L 5)、(I-V'-M)、(I-V'-M 1)、(I-V'-M 2)、(I-V'-M 3)、(I-V'-M 4)、(I-V'-M 5)、(I-V'-N)、(I-V'-N 1)、(I-V'-N 2)、(I-V'-N 3)、(I-V'-N 4)、(I-V'-N 5)、(II I')、(II I)、(II I-A)、(II I-A 1)、(II I-B)、若しくは(II I-B 1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞中のBRMを調節する方法であって、(1) 有効量の式 (I)

20

40

50

の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞中の BRM を調節する方法であって、(1) 有効量の式 (II') 若しくは式 (II) の化合物、例えば式 (II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (II') 若しくは式 (II) の化合物、例えば式 (II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物に細胞を曝露することを含む方法が本明細書で提供される。

10

20

【0399】

実施形態において、細胞中の BRM を分解する方法であって、(1) 有効量の式 (III') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (III') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞中の BRM を分解する方法であって、(1) 有効量の式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、若しくは (I-J3) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、若しくは (I-J3)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞中の BRM を分解する方法であって、(1) 有効量の式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と

30

40

50

、(i i) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞中のBRMを分解する方法であって、(1)有効量の式(II')若しくは式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II')若しくは式(II)の化合物、例えば式(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(i i) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物に細胞を曝露することを含む方法が本明細書で提供される。

10

【0400】

実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(i i) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(i i) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、(1)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)

20

30

50

、(I-F1)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。*実施形態において、BRM媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とする個体における、BRM媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、細胞を、(1)有効量の式(II')若しくは式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II')若しくは式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物に曝露することを含む方法が本明細書で提供される。

10

【0401】

実施形態において、BRM媒介疾患、障害又は症状は、BRG-1関連疾患、障害又は症状である。

20

【0402】

実施形態において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、(1)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。実施形態において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、若しくは(I-J3)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I')の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、若しくは(I-J3)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体における、がん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)

30

40

50

、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、がん処置の有効性を増加させることを必要とする個体におけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、細胞を、(1) 有効量の式(II')若しくは式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(II')若しくは式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物に曝露することを含む方法が本明細書で提供される。

10

【0403】

実施形態において、細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、(1) 有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、(1) 有効量の式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2) (i) 有効量の式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延する方法であって、有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I

20

40

50

-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは
 (I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬
 学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I)の化合物、例えば式(I-A
)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-
 A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-
 D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは(I-G)、又
 はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と
 、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与する
 ことを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、細胞傷害性剤に耐性のが
 んの発生を予防又は遅延する方法であって、細胞を、(1)有効量の式(II')若しく
 は式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しく
 は(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれ
 かの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(II')若しくは式(II
)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-
 B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的
 に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組
 成物に曝露することを含む方法が本明細書で提供される。

10

【0404】

実施形態において、ヒトにおけるがん療法に対する応答期間を延長する方法であって、
 (1)有効量の式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-
 A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(
 I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-
 F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)
 、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K
)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-
 K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3
)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M
 2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-
 N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(I
 I')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B
 1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に
 許容され得る塩、又は(2)(i)有効量の式(I')、(I)、(I-A)、(I-A
 1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-
 A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-
 E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)
 、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5
)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K
 4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(
 IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、
 (IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)
)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N
 4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-
 B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又
 は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得
 る添加物とを含む医薬組成物を、個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供され
 る。実施形態において、ヒトにおけるがん療法に対する応答期間を延長する方法であって
 、(1)有効量の式(III')の化合物、例えば式の化合物、又はその立体異性体若し
 くは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は(2)(i)有効
 量の式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のい
 ずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii)1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを

20

30

50

含む医薬組成物を、個体に投与することを含む方法が本明細書で提供される。実施形態において、ヒトにおけるがん治療に対する応答期間を延長する方法であって、有効量の式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、若しくは (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む医薬組成物を個体に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。実施形態において、ヒトにおけるがん治療に対する応答期間を延長する方法であって、(1) 有効量の式 (II') 若しくは式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は (2) (i) 有効量の式 (II') 若しくは式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物に細胞を曝露することを含む方法が本明細書で提供される。

10

20

【0405】

実施形態において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B) 若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、又は (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II') 又は式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、BRMによって媒

30

40

50

介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、又は (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II') 又は式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

20

【0406】

実施形態において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式 (III') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、又は (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。実施形態において、がんの処置に使用するための医薬品の製造における、式 (II') 又は式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供さ

30

40

50

れる。実施形態において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)¹⁰(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、又は(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、BRM又はBRG1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(II')又は式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

20

【0407】

実施形態において、BRMによって媒介される、疾患、障害又は症状の処置に使用するための式(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(I)の化合物、例えば式(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、又は(I-G)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、BRMによって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、式(II')又は式(II)の化合物、例えば式(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のい

30

40

50

いずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

【0408】

実施形態において、がんの処置に使用するための式 (III') の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、がんの処置に使用するための、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、がんの処置に使用するための、式 (I) の化合物、例えば式 (I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、又は (I-G) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。実施形態において、がんの処置に使用するための、式 (II') 又は式 (II) の化合物、例えば式 (II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは (II-B1) の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩の使用が本明細書で提供される。

同時投与

【0409】

本開示の化合物は、治療法において単独で、又は他の剤と組み合わせてのいずれかで、使用することができる。例えば、式 (III') の化合物又はその塩 (例えば、薬学的に許容され得る塩) は、少なくとも1つの追加の治療剤と同時に投与され得る。いくつかの実施形態において、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B) の化合物、若しくは (II-B1) の化合物、又はその塩 (例えば、薬学的に許容され得る塩) は、少なくとも1つの追加の治療剤と同時に投与され得る。いくつかの実施形態において、式 (I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G) の化合物、又はその塩 (例えば、薬学的に許容され得る塩) は、少なくとも1つの追加の治療剤と同時に投与され得る。いくつかの実施形態において、式 (II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B) 若しくは (II-B1) の化合物又はその塩 (例えば、薬学的に

許容され得る塩)は、少なくとも1つの追加の治療剤と同時投与され得る。上述のこのような併用療法は、併用投与(2つ以上の治療剤が同じ又は別個の製剤に含まれる)及び個別投与を包含し、個別投与の場合、本開示の化合物の投与が、追加の治療剤及び／又はアジュバントの投与前に、投与と同時(例えば、同時発生的)に、及び／又は投与後に起こる。本開示の化合物又はその塩は、放射線治療と組み合わせても使用することができる。

【0410】

「同時投与」又は「併用療法」という用語は、少なくとも2つの化合物又は組成物が、その2つ以上の化合物の各々の有効量又は濃度が、患者内で所与の時点において見いだされ得るように、患者に同時に投与されることを意味するものでなければならない。本開示に従った化合物は患者に同時に、同時投与され得るものの、この用語は、同時投与される化合物又は組成物の有効濃度が、所与の時点において対象で見いだされるのであれば、同時に、又は異なる時点で、2つ以上の剤を投与する両方のことを包含する。

10

【0411】

「追加の治療剤」という用語は、意図する治療法、阻害、及び／又は防止／予防を有効にすることであってそのために開示される化合物が使用されるものを、補助する生物活性を有する剤としての、開示される化合物と組み合わせて使用される、本明細書に記載する化合物以外の剤を説明するために使用される。本明細書で使用するための追加の治療剤には、開示される化合物が使用又は投与されるものと同様の薬理活性又は治療効果を有する薬剤が含まれ得る。実施形態において、本明細書に記載の化合物、追加の治療剤又はその両方は、有効量で、又は特定の実施形態において相乗的に有効な量で存在する。

20

【0412】

本開示は、有効量の(a)式(III')の化合物又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)と、(b)細胞傷害性剤又は化学療法剤等の1つ以上の抗がん剤を対象に投与することを含む、対象のがんを処置する方法を含む。本開示は、対象におけるがんを処置する方法であって、有効量の(a)式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)と、(b)細胞傷害性剤又は化学療法剤等の1つ以上の抗がん剤とを、対象に投与することを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、対象におけるがんを処置する方法であって、有効量の(a)式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)と、(b)細胞傷害性剤又は化学療法剤等の1つ以上の抗がん剤を対象に投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、対象におけるがんを処置する方法であって、有効量の(a)式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、若しくは(II-B1)の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)と、(b)細胞傷害性剤又は化学療法剤等の1つ以上の抗がん剤を対象に投与することを含む、方法が提供される。

30

40

【0413】

別の実施形態は、対象におけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の

50

(a) 式 (I I I') の化合物又はその塩 (例えば、薬学的に許容され得る塩) と、(b) 細胞傷害性剤又は化学療法剤等の 1 つ以上の抗がん剤を対象に投与することを含む、方法を含む。別の実施形態は、対象におけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の (a) 式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(I-V')、(I-V'-L)、(I-V'-L1)、(I-V'-L2)、(I-V'-L3)、(I-V'-L4)、(I-V'-L5)、(I-V'-M)、(I-V'-M1)、(I-V'-M2)、(I-V'-M3)、(I-V'-M4)、(I-V'-M5)、(I-V'-N)、(I-V'-N1)、(I-V'-N2)、(I-V'-N3)、(I-V'-N4)、若しくは (I-V'-N5)、(I I')、(I I)、(I I-A)、(I I-A1)、(I I-B)、若しくは (I I-B1) の化合物、又はその塩 (例えば、薬学的に許容され得る塩) と、(b) 細胞傷害性剤又は化学療法剤等の 1 つ以上の抗がん剤とを、対象に投与することを含む、方法を含む。別の実施形態は、対象におけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の (a) 式 (I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G) の化合物、又はその塩 (例えば、薬学的に許容され得る塩) と、(b) 細胞傷害性剤又は化学療法剤等の 1 つ以上の抗がん剤を対象に投与することを含む、方法を含む。別の実施形態は、対象におけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の (a) 式 (I I)、(I I-A)、(I I-A1)、(I I-B)、若しくは (I I-B1) の化合物、又はその塩 (例えば、薬学的に許容され得る塩) と、(b) 細胞傷害性剤又は化学療法剤等の 1 つ以上の抗がん剤を対象に投与することを含む。

20

【0414】

本明細書で使用される場合、「細胞傷害性剤」又は「化学療法剤」という用語は、細胞機能を阻害若しくは防止する、及び／又は細胞死若しくは破壊を引き起こす物質を指す。細胞傷害性剤には、放射性同位体 (例えば $A t^{211}$ 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 $R e^{186}$ 、 $R e^{188}$ 、 $S m^{153}$ 、 $B i^{212}$ 、 P^{32} 、 $P b^{212}$ 、及び $L u$ の放射性同位体)；化学療法剤；増殖阻害剤；核分解酵素等の酵素及びその断片；並びに細菌、真菌、植物又は動物由来の低分子毒素又は酵素的に活性な毒素等の毒素 (その断片及び／又はバリエーションを含む) が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0415】

実施形態において、細胞傷害性剤は、抗微小管剤、プラチナ配位錯体、アルキル化剤、抗生物質剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼ I 阻害剤、ホルモン及びホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンキナーゼ血管新生阻害剤、免疫療法剤、アポトーシス促進薬、LDH-A 阻害剤、脂肪酸生合成阻害剤、細胞周期シグナル阻害剤、HDAC 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びがん代謝阻害剤から選択される。

40

投与

【0416】

本開示の化合物又はその薬学的に許容され得る塩 (及び任意の追加の治療剤) 及び本開示の化合物又はその薬学的に許容され得る塩 (及び任意の追加の治療剤) を含む医薬組成物は、優れた医療慣行と一致する様式、すなわち、量、濃度、スケジュール、経過、ビヒクル及び投与経路で製剤化、投薬及び投与され得る。

【0417】

実施形態において、このような化合物、塩、組成物及び薬剤は、非経口、肺内及び鼻腔内、並びに局所処置のために所望される場合、病巣内投与を含む任意の適切な手段によっ

50

て投与される。非経口注入には、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、又は皮下投与が含まれる。投与経路は、少なくとも部分的に、投与が短時間であるか慢性であるかに基づいて決定され得る。投与は、様々な時点にわたる単回又は複数回投与、ボラス投与、及びパルス注入を含むがこれらに限定されない投与スケジュールで行われ得る。

【0418】

疾患の予防又は処置のために、本開示の化合物又はその薬学的に許容され得る塩の適切な投与量（単独で又は1つ以上の他の追加の治療剤と組み合わせて使用される場合）は、処置される疾患の種類、疾患の重症度及び経過、障害の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与のスケジュールリング、投与される化合物（複数の場合がある）の種類、化合物又はその塩が予防目的又は治療目的で投与されるかどうか、個々の患者の臨床症状、患者が受けた以前の治療、患者の臨床歴及び化合物に対する応答、並びに医療従事者に知られている他の要因等の要因に依存する。

10

【0419】

これらの因子に少なくとも部分的に依存して、本開示の化合物又はその薬学的に許容され得る塩は、1回以上の別個の投与によって、又は約 $10 \text{ ng/kg} \sim 300 \text{ mg/kg}$ （例えば $0.1 \text{ mg/kg} \sim 10 \text{ mg/kg}$ ）等の適切な投薬量若しくは投与量での連続注入によって、患者に「治療有効量」で適切に投与される。1つの典型的な1日投与量は、約 $1 \mu\text{g/kg} \sim 100 \text{ mg/kg}$ 以上の範囲であり得る。このような用量は、間欠的に、例えば、毎週又は3週間に1回（例えば、患者が約2～約20回、又は例えば約6回の用量を受けるように）投与され得る。最初の多めのローディング用量、それに続く1回以上の量の少ない用量を投与してよい。しかしながら、他の投与レジメンが有用であってもよい。この治療の進行は、従来の技術及びアッセイによって容易にモニターされ、一般に、少なくとも1つの疾患症候又は生物学的マーカーの所望の抑制が起こるまで持続され得る。

20

【0420】

投与される化合物の「治療有効量」は、このような考慮事項によって支配され、このような量は、好ましくは宿主に対して毒性であるか又は宿主を望ましくない副作用に対して有意に感受性にする量未満である。

【0421】

V. 製造品

別の態様において、本明細書に記載されるのは、製造物品であり、例えば、上記の疾患及び障害の処置に有用な材料を含む「キット」が提供される。キットは、本開示の化合物又はその塩を含む容器を含む。本キットは、容器上の、又は容器に関連するラベル又は添付文書を更に含んでもよい。「添付文書」という用語は、このような治療剤の適応症、使用法、投与量、投与、禁忌症についての情報、及び／又はその使用に関する警告を含む、治療剤の商用のパッケージに通例含まれる説明書を指すように使用される。

30

【0422】

適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、プリスターパック等が挙げられる。「バイアル」は、液体又は凍結乾燥調製物を保持するのに適した容器である。実施形態において、バイアルは、単回使用バイアル、例えば、栓を有する 20 cc の単回使用バイアルである。容器は、ガラス又はプラスチック等の様々な材料から形成され得る。容器は、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(I-V')、(I-V'-L)、(I-V'-L1)、(I-V'-L2)、(I-V'-L3)、(I-V'-L4)、(I-V'-L5)、(I-V'-M)、(I-V'-M1)、(I-V'-M2)、(I-V'-M3)、(I-V'-M4)、(I-V'-M5)、(I-V'-N)、(I-V'-N1)

40

)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)、若しくは(III')の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は症状を処置するのに有効であり、滅菌アクセスポート(例えば、容器は、静脈内溶液バッグであってもよいし、皮下注射針で穿刺可能な栓を有するバイアルであってもよい)を有し得るその製剤を保持し得る。容器は、式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)の化合物若しくはその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は症状を処置するのに有効であり、滅菌アクセスポート(例えば、容器は、静脈内溶液バッグであってもよいし、皮下注射針で穿刺可能な栓を有するバイアルであってもよい)を有し得るその製剤を保持し得る。容器は、式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)の化合物若しくはその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)、又は症状を処置するのに有効であり、滅菌アクセスポート(例えば、容器は、静脈内溶液バッグであってもよいし、皮下注射針で穿刺可能な栓を有するバイアルであってもよい)を有し得るその製剤を保持し得る。

10

20

30

50

[0423]

組成物中の少なくとも1種の活性剤は、本開示の化合物又はその塩である。ラベル又は添付文書は、本組成物ががん等の選択された症状を処置するために使用されることを示す。更に、ラベル又は添付文書は、処置される患者が、過剰増殖性障害、神経変性、心肥大、疼痛、片頭痛、又は神経外傷性疾患若しくは事象等の障害を有する患者であることを示すことができる。実施形態において、本開示の化合物又はその塩を含む組成物を使用して、異常細胞増殖により生じる障害を処置することができることを、ラベル又は添付文書は示す。ラベル又は添付文書はまた、該組成物が他の障害を処置するために使用され得ることも示してもよい。これに代えて、又はこれに加えて、製造物品は、薬学的に許容され得る緩衝液、例えば、注射用静菌水(BWFI)、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液及びデキストロース溶液を含む第2の容器を更に備えていてもよい。本製造品は、他のバッファ、希釈剤、フィルタ、針及びシリンジを含む、商業的及びユーザーの観点から望ましい他の材料を更に備えてもよい。

[0424]

キットは、化合物又はその塩の投与のための指示書、及び存在する場合、第2の製剤処方を更に含むことができる。例えば、キットが、式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)、若しくは(III')の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)を含む第1の組成物と、第2の医薬製剤とを含む場合、キットは、キットを必要とする患者への第1及び第2の医薬組成物の同時、逐次又は別々の投与のための指示書を更に含み得る。キットが、式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む第1の組成物と、第2の医薬製剤とを含む場合、キットは、キットを必要とする

患者に対する、第1及び第2の医薬組成物の同時の、逐次、又は別々の投与に関する指示書を更に含み得る。キットが、式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)の化合物又はその薬学的に許容され得る塩を含む第1の組成物と第2の医薬製剤とを含む場合、キットは、キットを必要とする患者に対する、第1及び第2の医薬組成物の同時の、連続した、又は別個の投与に関する指示書を更に含んでもよい。

【0425】

一実施形態において、キットは、本開示の化合物又はその塩の固体経口形態、例えば錠剤又はカプセルの送達に好適である。このようなキットは、好ましくは、いくつかの単位投与量を含む。このようなキットは、それらの意図される使用の順序で配置された投与量を有するカードを含み得る。このようなキットの例は「ブリストアパック」である。ブリストアパックは包装業界において周知であり、医薬品の単位剤形の包装に幅広く使用されている。所望される場合、処置スケジュール中の投与量が投与され得る日を指定する、例えば数字、文字、若しくは他の印の形態での、又はカレンダーインサートを用いた記憶補助機構が提供され得る。

【0426】

一実施形態によれば、キットは、(a)第1の容器であって、本開示化合物、例えば式(I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-L5)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-M5)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(IV'-N5)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)、若しくは(III')の化合物、又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)を含む、第1の容器と、任意に(b)第2の医薬製剤を含む第2の容器であって、第2の医薬製剤が、抗過剰増殖活性を有する第2の化合物を含む、第2の容器と、を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、(a)第1の容器であって、本開示の化合物、例えば、式(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)の化合物又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)を含む、第1の容器と、任意に(b)第2の医薬製剤が入った第2の容器であって、第2の医薬製剤が、抗過剰増殖活性を有する第2の化合物を含む、第2の容器を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、(a)第1の容器であって、本開示の化合物、例えば、式(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)の化合物又はその塩(例えば、薬学的に許容され得る塩)を含む、第1の容器と、任意に(b)第2の医薬製剤が入った第2の容器であって、第2の医薬製剤が、抗過剰増殖活性を有する第2の化合物を含む、第2の容器を含み得る。代替的又は追加的に、本キットは、注射用静菌水(BWFI)、リン酸緩衝食塩水、リンガー溶液、及びデキストロース溶液等の薬学的に許容され得る緩衝液を含む第3の容器を更に備えてもよい。本製造品は、他のバッファ、希釈剤、フィルタ、針及びシリリングを含む、商業的及びユーザーの観点から望ましい他の材料を更に備えてもよい。

【0427】

キットが本開示の化合物又はその塩、及び第2の治療剤を含む他の特定の実施形態において、キットは、分割されたボトル、又は分割されたホイル包み等の、個別の組成物を含むための容器を含むことができるが、個別の組成物は、単一の、分割されていない容器内にも含有されることができる。典型的には、キットは、別個の成分の投与のための指

10

20

30

40

50

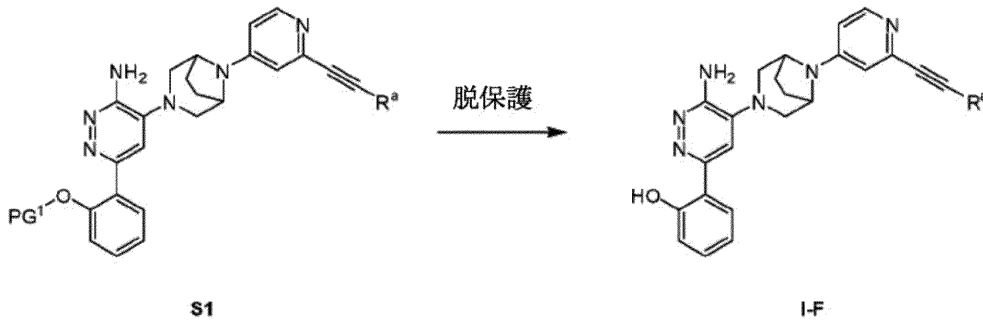
示書を備える。キット形態は、別個の構成要素が好ましくは異なる剤形（例えば、経口及び非経口）で投与される場合、異なる投薬間隔で投与される場合、又は組み合わせの個々の構成成分の滴定が処方医師によって望まれる場合に、特に有利である。

【0428】

VI. プロセス実施形態

いくつかの実施形態において、スキーム A-1 に従って式 S1 の化合物（PG¹ は保護基である）を反応させて式（I-F）の化合物を得ることを含む、式（I'）、（I）、（II'）、（II）、（III'）、若しくは（IV'）の化合物、又はその任意の適用可能な部分式（例えば、式（I-F）の化合物）を作製するためのプロセスが提供される。

10



20

スキーム A-1

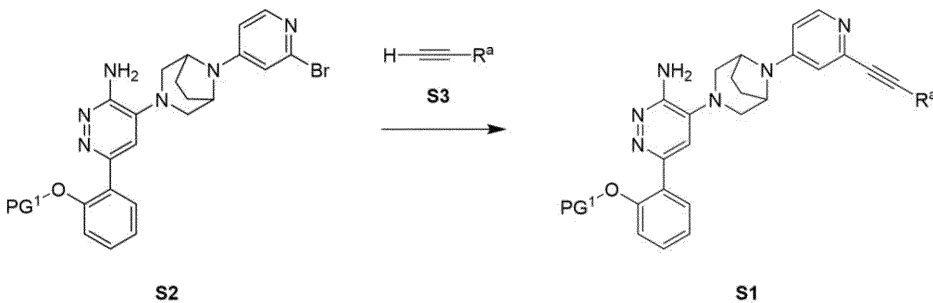
【0429】

いくつかの実施形態において、PG¹ は、メトキシメチルエーテルである。いくつかの実施形態において、スキーム A-1 の脱保護工程は、酸による処置を含む。いくつかのこのような実施形態において、酸は、塩酸を含む。いくつかの実施形態において、R^a は、保護基も含む。いくつかのこのような実施形態において、R^a に含まれる保護基は、PG¹ とは異なる。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、R^a に含まれる保護基を除去するための更なる脱保護工程を含む。

【0430】

いくつかの実施形態において、スキーム A-2 に従って式 S2 の化合物を式 S3 の化合物と反応させて式 S1 の化合物を得ることを含む、式 S1 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。

30



40

スキーム A-2

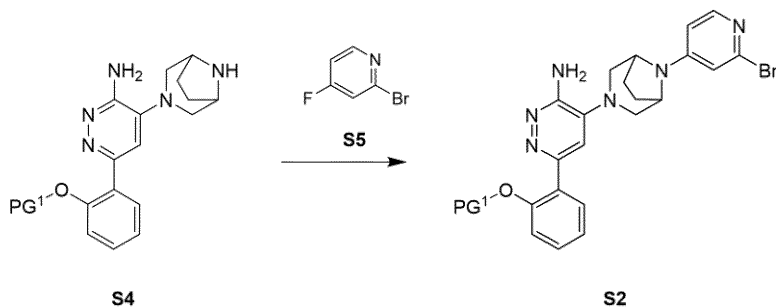
【0431】

いくつかの実施形態において、プロセスは、Cu、Pd 及び塩基の添加を更に含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Cu（I）、Pd（II）及び塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、CuI、Pd（PPh₃）₂Cl₂、及び K₂CO₃ の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのような実施形態において、反応混合物は、少なくとも約 100 °C に加熱される。

【0432】

50

いくつかの実施形態において、スキーム A-3 に従って式 S 4 の化合物を式 S 5 の化合物と反応させて式 S 2 の化合物を得ることを含む、式 S 2 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



10

スキーム A-3

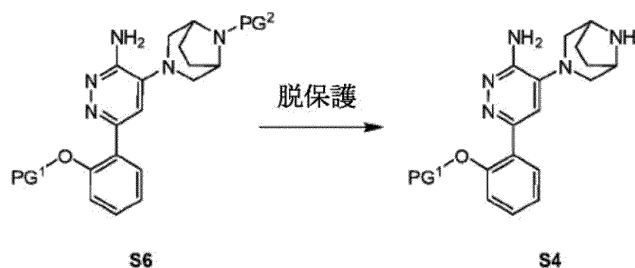
【0433】

いくつかの実施形態において、プロセスは、有機塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、第三級アミンの添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、反応混合物を少なくとも約 100 °C に加熱することを含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、DMSO を含む溶媒中で行われる。

20

【0434】

いくつかの実施形態において、スキーム A-4 に従って式 S 6 (式中、PG² は保護基である) の化合物を反応させて式 S 4 の化合物を得ることを含む、式 S 4 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



30

スキーム A-4

【0435】

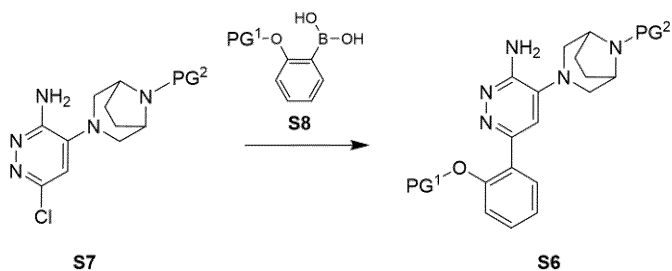
いくつかの実施形態において、PG² は、ベンジルオキシカルボニルである。いくつかの実施形態において、スキーム A-4 の脱保護工程は、Pd (II) 含有化合物の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、脱保護工程は、Pd (OH)₂/C による処置を含む。いくつかの実施形態において、脱保護工程は、アルコール溶媒を含む溶媒中で実施される。いくつかのこのような実施形態において、溶媒は、メタノール (MeOH) を含む。

40

【0436】

いくつかの実施形態において、スキーム A-5 に従って式 S 7 の化合物を式 S 8 の化合物と反応させて式 S 6 の化合物を得ることを含む、式 S 6 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。

50



スキーム A - 5

10

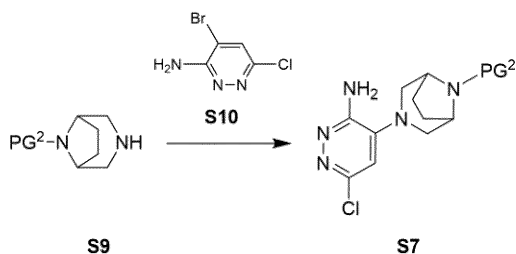
【0437】

いくつかの実施形態において、スキーム A - 5 のプロセスは、Pd の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd⁰ 化合物の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd (PPh₃)₄ の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、少なくとも約 100 °C に加熱することを含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、ジオキサンを含む溶媒中で行われる。

【0438】

いくつかの実施形態において、スキーム A - 6 に従って式 S9 の化合物を式 S10 の化合物と反応させて式 S7 の化合物を得ることを含む、式 S7 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。

20



スキーム A - 6

30

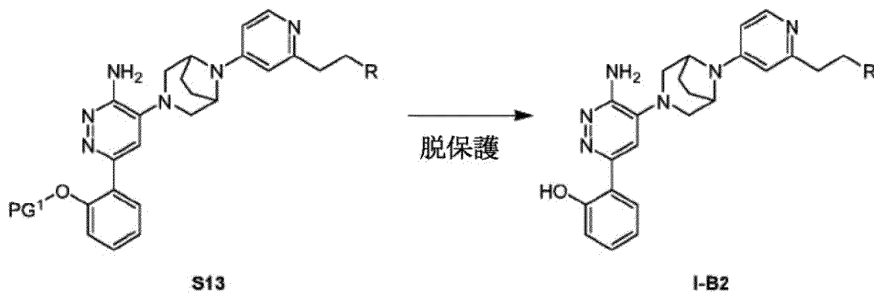
【0439】

いくつかの実施形態において、スキーム A - 6 のプロセスは、有機塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、第三級アミンの添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、DIPEA の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、少なくとも約 130 °C に加熱することを含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、ジメチルスルホキシド (DMSO) を含む溶媒中で行われる。

【0440】

いくつかの実施形態において、式 (I')、(I)、(II') 若しくは (II) の化合物又はその任意の適用可能な部分式 (例えば、式 (I-B) 又は式 (I-B2) の化合物) の化合物を作製するためのプロセスであって、スキーム B - 1 に従って式 S13 (式中、PG¹ は保護基である) の化合物を反応させて、R が R^g 又は - (CH₂)_(n-2) - R^g であり得る式 (I-B2) の化合物を得ることを含むプロセスが提供される。

40



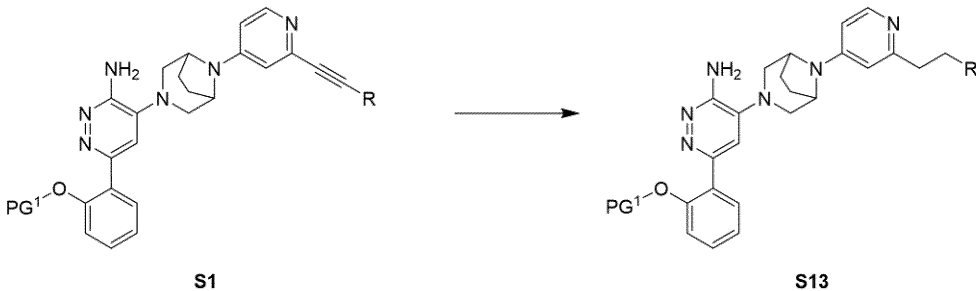
スキーム B - 1

【0441】

いくつかの実施形態において、 PG^1 は、メトキシメチルエーテルである。いくつかの実施形態において、スキーム A - 1 の脱保護工程は、酸による処置を含む。いくつかのこのような実施形態において、酸は、塩酸を含む。

【0442】

いくつかの実施形態において、式 S 13 の化合物を作製するためのプロセスであって、スキーム B - 2 に従って式 S 1 の化合物を反応させて、R が R^g 又は $-(CH_2)_{(n-2)}-R^g$ であり得る式 S 13 の化合物を得ることを含むプロセスが提供される。



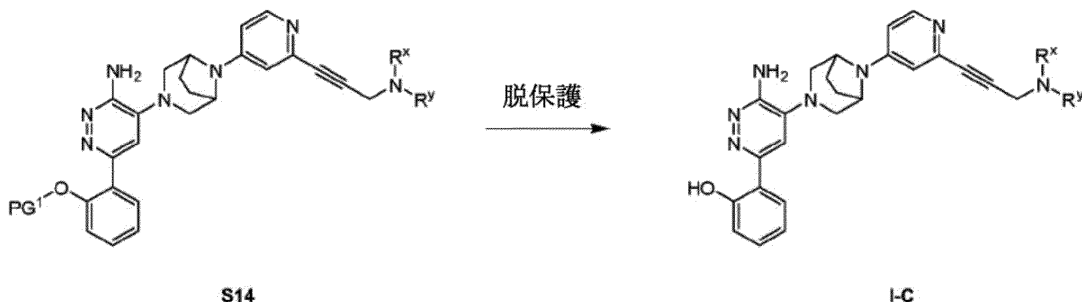
スキーム B - 2

【0443】

いくつかの実施形態において、スキーム B - 2 のプロセスは、水素化を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd/C 及び $SiEt_3H$ の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、少なくとも約 $50^\circ C$ に加熱することを含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、アルコール溶媒を含む溶媒中で行われる。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、MeOH を含む溶媒中で行われる。いくつかの実施形態において、プロセスは、酸の存在下で行われる。いくつかのこのような実施形態において、酸は HCl を含む。

【0444】

いくつかの実施形態において、スキーム C - 1 に従って式 S 14 の化合物（式中、 PG^1 は保護基である）を反応させて式 (I-C) の化合物を得ることを含む、式 (I')、(I)、(II') 若しくは (II) の化合物又はその任意の適用可能な部分式（例えば、式 (I-C) の化合物）の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



スキーム C - 1

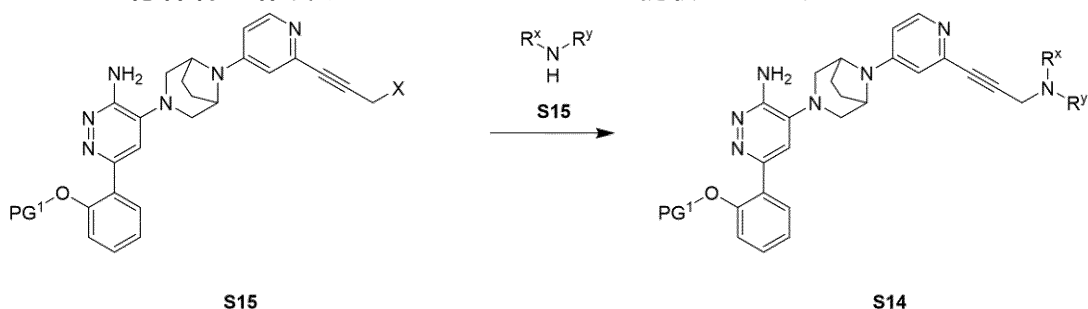
【0445】

いくつかの実施形態において、PG¹は、メトキシメチルエーテルである。いくつかの実施形態において、スキーム A - 1 の脱保護工程は、酸による処置を含む。いくつかのこのような実施形態において、酸は、塩酸を含む。他のこのような実施形態において、酸は、有機酸を含む。いくつかのこのような実施形態において、酸は HCl を含む。いくつかの実施形態において、反応は、アルコール溶媒を含む溶媒中で行われる。いくつかのこのような実施形態において、反応は、MeOH を含む溶媒中で行われる。

【0446】

いくつかの実施形態において、スキーム C - 2 に従って式 S15 の化合物（式中、X は脱離基である）を式 S16 の化合物と反応させて式 S14 の化合物を得ることを含む、式 S14 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。

10



20

スキーム C - 2

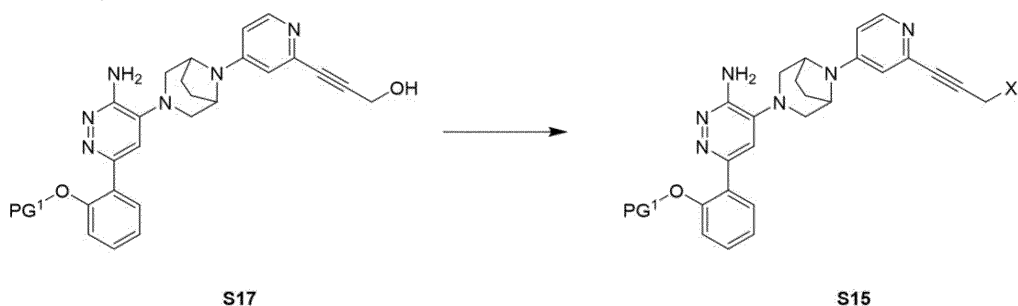
【0447】

いくつかの実施形態において、スキーム C - 2 のプロセスは、有機塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、第三級アミンの添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、DIEA の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、DCM を含む溶媒中で行われる。いくつかの実施形態において、X はハロゲンである。いくつかのこのような実施形態において、X は Br である。いくつかの実施形態において、X は、スルホネート基である。いくつかの実施形態において、X はメチルスルホネート (OMs) である。

30

【0448】

いくつかの実施形態において、スキーム C - 3 に従って式 S17 の化合物を反応させて式 S15 の化合物を得ることを含む、式 S15 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



40

スキーム C - 3

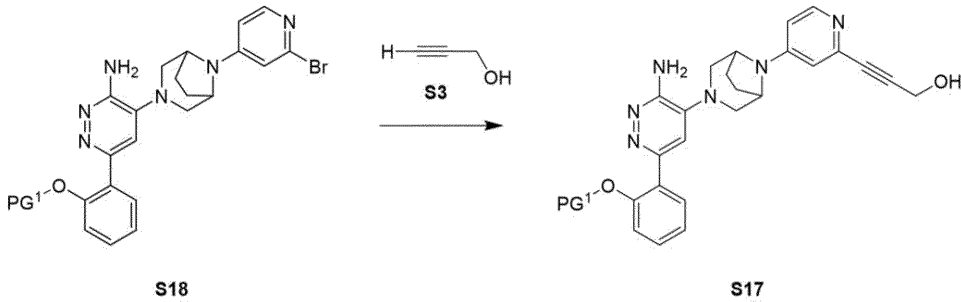
【0449】

いくつかの実施形態において、X はハロゲンである。いくつかのこのような実施形態において、X は Br である。いくつかの実施形態において、X は OM である。いくつかの実施形態において、スキーム C - 3 のプロセスは、CBr₄ 及び P(S)-PPh₃ の添加を含む。他の実施形態において、プロセスは、メタンスルホニルクロリド (MsCl) の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、DCM を含む溶媒中で行われる。

50

【0450】

いくつかの実施形態において、スキームC-4に従って式S2の化合物を式S18の化合物と反応させて式S17の化合物を得ることを含む、式S17の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



10

スキームC-4

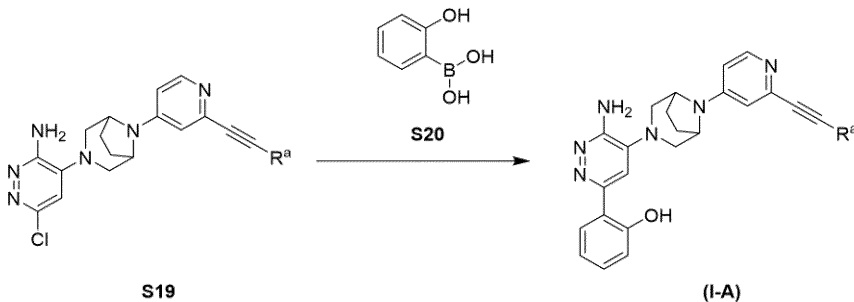
【0451】

いくつかの実施形態において、プロセスは、Cu、Pd及び塩基の添加を更に含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Cu(I)、Pd⁰及び塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、CuI、Pd(PPh₃)₄、PPh₃及びTEAの添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのような実施形態において、反応混合物は、少なくとも約80℃に加熱される。いくつかの実施形態において、反応は、DMFを含む溶媒中で行われる。

20

【0452】

いくつかの実施形態において、スキームD-1に従って式S19の化合物を式S20の化合物と反応させて式(I-D)の化合物を得ることを含む、式(I')、(I)、(I-I')若しくは(I-I)の化合物又はその任意の適用可能な部分式(例えば、式(I-A)の化合物)の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



30

スキームD-1

【0453】

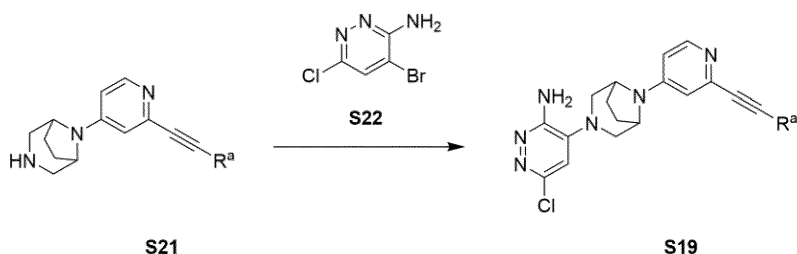
いくつかの実施形態において、プロセスは、Pd及び塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd⁰及び塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd(PPh₃)₄及びK₂CO₃の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、少なくとも約90℃に加熱することを含む。

40

【0454】

いくつかの実施形態において、スキームD-2に従って式S21の化合物を式S22の化合物と反応させて式S19の化合物を得ることを含む、式S19の化合物を作製するためのプロセスが提供される。

50



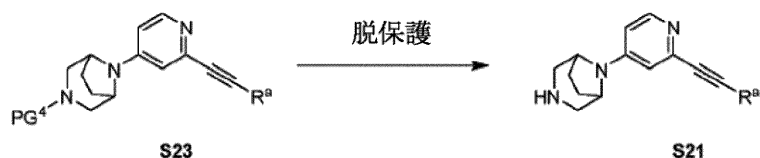
スキーム D - 2

【 0 4 5 5 】

いくつかの実施形態において、プロセスは、有機塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、第三級アミンの添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、DIEAの添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、少なくとも約130℃に加熱することを含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、DMSOを含む溶媒中で行われる。

【 0 4 5 6 】

いくつかの実施形態において、スキーム D - 3 に従って式 S 2 3 の化合物を反応させて式 S 2 1 の化合物を得ることを含む、式 S 2 1 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



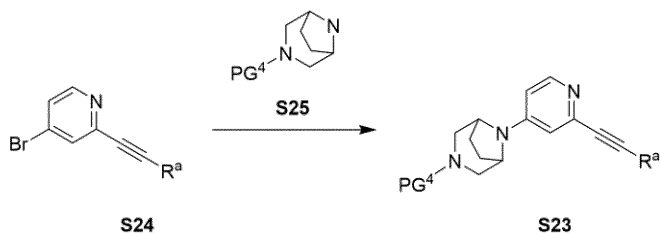
スキーム D - 3

【 0 4 5 7 】

いくつかの実施形態において、プロセスは、有機塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、第三級アミンの添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、TEAの添加を含む。いくつかの実施形態において、反応は冷却を含む。いくつかのこのような実施形態において、反応は、約0℃に冷却することを含む。

【 0 4 5 8 】

いくつかの実施形態において、スキーム D - 4 に従って式 S 2 4 の化合物を式 S 2 5 の化合物と反応させて式 S 2 3 の化合物を得ることを含む、式 S 2 3 の化合物を作製するためのプロセスが提供される。



スキーム D - 4

【 0 4 5 9 】

いくつかの実施形態において、プロセスは、Pd及び塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、本プロセスは、Ruphos Pd G3及びCs₂CO₃の添加を含む。いくつかの実施形態において、プロセスは加熱を含む。いくつかのこのよ

うな実施形態において、プロセスは、少なくとも約 110 °C に加熱することを含む。いくつかの実施形態において、プロセスは、トルエンを含む溶媒中で行われる。

【0460】

いくつかの実施形態において、スキーム D-5 に従って式 S26 の化合物を式 S27 の化合物と反応させて式 S24 の化合物を得ることを含む、式 S24 の化合物（例えば、式（I-D）の化合物）を作製するためのプロセスが提供される。



10

スキーム D-5

【0461】

いくつかの実施形態において、プロセスは、Pd、Cu、及び塩基の添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd、Cu 及び第三級アミンの添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd⁰、Cu 及び第三級アミンの添加を含む。いくつかのこのような実施形態において、プロセスは、Pd(PPh₃)、CuI、PPh₃ 及び TEA の添加を含む。いくつかの実施形態において、反応は、DMF を含む溶媒中で行われる。

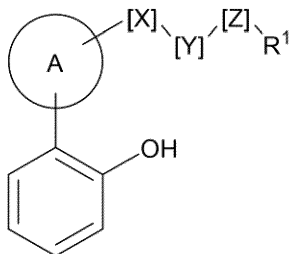
20

【0462】

VII. 列挙される実施形態

列挙される実施形態（A）

実施形態 A1 式（I）：



（I）、

30

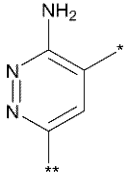
（式中、

40

50

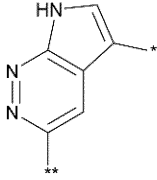
A

は、

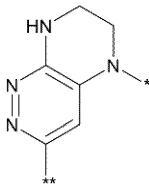


(a) ;

10

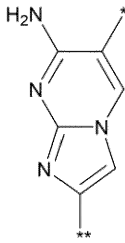


(b) ;



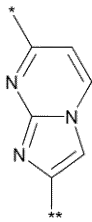
(c) ;

20



(d) ; 及び

30



(e)

からなる群から選択され、

(a) ~ (e) については、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、

かつ

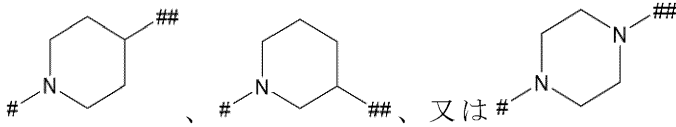
40

(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ただし、

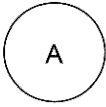
A

が (a) である場合、[X] は、

50



(式中、# は



10

との結合点を示し、## は R^1 との結合点を示す)
ではなく、

[Y] は、存在せず、

[Z] は存在しないか、あるいは

(i i) [X] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、

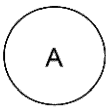
[X] の前記3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又は $C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されており、

[Y] は、存在せず、

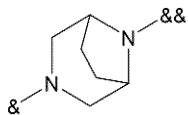
[Z] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、

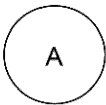
20



が (a) であり、[X] が

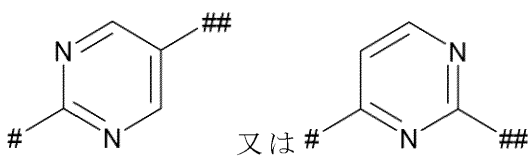


(式中、& は



30

との結合点を示し、&& は [Z] との結合点を示す)
である場合、[Z] は、



40

(式中、# は [X] との結合点を示し、## は R^1 との結合点を示す)
ではないか、あるいは

(i i i) [X] は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、

、

[Y] は、メチレンであり、[Y] の前記メチレンは、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、

[Z] は、3～15員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

(i v) [X] は、存在せず、

50

[Y] は、エテニレンであり、[Y] の前記エテニレンが 1 つ以上のハ口で任意に置換されており、

[Z] は、5 ～ 20 員ヘテロアリアルであり、
ただし、

A

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v) [X] は、存在せず、

[Y] は、エチニレンであり、

[Z] は、5 ～ 20 員ヘテロアリアルであり、

ただし、

A

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(vi) [X] は、存在せず、

[Y] は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z] は、5 ～ 20 員ヘテロアリアルであり、

ただし、

A

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であり、

R^1 は、

(a) $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(i) R^a は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、 R^a の $C_{1 \sim 6}$ アルキルは、1 つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3 ～ 15 員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3 ～ 15 員ヘテロシクリル)、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハ口又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^b の 3 ～ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハ口、オキソ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル、3 ～ 15 員ヘテロシクリル、5 ～ 20 員ヘテロアリアル、 $-C(O)-$ (3 ～ 15 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) 又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^c の前記 $C_{1 \sim 6}$ アルキルは、1 つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハ口、 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ、若しくは 3 ～ 15 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルは、1 つ以上のハ口で任意に置換されており、

R^c の前記 3 ～ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の $C_{1 \sim 6}$ アルキル若しくは $-C(O)-C_{1 \sim 6}$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の前記 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシは、1 つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(ii) R^a は、 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルは、1 つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(iii) R^a は、3 ～ 15 員ヘテロシクリルであり、 R^a の 3 ～ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

10

20

30

40

50

(iv) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(b) $-(CH_2)_n-R^g$

(式中、

n は、1～6の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、
 $-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の前記 R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、5～20員ヘテロアリール又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

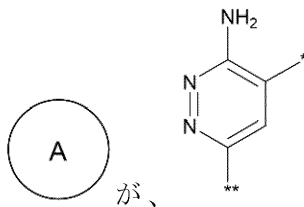
p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、

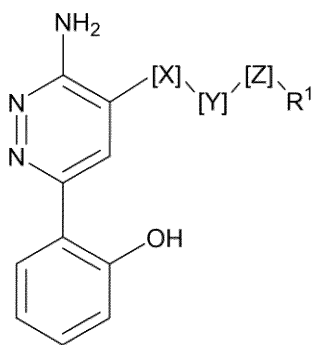
R^x 又は R^y の前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されている)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0463】

実施形態 A 2



であり、その結果、式 (I) の化合物が、式 (I-A) :



(I-A)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0464】

実施形態 A 3 [X] が、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリールであり、ただし、[X] は、

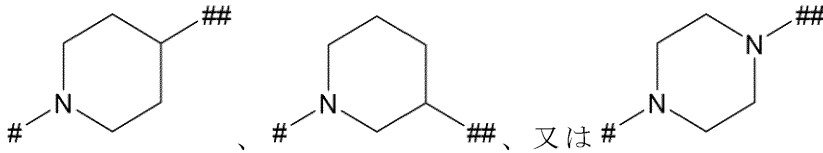
10

20

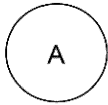
30

40

50



ではなく、#はR¹との結合点を示し、##は、

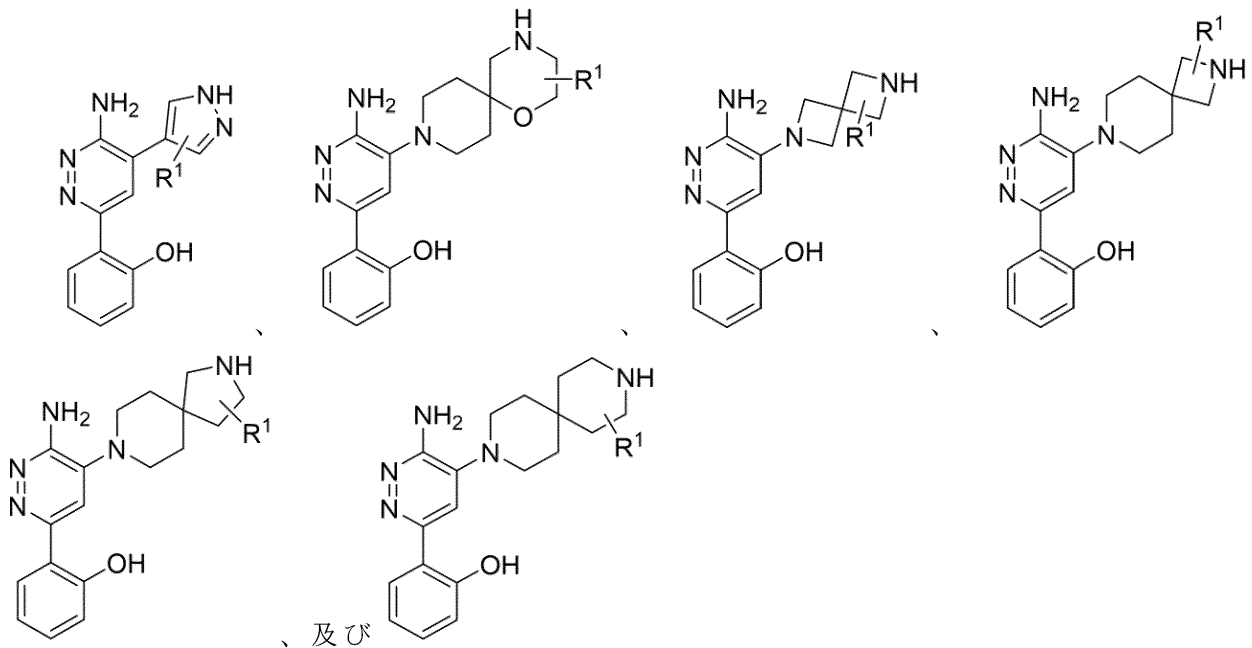


10

との結合点を示し、##は、R¹との結合点を示し、[Y]は存在せず、[Z]は存在しない、実施形態A2の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0465】

実施形態A4



20

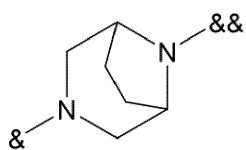
30

からなる群から選択される、実施形態A3に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

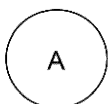
【0466】

実施形態A5 [X]が3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、[X]の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の-OH又はC₁～6アルキルで任意に置換されており、[Y]は存在せず、[Z]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり、ただし、[X]は、

40

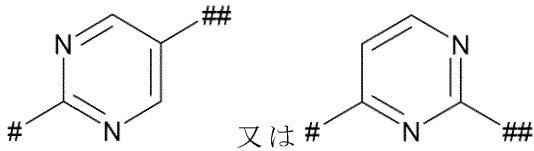


であり、&は、



50

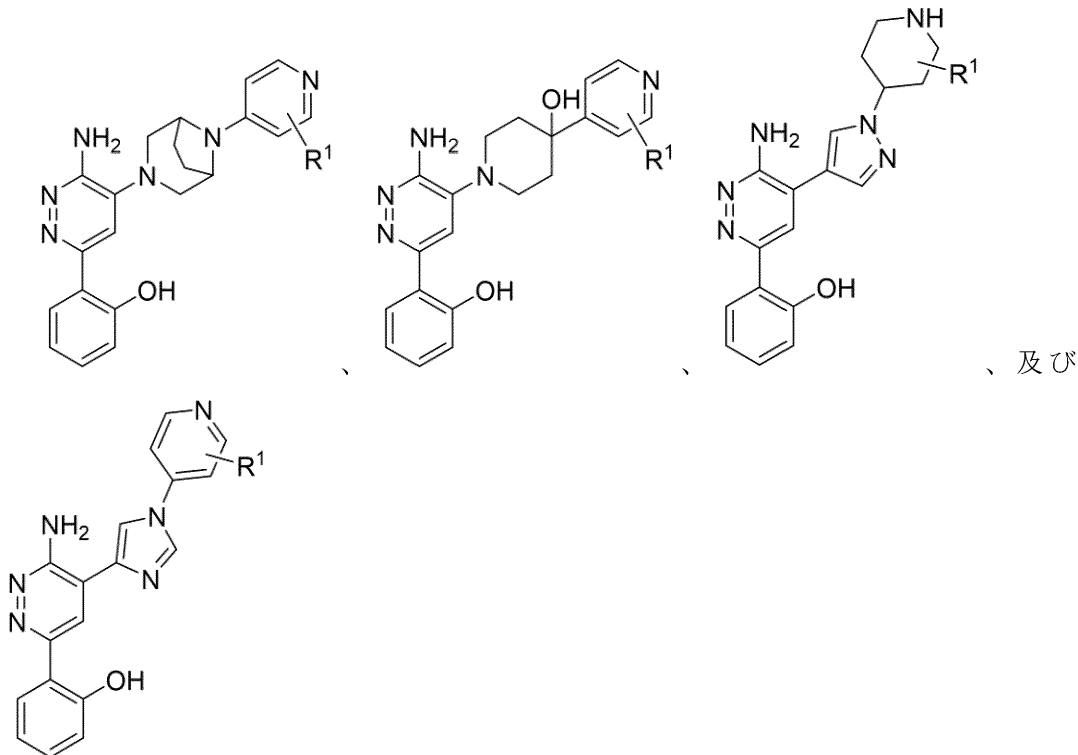
との結合点を示し、& &は、[Z]との結合点を示し、その場合、[Z]は、



ではなく、#は、[X]との結合点を示し、##は、 R^1 との結合点を示す、実施形態 A 2 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0467】

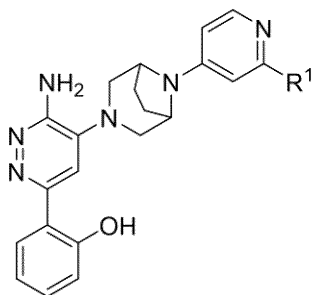
実施形態 A 6



からなる群から選択される、実施形態 A 5 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0468】

実施形態 A 7 前記化合物が、



であるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 6 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0469】

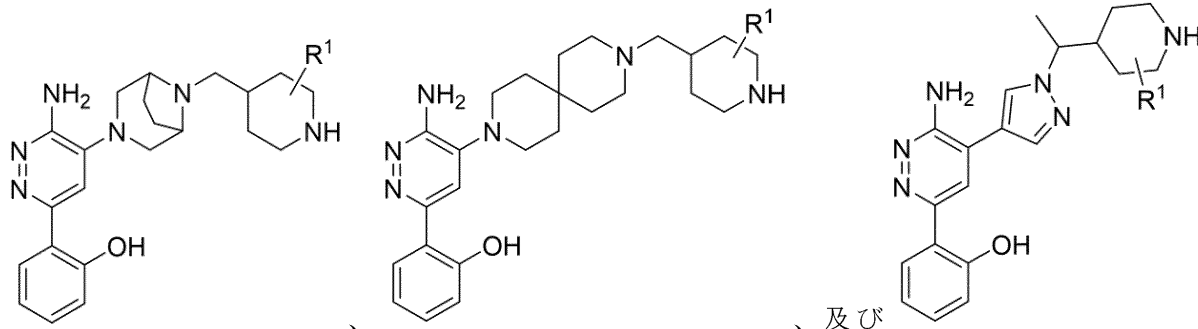
実施形態 A 8 前記化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、表 1 の化合物 1 ～ 3 4 から選択される、実施形態 A 7 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0470】

実施形態 A 9 [X] が、3 ～ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ～ 20 員ヘテロアリールであり、[Y] がメチレンであり、[Y] のメチレンが、1 つ以上のメチル基で任意に置換されており、[Z] が 3 ～ 15 員ヘテロシクリルである、実施形態 A 2 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0471】

実施形態 A 10



10

20

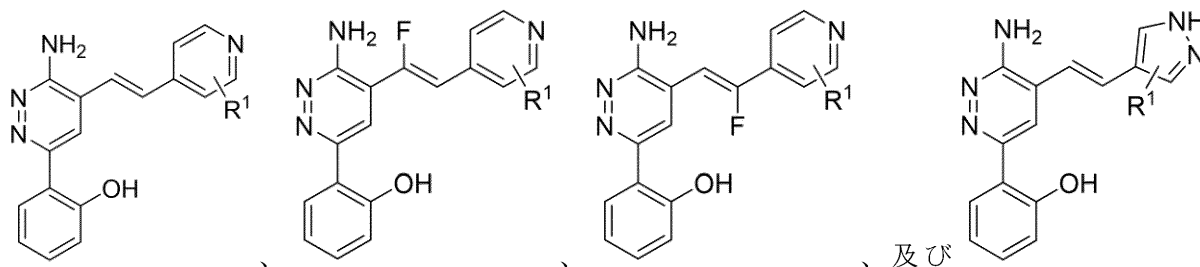
からなる群から選択される、実施形態 A 9 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0472】

実施形態 A 11 [X] が存在しない、[Y] がエテニレンであり、[Y] のエテニレンが 1 つ以上のハロで任意に置換されており、[Z] が 5 ～ 20 員ヘテロアリールである、実施形態 A 2 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0473】

実施形態 A 12



30

からなる群から選択される、実施形態 A 11 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

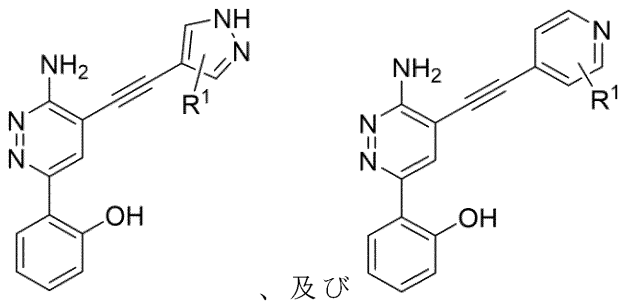
【0474】

実施形態 A 13 [X] が存在せず、[Y] がエチニレンであり、[Z] が 5 ～ 20 員ヘテロアリールである、実施形態 A 2 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0475】

実施形態 A 14

50



からなる群から選択される、実施形態 A 1 3 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

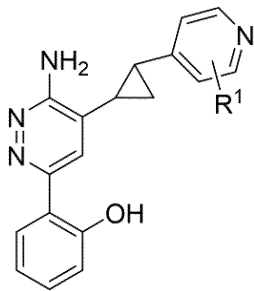
10

【0476】

実施形態 A 1 5 [X] が存在せず、[Y] がシクロプロピル又はシクロブチルであり、[Z] が 5 ～ 20 員ヘテロアリールである、実施形態 A 2 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0477】

実施形態 A 1 6 前記化合物が、



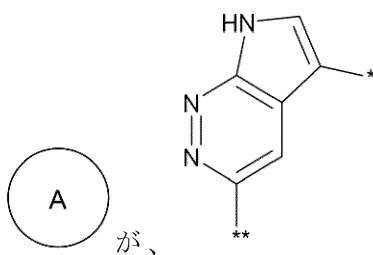
20

であるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 1 5 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0478】

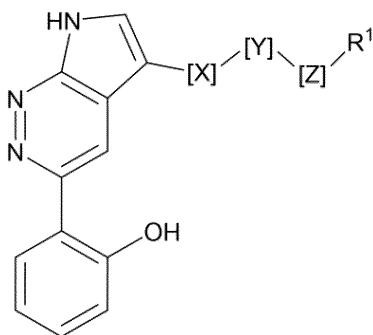
30

実施形態 A 1 7



であり、その結果、式 (I) の化合物が、式 (I-B) :

40



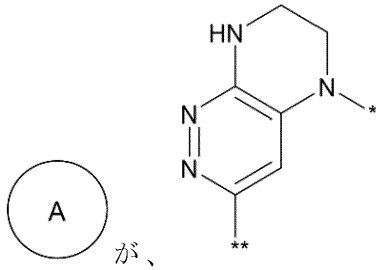
(I - B)

50

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

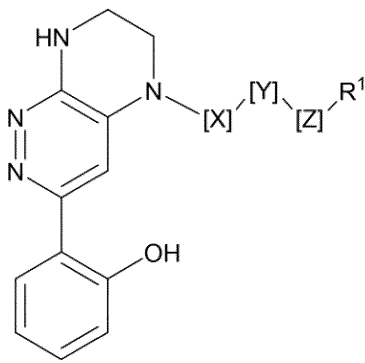
【 0 4 7 9 】

実施形態 A 1 8



10

であり、その結果、式 (I) の化合物が、式 (I - C) :



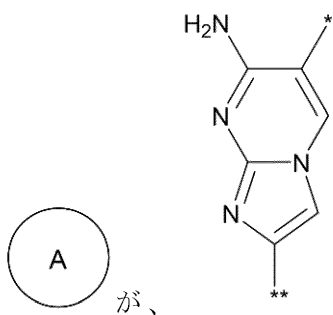
(I - C)

20

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【 0 4 8 0 】

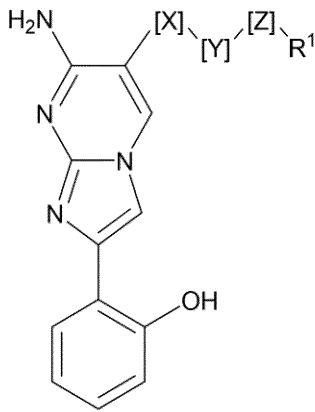
実施形態 A 1 9



40

であり、その結果、式 (I) の化合物が、式 (I - D) :

50

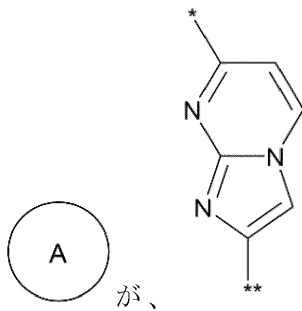


(I - D)

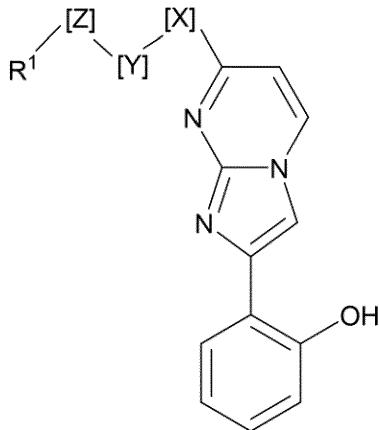
の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【 0 4 8 1 】

実施形態 A 2 0



であり、その結果、式 (I) の化合物が、式 (I - E) :



(I - E)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【 0 4 8 2 】

実施形態 A 2 1 [X] が 3 ～ 1 5 員ヘテロシクリルであり、[Y] が存在せず、[Z] が 5 ～ 2 0 員ヘテロアリールである、実施形態 A 2 0 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【 0 4 8 3 】

実施形態 A 2 2 前記化合物が、

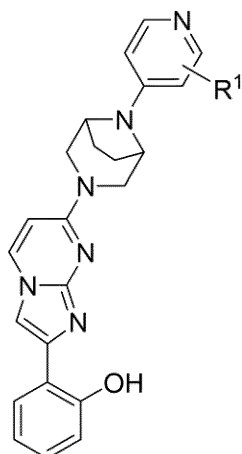
10

20

30

40

50



10

であるか、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 A 2 1 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0484】

実施形態 A 2 3 R^1 が、 $-C \equiv C - R^a$ である、実施形態 A 1 ～ A 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

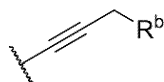
20

【0485】

実施形態 A 2 4 R^a が、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、1 つ以上の R^b で任意に置換されている、実施形態 A 2 3 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0486】

実施形態 A 2 5 R^1 が、



30

である、実施形態 A 2 3 又は実施形態 A 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0487】

実施形態 A 2 6 R^b が、3 ～ 15 員ヘテロシクリルであり、 R^b の前記 3 ～ 15 員ヘテロシクリルが、1 つ以上の R^c で任意に置換されている、実施形態 A 2 4 若しくは実施形態 A 2 5 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0488】

実施形態 A 2 7 R^b が、4 ～ 6 員ヘテロシクリルであり、 R^b の前記 4 ～ 6 員ヘテロシクリルが、1 つ以上の R^c で任意に置換されている、実施形態 A 2 4 又は実施形態 A 2 5 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

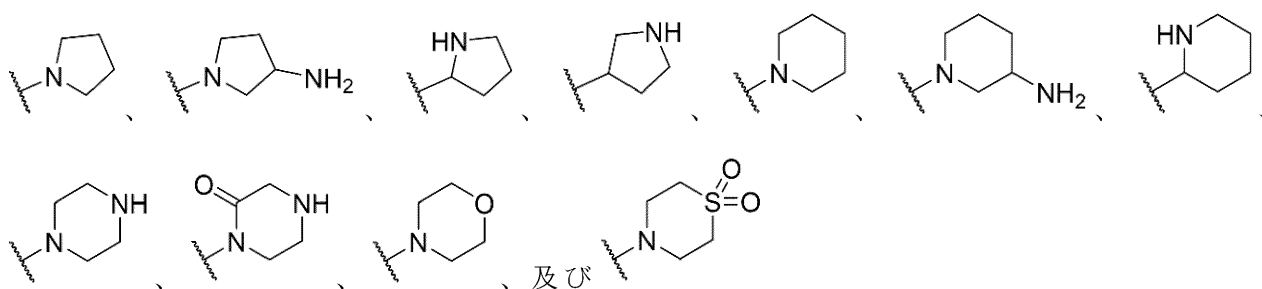
【0489】

実施形態 A 2 8 各 R^c が、独立して、オキソ又は $-NH_2$ である、実施形態 A 2 6 又は実施形態 A 2 7 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0490】

実施形態 A 2 9 R^b が、

50



からなる群から選択される、実施形態 A 2 4 ~ A 2 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

10

【0491】

実施形態 A 3 0 R^b が、 $-N(R^x)(R^y)$ である、実施形態 A 2 4 又は実施形態 A 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

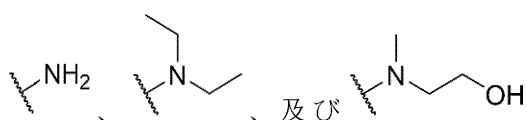
【0492】

実施形態 A 3 1 R^x 及び R^y が、それぞれ独立して、H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、1 つ以上の $-OH$ で任意に置換されている、実施形態 A 3 0 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

【0493】

実施形態 A 3 2 R^b が、



からなる群から選択される、実施形態 A 2 4、A 2 5、A 3 0、及び A 3 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【0494】

実施形態 A 3 3 R^b が、 $-OH$ である、実施形態 A 2 4 又は実施形態 A 2 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0495】

実施形態 A 3 4 R^b が、 $-O-$ (3 ~ 15 員ヘテロシクリル) である、実施形態 A 2 4 又は実施形態 A 2 5 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

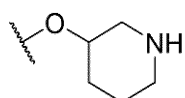
【0496】

実施形態 A 3 5 R^b が、 $-O-$ (4 ~ 6 員ヘテロシクリル) である、実施形態 A 2 4 又は実施形態 A 2 5 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【0497】

実施形態 A 3 6 R^b が、



である、実施形態 A 2 4、A 2 5、A 3 4、及び A 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

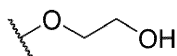
50

【0498】

実施形態 A 3 7 R^b が、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、 R^b の前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシが、1 つ以上の $-OH$ で任意に置換されている、実施形態 A 2 4 又は実施形態 A 2 5 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0499】

実施形態 A 3 8 R^b が、



10

である、実施形態 A 2 4、A 2 5、及び A 3 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0500】

実施形態 A 3 9 R^a が、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルが、1 つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 A 2 3 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0501】

実施形態 A 4 0 R^a が、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^a の前記 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルが、1 つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 A 2 3 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

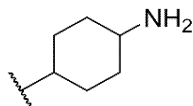
20

【0502】

実施形態 A 4 1 R^a の前記 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルが、1 つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている、実施形態 A 4 0 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0503】

実施形態 A 4 2 R^a が、



30

である、実施形態 A 3 9 ～ A 4 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0504】

実施形態 A 4 3 R^a が、3 ～ 15 員ヘテロシクリルであり、 R^a の前記 3 ～ 15 員ヘテロシクリルが、1 つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 A 2 3 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0505】

実施形態 A 4 4 R^a が、4 ～ 6 員ヘテロシクリルであり、 R^a の前記 4 ～ 6 員ヘテロシクリルが、1 つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 A 2 3 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

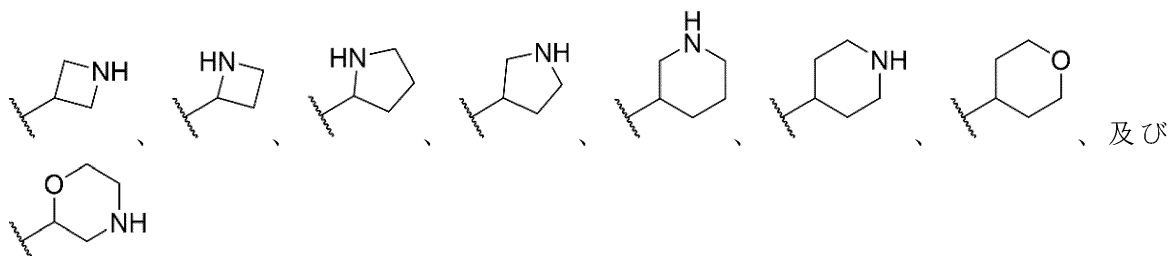
【0506】

実施形態 A 4 5 R^a の前記 4 ～ 6 員ヘテロシクリルが、非置換である、実施形態 A 4 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0507】

実施形態 A 4 6 R^a が、

50



からなる群から選択される、実施形態 A 4 3 ~ A 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

10

【0508】

実施形態 A 4 7 R^a が、5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、 R^a の前記 5 ~ 20 員ヘテロアリールが、1 つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 A 2 3 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0509】

実施形態 A 4 8 R^a が、5 ~ 6 員ヘテロアリールであり、 R^a の前記 5 ~ 6 員ヘテロアリールが、1 つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 A 2 3 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

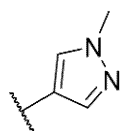
【0510】

実施形態 A 4 9 R^a の前記 5 ~ 6 員ヘテロアリールが、1 つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されている、実施形態 A 4 8 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

【0511】

実施形態 A 5 0 R^a が、



である、実施形態 A 4 7 ~ A 4 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【0512】

実施形態 A 5 1 R^1 が、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、式中、 n が 1 ~ 6 の整数であり、 R^g が $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ である、実施形態 A 1 ~ A 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0513】

実施形態 A 5 2 R^g が、 $-N(R^x)(R^y)$ である、実施形態 A 5 1 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【0514】

実施形態 A 5 3 R^x 及び R^y が、両方とも H である、実施形態 A 5 2 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0515】

実施形態 A 5 4 R^x 及び R^y の一方が H であり、 R^x 及び R^y の他方が $-C(O)-CH_2-NH_2$ である、実施形態 A 5 2 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0516】

実施形態 A 5 5 n が、3 である、実施形態 A 5 1 ~ A 5 4 のいずれか 1 つに記載の化

50

合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0517】

実施形態 A 5 6 前記化合物が、表 1 の化合物 1 ～ 3 4、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、実施形態 A 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0518】

実施形態 A 5 7 医薬組成物であって、(i) 有効量の実施形態 A 1 ～ A 5 6 のいずれか 1 つの化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1 つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物。

【0519】

実施形態 A 5 8 追加の生物活性剤を更に含む、実施形態 A 5 7 に記載の医薬組成物。

【0520】

実施形態 A 5 9 細胞中の BRM を調節する方法であって、有効量の実施形態 A 1 ～ A 5 6 のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法。

【0521】

実施形態 A 6 0 細胞中の BRM を阻害する方法であって、有効量の実施形態 A 1 ～ A 5 6 のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法。

【0522】

実施形態 A 6 1 細胞中の BRM を分解する方法であって、有効量の実施形態 A 1 ～ A 5 6 のいずれかに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の医薬組成物に細胞を曝露することを含む、方法。

【0523】

実施形態 A 6 2 BRM 媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とするヒトにおける、BRM 媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、有効量の実施形態 A 1 ～ A 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0524】

実施形態 A 6 3 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態 A 6 2 に記載の方法。

【0525】

実施形態 A 6 4 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-LL)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 ALL、フィラデルフィア染色体陽性 ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性 CML からなる群

10

20

30

40

50

から選択される、実施形態 A 6 3 に記載の方法。

【0526】

実施形態 A 6 5 B R G 1 媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とするヒトにおける、B R G 1 媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、有効量の実施形態 A 1 ~ A 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0527】

実施形態 A 6 6 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態 A 6 5 に記載の方法。

【0528】

実施形態 A 6 7 前記がんが、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N S がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 A 6 6 に記載の方法。

【0529】

実施形態 A 6 8 ヒトにおけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の実施形態 A 1 ~ A 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0530】

実施形態 A 6 9 ヒトにおける細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延させる方法であって、有効量の実施形態 A 1 ~ A 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0531】

実施形態 A 7 0 ヒトにおけるがん治療に対する応答の持続時間を延長する方法であって、有効量の実施形態 A 1 ~ A 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0532】

実施形態 A 7 1 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カボジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T - L L)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 C M L、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺癌、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N S がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 A 6 8 ~ A

10

20

30

40

50

70のいずれか1つに記載の方法。

【0533】

実施形態A72 BRMによって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬の製造における、実施形態A1～A56のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態A57又は実施形態A58に記載の医薬組成物の使用。

【0534】

実施形態A73 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態A72に記載の使用。

【0535】

実施形態A74 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-LL)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性CMLからなる群から選択される、実施形態A73に記載の使用。

【0536】

実施形態A75 BRG1によって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬の製造における、実施形態A1～A56のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態A57又は実施形態A58に記載の医薬組成物の使用。

【0537】

実施形態A76 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態A75に記載の使用。

【0538】

実施形態A77 前記がんが、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態A76に記載の使用。

【0539】

実施形態A78 がんの処置に使用するための医薬の製造における、実施形態A1～A56のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態A57又は実施形態A58に記載の医薬組成物の使用。

【0540】

実施形態A79 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽

腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-A L L）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-L L）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - B リンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、フィラデルフィア染色体陽性C M L、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態A 7 8に記載の使用。

10

【0541】

実施形態A 8 0 B R Mによって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態A 1～A 5 6のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0542】

実施形態A 8 1 前記疾患、障害又は症状が、がんである、実施形態A 8 0に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0543】

実施形態A 8 2 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫（g l i o b a s t o m a s）、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病（T-A L L）、T系統リンパ芽球性リンパ腫（T-L L）、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - B リンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、及びフィラデルフィア染色体陽性C M Lからなる群から選択される、実施形態A 8 1に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

30

【0544】

実施形態A 8 3 B R G 1によって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態A 1～A 5 6のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0545】

実施形態A 8 4 前記疾患、障害又は症状が、がんである、実施形態A 8 3に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【0546】

実施形態A 8 5 前記がんが、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態A 8 4に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

50

【0547】

実施形態A86 がんの処置に使用するための、実施形態A1～A56のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0548】

実施形態A87 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、フィラデルフィア染色体陽性C M L、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態A86に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

10

20

【0549】

実施形態A88 B R Mによって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態A57又は実施形態A 58に記載の医薬組成物。

【0550】

実施形態A89 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態A88に記載の医薬組成物。

【0551】

実施形態A90 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、及びフィラデルフィア染色体陽性C M Lからなる群から選択される、実施形態A89に記載の医薬組成物。

30

40

【0552】

実施形態A91 B R G 1によって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態A57又は実施形態A 58に記載の医薬組成物。

【0553】

実施形態A92 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態A91に記載の医薬組成物。

【0554】

50

実施形態 A 9 3 前記がんが、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、脾臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 A 9 2 に記載の医薬組成物。

【0555】

実施形態 A 9 4 がんの処置に使用するための、実施形態 A 5 7 又は実施形態 A 5 8 に記載の医薬組成物。

【0556】

実施形態 A 9 5 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、脾臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 C M L、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺癌、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 A 9 4 に記載の医薬組成物。

【0557】

実施形態 A 9 6 式 (I) :

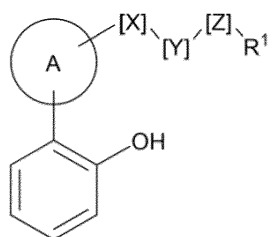
10

20

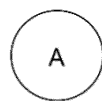
30

40

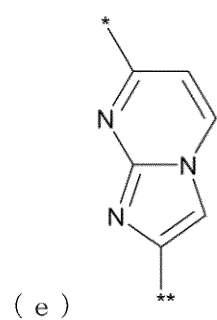
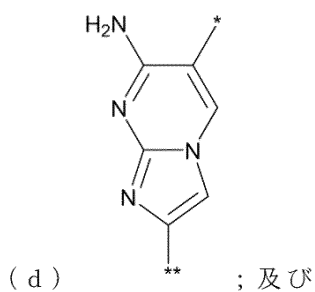
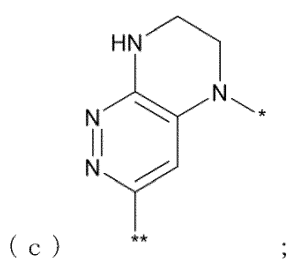
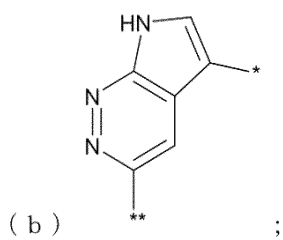
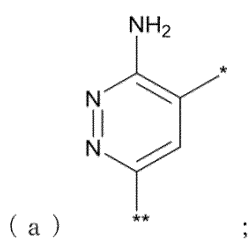
50



(式中、



は、



10

20

30

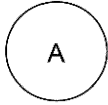
40

50

からなる群から選択され、

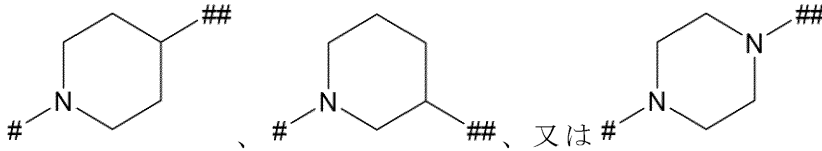
(a) ~ (e) については、* は [X] との結合点を示すか、又は [X] が存在しない場合、* は [Y] との結合点を示し、** は分子の残りの部分との結合点を示し、かつ

(i) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、ただし、

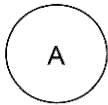


10

が (a) である場合、[X] は、



(式中、# は



20

との結合点を示し、## は R¹ との結合点を示す) ではなく、

[Y] は、存在せず、

[Z] は存在しないか、あるいは

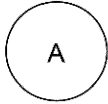
(ii) [X] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、[X] の前記 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の -OH 又は C₁ ~ 6 アルキルで任意に置換されており、

[Y] は、存在せず、

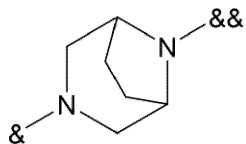
30

[Z] は、3 ~ 15 員ヘテロシクリル又は 5 ~ 20 員ヘテロアリアルであり、

ただし、

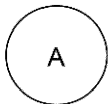


が (a) であり、[X] が



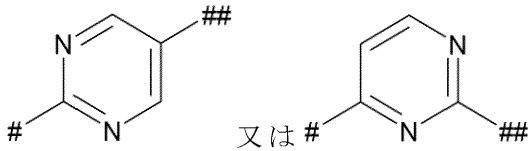
40

(式中、& は



との結合点を示し、&& は [Z] との結合点を示す) である場合、[Z] は、

50



(式中、#は[X]との結合点を示し、##は R^1 との結合点を示す)

ではないか、あるいは

(iii) [X]は、3～15員ヘテロシクリル又は5～20員ヘテロアリアルであり

10

、
[Y]は、メチレンであり、[Y]の前記メチレンは、1つ以上のメチル基で任意に置換されており、

[Z]は、3～15員ヘテロシクリルであるか、あるいは、

(iv) [X]は、存在せず、

[Y]は、エテニレンであり、[Y]の前記エテニレンが1つ以上のハロで任意に置換されており、

[Z]は、5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、

A

20

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(v) [X]は、存在せず、

[Y]は、エチニレンであり、

[Z]は、5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、

A

30

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であるか、あるいは、

(vi) [X]は、存在せず、

[Y]は、シクロプロピル又はシクロブチルであり、

[Z]は、5～20員ヘテロアリアルであり、

ただし、

A

40

は、(a)、(b)、(d)、又は(e)であり、

R^1 は、

(a) $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(i) R^a は、 $C_{1\sim6}$ アルキルであり、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y)であり、

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキ

50

シ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアル、 $-C(O)- (3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ 又は $-N(R^x)(R^y)$ であり、

R^c の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、若しくは $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の前記 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の OH で任意に置換されているか、又は
 $(ii) R^a$ は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

$(iii) R^a$ は、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルであり、 R^a の $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

$(iv) R^a$ は、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルであり、 R^a の前記 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 若しくは $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ で任意に置換されている

であるか、又は、

$(b) - (CH_2)_n - R^g$

(式中、

n は、 $1 \sim 6$ の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ であり、

$-C(O)N(R^x)(R^y)$ 及び $-N(R^x)(R^y)$ の前記 R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^p)(R^q)$ 、 $5 \sim 20$ 員ヘテロアリアル又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、 $1 \sim 6$ の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^x 又は R^y の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3 \sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されている)の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセス。

【0558】

実施形態A97 実施形態A96に記載のプロセスによって調製される、化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0559】

実施形態A98 列挙された実施形態(A)で上述した本発明。

【0560】

列挙される実施形態(B)

実施形態B1：式(II)：

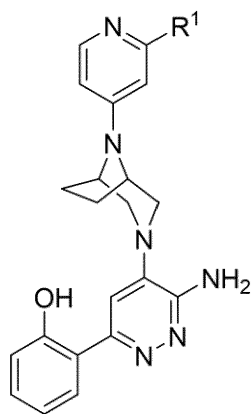
10

20

30

40

50



(I I)

10

(式中、

(i) R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(a) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3～15員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^b の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ (3～15員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) 又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

20

R^c の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、若しくは3～15員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の前記3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

30

(b) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(c) R^a は、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^a の3～15員ヘテロシクリルは、1つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a は、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の5～20員ヘテロアリールは、1つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(i i) R^1 は、 $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、

R^g は、 $-N(R^x)$ (R^y) 又は $-OH$ であり

40

n は、1～6の整数であり、

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-N(R^x)$ (R^y)、又は $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) であり、

$-C(O)N(R^x)$ (R^y) 及び $-N(R^x)$ (R^y) の前記 R^x 及び R^y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p - N(R^p)$ (R^q)、5～20員ヘテロアリール又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

p は、1～6の整数であり、

R^p 及び R^q は、互いに独立して、かつ各出現において独立して、 H 又は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

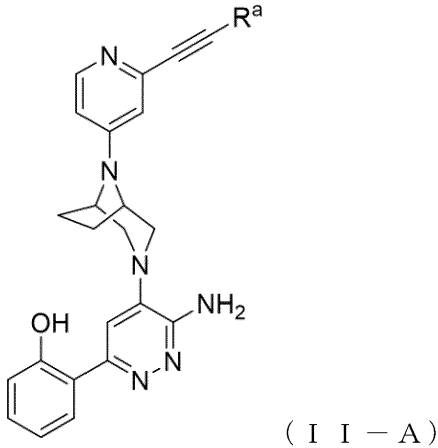
R^x 又は R^y の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、3～15員ヘテロシク

50

リル、又は $-C(O)-(3\sim 15\text{員ヘテロシクリル})$ で任意に置換されている）の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0561】

実施形態 B 2 R^1 が、 $-C\equiv C-R^a$ であり、その結果、式 (II) の化合物が、式 (II-A) :



10

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 B 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

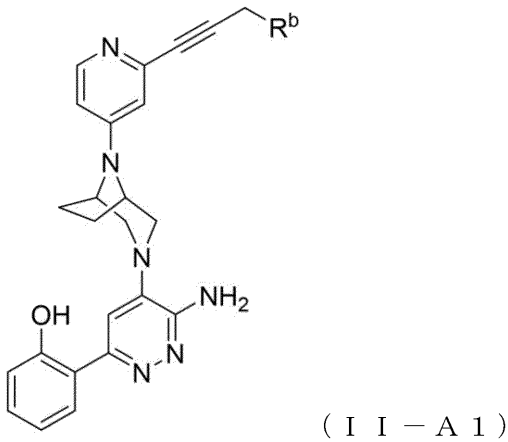
20

【0562】

実施形態 B 3 R^a が、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^a の前記 $C_1\sim 6$ アルキルが、1つ以上の R^b で任意に置換されている、実施形態 B 1 又は実施形態 B 2 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0563】

実施形態 B 4 式 (II) の化合物が、式 (II-A1) :



30

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 B 1 ~ B 3 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0564】

実施形態 B 5 R^b が、 $3\sim 15$ 員ヘテロシクリルであり、 R^b の前記 $3\sim 15$ 員ヘテロシクリルが、1つ以上の R^c で任意に置換されている、実施形態 B 3 又は実施形態 B 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0565】

40

50

実施形態 B 6 R^b が、4～6員ヘテロシクリルであり、 R^b の前記 4～6員ヘテロシクリルが、1つ以上の R^c で任意に置換されている、実施形態 B 3 又は実施形態 B 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

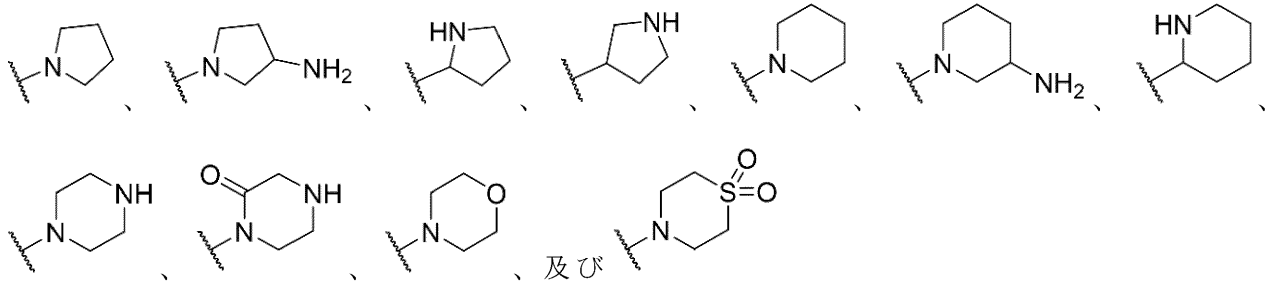
【0566】

実施形態 B 7 各 R^c が、独立して、オキソ又は $-NH_2$ である、実施形態 B 5 又は実施形態 B 6 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0567】

実施形態 B 8 R^b が、

10



からなる群から選択される、実施形態 B 3～B 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

【0568】

実施形態 B 9 R^b が、 $-N(R^x)(R^y)$ である、実施形態 B 3 又は実施形態 B 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

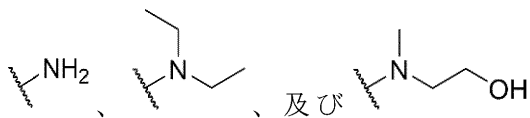
【0569】

実施形態 B 10 R^x 及び R^y が、それぞれ独立して、H 又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、前記 $C_1\sim 6$ アルキルが、1つ以上の $-OH$ で任意に置換されている、実施形態 B 9 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【0570】

実施形態 B 11 R^b が、



からなる群から選択される、実施形態 B 3、B 4、B 9、及び B 10 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【0571】

実施形態 B 12 R^b が、 $-OH$ である、実施形態 B 3 又は実施形態 B 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0572】

実施形態 B 13 R^b が、 $-O-$ (3～15員ヘテロシクリル) である、実施形態 B 3 又は実施形態 B 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0573】

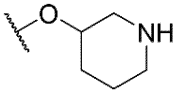
実施形態 B 14 R^b が、 $-O-$ (4～6員ヘテロシクリル) である、実施形態 B 3 又

50

は実施形態 B 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0574】

実施形態 B 15 R^b が、



である、実施形態 B 3、B 4、B 13、及び B 14 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

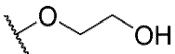
10

【0575】

実施形態 B 16 R^b が、 $C_1 \sim 6$ アルコキシであり、 R^b の前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシが、1 つ以上の $-OH$ で任意に置換されている、実施形態 B 3 又は実施形態 B 4 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0576】

実施形態 B 17 R^b が、



20

である、実施形態 B 3、B 4、及び B 16 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0577】

実施形態 B 18 R^a が、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルが、1 つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ で任意に置換されている、実施形態 B 1 又は実施形態 B 2 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0578】

実施形態 B 19 R^a が、 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルであり、 R^a の前記 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルが、1 つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^x)(R^y)$ 、又は $-C(O)-N(R^x)(R^y)$ で任意に置換されている、実施形態 B 1 又は実施形態 B 2 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

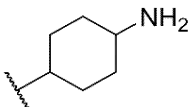
30

【0579】

実施形態 B 20 R^a の前記 $C_4 \sim 6$ シクロアルキルが、1 つ以上の $-NH_2$ で任意に置換されている、実施形態 B 19 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0580】

実施形態 B 21 R^a が、



40

である、実施形態 B 18 ~ B 20 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0581】

実施形態 B 22 R^a が、3 ~ 15 員ヘテロシクリルであり、 R^a の前記 3 ~ 15 員ヘテロシクリルが、1 つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 B 1 又は実施形態 B 2 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許

50

容され得る塩。

【0582】

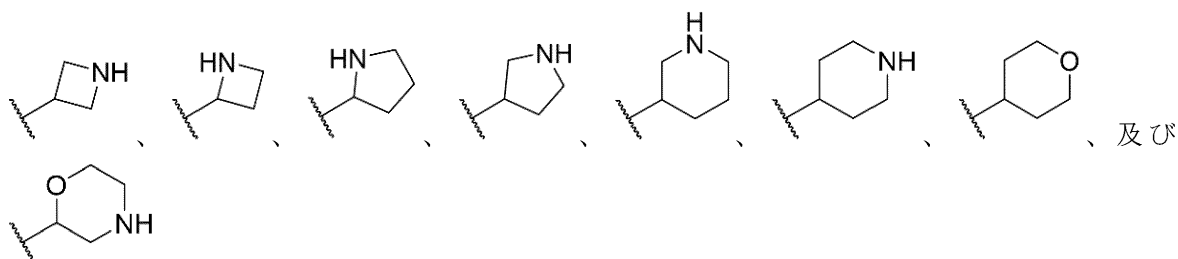
実施形態 B 2 3 R^a が、4～6員ヘテロシクリルであり、 R^a の前記 4～6員ヘテロシクリルが、1つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 B 1 又は実施形態 B 2 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0583】

実施形態 B 2 4 R^a の前記 4～6員ヘテロシクリルが、非置換である、実施形態 B 2 3 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0584】

実施形態 B 2 5 R^a が、



からなる群から選択される、実施形態 B 2 2～B 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0585】

実施形態 B 2 6 R^a が、5～20員ヘテロアリールであり、 R^a の前記 5～20員ヘテロアリールが、1つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 B 1 又は実施形態 B 2 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0586】

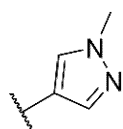
実施形態 B 2 7 R^a が、5～6員ヘテロアリールであり、 R^a の前記 5～6員ヘテロアリールが、1つ以上の R^z で任意に置換されている、実施形態 B 1 又は実施形態 B 2 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0587】

実施形態 B 2 8 R^a の前記 5～6員ヘテロアリールが、1つ以上の $C_{1\sim6}$ アルキルで任意に置換されている、実施形態 B 2 7 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0588】

実施形態 B 2 9 R^a が、



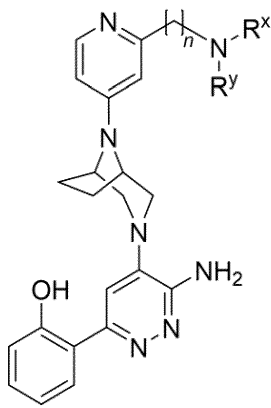
である、実施形態 B 2 6～B 2 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0589】

実施形態 B 3 0 R^1 が、 $-(CH_2)_n-R^g$ であり、式中、 n が 1～6 の整数であり、 R^g が $-N(R^x)(R^y)$ 又は $-OH$ である、実施形態 B 1 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0590】

実施形態 B 3 1 R^g が、 $-N(R^x)(R^y)$ であり、その結果、式 (I I) の化合物が、式 (I I) - B :



(I I - B)

10

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、実施形態 B 3 0 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0591】

実施形態 B 3 2 R^x 及び R^y が、両方とも H である、実施形態 B 3 1 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

【0592】

実施形態 B 3 3 R^x 及び R^y の一方が H であり、 R^x 及び R^y の他方が $-C(O)-CH_2-NH_2$ である、実施形態 B 3 1 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0593】

実施形態 B 3 4 n が 3 である、実施形態 B 3 2 又は実施形態 B 3 3 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0594】

実施形態 B 3 5 前記化合物が、表 1 の化合物 1 ~ 3 4、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩から選択される、実施形態 B 1 の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【0595】

実施形態 B 3 6 (i) 有効量の実施形態 B 1 ~ B 3 5 のいずれか 1 つの化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、(ii) 1 つ以上の薬学的に許容され得る添加物とを含む、医薬組成物。

【0596】

実施形態 B 3 7 追加の生物活性剤を更に含む、実施形態 B 3 6 に記載の医薬組成物。

【0597】

40

実施形態 B 3 8 細胞中の BRM を調節する方法であって、有効量の実施形態 B 1 ~ B 3 5 のいずれか 1 つの化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物に、細胞を曝露することを含む、方法。

【0598】

実施形態 B 3 9 細胞中の BRM を阻害する方法であって、有効量の実施形態 B 1 ~ B 3 5 のいずれか 1 つの化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物に、細胞を曝露することを含む、方法。

【0599】

50

実施形態 B 4 0 細胞中の B R M を分解する方法であって、有効量の実施形態 B 1 ～ B 3 5 のいずれか 1 つの化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物に、細胞を曝露することを含む、方法。

【0600】

実施形態 B 4 1 B R M 媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とするヒトにおける、B R M 媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、有効量の実施形態 B 1 ～ B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

10

【0601】

実施形態 B 4 2 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態 B 4 1 に記載の方法。

【0602】

実施形態 B 4 3 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T - L L)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 A L L、及びフィラデルフィア染色体陽性 C M L からなる群から選択される、実施形態 B 4 1 に記載の方法。

20

【0603】

実施形態 B 4 4 B R G 1 媒介性の疾患、障害又は症状の処置を必要とするヒトにおける、B R G 1 媒介性の疾患、障害又は症状を処置する方法であって、有効量の実施形態 B 1 ～ B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 3 7 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

30

【0604】

実施形態 B 4 5 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態 B 4 4 に記載の方法。

【0605】

実施形態 B 4 6 前記がんが、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N S がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 B 4 5 に記載の方法。

40

【0606】

実施形態 B 4 7 ヒトにおけるがん処置の有効性を増加させる方法であって、有効量の実施形態 B 1 ～ B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 3 7 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0607】

実施形態 B 4 8 ヒトにおける細胞傷害性剤に耐性のがんの発生を予防又は遅延させる方法であって、有効量の実施形態 B 1 ～ B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその

50

立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0608】

実施形態 B 4 9 ヒトにおけるがん治療に対する応答の持続時間を延長する方法であって、有効量の実施形態 B 1 ～B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

【0609】

実施形態 B 5 0 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、P r e-B A L L、P r e-B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 C M L、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N S がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 B 4 7 ～B 4 9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0610】

実施形態 B 5 1 B R M によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための医薬の製造における、実施形態 B 1 ～B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物の使用。

【0611】

実施形態 B 5 2 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態 B 5 1 に記載の使用。

【0612】

実施形態 B 5 3 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、P r e-B A L L、P r e-B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 A L L、及びフィラデルフィア染色体陽性 C M L からなる群から選択される、実施形態 B 5 2 に記載の使用。

【0613】

実施形態 B 5 4 B R G 1 によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するた

10

20

30

40

50

めの医薬の製造における、実施形態 B 1～B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物の使用。

【0614】

実施形態 B 5 5 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態 B 5 4 に記載の使用。

【0615】

実施形態 B 5 6 前記がんが、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNS がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 5 5 に記載の使用。

10

【0616】

実施形態 B 5 7 がんの処置に使用するための医薬の製造における、実施形態 B 1～B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 B 3 7 に記載の医薬組成物の使用。

【0617】

実施形態 B 5 8 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T 系統急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T 系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-LL)、末梢 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-B リンパ腫、大 B 細胞リンパ腫、B 細胞 ALL、フィラデルフィア染色体陽性 ALL、フィラデルフィア染色体陽性 CML、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺癌、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNS がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 B 5 0 に記載の使用。

20

30

【0618】

実施形態 B 5 9 BRM によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態 B 1～B 3 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態 B 3 6 又は実施形態 3 7 に記載の医薬組成物。

40

【0619】

実施形態 B 6 0 前記疾患、障害又は症状が、がんである、実施形態 B 5 9 に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0620】

実施形態 B 6 1 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリン

50

パ腫、黒色腫、骨髓増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、及びフィラデルフィア染色体陽性C M Lからなる群から選択される、実施形態B 6 0に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

10

【0621】

実施形態B 6 2 B R G 1によって媒介される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態B 1～B 3 5のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは実施形態B 3 6又は実施形態3 7に記載の医薬組成物。

【0622】

実施形態B 6 3 前記疾患、障害又は症状が、がんである、実施形態B 6 2に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0623】

20

実施形態B 6 4 前記がんが、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態B 6 3に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【0624】

実施形態B 6 5 がんの処置に使用するための、実施形態B 1～B 3 5のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、又は実施形態B 3 6又は実施形態B 3 7に記載の医薬組成物。

30

【0625】

実施形態B 6 6 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髓増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (g l i o b a s t o m a s)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-A L L)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L L)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、P r e - B A L L、P r e - Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞A L L、フィラデルフィア染色体陽性A L L、フィラデルフィア染色体陽性C M L、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺癌、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N Sがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態B 6 5に記載の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許

40

50

容され得る塩。

【0626】

実施形態B67 BRMによって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態B36又は実施形態B37に記載の医薬組成物。

【0627】

実施形態B68 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態B67に記載の医薬組成物。

【0628】

実施形態B69 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、及びフィラデルフィア染色体陽性CMLからなる群から選択される、実施形態B68に記載の医薬組成物。

10

20

【0629】

実施形態B70 BRG1によって調節される疾患、障害又は症状の処置に使用するための、実施形態B36又は実施形態B37に記載の医薬組成物。

【0630】

実施形態B71 前記疾患、障害又は症状ががんである、実施形態B70に記載の医薬組成物。

【0631】

実施形態B72 前記がんが、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、膀胱がん、原発不明がん、神経膠腫、乳がん、黒色腫、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、膵臓がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、卵巣がん、頭部がん、頸部がん、腎細胞癌腫、骨がん、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、子宮頸がん、甲状腺がん、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、CNSがん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態B71に記載の医薬組成物。

30

【0632】

実施形態B73 がんの処置に使用するための、実施形態B36又は実施形態B37に記載の医薬組成物。

【0633】

実施形態B74 前記がんが、扁平上皮癌腫、基底細胞癌腫、腺癌腫、肝細胞癌腫、腎細胞癌腫、膀胱がん、腸がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、食道がん、頭部がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、頸部がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、骨髄増殖性疾患、肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、神経膠芽腫 (glioblastomas)、神経芽細胞腫、神経節腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、シュワン細胞腫、星状細胞腫、がん肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、奇形癌腫、T系統急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL)、T系統リンパ芽球性リンパ腫 (T-L)、末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大B細胞リンパ腫、B細胞ALL、

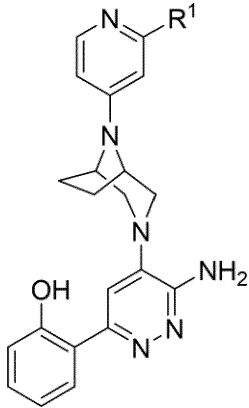
40

50

フィラデルフィア染色体陽性 A L L、フィラデルフィア染色体陽性 C M L、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、原発不明がん、非黒色腫皮膚がん、子宮内膜がん、食道胃がん、肝胆道がん、軟部組織肉腫、骨がん、小細胞肺癌、胚性腫瘍、胚細胞性腫瘍、唾液腺がん、消化管神経内分泌腫瘍、子宮肉腫、消化管間質腫瘍、C N S がん、胸腺腫瘍、副腎皮質癌腫、虫垂がん、小腸がん、及び陰茎がんからなる群から選択される、実施形態 B 7 3 に記載の医薬組成物。

【 0 6 3 4 】

実施形態 B 7 5 式 (I I) :



(I I)

(式中、

(i) R^1 は、 $-C \equiv C - R^a$

(式中、

(a) R^a は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の R^b で任意に置換されており、各 R^b は、独立して、3 ~ 15 員ヘテロシクリル、 $-O-$ (3 ~ 15 員ヘテロシクリル)、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^b の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^c で任意に置換されており、各 R^c は独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、オキソ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3 ~ 15 員ヘテロシクリル、5 ~ 20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-$ (3 ~ 15 員ヘテロシクリル)、 $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-C(O)-N(R^x)$ (R^y) 又は $-N(R^x)$ (R^y) であり、

R^c の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、1 つ以上の $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、若しくは 3 ~ 15 員ヘテロシクリルで任意に置換されており、

R^c の前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1 つ以上のハロで任意に置換されており、

R^c の前記 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の $C_1 \sim 6$ アルキル若しくは $-C(O)-C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換されており、

R^b の前記 $C_1 \sim 6$ アルコキシは、1 つ以上の $-OH$ で任意に置換されているか、又は

(b) R^a は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、 R^a の $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、1 つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(c) R^a は、3 ~ 15 員ヘテロシクリルであり、 R^a の 3 ~ 15 員ヘテロシクリルは、1 つ以上の R^z で任意に置換されているか、又は

(d) R^a は、5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、 R^a の 5 ~ 20 員ヘテロアリールは、1 つ以上の R^z で任意に置換されている)

であるか、又は、

(i i) R^1 は、 $-(CH_2)_n - R^g$

(式中、

n は、1 ~ 6 の整数であり、

R^g は、 $-N(R^x)$ (R^y) 又は $-OH$ であり

R^z は、各存在において独立して、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$

10

20

30

40

50

アルコキシ、 $-N(R^X)(R^Y)$ 、又は $-C(O)-N(R^X)(R^Y)$ であり、
 $-C(O)N(R^X)(R^Y)$ 及び $-N(R^X)(R^Y)$ の R^X 及び R^Y は、互いに独立して、かつ各出現時に独立して、 H 、 $-C(O)-(CH_2)_p-N(R^P)(R^Q)$ 、 $5\sim 20$ 員ヘテロアリール、又は $C_1\sim 6$ アルキルであり、 R^X 又は R^Y の $C_1\sim 6$ アルキルは、1つ以上の $-OH$ 、 $3\sim 15$ 員ヘテロシクリル、又は $-C(O)-(3\sim 15$ 員ヘテロシクリル)で任意に置換されている)

の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を調製するためのプロセス。

【0635】

実施形態B76 実施形態B75に記載のプロセスによって調製される、化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。 10

実施形態B77 列挙された実施形態(B)で上述した本発明。

【実施例】

【0636】

以下の実施例は、限定するものではなく、例証として提供されている。

【0637】

略語

Ac-アセチル

ACN-アセトニトリル

ATP-アデノシン三リン酸

Boc-tert-ブチルオキシカルボニル

Cbz-ベンジルオキシカルボニル

DCM-ジクロロメタン

DEA/DIPEA-N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF-ジメチルホルムアミド

DMSO-ジメチルスルホキシド

Et-エチル

Et₃N-トリエチルアミン

EtOAc-酢酸エチル

EtOH-エタノール

FBS-ウシ胎児血清

HPLC-高速液体クロマトグラフィー

LCMS-液体クロマトグラフィー質量分析

Me-メチル

MeOH-メタノール

MOM-メトキシメチル；

NMR-核磁気共鳴

Pd/C-パラジウム炭素

Ph-フェニル

t-Bu-tert-ブチル

t-BuONO-亜硝酸tert-ブチル

TCEP-トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン

TEA-トリエチルアミン

TFA-トリフルオロ酢酸

TLC-薄層クロマトグラフィー

UV-紫外線

【0638】

一般スキーム及び実施例に詳述される以下の合成反応スキームは、本開示(又はその任意の実施形態若しくは態様)の化合物を合成することのできる方法のいくつかの例示にすぎない。これら合成反応スキームに対する種々の修正例が作製可能であり、それらは本出 50

願に含まれる本開示を参照した当業者に示唆されるであろう。

【0639】

これらの化合物の調製に使用される出発物質及び試薬は、一般的に、Aldrich Chemical Co.等の商業的供給業者から入手可能であるか、又はFieser及びFieserのReagents for Organic Synthesis、Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals; and Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40 (その各々が参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)等の参考文献に記載される手順に従う当業者に知られている方法によって調製される。

10

【0640】

合成反応スキームの出発物質及び中間体は、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含むがそれらに限定されない一般的な技術を使用して、必要に応じて単離及び精製することができる。このような材料は、物理定数及びスペクトルデータを含む一般的な手段を使用して特徴づけることができる。

【0641】

別段に記載されないかぎり、本明細書で記載される反応は、不活性雰囲気下、大気圧にて、約-78℃～約150℃、より好ましくは約0℃～約125℃の範囲の反応温度にて、実施されるのが好ましい。

20

【0642】

特定の例示的な実施形態を本明細書に図示及び記載しているが、本開示の化合物（又はその実施形態若しくは態様）は、本明細書に一般的に記載の方法に従って適切な出発物質を使用して、及び／又は当業者が利用可能な方法によって調製することができる。

【0643】

中間体及び最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィーによって、及び／又は逆相分取HPLC（高速液体クロマトグラフィー）によって、及び／又は超臨界流体クロマトグラフィー及び／又は分取薄層クロマトグラフィー（分取TLC）のいずれかによって精製した。

30

【0644】

一般的なLCMS条件は、酸性及び塩基性条件下で実施した。酸性条件：移動相：溶出勾配0%～100%又は1%～100%又は10～100%（溶媒B）を用いて、0.6 mL／分又は0.8 mL／分の流速で3.85分間かけて、水中1.5 mL／4 LのTFA（溶媒A）及びアセトニトリル中0.75 mL／4 LのTFA（溶媒B）；カラム：Waters、Xbridge C18 50×2.1 mm、5 µm；波長：UV 220 nm；カラム温度：40℃；MSイオン化：ESI。基本条件：移動相：溶出勾配0%～100%又は5%～100%又は15～100%（溶媒B）を用いて、0.6 mL／分又は0.8 mL／分の流速で3.40～3.90分間かけて、水中2 mL／4 LのNH₃・H₂O（溶媒A）及びアセトニトリル（溶媒B）；カラム：Waters、Xbridge C18 50×2.1 mm、5 µm；波長：UV 220 nm；カラム温度：40℃；MSイオン化：ESI。

40

【0645】

具体的なLCMS条件A：移動相：溶出勾配0%～100%（溶媒B）を用いて、0.6 mL／分の流速で3.85分間かけて、水中1.5 mL／4 LのTFA（溶媒A）及びアセトニトリル中0.75 mL／4 LのTFA（溶媒B）；カラム：Waters、Xbridge C18 50×2.1 mm、5 µm；波長：UV 220 nm；カラム温度：40℃；MSイオン化：ESI。

【0646】

具体的なLCMS条件B：移動相：溶出勾配1%～100%（溶媒B）を用いて、0.

50

8 mL / 分の流速で 3.85 分間かけて、水中 1.5 mL / 4 L の TFA (溶媒 A) 及びアセトニトリル中 0.75 mL / 4 L の TFA (溶媒 B) ; カラム : Waters、Xbridge C18 50 × 2.1 mm、5 μm ; 波長 : UV 220 nm ; カラム温度 : 40 °C ; MS イオン化 : ESI .

【0647】

具体的な LCMS 条件 C : 移動相 : 溶出勾配 10 % ~ 100 % (溶媒 B) を用いて、0.8 mL / 分の流速で 3.85 分間かけて、水中 1.5 mL / 4 L の TFA (溶媒 A) 及びアセトニトリル中 0.75 mL / 4 L の TFA (溶媒 B) ; カラム : Waters、Xbridge C18 50 × 2.1 mm、5 μm ; 波長 : UV 220 nm ; カラム温度 : 40 °C ; MS イオン化 : ESI .

10

【0648】

具体的な LCMS 条件 D : 溶出勾配 0 % ~ 100 % (溶媒 B) を用いて、0.6 mL / 分の流速で 3.90 分間かけて、水中 2 mL / 4 L の NH₃ · H₂O (溶媒 A) 及びアセトニトリル (溶媒 B) ; カラム : Waters、Xbridge C18 50 × 2.1 mm、5 μm ; 波長 : UV 220 nm ; カラム温度 : 30 °C ; MS イオン化 : ESI .

【0649】

具体的な LCMS 条件 E : 溶出勾配 5 % ~ 100 % (溶媒 B) を用いて、0.8 mL / 分の流速で 3.60 分間かけて、水中 2 mL / 4 L の NH₃ · H₂O (溶媒 A) 及びアセトニトリル (溶媒 B) ; カラム : Waters、Xbridge C18 50 × 2.1 mm、5 μm ; 波長 : UV 220 nm ; カラム温度 : 40 °C ; MS イオン化 : ESI .

20

【0650】

具体的な LCMS 条件 F : 溶出勾配 15 % ~ 100 % (溶媒 B) を用いて、0.8 mL / 分の流速で 3.40 分間かけて、水中 2 mL / 4 L の NH₃ H₂O (溶媒 A) 及びアセトニトリル (溶媒 B) ; カラム : Waters、Xbridge C18 50 × 2.1 mm、5 μm ; 波長 : UV 220 nm ; カラム温度 : 40 °C ; MS イオン化 : ESI .

【0651】

空気に敏感な試薬を伴う全ての反応は、不活性雰囲気下で実施した。試薬は、特に明記しない限り、商業的な供給元から受け取ったまま使用した。

【0652】

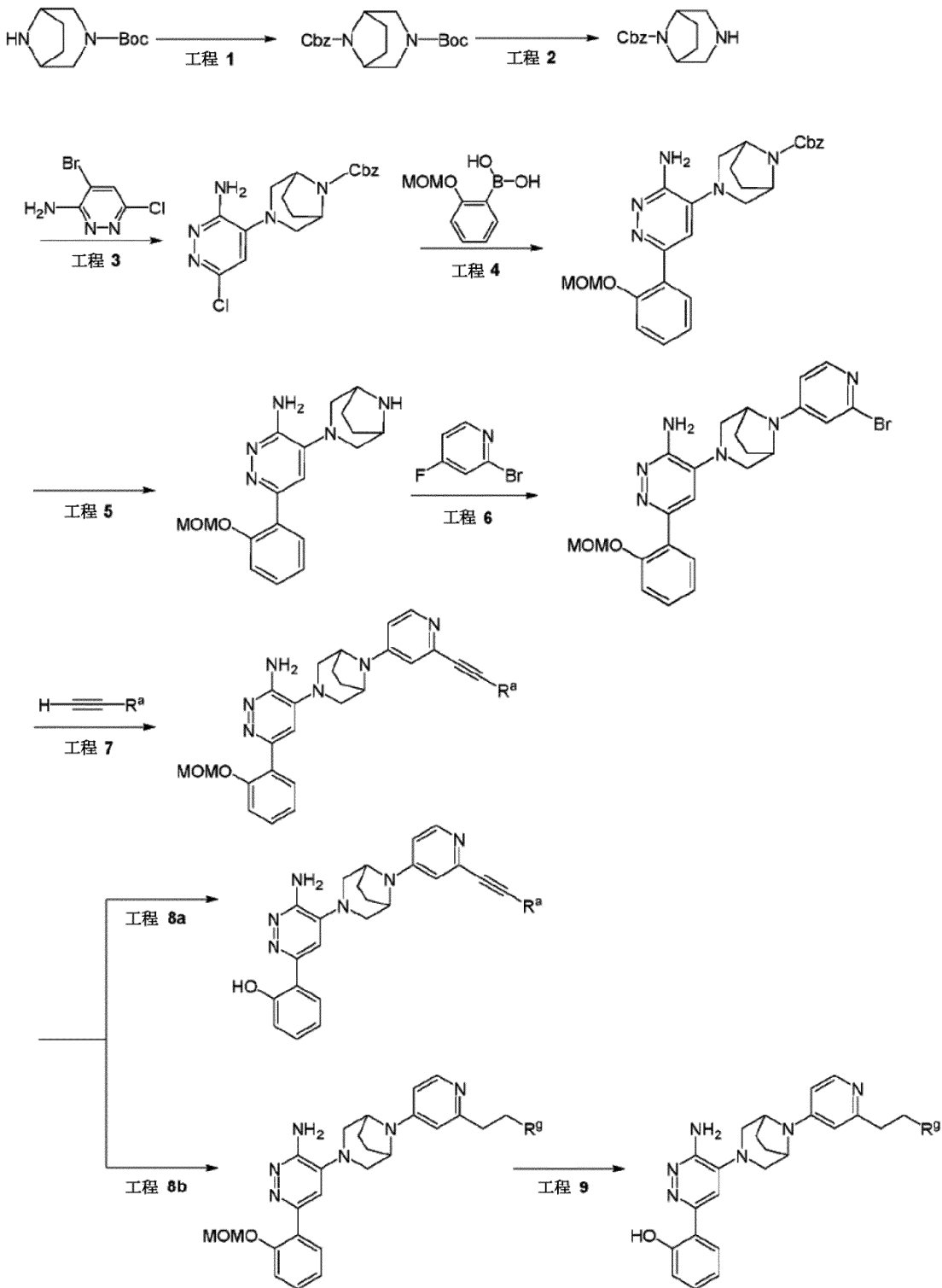
以下の一般化スキームは、開示される化合物、中間体、及びその薬学的に許容され得る塩を調製するために使用される。開示された化合物及び中間体は、標準的な有機合成技術を使用して、市販されている出発物質及び試薬から調製することができる。開示された化合物及び中間体の調製に使用される合成手順は、化合物又は中間体に存在する特定の置換基に依存し、有機合成において標準的な様々な保護、脱保護及び変換工程が必要とされ得るが、以下の一般的なスキームでは説明されていない場合があることが理解されよう。以下の一般スキームのいずれかに示される工程のいずれもが、所望の中間体又は開示される化合物を得るために化学的に実行可能な任意の組み合わせ及び任意の順序で 사용할ことができることも理解されたい。

30

スキーム 1

40

50



10

20

30

40

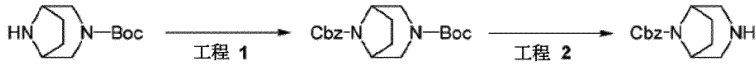
【0653】

スキーム1において、 R^a 及び R^g は、式 (I) の化合物、又はその任意の変形若しくは実施形態、例えば、本明細書中の他の箇所に記載されるような、式 (I')、(I)、(I-A)、(I-A1)、(I-A2)、(I-A3)、(I-A4)、(I-A5)、(I-A6)、(I-A7)、(I-A8)、(I-A9)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-E1)、(I-F)、(I-F1)、(I-G)、(I-H)、(I-I)、(I-J)、(I-J1)、(I-J2)、(I-J3)、(I-J4)、(I-J5)、(I-J6)、(I-K)、(I-K1)、(I-K2)、(I-K3)、(I-K4)、(I-K5)、(I-K6)、(IV')、(IV'-L)、

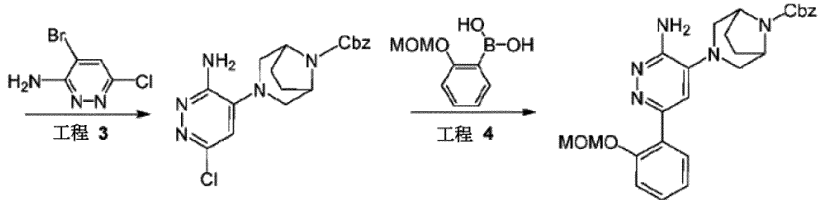
50

(IV'-L1)、(IV'-L2)、(IV'-L3)、(IV'-L4)、(IV'-M)、(IV'-M1)、(IV'-M2)、(IV'-M3)、(IV'-M4)、(IV'-N)、(IV'-N1)、(IV'-N2)、(IV'-N3)、(IV'-N4)、(II')、(II)、(II-A)、(II-A1)、(II-B)、(II-B1)、若しくは(III')の化合物、又はその立体異性体若しくは互変異性体、又は前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩について定義される。

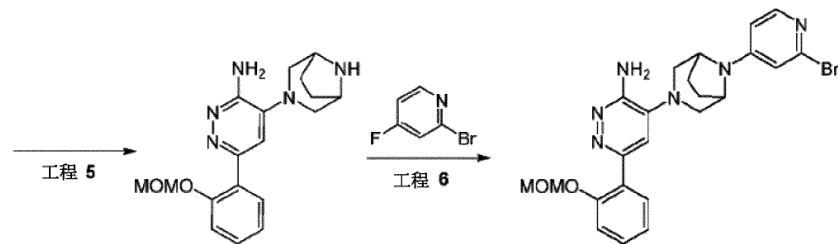
スキーム2．一般的合成手順A及びB



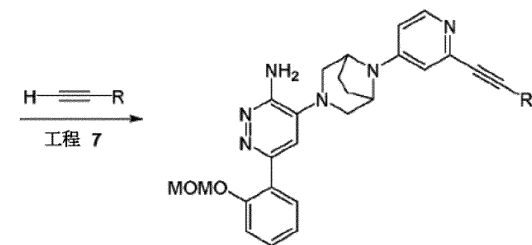
10



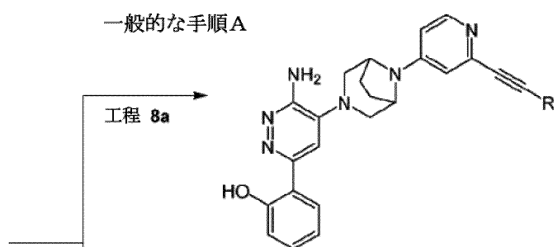
20



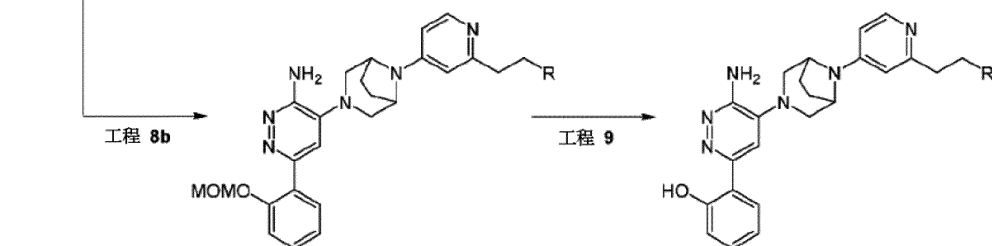
30



一般的な手順A



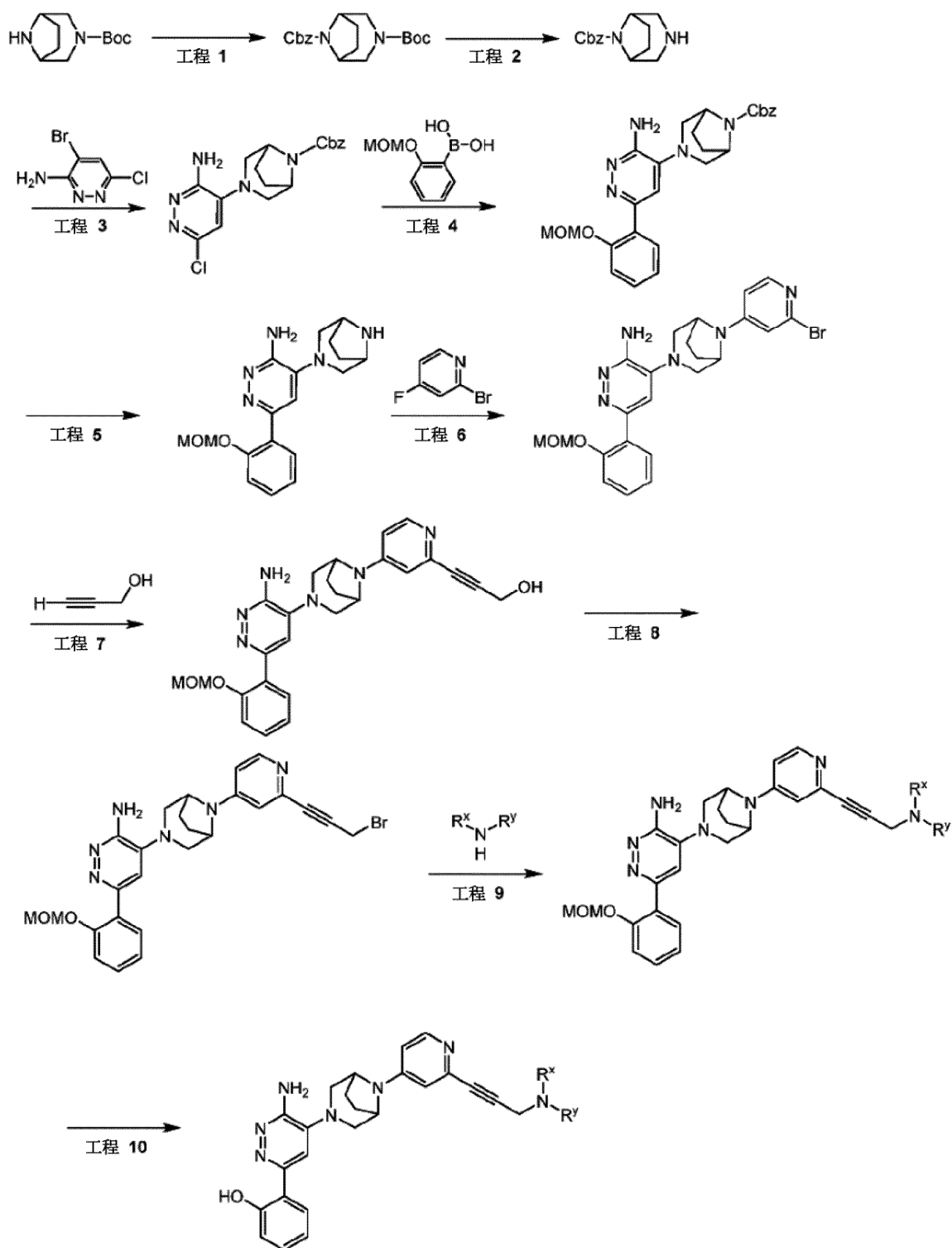
40



一般的な手順B

スキーム3．一般的な合成手順C

50



10

20

30

40

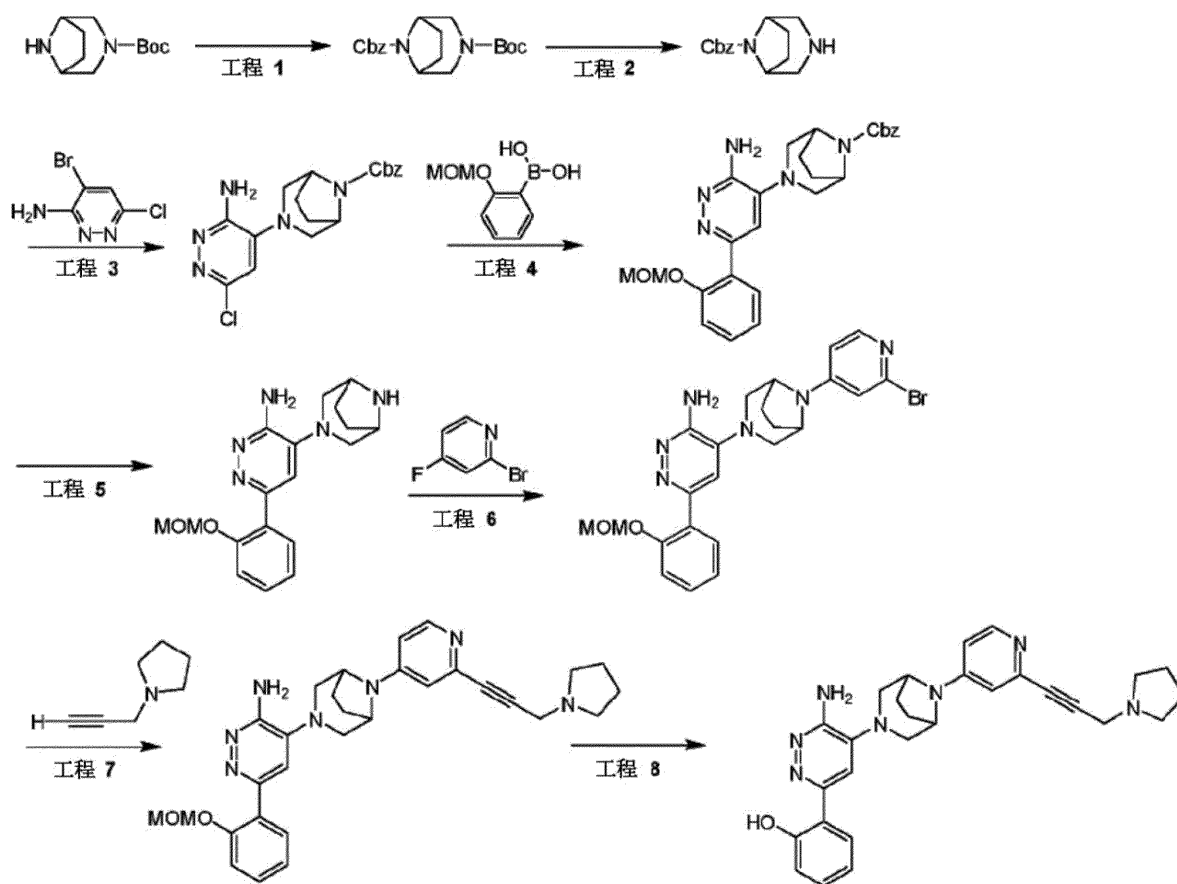
一般的な手順 C

【0654】

実施例 1

2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパー - 1 - イ
ン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン
- 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール (化合物 2)

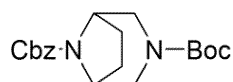
50



10

20

工程 1 : 8-ベンジル 3-(tert-ブチル) 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート



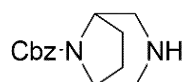
30

DCM (620 mL)、TEA (179 g、1.77 mol、246 mL、3.00 当量) 及び CbzCl (151 g、883 mmol、126 mL、1.50 当量) 中の tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (125 g、589 mmol、1.00 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 25℃ で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、新たなスポット (R_f = 0.37) が形成されたことを示した。溶液を水 50.0 mL で洗浄し、EtOAc 150 × 3 mL で抽出し、ブライン 50.0 mL で洗浄し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、標記化合物 (89.0 g、257 mmol、収率 43.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.38–7.34 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.87–3.70 (m, 2H), 3.03 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.88 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

40

【0655】

工程 2 : ベンジル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート



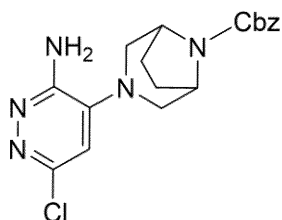
50

EtOAc (150 mL) 中の 8-ベンジル 3-(tert-ブチル) 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート (89.0 g、257 mmol、1.00 当量) の溶液に、HCl / EtOAc (4 M、321 mL、5.00 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して大部分の溶媒を除去し、フィルタにかけると、標記化合物 (59.0 g、209 mmol、収率 81.2%) が粗製白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39–7.32 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.32–2.27 (m, 2H), 2.16–2.00 (m, 2H) .

【0656】

10

工程 3 : ベンジル 3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート



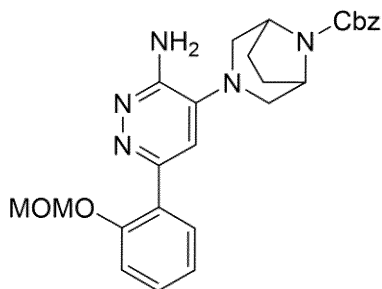
DMSO (410 mL) 中の ベンジル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (59.0 g、209 mmol、1.00 当量)、4-ブromo-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン (45.7 g、219 mmol、1.05 当量)、DIPEA (108 g、835 mmol、145 mL、4.00 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 130℃ で 16 時間攪拌した。溶液に水 100 mL を添加し、同じ生成物の別の粗反応混合物と合わせ、EtOAc 150×3 mL で抽出し、次いで、ブライン 20.0 mL で洗浄し、減圧下で濃縮すると、標記化合物 (200 g、粗製) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39–7.27 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.25 (d, J=9.6 Hz, 2H), 2.89 (d, J=33.6 Hz, 2H), 2.08–2.05 (m, 2H), 1.95–1.91 (m, 2H) .

20

30

【0657】

工程 4 : ベンジル 3-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート



40

ジオキサン (800 mL) 及び H₂O (150 mL) 中の ベンジル 3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (100 g、268 mmol、1.00 当量) の混合物に、(2-(メトキシメトキシ)フェニル) ボロン酸 (73.0 g、401 mmol、1.50 当量)、Pd(PPh₃)₄ (30.9 g、26.8 mmol、0.100 当量) 及び K₂CO₃ (73.9 g、534 mmol、2.00 当量) を添加し、次いで、混合物を N₂ 雰

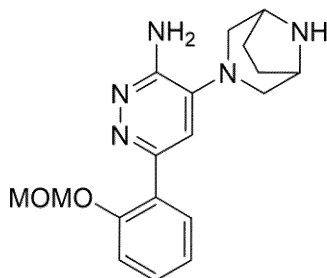
50

雰囲気にて100℃で2時間攪拌した。溶液に水100 mLを添加し、同じ反応の別の粗製反応混合物と合わせた。混合物をEtOAc 200 mL×3で抽出し、有機物をブライン100 mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝0：1）によって精製して、標記化合物（182 g、合計収率：71.7%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.68（d, J=1.2 Hz, 1H）, 7.66–7.25（m, 6H）, 7.17（d, J=6.0 Hz, 1H）, 7.11–7.10（m, 1H）, 7.04（s, 1H）, 5.08（s, 2H）, 5.06（s, 2H）, 4.92（s, 2H）, 4.39（s, 2H）, 3.32（s, 3H）, 3.17（d, J=10.0 Hz, 2H）, 2.83（d, J=46.8 Hz, 2H）, 1.92–2.15（m, 4H）。

10

【0658】

工程5：4-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン



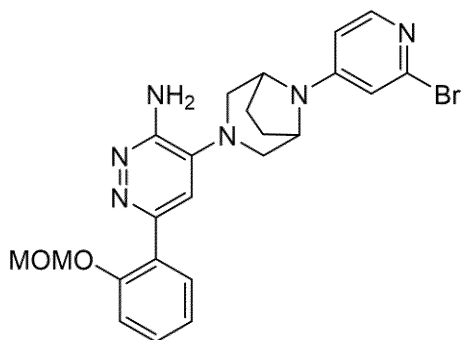
20

MeOH（1.27 L）中のベンジル3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（182 g、383 mmol、1.00当量）の溶液に、N₂雰囲気下でPd（OH）₂/C（53.8 g、38.3 mmol、純度10.0%、0.100当量）を加えた。懸濁液を脱気し、H₂で3回パージした。混合物をH₂下、35℃で16時間攪拌した。溶液をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮すると、標記化合物（100 g、粗製）が褐色固体として得られた。

30

【0659】

工程6：4-（8-（2-ブロモピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン



40

DMSO（96 mL）中の4-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン（16 g、46.9 mmol）の溶液に、2-ブロモ-4-フルオロピリジン（8.25 g、46.9 mmol）及びDIEA（60.6 g、469 mmol、81.6 mL）を添加し、次いで、混合物を130℃で5時間攪拌した。反応混合物をH₂ 100 mLを添加することによってクエンチし、EtOAc 100 mLで希釈し、EtOAc（100 mL

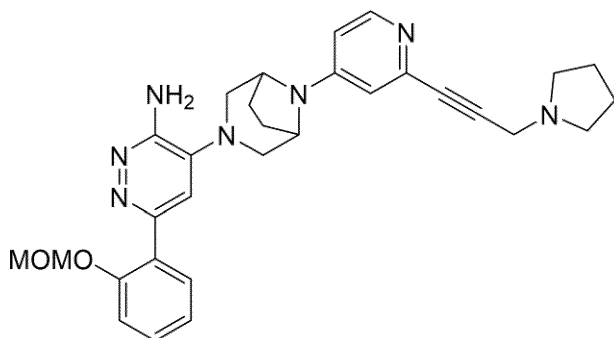
50

× 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 100 mL で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を $\text{MeOH}:\text{DCM}=1:20$ で 15°C にて 30 分間トリチュレートし、次いでフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、標記化合物 (17 g、収率 72.49%) を淡黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J=5.96$ Hz, 1 H), 7.72 (dd, $J=7.63, 1.67$ Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31–7.38 (m, 1 H), 7.15 (d, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.10 (t, $J=7.37$ Hz, 1 H), 6.77 (d, $J=2.15$ Hz, 1 H), 6.54 (dd, $J=5.96, 2.27$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.23 (d, $J=10.13$ Hz, 2 H), 3.02 (d, $J=11.21$ Hz, 2 H), 2.10–2.24 (m, 4 H).

10

【0660】

工程 7: 6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-(8-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-アミン



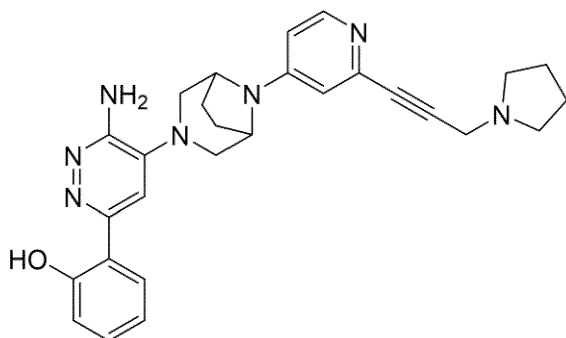
20

窒素下、DMF (2 mL) 中の 4-(8-(2-ブロモピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (100 mg、0.200 mmol、1.0 当量) 及び 1-(プロパー-2-イン-1-イル)ピロリジン (33 mg、0.300 mmol、1.5 当量) の溶液に、CuI (1.9 mg、0.010 mmol、0.030 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7 mg、0.010 mmol、0.030 当量) 及び K_2CO_3 (83 mg、0.600 mmol、3.0 当量) を添加した。得られた溶液を 100°C で 16 時間振盪した。反応混合物を Speed vac によって濃縮し、残渣を分取 TLC によって精製し、標記化合物の定量的収率を仮定して実行した。

30

【0661】

工程 8: 2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール



40

HCl (MeOH 中 4 M、2 mL) 中の 6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-

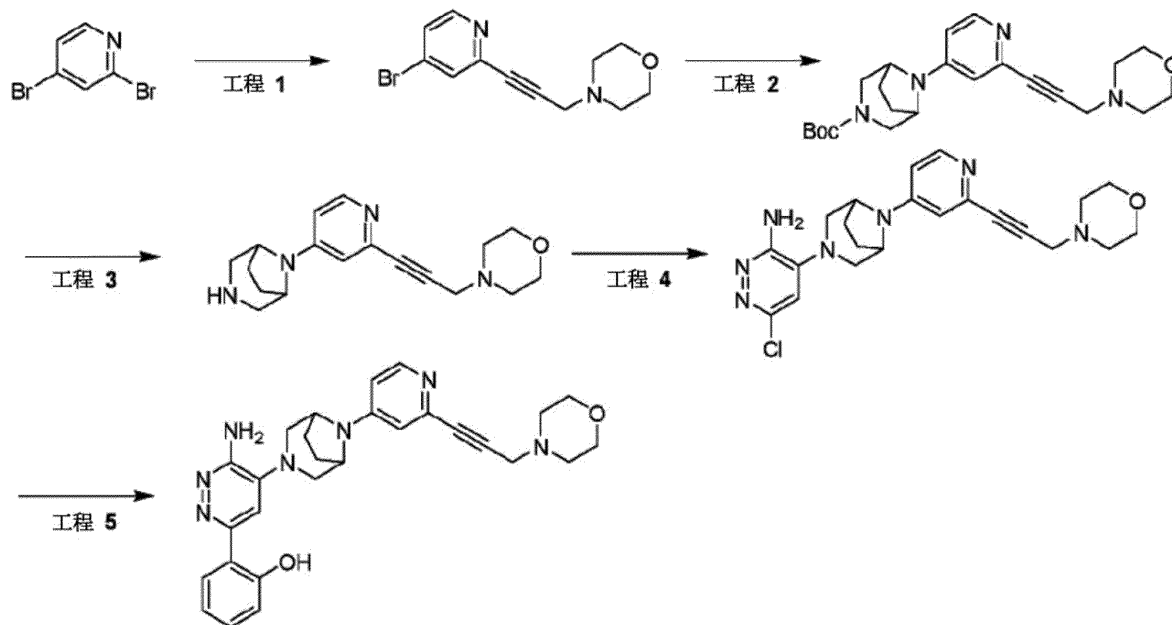
50

4-(8-(2-(3-(ピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-アミン(105mg、0.200mmol、1.0当量)の溶液を30℃で2時間振盪した。混合物を蒸発させ、1.5mLのMeOHで希釈した。次いで、NH₃・H₂O水溶液を用いてpHを7~8に調整した。粗生成物を分取HPLC((登録商標)C18 150×25mm×5μm、水(10mM重炭酸アンモニウム及び0.05%水酸化アンモニアv/v)-ACN、36~61%)によって精製すると、標記化合物(7.7mg、収率8%)が得られた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.12(s, 1H), 8.10(d, J=5.9 Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.27-7.18(m, 1H), 6.95(d, J=2.4 Hz, 1H), 6.90-6.82(m, 2H), 6.80(dd, J=6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98(s, 2H), 4.58(t, J=3.4 Hz, 2H), 3.64(s, 2H), 3.26(dd, J=12.0, 2.3 Hz, 2H), 3.01(d, J=11.6 Hz, 2H), 2.62(d, J=6.0 Hz, 4H), 2.20(q, J=6.2, 5.7 Hz, 2H), 1.97(dd, J=8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.79-1.68(m, 4H). LCMS(ESI): m/z 482.3 (M+H)⁺.

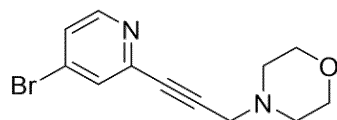
【0662】

実施例 2

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-モルホリノプロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(化合物9)



工程 1: 4-(3-(4-ブロモピリジン-2-イル)プロパー-2-イン-1-イル)モルホリン



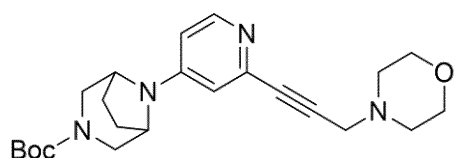
DMF(60mL)中の4-プロパー-2-イニルモルホリン(2.6g、21.11mmol)の溶液に、2,4-ジブロモピリジン(5.0g、21.11mmol)、Pd(PPh₃)₄(3.6g、3.17mmol)、CuI(1.2g、6.33mmol)

)、 PPh_3 (1.6 g、6.33 mmol) 及び Et_3N (5.88 mL、42.21 mmol) を 26°C で添加した。反応溶液を N_2 雰囲気下にて 30°C で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (30 mL $\times$ 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィ (石油エーテル中 0~30% EtOAc) によって精製して、標記化合物 (2.4 g、40%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.59 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J=5.2, 1.6$ Hz, 1 H), 3.68–3.85 (m, 4 H), 3.56 (s, 2 H), 2.66 (d, $J=4.0$ Hz, 4 H). LCMS (ESI): m/z 282.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

【0663】

工程 2: *tert*-ブチル 8- (2- (3-モルホリノプロパー-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート



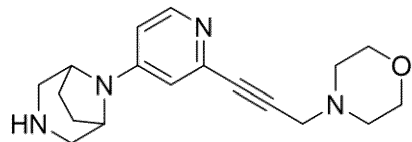
20

トルエン (30 mL) 中の RuphosPdG3 (428 mg、0.51 mmol) の溶液に Cs_2CO_3 (6.9 g、21.34 mmol)、*tert*-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (1.8 g、8.54 mmol) 及び 4- [3- (4-プロモ-2-ピリジル) プロパー-2-イニル] モルホリン (2.4 g、8.54 mmol) を加え、得られた混合物を N_2 雰囲気下にて 110°C で 16 時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、 EtOAc (30 mL) で希釈し、ブライン (15 mL $\times$ 2) で洗浄した。この有機層を、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (DCM 中 0~10% MeOH) によって精製して、標記化合物 (3 g、85%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05 (d, $J=6.0$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.73 (d, $J=6.0, 2.4$ Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.45–3.84 (m, 10 H), 2.50 (s, 4 H), 1.89 (d, $J=4.0$ Hz, 2 H), 1.66 (d, $J=6.8$ Hz, 2 H), 1.36 (s, 9 H). LCMS (ESI): m/z 413.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

【0664】

工程 3: 4- (3- (4- (3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-8-イル) ピリジン-2-イル) プロパー-2-イン-1-イル) モルホリン



40

DCM (30 mL) 中の *tert*-ブチル 8- [2- (3-モルホリノプロパー-1-イニル) -4-ピリジル] -3, 8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (3.0 g、7.27 mmol) の溶液に、 0°C で TFA (56.03 mL、727.22 mmol) を加えた。 25°C で 6 時間撹拌した後、混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (30 mL) に溶解し、飽和 Na_2CO_3 を添加して pH を約 7.5 に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (25 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残

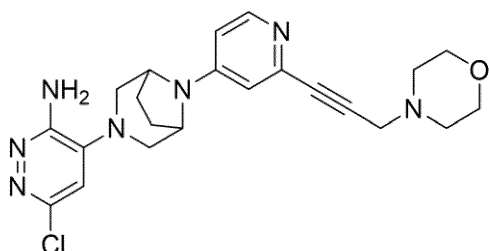
50

渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ（DCM中0～10% MeOH）によって精製して、標記化合物（1.4 g、62%）を無色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.16（d, J=6.0 Hz, 1 H）, 6.69（d, J=2.4 Hz, 1 H）, 6.45（d, J=6.0, 2.4 Hz, 1 H）, 4.05–4.22（m, 2 H）, 3.70–3.78（m, 4 H）, 3.49（s, 2 H）, 3.09（d, J=11.6 Hz, 2 H）, 2.58–2.73（m, 6 H）, 2.01–2.17（m, 4 H）。LCMS（ESI）： m/z 313.0（M+H）⁺。

【0665】

工程4：6-クロロ-4-（8-（2-（3-モルホリノプロパー1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-アミン

10



20

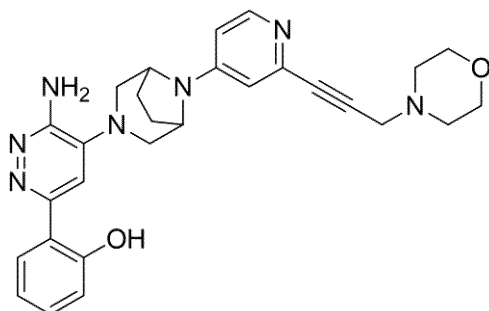
DMSO（20 mL）中の4-ブromo-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン（1.2 g、5.83 mmol）、DIEA（7.81 mL、44.81 mmol）及び4-〔4-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）-2-ピリジル〕プロパー2-イニル〕モルホリン（1.4 g、4.48 mmol）の混合物を、N₂雰囲気下にて130℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、EtOAc（50 mL）で希釈し、ブライン（25 mL×3）で洗浄した。この有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィ（石油エーテル中0～100% EtOAc）によって精製し、黄色固体として標記化合物（500 mg、25%）を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.22（d, J=6.4 Hz, 1 H）, 6.57–6.86（m, 3 H）, 4.47（s, 2 H）, 3.81（s, 4 H）, 3.65（s, 2 H）, 3.31（d, J=11.6 Hz, 2 H）, 3.00（d, J=11.6 Hz, 2 H）, 2.76（s, 4 H）, 2.10–2.27（m, 4 H）。LCMS（ESI）： m/z 440.1（M+H）⁺。

30

【0666】

工程5：2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-モルホリノプロパー1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール

40



1, 4-ジオキサン（1 mL）及び水（0.20 mL）中の6-クロロ-4-〔8-〔2-（3-モルホリノプロパー1-イニル）-4-ピリジル〕-3, 8-ジアザビシクロ

50

【3.2.1】オクタン-3-イル】ピリダジン-3-アミン（100.0mg、0.23mmol）の溶液に、2-ヒドロキシフェニルボロン酸（156.76mg、1.14mmol）、Pd(PPh₃)₄（52.53mg、0.05mmol）及びK₂CO₃（94.25mg、0.68mmol）を26℃で添加した。90℃で16時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、EtOAc（30mL）で希釈し、ブライン（15mL×2）で洗浄した。この有機層を、Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。残渣を分取HPLC（Phenomenex Synergi C18 150×30mm×4μm、水（0.05% HCl）-ACN、10～40%）によって精製して、標記化合物（35mg、30%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.33（d, J=7.2 Hz, 1 H）, 7.49-7.61（m, 3 H）, 7.19-7.45（m, 3 H）, 6.94-7.16（t, J=7.2 Hz, 1 H）, 4.99（s, 1 H）, 4.93（s, 1 H）, 4.35（s, 4 H）, 3.95（s, 4 H）, 3.62（s, 2 H）, 3.22（s, 4 H）, 2.25（d, J=7.2 Hz, 2 H）, 2.02（s, 2 H）。LCMS（ESI）：m/z 498.3（M+H）⁺。

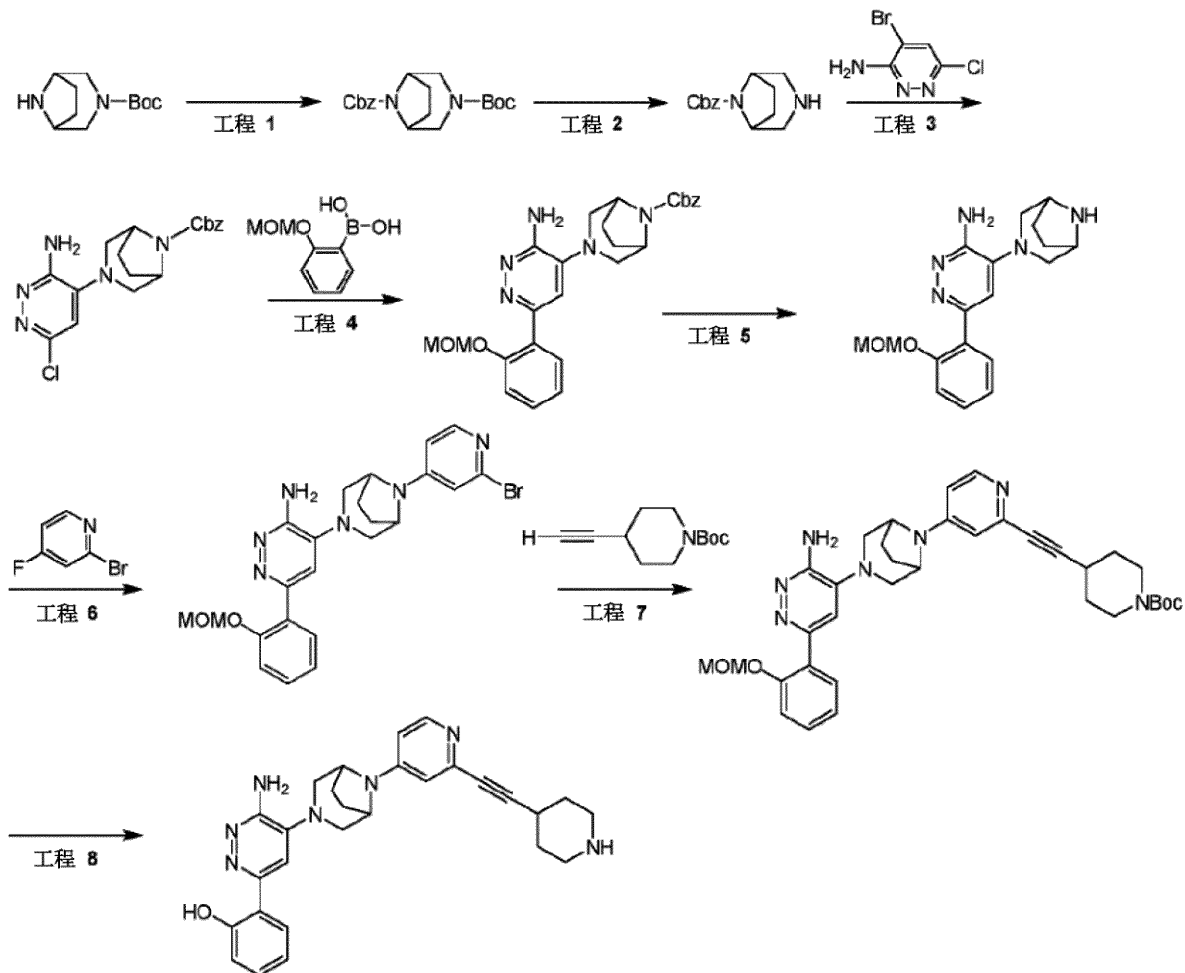
10

【0667】

実施例 3

2-（6-アミノ-5-（8-（2-（ピペリジン-4-イルエチニル）ピリジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール（化合物19）

20



30

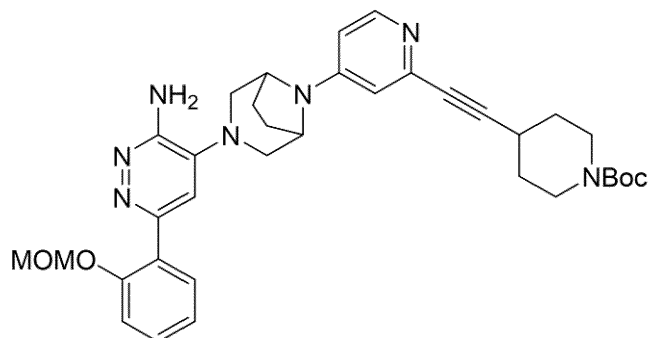
40

工程 1～6：本明細書中、例えばスキーム 1 及び実施例 1 に記載されるものと同様の手順。

【0668】

50

工程 7: *tert*-ブチル 4-((4-(3-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)エチニル)ピペリジン-1-カルボキシレート



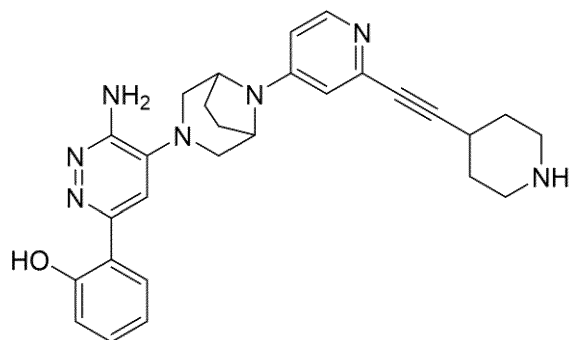
10

窒素下、DMF (2 mL) 中の 4-(8-(2-ブロモピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (100 mg、0.200 mmol、1.0 当量) 及び *tert*-ブチル 4-エチニルピペリジン-1-カルボキシレート (63 mg、0.300 mmol、1.5 当量) の溶液に、CuI (1.9 mg、0.010 mmol、0.030 当量)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7 mg、0.010 mmol、0.030 当量) 及び K₂CO₃ (83 mg、0.600 mmol、3.0 当量) を添加した。得られた溶液を 100℃ で 16 時間振盪した。反応混合物を Speedvac によって濃縮し、残渣を分取 TLC によって精製し、標記化合物の定量的収率を仮定して実行した。

20

【0669】

工程 8: 2-(6-アミノ-5-(8-(2-(ピペリジン-4-イルエチニル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール



30

HCl (MeOH 中 4 M、2 mL) 中の *tert*-ブチル 4-((4-(3-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)エチニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (125 mg、0.200 mmol、1.0 当量) の溶液を 30℃ で 2 時間振盪した。混合物を蒸発させ、1.5 mL の MeOH で希釈した。次いで、NH₃・H₂O 水溶液を用いて pH を 7~8 に調整した。粗生成物を分取 HPLC (Xtimate (登録商標) C18 150×25 mm×5 µm、水 (10 mM 重炭酸アンモニウム及び 0.05% 水酸化アンモニア v/v) - ACN、42~67%) によって精製すると、標記化合物 (13 mg、収率 13%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.77 (dd, J=6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.26 (dd, J=11.9, 2.3 Hz, 2H), 3.04-2.91 (m, 4

40

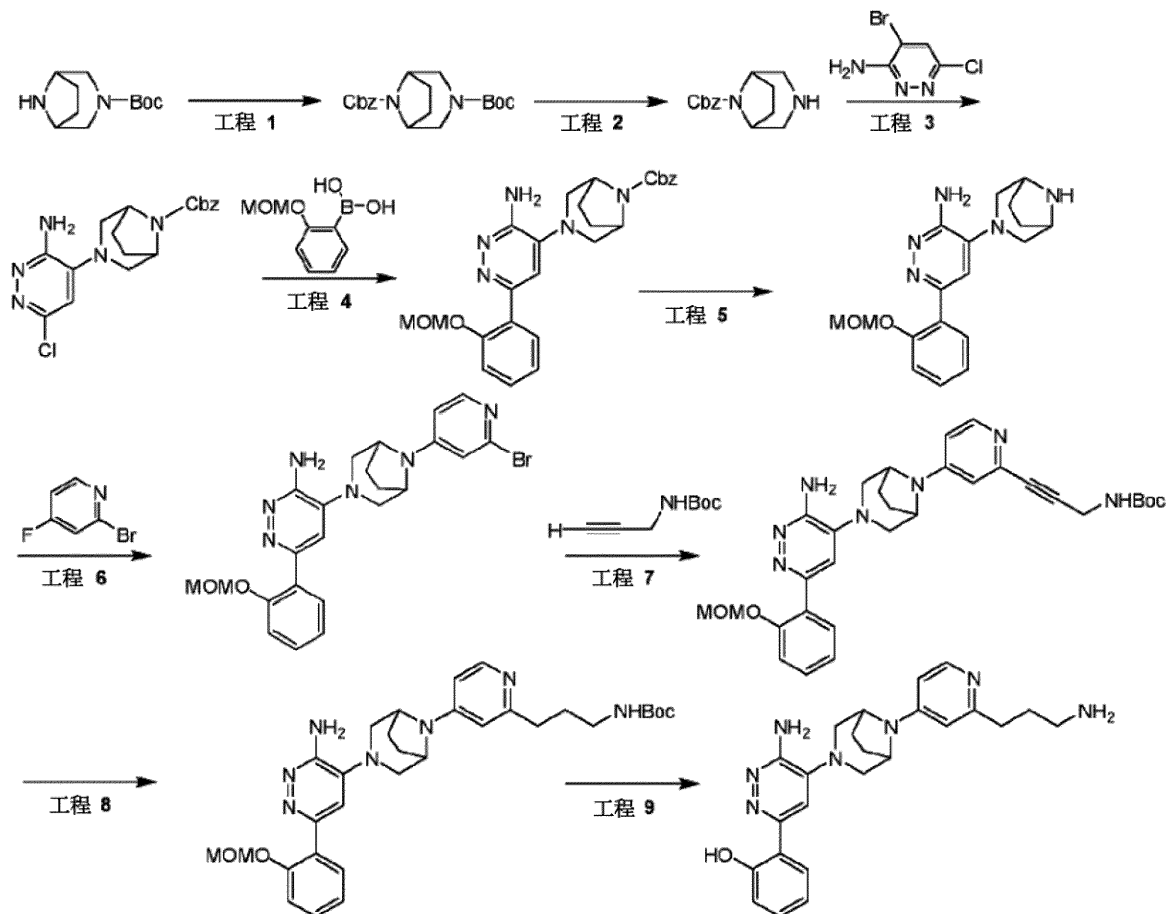
50

H), 2.78–2.67 (m, 1H), 2.62 (ddd, $J=12.5, 9.8, 2.9$ Hz, 2H), 2.24–2.13 (m, 2H), 2.00–1.92 (m, 2H), 1.82 (dq, $J=12.4, 3.9$ Hz, 2H), 1.60–1.46 (m, 2H). LCMS (ESI): m/z 482.3 (M+H)⁺.

【0670】

実施例 4

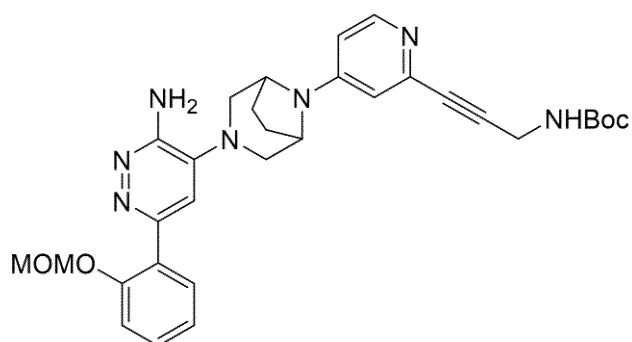
2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-アミノプロピル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(化合物33)



工程 1～6：本明細書中、例えばスキーム 1 及び実施例 1 に記載されるものと同様の手順。

【0671】

工程 7：tert-ブチル(3-(4-(3-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)ピリジン-2-イル)プロパー-2-イン-1-イル)カルバメート



10

20

30

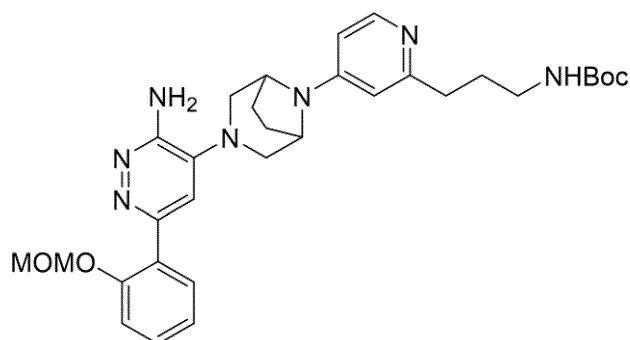
40

50

窒素下、DMF（2 mL）中の4-（8-（2-ブロモピリジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン（100 mg、0.200 mmol、1.0当量）及びtert-ブチルプロパ-2-イン-1-イルカルバメート（47 mg、0.300 mmol、1.5当量）の溶液に、CuI（1.9 mg、0.010 mmol、0.030当量）、Pd(PPh₃)₂Cl₂（7 mg、0.010 mmol、0.030当量）及びK₂CO₃（83 mg、0.600 mmol、3.0当量）を添加した。得られた溶液を100℃で16時間振盪した。反応混合物をSpeedvacによって濃縮し、残渣を分取TLCによって精製し、標記化合物の定量的収率を仮定して実行した。

【0672】

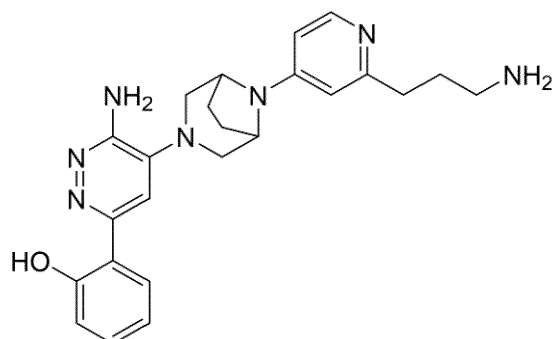
工程8：tert-ブチル（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロピル）カルバメート



MeOH（2 mL）中のtert-ブチル（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパ-2-イン-1-イル）カルバメート（114 mg、0.200 mmol、1.0当量）の溶液にPd/C（60.0 mg）及びSiEt₃H（0.4 mL）を加えた。得られた溶液を50℃で16時間振盪した。混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮して粗製標記化合物を得た。

【0673】

工程9：2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-アミノプロピル）ピリジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール



HCl（MeOH中4 M、2 mL）中のtert-ブチル（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロピル）カルバメート（115 mg、0.200 mmol、1.0当量）の溶液を30℃で2時間振盪した。混合物を蒸発させ、1.5 mLのMeOHで希釈した。次いで、NH₃・H₂O水溶液を用いてpHを7～8に調整した。粗生成物を分取HPLC（Xtimate（登録商標）C18 150×25 mm×5 μm、水（10 mM重炭酸アンモニウム及び0.0

5%水酸化アンモニア v/v) - ACN、44~69%) によって精製すると、標記化合物 (11.7 mg、収率 14%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 3.02 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.72 (p, J = 7.2 Hz, 2H). LCMS (ESI): m/z 432.3 (M+H)⁺.

10

【0674】

実施例 5

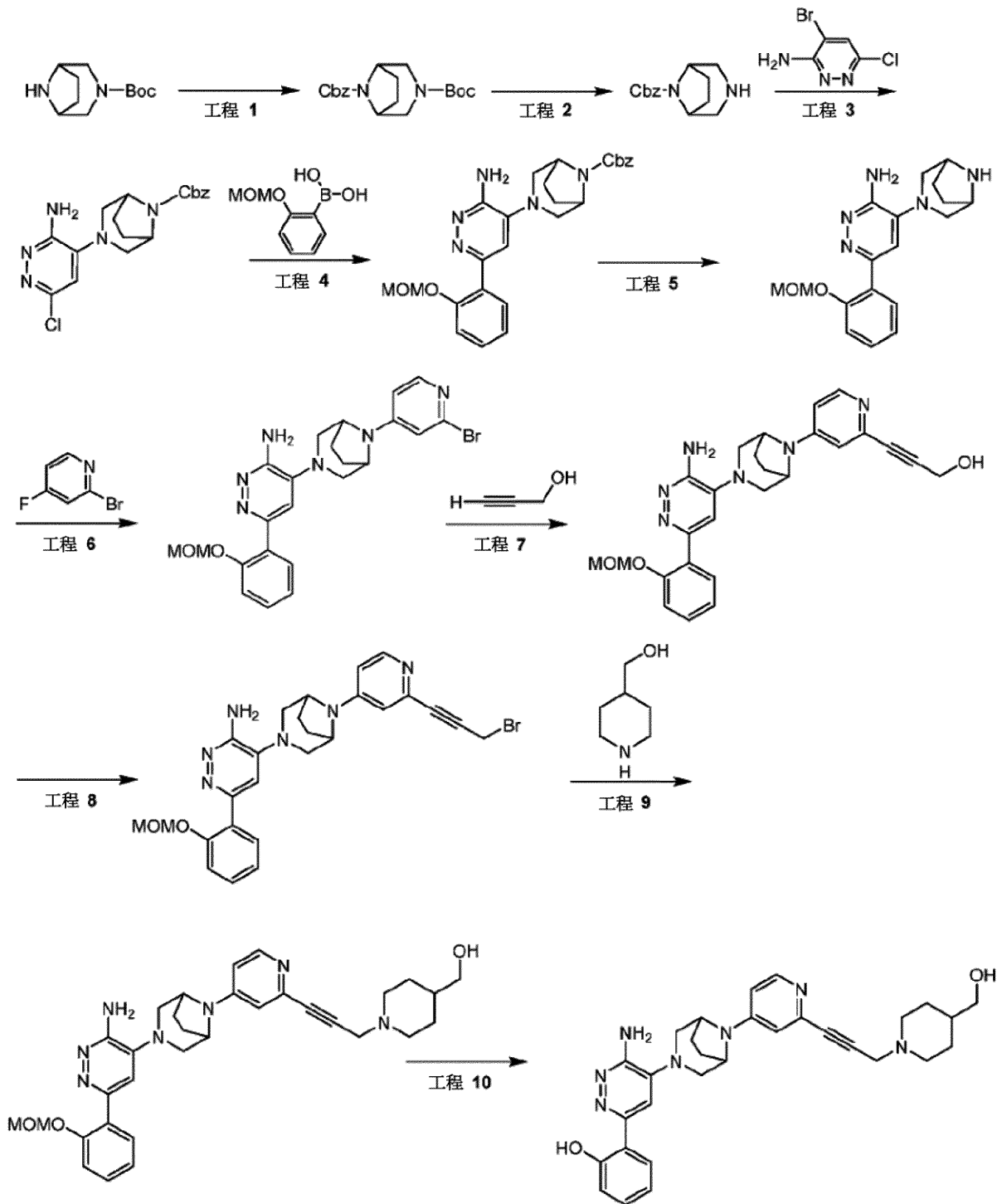
2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 45)

20

30

40

50



工程 1 ～ 6：本明細書中、例えばスキーム 1 及び実施例 1 に記載される手順と同様の手順。

工程 7：3 - (4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパー - 2 - イン - 1 - オール

10

20

30

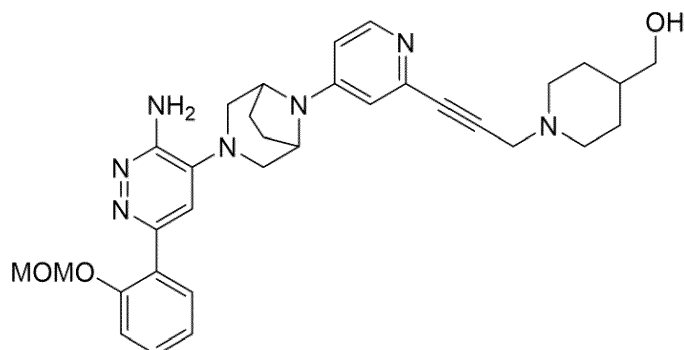
40

50

トキシ) フェニル) ピリダジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピリジン-2-イル) プロパ-2-イン-1-オール (70. 0 mg、0. 15 mmol、1. 00 当量) の懸濁液に、 CBr_4 (73. 7 mg、0. 225 mmol、1. 50 当量) を添加した。次いで、 PS-PPh_3 (150 mg) を N_2 下で添加した。反応物を 30 °C で 2 時間振盪した。濾過後、濾液を次の工程に持ち越した。
【0676】

工程 9: (1- (3- (4- (3- (3-アミノ-6- (2- (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピリジン-2-イル) プロパ-2-イン-1-イル) ピペリジン-4-イル) メタノール

10

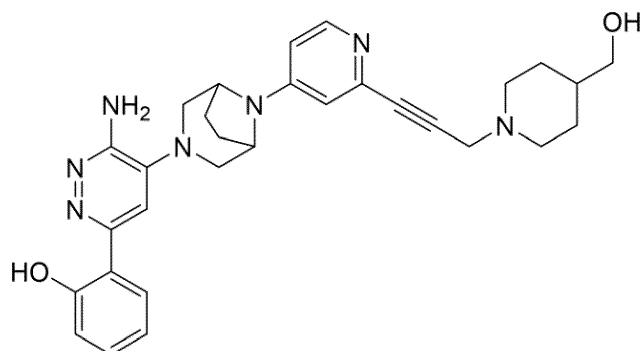


20

DCM (0. 100 mL) 中のピペリジン-4-イルメタノール (57. 6 mg、0. 50 mmol、5. 00 当量) の溶液に、4- (8- (2- (3-ブromoプロパ-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 6- (2- (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン-3-アミン (53. 5 mg、0. 10 mmol、1. 00 当量) 及び DIEA (64. 6 mg、0. 500 mmol、5. 00 当量) の溶液を添加した。次いで、混合物を 30 °C で 3 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。粗製残渣を次の工程に持ち越した。
【0677】

工程 10: 2- (6-アミノ-5- (8- (2- (3- (4- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イル) プロパ-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリダジン-3-イル) フェノール (化合物 45)

30



40

MeOH (0. 500 mL) 中の (1- (3- (4- (3- (3-アミノ-6- (2- (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン-4-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル) ピリジン-2-イル) プロパ-2-イン-1-イル) ピペリジン-4-イル) メタノール (57. 0 mg、0. 100 mmol、1. 0 当量) の溶液に、 HCL -ジオキサン (0. 500 mL、4 M) を添加した。反応混合物を 30 °C で 2 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。残渣を分取 TLC によっ

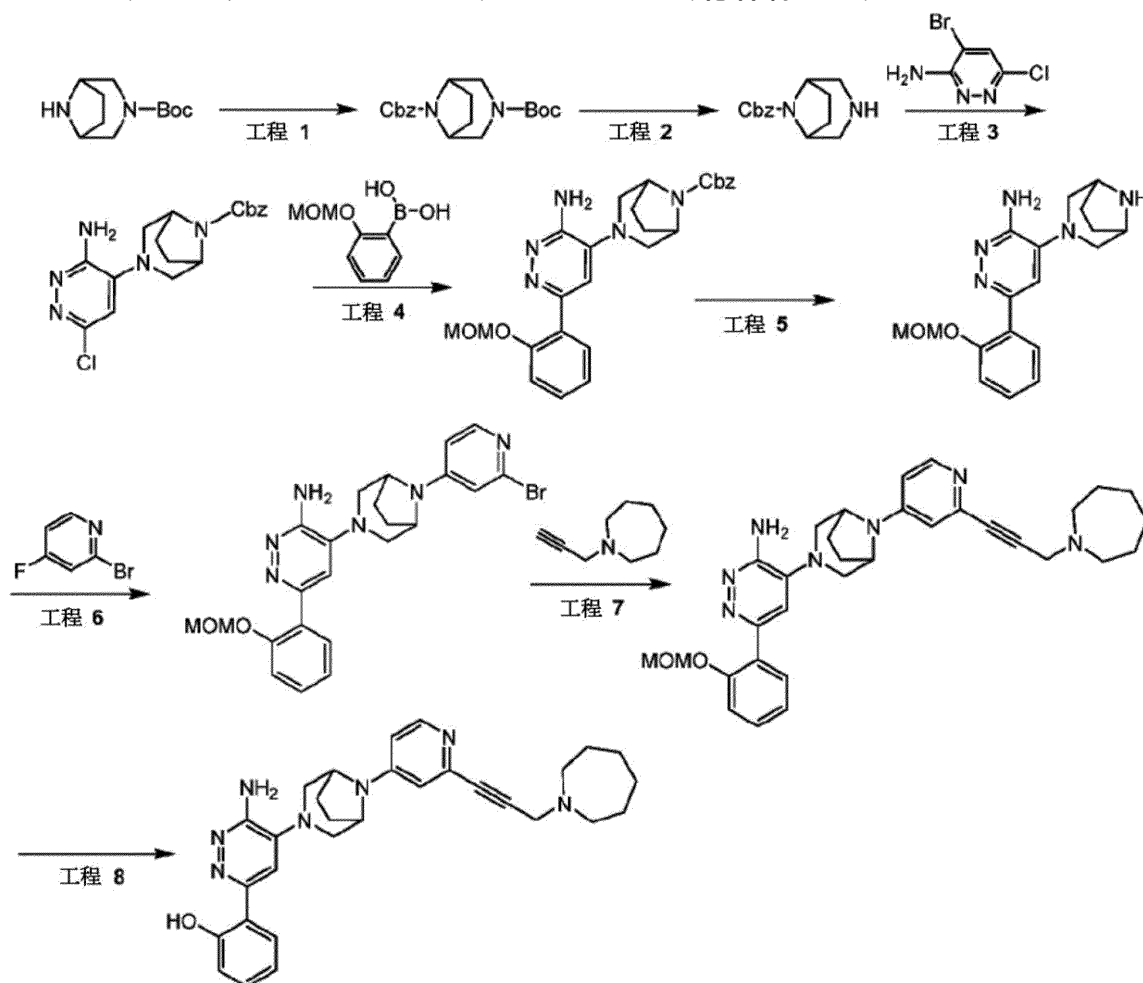
50

て精製して、2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(化合物45)を得た(2.8mg、収率3.6%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.13(br s, 1H), 8.09(d, J=5.88 Hz, 1H), 7.88-7.94(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.19-7.26(m, 1H), 6.94(d, J=2.25 Hz, 1H), 6.82-6.89(m, 2H), 6.80(dd, J=2.38, 6.00 Hz, 1H), 5.98(s, 2H), 4.58(br s, 2H), 4.42(t, J=5.32 Hz, 1H), 3.46(s, 2H), 3.27(br s, 1H), 3.22-3.26(m, 3H), 3.01(br d, J=11.51 Hz, 2H), 2.86(br d, J=11.26 Hz, 2H), 2.07-2.23(m, 4H), 1.90-2.01(m, 2H), 1.67(br d, J=11.01 Hz, 2H), 1.26-1.37(m, 1H), 1.08-1.19(m, 2H)。

【0678】

実施例6

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(化合物58)

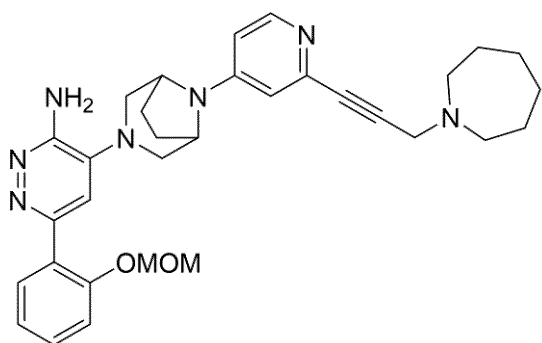


工程1～6：本明細書中、例えばスキーム1及び実施例1に記載される手順と同様の手順。

【0679】

工程7：4-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル

) ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン

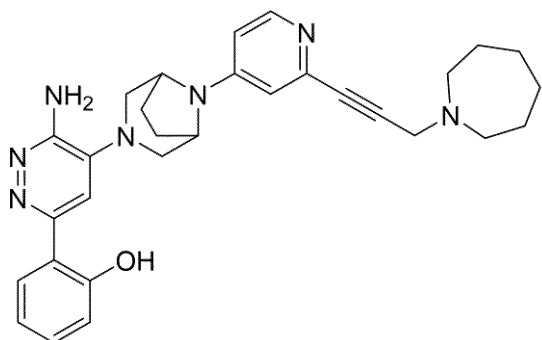


10

THF (5 mL) 中の 4-[8-(2-ブromo-4-ピリジル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]ピリダジン-3-アミン (300 mg、0.603 mmol、1.0 当量) 及び 1-プロパー-2-イニルアゼパン (413.83 mg、3.02 mmol、5 当量) の溶液に、TEA (305.16 mg、3.02 mmol、5 当量) 及び Pd(dppf)Cl₂ (44.12 mg、0.060 mmol、0.1 当量)、CuI (11.49 mg、0.060 mmol、0.1 当量) を添加した。混合物を N₂ 下、80℃で10時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、4-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミンを褐色固体 (500 mg、粗製) として得た。

20

工程 8: 2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 58)



30

DCM (2 mL) 中の 4-[8-[2-[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]ピリダジン-3-アミン (500 mg、0.903 mmol、1.00 当量) の溶液に、HCl/EtOAc (4 M、30.00 mL、133 当量) を添加した。混合物を 25℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 µm、水 (0.225% FA)-ACN、1~30%) によって精製して、2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 58) (26 mg、2 工程で収率 8.4%) を得た。¹H NMR (400 MHz, Me₂SO-d₆) δ 8.49 (br s, 1H), 8.11 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.75 (b

40

50

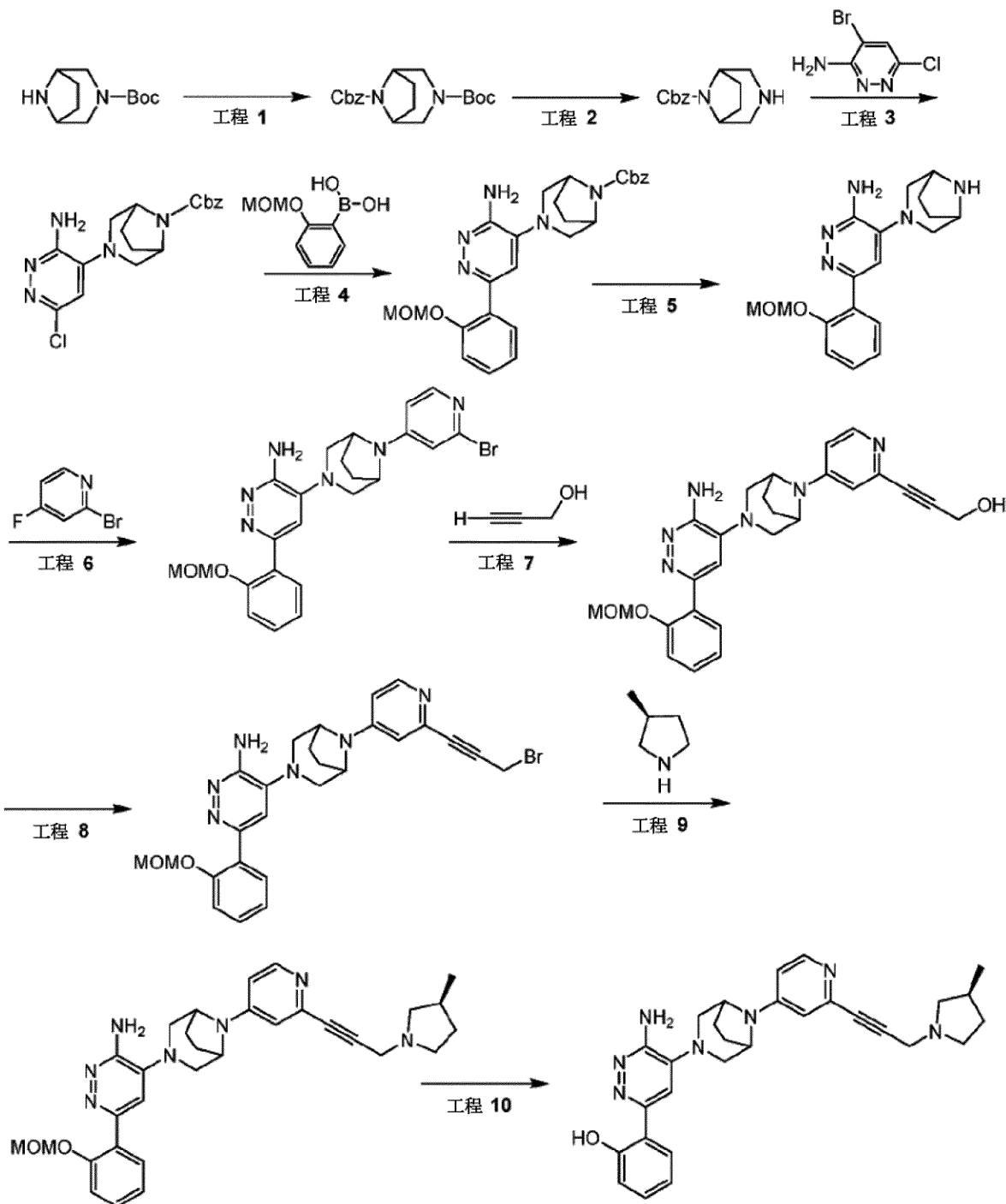
r d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (br t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98–6.83 (m, 3H), 4.70–4.57 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.41 (br d, $J=11.2$ Hz, 2H), 3.19–3.04 (m, 6H), 2.37–2.07 (m, 4H), 1.85 (br s, 4H), 1.80–1.62 (m, 4H).

【0680】

実施例 7

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 75)

10



20

30

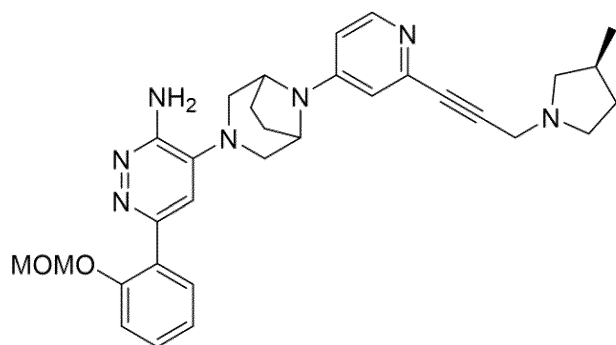
40

工程 1～8：本明細書中、例えばスキーム 3 及び実施例 5 に記載される手順と同様の手

50

順。

工程 9：6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-(8-(2-(3-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-アミン



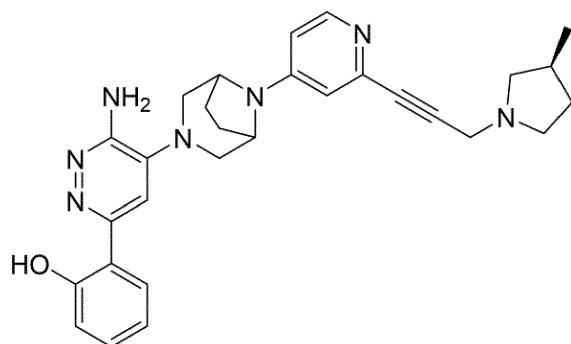
10

DCM (0.100 mL) 中の (S)-3-メチルピロリジン (42.6 mg、0.50 mmol、5.00 当量) の溶液に、4-(8-(2-(3-ブromoプロパー-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (53.5 mg、0.10 mmol、1.00 当量) 及び DIEA (64.6 mg、0.500 mmol、5.00 当量) の溶液を添加した。次いで、混合物を 30℃ で 3 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。粗製残渣を次の工程に持ち越した。

20

【0681】

工程 10：2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 75)



30

MeOH (0.500 mL) 中の 6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-(8-(2-(3-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-アミン (54.0 mg、0.100 mmol、1.0 当量) の溶液に、HCL-ジオキサン (0.500 mL、4 M) を添加した。反応混合物を 30℃ で 2 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。残渣を分取 HPLC (Welch Xtimate (登録商標) C18 150×25 mm×5 μm、水 (0.225 % FA)-ACN、0~30%) により精製して、2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-((S)-3-メチルピロリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 75) (5.7 mg、収率 12%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 5.77 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18-7.26 (

40

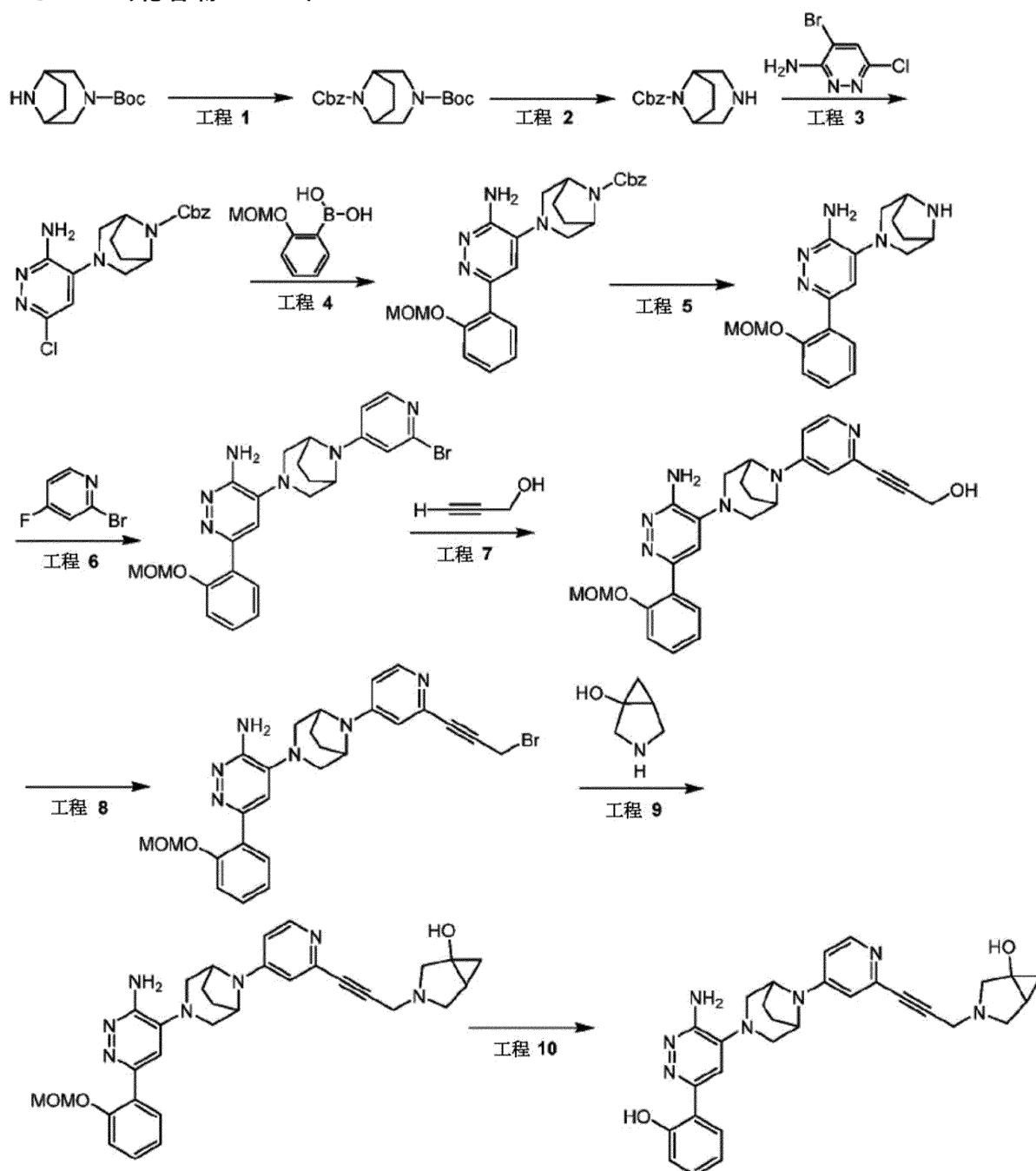
50

m, 1 H), 6.94 (d, J = 2.26 Hz, 1 H), 6.77–6.90 (m, 3 H), 5.99 (s, 2 H), 4.57 (br s, 2 H), 3.50–3.59 (m, 2 H), 3.27 (br s, 1 H), 3.25 (br s, 1 H), 3.00 (br d, J = 11.54 Hz, 2 H), 2.80 (t, J = 7.28 Hz, 1 H), 2.57–2.68 (m, 2 H), 2.12–2.24 (m, 4 H), 1.90–2.01 (m, 3 H), 1.23–1.33 (m, 1 H), 0.99 (d, J = 6.53 Hz, 3 H).

【 0 6 8 2 】

实施例 8

3 - (3 - (4 - (3 - (3 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシフェニル) ピリダジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 8 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパー - 2 - イン - 1 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - オール (化合物 105)



10

20

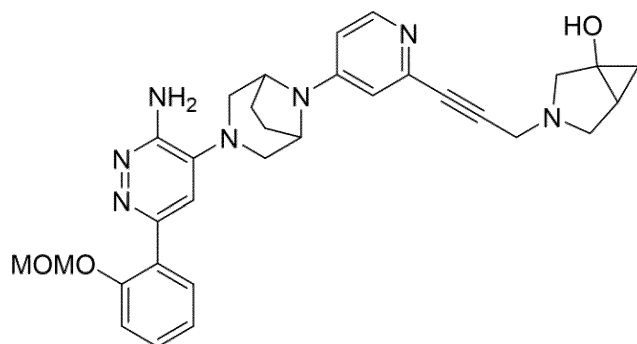
30

40

50

工程 1 ～ 8：本明細書中、例えばスキーム 3 及び実施例 5 に記載される手順と同様の手順。

工程 9：3-（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール



10

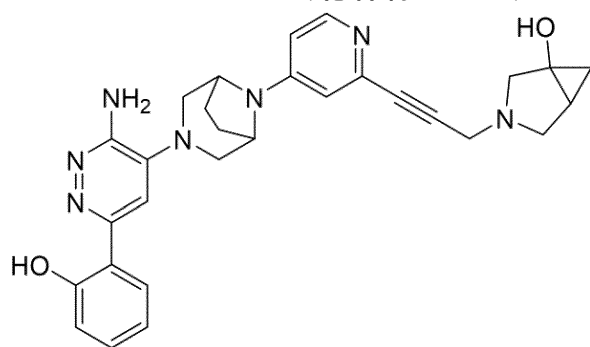
DCM（0.100 mL）中の 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール（49.6 mg、0.50 mmol、5.00 当量）の溶液に、4-（8-（2-（3-ブロモプロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン（53.5 mg、0.10 mmol、1.00 当量）及び DIEA（64.6 mg、0.500 mmol、5.00 当量）の溶液を添加した。次いで、混合物を 30℃で 3 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。粗製残渣を次の工程に持ち越した。

20

【0683】

工程 10：3-（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール（化合物 105）

30



MeOH（0.500 mL）中の 3-（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール（55.4 mg、0.100 mmol、1.0 当量）の溶液に、HCl-ジオキサン（0.500 mL、4 M）を添加した。反応混合物を 30℃で 2 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。残渣を分取 HPLC（Welch Xtimate（登録商標）C18 150×25 mm×5 μm、水（0.225% FA）-ACN、2～27%）によって精製し、3-（3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-ヒドロキシフェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-1-オール（化

40

50

物 105) (5.3 mg、収率 10%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.07 (br s, 1H), 8.10 (d, J=6.02 Hz, 1H), 7.88–7.95 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18–7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J=2.26 Hz, 1H), 6.76–6.90 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 5.68 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 3.49–3.63 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.93–3.05 (m, 3H), 2.72–2.77 (m, 2H), 2.65–2.69 (m, 1H), 2.19 (br d, J=7.28 Hz, 2H), 1.93–2.02 (m, 2H), 1.24–1.32 (m, 1H), 0.84 (t, J=4.39 Hz, 1H), 0.69 (dd, J=4.52, 8.78 Hz, 1H).

10

【0684】

実施例 9

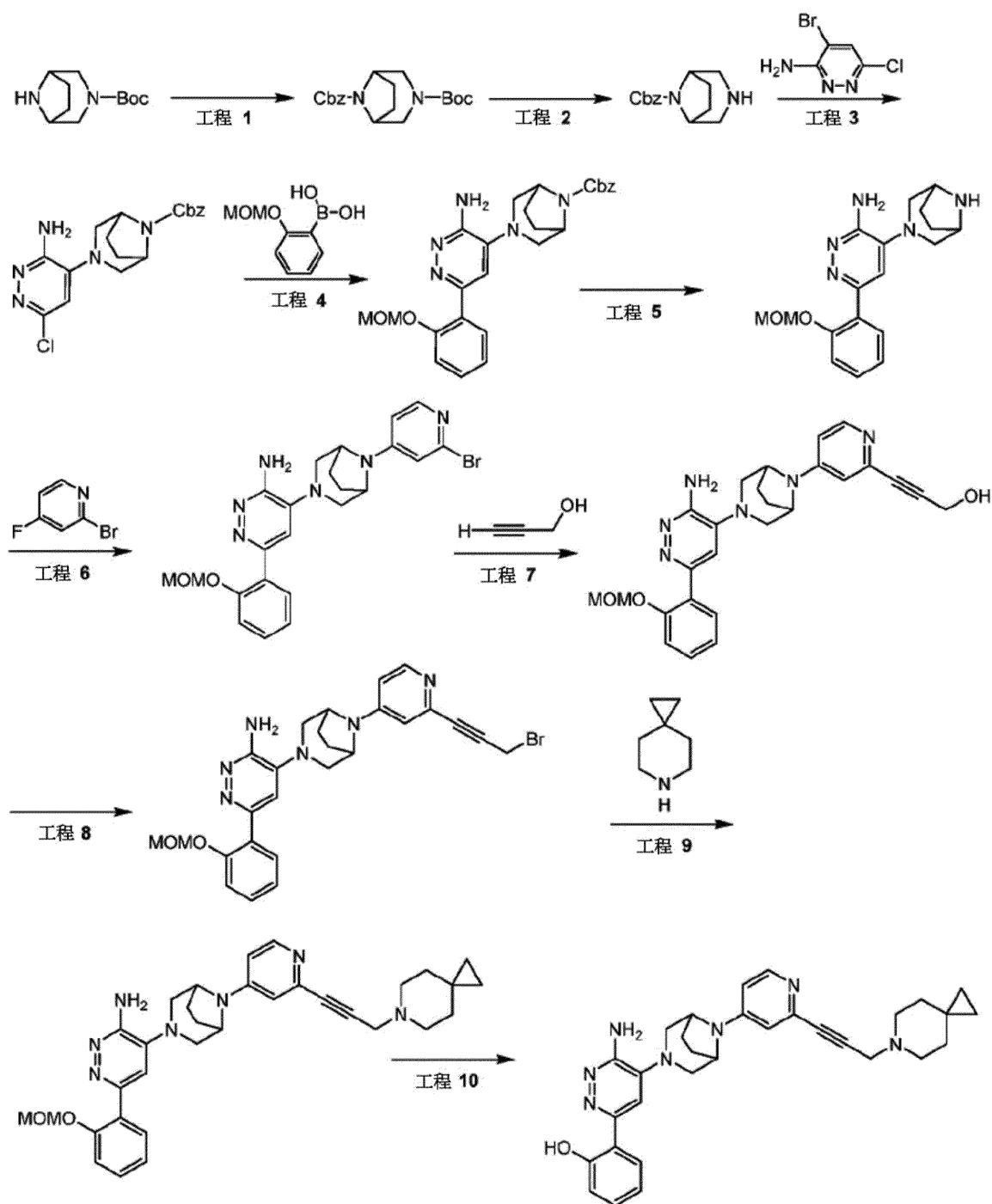
2-(5-(8-(2-(3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)プロパー1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール(化合物 136)

20

30

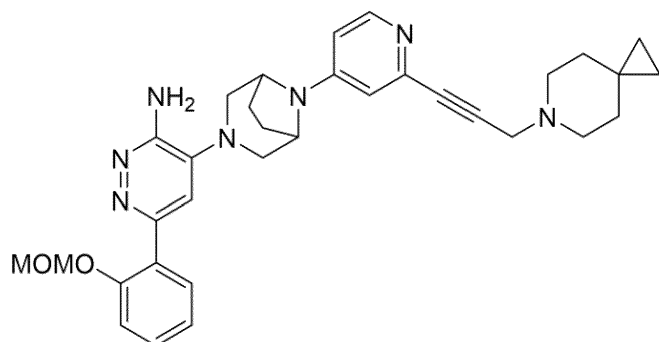
40

50



工程 1 ～ 8：本明細書中、例えばスキーム 3 及び実施例 5 に記載される手順と同様の手順。

工程 9 : 4 - (8 - (2 - (3 - (6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) ブ
ロパー - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 .
1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン - 3
- アミン



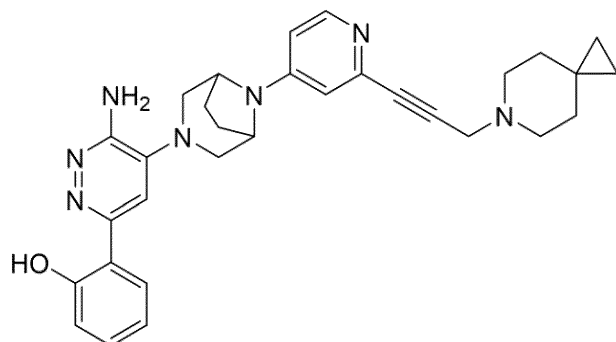
10

DCM (0.100 mL) 中の 6-アザスピロ [2.5] オクタン (55.6 mg、0.50 mmol、5.00 当量) の溶液に、4-(8-(2-(3-ブロモプロパー1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (53.5 mg、0.10 mmol、1.00 当量) 及び DIEA (64.6 mg、0.500 mmol、5.00 当量) の溶液を添加した。次いで、混合物を 30℃ で 3 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。粗製残渣を次の工程に持ち越した。

【0685】

工程 10: 2-(5-(8-(2-(3-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル)プロパー1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 136)

20



30

MeOH (0.500 mL) 中の 4-(8-(2-(3-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル)プロパー1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (56.6 mg、0.100 mmol、1.0 当量) の溶液に、HCl-ジオキサン (0.500 mL、4 M) を添加した。反応混合物を 30℃ で 2 時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。残渣を分取 HPLC (Welch Xtimate (登録商標) C18 150×25 mm×5 μm、水 (0.225% FA) - ACN、0~24%) により精製して、2-(5-(8-(2-(3-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル)プロパー1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 136) (9.6 mg、収率 18%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.04 (br s, 1H), 8.10 (d, J=5.88 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.25 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.25 Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.88 Hz, 1H), 6.77-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.26 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 3.01 (br d, J=11.51 Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.20 (br d, J=7.13 Hz, 2H), 1.86-2.

40

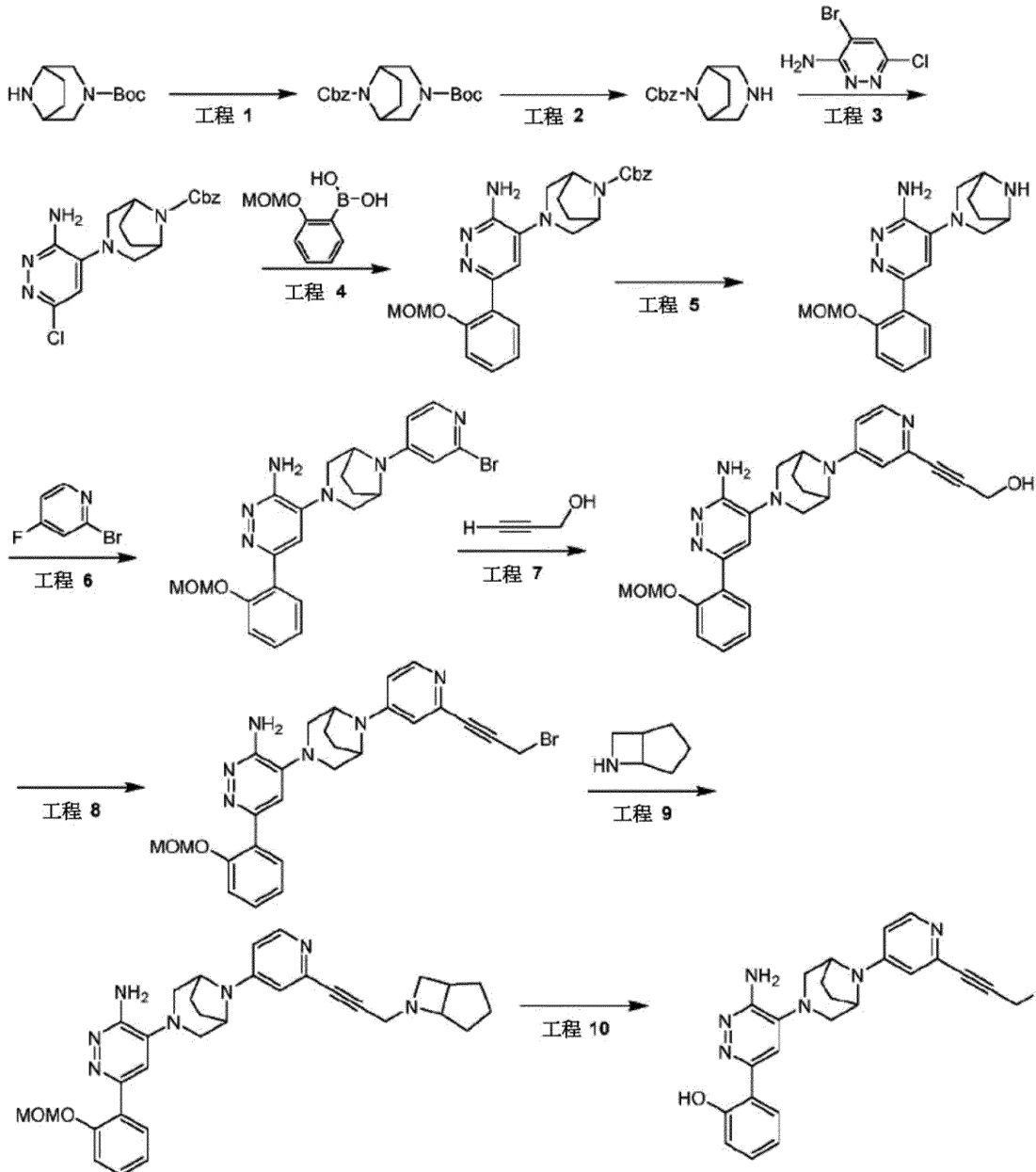
50

0.7 (m, 2H), 1.22–1.51 (m, 4H), 0.25 (s, 4H).

【0686】

実施例 10

2-(5-(8-(2-(3-(6-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール(化合物162)



工程 1～8：本明細書中、例えばスキーム 3 及び実施例 5 に記載される手順と同様の手順。

工程 9：4-(8-(2-(3-(6-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン

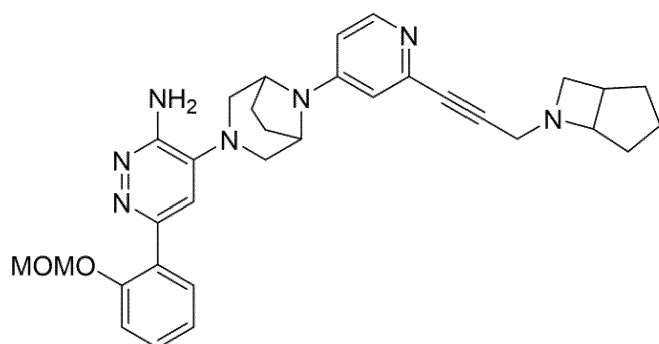
10

20

30

40

50



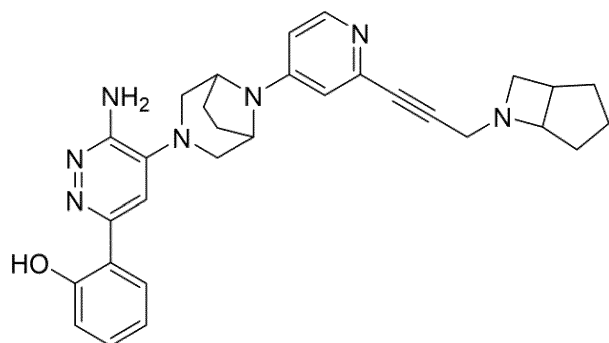
10

DCM (0.100 mL) 中の 6-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン (48.6 mg、0.50 mmol、5.00 当量) の溶液に、4-(8-(2-(3-ブロモプロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (53.5 mg、0.10 mmol、1.00 当量) 及び DIEA (64.6 mg、0.500 mmol、5.00 当量) の溶液を添加した。次いで、混合物を 30℃で3時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。粗製残渣を次の工程に持ち越した。

【0687】

工程 10: 2-(5-(8-(2-(3-(6-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 162)

20



30

MeOH (0.500 mL) 中の 4-(8-(2-(3-(6-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (55.2 mg、0.100 mmol、1.0 当量) の溶液に、HCl-ジオキサン (0.500 mL、4 M) を添加した。反応混合物を 30℃で2時間振盪した。溶媒を speed vac によって濃縮した。残渣を分取 HPLC (Welch Xtimate (登録商標) C18 150×25 mm×5 μm、水 (0.225% FA) - ACN、0~22%) により精製して、2-(5-(8-(2-(3-(6-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-6-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)-6-アミノピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 162) (7.9 mg、収率 16%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.12 (br s, 1H), 8.10 (d, J=5.88 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.88 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J=2.13 Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.26 (br d, J=11.2 Hz, 2H), 3.01 (br d,

40

50

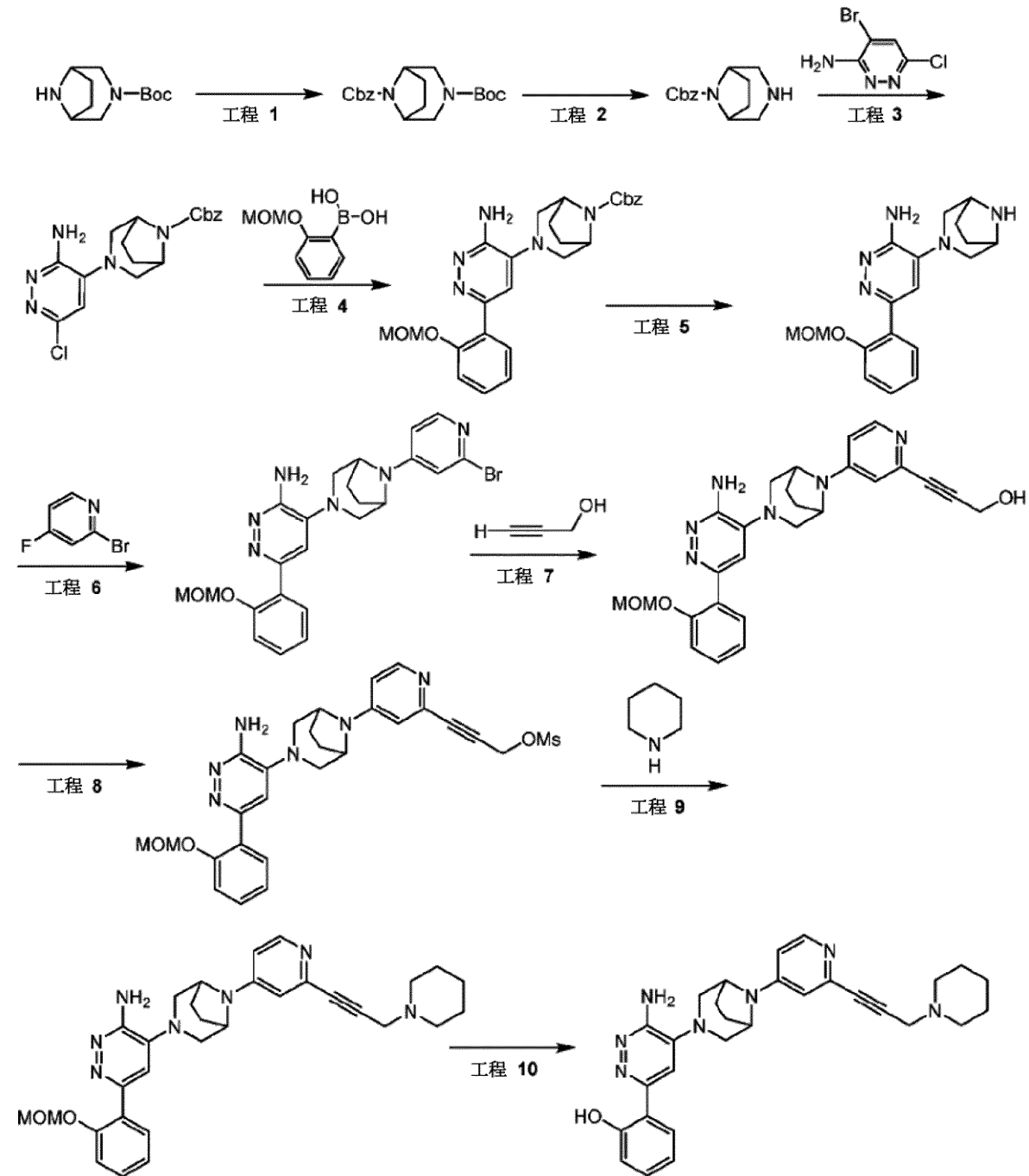
$J = 11.51 \text{ Hz}$, 2H), 2.92 (dd , $J = 3.25, 7.63 \text{ Hz}$, 1H), $2.69 - 2.78$ (m , 1H), 2.20 (br d , $J = 7.13 \text{ Hz}$, 2H), $1.91 - 2.07$ (m , 4H), $1.70 - 1.79$ (m , 1H), $1.61 - 1.70$ (m , 2H), $1.36 - 1.49$ (m , 1H), $1.13 - 1.25$ (m , 1H).

【0688】

実施例 11

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール (化合物 166)

10



20

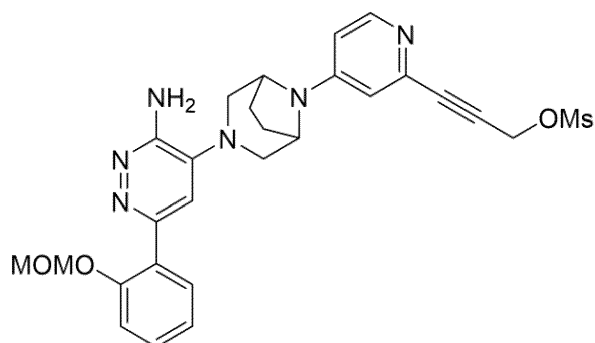
30

40

工程 1 ~ 7 : 本明細書中、例えばスキーム 3 及び実施例 5 に記載される手順と同様の手順。

50

工程 8：3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イルメタンスルホネート



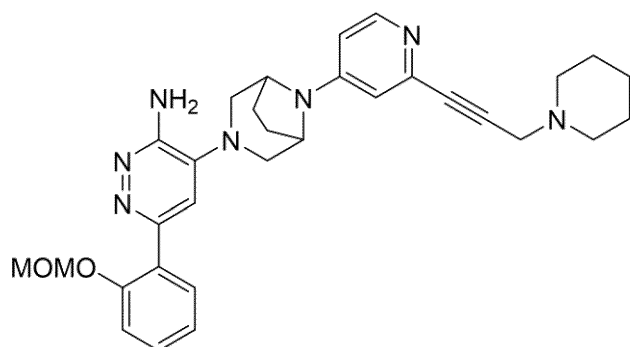
10

DCM（10.0 mL）中の3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-オール（200 mg、0.424 mmol、1.00 当量）の溶液に、TEA（85.8 mg、0.848 mmol、2.00 当量）及びMsCl（213 mg、1.86 mmol、4.38 当量）を添加した。次いで、混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を水（5.00 mL×2）、ブライン（10.0 mL）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イルメタンスルホネート（0.700 g、粗製）を粗褐色固体として得た。

20

【0689】

工程 9：6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）-4-（8-（2-（3-（ピペリジン-1-イル）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-アミン



30

DCM（5.00 mL）中の3-（4-（3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル）ピリジン-2-イル）プロパー-2-イン-1-イルメタンスルホネート（700 mg、1.27 mmol、1.00 当量）及びピペリジン（162 mg、1.91 mmol、1.50 当量）の溶液にピリジン（201 mg、2.54 mmol、2.00 当量）を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／MeOH＝50／1～0／1）によって精製すると、6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）-4-（8-（2-（3-（ピペリジン-1-イル）プロパー-1-イン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-アミン（430 mg、収率63%）が黄色固体として得られた。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃

40

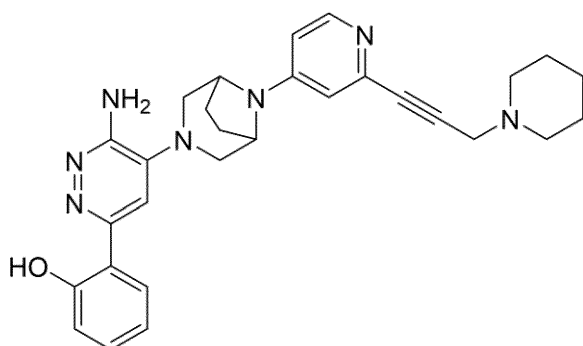
50

δ 8.21 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 7.65 (dd, 1H, $J=1.8$, 7.6 Hz), 7.34 (ddd, 1H, $J=1.8$, 7.3, 8.3 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.2–7.1 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.55 (dd, 1H, $J=2.5$, 6.0 Hz), 5.30 (br s, 2H), 4.40 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (br d, 2H, $J=11.6$ Hz), 3.03 (br d, 3H, $J=11.1$ Hz), 2.74 (br s, 4H), 2.18–2.13 (m, 4H), 1.77–1.66 (m, 4H), 1.54–1.43 (m, 2H).

【0690】

工程10：2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(化合物166)

10



20

EtOAc (2.00 mL) 中の 6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-(8-(2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-アミン (300 mg, 0.555 mmol, 1.00 当量) の溶液に、HCl/EtOAc (4 M, 10.0 mL) を添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (Waters Xbridge BEH C18 100×30 mm×10 μm, 水 (10 mM 重炭酸アンモニウム及び 0.05 % 水酸化アンモニア v/v) - ACN, 40%~70%) により精製して、2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール(化合物166) (35.0 mg, 収率 13%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.06 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=6.0$, 2.4 Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.36 (br d, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.26–2.23 (m, 2H), 2.16–2.13 (m, 2H), 1.68–1.63 (m, 4H), 1.50–1.49 (m, 2H).

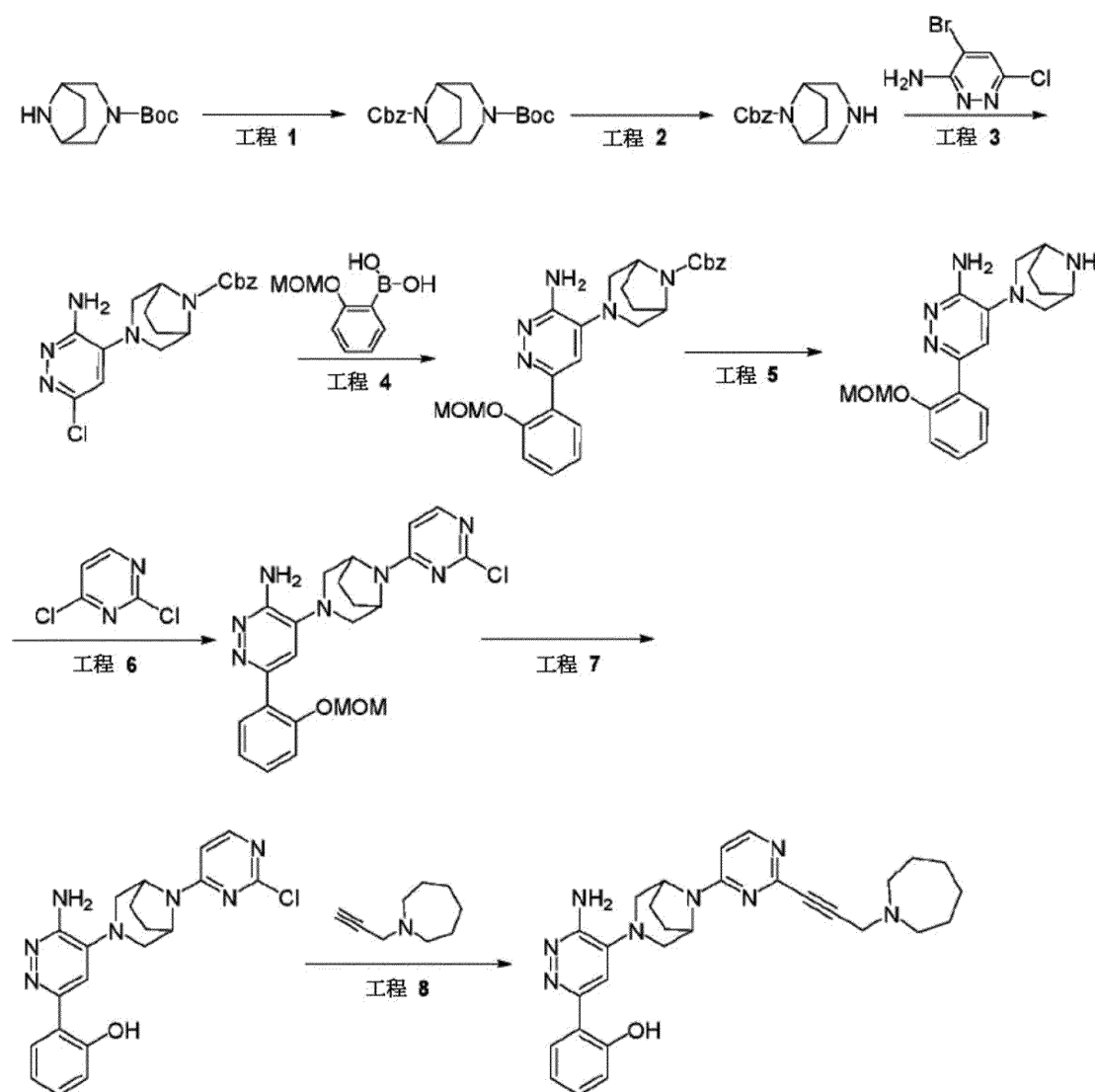
40

【0691】

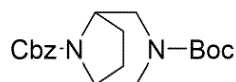
実施例12 (化合物245)

2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

50



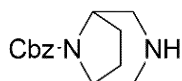
工程 1 : 8-ベンジル 3-(tert-ブチル) 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3,8-ジカルボキシレート



DCM (620 mL)、TEA (179 g、1.77 mol、246 mL、3.00 当量) 及び CbzCl (151 g、883 mmol、126 mL、1.50 当量) 中の tert-ブチル 3,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-カルボキシレート (125 g、589 mmol、1.00 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 25℃ で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、新たなスポット (R_f = 0.37) が形成されたことを示した。溶液を水 50.0 mL で洗浄し、EtOAc 150 × 3 mL で抽出し、ブライン 50.0 mL で洗浄し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、標記化合物 (89.0 g、257 mmol、収率 43.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.38–7.34 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.87–3.70 (m, 2H), 3.03 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.88 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

【0692】

工程2：ベンジル 3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

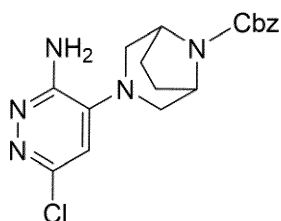


EtOAc (150 mL) 中の 8-ベンジル 3-(tert-ブチル) 3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3，8-ジカルボキシレート (89.0 g、257 mmol、1.00 当量) の溶液に、HCl/EtOAc (4 M、321 mL、5.00 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して大部分の溶媒を除去し、フィルタにかけると、標記化合物 (59.0 g、209 mmol、収率 81.2%) が粗製白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39–7.32 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.32–2.27 (m, 2H), 2.16–2.00 (m, 2H)

10

【0693】

工程3：ベンジル 3-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート



20

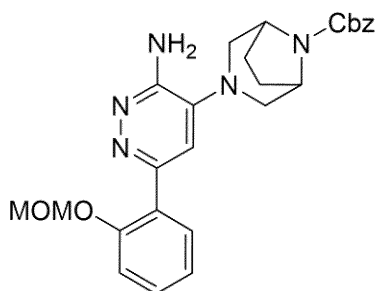
DMSO (410 mL) 中のベンジル 3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (59.0 g、209 mmol、1.00 当量)、4-ブromo-6-クロロ-ピリダジン-3-アミン (45.7 g、219 mmol、1.05 当量)、DIPEA (108 g、835 mmol、145 mL、4.00 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 130℃ で 16 時間攪拌した。溶液に水 100 mL を添加し、同じ生成物の別の粗反応混合物と合わせ、EtOAc 150×3 mL で抽出し、次いで、ブライン 20.0 mL で洗浄し、減圧下で濃縮すると、標記化合物 (200 g、粗製) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39–7.27 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.25 (d, J=9.6 Hz, 2H), 2.89 (d, J=33.6 Hz, 2H), 2.08–2.05 (m, 2H), 1.95–1.91 (m, 2H)

30

【0694】

工程4：ベンジル 3-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

40



50

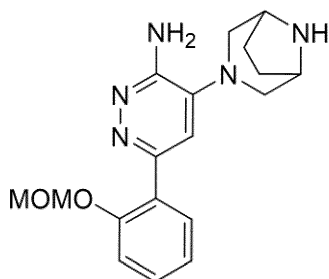
ジオキサン（800 mL）及びH₂O（150 mL）中のベンジル3-（3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（100 g、268 mmol、1.00当量）の混合物に、（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ボロン酸（73.0 g、401 mmol、1.50当量）、Pd（PPh₃）₄（30.9 g、26.8 mmol、0.100当量）及びK₂CO₃（73.9 g、534 mmol、2.00当量）を添加し、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて100℃で2時間撹拌した。溶液に水100 mLを添加し、同じ反応の別の粗反応混合物と合わせた。混合物をEtOAc 200 mL×3で抽出し、有機物をブライン100 mLで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝0：1）によって精製して、標記化合物（182 g、合計収率：71.7%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ 7.68（d, J=1.2 Hz, 1H）, 7.66-7.25（m, 6H）, 7.17（d, J=6.0 Hz, 1H）, 7.11-7.10（m, 1H）, 7.04（s, 1H）, 5.08（s, 2H）, 5.06（s, 2H）, 4.92（s, 2H）, 4.39（s, 2H）, 3.32（s, 3H）, 3.17（d, J=10.0 Hz, 2H）, 2.83（d, J=46.8 Hz, 2H）, 1.92-2.15（m, 4H）.

10

【0695】

工程5：4-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン

20



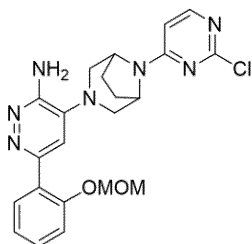
MeOH（1.27 L）中のベンジル3-（3-アミノ-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート（182 g、383 mmol、1.00当量）の溶液に、N₂雰囲気下でPd（OH）₂/C（53.8 g、38.3 mmol、純度10.0%、0.100当量）を加えた。懸濁液を脱気し、H₂で3回パージした。混合物をH₂下、35℃で16時間撹拌した。溶液をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮すると、標記化合物（100 g、粗製）が褐色固体として得られた。

30

【0696】

工程6：4-（8-（2-クロロピリミジン-4-イル）-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン

40



EtOH（2 mL）中の2, 4-ジクロロピリミジン（40.0 mg、268.5 μmol、1.0当量）の溶液に、4-（3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-

50

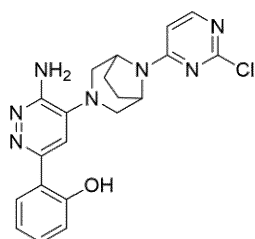
3-イル) - 6 - [2 - (メトキシメトキシ) フェニル] ピリダジン - 3 - アミン (100.8 mg、295.3 μmol 、1.1 当量) 及び DIEA (93.53 μL 、537.0 μmol 、2.0 当量) を 25°C で添加した。混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。TLC (DCM/MeOH = 10/1、 R_f = 0.7) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO_2 、DCM/MeOH = 100/1 ~ 10/1) によって精製して、標記化合物 (70 mg、154.2 μmol 、収率 57.4%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.38 - 7.31 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 5.76 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 4.96 - 4.45 (m, 2 H), 3.31 - 3.28 (m, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.91 - 2.72 (m, 2 H), 2.21 (m, 2 H), 1.96 - 1.94 (m, 2 H).

10

【0697】

工程 7: 2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール

20



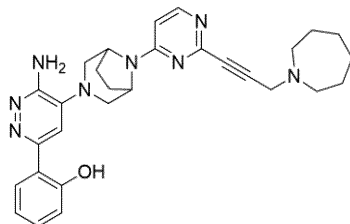
ジオキサン (5 mL) 中の 4 - [8 - (2 - クロロピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル] - 6 - [2 - (メトキシメトキシ) フェニル] ピリダジン - 3 - アミン (70.0 mg、154.2 μmol 、1.00 当量) の溶液に、ジオキサン (5 mL) 中の 4 M HCl (0.4 mL、1.6 mmol、1.0 当量) を加えた。反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。TLC (DCM/MeOH = 10/1、 R_f = 0.5) は、反応が完了したことを示した。混合物を真空中で濃縮して、標記化合物 (60 mg、146.4 μmol 、収率 94.9%) を黄色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

30

【0698】

工程 8: 2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパー 1 - イン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール

40



DMF (5 mL) 中の 1 - プロパー 2 - イニルアゼパン (50.2 mg、366.0 μmol 、5.00 当量) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (ii) ジクロリド (5.1 mg、7.3 μmol 、0.10 当量) の溶液に、PPh₃ (3.8 mg、14.6 μmol 、0.20 当量)、CuI (1.4 mg、14.6 μmol 、0.10 当量)、Et₃N (0.03 mL、219.6 μmol 、3.00 当量) 及び 2 - [6 -

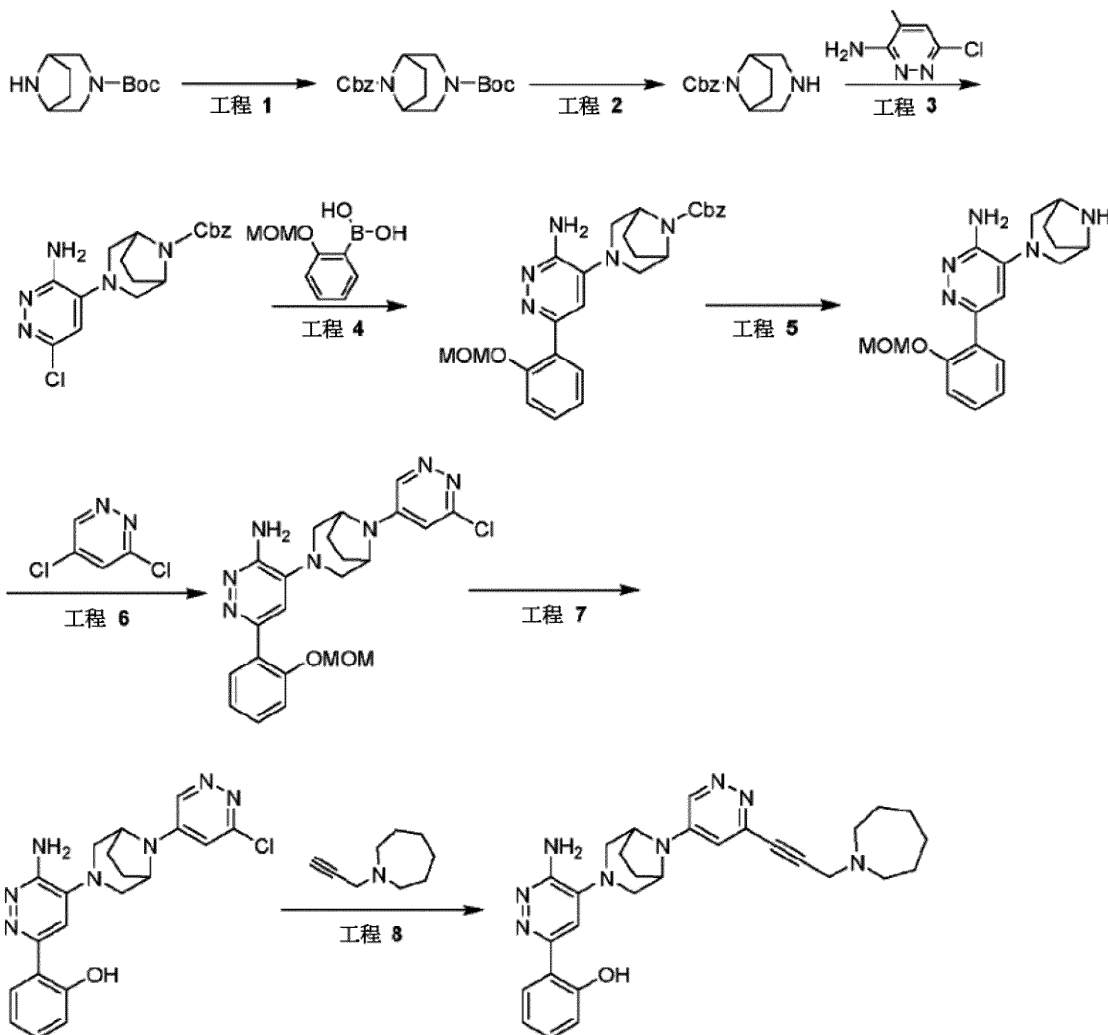
50

アミノ-5-[8-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(30.0mg、73.2 μ mol、1.00当量)を添加した。次いで、反応物を50℃で6時間攪拌した。TLC(DCM/MeOH=10/1、 R_f =0.3)は、反応が完了したことを示した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を回収した。残渣を分取HPLC(カラム:Welch Xtimate(登録商標)C18 150×30mm×5 μ m;移動相:[水(FA)-ACN])によって精製し、標記化合物(9.9mg、18.2 μ mol、収率24.9%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.22(s, 1H), 7.55(d, J =8.0 Hz, 1H), 7.29-7.26(m, 2H), 7.03(d, J =8.4 Hz, 1H), 6.88(t, J =7.2 Hz, 1H), 6.41(d, J =5.6 Hz, 1H), 4.90-4.70(m, 4H), 3.72(s, 2H), 3.37-3.41(m, 2H), 3.17-3.00(m, 2H), 2.95-2.77(m, 4H), 2.26-2.00(m, 4H), 1.75-1.63(m, 8H). LCMS(ESI): m/z 511.1(M+H)⁺.

【0699】

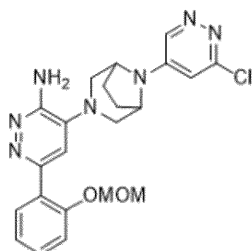
実施例13(化合物246)

2-(6-アミノ-5-(8-(6-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール



工程1～5: 本明細書、例えば実施例12に記載されるのと同様の手順。

工程 6：4-（8-（6-クロロピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン



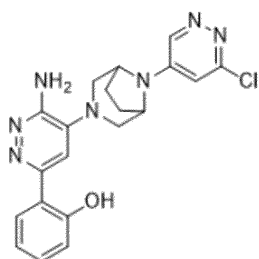
10

エタノール（10 mL）中の3，5-ジクロロピリダジン（327 mg、2.2 mmol、1.5 当量）、4-（3，8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）-6- [2-（メトキシメトキシ）フェニル] ピリダジン-3-アミン（500 mg、1.46 mmol、1 当量）及びトリエチルアミン（0.82 mL、5.86 mmol、5 当量）の混合物を脱気し、N₂で3回パージした。次いで、混合物を90℃で5時間撹拌した。TLC（MeOH/DCM=1/10、R_f=0.5）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（SiO₂、MeOH/DCM=0~3/100）によって精製すると、標記化合物（350 mg、0.77 mmol、収率52.6%）が黄色固体として得られた。

20

【0700】

工程 7：2-（6-アミノ-5-（8-（6-クロロピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール



30

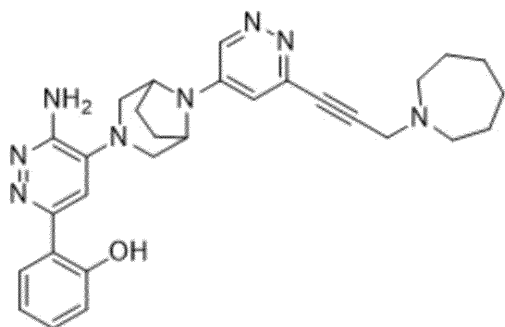
4- [8-（6-クロロピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル] 6- [2-（メトキシメトキシ）フェニル] ピリダジン-3-アミン（250.0 mg、0.55 mmol、1 当量）を、25℃で1，4-ジオキサン（10.0 mL、40 mmol、72.6 当量）中4 M HClに溶解した。反応混合物を25℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製標記化合物（220 mg、0.537 mmol、収率97.5%）を黄色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

【0701】

40

工程 8：2-（6-アミノ-5-（8-（6-（3-（アゼパン-1-イル）プロパー1-イン-1-イル）ピリダジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール

50



10

DMF (1.5 mL) 中のトリエチルアミン (0.34 mL、2.44 mmol、1.0 当量)、2-[6-アミノ-5-[8-(6-クロロピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (100.0 mg、0.24 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (12.8 mg、0.05 mmol、0.2 当量)、ヨウ化銅 (I) (4.6 mg、0.020 mmol、0.1 当量)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (17.1 mg、0.020 mmol、0.1 当量) 及び 1-プロパー-2-イニルアゼパン (167.4 mg、1.22 mmol、5 当量) の溶液を 80 °C で 16 時間攪拌した。LCMS (5-95 AB / 1.5 分) : $R_t = 0.630$ 分、 $[M+H]^+ 511.1$ 、20.8 % の所望の生成物を示した。残渣を分取 HPLC (カラム : Welch Xtimate (登録商標) C18 (150 × 30 mm × 5 μ m) ; 移動相 : [水 (FA) - ACN] ; B% : 3 % ~ 33 %、7 分) によって精製して、標記化合物 (9.3 mg、0.018 mmol、収率 7.2 %) を黄色固体として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.90 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 6.93-6.80 (m, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 3.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 2 H), 2.70-2.66 (m, 4 H), 2.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.02-1.93 (m, 2 H), 1.65-1.52 (m, 8 H). LCMS (ESI) : m/z 511.1 ($M+H$)⁺.

20

30

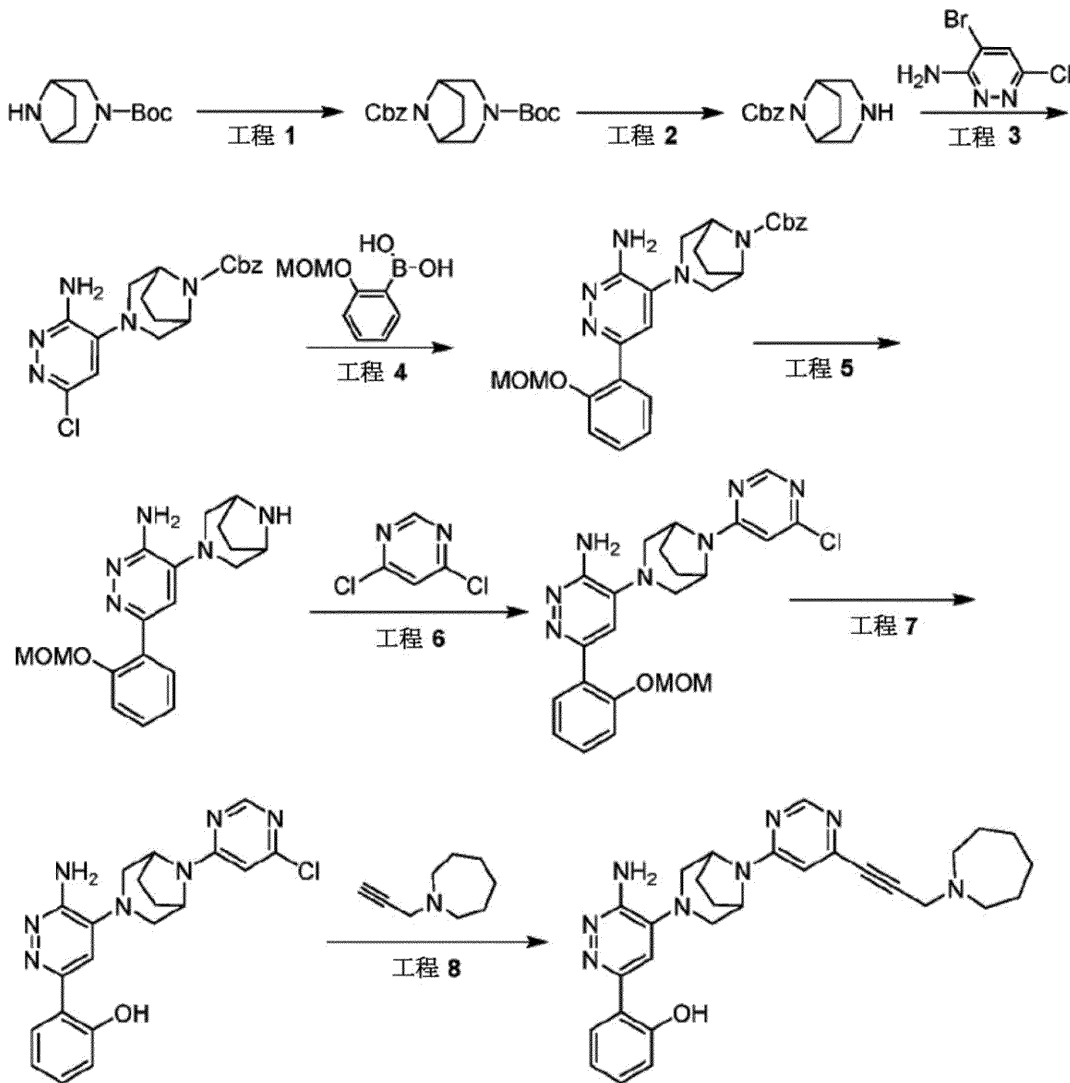
【0702】

実施例 14 化合物 247

2-(6-アミノ-5-(8-(6-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

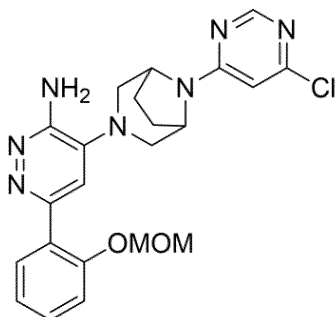
40

50



工程 1 ～ 5：本明細書、例えば実施例 1 2 に記載されるのと同様の手順。

工程 6：4-（8-（6-クロロピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン-3-アミン

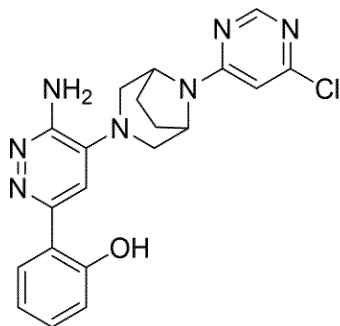


エタノール（20 mL）中の 4，6-ジクロロピリミジン（1.31 g、8.79 mmol、1.5 当量）、4-（3，8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル）-6- [2-（メトキシメトキシ）フェニル] ピリダジン-3-アミン（2.0 g、5.86 mmol、1 当量）及びトリエチルアミン（3.27 mL、23.43 mmol、4 当量）の混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージした。次いで、混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。TLC（メチルアルコール／ジクロロメタン＝1／10、R_f＝0.5）は、反

応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ジクロロメタン／ $\text{MeOH} = 100/0 \sim 20/1$ ）によって精製すると、標記化合物（ 1.8 g 、 3.97 mmol 、収率 67.7% ）が黄色固体として得られた。

【0703】

工程 7：2-（6-アミノ-5-（8-（6-クロロピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール



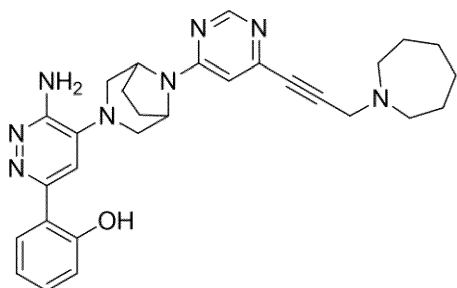
10

1，4-ジオキサン（ 15 mL ）中の4-〔8-（6-クロロピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル〕6-〔2-（メトキシメトキシ）フェニル〕ピリダジン-3-アミン（ 1.8 g 、 3.97 mmol 、1当量の溶液に、1，4-ジオキサン（ 15 mL 、 60 mmol 、15当量）中の 4 M HCl のを 25°C で添加した。得られた混合物を 25°C で16時間攪拌した。LCMS（5-95 AB/1.5分）： $R_t = 0.710$ 分、 $[M+H]^+ 410.0$ 、 60% の所望の生成物を示した。反応混合物を濃縮して、粗製標記化合物（ 1.6 g 、 3.90 mmol 、収率 98.4% ）を黄色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

20

【0704】

工程 8：2-（6-アミノ-5-（8-（6-（3-（アゼパン-1-イル）プロパー1-イン-1-イル）ピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール



30

N，N-ジメチルホルムアミド（ 3 mL ）中の2-〔6-アミノ-5-〔8-（6-クロロピリミジン-4-イル）-3，8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル〕ピリダジン-3-イル〕フェノール（ 100 mg 、 0.24 mmol 、1当量）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（ 17.12 mg 、 0.020 mmol 、 0.1 当量）、1-プロパー2-イニルアゼパン（ 167 mg 、 1.22 mmol 、5当量）、トリフェニルホスフィン（ 12.8 mg 、 0.050 mmol 、 0.2 当量）、ヨウ化銅（I）（ 4.6 mg 、 0.020 mmol 、 0.1 当量）及びトリエチルアミン（ 0.17 mL 、 1.22 mmol 、5当量）の溶液を 80°C で16時間攪拌した。LCMS（5-95 AB/1.5分）： $R_t = 0.649$ 分、 $[M+H]^+ 511.2$ 、 30% の所望の生成物を示した。室温まで冷却した後、混合物をフィルタにかけ

40

50

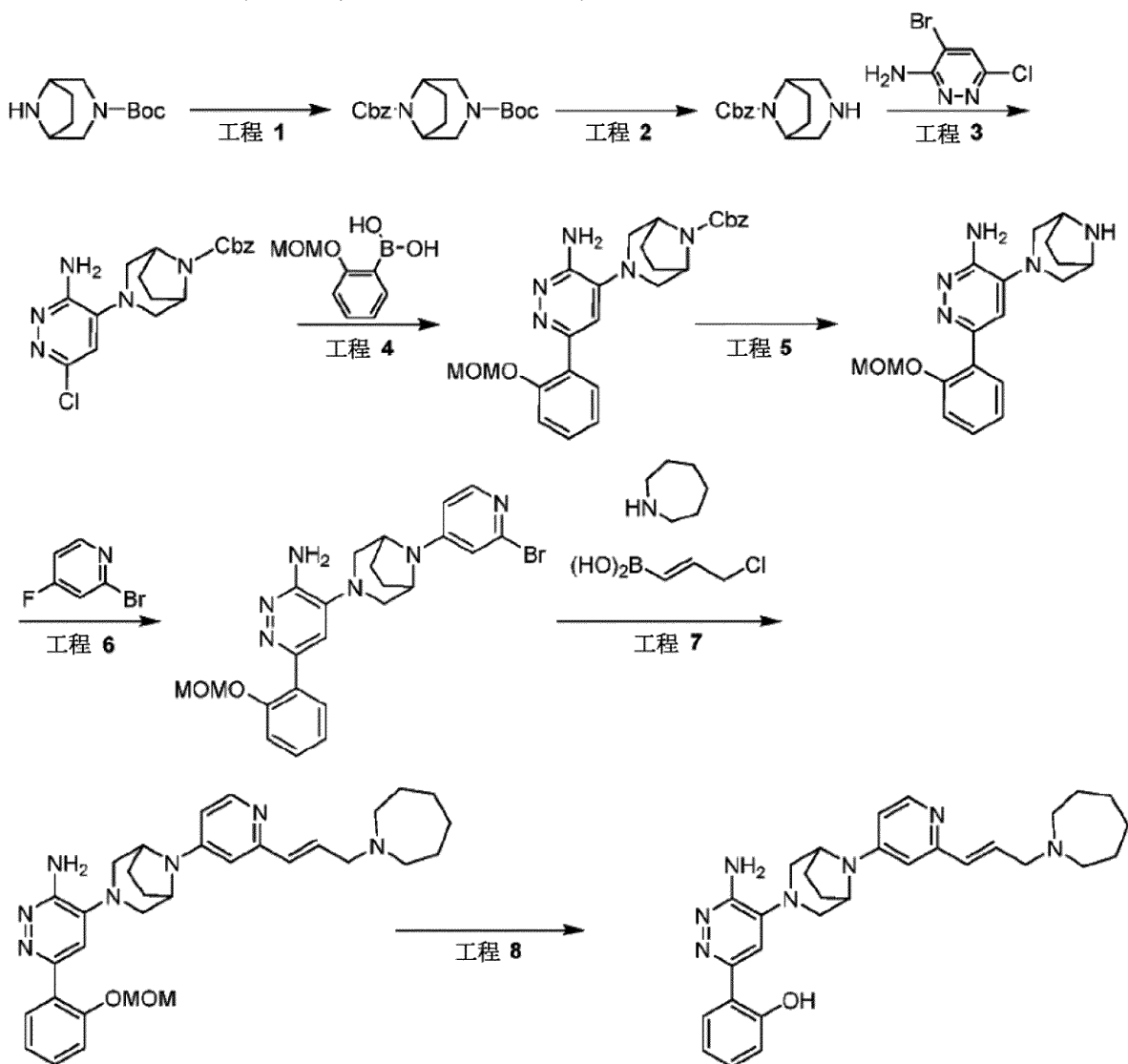
た。濾液を分取HPLC（カラム：Welch Xtimate（登録商標）C18（150×30mm×5μm）；移動相：[水（FA）-ACN]；B%：3%～33%、7分）によって精製し、標記化合物（3.8mg、7.2μmol、収率3%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 8.45（s, 1H）, 8.16（s, 1H）, 7.92（d, J=8.0 Hz, 1H）, 7.55（s, 1H）, 7.27-7.18（m, 1H）, 6.95（s, 1H）, 6.89-6.82（m, 2H）, 6.03（s, 2H）, 5.06-4.60（m, 2H）, 3.59（s, 2H）, 3.27-3.26（m, 2H）, 3.01-2.98（m, 2H）, 2.67-2.66（m, 4H）, 2.24-2.20（m, 2H）, 2.00-1.91（m, 2H）, 1.64-1.52（m, 8H）。LCMS（ESI）：m/z 511.1（M+H）⁺。

10

【0705】

実施例15（化合物248）

（E）-2-（6-アミノ-5-（8-（2-（3-（アゼパン-1-イル）プロパー-1-エン-1-イル）ピリジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）ピリダジン-3-イル）フェノール



20

30

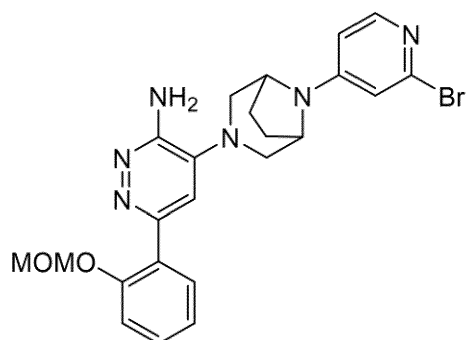
40

工程1～5：本明細書、例えば実施例12に記載されるのと同様の手順。

工程6：4-（8-（2-プロモピリジン-4-イル）-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル）-6-（2-（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン

50

ン-3-アミン



10

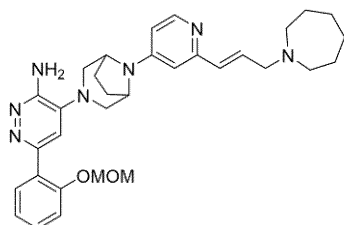
DMSO (96 mL) 中の 4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (16 g、46.9 mmol) の溶液に、2-ブロモ-4-フルオロ-ピリジン (8.25 g、46.9 mmol) 及び DIEA (60.6 g、469 mmol、81.6 mL) を添加し、次いで、混合物を 130℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を H₂ 100 mL を添加することによってクエンチし、EtOAc 100 mL で希釈し、EtOAc (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン 100 mL で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を MeOH : DCM = 1 : 20 で 15℃ にて 30 分間トリチュレートし、次いでフィルタにかけ、減圧下で濃縮して、標記化合物 (17 g、収率 72.49%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (d, J = 5.96 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 7.63, 1.67 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31-7.38 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 7.89 Hz, 1 H), 7.10 (t, J = 7.37 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 5.96, 2.27 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.37 (s, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.23 (d, J = 10.13 Hz, 2 H), 3.02 (d, J = 11.21 Hz, 2 H), 2.10-2.24 (m, 4 H).

20

【0706】

30

工程 7 : (E)-4-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン



40

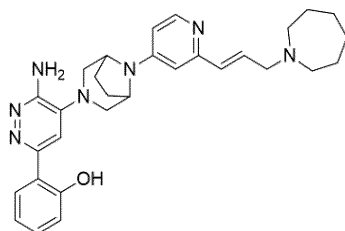
DMSO (4 mL) 中の 4-(8-(2-ブロモピリジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (500 mg、1.01 mmol、1.00 当量)、(E)-(3-クロロプロパー-1-エン-1-イル)ボロン酸 (242 mg、2.01 mmol、2.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (141 mg、0.2 mmol、0.2 当量) 及び Cs₂CO₃ (655 mg、2.01 mmol、2.00 当量) の混合物に、アゼパン (0.23 mL、2.00 当量) を N₂ 下で添加した。得られた混合物を 90℃ で 5 時間攪拌した。TLC (MeOH / DCM 中 3% NH₃ · H₂O = 1 / 10、R_f = 0.45) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を分取 HPLC (カラム : Xtimate (登録商標) C18 150 × 40 mm × 10 μm ; 移動相 : [水 (FA) - A

50

CN] ; B% : 1% ~ 30%、7分) によって精製し、標記化合物 (190 mg、0.34 mmol、収率34%) を黄色固体として得た。

【0707】

工程8 : (E) - 2 - (6 - アミノ - 5 - (8 - (2 - (3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリダジン - 3 - イル) フェノール



10

ジオキサン (2 mL) 中の (E) - 4 - (8 - (2 - (3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (2 - (メトキシメトキシ) フェニル) ピリダジン - 3 - アミン (50 mg、0.09 mmol、1 当量) の溶液に、HCl / ジオキサン (4 M、3 mL) を添加した。次いで、混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。TLC (MeOH / DCM 中 3% NH₃ · H₂O = 1 / 10、R_f = 0.3) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を分取 HPLC (カラム : Boston Green ODS 150 × 30 mm × 5 μm ; 移動相 : [水 (FA) - ACN] ; B% : 5% = 35%、7 分) によって精製すると、標記化合物 (19 mg、0.037 mmol、収率 41.3%) が褐色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) : δ 8.39 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.26 - 7.21 (m, 1 H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.90 - 6.80 (m, 3 H), 6.75 - 6.69 (m, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 3.92 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.44 (d, J = 10.8 Hz, 2 H), 3.30 - 3.29 (m, 4 H), 3.11 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 2.36 - 2.29 (m, 2 H), 2.19 - 2.17 (m, 2 H), 1.94 - 1.88 (m, 4 H), 1.76 - 1.75 (m, 4 H). LCMS (ESI) : m/z 512.1 (M + H)⁺.

20

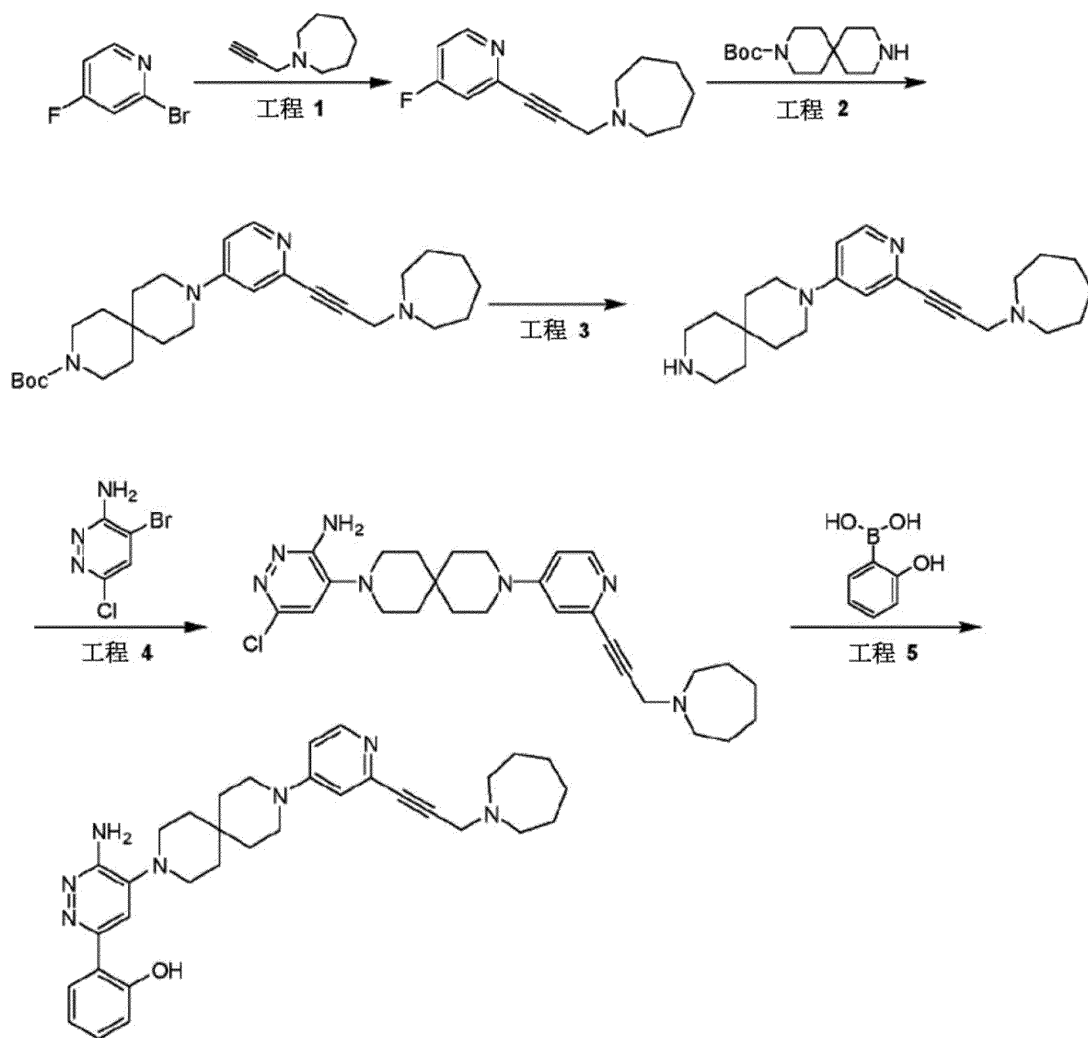
30

【0708】

実施例 16 (化合物 249)

40

50

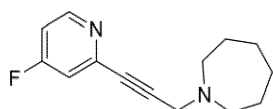


10

20

工程 1 : 1 - (3 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アゼパン

30



THF (35.0 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン (5.00 g、28.4 mmol) の溶液に、25℃で攪拌しながら、1 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アゼパン (5.07 g、36.9 mmol、1.30 当量)、CuI (541 mg、2.84 mmol、0.10 当量)、TEA (4.31 g、42.6 mmol、5.93 mL、1.50 当量) 及び Pd (PPh₃)₂Cl₂ (598 mg、852 μmol、0.03 当量) を添加した。混合物を N₂ 下、70℃で 5 時間還流した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1、生成物 : R_f = 0.08) は、2 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン が完全に消費されたことを示した。反応混合物を水 (30.0 mL) で希釈し、EtOAc (30.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 0 : 1) によって精製すると、標記化合物 (3.80 g、収率 57.6%) が黒色油状物として得られた。

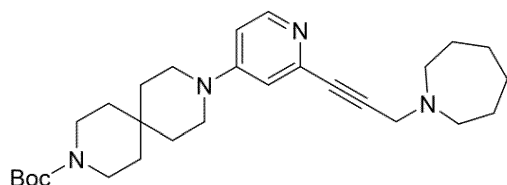
40

【 0709 】

工程 2 : tert-ブチル 9 - (2 - (3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン - 3 -

50

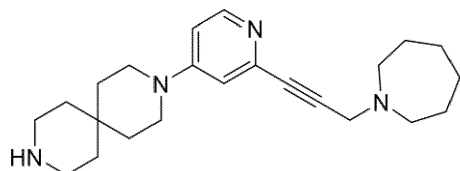
カルボキシレート



DMF (15.0 mL) 中の 1-(3-(4-フルオロピリジン-2-イル)プロパン-2-イン-1-イル)アゼパン (2.00 g、8.61 mmol) の溶液に、tert-ブチル 3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボキシレート (2.19 g、8.61 mmol) 及び Cs₂CO₃ (8.42 g、25.8 mmol) を 25℃ で攪拌しながら添加した。混合物を 100℃ で 12 時間還流した。TLC (ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1、R_f = 0.30) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水 (30.0 mL) で希釈し、EtOAc (30.0 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、ジクロロメタン：メタノール = 10 : 1 ~ 0 : 1) によって精製して、標記化合物 (3.15 g、収率 78.4%) を黒色油状物として得た。¹H NMR : (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (br d, J = 1.10 Hz, 1 H) 6.80 (d, J = 0.66 Hz, 1 H) 6.55 (br d, J = 3.29 Hz, 1 H) 3.59 (s, 2 H) 3.44-3.33 (m, 4 H) 3.33-3.23 (m, 4 H) 2.81-2.71 (m, 4 H) 1.75-1.63 (m, 5 H) 1.63-1.52 (m, 10 H) 1.52-1.26 (m, 10 H) .

【 0 7 1 0 】

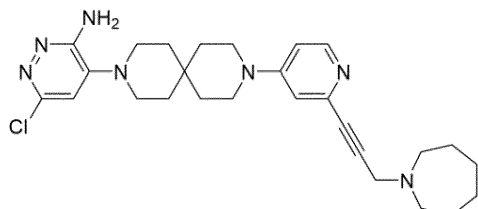
工程 3 : 3 - (2 - (3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン



HCl/EtOAc (4 M、25.0 mL) 及び EtOAc (10.0 mL) 中の tert-ブチル 9-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボキシレート (2.79 g、5.98 mmol) の混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン：メタノール=10：1、 $R_f=0.09$) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。標記化合物 (2.69 g、粗製) を、更に精製することなく黒色油状物として次の工程に使用した。

【 0 7 1 1 】

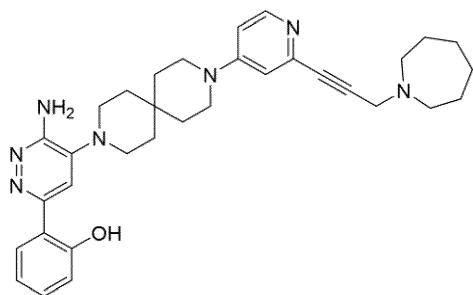
工程 4 : 4 - (9 - (2 - (3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 3 , 9 - ジアザスピロ [5 . 5] ウンデカン - 3 - イル) - 6 - クロロピリダジン - 3 - アミン



DMSO (20.0 mL) 中の 3-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン(0.930 g、2.30 mmol)の溶液に、4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン(479 mg、2.30 mmol)、CsF(1.05 g、6.89 mmol)及びDIEA(890 mg、6.89 mmol)を25℃で攪拌しながら添加した。混合物を120℃で4時間還流した。TLC(ジクロロメタン：メタノール=10/1、 R_f =0.40)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水(30.0 mL)で希釈し、EtOAc(30.0 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂、ジクロロメタン：メタノール=10:1~0:1)によって精製して、標記化合物(0.260 g、収率22.9%)を黒色固体として得た。¹H NMR:(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.13(d, J=6.02 Hz, 1 H) 6.78(d, J=2.51 Hz, 1 H) 6.70(s, 1 H) 6.53(dd, J=6.02, 2.64 Hz, 1 H) 4.75(br s, 2 H) 3.32-3.24(m, 4 H) 3.02-2.93(m, 4 H) 2.79-2.69(m, 4 H) 1.75-1.52(m, 16 H).

[0712]

工程5: 2-(6-アミノ-5-(9-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール



ジオキサン(5.00 mL)及びH₂O(1.00 mL)中の4-(9-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-3,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-3-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン(120 mg、243 μmol)の溶液に、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸(50.3 mg、364 μmol)、NaHCO₃(61.2 mg、729 μmol)及び[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロパラジウムを添加した。ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン(16.2 mg、24.3 μmol)混合物を100℃で3時間還流した。LCMSは、所望の質量が検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取HPLC(カラム: Phenomenex Luna C18 200×40 mm×10 μm; 移動相: [水(FA)-ACN]; B%: 1%-25%、8分)によって精製した。標記化合物(18.1 mg、収率13.5%)を黄色固体として得た。¹H NMR:(400 MHz, MeOD) δ 8.48-8.41(m, 1 H) 8.10-8.05(m, 1 H) 7.83-7.78(m, 1 H) 7.57(s, 1 H) 7.30-7.25(m, 1 H) 7.09-7.06(m, 1 H) 6.96(s, 2 H) 6.92-6.88(m, 1 H) 3.93(s, 2 H) 3.58-3.50(m, 4 H) 3.24-3.18(m, 4 H) 3.15-3.09(m, 4 H) 1.90-1.81(m, 8 H) 1.79-1.70(m, 8 H). LCMS(ESI): m/z 552.2 (M+H)⁺.

[0713]

実施例17 化合物250

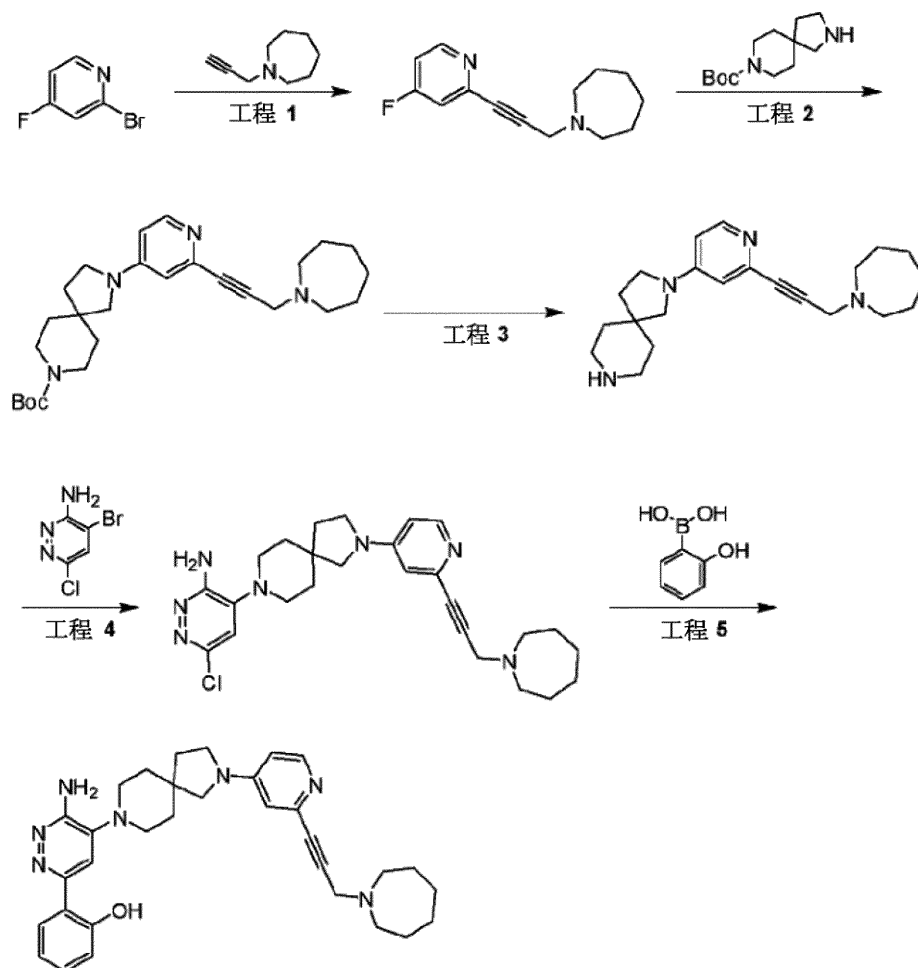
10

20

30

40

50

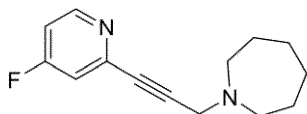


10

20

工程 1 : 1 - (3 - (4 - フルオロピリジン - 2 - イル) プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アゼパン

30



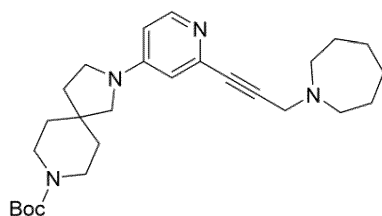
THF (35.0 mL) 中の 2 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン (5.00 g、28.4 mmol、1.00 当量) 及び 1 - (プロパ - 2 - イン - 1 - イル) アゼパン (5.07 g、36.9 mmol、1.30 当量) の溶液に、Pd (PPh₃)₂Cl₂ (598 mg、852 μmol、0.03 当量) 及び CuI (541 mg、2.84 mmol、0.10 当量) 及び TEA (4.31 g、42.6 mmol、5.93 mL、1.50 当量) を添加し、次いで、混合物を N₂ 下、80℃ で 6 時間攪拌した。TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1、生成物 : R_f = 0.08) は、2 - ブロモ - 4 - フルオロピリジンが完全に消費されたことを示した。反応混合物を 25℃ で H₂O 40 mL の添加によってクエンチし、次いで、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、標記化合物 (2.00 g、8.61 mmol、収率 30.3%) を黄色固体として得た。

40

【 0714 】

工程 2 : tert - ブチル 2 - (2 - (3 - (アゼパン - 1 - イル) プロパ - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) - 2,8 - ジアザスピロ [4.5] デカン - 8 - カルボキシレート

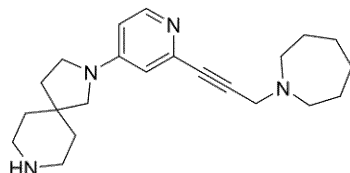
50



DMF (20 mL) 中の 1-(3-(4-フルオロピリジン-2-イル)プロパー-2-イン-1-イル)アゼパン (1.88 g、8.09 mmol、1.00 当量)、tert-ブチル 2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート (2.14 g、8.90 mmol、1.10 当量) 及び Cs₂CO₃ (7.91 g、24.3 mmol、3.00 当量) の混合物を 100℃ で 3 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10/1、生成物: R_f = 0.24) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を水 20 mL で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 2/1) によって精製して、標記化合物 (2.73 g、6.03 mmol、収率 74.5%) を褐色液体として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.16–8.15 (d, 1 H), 6.54–6.54 (d, 1 H), 6.30–6.29 (m, 1 H), 3.60 (s, 2 H), 3.51–3.46 (m, 2 H), 3.41–3.35 (m, 4 H), 3.17 (s, 2 H), 3.88–3.81 (m, 4 H), 1.93–1.90 (t, 2 H), 1.72–1.70 (m, 4 H), 1.63–1.61 (m, 4 H), 1.58–1.55 (m, 4 H), 1.46 (s, 9 H)

【0715】

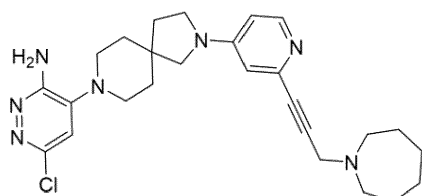
工程 3: 2-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン



EtOAc (19.1 mL) 中の tert-ブチル 2-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-カルボキシレート (2.73 g、6.03 mmol、1.00 当量) の溶液に、HCl/EtOAc (4 M、13.6 mL、9.05 当量) を添加し、次いで、混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10/1、生成物: R_f = 0.10) は、反応が完了したことを示した。反応混合物をフィルタにかけて沈殿物を回収した後、沈殿物を水に溶解し、凍結乾燥して残渣を得た。標記化合物 (1.96 g、5.04 mmol、収率 83.6%、HCl) が褐色固体として得られた。

【0716】

工程 4: 4-(2-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2, 8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン



10

20

30

40

50

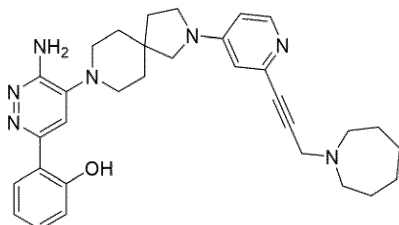
DMSO (10 mL) 中の 2-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン (740 mg、1.90 mmol、1.00 当量、HCl) 及び 4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (396 mg、1.90 mmol、1.00 当量) の溶液に、DIEA (983 mg、7.61 mmol、1.33 mL、4.00 当量) 及び CsF (866 mg、5.71 mmol、210 μ L、3.00 当量) を添加し、次いで、混合物を 120°C で 1.5 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をフィルタにかけて濾液を回収し、次いで、濾液を H₂O 100 mL で希釈し、EtOAc (50 mL $\times$ 6) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 2/1) によって精製して、標記化合物 (402 mg、837 μ mol、収率 44.0%) を黄色固体として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.18-8.16 (d, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.57-6.56 (d, 1 H), 6.33-6.30 (m, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.46-3.43 (m, 2 H), 3.24 (m, 2 H), 3.14-3.10 (m, 2 H), 3.05-3.00 (m, 2 H), 2.85-2.823 (m, 4 H), 2.01-1.97 (m, 2 H), 1.82-1.80 (m, 4 H), 1.73-1.71 (m, 4 H), 1.64-1.61 (m, 4 H).

10

【0717】

20

工程 5: 2-(6-アミノ-5-(2-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール



30

ジオキサン (4 mL) 中の 4-(2-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)-6-クロロピリダジン-3-アミン (100 mg、208 μ mol、1.00 当量)、(2-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (43.1 mg、312 μ mol、1.50 当量) の溶液に、H₂O (0.80 mL) 中の Na₂CO₃ (66.2 mg、624 μ mol、3.00 当量) の溶液、次いで、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]クロロパラジウム:ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン (1375477-29-4) (13.9 mg、20.8 μ mol、0.10 当量) を添加し、次いで、混合物を脱気し、N₂ で 3 回パージし、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 100°C で 4 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物をフィルタにかけて濾液を回収し、次いで、濾液を EtOAc (50 mL) で希釈し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 200 $\times$ 40 mm $\times$ 10 μ m; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 1% ~ 25%、8 分) によって精製した。標記化合物 (13.5 mg、25.1 μ mol、収率 12.0%) を淡黄色固体として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.20-8.18 (d, 1 H), 7.62-7.60 (d, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.32-7.30 (m, 1 H), 7.08-7.06 (d, 1 H), 6.93-6.89 (t, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.36-6.35 (m, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 3.40-3.37 (t, 2 H), 3.21 (s, 2 H), 3.16-3.13 (m, 2 H), 3.05-3.02

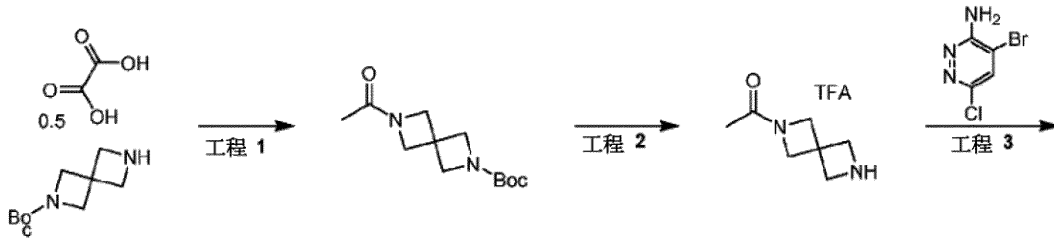
40

50

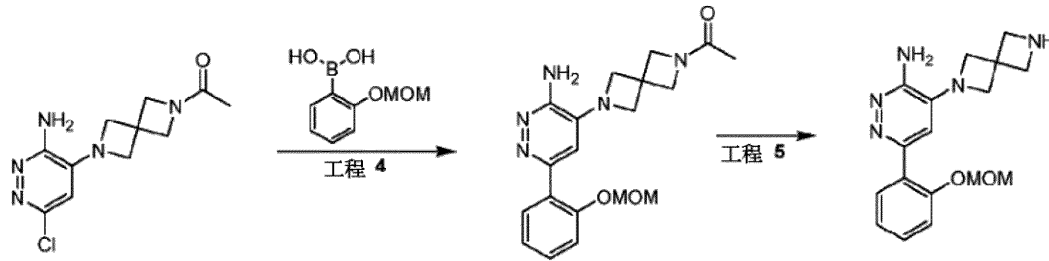
(m, 2 H), 2.86–2.84 (m, 4 H), 1.98–1.94 (t, 2 H), 1.82–1.76 (m, 4 H), 1.75–1.66 (m, 4 H), 1.63–1.52 (m, 4 H). LCMS (ESI): m/z 538.4 (M+H)⁺.

【0718】

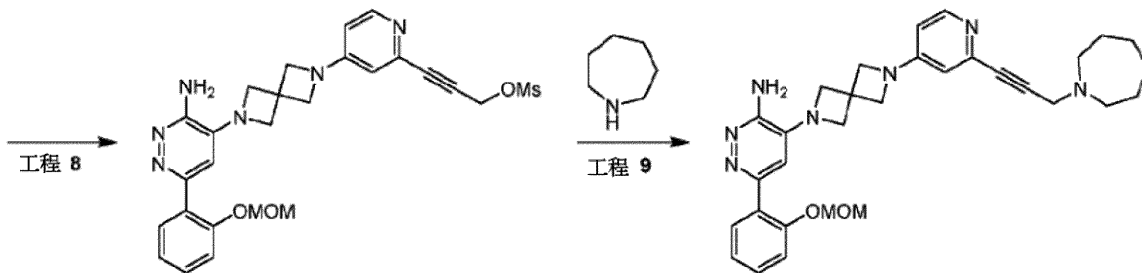
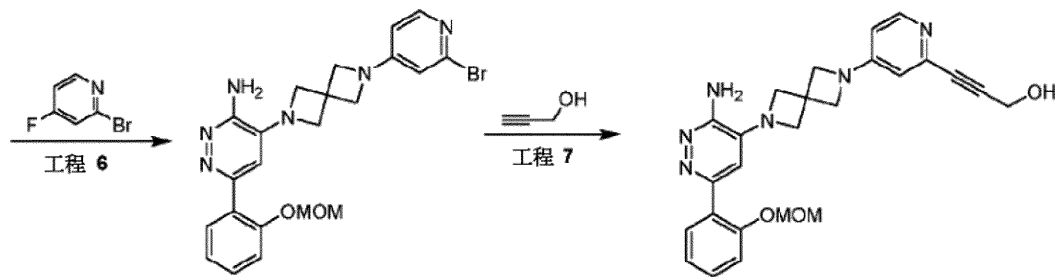
実施例 18 化合物 251



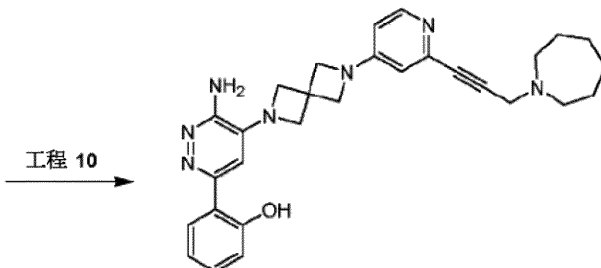
10



20



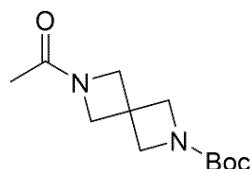
30



40

工程 1: tert-ブチル 6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

50



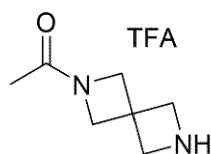
DCM (350 mL) 中の *tert*-ブチル 2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプテン-2-カルボキシレート (53.8 g、22 mmol、0.5 シュウ酸) の溶液に、0 °C で Ac₂O (56.4 g、553 mmol、51.8 mL) 及び NMM (111 g、1.11 mol、121 mL) を加えた。次いで、混合物を 40 °C で 12 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10/1、生成物 R_f = 0.2) は、反応物 1 が完全に消費され、新たなスポットが検出されたことを示した。LCMS (ET43580-132-PIA1、生成物 RT = 0.595 分) は、反応物 1 が完全に消費され、所望の MS を有する新しいピークが検出されたことを示した。反応混合物を攪拌しながら氷水 (250 mL) で洗浄し、次いで、DCM (150 mL × 5) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。フィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール (100/1 ~ 5/1) で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物 (51.0 g、212 mmol、収率 95.8%) を黄色油状物として得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ 4.04–4.21 (m, 8 H), 1.84 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H).

10

20

【0719】

工程 2: 1 – (2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) エタン-1-オン

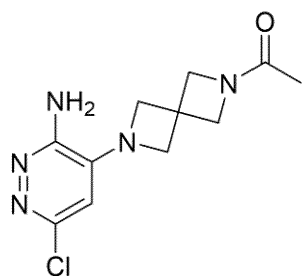


30

DCM (350 mL) 中の *tert*-ブチル 6-アセチル-2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート (70.0 g、291 mmol) の溶液に、TFA (323 g、2.84 mol、210 mL) を加えた。次いで、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を精製せずに次の工程で直接使用する。標記化合物 (74.0 g、粗製、TFA) を黄色油状物として得た。

【0720】

工程 3: 1 – (6-(3-アミノ-6-クロロピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) エタン-1-オン



40

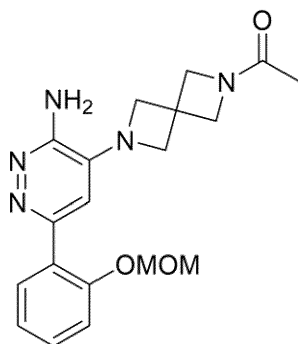
DMSO (222 mL) 中の 1-(2,6-ジアザスピロ [3.3] ヘプタン-2-イル) エタン-1-オン (37.0 g、145 mmol、TFA) の溶液に、CSF (66.3 g、436 mmol、16.1 mL)、DIEA (56.4 g、436 mmol、7

50

6.0 mL) 及び 4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (24.2 g、116 mmol) を 25℃ で添加した。次いで、混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾過ケーキを真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を精製せずに次の工程で直接使用する。標記化合物 (72.0 g、268 mmol、収率 92.3%) を黄色固体として得た。

【0721】

工程 4: 1-(6-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン



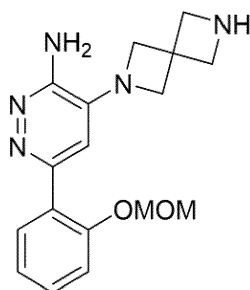
10

ジオキサン (300 mL) 及び H₂O (60.0 g、3.33 mol、60.0 mL) 中の 1-(6-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン (50.0 g、186 mmol) 及び 2-(メトキシメトキシ)フェニル] ボロン酸 (50.9 g、280 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (51.6 g、373 mmol)、続いて Pd(PPh₃)₄ (4.32 g、3.74 mmol) を N₂ 下、25℃ で添加した。次いで、混合物を N₂ で 3 回脱気し、90℃ に加熱し、16 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。生成物を攪拌しながら水 (300 mL) を添加し、次いで、DCM (300 mL × 4、100 mL × 2 回) で抽出した。合わせた有機相をブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。フィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を MTBE (300 mL) を用いて 25℃ で 30 分間トリチュレートした。標記化合物 (48.0 g、129 mmol、収率 69.5%) を黄色固体として得た。

20

【0722】

工程 5: 6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-アミン



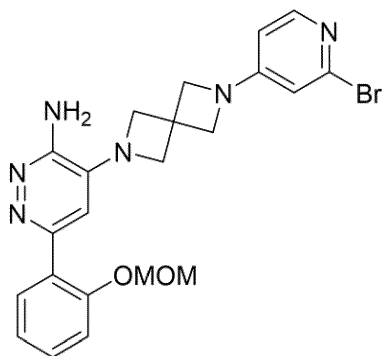
40

MeOH (250 mL) 中の 1-(6-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン (48.0 g、129 mmol) の溶液に、NaOH (4 M、150 mL) を添加した。次いで、混合物を 50℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を 25℃ に冷却し、飽和クエン酸水溶液を添加して pH = 7 にした。粗生成物を逆相 HPLC (0.1% NH₄HCO₃ 条件) によって精製した。標記化合物 (41.0 g、125 mmol、収率 96.3%) を黄色固体として得た。

50

【0723】

工程6：4-(6-(2-ブロモピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン



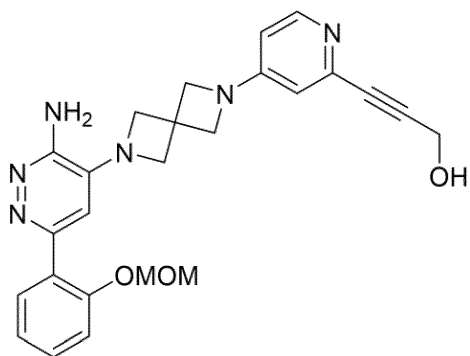
10

DMSO (240 mL) 中の 6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-4-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-アミン (41.0 g、125 mmol) の溶液に、DIEA (48.5 g、375 mmol、65.4 mL)、2-ブロモ-4-フルオロピリジン (24.2 g、137 mmol) を 25℃ で添加し、混合物を 130℃ に加温した。次いで、混合物を 130℃ で 4 時間攪拌した。TLC (石油エーテル/酢酸エチル=0/1、生成物 R_f=0.4) は、反応物質が完全に消費され、新たなスポットが検出されたことを示した。反応混合物を攪拌しながら氷水 (1.00 L) に注ぎ入れ、次いでフィルタにかけ、濾過ケーキを真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を MTBE (250 mL) を用いて 25℃ で 30 分間トリチュレートした。標記化合物 (50.0 g、103 mmol、収率 82.6%) を黄色固体として得た。

20

【0724】

工程7：3-(4-(6-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパー-2-イン-1-オール



30

DMF (300 mL) 中の 4-(6-(2-ブロモピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン (50.0 g、103 mmol) の溶液に、Et₃N (31.4 g、310 mmol、43.1 mL)、CuI (985 mg、5.17 mmol)、PPh₃ (5.43 g、20.6 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5.98 g、5.17 mmol) 及びプロパー-2-イン-1-オール (33.8 g、604 mmol、35.7 mL) を N₂ 下、20℃ で添加し、次いで、混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した。残渣を水 (1.50 L) に注いだ。水相を DCM (800 mL×5、300 mL×3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (300 mL×3) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧中で濃縮した。粗生成物を、ジクロロメタン/メタノール (10

40

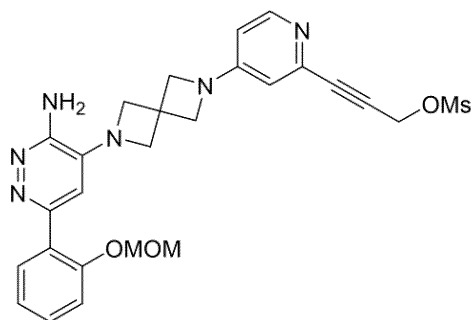
50

0 / 1 ~ 5 / 1) で溶出するシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。標記化合物 (15.0 g、32.3 mmol、収率 31.3%、純度 98.9%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.18 – 7.33 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.16 – 7.18 (m, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.47 (s, 1 H), 6.33 – 6.35 (m, 1 H), 5.65 (s, 2 H), 5.36 – 5.39 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 4.28 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.18 (s, 4 H), 4.09 (s, 4 H), 3.35 (s, 3 H)。

【0725】

10

工程 8: 3-(4-(6-(3-アミノ-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-2-イン-1-イルメタンスルホネート



20

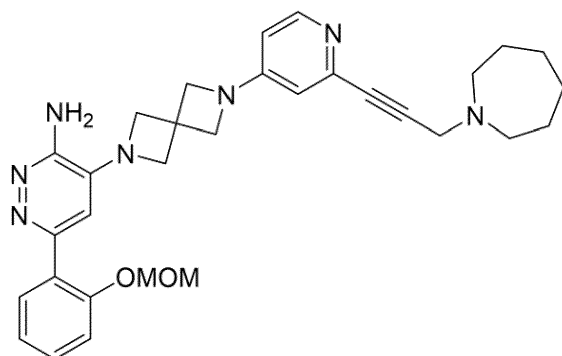
DCM (3.00 mL) 中の 3-[4-[2-[3-アミノ-6-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]ピリダジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ピリジル]プロパン-2-イン-1-オール (200 mg、436 μmol、1.00 当量) の溶液に、TEA (88.2 mg、872 μmol、121 μL、2.00 当量) 及び MsCl (0.143 g、1.25 mmol、96.6 μL、2.86 当量) を 0℃ で添加した。混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン:メタノール = 10 / 1, R_f = 0.21) は、ほとんどの反応体が消費されたことを示し、TLC に従って 1 つの新しい点が検出された。反応混合物を 25℃ で H₂O (20 mL) を添加することによってクエンチし、次いで、フィルタにかけ、濾液を DCM (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を H₂O (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して残渣を得た。標記化合物 (400 mg、745 μmol、収率 56.9%) が褐色固体として得られた。

30

【0726】

工程 9: 4-(6-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパン-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-6-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン-3-アミン

40



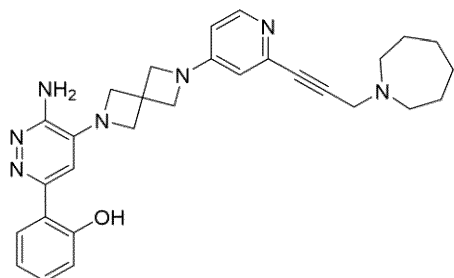
50

MeCN (10.0 mL) 中の 3-[4-[2-[3-アミノ-6-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]ピリダジン-4-イル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ピリジル]プロパー-2-イニルメタンスルホネート (400 mg、745 μ mol、1.00 当量) の溶液に、K₂CO₃ (206 mg、1.49 mmol、2.00 当量) 及びアゼパン (0.48 g、4.84 mmol、545 μ L、6.49 当量) を加えた。混合物を 80℃ で 6 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を濃縮した。標記化合物 (160 mg、粗製) を褐色ゴム状物として得た。

【0727】

工程 10: 2-(6-アミノ-5-(6-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

10



20

MeCN (3.00 mL) 中の 4-[6-[2-[3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イニル]-4-ピリジル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-6-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]ピリダジン-3-アミン (140 mg、259 μ mol、1.00 当量) の溶液に、スカンジウム (3+); トリフルオロメタンスルホネート (127 mg、259 μ mol、1.00 当量) 及び EtOH (956 mg、20.7 mmol、80 当量) を加えた。混合物を MW にて 120℃ で 3 時間攪拌した。いくつかの新しいピークが LC-MS に示され、所望の化合物が検出された。反応混合物をフィルタにかけた。濾液を Pre-HPLC カラムによって精製した: Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μ m; 移動相: [水 (FA) - ACN]; B%: 1%~20%、8 分。標記化合物 (6.00 mg、11.9 μ mol、収率 4.62%、純度 99%) が褐色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.10–8.08 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.73–7.71 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.31–7.29 (t, 1H, J=8.0 Hz), 6.96–6.92 (m, 3H), 6.66–6.65 (d, 1H, J=4.0 Hz), 6.50–6.48 (m, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.31 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.21–3.18 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.74 (m, 4H). LCMS (ESI): m/z 496.1 (M+H)⁺.

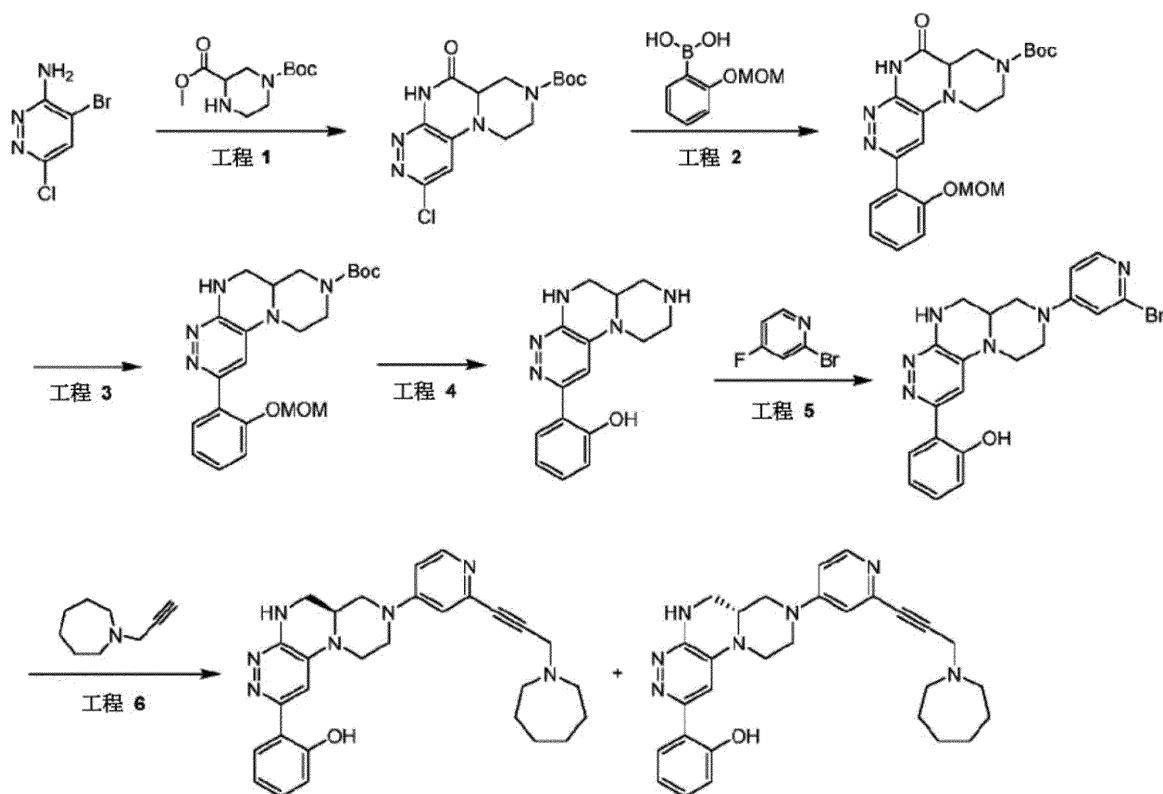
30

【0728】

実施例 19 及び 20 化合物 252 及び 253

40

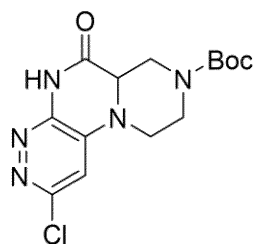
50



10

20

工程 1 : *tert*-ブチル 2-クロロ-6-オキソ-5, 6, 6a, 7, 9, 10ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボキシレート



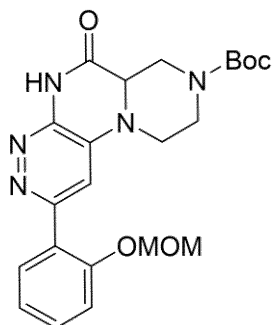
30

ジオキサン (140 mL) 中の 4-ブロモ-6-クロロピリダジン-3-アミン (25.0 g、119 mmol、1.00 当量) 及び 1-(*tert*-ブチル) 3-メチルピペラジン-1, 3-ジカルボキシレート (35.1 g、143 mmol、1.20 当量) の混合物に、*t*-BuOLi (1.00 M、239 mL、2.00 当量)、XPhos (5.72 g、11.9 mmol、0.10 当量)、RuPhosPdG3 (10.0 g、11.9 mmol、0.10 当量) を N_2 下で添加した。混合物を 100°C で 10 時間攪拌した。TLC (酢酸エチル/石油エーテル = 2/1、 R_f = 0.39) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、酢酸エチル/MeOH = 100/1 ~ 0/1) によって精製すると、標記化合物 (12.0 g、35.3 mmol、収率 14.7%) が黄色固体として得られた。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 11.7 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.30 (br d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.06 (d, 1H, J = 3.6, 11.2 Hz), 4.00–3.80 (m, 2H), 3.10–2.80 (m, 3H), 1.50–1.30 (m, 9H) [0729]

40

工程 2 : *tert*-ブチル 2-(2-(メトキシメトキシ)フェニル)-6-オキソ-5, 6, 6a, 7, 9, 10-ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラ 50

ジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボキシレート



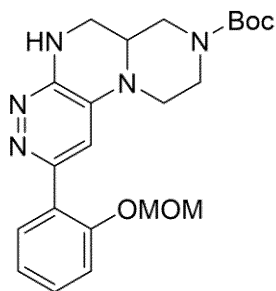
10

ジオキサン (20.0 mL) 及び H_2O (2.00 mL) 中の *tert*-ブチル 2-クロロ-6-オキソ-5, 6, 6a, 7, 9, 10ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボキシレート (5.00 g、14.7 mmol、1.00 当量) 及び (2-(メトキシメトキシ) フェニル) ボロン酸 (3.21 g、17.6 mmol、1.20 当量) の溶液に。次いで、 K_2CO_3 (6.10 g、44.5 mmol、3.00 当量) 及び $RuPhosPdG3$ (1.23 g、1.47 mmol、0.10 当量) を混合物に添加した。反応混合物を $100^\circ C$ で 10 時間攪拌した。TLC (酢酸エチル/石油エーテル = 1/0、 $R_f = 0.48$) は、反応が完了したことを示した。反応混合物に水 (10 mL) を添加した。水相を EtOAc (10.0 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30.0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、EtOAc/MeOH = 80/1 ~ 0/1) によって精製すると、標記化合物 (2.50 g、5.66 mmol、収率 38.4%) が黄色固体として得られた。

20

【0730】

工程 3: *tert*-ブチル 2-(2-(メトキシメトキシ) フェニル)-5, 6, 6a, 7, 9, 10ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボキシレート



30

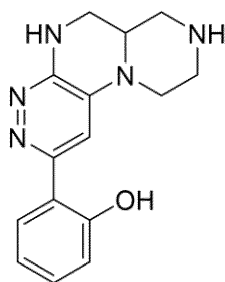
THF (15.0 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(2-(メトキシメトキシ) フェニル)-6-オキソ-5, 6, 6a, 7, 9, 10ヘキサヒドロ-8H-ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-8-カルボキシレート (1.50 g、3.40 mmol、1.00 当量) の溶液に、 $BH_3 \cdot Me_2S$ (10.0 M、1.70 mL、5.00 当量) を $0^\circ C$ で添加した。次いで、混合物を $55^\circ C$ で 10 時間攪拌した。TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10/1、 $R_f = 0.48$) は、反応が完了したことを示した。反応混合物を MeOH (25.0 mL) でクエンチし、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル (10.0 mL) を用いて $20^\circ C$ で 1 時間トリチュレートすると、標記化合物 (1.20 g、粗製) が灰色固体として得られた。

40

【0731】

工程 4: 2-(6, 6a, 7, 8, 9, 10ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-2-イル) フェノール

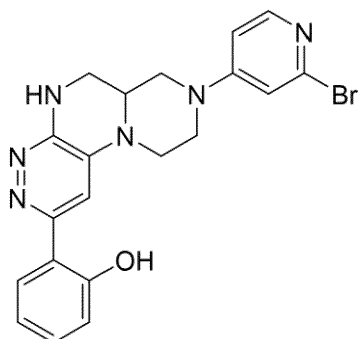
50



10

20

20



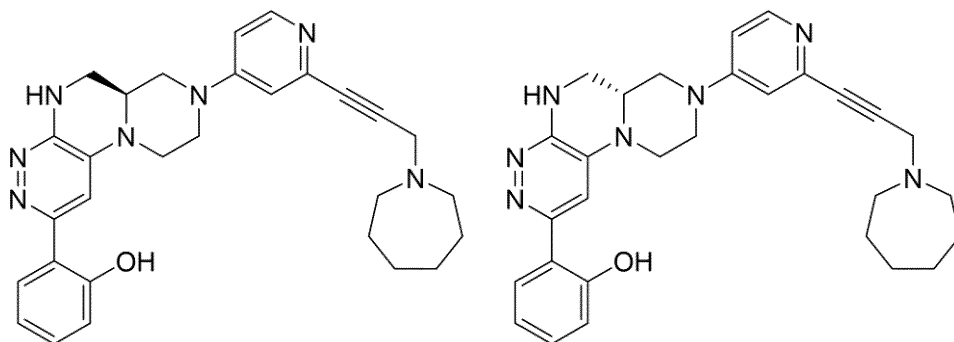
30

40

50

50

ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-2-イル) フェノール及び (R)-2-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル) プロパ-1-イン-1-イル) ピリジン-4-イル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-2-イル) フェノール



10

2-(8-(2-ブロモピリジン-4-イル)-6, 6a, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-5H-ピラジノ [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 3-c] ピリダジン-2-イル) フェノール (20.0 mg、45.5 μ mol、1.00 当量) を含む DMF (2.00 mL) の溶液に、TEA (13.8 mg、136 μ mol、19.0 μ L、3.00 当量)、CuI (433 μ g、2.28 μ mol、0.05 当量)、PPh₃ (2.39 mg、9.11 μ mol、0.20 当量)、Pd(PPh₃)₄ (2.63 mg、2.28 μ mol、0.05 当量) を N₂ 下で添加した。次いで、1-プロパ-2-イニルアゼパン (12.5 mg、91.0 μ mol、2.00 当量) を N₂ 下で混合物に添加した。反応混合物を 80℃ で 10 時間攪拌した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: Phenomenex luna C18 (250 * 70 mm * 15 μ m) ; 移動相: [水 (HCl) - ACN] ; B% : 1% ~ 22%、16 分) によって精製し、標記化合物 (50.0 mg、93.9 μ mol、収率 41.3%、HCl) を黄色固体として得た。エナンチオマー混合物を分取 HPLC (カラム: Chiralpak IH、250 * 30 mm、10 μ m ; 移動相: [0.1% NH₃ H₂O EtOH] ; B% : 55% ~ 55%、20 分) によって分離し、純粋なエナンチオマーを得た。ピーク 1 の化合物 252 : (10.8 mg、21.7 μ mol、収率 54.0%) を灰白色固体として得た。ピーク 2 の化合物 253 : (4.61 mg、9.30 μ mol、収率 23.0%) を灰白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 14.7 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.14 (q, J = 11.6 Hz, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.40-3.19 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 5H), 1.70-1.50 (m, 8H). LCMS (ESI) : m/z 496.2 (M+H)⁺.

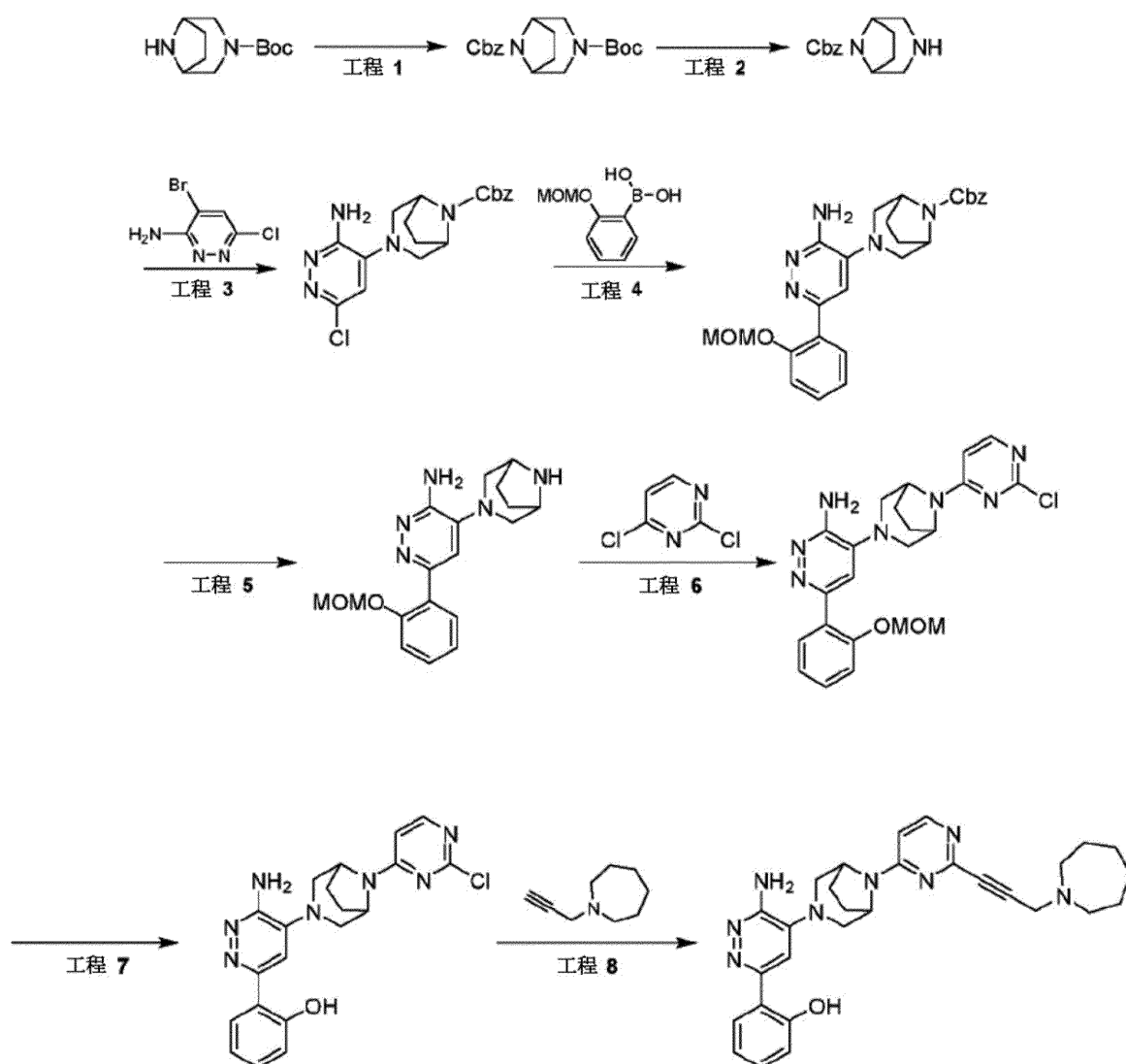
20

30

40

【0734】

実施例 21 化合物 245

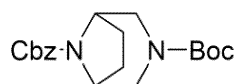


10

20

30

工程 1 : 8-ベンジル 3-(tert-ブチル) 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3, 8-ジカルボキシレート



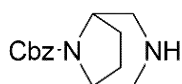
DCM (620 mL)、TEA (179 g、1.77 mol、246 mL、3.00 当量) 及び CbzCl (151 g、883 mmol、126 mL、1.50 当量) 中の tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-カルボキシレート (125 g、589 mmol、1.00 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 25℃ で 3 時間攪拌した。TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 3 : 1) は、新たなスポット (R_f = 0.37) が形成されたことを示した。溶液を水 50.0 mL で洗浄し、EtOAc 150 × 3 mL で抽出し、ブライン 50.0 mL で洗浄し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、標記化合物 (89.0 g、257 mmol、収率 43.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.38–7.34 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.87–3.70 (m, 2H), 3.03 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.88 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

40

50

[0735]

工程 2：ベンジル 3，8－ジアザビシクロ [3．2．1] オクタン－8－カルボキシレート

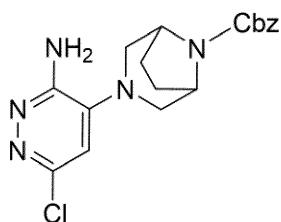


EtOAc (150 mL) 中の 8－ベンジル 3－(tert-ブチル) 3，8－ジアザビシクロ [3．2．1] オクタン－3，8－ジカルボキシレート (89.0 g、257 mmol、1.00 当量) の溶液に、HCl/EtOAc (4 M、321 mL、5.00 当量) を添加した。混合物を 25℃ で 3 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して大部分の溶媒を除去し、フィルタにかけると、標記化合物 (59.0 g、209 mmol、収率 81.2%) が粗製白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39–7.32 (m, 5 H), 5.15 (s, 2 H), 4.44 (s, 2 H), 3.20 (s, 4 H), 2.32–2.27 (m, 2 H), 2.16–2.00 (m, 2 H) .

10

【0736】

工程 3：ベンジル 3－(3－アミノ－6－クロロピリダジン－4－イル)－3，8－ジアザビシクロ [3．2．1] オクタン－8－カルボキシレート



20

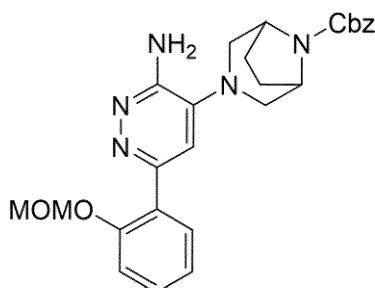
DMSO (410 mL) 中のベンジル 3，8－ジアザビシクロ [3．2．1] オクタン－8－カルボキシレート (59.0 g、209 mmol、1.00 当量)、4－ブロモ－6－クロロ－ピリダジン－3－アミン (45.7 g、219 mmol、1.05 当量)、DIPEA (108 g、835 mmol、145 mL、4.00 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を N₂ 雰囲気下にて 130℃ で 16 時間攪拌した。溶液に水 100 mL を添加し、同じ生成物の別の粗反応混合物と合わせ、EtOAc 150×3 mL で抽出し、次いで、ブライン 20.0 mL で洗浄し、減圧下で濃縮すると、標記化合物 (200 g、粗製) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39–7.27 (m, 5 H), 6.70 (s, 1 H), 5.17 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 3.25 (d, J=9.6 Hz, 2 H), 2.89 (d, J=33.6 Hz, 2 H), 2.08–2.05 (m, 2 H), 1.95–1.91 (m, 2 H) .

30

【0737】

工程 4：ベンジル 3－(3－アミノ－6－(2－(メトキシメトキシ)フェニル)ピリダジン－4－イル)－3，8－ジアザビシクロ [3．2．1] オクタン－8－カルボキシレート

40



50

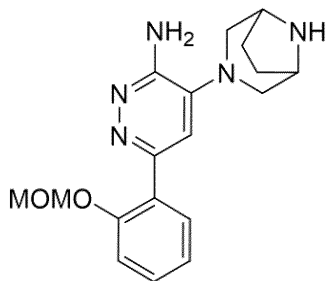
ジオキサン（８００ｍＬ）及びＨ₂Ｏ（１５０ｍＬ）中のベンジル３－（３－アミノ－６－クロロピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（１００ｇ、２６８ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物に、（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ボロン酸（７３．０ｇ、４０１ｍｍｏｌ、１．５０当量）、Pd（PPh₃）₄（３０．９ｇ、２６．８ｍｍｏｌ、０．１００当量）及びK₂CO₃（７３．９ｇ、５３４ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加し、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。溶液に水１００ｍＬを添加し、同じ反応の別の粗反応混合物と合わせた。混合物をEtOAc ２００ｍＬ×３で抽出し、有機物をブライン１００ｍＬで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝０：１）によって精製して、標記化合物（１８２ｇ、合計収率：７１．７％）を黄色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，CDCl₃）：δ ７．６８（d，J＝１．２ Hz，１H），７．６６－７．２５（m，６H），７．１７（d，J＝６．０ Hz，１H），７．１１－７．１０（m，１H），７．０４（s，１H），５．０８（s，２H），５．０６（s，２H），４．９２（s，２H），４．３９（s，２H），３．３２（s，３H），３．１７（d，J＝１０．０ Hz，２H），２．８３（d，J＝４６．８ Hz，２H），１．９２－２．１５（m，４H）。

10

【０７３８】

工程５：４－（３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－３－アミン

20



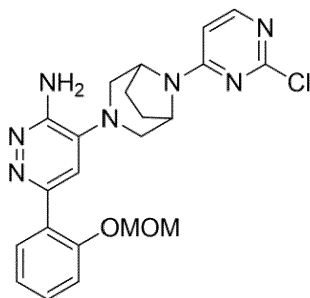
MeOH（１．２７Ｌ）中のベンジル３－（３－アミノ－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－８－カルボキシレート（１８２ｇ、３８３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、N₂雰囲気下でPd（OH）₂/C（５３．８ｇ、３８．３ｍｍｏｌ、純度１０．０％、０．１００当量）を加えた。懸濁液を脱気し、H₂で３回パージした。混合物をH₂下、３５℃で１６時間撹拌した。溶液をフィルタにかけ、濾液を減圧下で濃縮すると、標記化合物（１００ｇ、粗製）が褐色固体として得られた。

30

【０７３９】

工程６：４－（８－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）－６－（２－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－３－アミン

40



EtOH（２ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン（４０．０ｍｇ、２６８．５μm

50

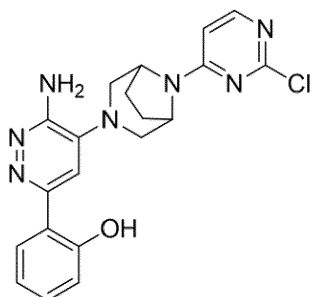
ol、1.0当量)の溶液に、4-(3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-6-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]ピリダジン-3-アミン(100.8mg、295.3 μ mol、1.1当量)及びDIEA(93.53 μ L、537.0 μ mol、2.0当量)を25℃で添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。TLC(DCM/MeOH=10/1、 R_f =0.7)は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO_2 、DCM/MeOH=100/1~10/1)によって精製して、標記化合物(70mg、154.2 μ mol、収率57.4%)を黄色固体として得た。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.08(d, J =6.0 Hz, 1H), 7.58(dd, J =7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.38-7.31(m, 1H), 7.20(s, 1H), 7.16(d, J =8.4 Hz, 1H), 7.07(t, J =7.6 Hz, 1H), 6.82(d, J =6.0 Hz, 1H), 5.76(d, J =6.4 Hz, 2H), 5.16(s, 2H), 4.96-4.45(m, 2H), 3.31-3.28(m, 2H), 3.27(s, 3H), 2.91-2.72(m, 2H), 2.21(m, 2H), 1.96-1.94(m, 2H).

10

【0740】

工程7: 2-(6-アミノ-5-(8-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

20



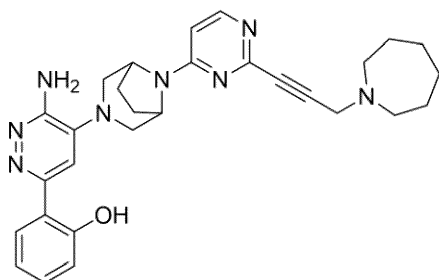
ジオキサン(5mL)中の4-[8-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]-6-[2-(メトキシメトキシ)フェニル]ピリダジン-3-アミン(70.0mg、154.2 μ mol、1.00当量)の溶液に、ジオキサン(5mL)中の4M HCl(0.4mL、1.6mmol、10当量)を加えた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。TLC(DCM/MeOH=10/1、 R_f =0.5)は、反応が完了したことを示した。混合物を真空中で濃縮して、標記化合物(60mg、146.4 μ mol、収率94.9%)を黄色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

30

【0741】

工程8: 2-(6-アミノ-5-(8-(2-(3-(アゼパン-1-イル)プロパー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリダジン-3-イル)フェノール

40



DMF(5mL)中の1-プロパー-2-イニルアゼパン(50.2mg、366.0 μ

50

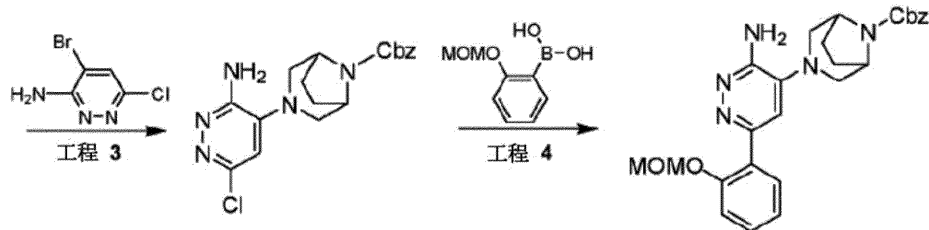
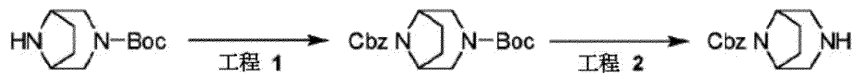
mol、5.00当量)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(ii)ジクロリド(5.1mg、7.3μmol、0.10当量)の溶液に、PPh₃(3.8mg、14.6μmol、0.20当量)、CuI(1.4mg、14.6μmol、0.10当量)、Et₃N(0.03mL、219.6μmol、3.00当量)及び2-[6-アミノ-5-[8-(2-クロロピリミジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール(30.0mg、73.2μmol、1.00当量)を添加した。次いで、反応物を50℃で6時間攪拌した。TLC(DCM/MeOH=10/1、R_f=0.3)は、反応が完了したことを示した。反応混合物をフィルタにかけ、濾液を回収した。残渣を分取HPLC(カラム:Welch Xtimate C18 150×30mm×5μm;移動相:[水(FA)-ACN])によって精製し、標記化合物(9.9mg、18.2μmol、収率24.9%)を黄色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 8.22(s, 1 H), 7.55(d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.29-7.26(m, 2 H), 7.03(d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.88(t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.41(d, J=5.6 Hz, 1 H), 4.90-4.70(m, 4 H), 3.72(s, 2 H), 3.37-3.41(m, 2 H), 3.17-3.00(m, 2 H), 2.95-2.77(m, 4 H), 2.26-2.00(m, 4 H), 1.75-1.63(m, 8 H). LCMS(ESI): m/z 511.1 (M+H)⁺.

10

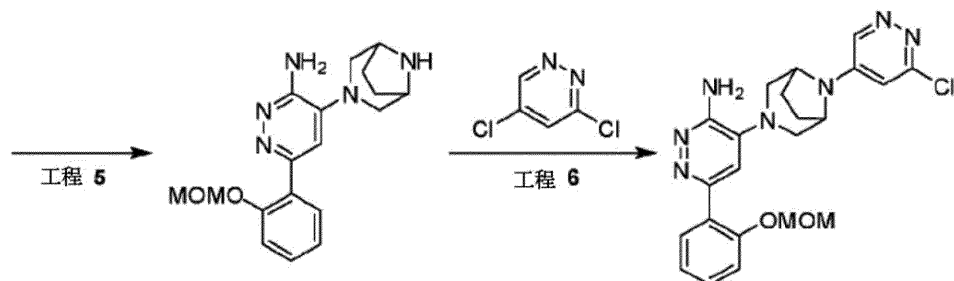
20

【 0 7 4 2 】

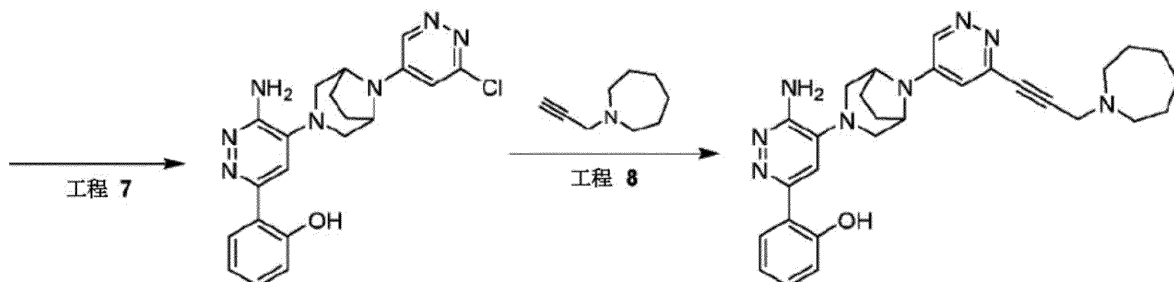
实施例 22 化合物 246



30



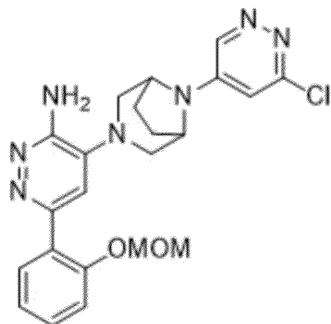
40



50

工程 1～5：実施例 21 と同様の手順

工程 6：4－（8－（6－クロロピリダジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル）－6－（2－（メトキシメトキシ）フェニル）ピリダジン－3－アミン



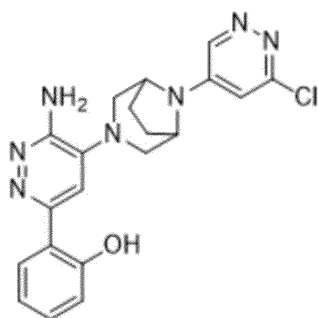
10

エタノール（10 mL）中の 3，5－ジクロロピリダジン（327 mg、2.2 mmol、1.5 当量）、4－（3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル）－6－〔2－（メトキシメトキシ）フェニル〕ピリダジン－3－アミン（500 mg、1.46 mmol、1 当量）及びトリエチルアミン（0.82 mL、5.86 mmol、5 当量）の混合物を脱気し、N₂で3回パージした。次いで、混合物を90℃で5時間撹拌した。TLC（MeOH／DCM＝1／10、R_f＝0.5）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して粗生成物を得、これをカラムクロマトグラフィー（SiO₂、MeOH／DCM＝0～3／100）によって精製すると、標記化合物（350 mg、0.77 mmol、収率52.6%）が黄色固体として得られた。

20

【0743】

工程 7：2－（6－アミノ－5－（8－（6－クロロピリダジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル）ピリダジン－3－イル）フェノール



30

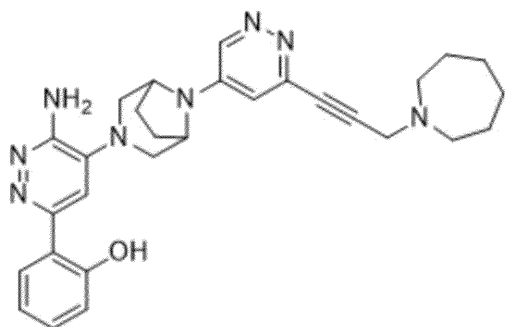
4－〔8－（6－クロロピリダジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル〕6－〔2－（メトキシメトキシ）ピリダジン－3－アミン（250.0 mg、0.55 mmol、1 当量）を、25℃で1，4－ジオキサン（10.0 mL、40 mmol、72.6 当量）中4 M HClに溶解した。反応混合物を25℃で16時間撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製標記化合物（220 mg、0.537 mmol、収率97.5%）を黄色固体として得た。粗生成物を更に精製することなく次の工程で直接使用した。

40

【0744】

工程 8：2－（6－アミノ－5－（8－（6－（3－（アゼパン－1－イル）プロパー1－イン－1－イル）ピリダジン－4－イル）－3，8－ジアザビシクロ〔3．2．1〕オクタン－3－イル）ピリダジン－3－イル）フェノール

50



10

DMF (1.5 mL) 中のトリエチルアミン (0.34 mL、2.44 mmol、1.0 当量)、2-[6-アミノ-5-[8-(6-クロロピリダジン-4-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]ピリダジン-3-イル]フェノール (100.0 mg、0.24 mmol、1 当量)、トリフェニルホスフィン (12.8 mg、0.05 mmol、0.2 当量)、ヨウ化銅 (I) (4.6 mg、0.020 mmol、0.1 当量)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (17.1 mg、0.020 mmol、0.1 当量) 及び 1-プロパー-2-イニルアゼパン (167.4 mg、1.22 mmol、5 当量) の溶液を 80 °C で 16 時間攪拌した。LCMS (5-95 AB / 1.5 分) : $R_t = 0.630$ 分、 $[M+H]^+ 511.1$ 、20.8 % の所望の生成物を示した。残渣を分取 HPLC (カラム : Welch Xtimate C18 (150 × 30 mm × 5 μm) ; 移動相 : [水 (FA) - ACN] ; B % : 3 % ~ 33 %、7 分) によって精製して、標記化合物 (9.3 mg、0.018 mmol、収率 7.2 %) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.90 (s, 1 H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.93-6.80 (m, 2 H), 6.02 (s, 2 H), 4.72 (s, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 3.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 2 H), 2.70-2.66 (m, 4 H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.02-1.93 (m, 2 H), 1.65-1.52 (m, 8 H). LCMS (ESI) : *m/z* 511.1 ($M+H$)⁺.

20

30

【0745】

以下の表 2 は、一般的な合成手順 A 又は B (スキーム 2) 又は C (スキーム 3) に従って調製された追加の化合物を示す。表 2 は、各化合物を調製するために使用される経路のリストを示す。

40

50

【表 2】

化合物番号	一般合成手順
1	A
2	実施例 1 を参照
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	実施例 2 を参照
1 0	A
1 1	A
1 2	A
1 3	A
1 4	A
1 5	A
1 6	A
1 7	A
1 8	A
1 9	実施例 3 を参照
2 0	B
2 1	A
2 2	A
2 3	A
2 4	A
2 5	A
2 6	A
2 7	A
2 8	A
2 9	A
3 0	A
3 1	A
3 2	B
3 3	実施例 4 を参照
3 4	A
3 5	A
3 6	A
3 7	C
3 8	C
3 9	C
4 0	C
4 1	C
4 2	C
4 3	C
4 4	C
4 5	実施例 5 を参照
4 6	C
4 7	C
4 8	C
4 9	C
5 0	C

10

20

30

40

50

化合物番号	一般合成手順
5 1	C
5 2	C
5 3	C
5 4	C
5 5	C
5 6	C
5 7	C
5 8	実施例 6 を参照
5 9	C
6 0	C
6 1	C
6 2	C
6 3	C
6 4	C
6 5	C
6 6	C
6 7	C
6 8	C
6 9	C
7 0	C
7 1	C
7 2	C
7 3	C
7 4	C
7 5	実施例 7 を参照
7 6	C
7 7	C
7 8	C
7 9	C
8 0	C
8 1	C
8 2	C
8 3	C
8 4	C
8 5	C
8 6	C
8 7	C
8 8	C
8 9	C
9 0	C
9 1	C
9 2	C
9 3	C
9 4	C
9 5	C
9 6	C
9 7	C
9 8	C
9 9	C
1 0 0	C

10

20

30

40

50

化合物番号	一般合成手順
1 0 1	C
1 0 2	C
1 0 3	C
1 0 4	C
1 0 5	実施例 8 を参照
1 0 6	C
1 0 7	C
1 0 8	C
1 0 9	C
1 1 0	C
1 1 1	C
1 1 2	C
1 1 3	C
1 1 4	C
1 1 5	C
1 1 6	C
1 1 7	C
1 1 8	C
1 1 9	C
1 2 0	C
1 2 1	C
1 2 2	C
1 2 3	C
1 2 4	C
1 2 5	C
1 2 6	C
1 2 7	C
1 2 8	C
1 2 9	C
1 3 0	C
1 3 1	C
1 3 2	C
1 3 3	C
1 3 4	C
1 3 5	C
1 3 6	実施例 9 を参照
1 3 7	C
1 3 8	C
1 3 9	C
1 4 0	C
1 4 1	C
1 4 2	C
1 4 3	C
1 4 4	C
1 4 5	C
1 4 6	C
1 4 7	C
1 4 8	C
1 4 9	C
1 5 0	C

10

20

30

40

50

化合物番号	一般合成手順
1 5 1	C
1 5 2	C
1 5 3	C
1 5 4	C
1 5 5	C
1 5 6	C
1 5 7	C
1 5 8	C
1 5 9	C
1 6 0	C
1 6 1	C
1 6 2	実施例 1 0 を参照
1 6 3	C
1 6 4	C
1 6 5	C
1 6 6	実施例 1 1 を参照
1 6 7	C
1 6 8	C
1 6 9	C
1 7 0	C
1 7 1	C
1 7 2	C
1 7 3	C
1 7 4	C
1 7 5	C
1 7 6	C
1 7 7	C
1 7 8	C
1 7 9	C
1 8 0	C
1 8 1	C
1 8 2	A
1 8 3	C
1 8 4	C
1 8 5	C
1 8 6	C
1 8 7	C
1 8 8	C
1 8 9	C
1 9 0	C
1 9 1	C
1 9 2	C
1 9 3	C
1 9 4	C
1 9 5	C
1 9 6	C
1 9 7	C
1 9 8	C
1 9 9	C
2 0 0	C

10

20

30

40

50

化合物番号	一般合成手順
2 0 1	C
2 0 2	C
2 0 3	C
2 0 4	C
2 0 5	C
2 0 6	C
2 0 7	C
2 0 8	C
2 0 9	C
2 1 0	C
2 1 1	C
2 1 2	C
2 1 3	C
2 1 4	C
2 1 5	C
2 1 6	C
2 1 7	C
2 1 8	C
2 1 9	C
2 2 0	C
2 2 1	C
2 2 2	A
2 2 3	C
2 2 4	C
2 2 5	C
2 2 6	C
2 2 7	C
2 2 8	C
2 2 9	C
2 3 0	C
2 3 1	C
2 3 2	C
2 3 3	C
2 3 4	C
2 3 5	C
2 3 6	C
2 3 7	C
2 3 8	C
2 3 9	C
2 4 0	C
2 4 1	C
2 4 2	C
2 4 3	C
2 4 4	C
2 4 5	実施例 2 1 を参照
2 4 6	実施例 2 2 を参照
2 4 7	実施例 1 4 を参照
2 4 8	実施例 1 5 を参照
2 4 9	実施例 1 6 を参照
2 5 0	実施例 1 7 を参照

10

20

30

40

化合物番号	一般合成手順
2 5 1	実施例 1 8 を参照
2 5 2	実施例 1 9 を参照
2 5 3	実施例 2 0 を参照

【 0 7 4 6 】

以下の表 3 は、本明細書に開示される化合物の ^1H NMR 及び LCMS 特性評価に関

50

するデータを示す。なお、表 3 において、「化合物番号」は、表 1 で用いたものに対応する。「N/A」は、データが利用できないことを示す。

【表 3】

化合物番号	^1H NMR	LCMS (特に指示しない限り、M+H)
1	N/A	511.4
2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.12 (s, 1H), 8.10 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.95 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=6.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.58 (t, $J=3.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.26 (dd, $J=12.0, 2.3$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.62 (d, $J=6.0$ Hz, 4H), 2.20 (q, $J=6.2, 5.7$ Hz, 2H), 1.97 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 2H), 1.79-1.68 (m, 4H).	482.3
3	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.12 (s, 1H), 8.10 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (ddd, $J=8.4, 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.80 (dd, $J=6.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.43 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.50 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (q, $J=6.1, 5.7$ Hz, 2H), 1.97 (dd, $J=8.3, 4.0$ Hz, 2H).	486.2
4	N/A	473.2
5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.13 (s, 1H), 8.09 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.94 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.89-6.78 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.27 (br d, $J=11.1$ Hz, 2H), 3.01 (br d, $J=11.5$ Hz, 2H), 2.56 (q, $J=6.6$ Hz, 4H), 2.23-2.16 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.0 (t, $J=7.2$ Hz, 6H).	484.3
6	N/A	454.3
7	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.12 (s, 1H), 8.11 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.98 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.89-6.79 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (dd, $J=8.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.78 (dt, $J=11.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J=11.6, 6.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.04-2.94 (m, 3H), 2.80-2.63 (m, 3H), 2.20 (q, $J=6.2, 5.8$ Hz, 2H), 1.97 (dd, $J=8.1, 4.0$ Hz, 2H).	484.3
8	N/A	482.3
9	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49-7.61 (m, 3H), 7.19-7.45 (m, 3H), 6.94-7.16 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.95 (s, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.22 (s, 4H), 2.25 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.02 (s, 2H).	498.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
10	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.81 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 3.30-3.22 (m, 4H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H).	511.3
11	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 3H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.62 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 2.41 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 1.96 (dd, <i>J</i> =8.1, 4.1 Hz, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 4H), 1.36-1.26 (m, 2H).	498.3
12	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.58 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 2H), 2.72 (dt, <i>J</i> =12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H).	512.3
13	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.57 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2H), 3.26 (dd, <i>J</i> =11.8, 2.3 Hz, 2H), 2.98 (dd, <i>J</i> =15.5, 10.7 Hz, 3H), 2.71-2.52 (m, 2H), 2.43 (dd, <i>J</i> =8.2, 6.4 Hz, 2H), 2.18 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.50 (s, 1H), 1.38-1.21 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 1H).	496.4
14	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.11 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 3H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.93 (dd, <i>J</i> =7.5, 5.5 Hz, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.84-1.60 (m, 2H).	468.3
15	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.10 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> =13.4 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.89-6.77 (m, 3H), 5.9 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 2H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 1H).	497.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
16	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.11 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.8Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.6Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.94-6.81 (m, 3H), 6.78 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> =12.8Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.5Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.56-2.51 (m, 1H), 2.19 (t, <i>J</i> =6.6Hz, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 1H), 1.05 (t, <i>J</i> =7.0Hz, 1H).	482.3
17	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.11 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 6.98-6.74 (m, 4H), 5.98 (s, 2H), 4.61-4.45 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> =11.9Hz, 2H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.00-1.94 (m, 4H).	454.3
18	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.95 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =6.8Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.9Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.29-7.21 (m, 0H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.96-6.81 (m, 3H), 6.13 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.17 (t, <i>J</i> =5.2Hz, 4H), 3.04 (d, <i>J</i> =8.0Hz, 6H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H).	546.2
19	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =5.8Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.26 (dd, <i>J</i> =11.9, 2.3Hz, 2H), 3.04-2.91 (m, 4H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.62 (ddd, <i>J</i> =12.5, 9.8, 2.9Hz, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.82 (dq, <i>J</i> =12.4, 3.9Hz, 2H), 1.60-1.46 (m, 2H).	482.3
20	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =5.8Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.7Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.5, 7.1, 1.5Hz, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.71-6.63 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.28 (dd, <i>J</i> =12.0, 2.4Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> =11.5Hz, 2H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.57 (dd, <i>J</i> =8.8, 6.6Hz, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.96 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.0Hz, 2H), 1.64 (p, <i>J</i> =7.4, 6.7Hz, 2H), 1.50 (q, <i>J</i> =7.3Hz, 2H), 1.37-1.27 (m, 4H).	543.4 (M+Na)
21	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =5.9Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.5, 7.2, 1.5Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 6.90-6.77 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.28 (d, <i>J</i> =11.6Hz, 2H), 3.03 (d, <i>J</i> =11.6Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H).	479.3

10

20

30

40

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
22	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> =6.1, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (dt, <i>J</i> =11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.44 (ddd, <i>J</i> =11.8, 9.4, 2.7 Hz, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.88 (tt, <i>J</i> =9.1, 4.0 Hz, 1H), 2.19 (q, <i>J</i> =6.2, 5.7 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.60 (ddt, <i>J</i> =13.9, 9.4, 4.7 Hz, 2H).	483.2
23	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 3H), 6.78 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.85 (q, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.26 (d, <i>J</i> =12.4 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 2H), 2.19 (q, <i>J</i> =6.1, 5.7 Hz, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.31 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H).	442.2
24	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.10 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.93-6.77 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 3.01 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H).	428.2
25	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.02 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =7.7 Hz, 0H), 6.92-6.82 (m, 4H), 6.08 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.28-3.17 (m, 4H), 3.01 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, 2H), 2.27-2.21 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 4H).	468.2
26	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.11 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.90 (t, <i>J</i> =5.5 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> =3.7 Hz, 2H), 3.58 (td, <i>J</i> =6.8, 5.5 Hz, 2H), 3.26 (dd, <i>J</i> =12.0, 2.4 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.55 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.96 (dd, <i>J</i> =8.3, 4.1 Hz, 2H).	443.3
27	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =2.5 Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> =5.2 Hz, 1H), 3.43 (q, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> =10.7 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 4H).	471.2
28	N/A	497.3

10

20

30

40

化合物 番号	¹ H NMR	L CMS (特に指示しない 限り、M+H)
29	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.90-6.81 (m, 3H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.26 (dd, <i>J</i> =11.9, 2.3 Hz, 2H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.97 (dt, <i>J</i> =22.0, 14.1 Hz, 6H), 1.46 (q, <i>J</i> =12.4 Hz, 2H), 1.39-1.23 (m, 2H).	496.3
30	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> =8.3, 4.1 Hz, 2H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.19 (q, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 1.96 (dd, <i>J</i> =8.2, 4.1 Hz, 2H).	442.2
31	N/A	511.4
32	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.94-7.84 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.5, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =5.8, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> =11.4 Hz, 3H), 3.17-3.07 (m, 4H), 3.03 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.97 (dd, <i>J</i> =8.0, 3.9 Hz, 2H), 1.79 (p, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H).	489.3
33	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (ddd, <i>J</i> =8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =5.8, 2.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.36-3.23 (m, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.72 (p, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H).	432.3
34	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.14 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.94-6.80 (m, 3H), 6.77 (dd, <i>J</i> =6.0, 2.5 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.27 (d, <i>J</i> =11.5 Hz, 2H), 3.07-2.96 (m, 3H), 2.91 (ddd, <i>J</i> =10.8, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 2.81 (dt, <i>J</i> =10.8, 7.4 Hz, 1H), 2.59 (dd, <i>J</i> =11.0, 6.3 Hz, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 3H), 1.47 (ddd, <i>J</i> =15.0, 12.8, 6.9 Hz, 1H).	482.3
35	N/A	539.4
36	N/A	456.3
37	N/A	526.2
38	N/A	537.3
39	N/A	536.3
40	N/A	511.3

10

20

30

40

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
41	N/A	540.3
42	N/A	526.3
43	N/A	518.3
44	N/A	538.3
45	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.13 (br s, 1H), 8.09 (d, J=5.88Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.94 (d, J=2.25Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.80 (dd, J=2.38, 6.00Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 4.42 (t, J=5.32Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.27 (br s, 1H), 3.22-3.26 (m, 3H), 3.01 (br d, J=11.51Hz, 2H), 2.86 (br d, J=11.26Hz, 2H), 2.07-2.23 (m, 4H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.67 (br d, J=11.01Hz, 2H), 1.26-1.37 (m, 1H), 1.08-1.19 (m, 2H)	526.4
46	N/A	512.3
47	N/A	525.3
48	N/A	526.3
49	N/A	538.3
50	N/A	512.3
51	N/A	560.3
52	N/A	498.3
53	N/A	534.3
54	N/A	523.3
55	N/A	526.3
56	N/A	531.3
57	N/A	512.2
58	¹ NMR (400MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.49 (br s, 1H), 8.11 (br d, J=6.1Hz, 1H), 7.75 (br d, J=7.8Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (br t, J=7.5Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98-6.83 (m, 3H), 4.70-4.57 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.41 (br d, J=11.2Hz, 2H), 3.19-3.04 (m, 6H), 2.37-2.07 (m, 4H), 1.85 (br s, 4H), 1.80-1.62 (m, 4H)	510.2
59	N/A	526.3
60	N/A	536.3
61	N/A	510.3
62	N/A	512.3
63	N/A	522.2
64	N/A	526.3
65	N/A	512.3
66	N/A	538.4
67	N/A	537.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	^1H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
68	N/A	494.3
69	N/A	524.3
70	N/A	512.3
71	N/A	512.3
72	N/A	534.3
73	N/A	524.3
74	N/A	510.3
75	^1NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, $J=5.77\text{Hz}$, 1H), 7.88–7.94 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18–7.26 (m, 1H), 6.94 (d, $J=2.26\text{Hz}$, 1H), 6.77–6.90 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.50–3.59 (m, 2H), 3.27 (br s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.00 (br d, $J=11.54\text{Hz}$, 2H), 2.80 (t, $J=7.28\text{Hz}$, 1H), 2.57–2.68 (m, 2H), 2.12–2.24 (m, 4H), 1.90–2.01 (m, 3H), 1.23–1.33 (m, 1H), 0.99 (d, $J=6.53\text{Hz}$, 3H)	496.3
76	N/A	524.3
77	N/A	538.3
78	N/A	538.4
79	N/A	526.3
80	N/A	567.3
81	N/A	524.3
82	N/A	538.3
83	N/A	554.3
84	N/A	544.3
85	N/A	569.4
86	N/A	494.3
87	N/A	494.3
88	N/A	538.3
89	^1NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.13 (br s, 1H), 8.10 (d, $J=6.02\text{Hz}$, 1H), 7.89–7.95 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 6.97 (d, $J=2.01\text{Hz}$, 1H), 6.79–6.88 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.58 (br s, 2H), 3.73–3.85 (m, 2H), 3.47–3.63 (m, 3H), 3.27 (br d, $J=11.80\text{Hz}$, 3H), 3.12 (dd, $J=3.26, 10.04\text{Hz}$, 1H), 3.01 (br d, $J=12.30\text{Hz}$, 2H), 2.82 (br d, $J=11.54\text{Hz}$, 1H), 2.60 (d, $J=4.77\text{Hz}$, 4H), 2.20 (br d, $J=7.28\text{Hz}$, 2H), 1.93–2.01 (m, 2H)	555.3
90	N/A	538.4
91	N/A	508.3
92	N/A	538.4
93	N/A	522.4
94	N/A	522.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
95	N/A	518.3
96	N/A	553.4
97	N/A	526.3
98	N/A	524.3
99	N/A	522.4
100	N/A	538.3
101	N/A	538.4
102	N/A	522.4
103	N/A	538.4
104	N/A	524.4
105	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.07 (br s, 1H), 8.10 (d, J=6.02Hz, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J=2.26Hz, 1H), 6.76-6.90 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 5.68 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 3.49-3.63 (m, 2H), 3.28 (br s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 2.93-3.05 (m, 3H), 2.72-2.77 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.19 (br d, J=7.28Hz, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.24-1.32 (m, 1H), 0.84 (t, J=4.39Hz, 1H), 0.69 (dd, J=4.52, 8.78Hz, 1H)	510.3
106	N/A	522.4
107	N/A	533.3
108	N/A	537.4
109	N/A	524.3
110	N/A	538.4
111	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.13 (br s, 1H), 8.09 (d, J=6.02Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.78Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.94 (d, J=2.01Hz, 1H), 6.82-6.89 (m, 2H), 6.79 (dd, J=2.38, 5.90Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.69-3.87 (m, 6H), 3.27 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.00 (br d, J=11.54Hz, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.19 (br d, J=7.03Hz, 2H), 1.91-2.04 (m, 4H), 1.41-1.59 (m, 3H)	538.2
112	N/A	534.2
113	N/A	524.3
114	N/A	530.3
115	N/A	508.3
116	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.11 (br s, 1H), 8.09 (d, J=6.02Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.78Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.93 (d, J=2.26Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.57 (d, J=8.78Hz, 4H), 3.26 (br d, J=11.04Hz, 2H), 3.01 (br d, J=11.54Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.20 (br d, J=7.28Hz, 2H), 1.81-2.03 (m, 3H), 1.58 (br s, 2H), 1.37-1.46 (m, 2H)	524.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
117	N/A	524.3
118	N/A	524.3
119	N/A	526.4
120	N/A	521.3
121	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.18 (br s, 1H), 8.09 (d, J=5.77Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.78Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 1H), 6.94 (d, J=2.26Hz, 1H), 6.77-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.51 (br t, J=4.52Hz, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.27 (br s, 1H), 3.25 (br s, 1H), 3.01 (br d, J=11.54Hz, 2H), 2.19 (br d, J=7.03Hz, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H), 1.54-1.77 (m, 4H), 1.25-1.37 (m, 4H)	538.4
122	N/A	539.4
123	N/A	520.2
124	N/A	524.3
125	N/A	522.4
126	N/A	524.4
127	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.11 (br s, 1H), 8.09 (d, J=5.60Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.80Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.94 (d, J=2.26Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.15-3.28 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.03Hz, 2H), 2.19 (br d, J=7.03Hz, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.65 (t, J=7.03Hz, 2H), 1.46-1.61 (m, 10H)	536.4
128	N/A	512.4
129	N/A	522.4
130	N/A	524.3
131	N/A	514.3
132	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.21 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.77Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.78Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J=2.26Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.82 (d, J=7.53Hz, 1H), 3.53-3.64 (m, 3H), 3.52 (br d, J=1.76Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.00 (br d, J=11.54Hz, 2H), 2.80 (dd, J=1.38, 9.91Hz, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.19 (br d, J=7.28Hz, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 1.84 (br d, J=9.79Hz, 1H), 1.58 (br d, J=9.79Hz, 1H)	510.3
133	N/A	500.3
134	N/A	526.3
135	N/A	496.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
136	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.04 (br s, 1H), 8.10 (d, J=5.88Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.25Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.25Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.88Hz, 1H), 6.77-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.26 (br d, J=11.2Hz, 2H), 3.01 (br d, J=11.51Hz, 2H), 2.53 (m, 4H), 2.20 (br d, J=7.13Hz, 2H), 1.86-2.07 (m, 2H), 1.22-1.51 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)	522.4
137	N/A	524.4
138	N/A	510.4
139	N/A	521.3
140	N/A	538.3
141	N/A	508.3
142	N/A	584.3
143	N/A	544.3
144	N/A	556.3
145	N/A	538.3
146	N/A	523.3
147	N/A	553.4
148	N/A	551.3
149	N/A	520.3
150	N/A	508.4
151	N/A	530.3
152	N/A	507.3
153	N/A	522.3
154	N/A	524.4
155	N/A	522.4
156	N/A	537.4
157	N/A	538.3
158	N/A	532.4
159	N/A	538.3
160	N/A	540.4
161	N/A	510.3
162	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.12 (br s, 1H), 8.10 (d, J=5.88Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.88Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 6.95 (d, J=2.13Hz, 1H), 6.78-6.89 (m, 3H), 5.99 (s, 2H), 4.57 (br s, 2H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.26 (br d, J=11.2Hz, 2H), 3.01 (br d, J=11.51Hz, 2H), 2.92 (dd, J=3.25, 7.63Hz, 1H), 2.69-2.78 (m, 1H), 2.20 (br d, J=7.13Hz, 2H), 1.91-2.07 (m, 4H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 2H), 1.36-1.49 (m, 1H), 1.13-1.25 (m, 1H)	508.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	^1H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
163	N/A	539.4
164	N/A	523.3
165	N/A	537.4
166	^1NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.06 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.73 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=6.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.36 (br d, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 4H), 1.50-1.49 (m, 2H)	496.2
167		524.4
168		484.3
169		512.4
170		512.5
171		516.3
172		482.4
173		500.4
174		498.4
175		538.3
176		526.2
177		604.2
178		524.2
179		574.5
180		496.5
181		546.4
182	^1NMR (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=2.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 3.89 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.46 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.16 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 3.05 (br s, 2H), 2.17-2.36 (m, 5H), 1.95 (br s, 5H), 1.85 (br s, 1H), 1.55 (br s, 1H)	510.3
183		630.2
184		482.3
185		524.2
186	^1NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.07 (s, 1H), 8.11 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.1, 1.6$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 6.97 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.92-6.77 (m, 3H), 5.98 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.54-3.37 (m, 3H), 3.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 3.25 (s, 7H), 3.21-3.06 (m, 1H), 3.02 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H)	512.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ HNMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
187		496.3
188		553.2
189		546.3
190	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.10 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.93 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.79 (dd, J=6.0, 2.5Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.26 (d, J=11.8Hz, 2H), 3.01 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.39 (ddt, J=14.3, 7.0, 3.7Hz, 1H), 0.99-0.87 (m, 4H).	540.3
191		526.3
192		524.3
193		528.3
194		528.2
195		538.3
196		540.5
197		554.3
198		538.3
199		564.3
200	¹ NMR (400MHz, Me t h a n o l - <i>d</i> ₄) δ 8.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.23 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.82 (d, J=4.0Hz), 4.59 (br s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (d, J=10.4Hz, 2H), 3.09 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.90-2.78 (m, 4H), 2.28-2.24 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.86-1.63 (m, 5H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 2H), 0.95 (d, J=6.4Hz, 3H).	524.4
201		524.3
202	¹ HNMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.04 (s, 1H), 8.05 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.1, 1.6Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 6.93-6.80 (m, 3H), 6.77 (dd, J=6.0, 2.4Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.24 (d, J=11.9Hz, 2H), 2.98 (d, J=11.6Hz, 2H), 2.88 (dd, J=6.6, 3.6Hz, 4H), 2.67 (t, J=4.4Hz, 4H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.95 (d, J=8.0, 3.9Hz, 2H).	558.5
203		548.3
204		588.3

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
205	¹ NMR (400MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.06 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, J=4.0 Hz), 4.62-4.46 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.36 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.09 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.73 (t, J=5.2 Hz, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 4H), 1.52-1.45 (m, 2H), 0.94 (s, 6H).	538.3
206		585.3
207		570.3
208		572.3
209		578.2
210		570.3
211		554.3
212		560.4
213		554.3
214		540.3
215		540.4
216		540.4
217		538.3
218		536.3
219		540.3
220		534.2
221		522.2
222	¹ NMR (400MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.11 (br s, 1H), 7.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97-6.80 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 4H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.93 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.30 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.91 (br s, 5H), 1.74 (br s, 5H)	524.3
223		504.4
224		512.4
225		526.4
226	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.07 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.89-6.78 (m, 5H), 5.98 (s, 2H), 4.79 (p, J=5.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.76 (td, J=6.1, 1.9 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.30-3.21 (m, 4H), 3.01 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.20 (q, J=6.1, 5.6 Hz, 2H), 1.97 (dd, J=8.1, 3.6 Hz, 2H)	560.4

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
227	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.05 (br s, 1H), 8.13 (d, J=6.0, 1H), 7.90 (dd, J=1.1, 8.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (t, J=6.8Hz, 1H), 7.05-7.16 (m, 1H), 6.80-6.93 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 4.63 (br s, 2H), 3.98-4.21 (m, 2H), 3.58 (dd, J=1.9, 7.2Hz, 3H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.91-3.05 (m, 4H), 2.17-2.24 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 2H)	546.3
228		586.4
229		553.5
230		536.5
231		546.4
232	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.05 (br s, 1H), 8.15 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.89 (dd, J=1.2, 7.9Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.78-6.99 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.35-3.38 (m, 3H), 3.20 (br s, 2H), 3.02 (d, J=11.5Hz, 2H), 2.23 (br d, J=7.3Hz, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H)	536.3
233		494.4
234		544.4
235		508.4
236		601.5
237		569.4
238		526.4
239	¹ NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 14.13 (br s, 1H), 8.12 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.90 (dd, J=1.3, 8.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.18-7.27 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80-6.92 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.59-4.32 (m, 3H), 3.27 (d, J=11.5Hz, 3H), 3.15 (br s, 1H), 3.00 (d, J=11.8Hz, 3H), 2.21 (br d, J=7.3Hz, 2H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.71-1.92 (m, 3H), 1.47-1.59 (m, 1H), 1.39 (br s, 1H), 1.06-1.15 (m, 3H), 0.88 (d, J=6.8Hz, 3H)	554.5
240		540.4
241		558.4
242		526.4
243		542.4
244		540.4
245	¹ NMR (400MHz, CDCl ₃): δ 8.22 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.41 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.90-4.70 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.26-2.00 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 8H)	511.1

10

20

30

40

50

化合物 番号	¹ H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
246	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.90 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.93-6.80 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 2H), 2.70-2.66 (m, 4H), 2.23 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 8H)	511.1
247	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 5.06-4.60 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.27-3.26 (m, 2H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 8H)	511.1
248	¹ NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 3H), 6.75-6.69 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 3.44 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 3.30-3.29 (m, 4H), 3.11 (d, <i>J</i> =1.6 Hz, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 4H), 1.76-1.75 (m, 4H)	512.1
249	¹ NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.48-8.41 (m, 1H) 8.10-8.05 (m, 1H) 7.83-7.78 (m, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.30-7.25 (m, 1H) 7.09-7.06 (m, 1H) 6.96 (s, 2H) 6.92-6.88 (m, 1H) 3.93 (s, 2H) 3.58-3.50 (m, 4H) 3.24-3.18 (m, 4H) 3.15-3.09 (m, 4H) 1.90-1.81 (m, 8H) 1.79-1.70 (m, 8H). LCMS (ESI)	552.2
250	¹ NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 8.20-8.18 (d, 1H), 7.62-7.60 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.08-7.06 (d, 1H), 6.93-6.89 (t, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.36-6.35 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.40-3.37 (t, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.86-2.84 (m, 4H), 1.98-1.94 (t, 2H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 4H)	538.4
251	¹ NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.10-8.08 (d, 1H, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.73-7.71 (d, 1H, <i>J</i> =8.0 Hz), 7.31-7.29 (t, 1H, <i>J</i> =8.0 Hz), 6.96-6.92 (m, 3H), 6.66-6.65 (d, 1H, <i>J</i> =4.0 Hz), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.31 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 1.74 (m, 4H)	496.1
252	¹ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 14.7 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> =3.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 4.14 (q, <i>J</i> =11.6 Hz, 3H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.40-3.19 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 5H), 1.70-1.50 (m, 8H)	496.2

10

20

30

40

50

化合物 番号	^1H NMR	LCMS (特に指示しない 限り、M+H)
253	^1NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.7 (s, 1H), 8.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 6.88–6.86 (m, 2H), 4.14 (q, $J=11.6\text{Hz}$, 3H), 3.63–3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.40–3.19 (m, 2H), 3.10–3.04 (m, 2H), 2.69–2.60 (m, 5H), 1.70–1.50 (m, 8H)	496.2

10

【0747】

生物学的アッセイ

実施例 B-1: BRM分解物のためのHiBITナノルシフェラーゼ相補性スクリーニング

BRM分解を評価するために、Promegaで開発されたHiBITナノルシフェラーゼ相補戦略を使用して、化合物をBRMレベルの効果についてスクリーニングした。完結には、CRISPR/CAS9によって遺伝子改変されたHELA細胞株を使用して、BRMの3'末端におけるHiBIT配列を融合した(BRM-HiBIT K1 HeLa)。次いで、Nano-Glo HiBIT溶解検出試薬(Promega)を使用してBRMタンパク質レベルを検出した。

20

【0748】

スクリーニングした化合物を、Echoディスペンサー(Labcyte)を使用して、25nL DMSO中10 μM 及び1 μM で白色384ウェルプレートに蒔いた。BRM-HiBIT K1 HeLa細胞を、DMEM増殖培地(10%FBS、1%Glutamax (GIBCOカタログ番号31053-028)、1 $\times$ ペニシリン-ストレプトマイシン(ROCHE、カタログ番号1107444001)、4.5g/LD-グルコースを含有し、フェノールレッドを含有しない)中25 μL で5000細胞/ウェルで化合物プレートに播種した。化合物と37 $^{\circ}\text{C}$ で18時間インキュベートした後、5 μL のCell Titer-Fluor試薬(Promega)の添加によって細胞生存率を評価した。オービタルシェーカーで30秒間混合し、37 $^{\circ}\text{C}$ で30分間インキュベートした後、INFINITE F 500(Tecan)(380~400nmの励起、505nmの発光)で蛍光を測定した。次に、BRM HiBITレベルを評価するために、溶解緩衝液1mL当たり1:50のNano-Glo HiBIT溶解基質及び1:100のLgBITタンパク質を含有する30 μL のNano-Glo HiBIT溶解検出試薬(Promega)を添加した。オービタルシェーカー上で350rpmで10分間振盪した後、INFINITE F 500(Tecan)で発光を測定した。化合物の効果の評価するために、DMSOのみで処理したウェルの平均を0%に設定し、細胞を含まないウェルの平均を-100%に設定して発光シグナルを正規化した。本明細書に開示される化合物のデータを以下の表4に示す。なお、表4において、「化合物番号」は、表1で用いたものに対応する。

30

40

【表 4】

化合物番号	H i B i T 活性中央値 1 μ M	H i B i T 活性中央値 10 μ M
1	− 8 7 . 0 1 2 2	− 8 1 . 2 9 1 4
2	− 7 3 . 6 0 4 8	− 2 8 . 0 8 9 8
3	− 6 8 . 4 2 6 2	− 3 9 . 6 1 7 2
4	− 6 5 . 5 4 3 6	− 5 1 . 5 9 6 8
5	− 6 3 . 6 3 8 5	− 3 1 . 0 5 9 7
6	− 6 1 . 1 4 5 8	− 6 7 . 7 9 1 2
7	− 5 6 . 5 5 6 9	− 2 5 . 5 8 6 4
8	− 5 1 . 6 7 9 4	− 2 3 . 8 4 1 5
9	− 5 0 . 6 5 5 3	− 3 3 . 5 2 5 1
10	− 5 0 . 5 5 4	− 5 6 . 7 5 5 6
11	− 4 6 . 2 5 0 3	− 5 3 . 1 4 2 3
12	− 4 5 . 7 9 3 2	− 3 4 . 0 6 0 4
13	− 4 4 . 9 8 6 4	− 3 2 . 1 8 6 5
14	− 4 2 . 9 2 6 9	− 5 0 . 5 5 0 1
15	− 4 1 . 5 3 1 3	− 5 5 . 0 0 8 3
16	− 3 8 . 7 0 7 4	− 2 9 . 4 2 5 8
17	− 3 7 . 0 8 6 4	− 5 1 . 9 8 9 0
18	− 3 7 . 0 8 0 7	− 5 6 . 4 0 4 3
19	− 3 6 . 9 9 4 3	− 5 6 . 3 3 4 2
20	− 3 3 . 3 4 0 3	− 8 . 9 0 9 5 7
21	− 3 2 . 7 2 9 7	− 4 2 . 1 8 1 3
22	− 3 0 . 6 7 0 1	− 3 3 . 6 3 7 3
23	− 2 9 . 3 8 1 8	− 5 8 . 9 2 1 3
24	− 2 7 . 1 1 3 7	− 4 3 . 5 1 7 4
25	− 2 6 . 7 3 4 4	− 5 5 . 1 9 7 5
26	− 2 5 . 9 3 4 8	− 2 8 . 4 2 0 2
27	− 2 3 . 7 7 3 4	− 2 8 . 4 8 1 9
28	− 2 3 . 3 1 5 6	− 4 4 . 9 0 2 6
29	− 2 2 . 4 8 5 9	− 3 3 . 4 0 8 5
30	− 1 8 . 8 1 5 5	− 4 7 . 5 5 4 9
31	− 1 6 . 7 7 9 9	− 4 7 . 9 9 0 0
32	− 1 6 . 4 6 2 3	− 3 0 . 3 7 3 2
33	− 1 4 . 8 9 9 6	− 5 5 . 0 1 3 2
34	− 7 . 2 1 6 7 4	− 2 9 . 4 3 5 5

【0749】

実施例 B-2 : BRM 及び BRG1 分解物の免疫蛍光アッセイ

SW1573 細胞を 384 ウェルプレートに 3000 細胞／ウェルで播種した。翌日、エコーディスペンサーを使用して化合物を添加した。化合物との 20 時間のインキュベーション後、細胞を 4 %ホルムアルデヒドで固定し、次いで 0.2 % Triton X-100 で透過処理し、10 % FCS でブロックした。固定し、透過処理した細胞を、BRM 一次抗体 (Cell signaling カタログ番号 11966) 又は BRG1 一次抗体 (Abcam、ab110641) のいずれかで 4℃で一晩処理した。最後に、細胞を蛍光標識二次抗体で 1 時間処理し (Donkey anti-Rabbit IgG AF488、Life Technologies、A21206)、Hoechst 核染色剤 (#H 3569) を 30 分間添加した。各工程の間及び Opera Phenix 顕微鏡 (Perkin Elmer) で画像化する前に、細胞を PBS で洗浄した。Harmony ソフトウェア (Perkin Elmer) を使用して、各ウェルの細胞あた

りのBRM又はBRGシグナル伝達の平均核シグナル伝達強度を定量した。既知の分解物対照に対して正規化したデータを用いて、平均核シグナル強度の濃度依存性応答から用量応答を決定した。D_{max}の計算を可能にするために、用量応答曲線を浮動最大値に適合させた。

【0750】

本明細書に開示される化合物のデータを以下の表5に示す。なお、表5において、「化合物番号」は、表1で用いたものに対応する。表5において、BRM及びBRG1 IF分解について、IC₅₀ (μM) : Aは<0.010 μM、Bは0.010~0.10 μM、Cは>0.10 μMを示し、BRM及びBRG1 IF分解について、S_{inf}% Dは0~-30%を示し、Eは-30%~-70%を示し、Fは-71%~-120%を示し、NDは値が決定されなかったことを示す。

10

20

30

40

50

【表 5】

化合物番号	BRM I F分解 I C ₅₀ (μM)	BRM I F分解 S _{inf} (%)	BRG 1 I F分解 I C ₅₀ (μM)	BRG 1 I F分解 S _{inf} (%)
1	B	F	C	F
2	A	E	A	E
3	B	E	B	E
4	B	E	B	D
5	A	E	A	E
6	B	E	C	D
7	A	E	C	N D
8	B	E	C	N D
9	B	E	A	D
1 0	B	E	C	N D
1 1	B	F	B	E
1 2	B	E	B	D
1 3	B	E	B	D
1 4	A	E	B	D
1 5	C	E	C	D
1 6	B	E	B	D
1 7	B	E	B	D
1 8	C	E	C	N D
1 9	B	E	C	E
2 0	B	F	B	F
2 1	C	N D	B	D
2 2	C	N D	C	D
2 3	A	E	B	E
2 4	B	E	C	N D
2 5	C	E	C	N D
2 6	C	N D	C	N D
2 7	C	D	C	N D
2 8	C	E	C	N D
2 9	C	N D	C	N D
3 0	C	E	C	D
3 1	C	N D	C	N D
3 2	B	E	B	D
3 3	C	E	C	E
3 4	C	N D	N D	N D
3 5	C	E	C	N D
3 6	B	E	B	E
3 7	B	E	A	E
3 8	B	E	C	N D
3 9	A	F	A	E
4 0	C	E	C	N D
4 1	B	E	B	E
4 2	B	E	B	E
4 3	B	E	A	D
4 4	A	E	B	E
4 5	B	E	B	E
4 6	A	E	B	E
4 7	C	E	C	D
4 8	B	E	B	D
4 9	A	F	A	E
5 0	B	E	C	E
5 1	C	E	C	E
5 2	B	E	B	E
5 3	B	E	B	D
5 4	C	F	C	E
5 5	B	E	B	E
5 6	B	E	C	D

10

20

30

40

50

化合物番号	BRM I F分解 I C ₅₀ (μ M)	BRM I F分解 S _{inf} (%)	BRG 1 I F分解 I C ₅₀ (μ M)	BRG 1 I F分解 S _{inf} (%)
5 7	B	E	C	N D
5 8	A	F	A	E
5 9	B	E	A	D
6 0	A	E	A	E
6 1	A	E	A	E
6 2	A	E	A	E
6 3	A	F	A	E
6 4	B	E	B	D
6 5	A	E	B	D
6 6	A	F	B	E
6 7	B	E	A	D
6 8	A	F	A	E
6 9	A	F	A	E
7 0	A	E	A	E
7 1	B	E	A	E
7 2	B	E	C	N D
7 3	C	E	C	N D
7 4	B	E	C	N D
7 5	A	E	A	E
7 6	A	E	A	D
7 7	B	E	C	N D
7 8	A	E	C	N D
7 9	B	E	C	N D
8 0	B	E	A	D
8 1	A	E	A	E
8 2	A	E	A	E
8 3	C	E	B	E
8 4	A	E	C	N D
8 5	C	E	C	N D
8 6	A	E	A	E
8 7	A	E	A	E
8 8	A	E	A	D
8 9	B	E	C	N D
9 0	B	E	B	D
9 1	A	E	A	E
9 2	A	F	A	E
9 3	A	E	C	N D
9 4	A	E	A	E
9 5	A	E	A	E
9 6	C	E	B	D
9 7	A	F	A	E
9 8	B	E	C	N D
9 9	A	E	A	E
1 0 0	A	E	A	E
1 0 1	B	E	C	N D
1 0 2	A	E	A	E
1 0 3	A	E	C	E
1 0 4	A	E	A	D
1 0 5	B	E	B	D
1 0 6	A	E	A	E
1 0 7	B	E	B	D
1 0 8	C	E	C	N D
1 0 9	A	E	A	E
1 1 0	A	E	C	N D
1 1 1	A	E	A	D
1 1 2	A	E	B	D

10

20

30

40

50

化合物番号	BRM I F分解 I C ₅₀ (μ M)	BRM I F分解 S _{inf} (%)	BRG 1 I F分解 I C ₅₀ (μ M)	BRG 1 I F分解 S _{inf} (%)
1 1 3	B	E	A	D
1 1 4	B	E	C	N D
1 1 5	A	E	A	E
1 1 6	B	E	A	D
1 1 7	B	E	B	D
1 1 8	B	E	A	E
1 1 9	C	E	C	N D
1 2 0	B	E	B	E
1 2 1	A	E	C	E
1 2 2	B	F	B	E
1 2 3	A	E	A	E
1 2 4	A	E	C	N D
1 2 5	A	E	A	E
1 2 6	A	E	A	D
1 2 7	A	E	A	E
1 2 8	B	F	A	E
1 2 9	A	E	A	E
1 3 0	A	E	B	E
1 3 1	A	E	A	D
1 3 2	A	E	A	E
1 3 3	A	E	A	D
1 3 4	B	E	B	E
1 3 5	A	E	A	E
1 3 6	A	E	A	E
1 3 7	A	E	A	E
1 3 8	B	E	A	E
1 3 9	A	E	B	D
1 4 0	A	F	A	E
1 4 1	A	E	A	E
1 4 2	B	E	B	E
1 4 3	A	E	A	D
1 4 4	C	E	B	D
1 4 5	A	E	A	D
1 4 6	C	E	C	E
1 4 7	C	E	C	E
1 4 8	B	E	C	E
1 4 9	B	E	B	D
1 5 0	A	F	A	E
1 5 1	A	E	A	D
1 5 2	A	E	A	E
1 5 3	A	E	A	D
1 5 4	A	F	A	E
1 5 5	A	E	A	E
1 5 6	C	E	C	E
1 5 7	B	E	B	E
1 5 8	A	F	A	E
1 5 9	A	E	A	E
1 6 0	B	E	B	D
1 6 1	A	E	B	E
1 6 2	A	F	A	E
1 6 3	B	E	C	E
1 6 4	B	E	C	D
1 6 5	C	E	C	N D
1 6 6	A	E	C	N D
1 6 7	A	F	A	F
1 6 8	B	F	B	E

10

20

30

40

50

化合物番号	BRM I F分解 I C ₅₀ (μ M)	BRM I F分解 S _{inf} (%)	BRG 1 I F分解 I C ₅₀ (μ M)	BRG 1 I F分解 S _{inf} (%)
1 6 9	A	E	B	E
1 7 0	B	E	C	E
1 7 1	C	E	C	N D
1 7 2	A	E	B	F
1 7 3	B	F	B	E
1 7 4	B	F	B	E
1 7 5	A	E	A	E
1 7 6	B	E	C	N D
1 7 7	B	E	B	E
1 7 8	B	F	A	E
1 7 9	B	F	B	E
1 8 0	A	E	A	E
1 8 1	B	F	B	E
1 8 2	C	F	N D	N D
1 8 3	C	E	C	N D
1 8 4	A	E	A	E
1 8 5	C	F	B	E
1 8 6	A	E	B	E
1 8 7	A	E	A	E
1 8 8	C	E	C	N D
1 8 9	A	F	A	E
1 9 0	A	F	A	E
1 9 1	A	F	A	F
1 9 2	A	F	A	F
1 9 3	A	F	A	F
1 9 4	A	F	A	E
1 9 5	A	F	A	E
1 9 6	A	F	A	F
1 9 7	A	F	A	E
1 9 8	A	E	N D	N D
1 9 9	A	F	B	E
2 0 0	A	F	A	F
2 0 1	A	F	A	E
2 0 2	B	E	B	E
2 0 3	B	E	C	N D
2 0 4	B	E	N D	N D
2 0 5	A	F	A	E
2 0 6	B	E	C	N D
2 0 7	B	E	C	F
2 0 8	A	E	A	E
2 0 9	A	F	A	E
2 1 0	C	E	C	N D
2 1 1	B	E	B	E
2 1 2	A	F	A	F
2 1 3	B	E	N D	N D
2 1 4	A	F	A	E
2 1 5	A	F	B	F
2 1 6	A	F	A	F
2 1 7	B	E	B	E
2 1 8	A	F	A	E
2 1 9	A	F	A	F
2 2 0	C	E	N D	N D
2 2 1	A	E	A	E
2 2 2	A	F	A	F
2 2 3	B	E	A	E
2 2 4	A	E	A	E

10

20

30

40

50

化合物番号	BRM I F分解 I C ₅₀ (μM)	BRM I F分解 S _{inf} (%)	BRG 1 I F分解 I C ₅₀ (μM)	BRG 1 I F分解 S _{inf} (%)
2 2 5	B	E	A	D
2 2 6	B	E	A	E
2 2 7	C	E	C	N D
2 2 8	A	E	A	D
2 2 9	B	F	B	E
2 3 0	B	E	B	E
2 3 1	A	E	A	E
2 3 2	B	E	A	E
2 3 3	A	E	A	E
2 3 4	B	E	B	F
2 3 5	B	F	A	E
2 3 6	C	F	B	D
2 3 7	B	E	B	E
2 3 8	B	E	A	E
2 3 9	A	E	A	E
2 4 0	B	F	B	E
2 4 1	B	E	A	D
2 4 2	A	F	A	E
2 4 3	B	F	A	E
2 4 4	B	E	A	E
2 4 5	A	F	A	E
2 4 6	B	F	A	F
2 4 7	A	F	A	F
2 4 8	A	E	N D	N D
2 4 9	A	E	C	N D
2 5 0	A	E	B	E
2 5 1	A	E	B	E
2 5 2	A	F	A	F
2 5 3	A	F	A	F

10

20

30

40

50

【 0 7 5 1 】

この明細書は、最良の様式を含む本発明を開示するため、かつ任意の当業者による任意のデバイス又はシステムの作製及び使用、並びに任意の組み込まれる方法の実行を含む、本発明の実施を可能にするために、実施例を使用する。本発明の特許取得の対象となる範囲は、特許請求の範囲によって定義され、当業者に想起される他の実施例を含み得る。このような他の実施例は、それらが特許請求の範囲の文言と異なる構造的要素を有する場合、又はそれらが特許請求の範囲の文言と実質的でない差異を有する同等の構造的要素を含む場合、特許請求の範囲内であることが意図される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/039696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07D471/10	C07D471/18
	A61K31/407	C07D487/18
		C07D519/00
		A61P35/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/251971 A1 (XYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 17 December 2020 (2020-12-17) RN No: 2568280-07-0, 2408394-85-2, 2568273-58-3, 256823-59-4; paragraph [0001]; claims; examples	1-67
X	WO 2020/251969 A1 (XYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 17 December 2020 (2020-12-17) RN No: 2408394-85-2; line 1; claims; examples	1-67
X	WO 2020/010227 A1 (XYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 9 January 2020 (2020-01-09) RN No: 2408394-85-2; claims; examples	1-67
	----- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
21 October 2022		31/10/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schmid, Arnold

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/039696

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/138114 A1 (GENENTECH INC [US]; CONSTELLATION PHARMACEUTICALS INC [US]) 1 September 2016 (2016-09-01) claims; examples -----	1-67
X	WO 2021/086785 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; C4 THERAPEUTICS INC [US] ET AL.) 6 May 2021 (2021-05-06) page 1, line 3 - page 1, line 8; claims; examples -----	1-67
X	WO 2021/083949 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US] ET AL.) 6 May 2021 (2021-05-06) page 1, line 3 - page 1, line 8; claims; examples -----	1-67
X	WO 2021/067606 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC [US]; GENENTECH INC [US]) 8 April 2021 (2021-04-08) paragraph [0002]; claims; examples -----	1-67
X,P	WO 2022/125804 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 16 June 2022 (2022-06-16) RN No 2788921-04-8; claims; examples -----	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/039696

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020251971 A1	17-12-2020	NONE	
WO 2020251969 A1	17-12-2020	NONE	
WO 2020010227 A1	09-01-2020	EP 3817822 A1 WO 2020010227 A1	12-05-2021 09-01-2020
WO 2016138114 A1	01-09-2016	CN 107531668 A EP 3262036 A1 HK 1248696 A1 JP 6847844 B2 JP 2018510851 A MA 41598 A US 2018086720 A1 WO 2016138114 A1	02-01-2018 03-01-2018 19-10-2018 24-03-2021 19-04-2018 02-01-2018 29-03-2018 01-09-2016
WO 2021086785 A1	06-05-2021	CN 114599428 A EP 4054724 A1 WO 2021086785 A1	07-06-2022 14-09-2022 06-05-2021
WO 2021083949 A1	06-05-2021	CN 114728936 A EP 4051674 A1 WO 2021083949 A1	08-07-2022 07-09-2022 06-05-2021
WO 2021067606 A1	08-04-2021	CN 114787159 A EP 4038066 A1 WO 2021067606 A1	22-07-2022 10-08-2022 08-04-2021
WO 2022125804 A1	16-06-2022	NONE	

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/55 (2006.01)
C 0 7 D 487/14 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 487/14

テーマコード (参考)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T R I T O N

8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ 1, シー／オー ジェネ
ンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ツォン, ミンシュオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 , サウス サンフランシスコ, ディーエ
ヌエー ウェイ 1, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 CB02 CB05 CB09 GA16 MA01 MA04 NA14
ZB26 ZB27