

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7627209号

(P7627209)

(45)発行日 令和7年2月5日(2025.2.5)

(24)登録日 令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 209/42 (2006.01)

C 0 7 D 209/42

C S P

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/4196 (2006.01)

A 6 1 K 31/4196

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/422

請求項の数 51 (全375頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-507444(P2021-507444)

(86)(22)出願日 令和1年8月14日(2019.8.14)

(65)公表番号 特表2021-536428(P2021-536428 A)

(43)公表日 令和3年12月27日(2021.12.27)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/046569

(87)国際公開番号 WO2020/037079

(87)国際公開日 令和2年2月20日(2020.2.20)

審査請求日 令和4年8月15日(2022.8.15)

(31)優先権主張番号 62/718,746

(32)優先日 平成30年8月14日(2018.8.14)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/773,770

(32)優先日 平成30年11月30日(2018.11.30)

最終頁に続く

(73)特許権者 513137330

エピザイム、インコーポレイティド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
142, ケンブリッジ, ワン メイン
ストリート, 7 ティーエイチ フロア

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

最終頁に続く

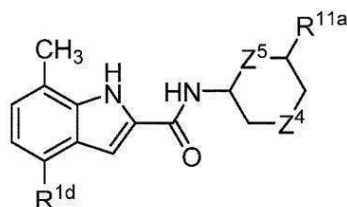
(54)【発明の名称】 置換インドール及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IV:

【化11】



IV

10

(式中、

R^{1d}は、フルオロであり；Z⁴は、-O-、-C(R^{28a})(R^{28b})-及び-N(R²³)-からなる群から選択されるか；又はZ⁴は、非存在であり；Z⁵は、-CH₂-及び-CH₂CH₂-からなる群から選択され；R^{11a}は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているヘテロアリール及び-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}からなる群から選択され；R^{12b}は、水素、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロ、(C₁~C₄アルコキシ

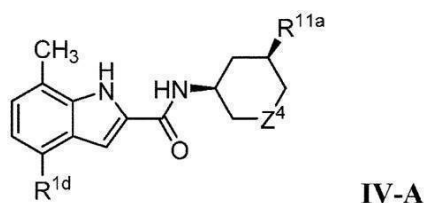
20

$C_1 \sim C_4$ アルキル並びに (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 R^{13c} は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、(シアノ) アルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル及び任意選択で置換されている複素環、アミノ、(アミノ) アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) オキシ並びに (4～8 員ヘテロシクロ) オキシからなる群から選択され；
 R^{23} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^{28a} 及び R^{28b} は、水素、アルキル及びハロからなる群から独立に選択される) の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 IV-A：

【化 12】

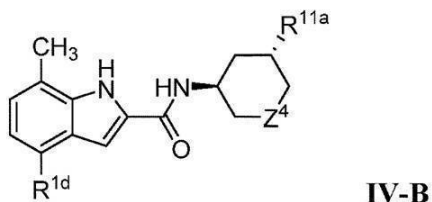


の、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

式 IV-B：

【化 13】

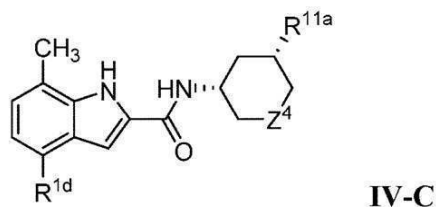


の、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 4】

式 IV-C：

【化 14】



の、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

式 IV-D：

10

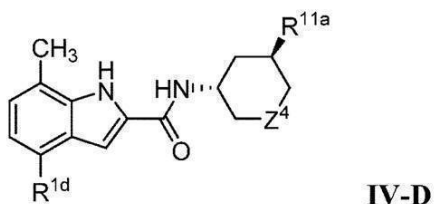
20

30

40

50

【化 15】



の、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 6】

R^{11a} は、

(A) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；

(B) (i) -N(R^{12a})C(=O)R^{13a}；(ii) -C(=O)R^{13b}；(iii) C₁～C₄アルキル；(iv) (C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(v) (ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(vi) C₁～C₄ハロアルキル；(vii) アミノ；(viii) ヒドロキシ；(ix) -N(R^{12a})S(=O)₂R²⁴；(x) -S(=O)₂R²⁴；(x) 非置換 C₃～C₆シクロアルキル；(xi) ハロ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルキル、アミノ及び(アミノ)C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 C₃～C₆シクロアルキル；(xii) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；(xiii) -C(=N-R⁶⁰)R⁶¹；並びに(xiv) -C(=C-NO₂)R⁶⁴ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；

(C) 非置換 5～10 員ヘテロアリール；

(D) ハロ及び C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；

(E) C₁～C₆アルキル；及び

(F) -N(R^{12b})C(=O)R^{13c}

からなる群から選択され；

R^{12a} 及び R^{12b} は、水素、C₁～C₄アルキル、(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル及び(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；R^{13a}、R^{13b} 及び R^{13c} は、(A) C₁～C₆アルキル；(B) C₁～C₆ハロアルキル；(C) 非置換 C₃～C₆シクロアルキル；(D) C₁～C₆アルコキシ；(E) (C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(F) (ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(G) (シアノ)アルキル；(H) 非置換 C₆～C₁₀アリール；(I) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 C₆～C₁₀アリール；(J) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(L) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；(M) アミノ、ヒドロキシ及び C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；(N) アミノ；(O) (アミノ)アルキル；(P) (C₃～C₆シクロアルキル)オキシ；並びに(Q) (4～8 員ヘテロシクロ)オキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R²⁴ は、C₁～C₄アルキル及び(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキルからなる群から選択され；

R⁶⁰ は、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁～C₆アルコキシ、-C(=O)R⁶² 及び -S(=O)₂R⁶² からなる群から選択され；

R⁶¹ は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル及び -NR^{63a}R^{63b} からな

10

20

30

40

50

る群から選択され；

R⁶²は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル及び-NR^{63a}R^{63b}からなる群から選択され；

R^{63a}は、水素、C₁～C₆アルキル及びC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{63b}は、水素、C₁～C₆アルキル及びC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択されるか；又は

R^{63a}及びR^{63b}は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されている4～6員ヘテロシクロを形成し；

R⁶⁴は、C₁～C₆アルキル、C₃～C₆シクロアルキル及び-NR^{63c}R^{63d}からなる群から選択され；

R^{63c}は、水素、C₁～C₆アルキル及びC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択され；及び

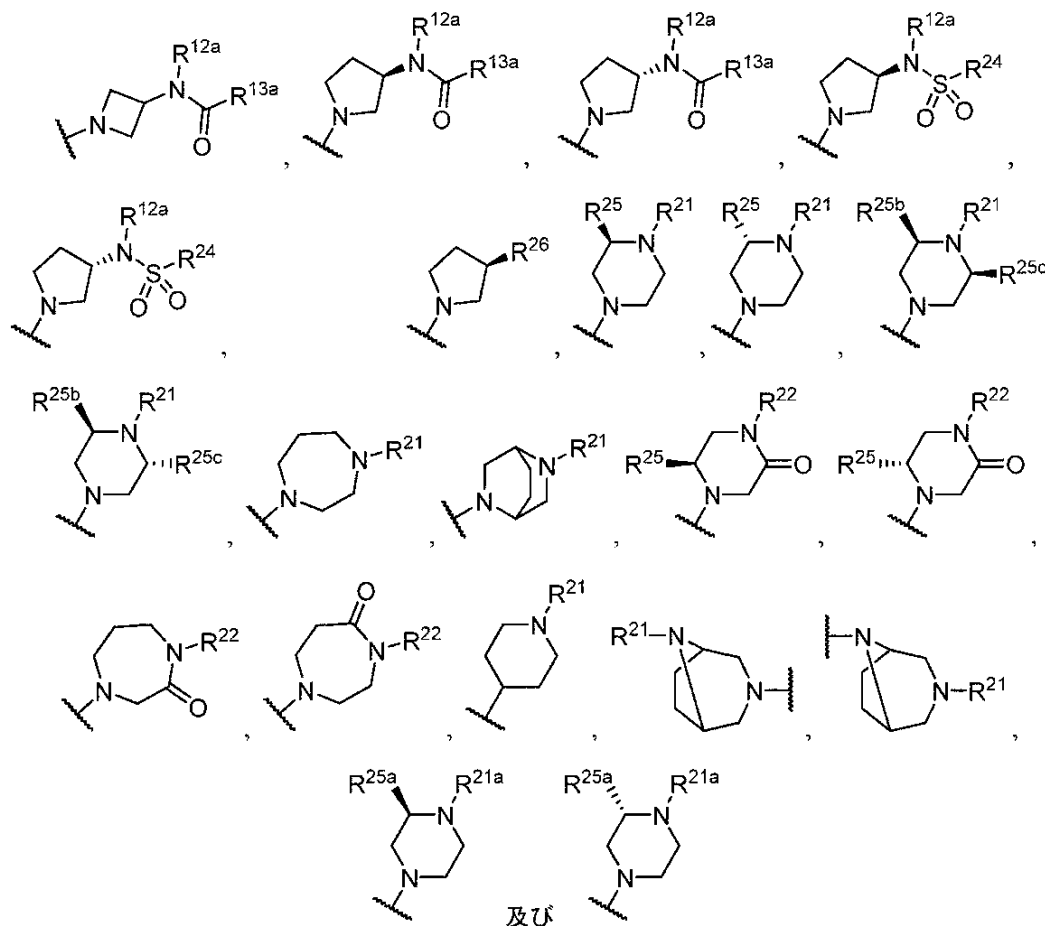
R^{63d}は、水素、C₁～C₆アルキル及びC₃～C₆シクロアルキルからなる群から選択されるか；又は

R^{63c}及びR^{63d}は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されている4～6員ヘテロシクロを形成する、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 7】

R 1 1 a は、

【化 1 6 A】



からなる群から選択される置換 $4 \sim 14$ 員ヘテロシクロであり；

R^{12a}は、水素、C₁~C₃アルキル、(C₁~C₄アルコキシ)C₁~C₄アルキル、及び(ヒドロキシ)C₁~C₄アルキルからなる群から選択され；

R^{13a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ）アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）オキシ；並びに（4～8 員ヘテロシクロ）オキシからなる群から選択され；

R^{21} は、水素、 $-C(=O)R^{13b}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 4～14 員ヘテロシクロ及び $-S(=O)_2R^{24}$ からなる群から選択され；

R^{22} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{25} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{25b} 及び R^{25c} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から独立に選択され；

R^{26} は、非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；及び

R^{21a} 及び R^{25a} は、それらが付着されている原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4～8 員ヘテロシクロを形成する、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 8】

R^{11a} は、

10

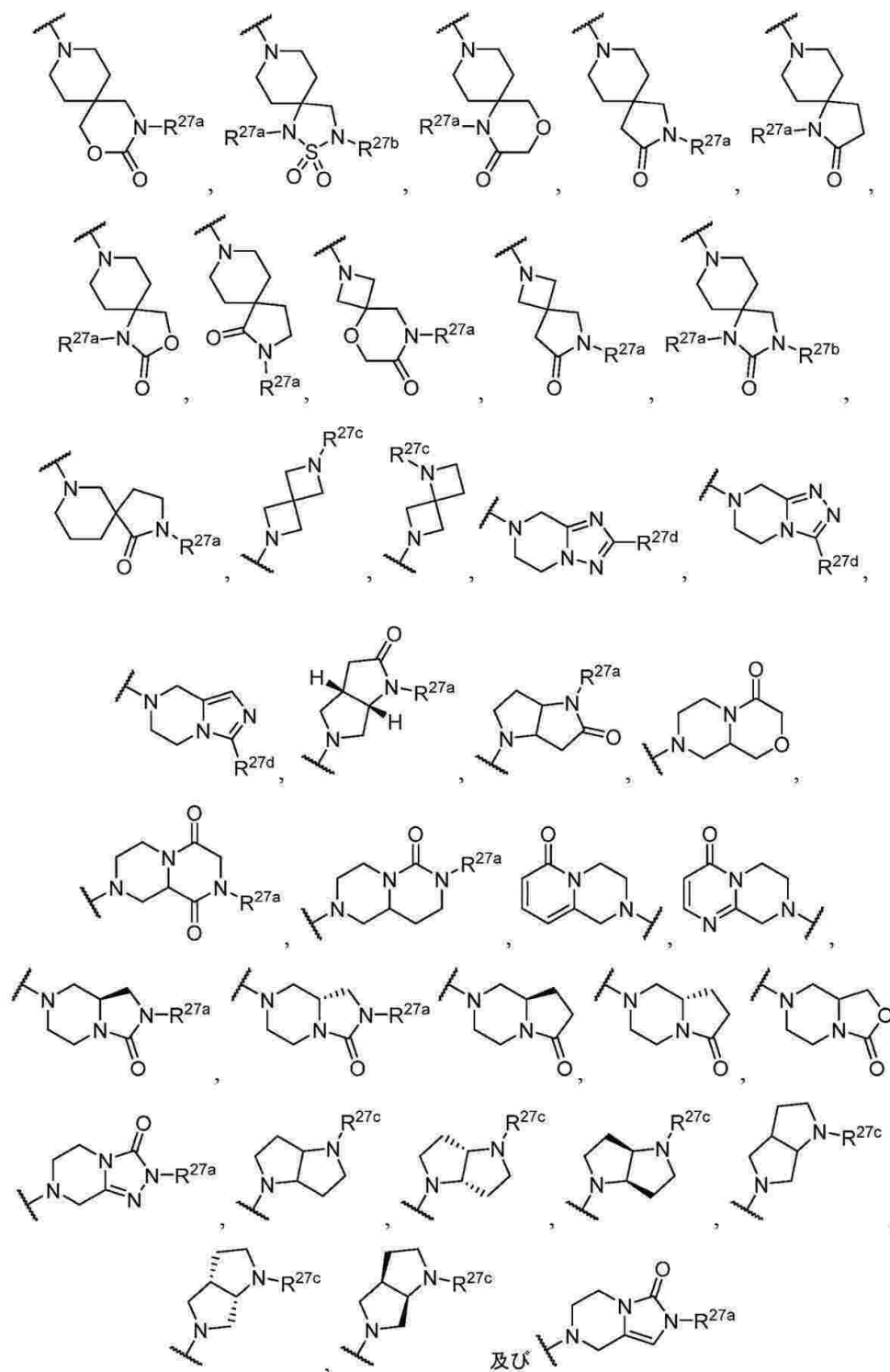
20

30

40

50

【化 17】



からなる群から選択される置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロであり；

R^{27a} 及び R^{27b} は、水素、C₁ ～ C₄ アルキル、C₁ ～ C₄ ハロアルキル、(C₁ ～ C₄ アルコキシ) C₁ ～ C₄ アルキル、及び (ヒドロキシ) C₁ ～ C₄ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{27c} は、水素；-C(=O)R^{13b}；C₁ ～ C₄ アルキル；C₁ ～ C₄ ハロアルキル；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び C₁ ～ C₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；及び -S(=O)₂R²⁴ からなる群から選択され；

R^{27d} は、水素；C₁ ～ C₄ アルキル；及び C₁ ～ C₄ ハロアルキルからなる群から選択

10

20

30

40

50

され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ）アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換4～14員ヘテロシクロ；アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）オキシ；並びに（4～8員ヘテロシクロ）オキシからなる群から選択され；及び

R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される、請求項6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項9】

R^{11a} は、

10

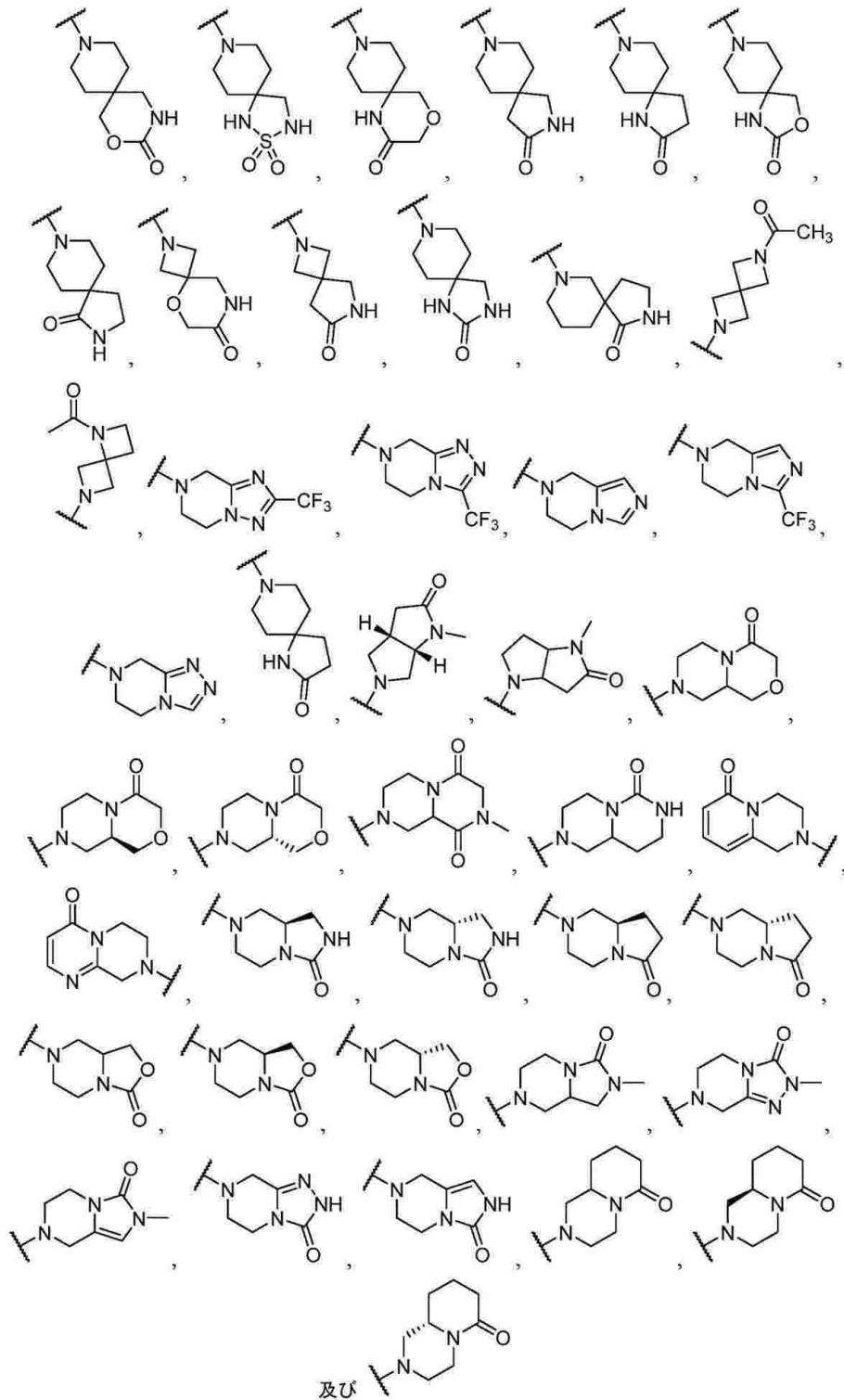
20

30

40

50

【化 18】



からなる群から選択される置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロである、請求項 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 10】

R^{11a} は、

10

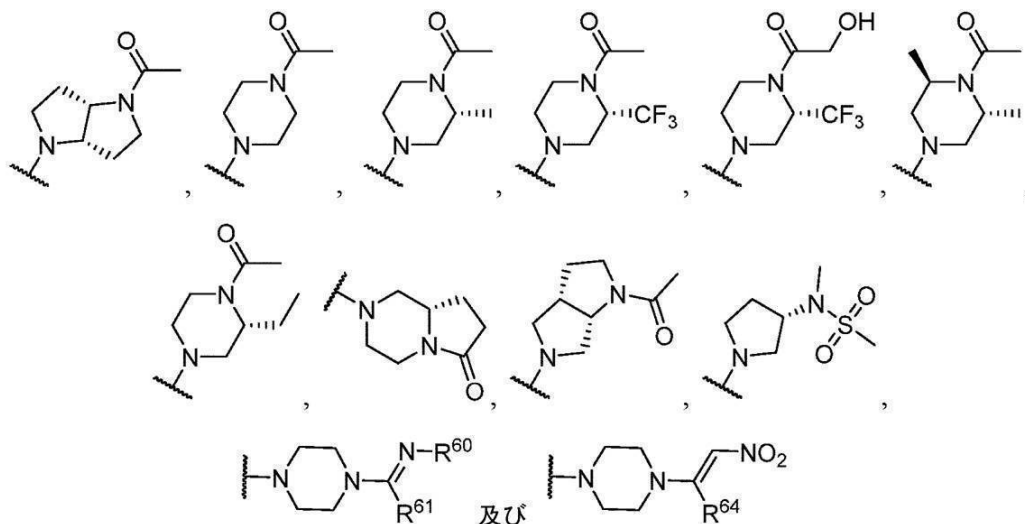
20

30

40

50

【化 19】



10

からなる群から選択される置換 4～14 員ヘテロシクロである、請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 11】

Z⁴ は、-CH₂-である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

【請求項 12】

R^{11a} は、非置換 4～14 員ヘテロシクロ；-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}、-C(=O)R^{13b} 及び C₁～C₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；非置換 5～10 員ヘテロアリール；並びにハロ及び C₁～C₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、

R^{12a} は、水素、C₁～C₃ アルキル、(C₁～C₄ アルコキシ) C₁～C₄ アルキル、及び (ヒドロキシ) C₁～C₄ アルキルからなる群から選択され；

R^{13a} は、C₁～C₄ アルキル；アミノ；非置換 C₃～C₆ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、C₁～C₄ アルキル、アミノ及び (アミノ) C₁～C₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 C₃～C₆ シクロアルキル；(C₁～C₄ アルコキシ) C₁～C₄ アルキル；(ヒドロキシ) C₁～C₄ アルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び C₁～C₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

30

R^{13b} は、C₁～C₄ アルキル；アミノ；C₁～C₄ ハロアルキル；C₁～C₄ アルコキシ；(ヒドロキシ) C₁～C₄ アルキル；(C₁～C₄ アルコキシ) C₁～C₄ アルキル；(アミノ) アルキル；非置換 C₃～C₆ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、C₁～C₄ アルキル、アミノ及び (アミノ) C₁～C₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 C₃～C₆ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び C₁～C₄ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；(C₃～C₆ シクロアルキル) オキシ；並びに (4～8 員ヘテロシクロ) オキシからなる群から選択される、請求項 1～7 又は 11 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

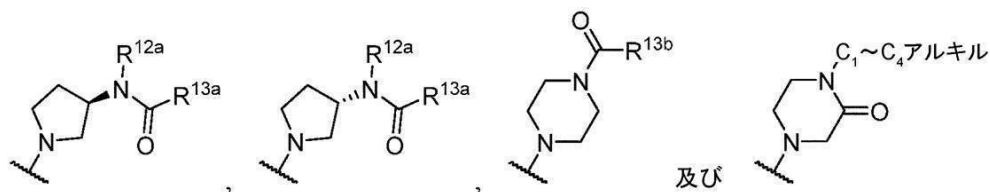
40

【請求項 13】

R^{11a} は、

50

【化 2 0】



からなる群から選択される置換 4～14 員ヘテロシクロであり、ここで、

R^{12a} は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{13a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ) アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) オキシ；並びに (4～8 員ヘテロシクロ) オキシからなる群から選択される、請求項 1～7、11 又は 12 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 14】

R^{12a} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され； R^{13a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；及び R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 15】

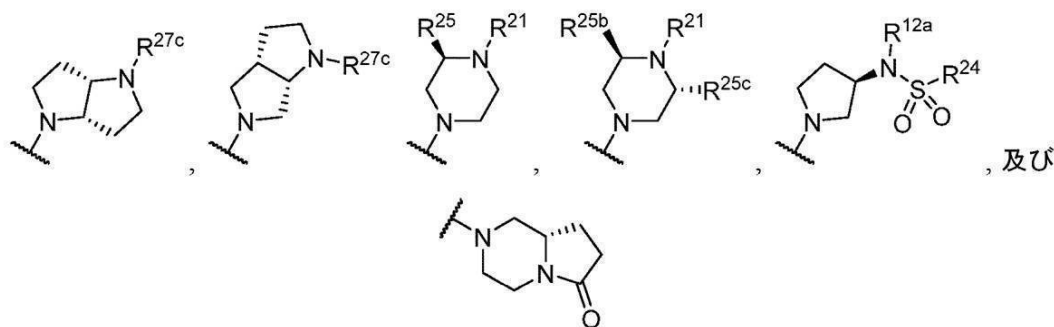
R^{12a} は、水素及びメチルからなる群から選択され； R^{13a} は、メチルであり；及び R^{13b} は、メチルである、請求項 14 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 16】

Z^4 は、 $-CH_2-$ であり；

R^{11a} は、

【化 3 0】



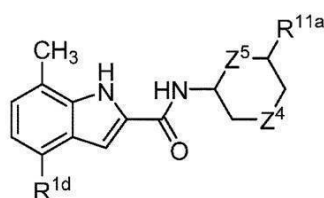
からなる群から選択され、

R^{12a} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；
 R^{21} は、 $-C(=O)R^{13b}$ であり；
 R^{27c} は、 $-C(=O)R^{13b}$ であり；
 R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；
 R^{25} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；及び
 R^{25b} 及び R^{25c} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から独立に選択される、
 請求項 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 17】

式 IV：

【化 11】



IV

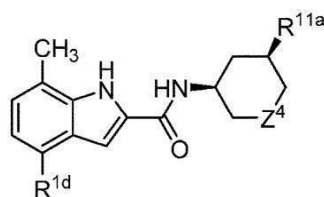
（式中、

R^{1d} は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、（ヒドロキシ）アルキル及びアルコキシからなる群から選択され；
 Z^4 は、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択されるか；又は Z^4 は、非存在であり；
 Z^5 は、 $-CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択され；
 R^{11a} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているヘテロアリール、及び $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$ からなる群から選択され；
 R^{12b} は、水素及びアルキルからなる群から選択され；及び
 R^{13c} は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、（アルコキシ）アルキル、（ヒドロキシ）アルキル、（シアノ）アルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル、及び任意選択で置換されている複素環からなる群から選択される）
 の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 18】

式 IV-A：

【化 12】



IV-A

の、請求項 17 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 19】

R^{11a} は、

(A) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；

(B) (i) $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$ ；(ii) $-C(=O)R^{13b}$ ；及び

(i i i) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；

(C) 非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリール；

(D) ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；

(E) $C_1 \sim C_6$ アルキル；及び

(F) $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$

からなる群から選択され；

R^{12a} 及び R^{12b} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{13a} 、 R^{13b} 、及び R^{13c} は、(A) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(B) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(C) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(D) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(E) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(G) (シアノ) アルキル；(H) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) ハロ、アミノ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(J) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(L) 非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；及び (M) アミノ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群からそれぞれ独立に選択される、
請求項 17 又は 18 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

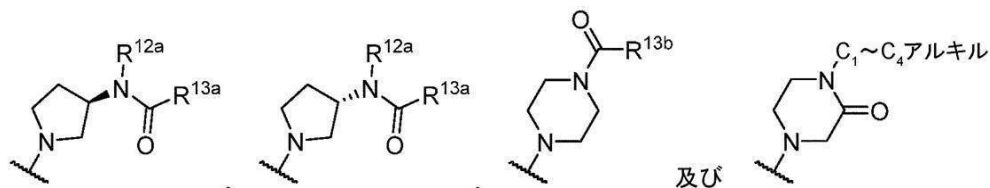
【請求項 20】

Z^4 が $-CH_2-$ である、請求項 17 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 21】

R^{11a} が置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロであり、以下

【化 20】



からなる群から選択され、

ここで、 R^{12a} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{13a} 及び R^{13b} は、(A) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(B) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(C) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(D) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(E) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(G) (シアノ) アルキル；(H) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) ハロ、アミノ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(J) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個、又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(L) 非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；及び (M) アミノ、ヒドロキシ、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群からそれぞれ独立に選択される、

請求項 17 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 22】

R^{12a} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され； R^{13a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；及び R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、請求項 21 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 23】

R^{12a}は、水素及びメチルからなる群から選択され；R^{13a}は、メチルであり；及びR^{13b}は、メチルである、請求項２２に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 24】

R^{1d}は、フルオロである、請求項17～23のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

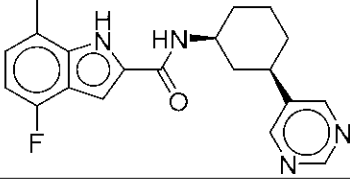
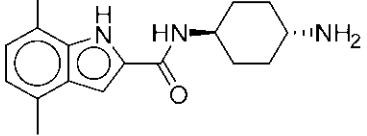
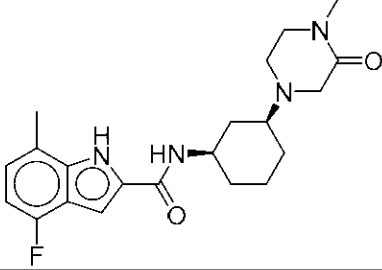
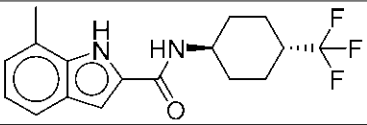
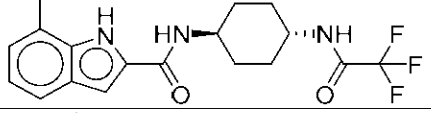
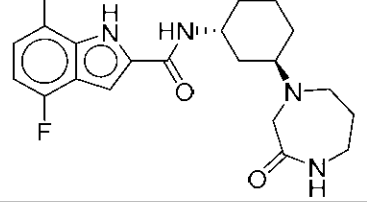
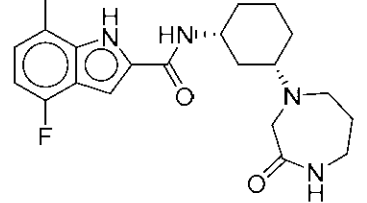
【請求項 25】

以下：

【化 2 5 - 1 5】

化合物 番号	化学構造	化合物 番号	化学構造
		600	
15			
46			
		644	
		662	
		698	

【化 2 5 - 1 6】

131			
		730	
169			
		780	
		791	
		822	
		823	

10

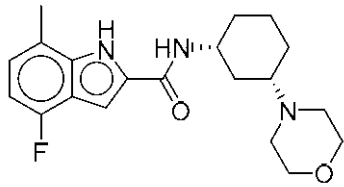
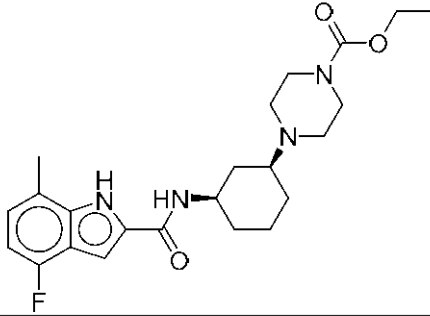
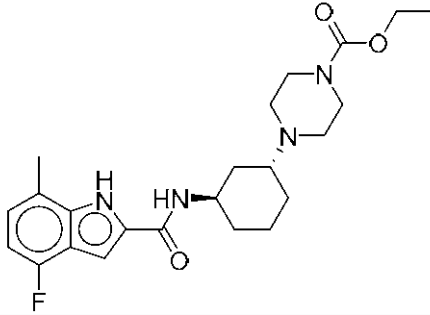
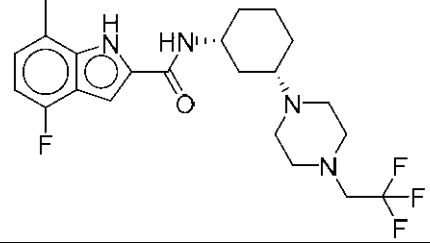
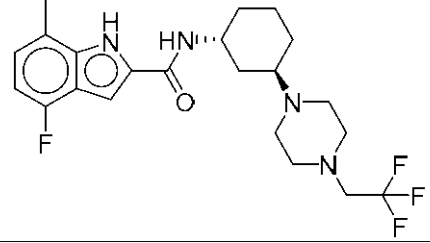
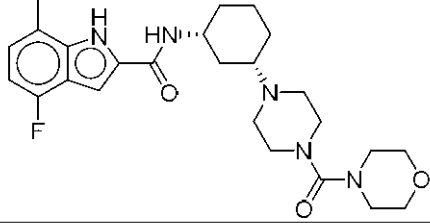
20

30

40

50

【化 2 5 - 1 7】

211		824	
		825	
		826	
		827	
		828	

10

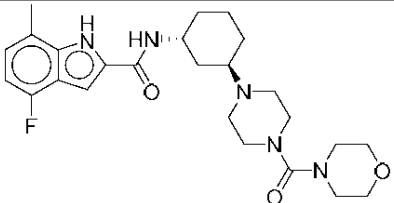
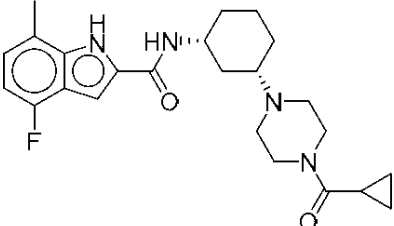
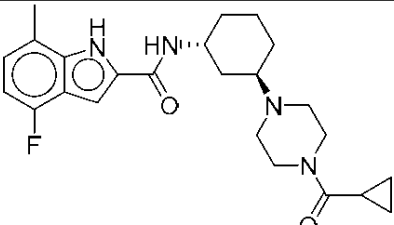
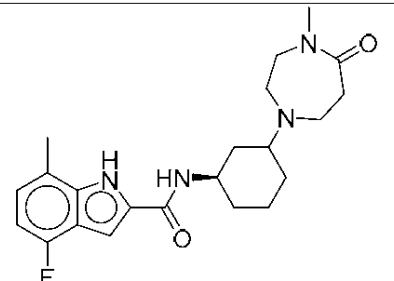
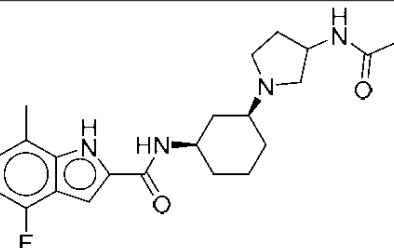
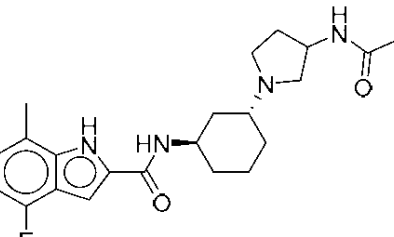
20

30

40

50

【化 2 5 - 1 8】

		829	
		830	
		831	
		832	
		833	
		834	

10

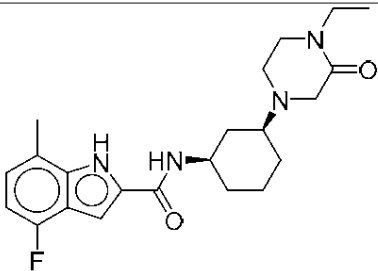
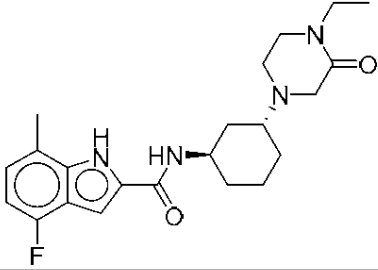
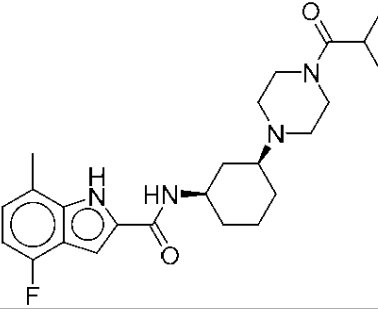
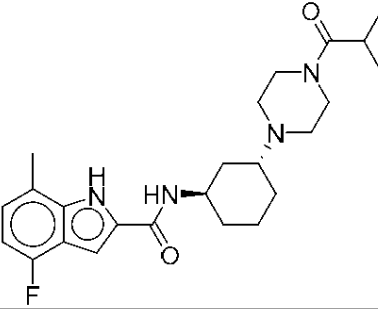
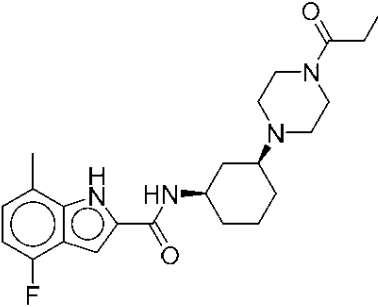
20

30

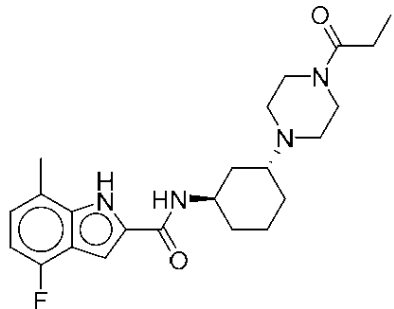
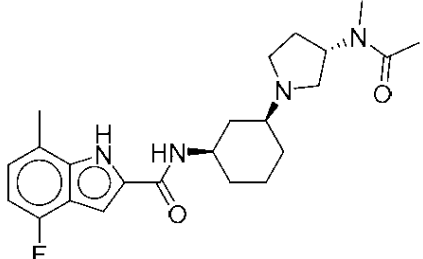
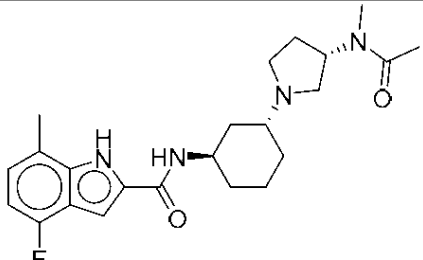
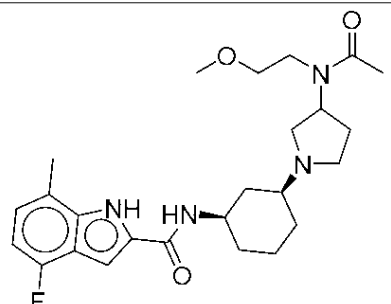
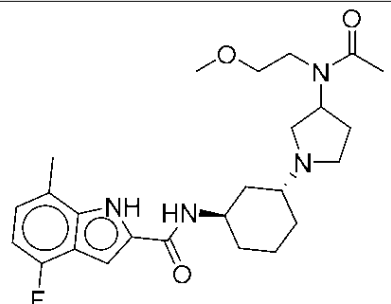
40

50

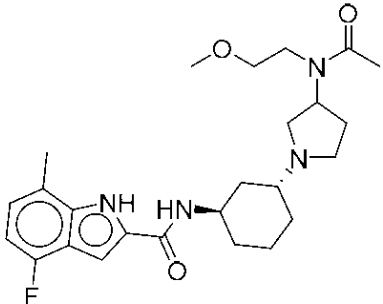
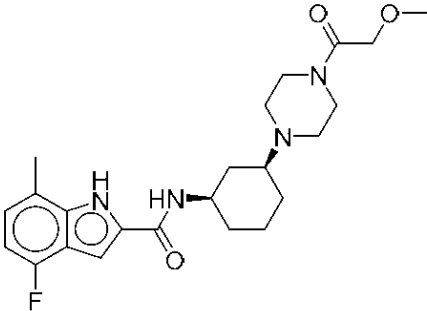
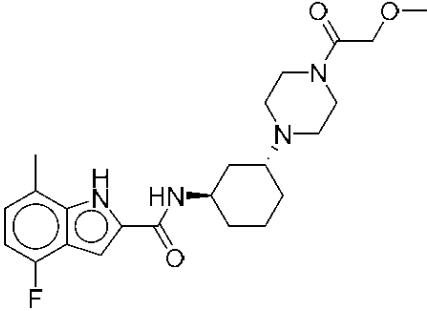
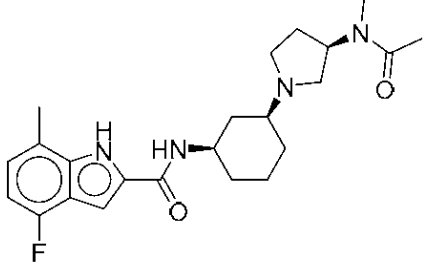
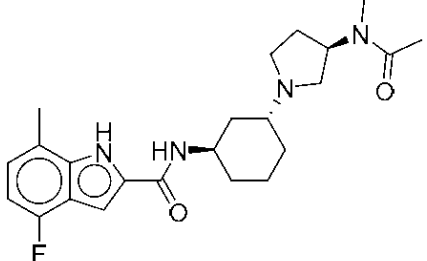
【化 2 5 - 1 9】

		835		
		836		10
		837		20
		838		30
		839		40

【化 2 5 - 2 0】

		840		
		841		10
		842		20
		843		30
		844		40

【化 2 5 - 2 1】

		845	
		846	
		847	
		848	
		849	

10

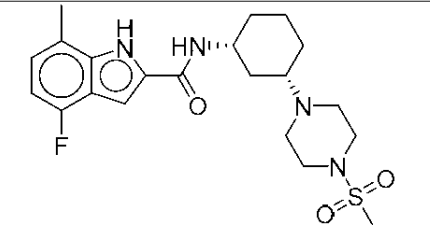
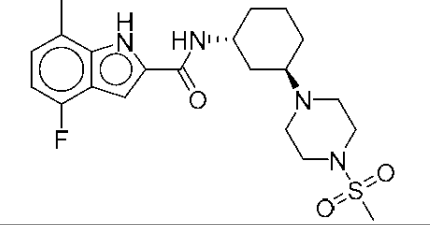
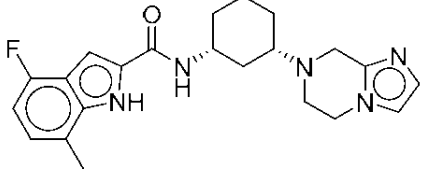
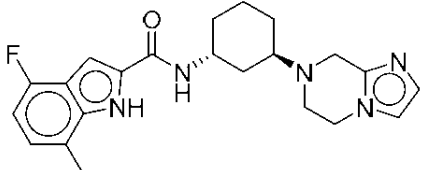
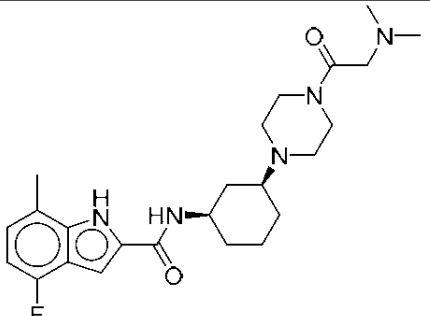
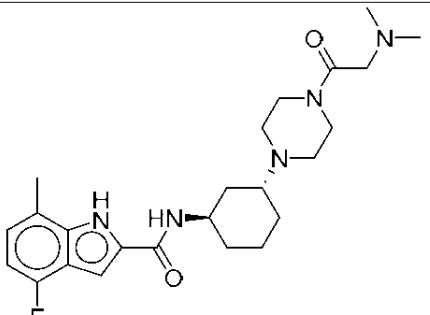
20

30

40

50

【化 2 5 - 2 2】

		850	
		851	
		852	
		853	
		854	
		855	

10

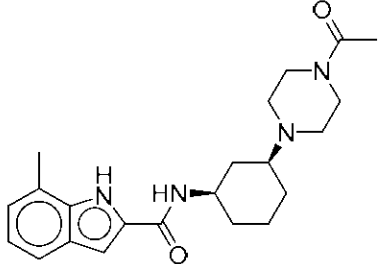
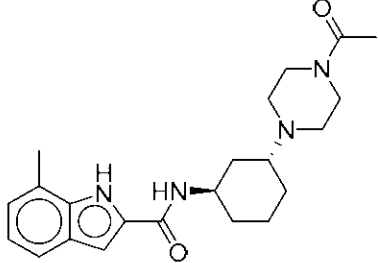
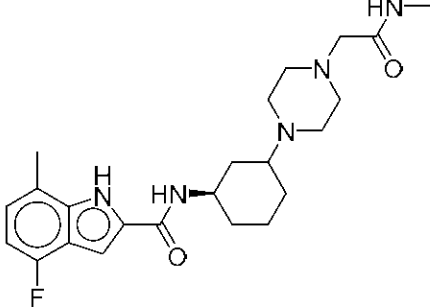
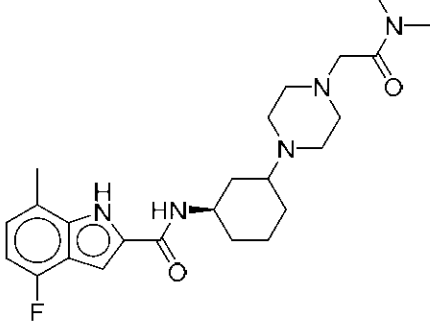
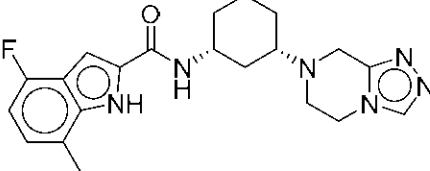
20

30

40

50

【化 2 5 - 2 3】

		856	
		857	
		858	
		859	
		860	

10

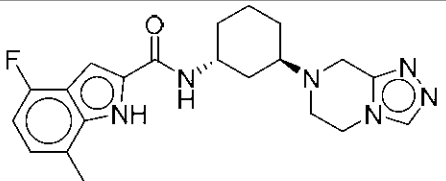
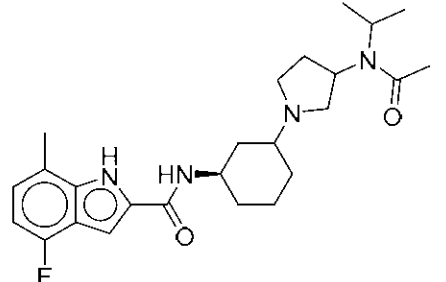
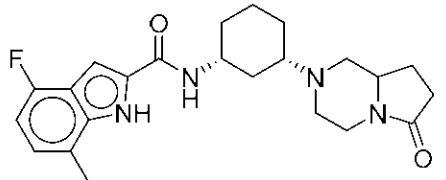
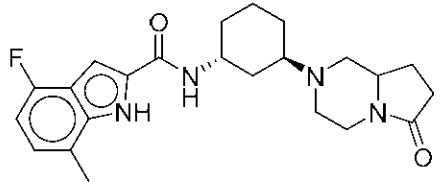
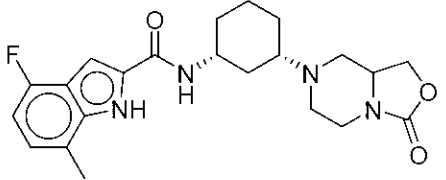
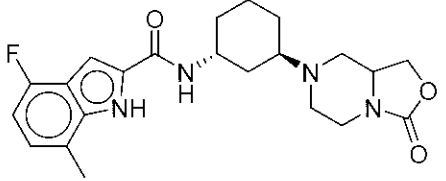
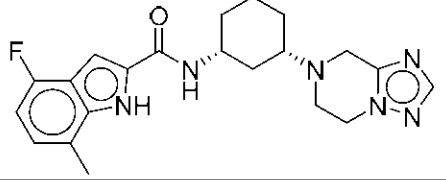
20

30

40

50

【化 2 5 - 2 4】

		861	
		862	
		863	
		864	
		865	
		866	
		868	

10

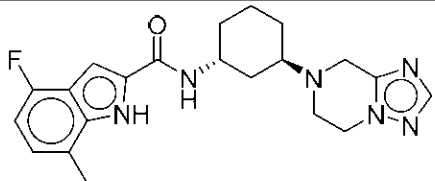
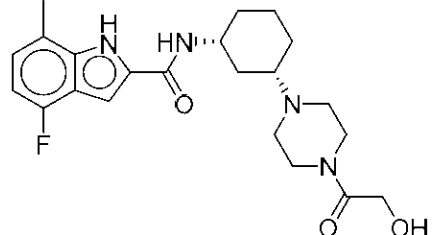
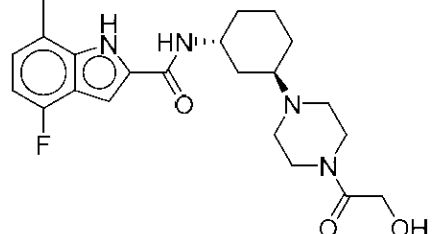
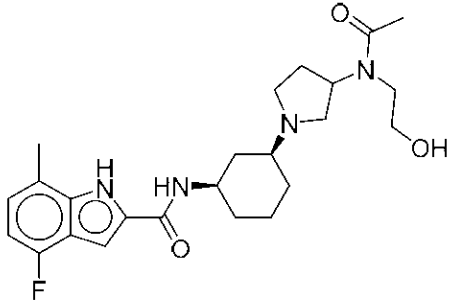
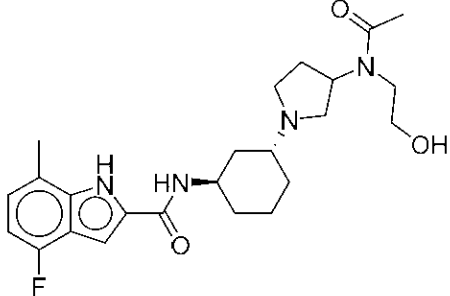
20

30

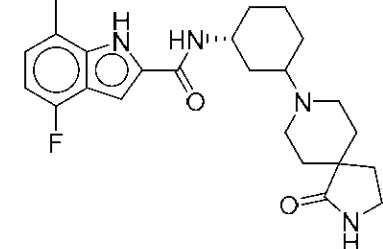
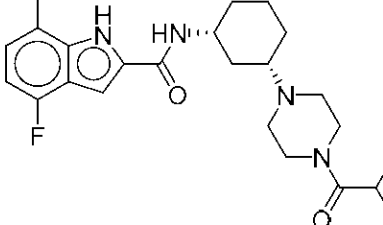
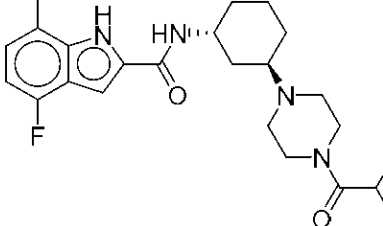
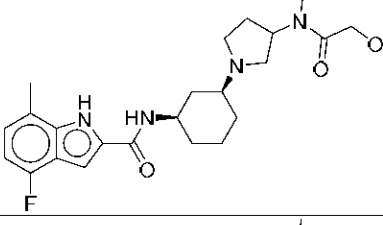
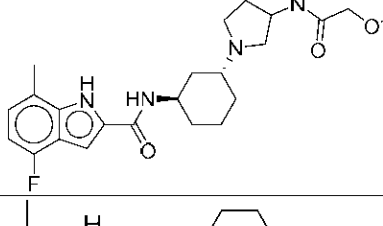
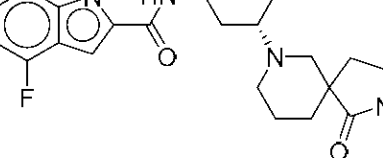
40

50

【化 2 5 - 2 5】

		869		
		870		10
		871		20
		872		30
		873		40

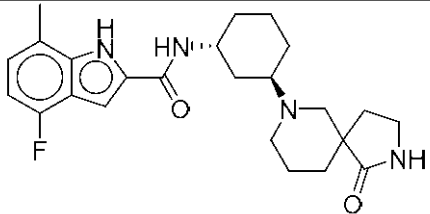
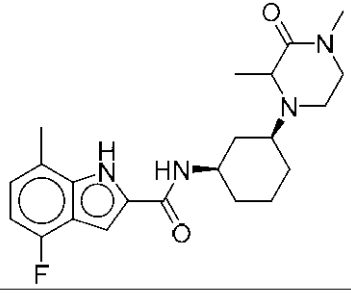
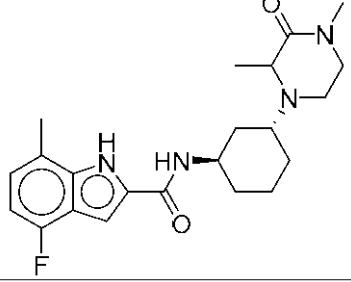
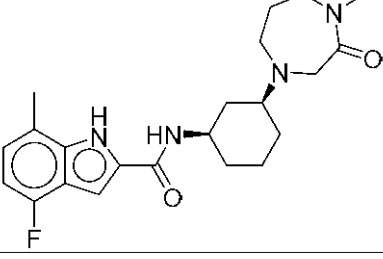
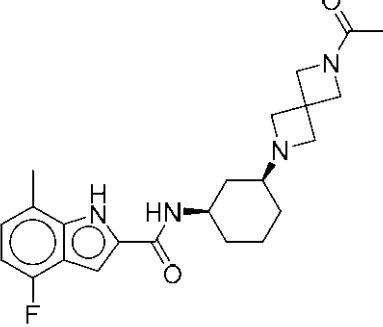
【化 2 5 - 2 6】

		874		
		878		10
		879		20
		880		
		881		30
		882		

40

50

【化 2 5 - 2 7】

		883		
		884		10
		885		20
		887		
		888		30

10

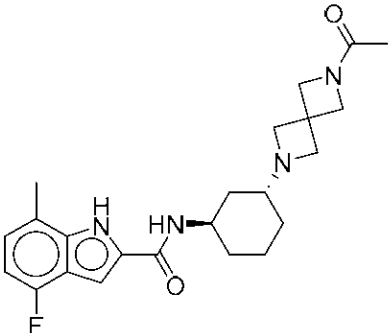
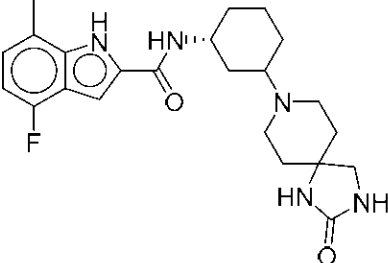
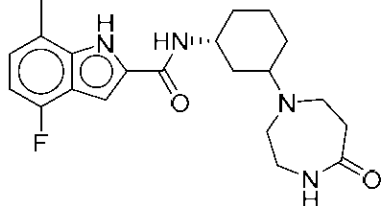
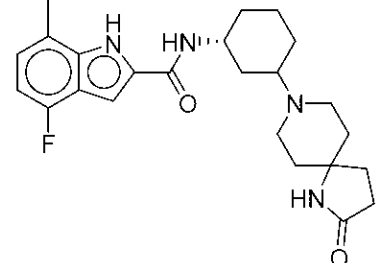
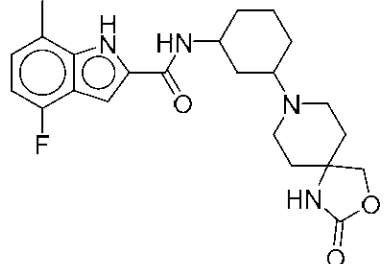
20

30

40

50

【化 2 5 - 2 8】

		889	
		890	
		893	
		894	
		895	

10

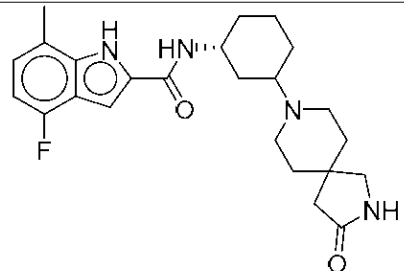
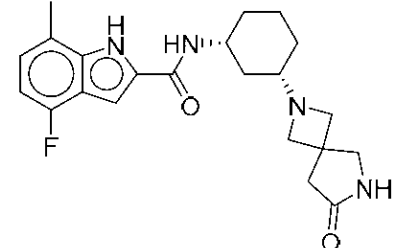
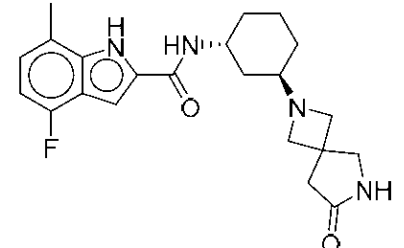
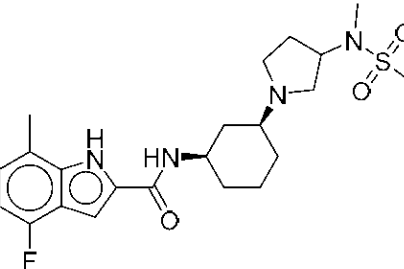
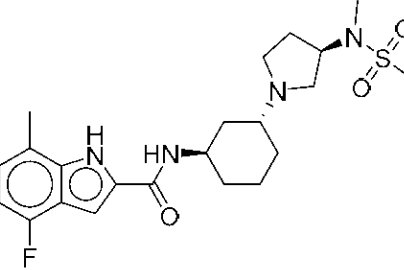
20

30

40

50

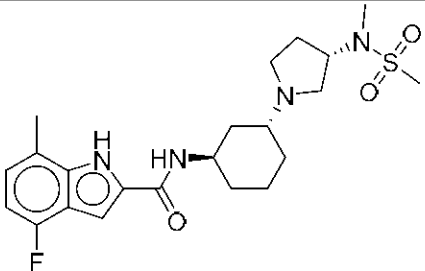
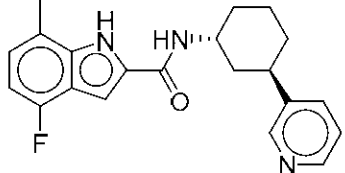
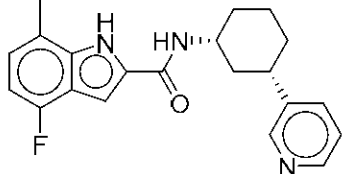
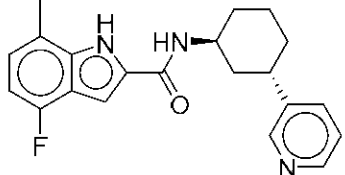
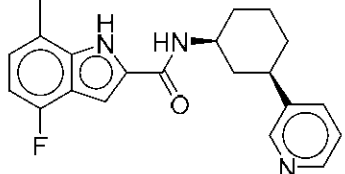
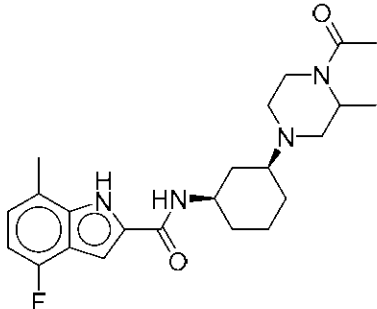
【化 2 5 - 2 9】

		896		
		897		10
		898		20
		899		
		900		30

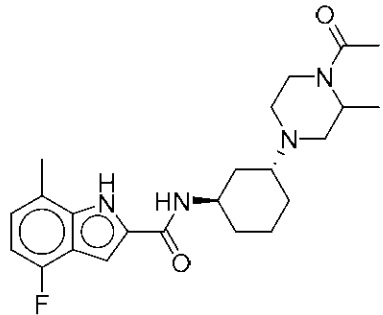
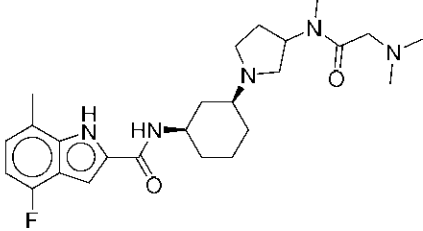
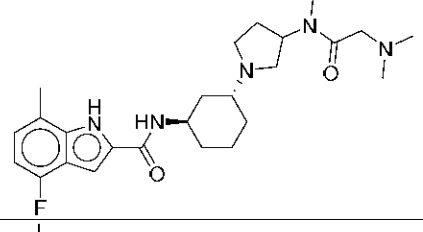
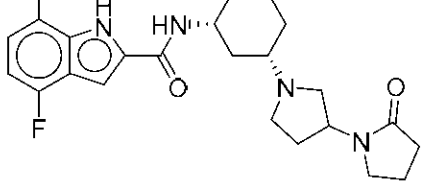
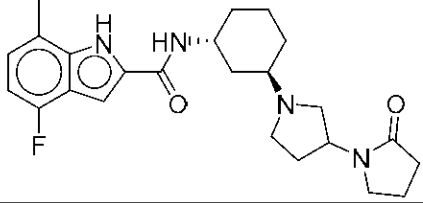
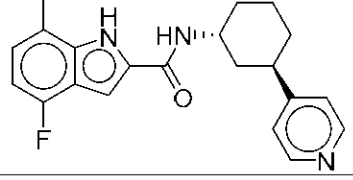
40

50

【化 2 5 - 3 0】

		901		
		902		10
		903		
		904		20
		905		
		906		30

【化 2 5 - 3 1】

		907		
		908		10
		909		20
		910		
		911		30
		912		

10

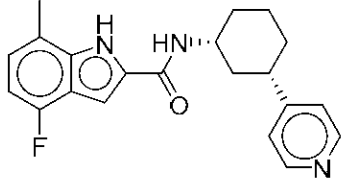
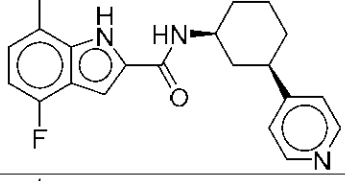
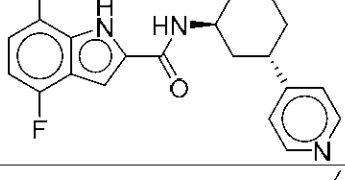
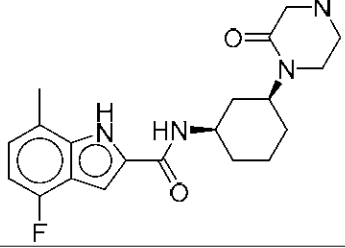
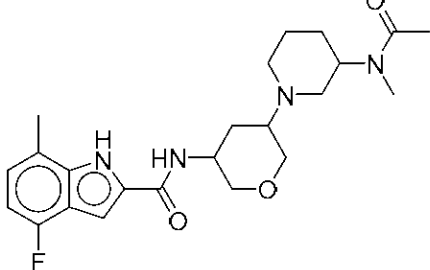
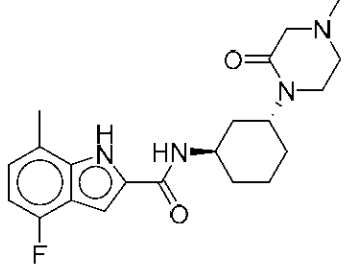
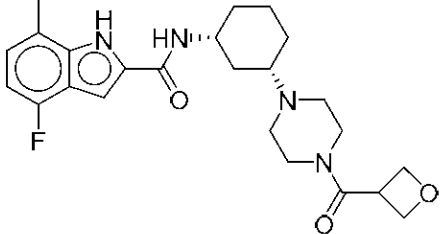
20

30

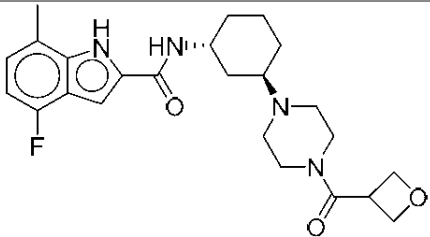
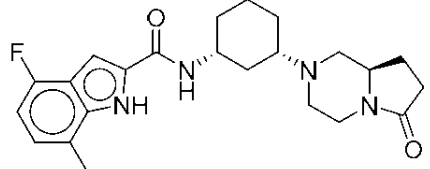
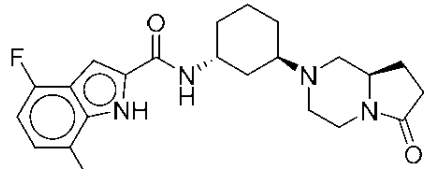
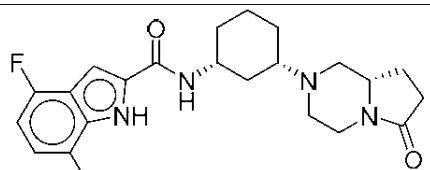
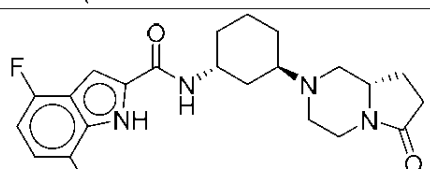
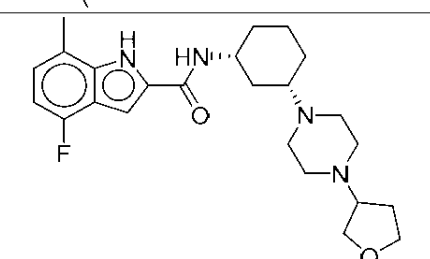
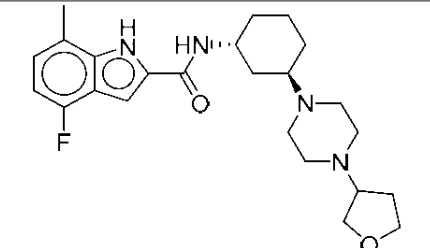
40

50

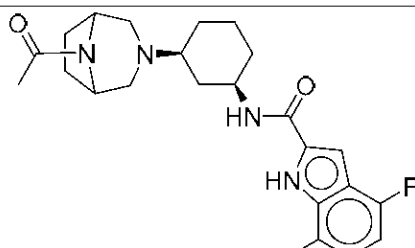
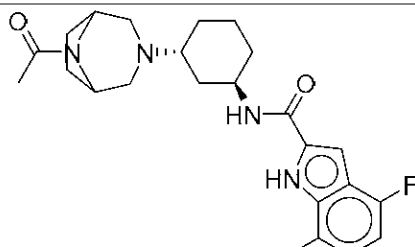
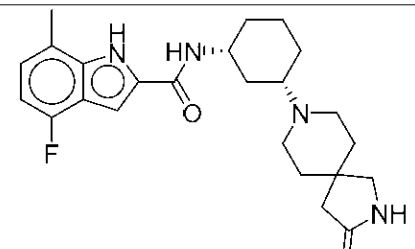
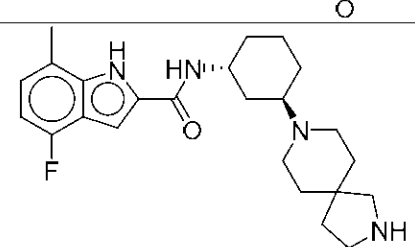
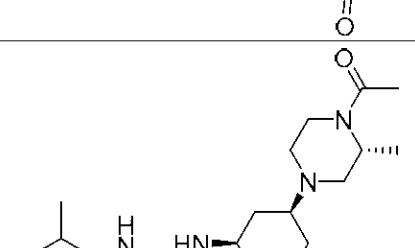
【化 2 5 - 3 2】

		913		
		914		10
		915		
		916		20
305		917		30
		918		

【化 2 5 - 3 3】

		919		
		920		10
		921		
		922		20
		923		
		924		30
		925		40

【化 2 5 - 3 4】

		926	
		927	
		928	
		929	
		930	

10

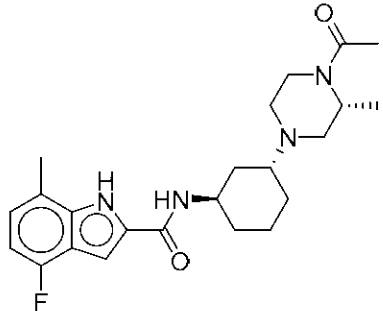
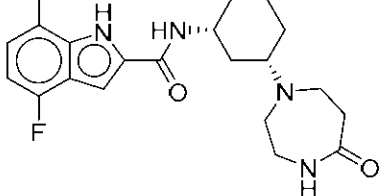
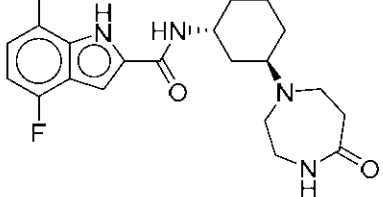
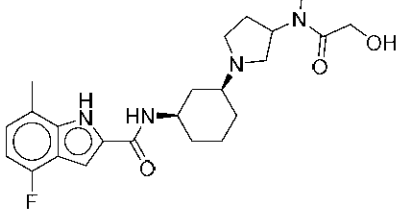
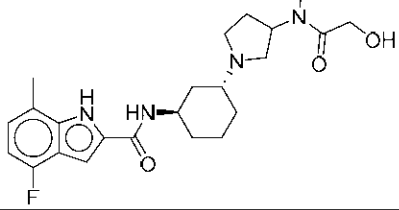
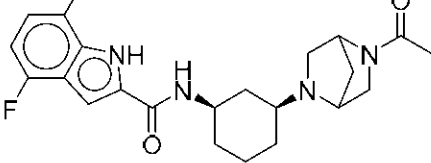
20

30

40

50

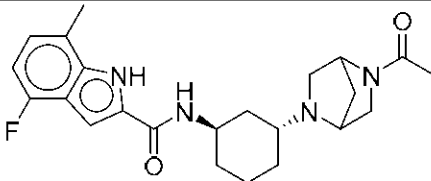
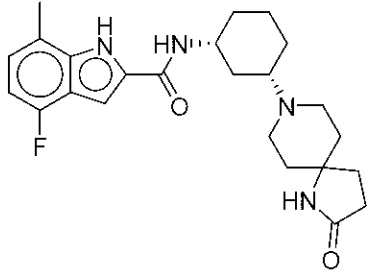
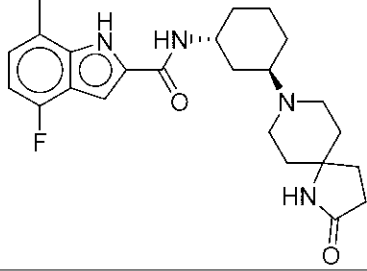
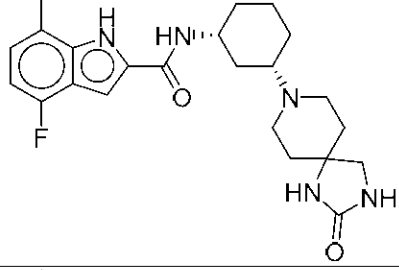
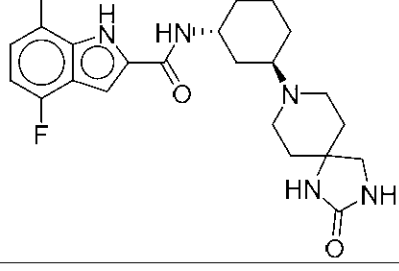
【化 2 5 - 3 5】

		931		
		932		10
		933		20
		934		
		935		30
		936		

40

50

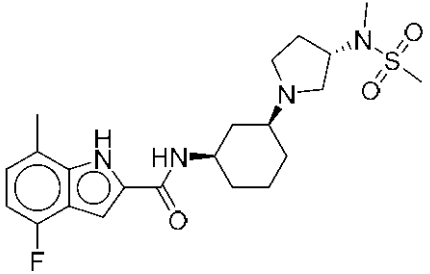
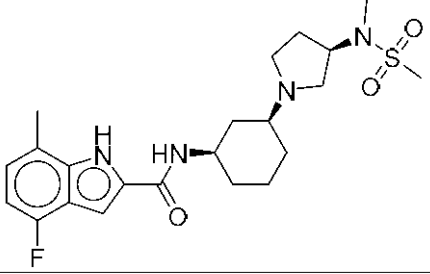
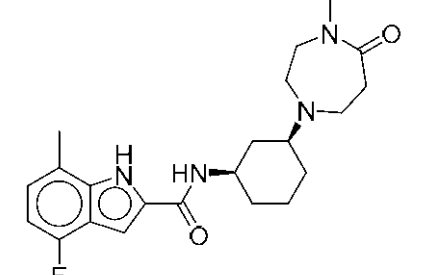
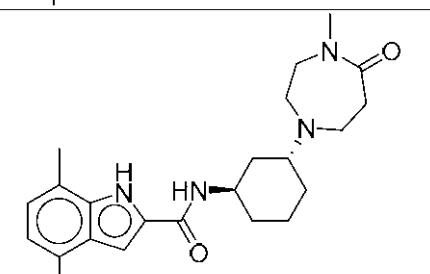
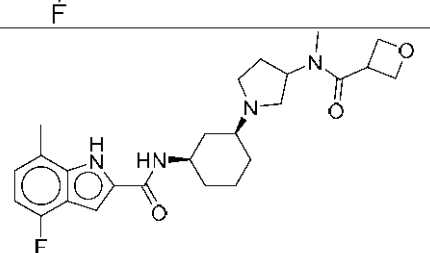
【化 2 5 - 3 6】

		937		
		938		10
		939		20
		940		
		941		30

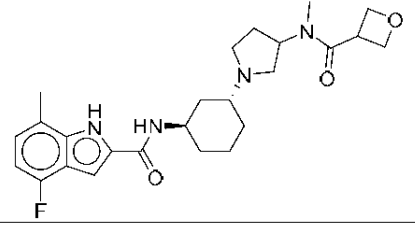
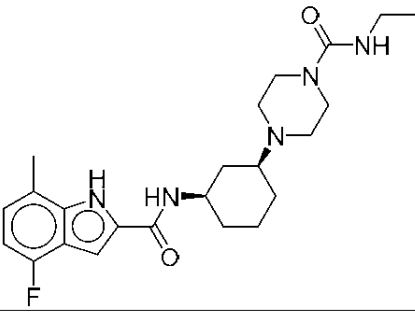
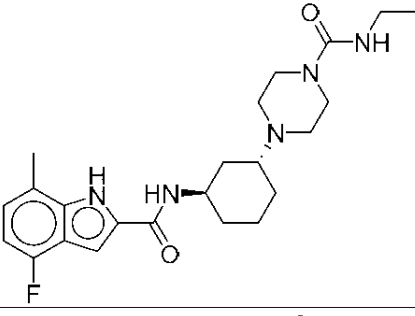
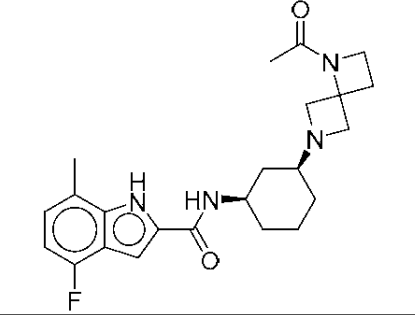
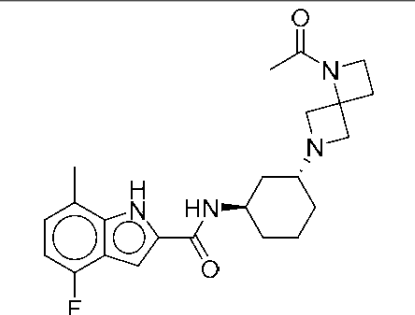
40

50

【化 2 5 - 3 7】

		942		
		943		10
		944		20
		945		30
		946		

【化 2 5 - 3 8】

		947	
		948	
		949	
		950	
		951	

10

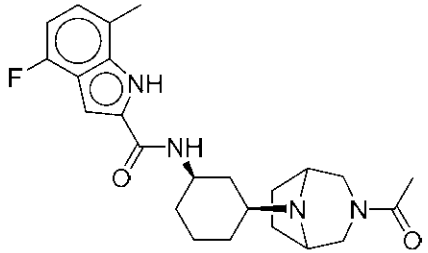
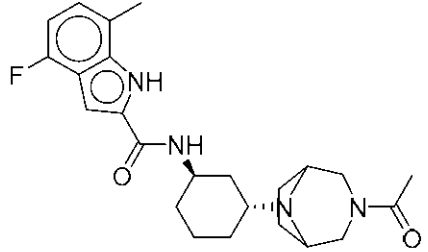
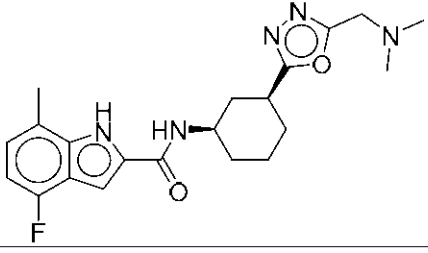
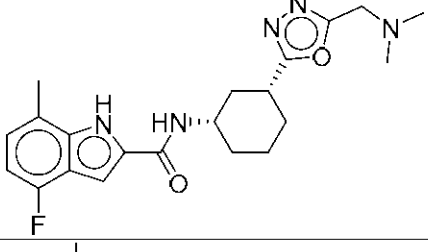
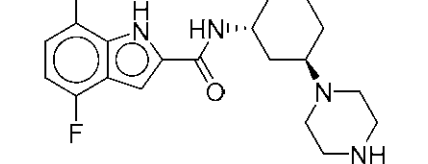
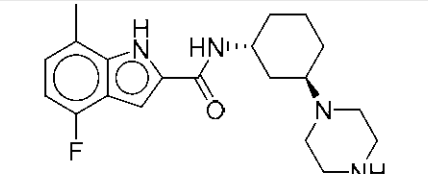
20

30

40

50

【化 2 5 - 3 9】

		952	
		953	
		954	
		955	
		956	
		957	

10

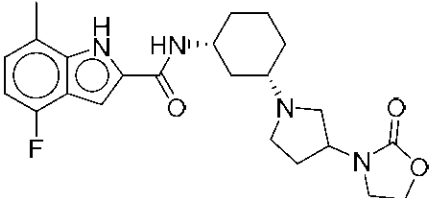
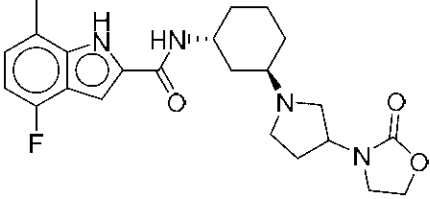
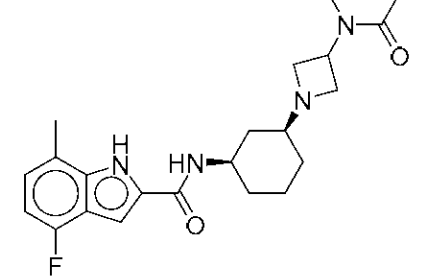
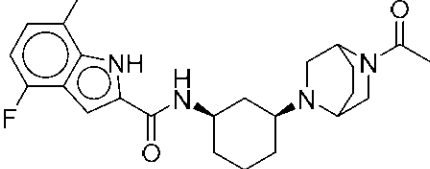
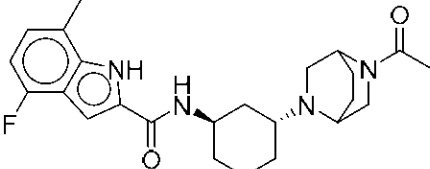
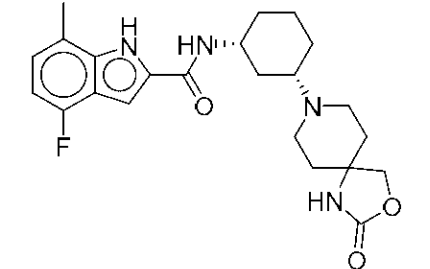
20

30

40

50

【化 2 5 - 4 0】

		958	
		959	
		960	
		961	
		962	
		963	

10

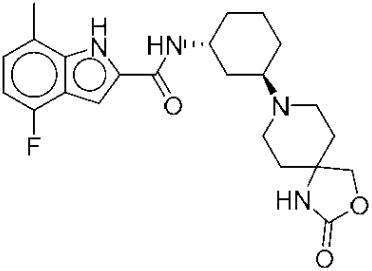
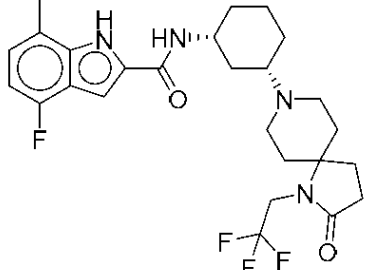
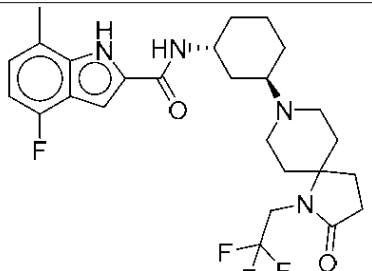
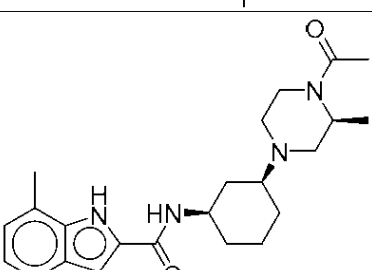
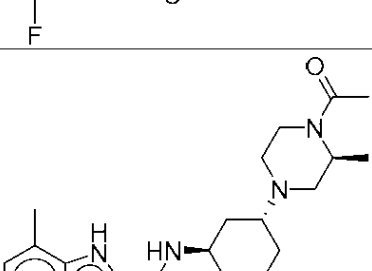
20

30

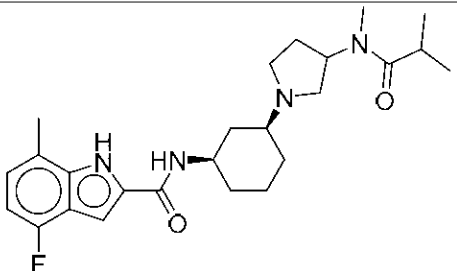
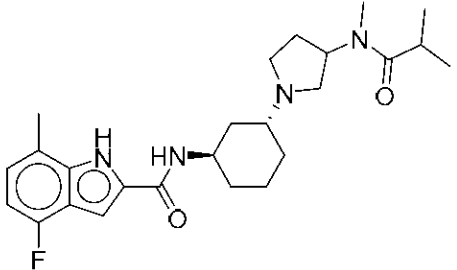
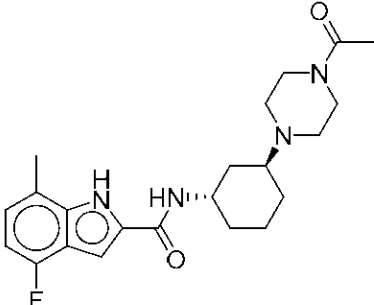
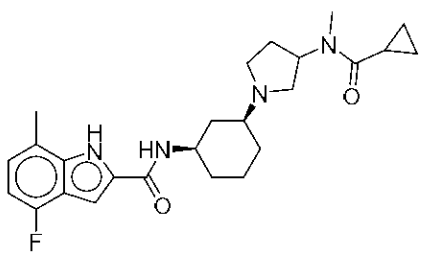
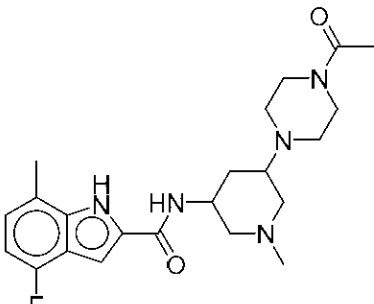
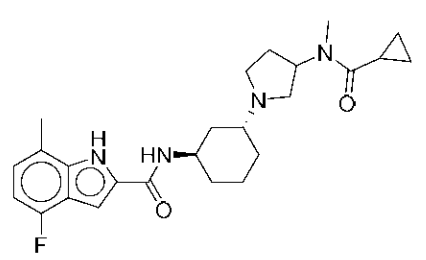
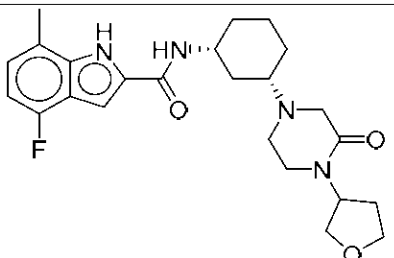
40

50

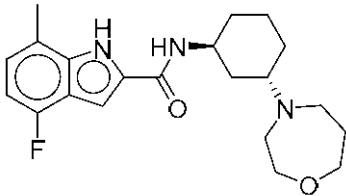
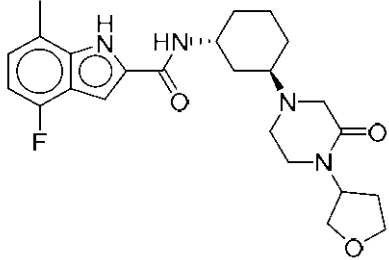
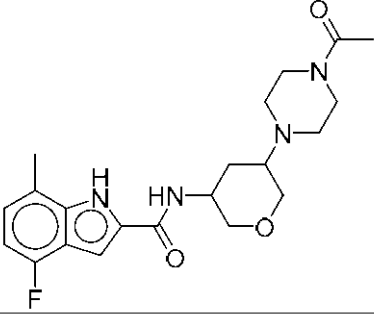
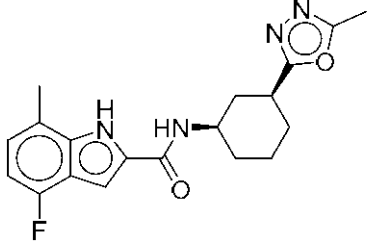
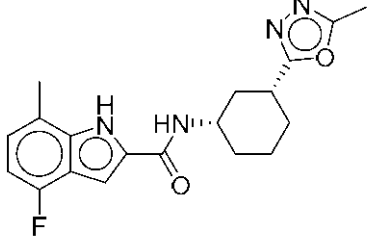
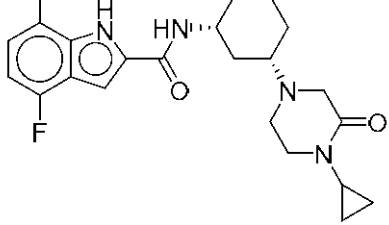
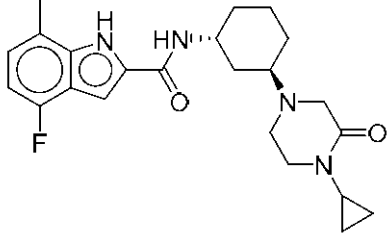
【化 2 5 - 4 1】

		964		
		965		10
		966		20
		967		30
		968		40

【化 2 5 - 4 2】

		969		
		970		10
359		971		20
360		972		30
		973		40

【化 2 5 - 4 3】

362		974		
363		975		10
		976		20
		977		30
		978		

10

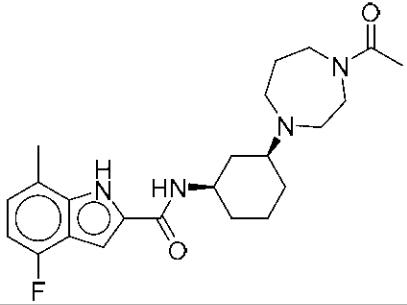
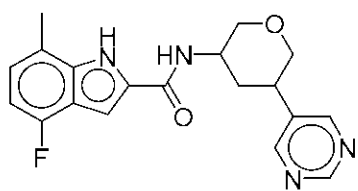
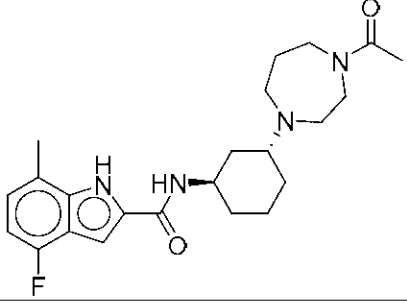
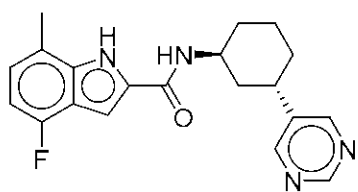
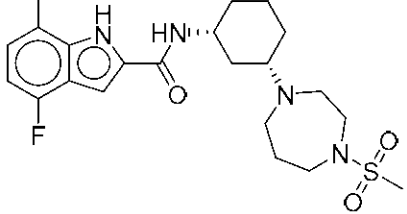
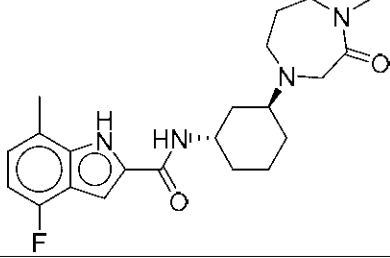
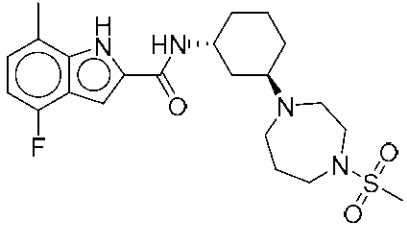
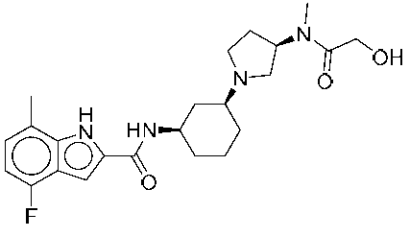
20

30

40

50

【化 2 5 - 4 4】

		979	
368		980	
369		981	
370		982	
		983	

10

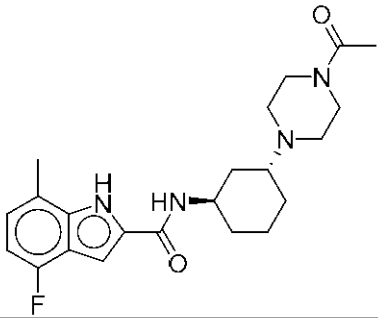
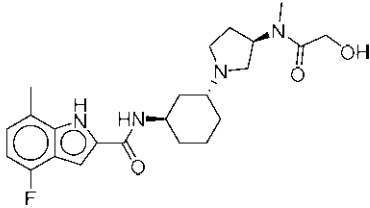
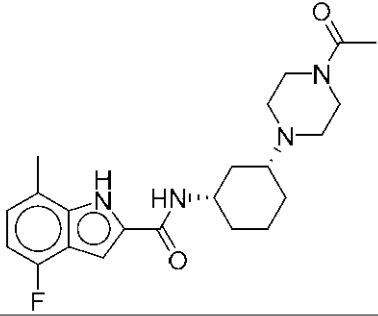
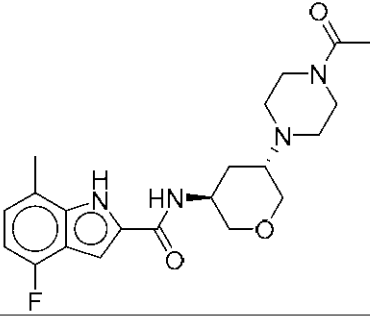
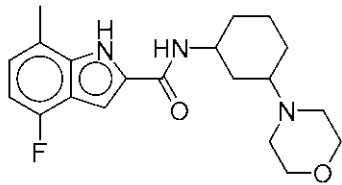
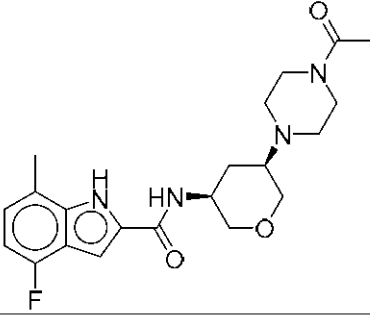
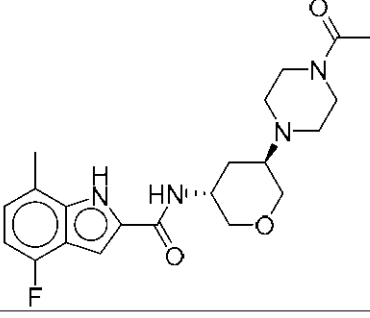
20

30

40

50

【化 2 5 - 4 5】

372		984	
373		985	
374		986	
		987	

10

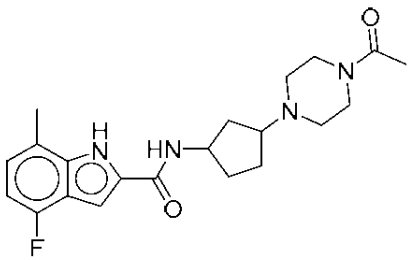
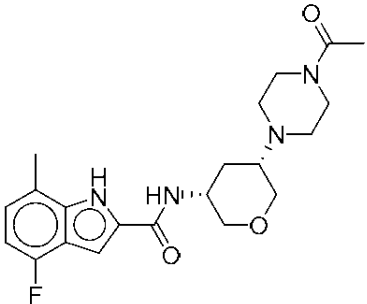
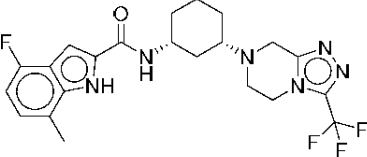
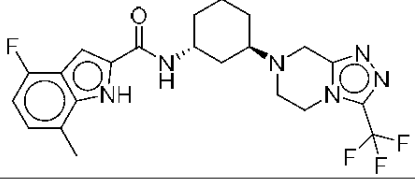
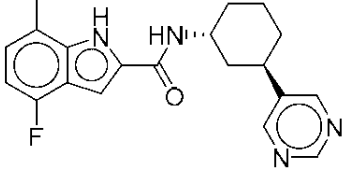
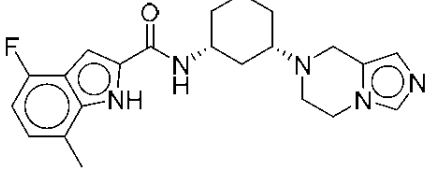
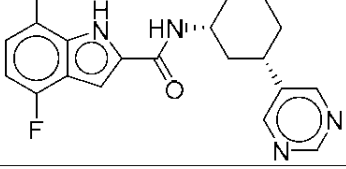
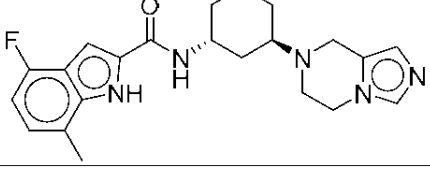
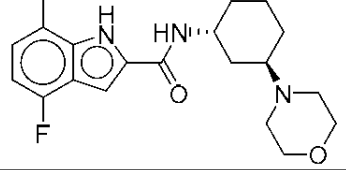
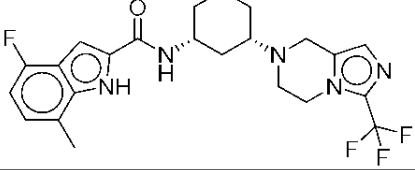
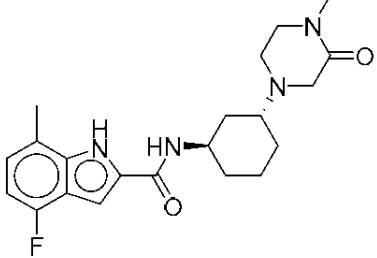
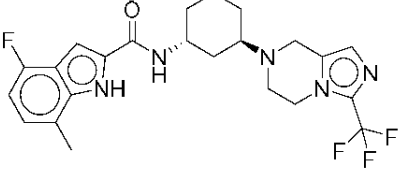
20

30

40

50

【化 2 5 - 4 6】

376		988	
		989	
		990	
379		991	
380		992	
381		993	
382		994	

10

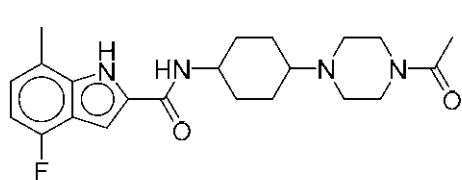
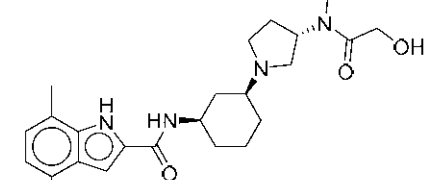
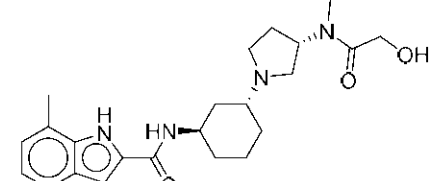
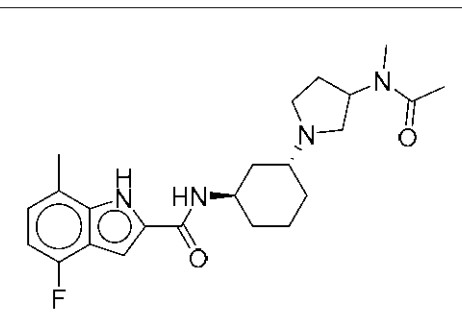
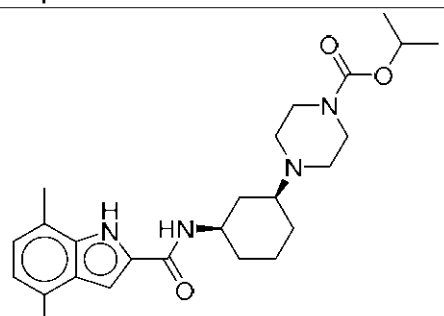
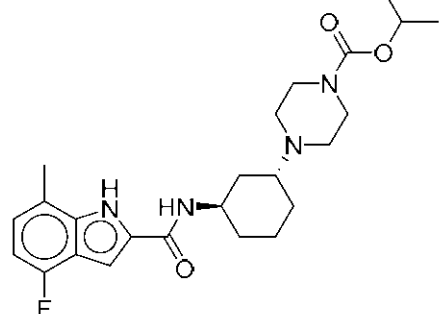
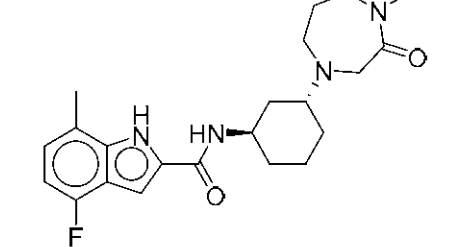
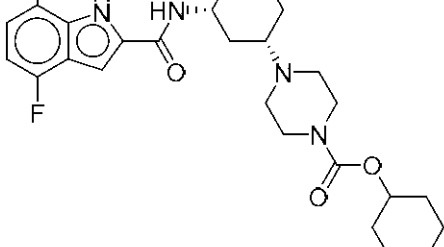
20

30

40

50

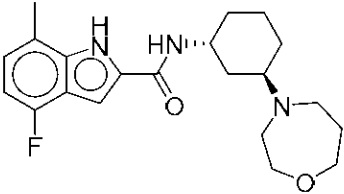
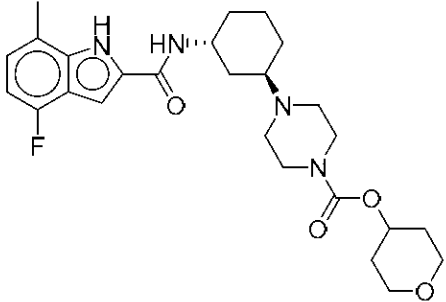
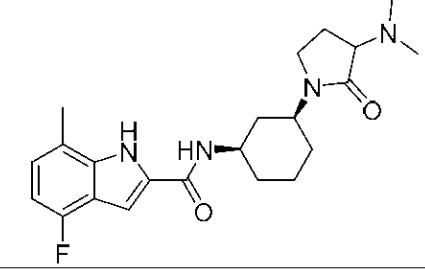
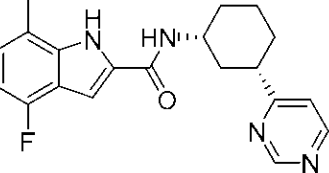
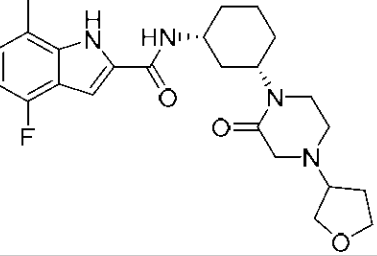
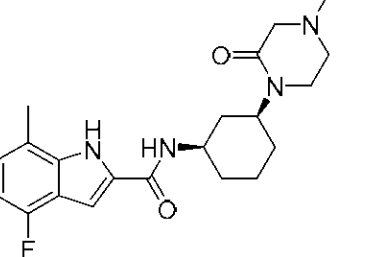
【化 2 5 - 4 7】

383		995	
		996	
385		997	
		998	
387		999	

40

50

【化 2 5 - 4 8】

388		1000		
		1002		10
		1003		20
		1004		
		1005		30

10

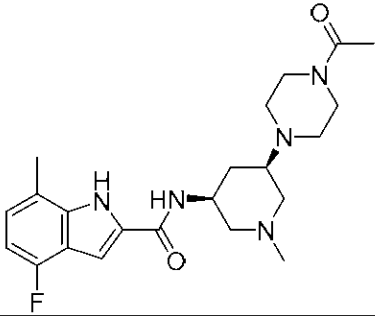
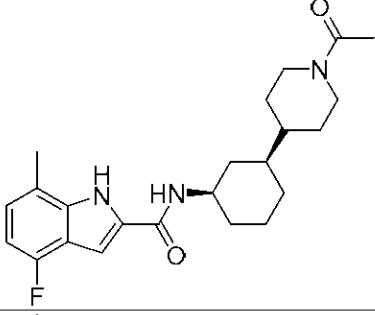
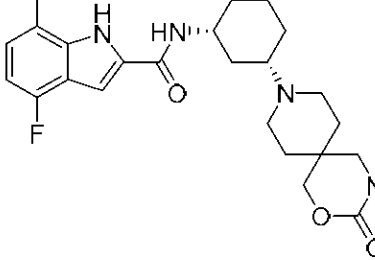
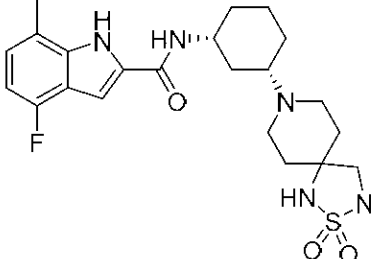
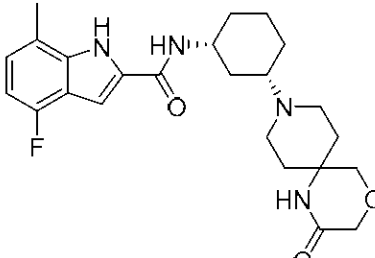
20

30

40

50

【化 2 5 - 4 9】

		1006	
		1007	
		1008	
		1009	
		1010	

10

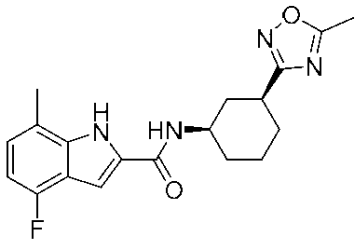
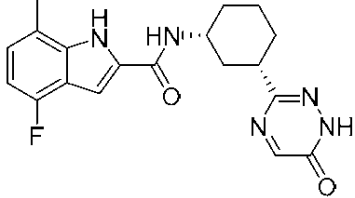
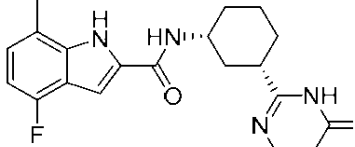
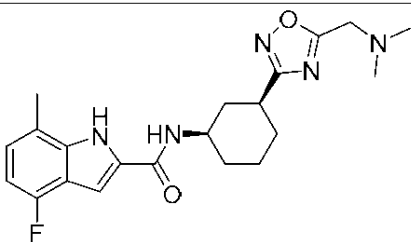
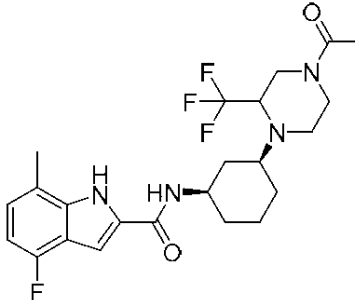
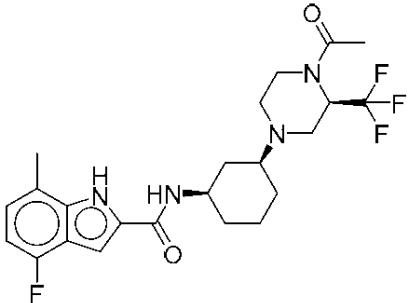
20

30

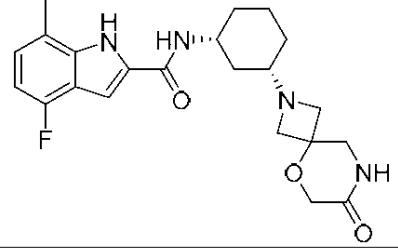
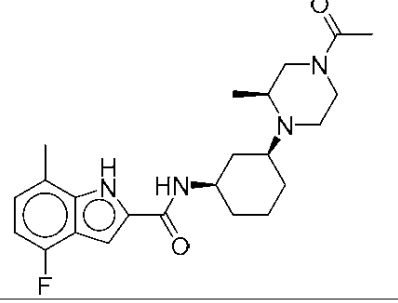
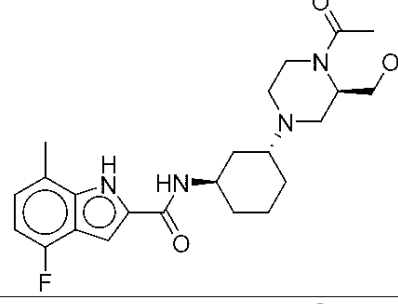
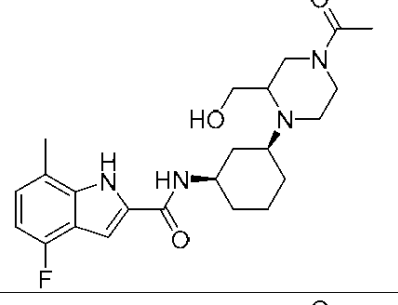
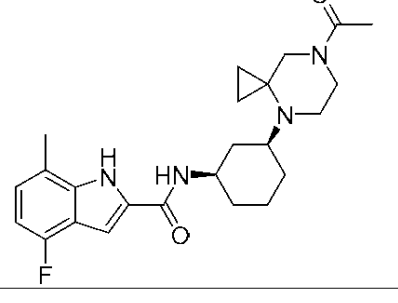
40

50

【化 2 5 - 5 0】

		1011		
		1012		10
		1013		
		1014		20
		1017		30
		1018		40

【化 2 5 - 5 1】

		1020	
		1021	
		1022	
		1023	
		1024	

10

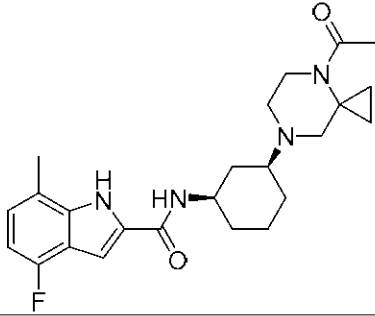
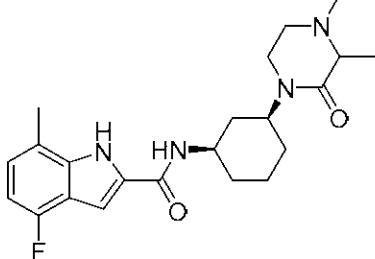
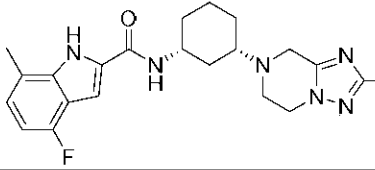
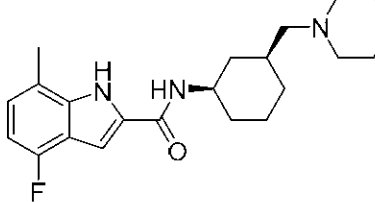
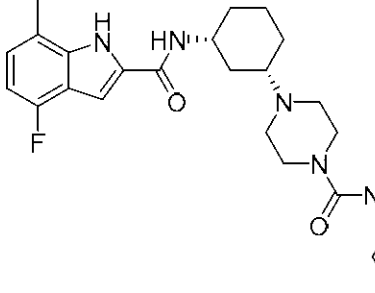
20

30

40

50

【化 2 5 - 5 2】

		1025		
		1026		
		1031		
		1032		
		1037		

10

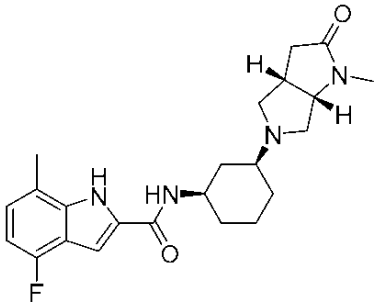
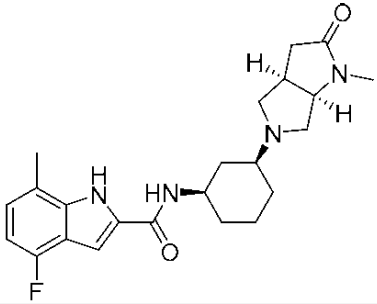
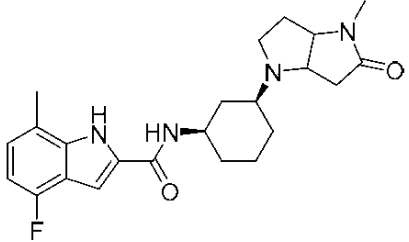
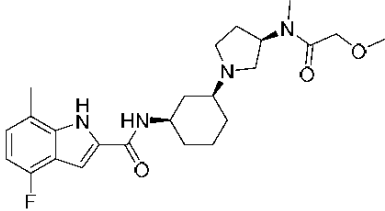
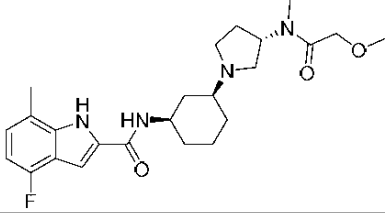
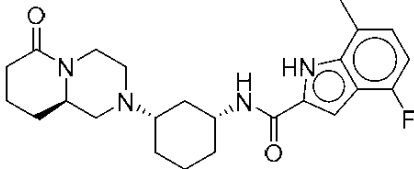
20

30

40

50

【化 2 5 - 5 3】

		1038	
		1039	
		1040	
		1042	
		1043	
		1044	

10

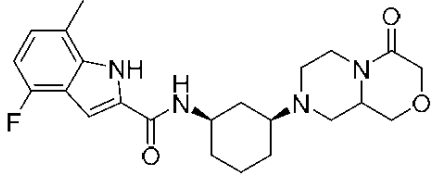
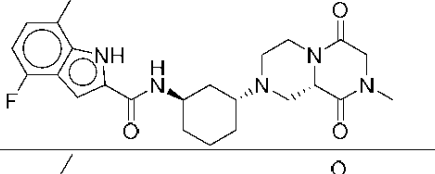
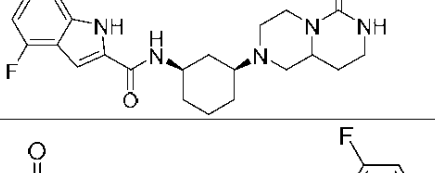
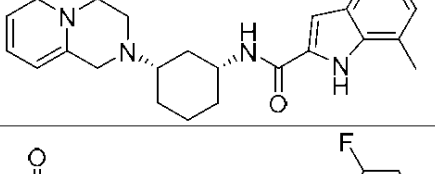
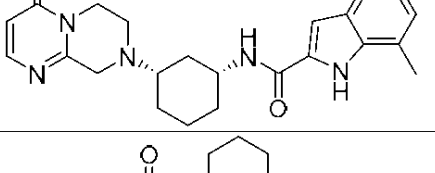
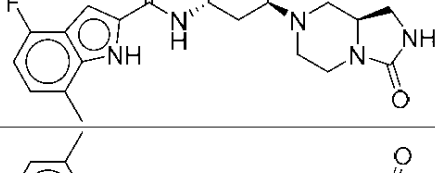
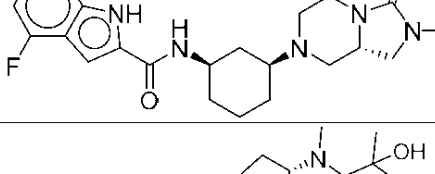
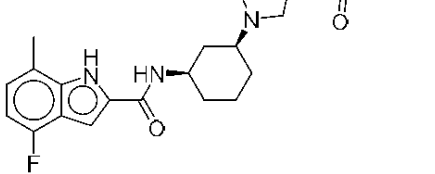
20

30

40

50

【化 2 5 - 5 4】

		1045	
		1046	
		1047	
		1048	
		1049	
		1050	
		1051	
		1052	

10

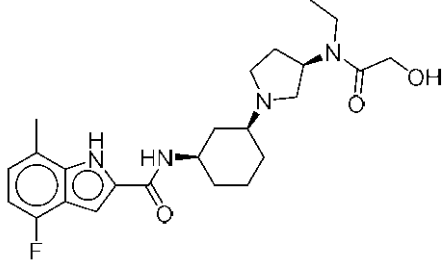
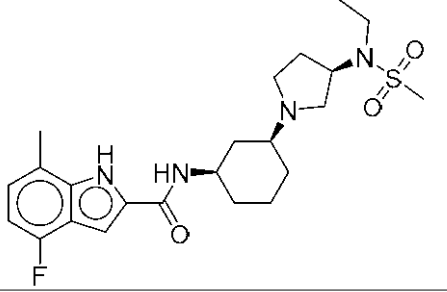
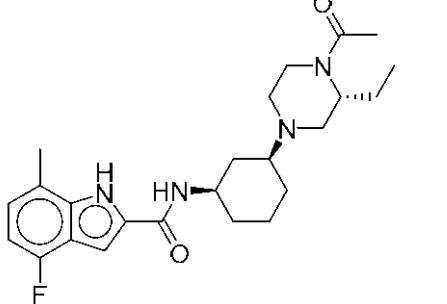
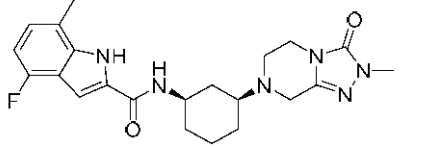
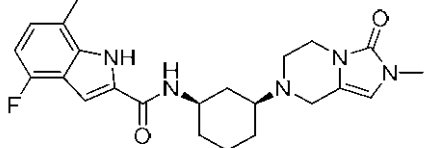
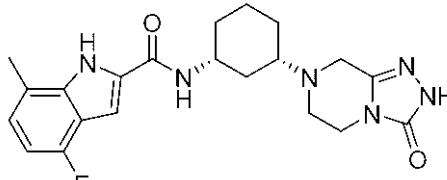
20

30

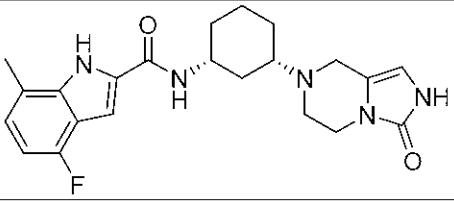
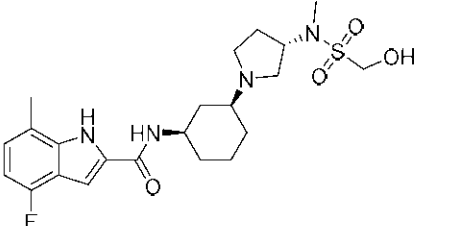
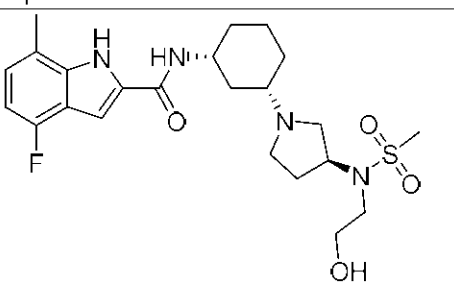
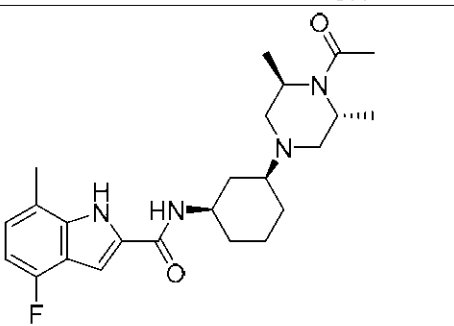
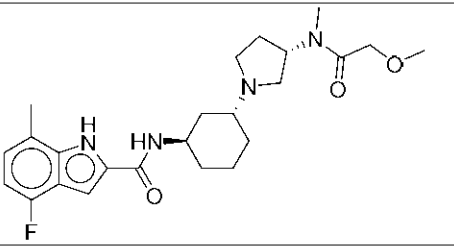
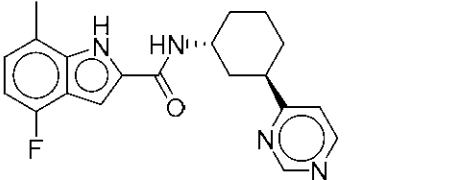
40

50

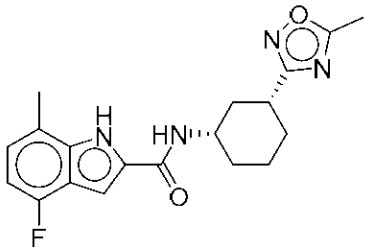
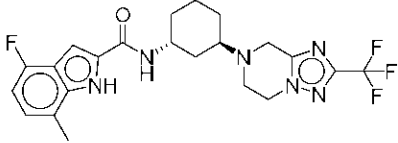
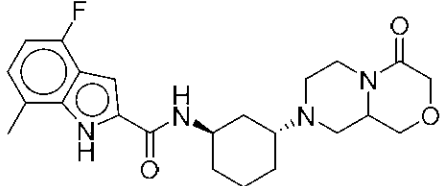
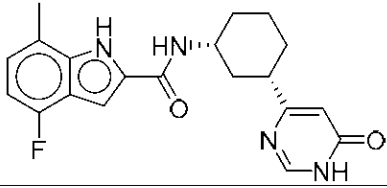
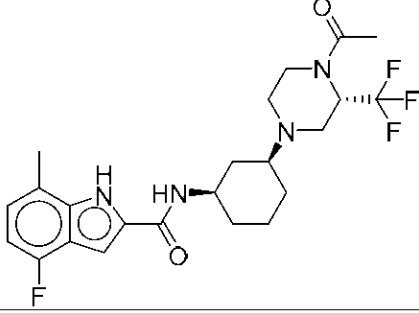
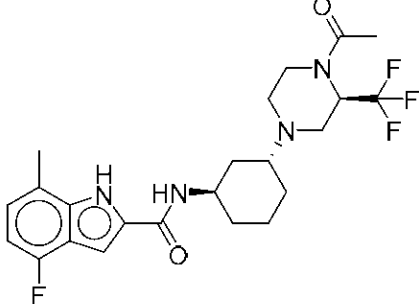
【化 2 5 - 5 5】

		1053		
		1054		10
		1055		20
		1056		
		1057		30
		1058		

【化 2 5 - 5 6】

		1059		
		1060		10
		1061		20
		1062		
		1063		30
		1064		40

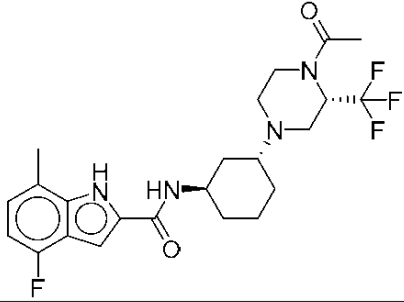
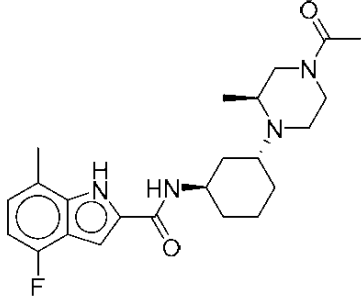
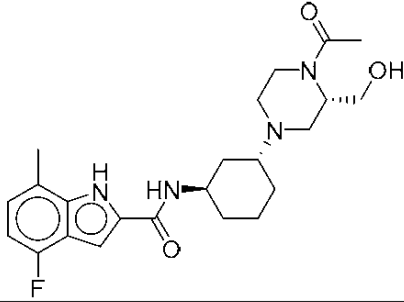
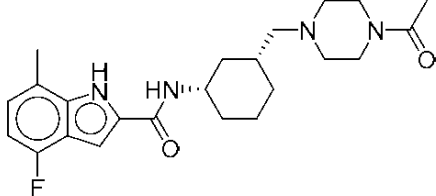
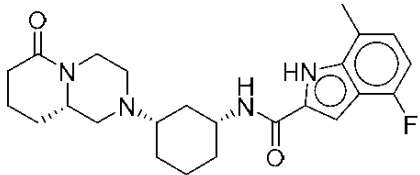
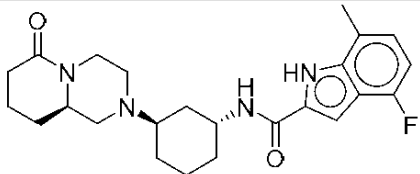
【化 2 5 - 5 7】

		1065		
		1066		10
		1067		
		1068		20
		1070		30
		1071		

40

50

【化 2 5 - 5 8】

		1072	
		1074	
		1076	
		1077	
		1078	
		1079	

10

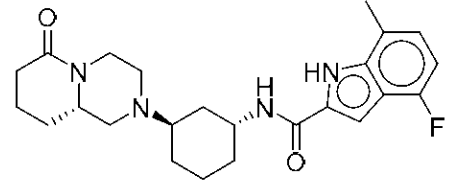
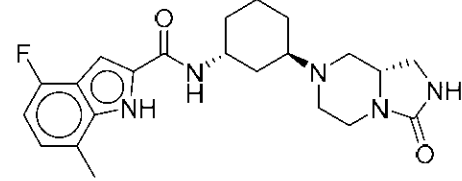
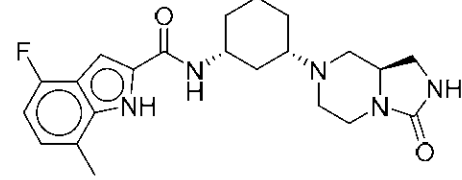
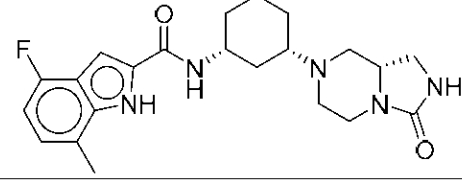
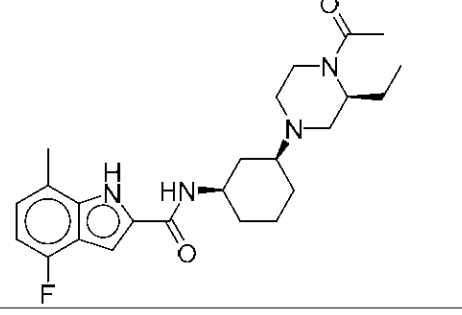
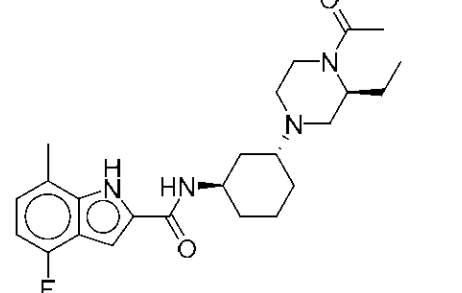
20

30

40

50

【化 2 5 - 5 9】

		1080		
		1082		10
		1083		
		1084		20
		1085		
		1086		30

10

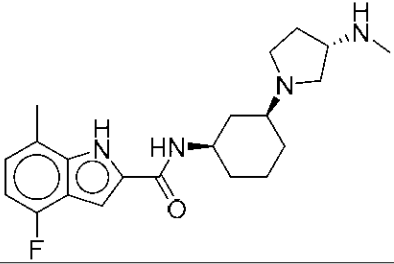
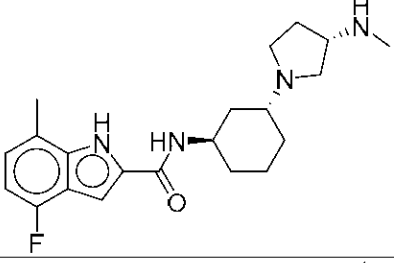
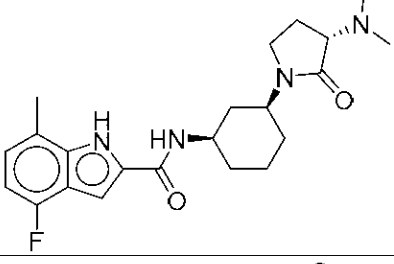
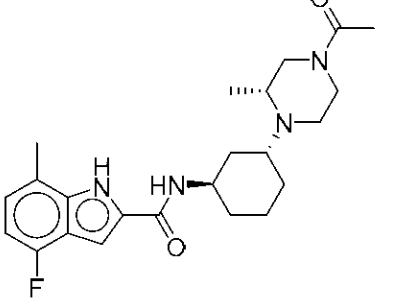
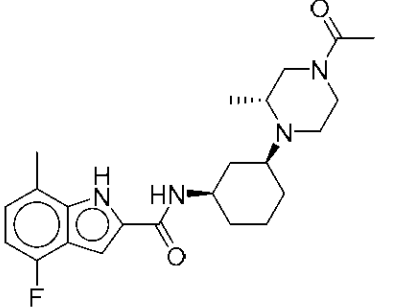
20

30

40

50

【化 2 5 - 6 0】

		1087	
		1088	
		1090	
		1091	
		1092	

10

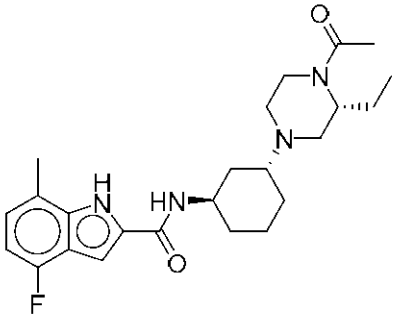
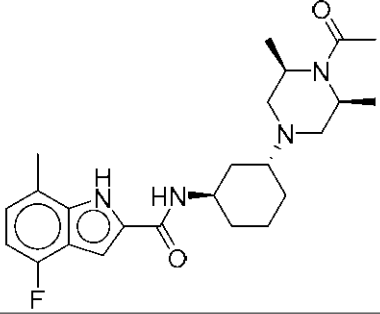
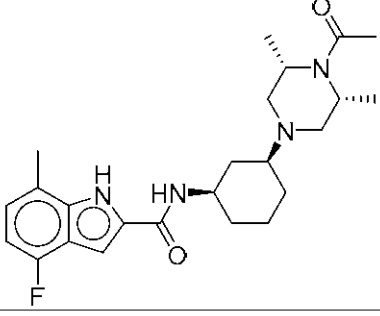
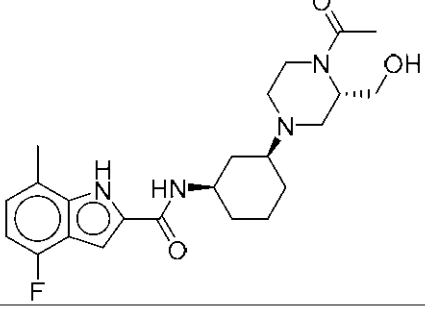
20

30

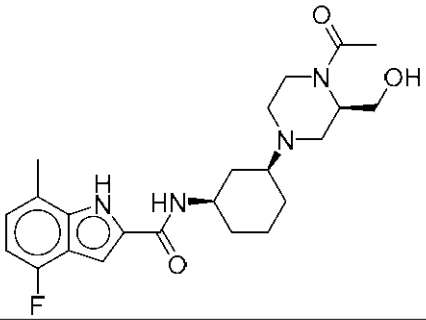
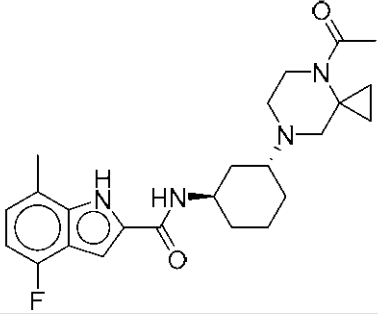
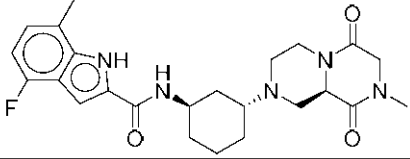
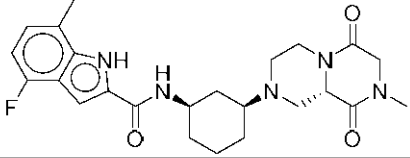
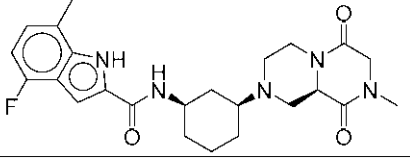
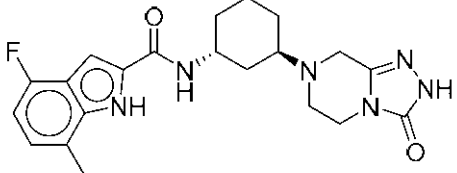
40

50

【化 2 5 - 6 1】

		1095		
		1096		10
		1097		20
		1098		30

【化 2 5 - 6 2】

		1099		
		1100		
		1102		
		1103		
		1104		
		1106		

10

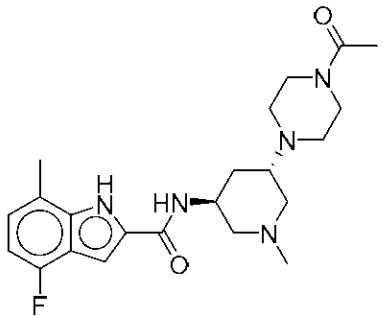
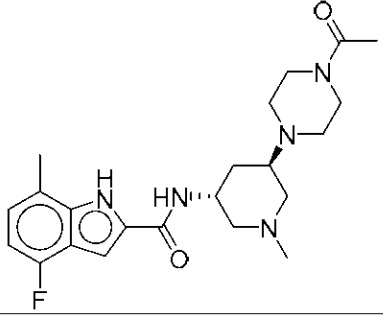
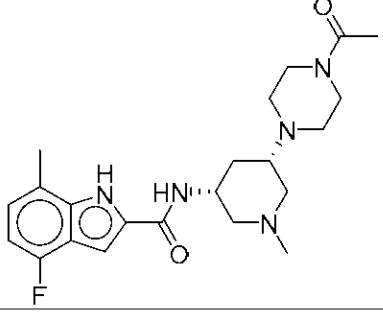
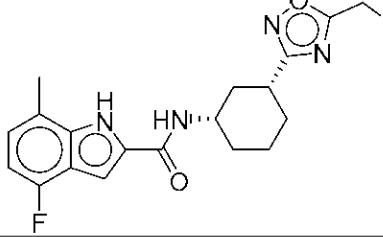
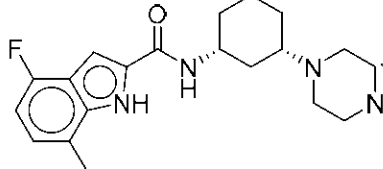
20

30

40

50

【化 2 5 - 6 3】

		1107		
		1108		10
		1109		20
		1110		30
		1111		

10

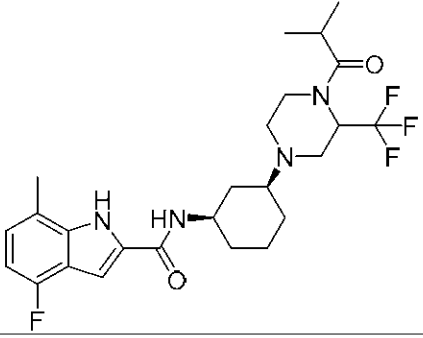
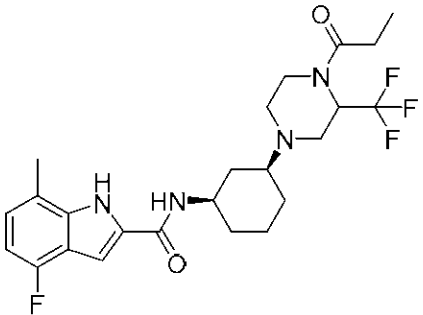
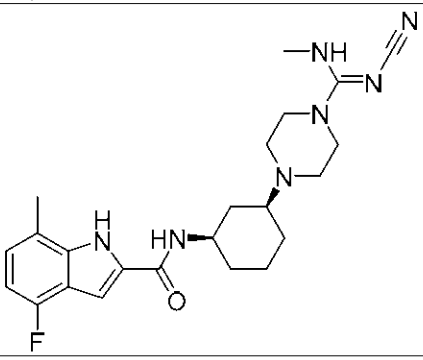
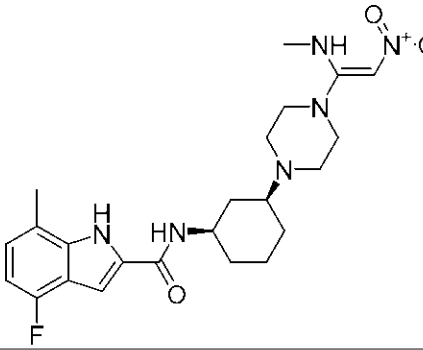
20

30

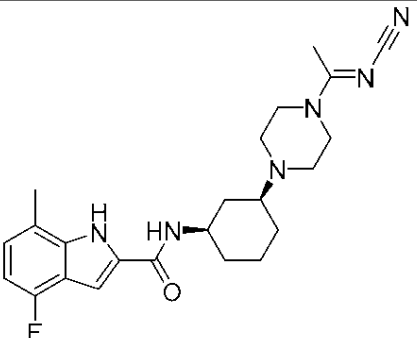
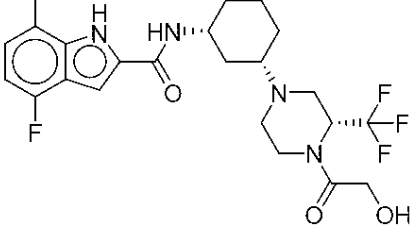
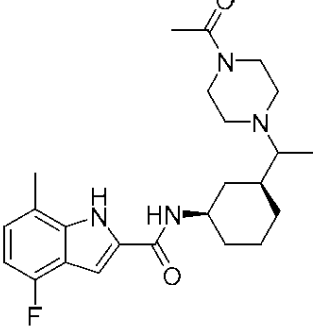
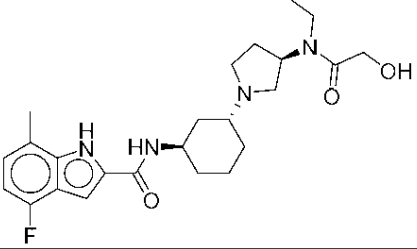
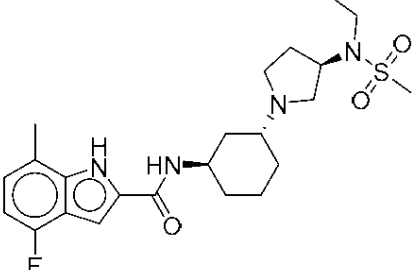
40

50

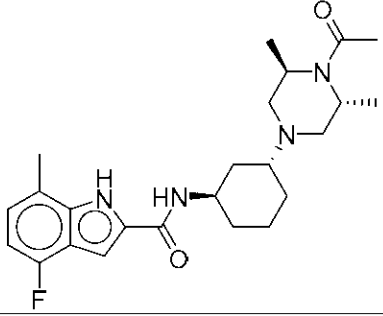
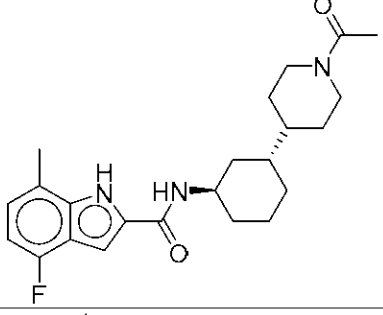
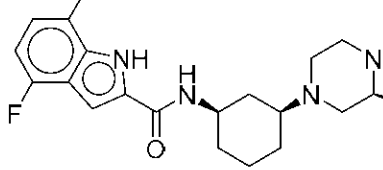
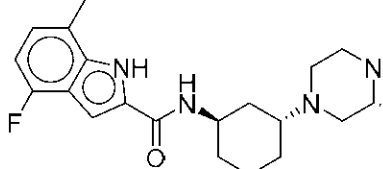
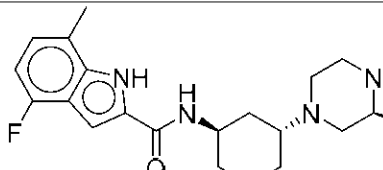
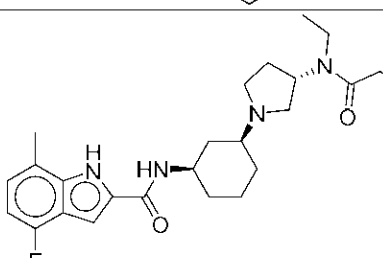
【化 2 5 - 6 4】

		1112		10
		1113		20
		1114		30
		1115		40

【化 2 5 - 6 5】

		1116		10
		1117		
		1118		20
		1120		30
		1122		40

【化 2 5 - 6 6】

		1123		
		1124		
		1126		
		1127		
		1128		
		1129		

10

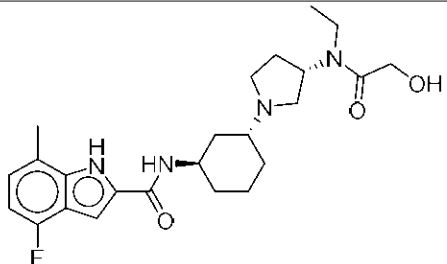
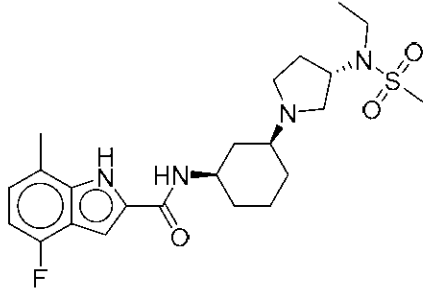
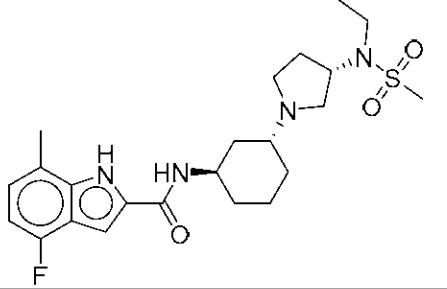
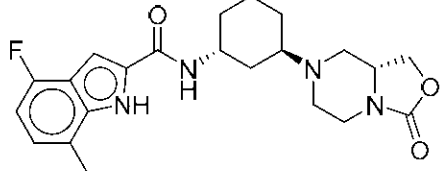
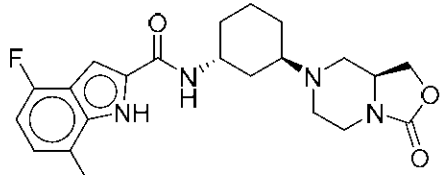
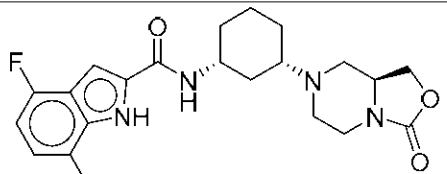
20

30

40

50

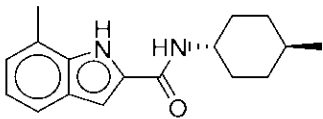
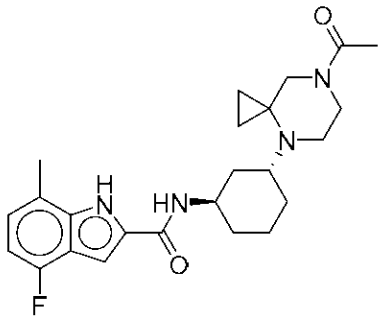
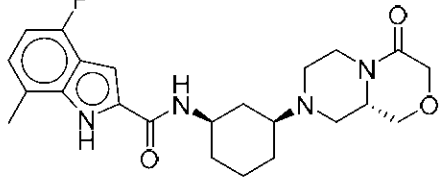
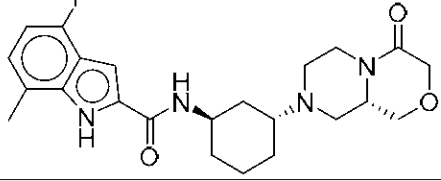
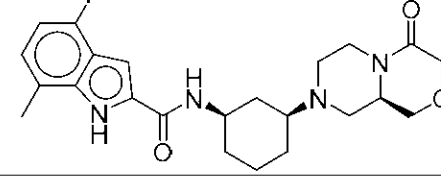
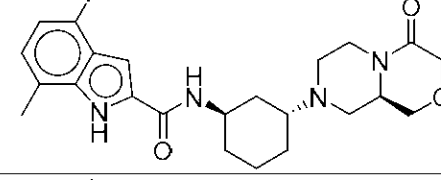
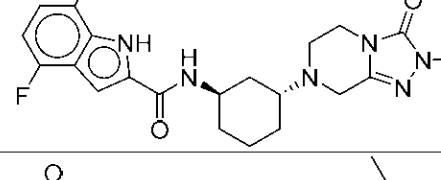
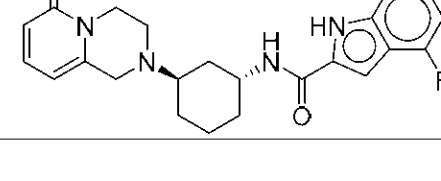
【化 2 5 - 6 7】

		1130		
		1131		10
		1132		20
		1134		
		1135		30
		1136		

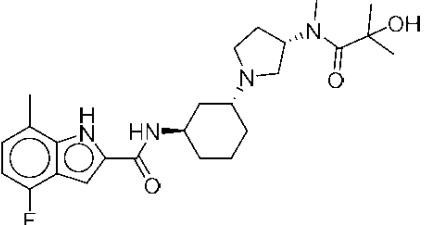
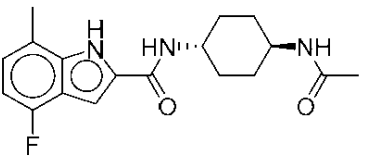
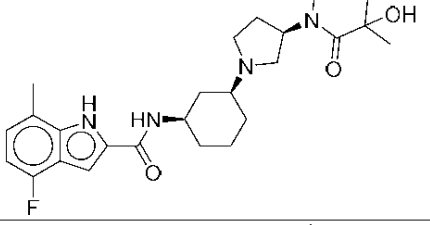
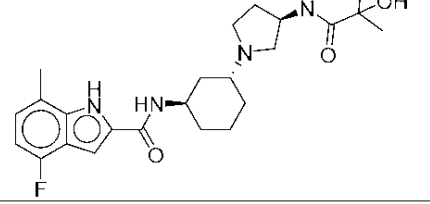
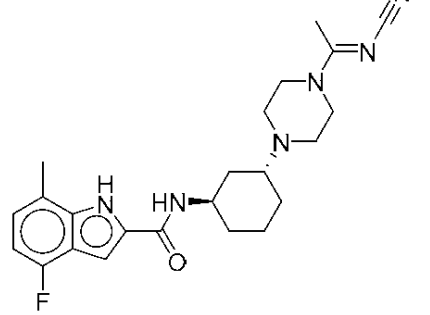
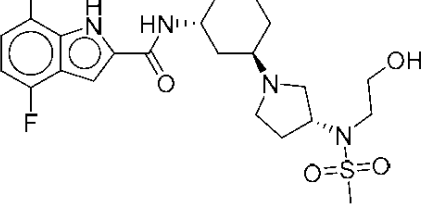
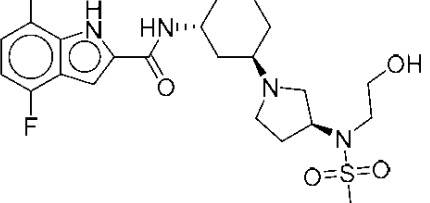
40

50

【化 2 5 - 6 8】

504		1137		10
		1138		
		1139		20
		1140		
		1141		30
		1142		
		1143		40

【化 2 5 - 6 9】

		1145	
512		1146	
		1147	
		1148	
		1150	
		1151	

10

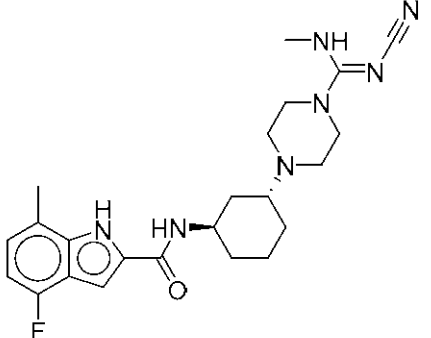
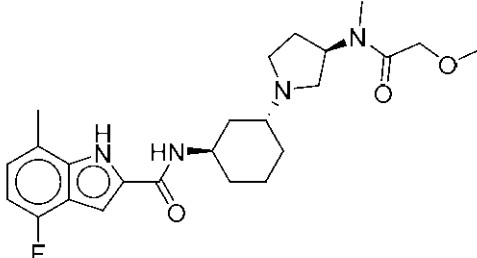
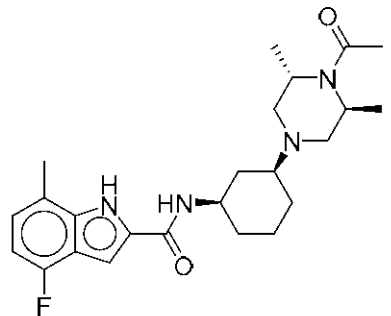
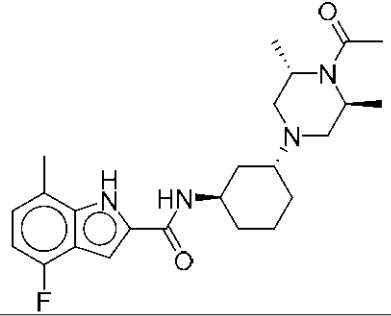
20

30

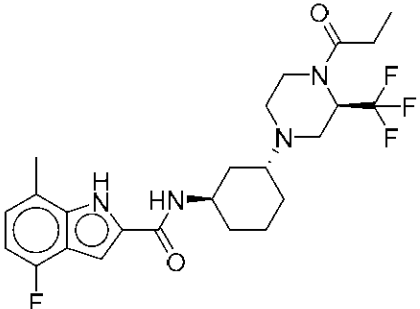
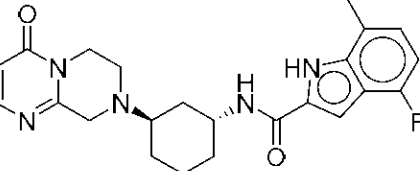
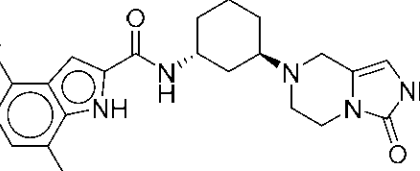
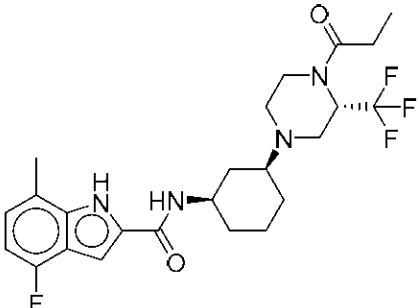
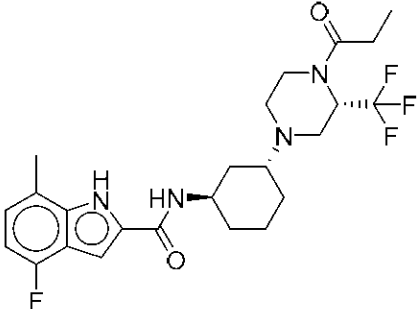
40

50

【化 2 5 - 7 0】

		1152		10
		1160		
		1162		20
		1163		30

【化 2 5 - 7 1】

		1164		
		1165		10
		1166		20
		1167		
		1168		30

10

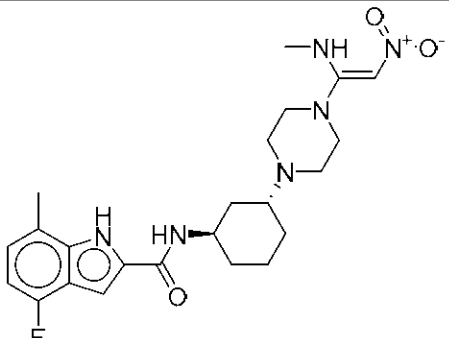
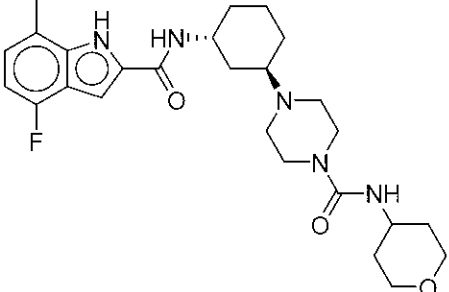
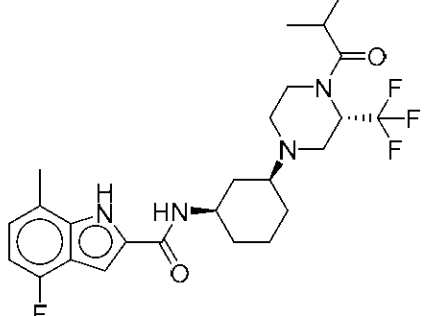
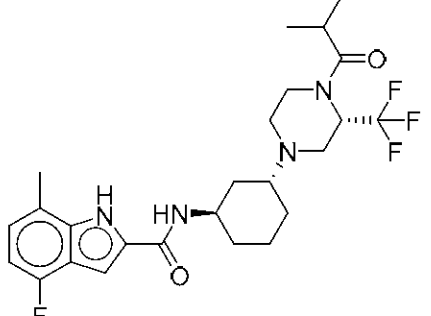
20

30

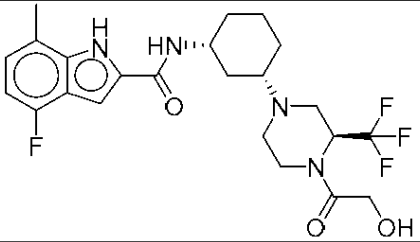
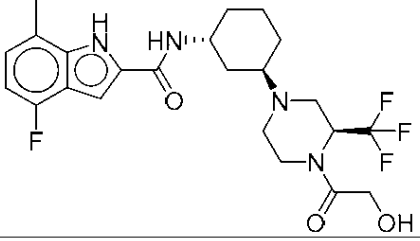
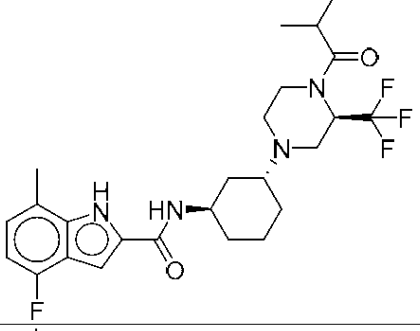
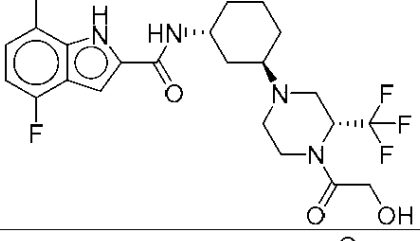
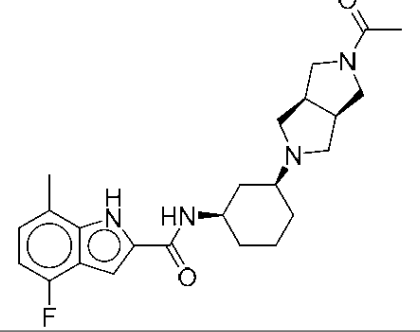
40

50

【化 2 5 - 7 2】

		1169		10
		1170		20
		1171		30
		1172		40

【化 2 5 - 7 3】

		1173	
		1174	
		1175	
		1176	
		1177	

10

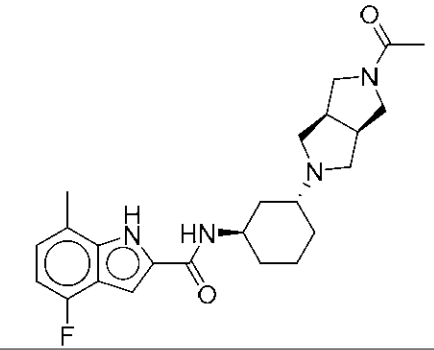
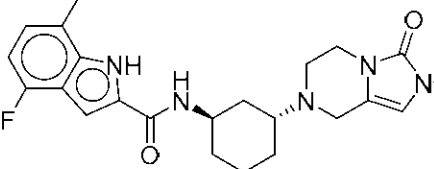
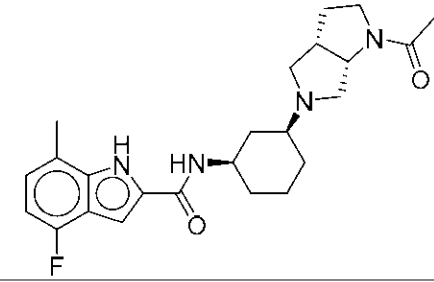
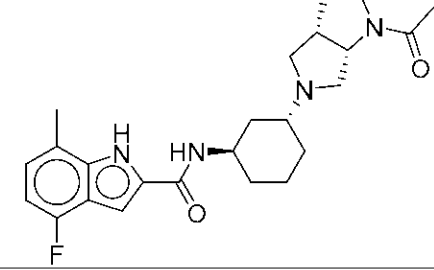
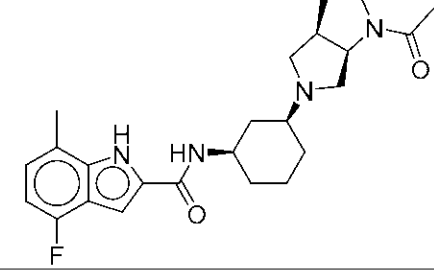
20

30

40

50

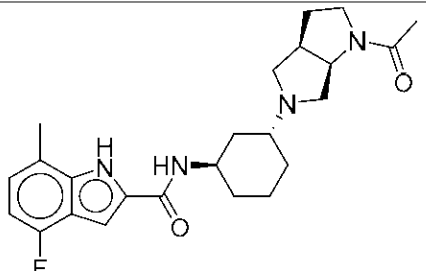
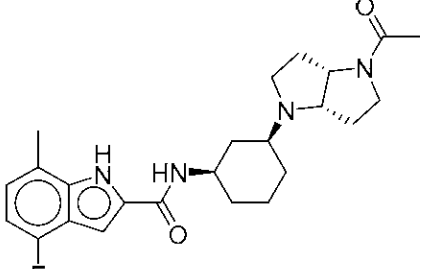
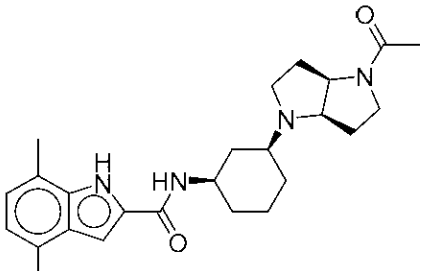
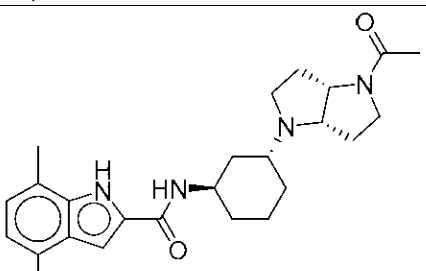
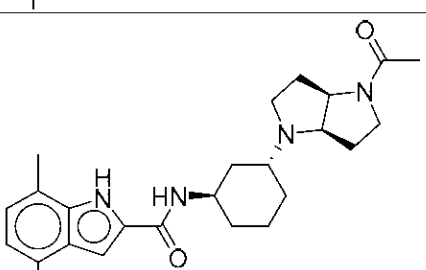
【化 2 5 - 7 4】

		1178		10
		1179		
		1180		20
		1181		30
		1182		

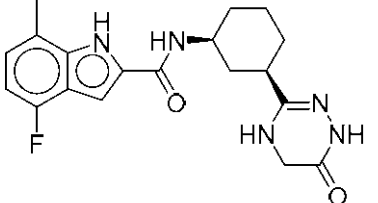
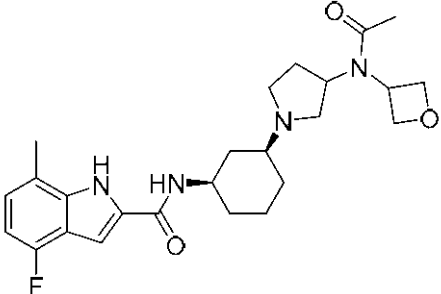
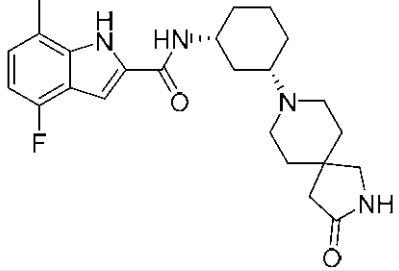
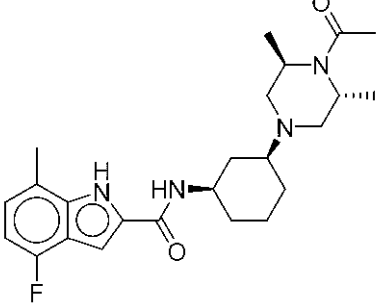
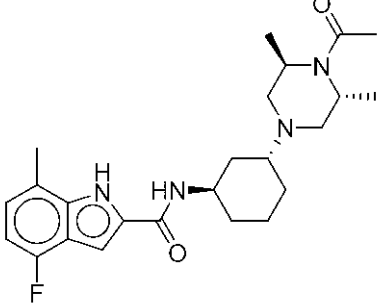
40

50

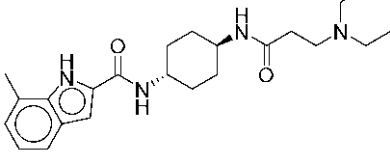
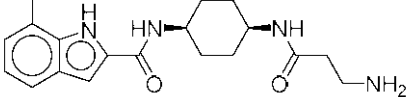
【化 2 5 - 7 5】

		1183		
		1184		10
		1185		20
		1186		30
		1187		40

【化 2 5 - 7 6】

		1188		
		1189		10
		1190		20
		1192		30
		1193		

【化 2 5 - 7 7】

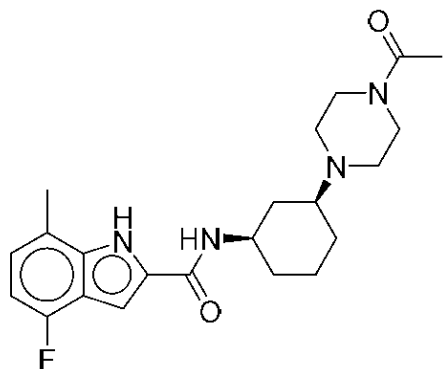
589			
592			

からなる群から選択される、化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2 6】

以下：

【化 2 6】



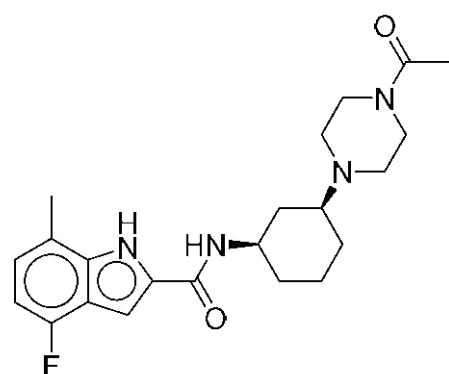
10

である請求項 2 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2 7】

以下：

【化 2 7】



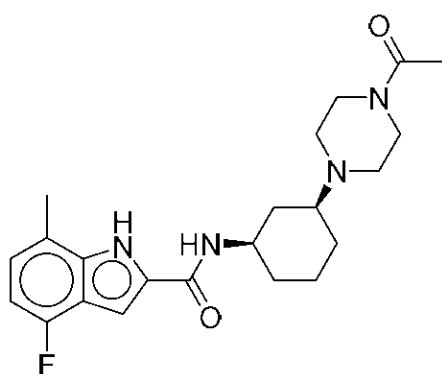
20

である請求項 2 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

以下：

【化 2 8】



30

40

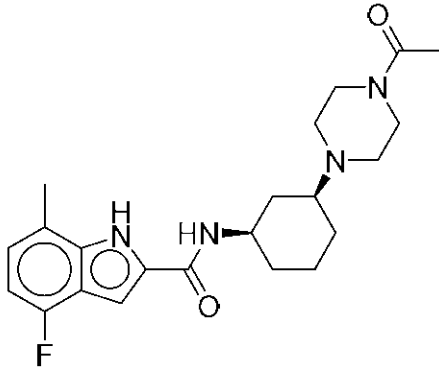
である請求項 2 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される溶媒和物。

【請求項 2 9】

以下：

50

【化 2 9】



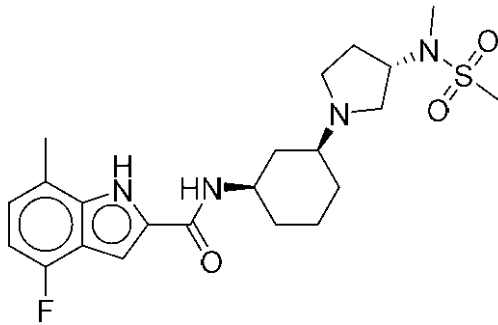
10

である請求項 2 5 に記載の化合物。

【請求項 3 0】

以下：

【化 3 0】



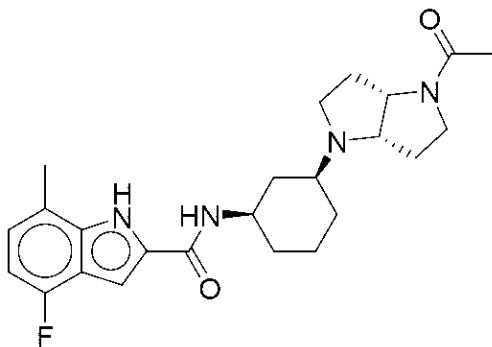
20

である請求項 2 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 3 1】

以下：

【化 3 1】



30

である請求項 2 5 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 3 3】

処置を、それを必要とする対象において行うための組成物であって、前記組成物は、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含み、前記対象は、がんを有する、組成物。

【請求項 3 4】

前記がんは、以下：

40

50

【化 3 4 - 1】

副腎がん	リンパ上皮腫
腺房細胞癌	リンパ腫
聴神経腫	急性リンパ球性白血病
末端性黒子性黒色腫	急性骨髄性白血病
先端汗腺腫	慢性リンパ球性白血病
急性好酸球性白血病	肝臓がん
急性赤白血病	小細胞肺がん
急性リンパ芽球性白血病	非小細胞肺がん
急性巨核芽球性白血病	MALT リンパ腫
急性単球性白血病	悪性線維性組織球腫
急性前骨髄球性白血病	悪性末梢神経鞘腫
腺癌	悪性トリトン腫瘍
腺様嚢胞癌	マントル細胞リンパ腫
腺腫	辺縁帯 B 細胞リンパ腫
腺様歯源性腫瘍	肥満細胞白血病
腺扁平上皮癌	縦隔生殖細胞腫瘍
脂肪組織新生物	乳房の髄様癌
副腎皮質癌	甲状腺髄様がん
成人 T 細胞白血病/リンパ腫	髄芽細胞腫
侵襲性 NK 細胞白血病	黒色腫
AIDS 関連リンパ腫	髄膜腫
胞巣状横紋筋肉腫	メルケル細胞がん
胞巣状軟部肉腫	中皮腫
エナメル上皮線維腫	転移性尿路上皮癌
未分化大細胞リンパ腫	ミュー管混合腫瘍
未分化甲状腺がん	粘液性腫瘍
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	多発性骨髄腫
血管筋脂肪腫	筋組織新生物
血管肉腫	菌状息肉腫
星状細胞腫	粘液性脂肪肉腫
非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	粘液腫
B 細胞慢性リンパ球性白血病	粘液肉腫
B 細胞前リンパ球性白血病	上咽頭癌
B 細胞リンパ腫	神経鞘腫
基底細胞癌	神経芽細胞腫
胆道がん	神経線維腫
膀胱がん	神経腫
芽細胞腫	結節性黒色腫

10

20

30

40

50

【化 3 4 - 2】

骨がん	眼のがん
ブレンナー腫瘍	乏突起星細胞腫
褐色腫瘍	乏突起膠腫
バーキットリンパ腫	好酸性顆粒細胞腫
乳がん	視神経鞘髄膜腫
脳がん	視神経腫瘍
癌腫	口腔がん
上皮内癌	骨肉腫
癌肉腫	卵巣がん
軟骨組織腫瘍	パネコスト腫瘍
セメント質腫	乳頭状甲状腺がん
骨髄性肉腫	傍神経節腫
軟骨腫	松果体芽細胞腫
脊索腫	松果体細胞腫
絨毛癌	下垂体細胞腫
脈絡叢乳頭腫	下垂体腺腫
腎臓明細胞肉腫	下垂体腫瘍
頭蓋咽頭腫	形質細胞腫
皮膚 T 細胞リンパ腫	多胎芽腫
子宮頸がん	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
結腸直腸がん	中枢神経系原発リンパ腫
デゴス病	原発性滲出液リンパ腫
線維形成性小円形細胞腫瘍	原発性腹膜がん
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	前立腺がん
胚芽異形成性神経上皮腫瘍	膀胱がん
未分化胚細胞腫	咽頭がん
胎児性癌	腹膜偽粘液腫
内分泌腺新生物	腎細胞癌
内胚葉洞腫瘍	腎髄質癌
腸症関連 T 細胞リンパ腫	網膜芽細胞腫
食道がん	横紋筋腫
封入奇形	横紋筋肉腫
線維腫	リヒター転化
線維肉腫	直腸がん
濾胞性リンパ腫	肉腫
濾胞性甲状腺がん	シュワノマトーシス
神経節性神経腫	精上皮腫

10

20

30

40

50

【化 3 4 - 3】

胃腸がん	セトリ細胞腫瘍
生殖細胞腫瘍	性索-性腺間質腫瘍
妊娠性絨毛癌	印環細胞癌
巨細胞性線維芽細胞腫	皮膚がん
骨の巨細胞腫	小青色円形細胞腫瘍
グリア腫瘍	小細胞癌
多形神経膠芽腫	軟部組織肉腫
神経膠腫	ソマトスタチノーマ
大脳神経膠腫症	煤煙性疣贅
グルカゴノーマ	脊髄腫瘍
性腺芽細胞腫	脾臓辺縁帯リンパ腫
顆粒膜細胞腫瘍	扁平上皮細胞癌
卵巣男性胚細胞腫	滑膜肉腫
胆嚢がん	セザリー病
胃がん	小腸がん
有毛細胞白血病	扁平上皮癌
血管芽細胞腫	胃がん
頭頸部がん	T 細胞リンパ腫
血管外皮細胞腫	睾丸がん
血液悪性腫瘍	莢膜細胞腫
肝芽腫	甲状腺がん
肝脾 T 細胞リンパ腫	移行上皮癌
ホジキンリンパ腫	咽喉がん
非ホジキンリンパ腫	尿管がん
浸潤性小葉癌	泌尿生殖器がん
腸がん	尿路上皮癌
腎臓がん	ブドウ膜黒色腫
喉頭がん	子宮がん
悪性黒子	疣贅癌
致死性正中癌腫	視覚路神経膠腫
白血病	外陰部がん
ライディッヒ細胞腫瘍	腔がん
脂肪肉腫	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症
肺がん	ウォーシン腫瘍
リンパ管腫	ウィルムス腫瘍
リンパ管肉腫	

から選択されるがんの任意の 1 つ又は複数である、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記がんは、血液がんである、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記血液がんは、以下：

10

20

30

40

50

【化 3 6】

急性リンパ球性白血病(ALL)	急性好酸球性白血病
急性骨髄性白血病(AML)	急性赤白血病
慢性リンパ球性白血病(CLL)	急性リンパ芽球性白血病
小リンパ球性リンパ腫(SLL)	急性巨核芽球性白血病
多発性骨髄腫(MM)	急性単球性白血病
ホジキンリンパ腫(HL)	急性前骨髄球性白血病
非ホジキンリンパ腫(NHL)	急性骨髄性白血病
マントル細胞リンパ腫(MCL)	B 細胞前リンパ球性白血病
辺縁帯 B 細胞リンパ腫	B 細胞リンパ腫
脾性辺縁帯リンパ腫	MALT リンパ腫
濾胞性リンパ腫(FL)	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)	T 細胞リンパ腫
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)	肥満細胞白血病
辺縁帯リンパ腫(MZL)	成人性 T 細胞白血病/リンパ腫
有毛細胞白血病(HCL)	侵襲性 NK 細胞白血病
バーキットリンパ腫(BL)	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
リヒター転化	

10

20

から選択されるがんの任意の 1 つ又は複数である、請求項 3 5 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、請求項 3 6 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物は、がんの処置において有用な第 2 の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 3 3 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 3 9】

がんの処置において使用するための、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4 0】

前記がんは、以下：

40

50

【化 4 0 - 1】

副腎がん	リンパ上皮腫
腺房細胞癌	リンパ腫
聴神経腫	急性リンパ球性白血病
末端性黒子性黒色腫	急性骨髄性白血病
先端汗腺腫	慢性リンパ球性白血病
急性好酸球性白血病	肝臓がん
急性赤白血病	小細胞肺がん
急性リンパ芽球性白血病	非小細胞肺がん
急性巨核芽球性白血病	MALT リンパ腫
急性単球性白血病	悪性線維性組織球腫
急性前骨髄球性白血病	悪性末梢神経鞘腫
腺癌	悪性トリトン腫瘍
腺様嚢胞癌	マントル細胞リンパ腫
腺腫	辺縁帯 B 細胞リンパ腫
腺様歯源性腫瘍	肥満細胞白血病
腺扁平上皮癌	縦隔生殖細胞腫瘍
脂肪組織新生物	乳房の髄様癌
副腎皮質癌	甲状腺髄様がん
成人 T 細胞白血病/リンパ腫	髄芽細胞腫
侵襲性 NK 細胞白血病	黒色腫
AIDS 関連リンパ腫	髄膜腫
胞巣状横紋筋肉腫	メルケル細胞がん
胞巣状軟部肉腫	中皮腫
エナメル上皮線維腫	転移性尿路上皮癌
未分化大細胞リンパ腫	ミュー管混合腫瘍
未分化甲状腺がん	粘液性腫瘍
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	多発性骨髄腫
血管筋脂肪腫	筋組織新生物
血管肉腫	菌状息肉腫
星状細胞腫	粘液性脂肪肉腫
非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	粘液腫
B 細胞慢性リンパ球性白血病	粘液肉腫
B 細胞前リンパ球性白血病	上咽頭癌
B 細胞リンパ腫	神経鞘腫
基底細胞癌	神経芽細胞腫
胆道がん	神経線維腫
膀胱がん	神経腫
芽細胞腫	結節性黒色腫

10

20

30

40

50

【化 4 0 - 2】

骨がん	眼のがん
ブレンナー腫瘍	乏突起星細胞腫
褐色腫瘍	乏突起膠腫
バーキットリンパ腫	好酸性顆粒細胞腫
乳がん	視神経鞘髄膜腫
脳がん	視神経腫瘍
癌腫	口腔がん
上皮内癌	骨肉腫
癌肉腫	卵巣がん
軟骨組織腫瘍	パネコスト腫瘍
セメント質腫	乳頭状甲状腺がん
骨髄性肉腫	傍神経節腫
軟骨腫	松果体芽細胞腫
脊索腫	松果体細胞腫
絨毛癌	下垂体細胞腫
脈絡叢乳頭腫	下垂体腺腫
腎臓明細胞肉腫	下垂体腫瘍
頭蓋咽頭腫	形質細胞腫
皮膚 T 細胞リンパ腫	多胎芽腫
子宮頸がん	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
結腸直腸がん	中枢神経系原発リンパ腫
デゴス病	原発性滲出液リンパ腫
線維形成性小円形細胞腫瘍	原発性腹膜がん
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	前立腺がん
胚芽異形成性神経上皮腫瘍	膀胱がん
未分化胚細胞腫	咽頭がん
胎児性癌	腹膜偽粘液腫
内分泌腺新生物	腎細胞癌
内胚葉洞腫瘍	腎髄質癌
腸症関連 T 細胞リンパ腫	網膜芽細胞腫
食道がん	横紋筋腫
封入奇形	横紋筋肉腫
線維腫	リヒター転化
線維肉腫	直腸がん
濾胞性リンパ腫	肉腫
濾胞性甲状腺がん	シュワノマトーシス
神経節性神経腫	精上皮腫

10

20

30

40

50

【化 4 1 - 3】

胃腸がん	セトリ細胞腫瘍
生殖細胞腫瘍	性索-性腺間質腫瘍
妊娠性絨毛癌	印環細胞癌
巨細胞性線維芽細胞腫	皮膚がん
骨の巨細胞腫	小青色円形細胞腫瘍
グリア腫瘍	小細胞癌
多形神経膠芽腫	軟部組織肉腫
神経膠腫	ソマトスタチノーマ
大脳神経膠腫症	煤煙性疣贅
グルカゴノーマ	脊髄腫瘍
性腺芽細胞腫	脾臓辺縁帯リンパ腫
顆粒膜細胞腫瘍	扁平上皮細胞癌
卵巣男性胚細胞腫	滑膜肉腫
胆嚢がん	セザリー病
胃がん	小腸がん
有毛細胞白血病	扁平上皮癌
血管芽細胞腫	胃がん
頭頸部がん	T 細胞リンパ腫
血管外皮細胞腫	睾丸がん
血液悪性腫瘍	莢膜細胞腫
肝芽腫	甲状腺がん
肝脾 T 細胞リンパ腫	移行上皮癌
ホジキンリンパ腫	咽喉がん
非ホジキンリンパ腫	尿管がん
浸潤性小葉癌	泌尿生殖器がん
腸がん	尿路上皮癌
腎臓がん	ブドウ膜黒色腫
喉頭がん	子宮がん
悪性黒子	疣贅癌
致死性正中癌腫	視覚路神経膠腫
白血病	外陰部がん
ライディッヒ細胞腫瘍	腔がん
脂肪肉腫	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症
肺がん	ウォーシン腫瘍
リンパ管腫	ウィルムス腫瘍
リンパ管肉腫	

から選択されるがんの任意の 1 つ又は複数である、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記がんは、血液がんである、請求項 3 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記血液がんは、以下：

10

20

30

40

【化 4 2】

急性リンパ球性白血病(ALL)	急性好酸球性白血病
急性骨髄性白血病(AML)	急性赤白血病
慢性リンパ球性白血病(CLL)	急性リンパ芽球性白血病
小リンパ球性リンパ腫(SLL)	急性巨核芽球性白血病
多発性骨髄腫(MM)	急性単球性白血病
ホジキンリンパ腫(HL)	急性前骨髄球性白血病
非ホジキンリンパ腫(NHL)	急性骨髄性白血病
マントル細胞リンパ腫(MCL)	B 細胞前リンパ球性白血病
辺縁帯 B 細胞リンパ腫	B 細胞リンパ腫
脾性辺縁帯リンパ腫	MALT リンパ腫
濾胞性リンパ腫(FL)	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)	T 細胞リンパ腫
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)	肥満細胞白血病
辺縁帯リンパ腫(MZL)	成人性 T 細胞白血病/リンパ腫
有毛細胞白血病(HCL)	侵襲性 NK 細胞白血病
バーキットリンパ腫(BL)	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
リヒター転化	

10

20

から選択されるがんの任意の 1 つ又は複数である、請求項 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、請求項 4 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】

請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、がんを有する対象に前記化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与するための説明書とを含むキット。

【請求項 4 5】

前記がんは、以下：

30

40

50

【化 4 5 - 1】

副腎がん	リンパ上皮腫
腺房細胞癌	リンパ腫
聴神経腫	急性リンパ球性白血病
末端性黒子性黒色腫	急性骨髄性白血病
先端汗腺腫	慢性リンパ球性白血病
急性好酸球性白血病	肝臓がん
急性赤白血病	小細胞肺がん
急性リンパ芽球性白血病	非小細胞肺がん
急性巨核芽球性白血病	MALT リンパ腫
急性単球性白血病	悪性線維性組織球腫
急性前骨髄球性白血病	悪性末梢神経鞘腫
腺癌	悪性トリトン腫瘍
腺様嚢胞癌	マントル細胞リンパ腫
腺腫	辺縁帯 B 細胞リンパ腫
腺様歯源性腫瘍	肥満細胞白血病
腺扁平上皮癌	縦隔生殖細胞腫瘍
脂肪組織新生物	乳房の髄様癌
副腎皮質癌	甲状腺髄様がん
成人 T 細胞白血病/リンパ腫	髄芽細胞腫
侵襲性 NK 細胞白血病	黒色腫
AIDS 関連リンパ腫	髄膜腫
胞巣状横紋筋肉腫	メルケル細胞がん
胞巣状軟部肉腫	中皮腫
エナメル上皮線維腫	転移性尿路上皮癌
未分化大細胞リンパ腫	ミュー管混合腫瘍
未分化甲状腺がん	粘液性腫瘍
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	多発性骨髄腫
血管筋脂肪腫	筋組織新生物
血管肉腫	菌状息肉腫
星状細胞腫	粘液性脂肪肉腫
非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍	粘液腫
B 細胞慢性リンパ球性白血病	粘液肉腫
B 細胞前リンパ球性白血病	上咽頭癌
B 細胞リンパ腫	神経鞘腫
基底細胞癌	神経芽細胞腫
胆道がん	神経線維腫
膀胱がん	神経腫
芽細胞腫	結節性黒色腫

10

20

30

40

50

【化 4 5 - 2】

骨がん	眼のがん
ブレンナー腫瘍	乏突起星細胞腫
褐色腫瘍	乏突起膠腫
バーキットリンパ腫	好酸性顆粒細胞腫
乳がん	視神経鞘髄膜腫
脳がん	視神経腫瘍
癌腫	口腔がん
上皮内癌	骨肉腫
癌肉腫	卵巣がん
軟骨組織腫瘍	パネコスト腫瘍
セメント質腫	乳頭状甲状腺がん
骨髄性肉腫	傍神経節腫
軟骨腫	松果体芽細胞腫
脊索腫	松果体細胞腫
絨毛癌	下垂体細胞腫
脈絡叢乳頭腫	下垂体腺腫
腎臓明細胞肉腫	下垂体腫瘍
頭蓋咽頭腫	形質細胞腫
皮膚 T 細胞リンパ腫	多胎芽腫
子宮頸がん	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
結腸直腸がん	中枢神経系原発リンパ腫
デゴス病	原発性滲出液リンパ腫
線維形成性小円形細胞腫瘍	原発性腹膜がん
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	前立腺がん
胚芽異形成性神経上皮腫瘍	膀胱がん
未分化胚細胞腫	咽頭がん
胎児性癌	腹膜偽粘液腫
内分泌腺新生物	腎細胞癌
内胚葉洞腫瘍	腎髄質癌
腸症関連 T 細胞リンパ腫	網膜芽細胞腫
食道がん	横紋筋腫
封入奇形	横紋筋肉腫
線維腫	リヒター転化
線維肉腫	直腸がん
濾胞性リンパ腫	肉腫
濾胞性甲状腺がん	シュワノマトーシス
神経節性神経腫	精上皮腫

10

20

30

40

50

【化 4 5 - 3】

胃腸がん	セトリ細胞腫瘍
生殖細胞腫瘍	性索-性腺間質腫瘍
妊娠性絨毛癌	印環細胞癌
巨細胞性線維芽細胞腫	皮膚がん
骨の巨細胞腫	小青色円形細胞腫瘍
グリア腫瘍	小細胞癌
多形神経膠芽腫	軟部組織肉腫
神経膠腫	ソマトスタチノーマ
大脳神経膠腫症	煤煙性疣贅
グルカゴノーマ	脊髄腫瘍
性腺芽細胞腫	脾臓辺縁帯リンパ腫
顆粒膜細胞腫瘍	扁平上皮細胞癌
卵巣男性胚細胞腫	滑膜肉腫
胆嚢がん	セザリー病
胃がん	小腸がん
有毛細胞白血病	扁平上皮癌
血管芽細胞腫	胃がん
頭頸部がん	T 細胞リンパ腫
血管外皮細胞腫	睾丸がん
血液悪性腫瘍	莢膜細胞腫
肝芽腫	甲状腺がん
肝脾 T 細胞リンパ腫	移行上皮癌
ホジキンリンパ腫	咽喉がん
非ホジキンリンパ腫	尿管がん
浸潤性小葉癌	泌尿生殖器がん
腸がん	尿路上皮癌
腎臓がん	ブドウ膜黒色腫
喉頭がん	子宮がん
悪性黒子	疣贅癌
致死性正中癌腫	視覚路神経膠腫
白血病	外陰部がん
ライディッヒ細胞腫瘍	腔がん
脂肪肉腫	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症
肺がん	ウォーシン腫瘍
リンパ管腫	ウィルムス腫瘍
リンパ管肉腫	

から選択されるがんの任意の 1 つ又は複数である、請求項 4 4 に記載のキット。

【請求項 4 6】

前記がんは、血液がんである、請求項 4 4 に記載のキット。

【請求項 4 7】

前記血液がんは、以下：

10

20

30

40

【化 4 7】

急性リンパ球性白血病(ALL)	急性好酸球性白血病
急性骨髄性白血病(AML)	急性赤白血病
慢性リンパ球性白血病(CLL)	急性リンパ芽球性白血病
小リンパ球性リンパ腫(SLL)	急性巨核芽球性白血病
多発性骨髄腫(MM)	急性単球性白血病
ホジキンリンパ腫(HL)	急性前骨髄球性白血病
非ホジキンリンパ腫(NHL)	急性骨髄性白血病
マントル細胞リンパ腫(MCL)	B 細胞前リンパ球性白血病
辺縁帯 B 細胞リンパ腫	B 細胞リンパ腫
脾性辺縁帯リンパ腫	MALT リンパ腫
濾胞性リンパ腫(FL)	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)	T 細胞リンパ腫
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)	肥満細胞白血病
辺縁帯リンパ腫(MZL)	成人性 T 細胞白血病/リンパ腫
有毛細胞白血病(HCL)	侵襲性 NK 細胞白血病
バーキットリンパ腫(BL)	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
リヒター転化	

10

20

から選択されるがんの任意の 1 つ又は複数である、請求項 4 6 に記載のキット。

【請求項 4 8】

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、請求項 4 7 に記載のキット。

【請求項 4 9】

1 種又は複数のさらなる治療剤をさらに含む、請求項 4 4 ～ 4 8 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 5 0】

請求項 1 ～ 3 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む、それを必要とする対象に投与するための組成物であって、(a) 前記対象は、多発性骨髄腫を有し；及び (b) 前記多発性骨髄腫は、染色体転座を有するとして特性決定される、組成物。

30

【請求項 5 1】

前記染色体転座は、t (4 ; 1 4) 転座である、請求項 5 0 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、置換インドール及びその使用方法を提供する。一部の実施形態では、置換インドールは、SETD2 タンパク質阻害剤である。一部の実施形態では、置換インドールは、対象において疾患、障害又は状態を処置する方法において使用され得る。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

ヒストン上の特定のアミノ酸部位へのメチル基の選択的付加は、ヒストンメチルトランスフェラーゼ (HMT) として公知の酵素のファミリーの作用によって制御されている。特定の遺伝子の発現のレベルは、関連性のあるヒストン部位における 1 個又は複数のメチル基の存在又は非存在によって影響を受ける。特定のヒストン部位におけるメチル基の特異的効果は、メチル基がヒストンデメチラーゼによって除去されるまで又は修飾されたヒストンがヌクレオソーム代謝回転によって置き換えられるまで持続する。同様の様式で、他の酵素クラスは、DNA 及びヒストンを他の化学種で装飾することができ、さらに他の

50

酵素は、これらの種を除去し、遺伝子発現の制御を実現することができる。

【0003】

SETD2は、染色体3の細胞遺伝学的バンドp21.31(3p21.31)に位置するヒトヒストンメチルトランスフェラーゼである。頭字語「SETD2」は、Suppressor of variegation, Enhancer of zeste, and Trithorax domain containing 2を表す。SETD2タンパク質は、3つの保存された機能ドメイン：(1)三つ組AWS-SET-PostSETドメイン；(2)WWドメイン；及び(3)Set2-Rbp1相互作用(「SRI」)ドメインを含む。これらの3つの機能ドメインは、SETD2の生物学的機能を定める。Li, J. et al., *Oncotarget* 7:50719-50734 (2016)を参照されたい。SETD2は、基質としてジメチル化されたLys-36(H3K36me2)を使用した、ヒストンH3のリシン36(Lys-36)(H3K36me3)のトリメチル化に関与する単一のヒト遺伝子であると考えられる。Edmunds, J. W. et al., *The EMBO Journal* 27:406-420 (2008)。

10

ヒトSETD2は、腫瘍サプレッサー機能を有することが示されてきた。Li, J. et al., *Oncotarget* 7:50719-50734 (2016)。例えば、ヒトSETD2の不活性化は、腎細胞がん(RCC)において報告されてきた。Larkin, J., et al., *Nature Reviews* 9:147-155 (2012)。また、乳がん試料中のSETD2の発現レベルは、隣接する非がん組織(ANCT)試料におけるより有意に低いことが報告されている。Newbold, R. F. and Mokbel, K., *Anticancer Research* 30:3309-3311 (2010)。さらに、SETD2における両アレル変異及び機能喪失点変異は、急性白血病を有する患者において報告された。Zhu, X. et al., *Nature Genetics* 46:287-293 (2014)。SETD2における変異は、小児高悪性度神経膠腫でも報告されてきた。Fontebasso, A. M. et al., *Acta Neuropathol.* 125:659-669 (2013)。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

30

【文献】Li, J. et al., *Oncotarget* 7:50719-50734 (2016)

【文献】Edmunds, J. W. et al., *The EMBO Journal* 27:406-420 (2008)

【文献】Larkin, J., et al., *Nature Reviews* 9:147-155 (2012)

【文献】Newbold, R. F. and Mokbel, K., *Anticancer Research* 30:3309-3311 (2010)

【文献】Zhu, X. et al., *Nature Genetics* 46:287-293 (2014)

40

【文献】Fontebasso, A. M. et al., *Acta Neuropathol.* 125:659-669 (2013)。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本開示は、ヒトSETD2タンパク質を阻害することが、腫瘍サプレッサーとしてのその公知の機能性にも関わらず、がんを処置するために使用され得るという驚くべき予想外の発見に関する。本開示は、新規な置換インドールも提供する。一部の実施形態では、置換インドールは、SETD2の阻害剤である。一部の実施形態では、置換インドールは、対象における疾患、例えばがん、障害又は状態を処置する方法において使用され得る。一

50

部の実施形態では、置換インドールは、t (4 ; 14) 多発性骨髄腫細胞系において選択的抗増殖性効果を示す。

【0006】

一態様において、本開示は、本明細書において「本開示の化合物」として集団的に言及される、下記の式I、II、II-A、III、III-A、IV、IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、V、V-A、V-B、VI、VII、VII-A、VII-B、VII-C、VII-D、VII-E、VII-F、VII-G、VII-H、VIII、VIII-A及びVIII-B並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物の任意の1つによって表される置換インドールを提供する。

【0007】

別の態様において、本開示は、本開示の化合物と、1種又は複数の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0008】

別の態様において、本開示は、対象においてSETD2タンパク質を阻害する方法であって、有効量の本開示の少なくとも1種の化合物を哺乳動物に投与することを含む方法を提供する。

【0009】

別の態様において、本開示は、対象において疾患、障害又は状態、例えばがんを処置する方法であって、治療的有效量の本開示の化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0010】

別の態様において、本開示は、SETD2タンパク質の阻害に対して応答性である疾患、障害又は状態、例えばがんを処置する方法であって、治療的有效量の本開示の化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0011】

別の態様において、本開示は、SETD2タンパク質の阻害剤としての本開示の化合物の使用を提供する。

【0012】

別の態様において、本開示は、SETD2タンパク質の阻害に対して応答性である疾患、障害又は状態を処置するための医薬組成物を提供し、ここで、医薬組成物は、1種又は複数の薬学的に許容される担体との混合物中における治療的有效量の本開示の化合物を含む。

【0013】

別の態様において、本開示は、がん、例えば多発性骨髄腫の処置を、それを必要とする対象において行うことにおいて使用するための本開示の化合物を提供する。

【0014】

別の態様において、本開示は、哺乳動物においてがんを処置するための医薬の製造において使用するための本開示の化合物を提供する。

【0015】

別の態様において、本開示は、本開示の化合物を含むキットを提供する。

【0016】

別の態様において、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象を処置する方法を提供し、この方法は、(a) 染色体転座が、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することと；(b) 染色体転座が生体試料中に存在する場合、治療的有效量の本開示の化合物を対象に投与することを含む。

【0017】

本開示のさらなる実施形態及び利点は、下記の記載において部分的に記載するか、記載から判明するか又は本開示の実施によって知ることができる。本開示の実施形態及び利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘する要素及び組合せによって現実化及び達成される。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 8 】

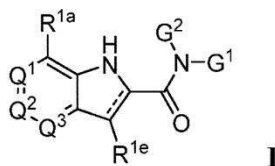
上記の要約及び下記の詳細な説明の両方は、単に代表例であり、例示的なものであり、特許請求される本発明を限定するものではないことを理解すべきである。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目 1)

式 I :

【化 1】



10

(式中、

R^{1a} は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、(ヒドロキシ) アルキル及び(シクロアルキル) アルキルからなる群から選択され；

Q^1 は、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-N=$ からなる群から選択され；

Q^2 は、 $-C(R^{1c})=$ 及び $-N=$ からなる群から選択され；

Q^3 は、 $-C(R^{1d})=$ 及び $-N=$ からなる群から選択され；

ただし、 Q^1 、 Q^2 又は Q^3 の少なくとも1つは、それぞれ $-C(R^{1b})=$ 、 $-C(R^{1c})=$ 又は $-C(R^{1d})=$ であり；

20

R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{1d} は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、(ヒドロキシ) アルキル及びアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{1e} は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、(ヒドロキシ) アルキル及び(シクロアルキル) アルキルからなる群から選択され；

【化 2】

は、単結合又は二重結合であり；

G^1 は、任意選択で置換されているアリール；任意選択で置換されているヘテロアリール；任意選択で置換されているヘテロシクロ；任意選択で置換されているシクロアルキル；

30

(アリール) アルキル；(ヘテロアリール) アルキル；(ヘテロシクロ) アルキル；(アミノ) (アリール) アルキル；(ヘテロアリール) (アリール) アルキル；(ヘテロアリール) (ヘテロシクロ) アルキル；(ヘテロアリール) (カルボキサミド) アルキル；(ヘテロアリール) (シクロアルキル) アルキル；(アリール) (アルコキシカルボニル) アルキル；(シクロアルキル) アルキル；(ヘテロアリール) (アミノ) アルキル；(シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) アルキル；(ヘテロアリール) (アルコキシカルボニル) アルキル；(ヘテロシクロ) (シクロアルキル) アルキル；(アリール) (シクロアルキル) アルキル；(アリール) (ヒドロキシ) アルキル；(シクロアルキル) (ヒドロキシ) アルキル；(ヒドロキシ) アルキル；任意選択で置換されているアルキル；

40

(アリール) (ハロアルキル) アルキル；(シクロアルキル) (ハロアルキル) アルキル；(ヒドロキシ) (ハロアルキル) アルキル；及び(アルコキシカルボニル) (ハロアルキル) アルキルからなる群から選択され；及び

G^2 は、水素及びアルキルからなる群から選択されるか；又は

G^1 及び G^2 は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されているヘテロシクロを形成する)

の化合物であって、ただし、 $N-(1-(1-(L-アラニル) ピペリジン-4-イル) エチル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド$ ； $N-((1r, 4r)-4-(3-アミノプロパンアミド) シクロヘキシル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド$ ；又は $N-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)-7-$

50

メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドではない化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目2)

R^{1a} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{1d} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{1e} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

G^1 は、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール；任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリール；任意選択で置換されている3～10員ヘテロシクロ；任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(3～10員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(アミノ) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～14員ヘテロアリール) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) (3～10員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) (カルボキサミド) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (アルコキシカルボニル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) (アミノ) $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～14員ヘテロアリール) (アルコキシカルボニル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(3～14員ヘテロシクロ) ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_6 \sim C_{10}$ アリール) ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル；任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_6 \sim C_{10}$ アリール) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(ヒドロキシ) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；及び(アルコキシカルボニル) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；及び

G^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択されるか；又は

G^1 及び G^2 は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている5～10員ヘテロシクロを形成する、項目1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目3)

R^{1a} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{1d} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{1e} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

G^1 は、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール；任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリール；任意選択で置換されている3～10員ヘテロシクロ；任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(3～10員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5～14員ヘテロアリール) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) (3～10員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～10員ヘテロアリール) (

カルボキサミド) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (5 ~ 10 員ヘテロアリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (アルコキシカルボニル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (5 ~ 10 員ヘテロアリール) (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (5 ~ 14 員ヘテロアリール) (アルコキシカルボニル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (3 ~ 14 員ヘテロシクロ) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; 任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (ヒドロキシ) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル; 及び (アルコキシカルボニル) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され; 及び

G^2 は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるか; 又は

G^1 及び G^2 は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 5 ~ 10 員ヘテロシクロを形成する、項目 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4)

【化 3】

は、二重結合である、項目 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 5)

Q^1 及び Q^2 は、 $-C(H)=$ である、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6)

Q^3 は、 $-C(R^{1d})=$ であり; 及び R^{1d} は、水素及びハロからなる群から選択される、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 7)

R^{1e} は、水素である、項目 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8)

R^{1a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 9)

G^2 は、水素である、項目 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 10)

式 II:

【化 4】



II

の、項目 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶

媒和物。

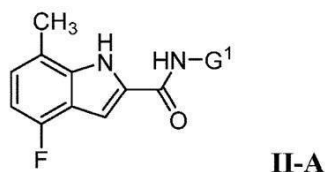
(項目 1 1)

R^{1d} は、水素及びフルオロからなる群から選択される、項目 1 0 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 2)

式 II-A :

【化 5】



10

の、項目 1 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 1 3)

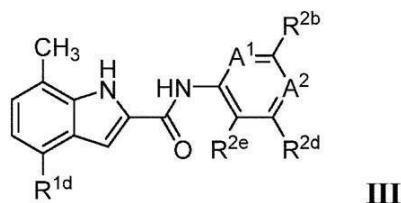
G^1 は、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール；任意選択で置換されている 5 ～ 9 員ヘテロアリール；任意選択で置換されている 3 ～ 10 員ヘテロシクロ；任意選択で置換されている $C_6 \sim C_8$ シクロアルキル；(5 ～ 9 員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(5 ～ 9 員ヘテロアリール) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5 ～ 9 員ヘテロアリールヘテロアリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル；及び ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される、項目 1 0 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

(項目 1 4)

式 III :

【化 6】



30

(式中、

A^1 は、 $-N$ = 及び $-C(R^{2a})$ = からなる群から選択され；

R^{2a} は、水素、アルキル、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2b} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアリール、(カルボキサミド) アルキル、 $-OR^{10c}$ 、アミノ、(ヘテロシクロ) アルキル、(アミノ) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、カルボキサミド、(ヘテロアリール) アルキル、 $-S(=O)R^{9b}$ 、 $-S(=O)_2R^{9b}$ 及び $-C(=O)R^{9c}$ からなる群から選択され；

40

A^2 は、 $-N$ = 及び $-C(R^{2c})$ = からなる群から選択され；

R^{2c} は、水素、アルキル、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2d} は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2e} は、水素、アルキル、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{9b} は、アミノ、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{9c} は、アミノ、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ及び任意選択で置換され

50

ているヘテロアリールからなる群から選択され；及び

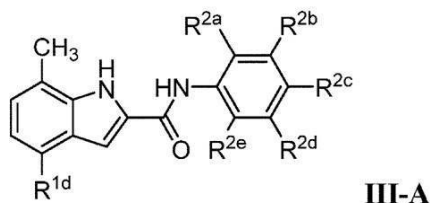
R^{10c} は、アルキル、(ヒドロキシ)アルキル及び(アミノ)アルキルからなる群から選択される)

の、項目13に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目15)

式III-A：

【化7】



10

を有する、項目14に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目16)

R^{2a} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2b} は、

(A) 非置換4～10員ヘテロシクロ；

(B) (i) $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ ；(ii) $-NR^{5a}R^{5b}$ ；(iii) 非置換4～10員ヘテロシクロ；(iv) ヒドロキシ、 $-NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$ 、 $-C(=O)R^{4b}$ 、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル及びハロからなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換4～10員ヘテロシクロ；(v) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(vi) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(vii) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(viii) $-C(=O)NR^{5g}R^{5h}$ ；(ix) ハロ；(x) $-C(=O)R^{4c}$ ；(xi) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(xii) ヒドロキシ；(xiii) (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xiv) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xv) $-S(=O)_2R^{9a}$ ；(xvi) (3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xvii) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(xviii) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xix) ($C_6 \sim 10$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；並びに (xxi) $-OR^{10b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換4～10員ヘテロシクロ；

20

(C) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；

(D) (i) 非置換4～10員ヘテロシクロ；(ii) アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～10員ヘテロシクロ；(iii) 非置換5員又は6員ヘテロアリール；(iv) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、(3～8員ヘテロシクロ)アルキル、ヒドロキシ及びアミノからなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；(v) $-NR^{5i}R^{5j}$ ；(vi) シアノ；(vii) $-N(R^{3d})C(=O)R^{4f}$ ；(viii) ヒドロキシ；並びに (ix) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；

30

(E) 非置換5～10員ヘテロアリール；

(F) (i) ハロ；(ii) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(iii) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(iv) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(v) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(vi) (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(vii) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(viii) $-NR^{5g}R^{5h}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(xi) 非置換4～14員ヘテロシクロ；(xii) ヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立

40

50

に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ； $(x\ i\ i\ i) - NR^{5q}R^{5r}$ ；並びに $(i\ x)$ （3～8員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5～10員ヘテロアリール；

（G）非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；

（H） (i) ハロ； $(i\ i)$ $C_1 \sim C_4$ アルキル； $(i\ i\ i) - CH_2N(H)S(=O)_2R^8$ ； $(i\ v)$ （5～9員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル； $(v) - OR^{10a}$ ； $(v\ i) - N(R^{3b})C(=O)R^{4b}$ ； $(v\ i\ i)$ （アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；並びに $(v\ i\ i\ i)$ （ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；

（I）（カルボキサミド） $C_1 \sim C_4$ アルキル；

（J） $-OR^{10c}$ ；

（K） $-NR^{5o}R^{5p}$ ；

（L）（3～8員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；

（M）（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；

（N）（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；

（O） $-C(=O)NR^{5s}R^{5t}$ ；

（P）（5～9員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；及び

（Q） $-S(=O)_2R^{9b}$

からなる群から選択され；

R^{2c} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2d} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、シアノ及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2e} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 及び R^{4f} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ； $(C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル； $(C_6 \sim 10$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5～9員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（シアノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換4～14員ヘテロシクロ；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；非置換5員又は6員ヘテロアリール；並びにハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{5a} 及び R^{5b} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル； $(C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5～9員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択され；

R^{5c} 及び R^{5d} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル； $(C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5～9員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換5員又は6員ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5c}及びR^{5d}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5e}及びR^{5f}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキル；（アミノ）C₁～C₄アルキル；（C₁～C₄アルコキシ）C₁～C₄アルキル；（5～9員ヘテロアリール）C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5e}及びR^{5f}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5g}及びR^{5h}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキル；（アミノ）C₁～C₄アルキル；（C₁～C₄アルコキシ）C₁～C₄アルキル；（5～9員ヘテロアリール）C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5g}及びR^{5h}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R⁵ⁱ及びR^{5j}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキル；（アミノ）C₁～C₄アルキル；（C₁～C₄アルコキシ）C₁～C₄アルキル；（5～9員ヘテロアリール）C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R⁵ⁱ及びR^{5j}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5k}及びR^{5l}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキル；（アミノ）C₁～C₄アルキル；（C₁～C₄アルコキシ）C₁～C₄アルキル；（5～9員ヘテロアリール）C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5k}及びR^{5l}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5m}及びR⁵ⁿは、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキル；（アミノ）C₁～C₄アルキル；（C₁～C₄アルコキシ）C₁～C₄アルキル；（5～9員ヘテロアリール）C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5m} 及び R^{5n} は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されている 4 ～ 14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{5o} 及び R^{5p} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5 ～ 9 員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5o} 及び R^{5p} は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されている 4 ～ 14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{5q} 及び R^{5r} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5 ～ 9 員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群から独立に選択され；

R^{5s} 及び R^{5t} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5 ～ 9 員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群から独立に選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 及び R^{6d} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^8 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{9a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びにハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{9b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びアミノからなる群から選択され；

R^{10a} は、アルキル、（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{10b} は、（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；及び

R^{10c} は、（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルである、項目 14 又は 15 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

（項目 17）

A^1 及び A^2 は、 $-C(H)=$ であり； R^{2e} は、水素であり；及び R^{2d} は、水素及びハロゲンからなる群から選択される、項目 14 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

（項目 18）

R^{2b} は、

10

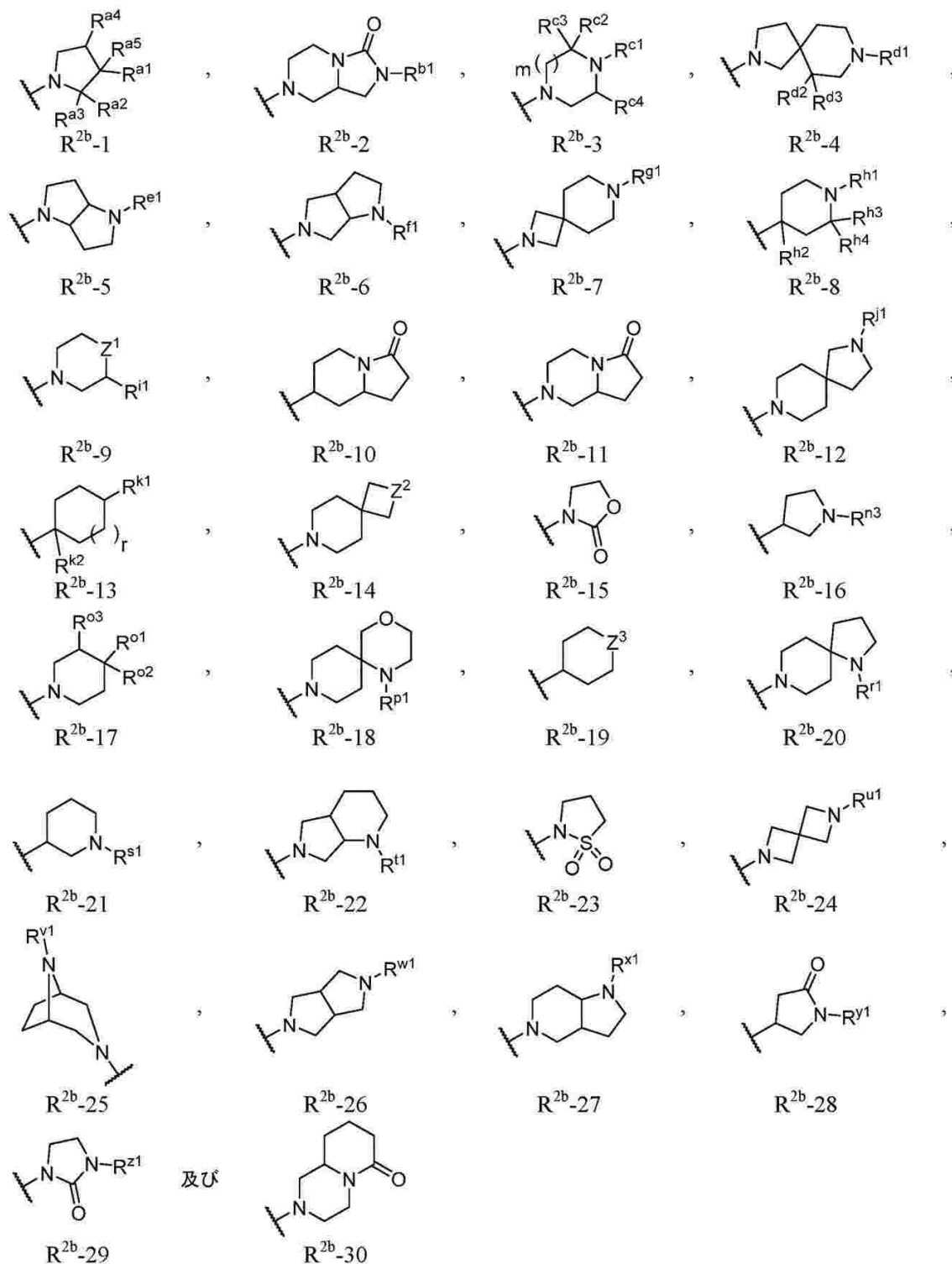
20

30

40

50

【化 8】



からなる群から選択され；

R^{a1} は、 $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ ； $-NR^{5a}R^{5b}$ ；非置換4～10員ヘテロシクロ；ヒドロキシ、 $-NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$ 、 $-C(=O)R^{4b}$ 、(ヒドロキシ) $C_1\sim C_4$ アルキル及びハロからなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換4～10員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{a2} 及び R^{a3} は、それぞれ水素であるか；又は

R^{a2} 及び R^{a3} は、それらが付着されている炭素原子と一緒に、 $C(=O)$ 基を形成し；

10

20

30

40

50

R^{a4} は、水素、ハロ及びヒドロキシからなる群から選択され；
 R^{a5} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；
 R^{b1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；
 R^{c1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{c2} 及び R^{c3} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか；又は
 R^{c2} 及び R^{c3} は、それらが付着されている炭素原子と一緒にあって、 $C(=O)$ 基を形成し；
 R^{c4} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 m は、1 又は 2 であり；
 R^{d1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され、 R^{d2} 及び R^{d3} は、水素及びフルオロからなる群からそれぞれ独立に選択され；
 R^{e1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{f1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され、
 R^{g1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(=O)R^{4c}$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、
 R^{h1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{h2} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 R^{h3} 及び R^{h4} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか；又は
 R^{h3} 及び R^{h4} は、それらが付着されている炭素原子と一緒にあって、 $C(=O)$ 基を形成し；
 R^{i1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ 及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 Z^1 は、 $-CH_2-$ 及び $-O-$ からなる群から選択され；
 R^{j1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{k1} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ及び $-NR^{5a}R^{5b}$ からなる群から選択され；
 R^{k2} は、水素、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 r は、0、1 又は 2 であり；
 Z^2 は、 $-O-$ 及び $-N(R^{m3})-$ からなる群から選択され；
 R^{m3} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；
 R^{n1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{o1} は、ヒドロキシ、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；
 R^{o2} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、
 R^{o3} は、水素、フルオロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^{p1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； Z^3 は、 $-O-$ 及び $-N(R^{q1})-$ からなる群から選択され；
 R^{q1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{r1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{s1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{t1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{u1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{v1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{w1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{x1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され； R^{y1} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^{z1} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される、項目14～17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

(項目19)

R^{2b} は、

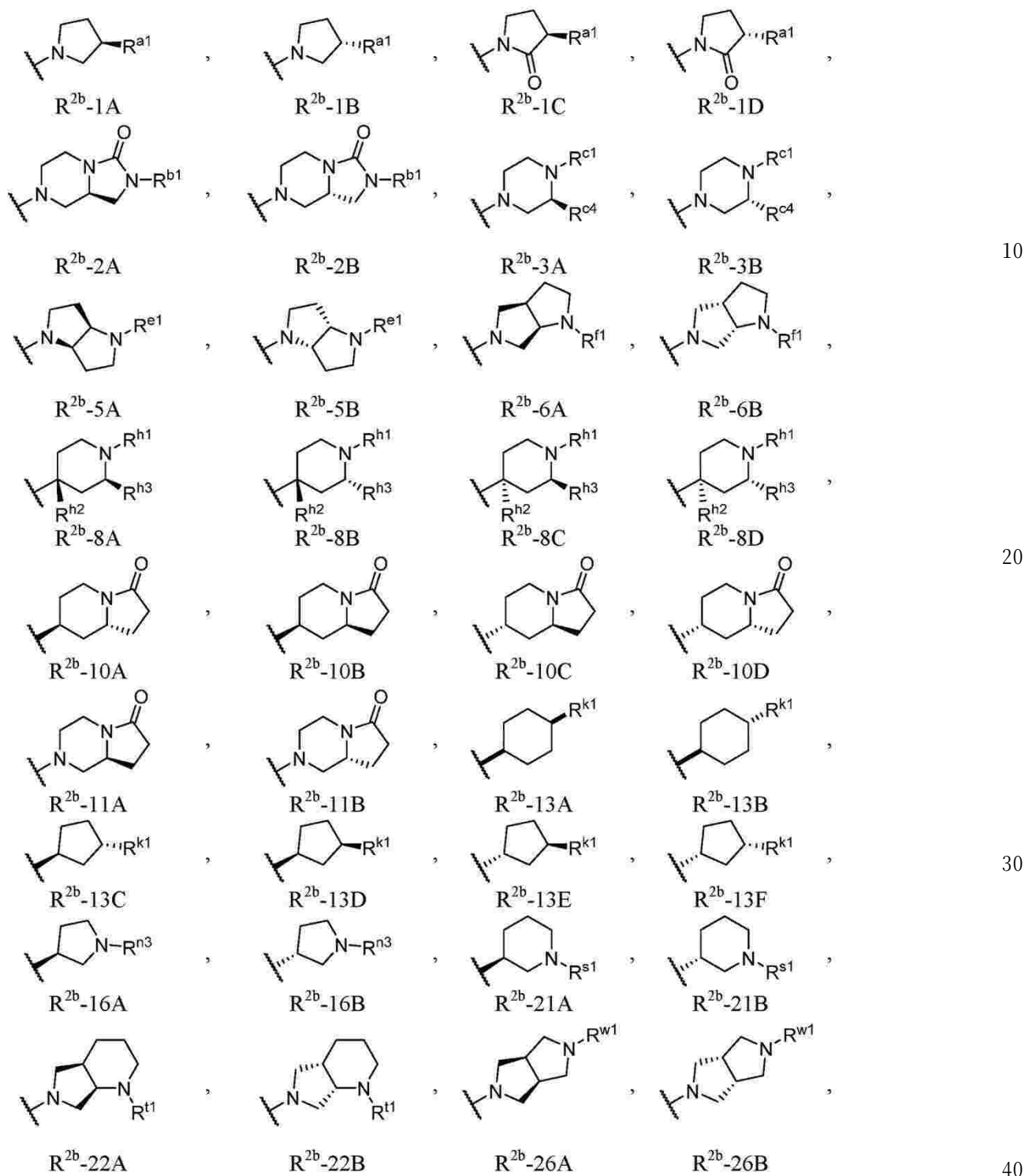
20

30

40

50

【化 9】



10

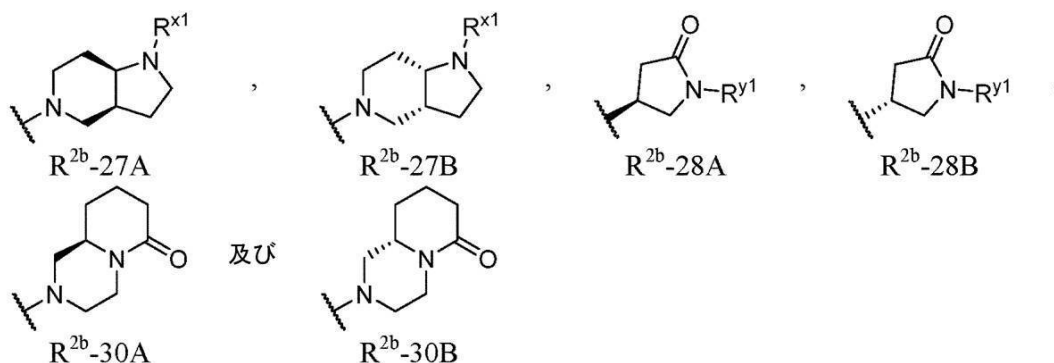
20

30

40

50

【化 10】



10

からなる群から選択される、項目 18 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 20)

R^{2b} は、 $R^{2b}-1A$ 、 $R^{2b}-1B$ 、 $R^{2b}-1C$ 及び $R^{2b}-1D$ からなる群から選択される、項目 19 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 21)

R^{2b} は、 $R^{2b}-2A$ 及び $R^{2b}-2B$ からなる群から選択され；及び R^{b1} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、項目 19 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

(項目 22)

R^{2b} は、 $R^{2b}-5A$ 及び $R^{2b}-5B$ からなる群から選択され；及び R^{e1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である、項目 19 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 23)

R^{2b} は、 $R^{2b}-6A$ 及び $R^{2b}-6B$ からなる群から選択され；及び R^{f1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である、項目 19 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 24)

R^{2b} は、 $R^{2b}-10A$ 、 $R^{2b}-10B$ 、 $R^{2b}-10C$ 及び $R^{2b}-10d$ からなる群から選択される、項目 19 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

30

(項目 25)

R^{2b} は、 $R^{2b}-11A$ 及び $R^{2b}-11B$ からなる群から選択される、項目 19 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 26)

R^{2b} は、 $R^{2b}-4$ であり； R^{d1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ であり；及び R^{d2} 及び R^{d3} は、それぞれ水素又はフルオロである、項目 18 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

40

(項目 27)

R^{2b} は、 $R^{2b}-3$ であり；
 R^{c1} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{c2} 及び R^{c3} は、それぞれ水素であるか；又は
 R^{c2} 及び R^{c3} は、それらが付着されている炭素原子と一緒にあって、 $C(=O)$ 基を形成し；
 R^{c4} は、水素であり；及び
 m は、1 である、項目 18 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

50

(項目 28)

R^{2b} は、 $R^{2b}-8$ であり； R^{h1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ であり；及び R^{h2} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される、項目 18 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 29)

R^{2b} は、 $R^{2b}-12$ であり；及び R^{j1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である、項目 18 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 30)

R^{4c} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、項目 18、19、22、23 又は 26～29 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

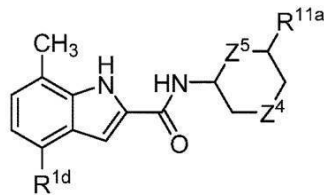
(項目 31)

R^{2d} は、水素、フルオロ及びクロロからなる群から選択される、項目 14～30 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 32)

式 I V：

【化 11】



IV

20

(式中、

Z^4 は、 $-O-$ 、 $-C(R^{28a})(R^{28b})-$ 及び $-N(R^{23})-$ からなる群から選択されるか；又は Z^4 は、非存在であり；

Z^5 は、 $-CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択され；

R^{11a} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているヘテロアリール及び $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$ からなる群から選択され；

30

R^{12b} は、水素、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル並びに(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び

R^{13c} は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル及び任意選択で置換されている複素環、アミノ、(アミノ)アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)オキシ並びに(4～8員ヘテロシクロ)オキシからなる群から選択され；

R^{23} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び

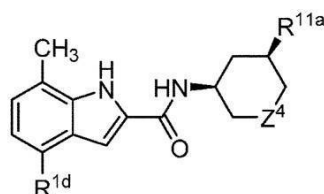
R^{28a} 及び R^{28b} は、水素、アルキル及びハロからなる群から独立に選択される)の、項目 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

40

(項目 33)

式 I V-A：

【化 12】



IV-A

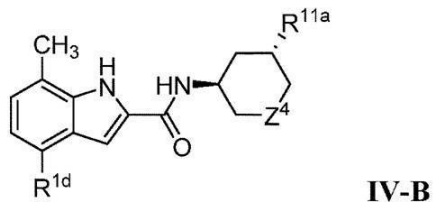
50

の、項目 3 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 4)

式 I V - B :

【化 1 3】



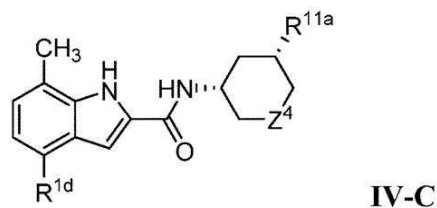
10

の、項目 3 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 5)

式 I V - C :

【化 1 4】



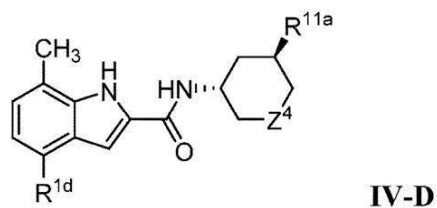
20

の、項目 3 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 6)

式 I V - D :

【化 1 5】



30

の、項目 3 2 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 3 7)

R^{11a} は、

(A) 非置換 4 ~ 14 員ヘテロシクロ；

(B) (i) -N(R^{12a})C(=O)R^{13a}；(ii) -C(=O)R^{13b}；(iii) C₁~C₄アルキル；(iv) (C₁~C₄アルコキシ)C₁~C₄アルキル；(v) (ヒドロキシ)C₁~C₄アルキル；(vi) C₁~C₄ハロアルキル；(vii) アミノ；(viii) ヒドロキシ；(ix) -N(R^{12a})S(=O)₂R²⁴；(ix) -S(=O)₂R²⁴；(x) 非置換 C₃~C₆シクロアルキル；(xi) ハロ、ヒドロキシ、C₁~C₄アルキル、アミノ及び(アミノ)C₁~C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 C₃~C₆シクロアルキル；

40

(xii) 非置換 4 ~ 14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び C₁~C₄アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ~ 14 員ヘテロシクロ；(xiii) -C(=N-R⁶⁰)R⁶¹；並びに(xiv) -C(=C-N-O₂)R⁶⁴からなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 4 ~ 14 員ヘテロシクロ；

(C) 非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリール；

50

(D) ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；

(E) $C_1 \sim C_6$ アルキル；及び

(F) $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$

からなる群から選択され；

R^{12a} 及び R^{12b} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；
 R^{13a} 、 R^{13b} 及び R^{13c} は、(A) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(B) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(C) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(D) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(E) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(G) (シアノ) アルキル；(H) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(J) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(L) 非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(M) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(N) アミノ；(O) (アミノ) アルキル；(P) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) オキシ；並びに (Q) (4 ～ 8 員ヘテロシクロ) オキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；及び

R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{60} は、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(=O)R^{62}$ 及び $-S(=O)_2R^{62}$ からなる群から選択され；

R^{61} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-NR^{63a}R^{63b}$ からなる群から選択され；

R^{62} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-NR^{63a}R^{63b}$ からなる群から選択され；

R^{63a} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{63b} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるか；又は

R^{63a} 及び R^{63b} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4 ～ 6 員ヘテロシクロを形成し；

R^{64} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-NR^{63c}R^{63d}$ からなる群から選択され；

R^{63c} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{63d} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択されるか；又は

R^{63c} 及び R^{63d} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4 ～ 6 員ヘテロシクロを形成する、項目 32 ～ 36 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 38)

R^{11a} は、

10

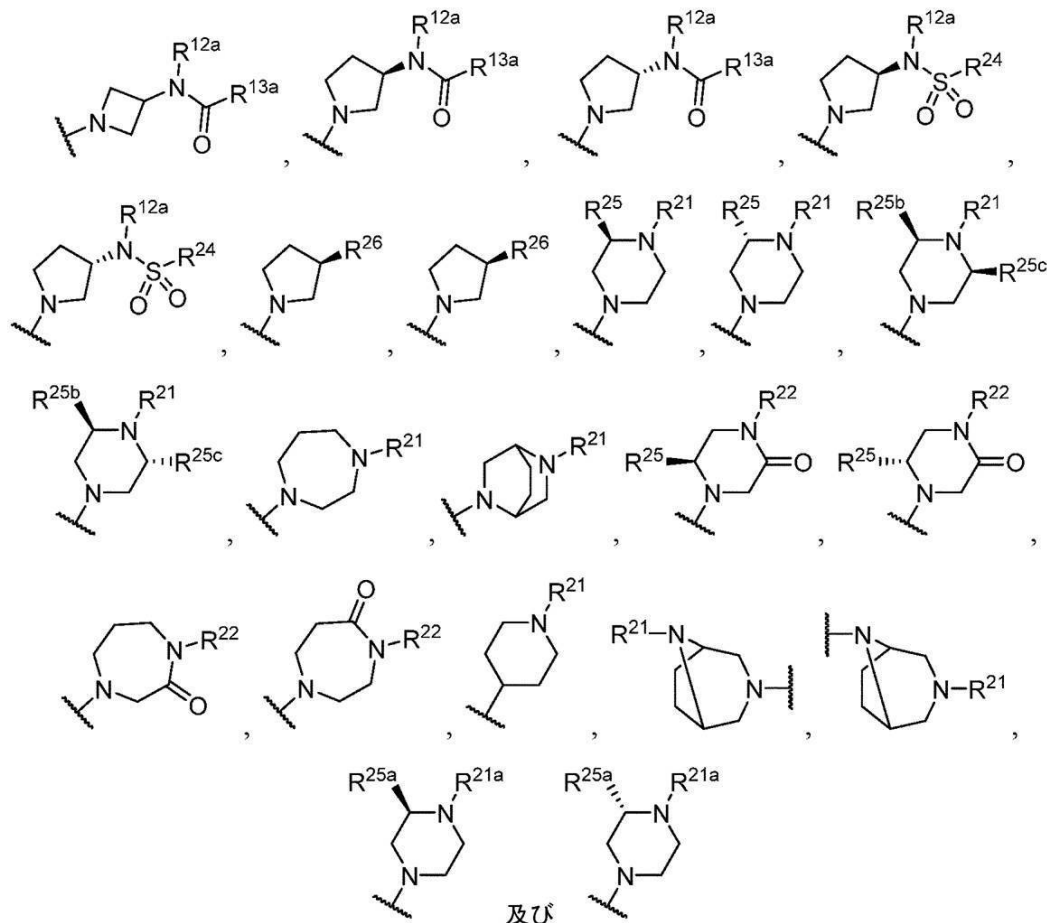
20

30

40

50

【化 16】



10

20

からなる群から選択される置換 4～14 員ヘテロシクロであり；

R^{12a} は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4 \text{ アルコキシ}) C_1 \sim C_4$ アルキル；
及び $(\text{ヒドロキシ}) C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

30

R^{13a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び $(\text{アミノ}) C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル； $(C_1 \sim C_4 \text{ アルコキシ}) C_1 \sim C_4$ アルキル； $(\text{ヒドロキシ}) C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ； $(\text{ヒドロキシ}) C_1 \sim C_4$ アルキル； $(C_1 \sim C_4 \text{ アルコキシ}) C_1 \sim C_4$ アルキル； (アミノ) アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び $(\text{アミノ}) C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ； $(C_3 \sim C_6 \text{ シクロアルキル})$ オキシ；並びに $(4 \sim 8 \text{ 員ヘテロシクロ})$ オキシからなる群から選択され；

40

R^{21} は、水素、 $-C(=O) R^{13b}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 4～14 員ヘテロシクロ及び $-S(=O)_2 R^{24}$ からなる群から選択され；

R^{22} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び $(\text{アミノ}) C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘ

50

テロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロであり；

R^{2.4}は、C₁～C₄アルキル及び（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキルからなる群から選択され；

R^{2.5}は、水素、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2.5b}及びR^{2.5c}は、C₁～C₄アルキル及びC₁～C₄ハロアルキルからなる群から独立に選択され；

R^{2.6}は、非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から選択され；及び

R^{2.1a}及びR^{2.5a}は、それらが付着されている原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～8員ヘテロシクロを形成する、項目37に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

（項目39）

R^{1.1a}は、

10

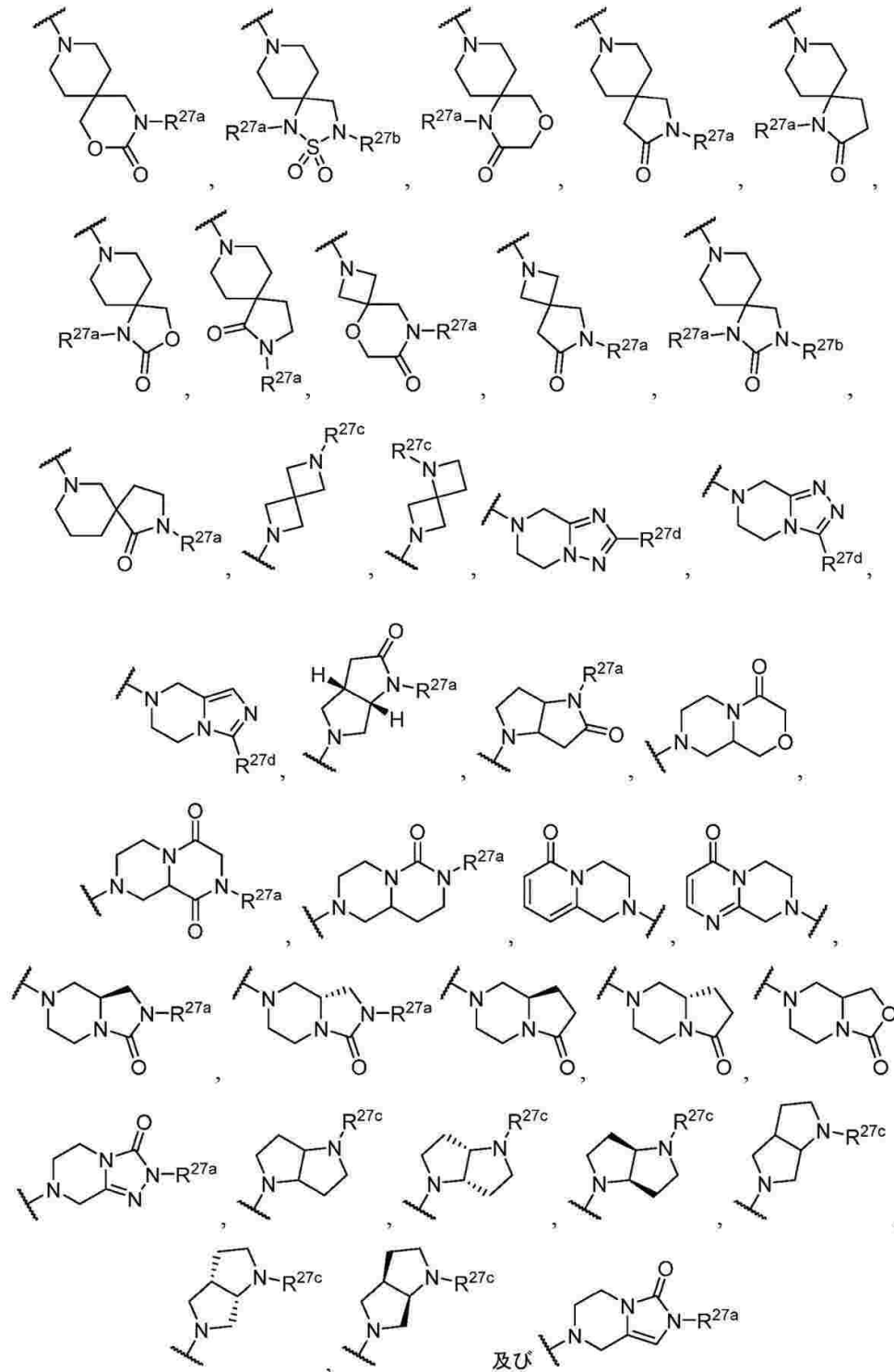
20

30

40

50

【化 1 7】



からなる群から選択される置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロであり；

R^{27a} 及び R^{27b} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；及び (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{27c} は、水素； $-C(=O)R^{13b}$ ； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；及び $-S(=O)_2R^{24}$ からなる群から選択され；

R^{27d} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル；及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択

10

20

30

40

50

され；

R^{13b}は、C₁～C₄アルキル；アミノC₁～C₄ハロアルキル；C₁～C₄アルコキシ；（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキル；（C₁～C₄アルコキシ）C₁～C₄アルキル；（アミノ）アルキル；非置換C₃～C₆シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルキル、アミノ及び（アミノ）C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換C₃～C₆シクロアルキル；非置換4～14員ヘテロシクロ；アミノ、ヒドロキシ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；（C₃～C₆シクロアルキル）オキシ；並びに（4～8員ヘテロシクロ）オキシからなる群から選択され；及び

R²⁴は、C₁～C₄アルキル及び（ヒドロキシ）C₁～C₄アルキルからなる群から選択される、項目37に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

（項目40）

R^{11a}は、

10

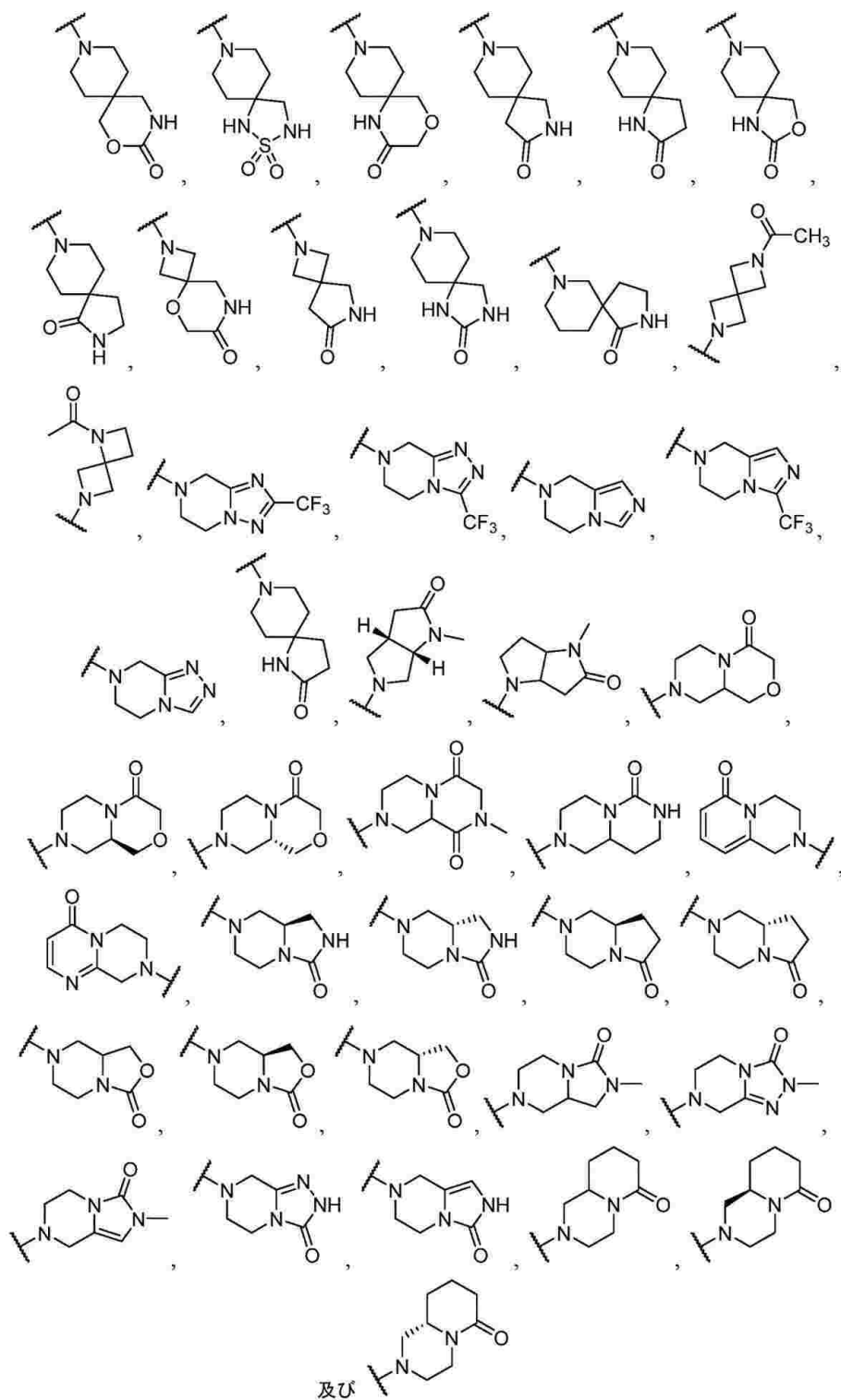
20

30

40

50

【化 18】



からなる群から選択される置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロである、項目 39 に記載の化合物
又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 41)

R 11 a は、

10

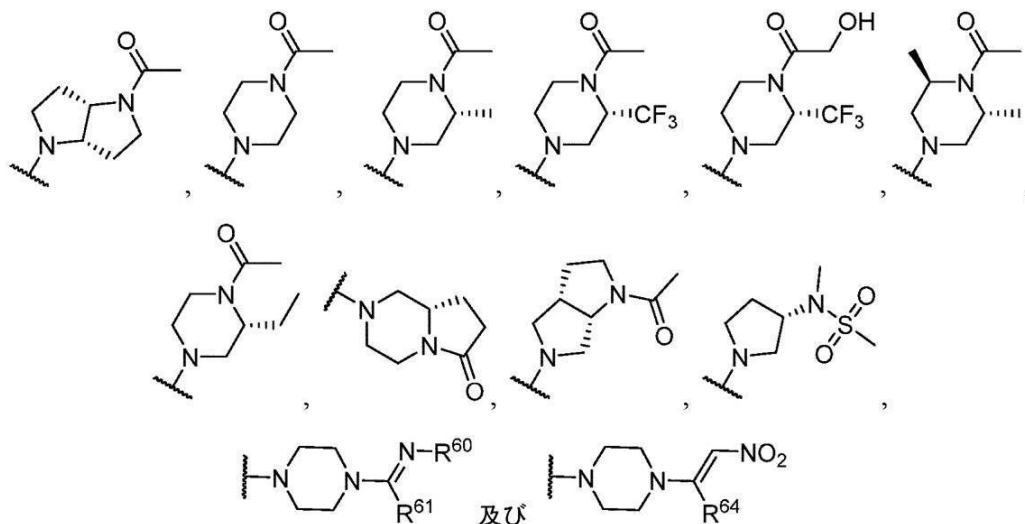
20

30

40

50

【化 19】



10

からなる群から選択される置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロである、項目 37 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 42)

Z^4 は、 $-CH_2-$ である、項目 32 ～ 41 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

(項目 43)

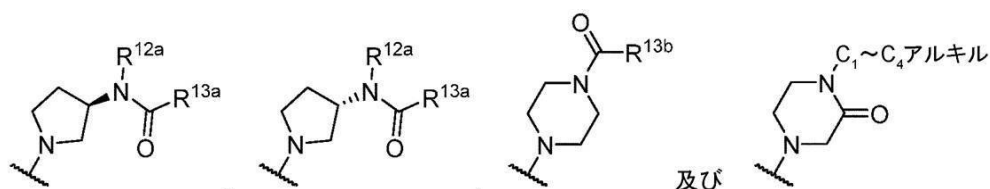
R^{11a} は、非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ； $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$ 、 $-C(=O)R^{13b}$ 及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリール；並びにハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリールからなる群から選択される、項目 32 ～ 38 又は 42 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 44)

R^{11a} は、

30

【化 20】



からなる群から選択される置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロである、項目 32 ～ 38、42 又は 43 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 45)

R^{12a} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され； R^{13a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；及び R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである、項目 44 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

40

(項目 46)

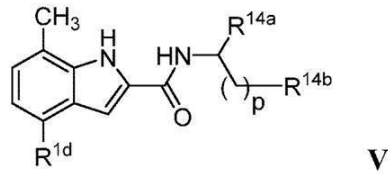
R^{12a} は、水素及びメチルからなる群から選択され； R^{13a} は、メチルであり；及び R^{13b} は、メチルである、項目 45 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 47)

式 V：

50

【化 2 1】



(式中、

R^{14a} は、任意選択で置換されているアルキル及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

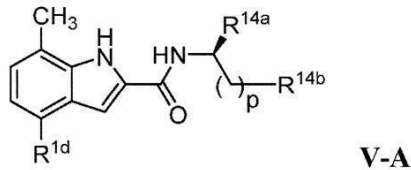
R^{14b} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているシクロアルキル及びカルボキサミドからなる群から選択され；及び p は、0、1、2又は3である)

の、項目 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 8)

式 V-A :

【化 2 2】

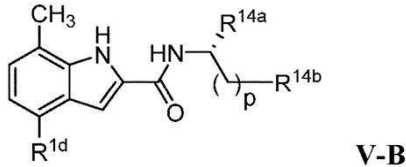


の、項目 47 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 4 9)

式 V-B :

【化 2 3】



の、項目 47 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 5 0)

 R^{14a} は、

(A) 非置換 5～10 員ヘテロアリール；

(B) (i) ハロ；(ii) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(iii) $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；(iv) (3～8 員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(v) (5～9 員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(vi) $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ ；(vii) 非置換 5～10 員ヘテロアリール；(viii) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、(3～8 員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、5～9 員ヘテロアリール及び $-NR^{15e}R^{15f}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 5～10 員ヘテロアリール；(ix) $-OR^{16}$ ；(x) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(xi) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(xii) シアノ；(xiii) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；(xiv) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～9 員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；(xv) (カルボキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(x

v i) (カルボキサミド) $C_1 \sim C_4$ アルキル; 並びに (x v i i) カルボキシからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5～10員ヘテロアリール; 及び

(C) $C_1 \sim C_6$ アルキル
からなる群から選択され;

R^{14b} は、

(A) 非置換5～10員ヘテロアリール;

(B) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は10員ヘテロアリール;

(C) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール;

(D) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び(3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール;

(E) 非置換4～14員ヘテロシクロ;

(F) ヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ;

(G) $-C(=O)NR^{15c}R^{15d}$;

(H) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル; 及び

(I) $C_1 \sim C_6$ アルキル

からなる群から選択され;

p は、0、1、2又は3であり;

R^{15a} 及び R^{15b} は、(A) 水素; (B) $C_1 \sim C_6$ アルキル; (C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル; (D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (F) (シアノ) アルキル; (G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール; (H) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール; (I) 非置換5員又は6員ヘテロアリール; (J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール; (K) 非置換4～14員ヘテロシクロ; (L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ; (M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル; 並びに (N) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか; 又は

R^{15a} 及び R^{15b} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し;

R^{15c} 及び R^{15d} は、(A) 水素; (B) $C_1 \sim C_6$ アルキル; (C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル; (D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル; (F) (シアノ) アルキル; (G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール; (H) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール; (I) 非置換5員又は6員ヘテロアリール; (J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール; (K) 非置換4～14員ヘテロシクロ; (L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ; (M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル; 並びに (N) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか; 又は

10

20

30

40

50

R^{15c} 及び R^{15d} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4～14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{15e} 及び R^{15f} は、(A) 水素、(B) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (シアノ) アルキル；(G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、(G') ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；(L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；(M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに (N) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{15e} 及び R^{15f} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4～14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{15g} 及び R^{15h} は、(A) 水素；(B) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(D) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(E) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(G) (シアノ) アルキル；(H) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(J) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(L) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；(M) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；(N) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに (O) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{15g} 及び R^{15h} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4～14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{16} は、(アミノ) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{17a} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{18a} は、(A) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(B) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (シアノ) アルキル；(G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(H) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) 非置換 4～14 員ヘテロシクロ；(L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；(M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに (N) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択される、項目 47～49 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 51)

R^{14a} は、非置換 5～10 員ヘテロアリール；並びに $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$

アルコキシ；（３～８員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（５～９員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ からなる群から独立に選択される１個、２個又は３個の置換基を有する置換５～１０員ヘテロアリール；非置換５～１０員ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、（３～８員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキル、５～９員ヘテロアリール及び $-NR^{15e}R^{15f}$ からなる群から独立に選択される１個、２個又は３個の置換基を有する置換５～１０員ヘテロアリール；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；並びに $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$ からなる群から独立に選択される１個、２個又は３個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、項目４７～５０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

（項目５２）

R^{14a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；（３～８員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（５～９員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ からなる群から独立に選択される１個、２個又は３個の置換基を有する置換ピリジル；非置換５～１０員ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、（３～８員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキル、５～９員ヘテロアリール及び $-NR^{15e}R^{15f}$ からなる群から独立に選択される１個、２個又は３個の置換基を有する置換５～１０員ヘテロアリール；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；並びに $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$ からなる群から独立に選択される１個、２個又は３個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、項目４７～５１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

（項目５３）

R^{14b} は、非置換５～１０員ヘテロアリール； $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される１個又は２個の置換基を有する置換５～１０員ヘテロアリール；非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール； $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（３～８員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される１個又は２個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；非置換４～１４員ヘテロシクロ；ヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される１個又は２個の置換基を有する置換４～１４員ヘテロシクロ；並びに非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、項目４７～５２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

30

（項目５４）

R^{14b} は、非置換５員又は６員ヘテロアリール； $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される１個又は２個の置換基を有する置換５員又は６員ヘテロアリール；非置換フェニル； $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（３～８員ヘテロシクロ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される１個又は２個の置換基を有する置換フェニル；並びに非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される、項目４７～５３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

（項目５５）

p は、０である、項目４７～５４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

40

（項目５６）

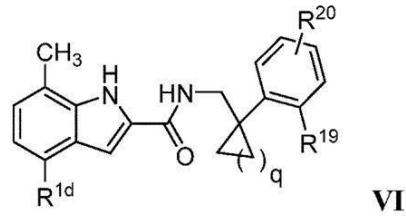
p は、１である、項目４７～５４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

（項目５７）

式ⅤⅠ：

50

【化 2 4】



(式中、

R^{19} は、非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

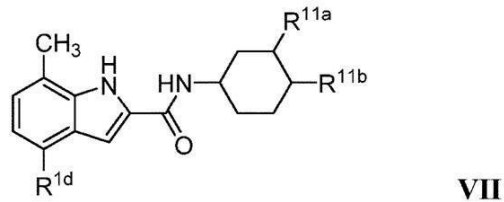
R^{20} は、水素、ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び q は、1、2 又は 3 である)

の、項目 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 5 8)

式 VII I :

【化 2 5】



(式中、

R^{11a} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているヘテロアリール及び $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$ からなる群から選択され；

R^{12b} は、水素、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロ、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{13c} は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル及び任意選択で置換されている複素環、アミノ、(アミノ)アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)オキシ並びに(4～8 員ヘテロシクロ)オキシからなる群から選択され；及び

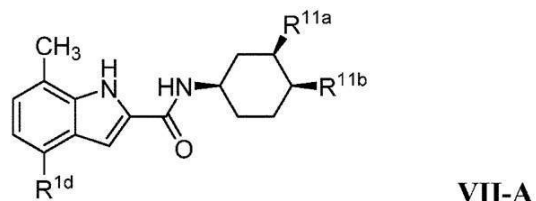
R^{11b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロ及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択される)

の、項目 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 5 9)

式 VII I - A :

【化 2 6】

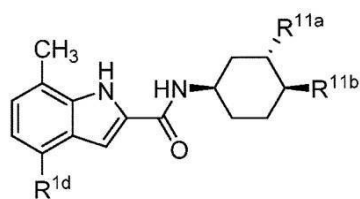


の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 0)

式 VII-B :

【化 2 7】



VII-B

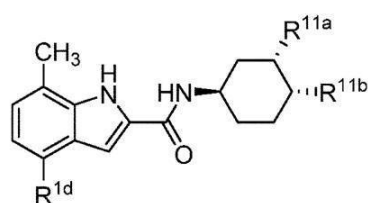
10

の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 1)

式 VII-C :

【化 2 8】



VII-C

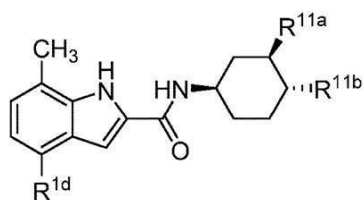
20

の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 2)

式 VII-D :

【化 2 9】



VII-D

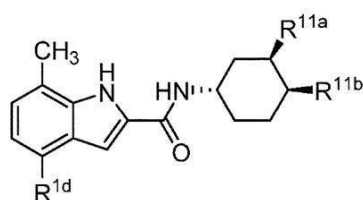
30

の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 3)

式 VII-E :

【化 3 0】



VII-E

40

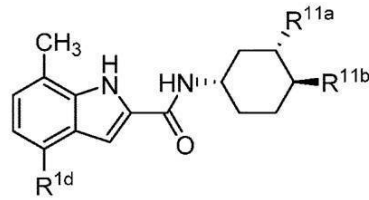
の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 4)

式 VII-F :

50

【化 3 1】



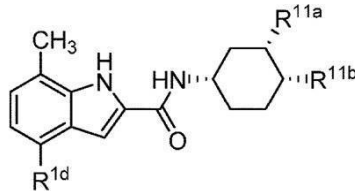
VII-F

の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 5)

式 V I I - G :

【化 3 2】



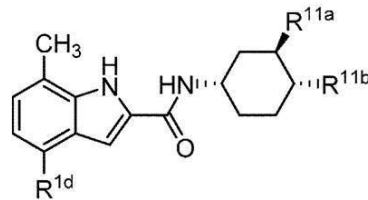
VII-G

の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 6)

式 V I I - H :

【化 3 3】



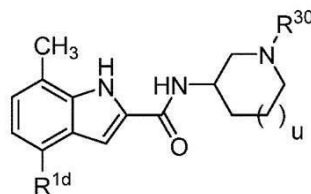
VII-H

の、項目 5 8 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 6 7)

式 V I I I :

【化 3 4】



VIII

(式中、

R^{30} は、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ； $-C(=O)R^{13b}$ 及び $-S(=O)_2R^{24}$ からなる群から選択され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；

10

20

30

40

50

(アミノ) アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) オキシ；並びに (4 ～ 8 員ヘテロシクロ) オキシからなる群から選択され；
 $R^{2,4}$ は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び
 u は、0、1、2 又は 3 である)

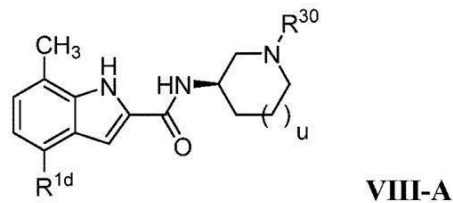
の、項目 13 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

10

(項目 68)

式 VII I - A :

【化 35】



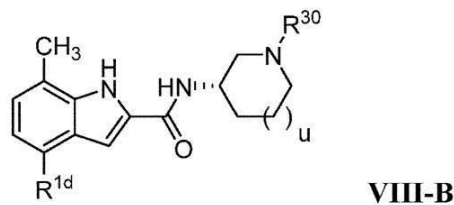
の、項目 67 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

20

(項目 69)

式 VII I - B :

【化 36】



の、項目 67 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

30

(項目 70)

R^{1d} は、フルオロである、項目 1 ～ 11 又は 13 ～ 69 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 71)

表 1 の化合物からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 72)

項目 1 ～ 71 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

40

(項目 73)

処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療的有効量の、項目 1 ～ 71 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を前記対象に投与することを含み、前記対象は、がんを有する、方法。

(項目 74)

前記がんは、表 2 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 73 に記載の方法。

(項目 75)

前記がんは、血液がんである、項目 73 に記載の方法。

(項目 76)

前記血液がんは、表 3 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 75 に記載の方法。

50

(項目 7 7)

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、項目 7 6 に記載の方法。

(項目 7 8)

がんの処置において有用な治療的有効量の第 2 の治療剤を投与することをさらに含む、項目 7 3 ～ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 9)

がんの処置において使用するための、項目 7 2 に記載の医薬組成物。

(項目 8 0)

前記がんは、表 2 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 7 9 に記載の医薬組成物。

(項目 8 1)

前記がんは、血液がんである、項目 7 9 に記載の医薬組成物。

(項目 8 2)

前記血液がんは、表 3 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 8 1 に記載の医薬組成物。

(項目 8 3)

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、項目 8 2 に記載の医薬組成物。

(項目 8 4)

がんの処置における使用のための、項目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物。

(項目 8 5)

前記がんは、表 2 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 8 4 に記載の使用のための化合物。

(項目 8 6)

前記がんは、血液がんである、項目 8 4 に記載の使用のための化合物。

(項目 8 7)

前記血液がんは、表 3 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 8 6 に記載の使用のための化合物。

(項目 8 8)

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、項目 8 7 に記載の使用のための化合物。

(項目 8 9)

がんの処置のための医薬の製造のための、項目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用。

(項目 9 0)

前記がんは、表 2 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 8 9 に記載の使用。

(項目 9 1)

前記がんは、血液がんである、項目 8 9 に記載の使用。

(項目 9 2)

前記血液がんは、表 3 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 9 1 に記載の使用。

(項目 9 3)

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、項目 9 2 に記載の使用。

(項目 9 4)

項目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と、がんを有する対象に前記化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与するための説明書とを含むキット。

(項目 9 5)

前記がんは、表 2 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 9 4 に記載のキット。

(項目 9 6)

前記がんは、血液がんである、項目 9 4 に記載のキット。

(項目 9 7)

10

20

30

40

50

前記血液がんは、表 3 のがんの任意の 1 つ又は複数である、項目 9 6 に記載のキット。
(項目 9 8)

前記血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、項目 9 7 に記載のキット。
(項目 9 9)

1 種又は複数のさらなる治療剤をさらに含む、項目 9 4 ～ 9 8 のいずれか一項に記載の
キット。

(項目 1 0 0)

多発性骨髄腫を有する対象を処置する方法であって、

(a) 染色体転座が、前記対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを
決定することと；

(b) 染色体転座が前記生体試料中に存在する場合、治療の有効量の、項目 1 ～ 7 1 のい
ずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することとを
含む方法。

(項目 1 0 1)

多発性骨髄腫を有する対象が、項目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬
学的に許容される塩若しくは溶媒和物による処置についての候補者であるかどうかを同定
する方法であって、(a) 染色体転座が、前記対象から採取された生体試料中に存在する
か又は存在しないかを決定することと；(b) 染色体転座が存在する場合、前記対象を処
置についての候補者であるとして同定することと；又は(c) 染色体転座が存在しない場合
、前記対象を処置についての候補者ではないとして同定することを含む方法。

(項目 1 0 2)

多発性骨髄腫を有する対象における処置成果を予測する方法であって、染色体転座が、
前記対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することを含み
、(a) 前記生体試料中の染色体転座の存在は、項目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化
合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することが、好ましい治療応答をも
たらす可能性があることを示し；及び(b) 前記生体試料中の染色体転座の非存在は、項
目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投
与することが、好ましくない治療応答をもたらす可能性があることを示す、方法。

(項目 1 0 3)

治療の有効量の、項目 1 ～ 7 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容さ
れる塩若しくは溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法であって、
(a) 前記対象は、多発性骨髄腫を有し；及び(b) 前記多発性骨髄腫は、染色体転座を
有するとして特性決定される、方法。

(項目 1 0 4)

前記染色体転座は、t (4 ; 1 4) 転座である、項目 1 0 0 ～ 1 0 3 のいずれか一項に
記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 9】

【図 1】 t (4 ; 1 4) 及び非 t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫細胞系における化合物番号 1
5 の選択的抗増殖性効果を示す散布図である。

【図 2】 KMS - 3 4、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫細胞系が、1 4 日アッセイにおいて
8 0 n M の増殖 I C₅₀ を伴って化合物番号 1 5 に対して細胞毒性反応を有することを示
す線グラフである。Y 軸は、ログスケールでの各時点での細胞数である。各ラインは、化
合物番号 1 5 の示した用量を表す。

【図 3】 本開示の代表的な化合物の H 3 K 3 6 m e 3 阻害効力及び抗増殖性効力を比較す
る線グラフである。各ポイントは、A 5 4 9 H 3 K 3 6 m e 3 アッセイ及び K M S - 3
4 増殖アッセイにおける本開示の化合物の傾向を表す。

【図 4】 K M S 1 1 異種移植モデルにおける化合物番号 1 5 の抗腫瘍活性を示す線グラフ
である。

【図 5】 M M . 1 S 異種移植モデルにおける化合物番号 1 5 の抗腫瘍活性を示す線グラフ

10

20

30

40

50

である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

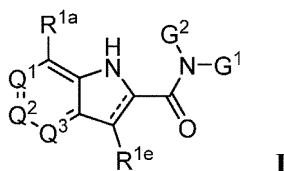
本開示の化合物は、対象において疾患、障害又は状態、例えばがんを処置するのに有用である。一実施形態では、疾患、障害又は状態は、SETD2タンパク質阻害に対して応答性である。一部の実施形態では、本開示の化合物は、SETD2阻害剤である。

【0021】

I. 本開示の化合物

一実施形態では、本開示の化合物は、式I：

【化1】



(式中、

R^{1a} は、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル及び(シクロアルキル)アルキルからなる群から選択され；

Q^1 は、 $-C(R^{1b})=$ 及び $-N=$ からなる群から選択され；

Q^2 は、 $-C(R^{1c})=$ 及び $-N=$ からなる群から選択され；

Q^3 は、 $-C(R^{1d})=$ 及び $-N=$ からなる群から選択され；

ただし、 Q^1 、 Q^2 又は Q^3 の少なくとも1つは、それぞれ $-C(R^{1b})=$ 、 $-C(R^{1c})=$ 又は $-C(R^{1d})=$ であり；

R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{1d} は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、(ヒドロキシ)アルキル及びアルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{1e} は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル及び(シクロアルキル)アルキルからなる群から選択され；

【化2】

は、単結合又は二重結合であり；

G^1 は、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているシクロアルキル、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)(ヘテロシクロ)アルキル、(ヘテロアリール)(カルボキサミド)アルキル、(ヘテロアリール)(シクロアルキル)アルキル、(アリール)(アルコシカルボニル)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロアリール)(アミノ)アルキル、(シクロアルキル)(アルコシカルボニル)アルキル、(ヘテロアリール)(アルコシカルボニル)アルキル、(ヘテロシクロ)(シクロアルキル)アルキル、(アリール)(シクロアルキル)アルキル、(アリール)(ヒドロキシ)アルキル、(シクロアルキル)(ヒドロキシ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、任意選択で置換されているアルキル、(アリール)(ハロアルキル)アルキル、(シクロアルキル)(ハロアルキル)アルキル、(ヒドロキシ)(ハロアルキル)アルキル及び(アルコシカルボニル)(ハロアルキル)アルキルからなる群から選択され；及び

G^2 は、水素及びアルキルからなる群から選択されるか；又は

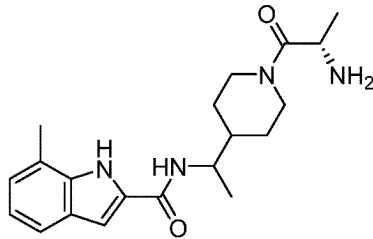
G^1 及び G^2 は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されているヘテロシクロを形成する)

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0022】

別の実施形態では、式 I を有する化合物は、

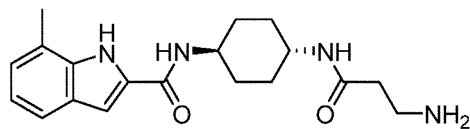
【化3】



10

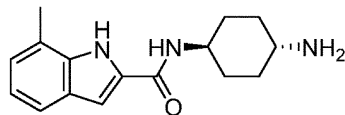
N-(1-(1-(L-アラルニル) ピペリジン-4-イル) エチル) -7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド；

【化4】



N-((1r, 4r)-4-(3-アミノプロパンアミド) シクロヘキシル) -7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド；又は

【化5】



N-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル) -7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド

ではない。

【0023】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物

(式中、

R^{1a} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{1d} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{1e} は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

G^1 は、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換されている 5～10 員ヘテロアリール、任意選択で置換されている 3～10 員ヘテロシクロ、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～10 員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(3～10 員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(アミノ) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～14 員ヘテロアリール) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～10 員ヘテロアリール) (3～10 員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～10 員ヘテロアリール) (カルボキサミド) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～10 員ヘテロアリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (アルコキシカルボニル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～10 員ヘテロアリール) (アミノ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (アルコキシカル

30

40

50

ルボニル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～14員ヘテロアリール) (アルコシカルボニル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(3～14員ヘテロシクロ) ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) ($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(ヒドロキシ) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキル；及び (アルコシカルボニル) ($C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；及び

10

G^2 は、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択されるか；又は

G^1 及び G^2 は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている5～10員ヘテロシクロを形成する)

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0024】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物

(式中、 R^{1a} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim 4$ アルキル及び ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{1b} 、 R^{1c} 及び R^{1d} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；

20

R^{1e} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

G^1 は、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換されている5～10員ヘテロアリール、任意選択で置換されている3～10員ヘテロシクロ、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～10員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(3～10員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(アミノ) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～14員ヘテロアリール) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～10員ヘテロアリール) (3～10員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～10員ヘテロアリール) (カルボキサミド) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～10員ヘテロアリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (アルコシカルボニル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～10員ヘテロアリール) (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (アルコシカルボニル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～14員ヘテロアリール) (アルコシカルボニル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(3～14員ヘテロシクロ) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_6 \sim 10$ アリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、任意選択で置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(ヒドロキシ) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び (アルコシカルボニル) ($C_1 \sim C_4$ ハロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び

30

40

G^2 は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択されるか；又は

G^1 及び G^2 は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている5～10員ヘテロシクロを形成する)

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0025】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物 (式中、

50

【化 6】

==

は、二重結合である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0026】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物（式中、 Q^1 及び Q^2 は、 $-C(H)=$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0027】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物（式中、 Q^3 は、 $-C(R^{1d})=$ であり；及び R^{1d} は、水素及びハロゲンからなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

10

【0028】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物（式中、 R^{1e} は、水素である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0029】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物（式中、 R^{1a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0030】

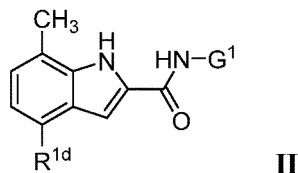
別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I を有する化合物（式中、 G^2 は、水素である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

20

【0031】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 II :

【化 7】



（式中、 R^{1d} 及び G^1 は、式 I に関連して定義されている通りである）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

30

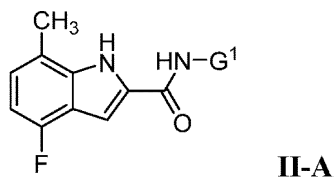
【0032】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I 又は II を有する化合物（式中、 R^{1d} は、水素及びフルオロからなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0033】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 II - A :

【化 8】



40

（式中、 G^1 は、式 II に関連して定義されている通りである）
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0034】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I、II 又は II - A を有する化合物（式中、 G^1 は、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、任意選択で置換されている 5 ~ 9 員ヘテロアリール、任意選択で置換されている 3 ~ 10 員ヘテロシクロ、任意選択で

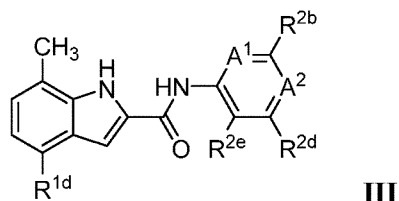
50

置換されている $C_6 \sim C_8$ シクロアルキル、(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_6$ アルキル、(5～9員ヘテロアリール) ($C_6 \sim 10$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～9員ヘテロアリールヘテロアリール) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0035】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 III :

【化9】



III

(式中、

A^1 は、 $-N=$ 及び $-C(R^{2a})=$ からなる群から選択され；

R^{2a} は、水素、アルキル、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2b} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアリール、(カルボキサミド) アルキル、 $-OR^{10c}$ 、アミノ、(ヘテロシクロ) アルキル、(アミノ) アルキル、(ヒドロキシ) アルキル、カルボキサミド、(ヘテロアリール) アルキル、 $-S(=O)R^{9b}$ 、 $-S(=O)_2R^{9b}$ 及び $-C(=O)R^{9c}$ からなる群から選択され；

A^2 は、 $-N=$ 及び $-C(R^{2c})=$ からなる群から選択され；

R^{2c} は、水素、アルキル、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2d} は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2e} は、水素、アルキル、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択され；

R^{9b} は、アミノ、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{9c} は、アミノ、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；及び

R^{10c} は、アルキル、(ヒドロキシ) アルキル及び(アミノ) アルキルからなる群から選択され；及び

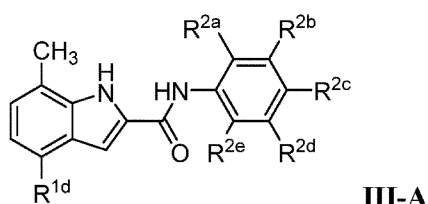
R^{1d} は、式 I に関連して定義されている通りである)

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0036】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 III-A :

【化10】



III-A

(式中、 R^{1d} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 及び R^{2e} は、式 III に関連して定義されている通りである)

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0037】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物

(式中、

R^{2a} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2b} は、

(A) 非置換 4 ～ 10 員ヘテロシクロ；

(B) (i) $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ ；(ii) $-NR^{5a}R^{5b}$ ；(iii) 非置換 4 ～ 10 員ヘテロシクロ；(iv) ヒドロキシ、 $-NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$ 、 $-C(=O)R^{4b}$ 、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル及びハロからなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 4 ～ 10 員ヘテロシクロ；(v) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(vi) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(vii) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(viii) $-C(=O)NR^{5g}R^{5h}$ ；(ix) ハロ；(x) $-C(=O)R^{4c}$ ；(xi) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(xii) ヒドロキシ；(xiii) (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xiv) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xv) $-S(=O)_2R^{9a}$ ；(xvi) (3 ～ 8 員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xvii) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(xviii) ($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xix) ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；並びに (xxii) $-OR^{10b}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 4 ～ 10 員ヘテロシクロ；

(C) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；

(D) (i) 非置換 4 ～ 10 員ヘテロシクロ；(ii) アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 10 員ヘテロシクロ；(iii) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(iv) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、(3 ～ 8 員ヘテロシクロ) アルキル、ヒドロキシ及びアミノからなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(v) $-NR^{5i}R^{5j}$ ；(vi) シアノ；(vii) $-N(R^{3d})C(=O)R^{4f}$ ；(viii) ヒドロキシ；並びに (ix) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；

(E) 非置換 5 ～ 10 員ヘテロアリール；

(F) (i) ハロ；(ii) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル； $-NR^{5g}R^{5h}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；ヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ； $-NR^{5q}R^{5r}$ ；並びに (ix) (3 ～ 8 員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 ～ 10 員ヘテロアリール；

(G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；

(H) (i) ハロ；(ii) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(iii) $-CH_2N(H)S(=O)_2R^8$ ；(iv) (5 ～ 9 員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(v) $-OR^{10a}$ ；(vi) $-N(R^{3b})C(=O)R^{4b}$ ；(vii) (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；並びに (viii) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；

(I) (カルボキサミド) $C_1 \sim C_4$ アルキル；

(J) $-OR^{10c}$ ；

(K) $-NR^{5o}R^{5p}$ ；

10

20

30

40

50

- (L) (3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；
 (M) (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；
 (N) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；
 (O) $-C(=O)NR^{5s}R^{5t}$ ；
 (P) (5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；及び
 (Q) $-S(=O)_2R^{9b}$

からなる群から選択され；

R^{2c} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2d} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン、シアノ及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{2e} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 及び R^{3d} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び任意選択で置換されている 4～14員ヘテロシクロからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 及び R^{4f} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル； $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル； $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル； $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_6 \sim 10$ アリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(シアノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 4～14員ヘテロシクロ；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14員ヘテロシクロ；非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；並びにハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリールからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^{5a} 及び R^{5b} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；非置換 4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択され；

R^{5c} 及び R^{5d} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；非置換 4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5c} 及び R^{5d} は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されている 4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5e} 及び R^{5f} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；非置換 4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又

10

20

30

40

50

は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5e}及びR^{5f}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5g}及びR^{5h}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(アミノ)C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(5～9員ヘテロアリール)C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5g}及びR^{5h}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R⁵ⁱ及びR^{5j}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(アミノ)C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(5～9員ヘテロアリール)C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R⁵ⁱ及びR^{5j}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5k}及びR^{5l}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(アミノ)C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(5～9員ヘテロアリール)C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5k}及びR^{5l}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5m}及びR⁵ⁿは、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(アミノ)C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(5～9員ヘテロアリール)C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5m}及びR⁵ⁿは、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5o}及びR^{5p}は、水素；C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(アミノ)C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(5～9員ヘテロアリール)C₁～C₄アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又

10

20

30

40

50

は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{5o} 及び R^{5p} は、それらが付着されている窒素原子と一緒に、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{5q} 及び R^{5r} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5～9員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択され；

R^{5s} 及び R^{5t} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（5～9員ヘテロアリール） $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択され；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 及び R^{6d} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；

R^8 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{9a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びにハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{9b} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及びアミノからなる群から選択され；

R^{10a} は、アルキル、（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{10b} は、（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；及び

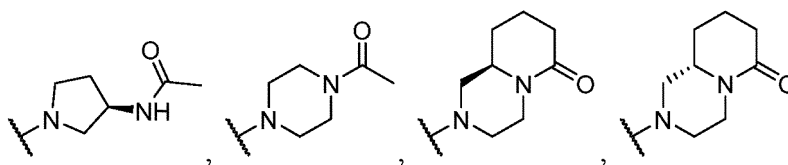
R^{10c} は、（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルである）

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0038】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式III又は式III-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、窒素原子を介して分子の残りの部分に連結している任意選択で置換されている3～10員複素環であり、例えば、 R^{2b} は、

【化11】



などである）である。

【0039】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式III又は式III-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、

10

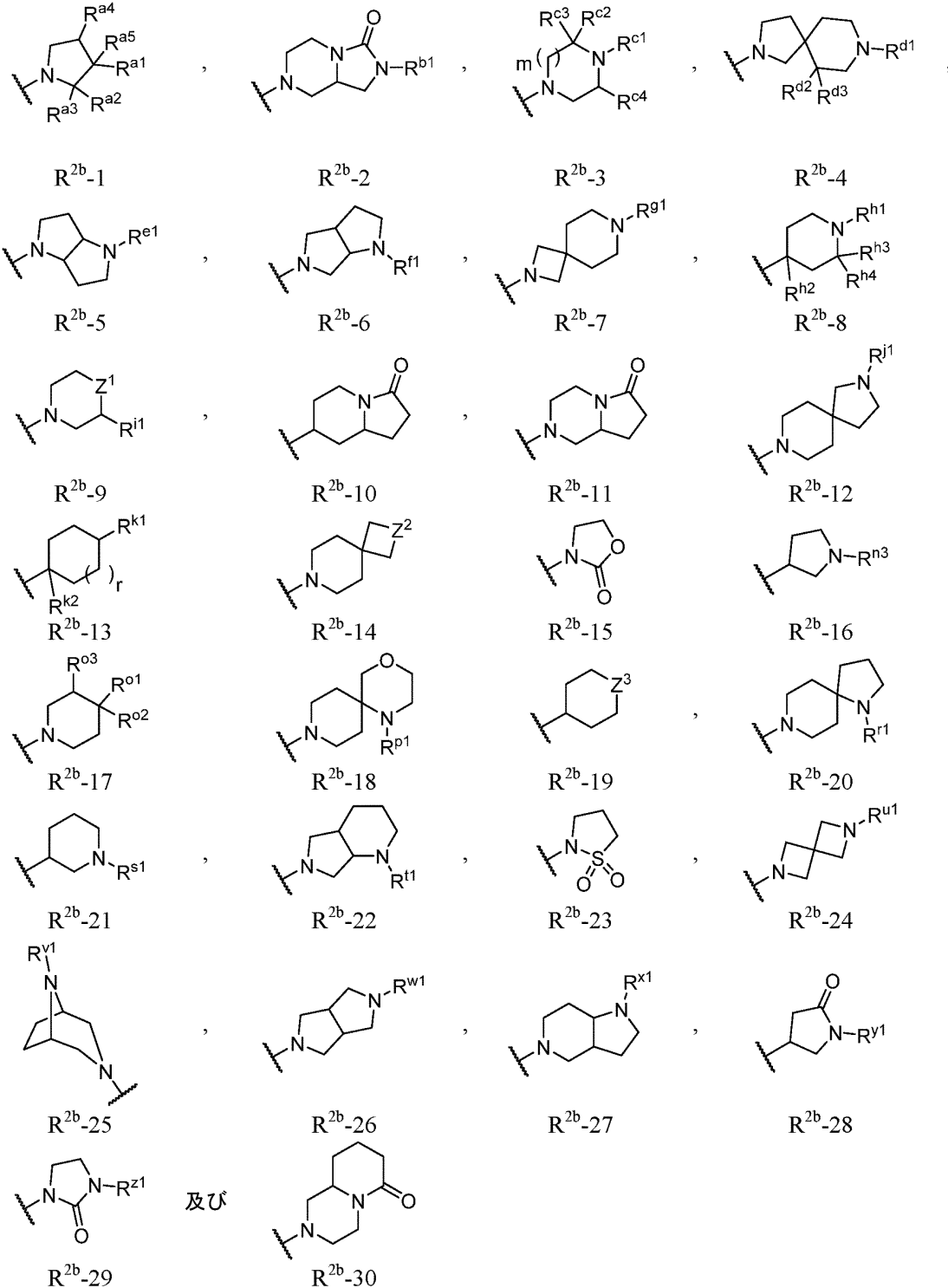
20

30

40

50

【化 1 2】



からなる群から選択され；

R^{a1} は、 $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ ； $-NR^{5a}R^{5b}$ ；非置換 4～10 員ヘテロシクロ；ヒドロキシ、 $-NR^{5c}R^{5d}$ 、 $C_1\sim C_4$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$ 、 $-C(=O)R^{4b}$ 、(ヒドロキシ) $C_1\sim C_4$ アルキル及びハロからなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 4～10 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{a2} 及び R^{a3} は、それぞれ水素であるか；又は

R^{a2} 及び R^{a3} は、それらが付着されている炭素原子と一緒に、 $C(=O)$ 基を形成し；

10

20

30

40

50

R^{a4} は、水素、ハロ及びヒドロキシからなる群から選択され；
 R^{a5} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；
 R^{b1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され；
 R^{c1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{c2} 及び R^{c3} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか；又は
 R^{c2} 及び R^{c3} は、それらが付着されている炭素原子と一緒にあって、 $C(=O)$ 基を形成し；
 R^{c4} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 m は、1 又は 2 であり；
 R^{d1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され、
 R^{d2} 及び R^{d3} は、水素及びフルオロからなる群からそれぞれ独立に選択され；
 R^{e1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{f1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され、
 R^{g1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C(=O)R^{4c}$ 、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、
 R^{h1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{h2} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 R^{h3} 及び R^{h4} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択されるか；又は
 R^{h3} 及び R^{h4} は、それらが付着されている炭素原子と一緒にあって、 $C(=O)$ 基を形成し；
 R^{i1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ 及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 Z^1 は、 $-CH_2-$ 及び $-O-$ からなる群から選択され；
 R^{j1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{k1} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、非置換 4～14 員ヘテロシクロ及び $-NR^{5a}R^{5b}$ からなる群から選択され；
 R^{k2} は、水素、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 r は、0、1 又は 2 であり；
 Z^2 は、 $-O-$ 及び $-N(R^{m3})-$ からなる群から選択され；
 R^{m3} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；
 R^{n3} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{o1} は、ヒドロキシ、(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、非置換 4～14 員ヘテロシクロ、ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択される 1 個、2 個又は 3 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；
 R^{o2} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され、
 R^{o3} は、水素、フルオロ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

R^{p1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 Z^3 は、 $-O-$ 及び $-N(R^{q1})-$ からなる群から選択され；
 R^{q1} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；
 R^{r1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{s1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{t1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{u1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{v1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{w1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{x1} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-C(=O)R^{4c}$ からなる群から選択され；
 R^{y1} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び
 R^{z1} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される）

10

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0040】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物（式中、 R^{2b} は、

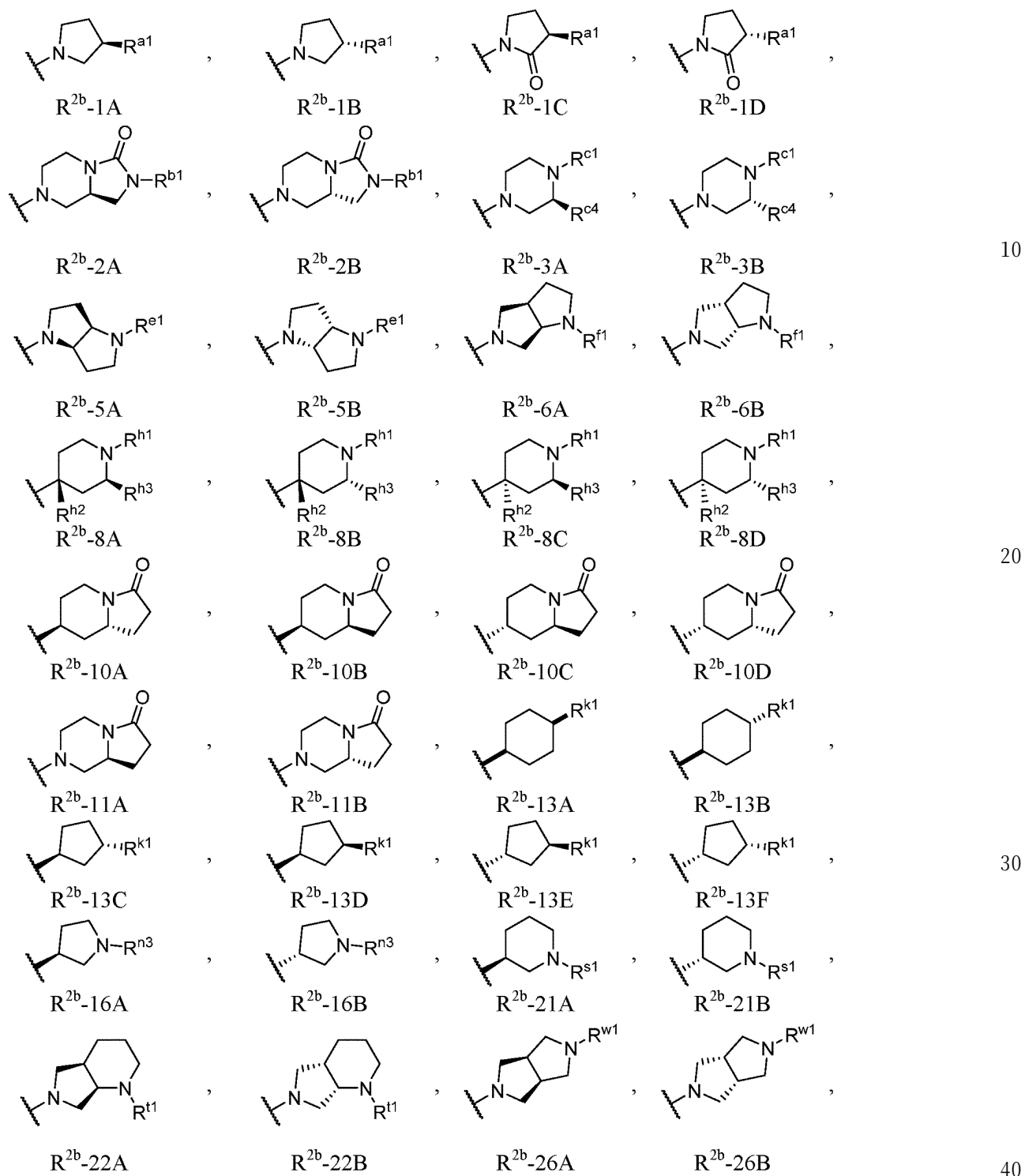
20

30

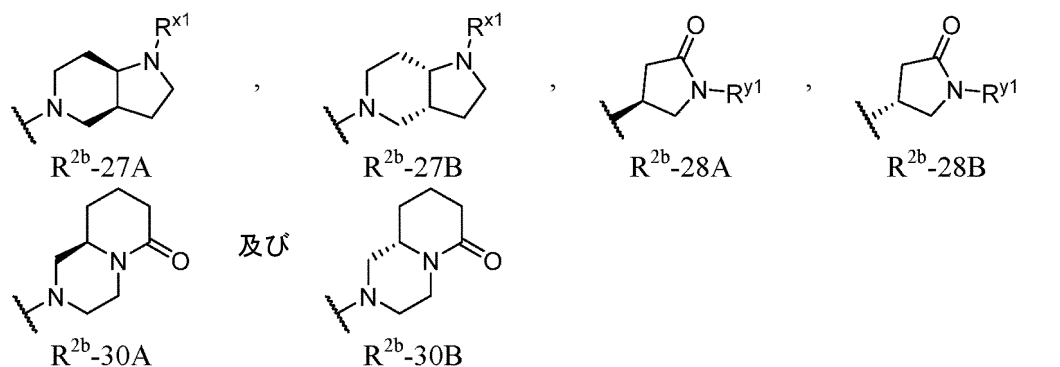
40

50

【化 1 3】



【化 1 4】



10

からなる群から選択される) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0041】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物 (式中、R^{2b} は、R^{2b}-1、R^{2b}-1A、R^{2b}-1B、R^{2b}-1C 又は R^{2b}-1D である) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、R^{a1} は、-N(R^{3a})C(=O)R^{4a} である。別の実施形態では、R^{a1} は、-NR^{5a}R^{5b} である。別の実施形態では、R^{a1} は、-NR^{5a}R^{5b} であり、及び R^{5a} 及び R^{5b} は、水素及び C₁~C₄ アルキルからなる群から独立に選択される。別の実施形態では、R^{a1} は、任意選択で置換されている 4~10 員ヘテロシクロである。

20

【0042】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物 (式中、R^{2b} は、R^{2b}-2、R^{2b}-2A 又は R^{2b}-2b である) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、R^{b1} は、C₁~C₄ アルキルである。

【0043】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物 (式中、R^{2b} は、R^{2b}-3、R^{2b}-3A 又は R^{2b}-3B である) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、R^{c1} は、C₁~C₄ アルキル、C₃~C₆ シクロアルキル及び -C(=O)R^{4c} からなる群から選択される。別の実施形態では、R^{c2} 及び R^{c3} は、それぞれ水素である。別の実施形態では、R^{c2} 及び R^{c3} は、それらが付着されている炭素原子と一緒に、C(=O) 基を形成する。別の実施形態では、R^{c4} は、水素である。別の実施形態では、m は、1 である。

30

【0044】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物 (式中、R^{2b} は、R^{2b}-4 である) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、R^{d1} は、C(=O)R^{4c} である。別の実施形態では、R^{d2} 及び R^{d3} は、それぞれ水素又はフルオロである。

【0045】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物 (式中、R^{2b} は、R^{2b}-5、R^{2b}-5A 又は R^{2b}-5B である) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、R^{e1} は、-C(=O)R^{4c} である。

40

【0046】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 I I I 又は式 I I I - A を有する化合物 (式中、R^{2b} は、R^{2b}-6、R^{2b}-6A 又は R^{2b}-6B である) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、R^{f1} は、C(=O)R^{4c} である。

【0047】

50

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-7$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{g1} は、 $C(=O)R^{4c}$ である。

【0048】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-8$ 、 $R^{2b}-8A$ 、 $R^{2b}-8B$ 、 $R^{2b}-8C$ 又は $R^{2b}-8D$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{h1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である。別の実施形態では、 R^{h2} は、水素及び $C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から選択される。別の実施形態では、 R^{h3} は、水素である。

【0049】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-9$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0050】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-10$ 、 $R^{2b}-10A$ 、 $R^{2b}-10B$ 、 $R^{2b}-10C$ 及び $R^{2b}-10d$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0051】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-11$ 、 $R^{2b}-11A$ 及び $R^{2b}-11B$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0052】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-12$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{j1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である。

【0053】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-13$ 、 $R^{2b}-13A$ 、 $R^{2b}-13B$ 、 $R^{2b}-13C$ 、 $R^{2b}-13D$ 、 $R^{2b}-13E$ 及び $R^{2b}-13F$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0054】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-14$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0055】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-15$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0056】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-16$ 、 $R^{2b}-16A$ 及び $R^{2b}-16B$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{n3} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である。

【0057】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-17$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0058】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式

10

20

30

40

50

中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-18$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0059】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-19$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0060】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-20$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0061】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-21$ 、 $R^{2b}-21A$ 及び $R^{2b}-21B$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0062】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-22$ 、 $R^{2b}-22A$ 及び $R^{2b}-22B$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0063】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-23$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0064】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-24$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0065】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-25$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0066】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-26$ 、 $R^{2b}-26A$ 及び $R^{2b}-26B$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0067】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-27$ 、 $R^{2b}-27A$ 及び $R^{2b}-27B$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0068】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-28$ 、 $R^{2b}-28A$ 及び $R^{2b}-28B$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0069】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-29$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0070】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、 $R^{2b}-30$ 、 $R^{2b}-30A$ 又は $R^{2b}-30B$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

10

20

30

40

50

【0071】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2b} は、式ⅠⅤに関連して提供する R^{11a} 基の任意の1つ又は複数であり、下記を参照されたい）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0072】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{4c} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0073】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2d} は、水素、フルオロ及びクロロからなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

10

【0074】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2d} は、水素である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0075】

別の実施形態では、本開示の化合物は、上記に記載されている実施形態のいずれかにおける式ⅠⅠⅠを有する化合物（式中、 A^1 及び A^2 は、 $-C(H)=$ であり； R^{2e} は、水素であり；及び R^{2d} は、水素及びハロゲンからなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

20

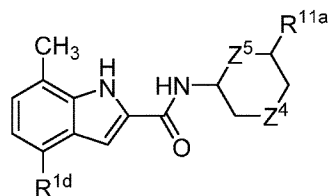
【0076】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅠⅠ又は式ⅠⅠⅠ-Aを有する化合物（式中、 R^{2d} は、フルオロである）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0077】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅤ：

【化15】



IV

30

（式中、

Z^4 は、 $-O-$ 、 $-C(R^{28a})(R^{28b})-$ 及び $-N(R^{23})-$ からなる群から選択されるか；又は Z^4 は、非存在であり；

Z^5 は、 $-CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択され；

R^{11a} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているヘテロアリール及び $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$ からなる群から選択され；

40

R^{12b} は、水素、アルキル、シクロアルキル及びヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{13c} は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、（アルコキシ）アルキル、（ヒドロキシ）アルキル、（シアノ）アルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル及び任意選択で置換されている複素環、アミノ、（アミノ）アルキル、（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）オキシ並びに（4～8員ヘテロシクロ）オキシからなる群から選択され；

R^{23} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{28a} 及び R^{28b} は、水素、アルキル及びハロからなる群から独立に選択され；及び

R^{1d} は、式Ⅰに関連して定義されている通りである）

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

50

【0078】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅤを有する化合物（式中、 Z^4 は、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択されるか；又は Z^4 は、非存在である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0079】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅤを有する化合物

（式中、

Z^4 は、 $-O-$ 及び $-CH_2-$ からなる群から選択されるか；又は Z^4 は、非存在であり；

Z^5 は、 $-CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2-$ からなる群から選択され；

R^{13c} は、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、（アルコキシ）アルキル、（ヒドロキシ）アルキル、（シアノ）アルキル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているシクロアルキル及び任意選択で置換されている複素環からなる群から選択され、及び

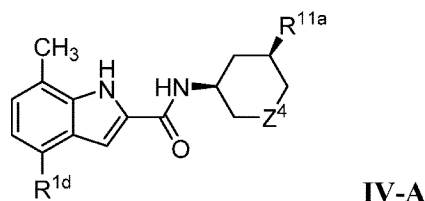
R^{1d} は、式Ⅰに関連して定義されている通りである）

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0080】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅤ-A：

【化16】

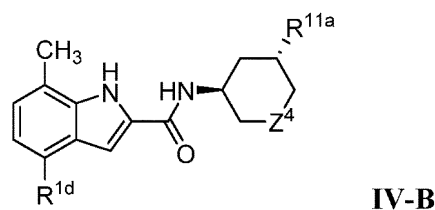


（式中、 R^{1d} 、 R^{11a} 及び Z^4 は、式ⅠⅤに関連して定義されている通りである）を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0081】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅤ-B：

【化17】

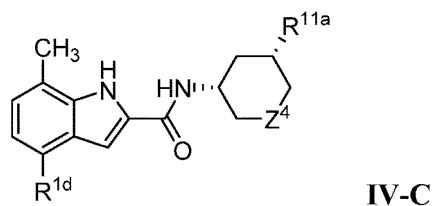


（式中、 R^{1d} 、 R^{11a} 及び Z^4 は、式ⅠⅤに関連して定義されている通りである）を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0082】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅠⅤ-C：

【化18】



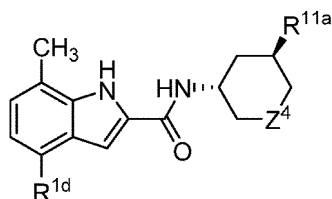
（式中、 R^{1d} 、 R^{11a} 及び Z^4 は、式ⅠⅤに関連して定義されている通りである）

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0083】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV-D：

【化19】



IV-D

10

(式中、R^{1d}、R^{11a}及びZ⁴は、式IVに関連して定義されている通りである)

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0084】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物

(式中、

R^{11a}は、(A) 非置換4～14員ヘテロシクロ；(B) -N(R^{12a})C(=O)R^{13a}；-C(=O)R^{13b}；C₁～C₄アルキル；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；C₁～C₄ハロアルキル；アミノ；ヒドロキシ；-N(R^{12a})S(=O)₂R²⁴；-S(=O)₂R²⁴；非置換C₃～C₆シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、C₁～C₄アルキル、アミノ及び(アミノ)C₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換C₃～C₆シクロアルキル；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；(C) 非置換5～10員ヘテロアリール；(D) ハロ、C₁～C₄アルキル及び(アミノ)アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；(E) C₁～C₆アルキル；並びに(F) -N(R^{12b})C(=O)R^{13c}からなる群から選択され；

20

R^{12a}及びR^{12b}は、水素、C₁～C₄アルキル、(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル及び(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキルからなる群からそれぞれ独立に選択され；R^{13a}、R^{13b}及びR^{13c}は、C₁～C₆アルキル；C₁～C₆ハロアルキル；非置換C₃～C₆シクロアルキル；C₁～C₆アルコキシ；(C₁～C₄アルコキシ)C₁～C₄アルキル；(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキル；(シアノ)アルキル；非置換C₆～C₁₀アリール；ハロ、アミノ、ヒドロキシ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換C₆～C₁₀アリール；非置換5員又は6員ヘテロアリール；ハロ、アミノ、ヒドロキシ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；アミノ、ヒドロキシ及びC₁～C₄アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；アミノ；(アミノ)アルキル；(C₃～C₆シクロアルキル)オキシ；並びに(4～8員ヘテロシクロ)オキシからなる群からそれぞれ独立に選択され；及びR²⁴は、C₁～C₄アルキル及び(ヒドロキシ)C₁～C₄アルキルからなる群から選択される)

30

である。

【0085】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dを有する化合物(式中、Z⁴は、-C(R^{28a})(R^{28b})-であり；及びR^{28a}及びR^{28b}は、水素、C₁～C₄アルキル及びフルオロからなる群から独立に選択さ

40

50

れる)又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0086】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dを有する化合物(式中、 Z^4 は、 $-C(R^{28a})(R^{28b})-$ であり； R^{28a} は、水素であり；及び R^{28b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及びフルオロからなる群から選択される)又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0087】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dを有する化合物(式中、 Z^4 は、 $-C(R^{28a})(R^{28b})-$ であり；及び R^{28a} 及び R^{28b} は、独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである)又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

10

【0088】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dを有する化合物(式中、 Z^4 は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 及び $-N(R^{23})$ からなる群から選択されるか、又は Z^4 は、非存在である)又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0089】

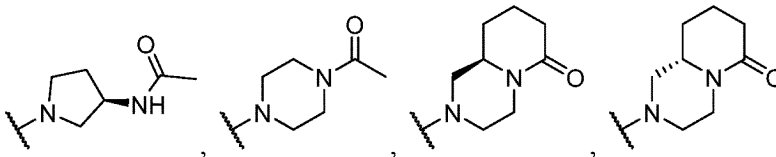
別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物(式中、 Z^4 は、 $-CH_2-$ である)又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

20

【0090】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物(式中、 R^{11a} は、窒素原子を介して分子の残りの部分に連結している任意選択で置換されている3～10員複素環であり、例えば、 R^{11a} は、

【化20】



30

などである)である。

【0091】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物

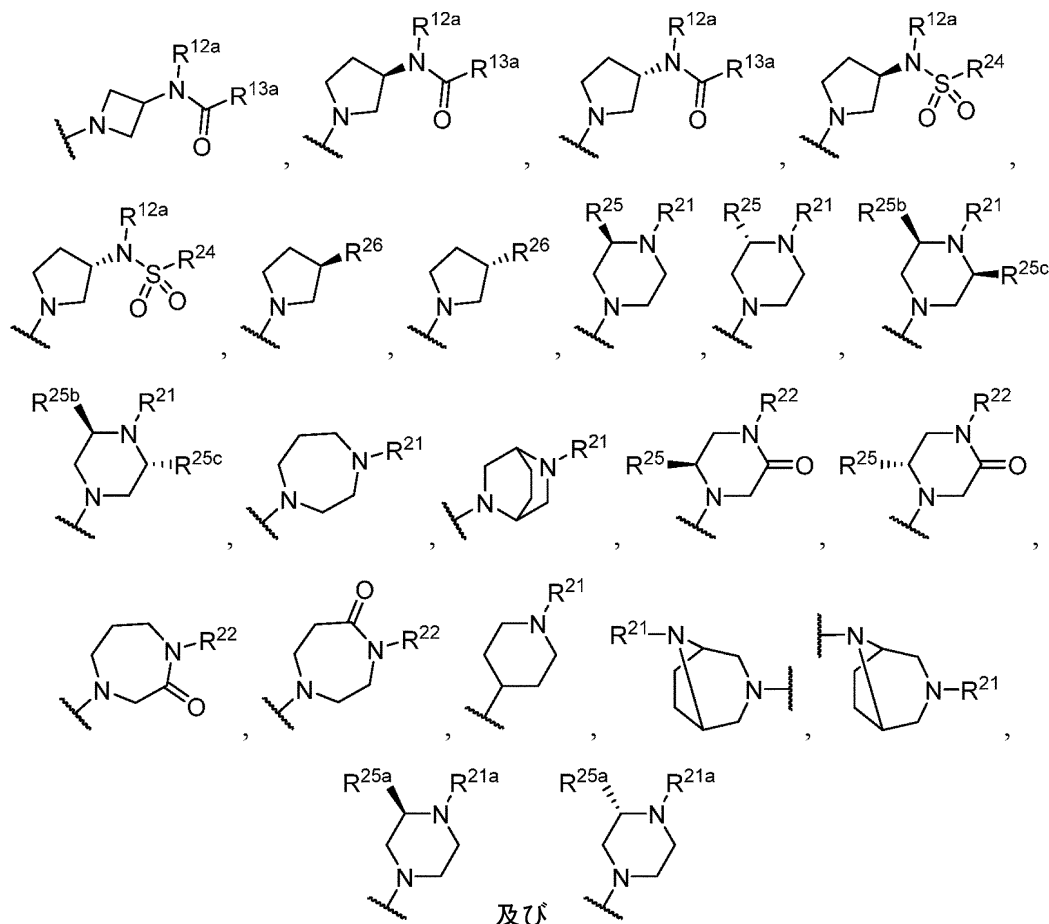
(式中、

R^{11a} は、

40

50

【化 2 1】



からなる群から選択される置換 4～14 員ヘテロシクロであり；

R^{12a} は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；
及び (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{13a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ) アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) オキシ；並びに (4～8 員ヘテロシクロ) オキシからなる群から選択され；

R^{21} は、水素、 $-C(=O)R^{13b}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、非置換 4～14 員ヘテロシクロ及び $-S(=O)_2R^{24}$ からなる群から選択され；

R^{22} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び (アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘ

テロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロであり；

R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{25} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{25b} 及び R^{25c} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から独立に選択され；

R^{26} は、非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロからなる群から選択され；及び

R^{21a} 及び R^{25a} は、それらが付着されている原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4 ～ 8 員ヘテロシクロを形成する）

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0092】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 IV、IV-A、IV-B、IV-C 又は IV-D のいずれか 1 つを有する化合物

（式中、

R^{11a} は、

10

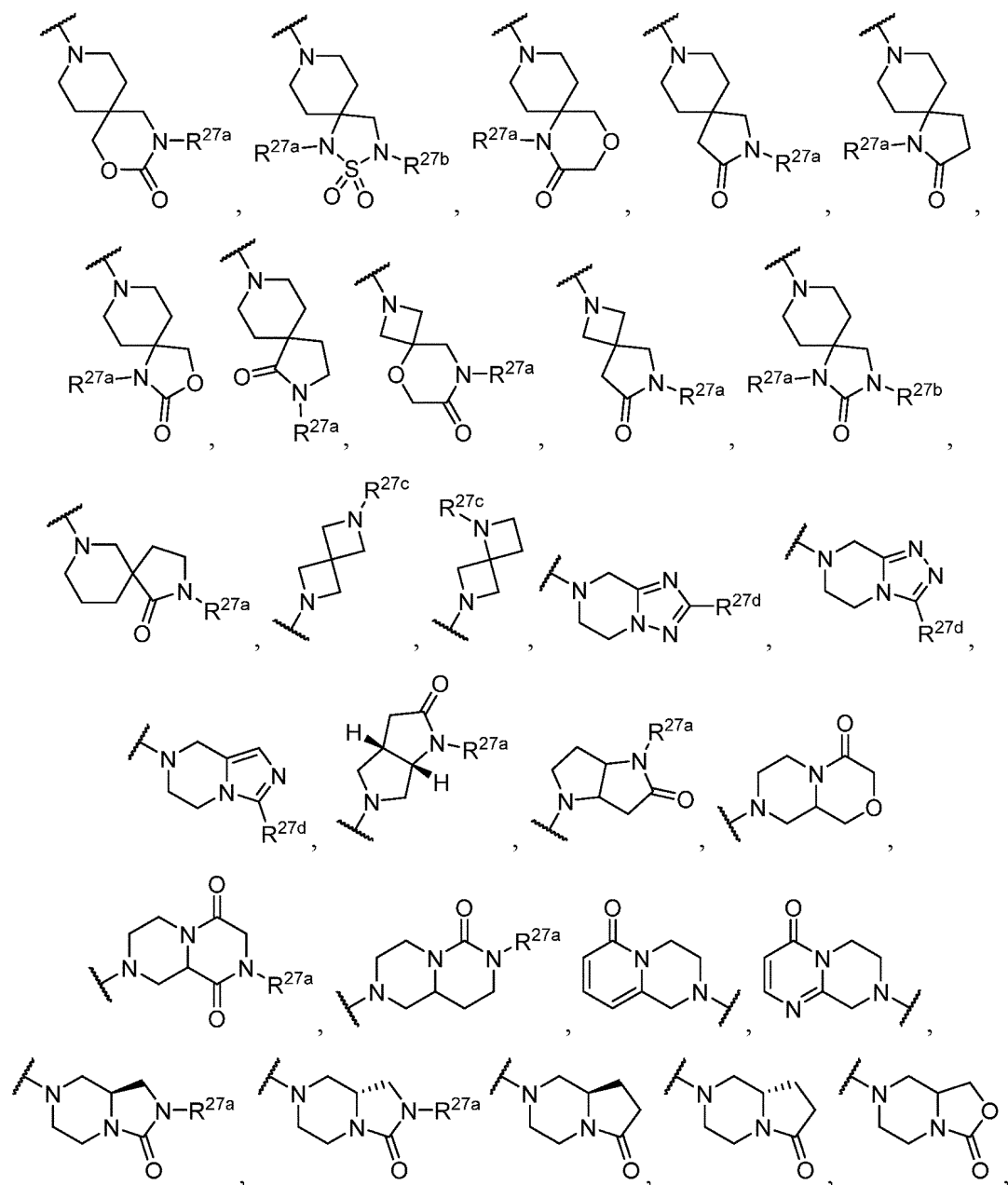
20

30

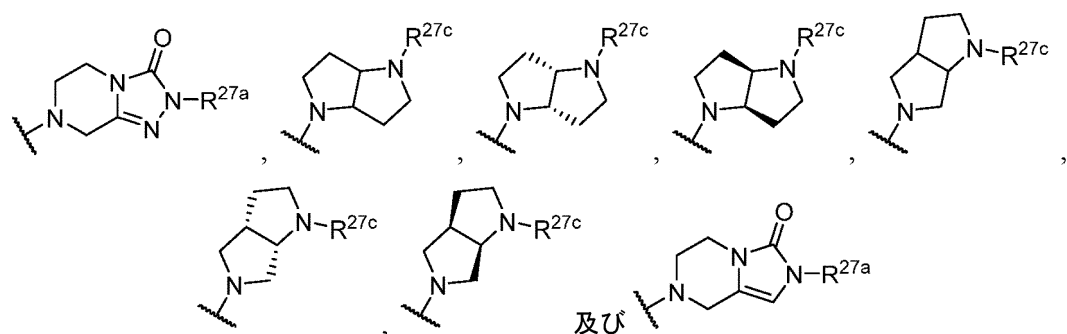
40

50

【化 2 2】



【化 2 3】



からなる群から選択され、

R^{27a} 及び R^{27b} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；及び (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群か

らそれぞれ独立に選択され；

R^{27c} は、水素； $-C(=O)R^{13b}$ ； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；及び $-S(=O)_2R^{24}$ からなる群から選択され；

R^{27d} は、水素； $C_1 \sim C_4$ アルキル；及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキル；（アミノ）アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び（アミノ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換 4～14 員ヘテロシクロ；アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4～14 員ヘテロシクロ；（ $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）オキシ；並びに（4～8 員ヘテロシクロ）オキシからなる群から選択され；及び

R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択される）

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0093】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 IV、IV-A、IV-B、IV-C 又は IV-D のいずれか 1 つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、

10

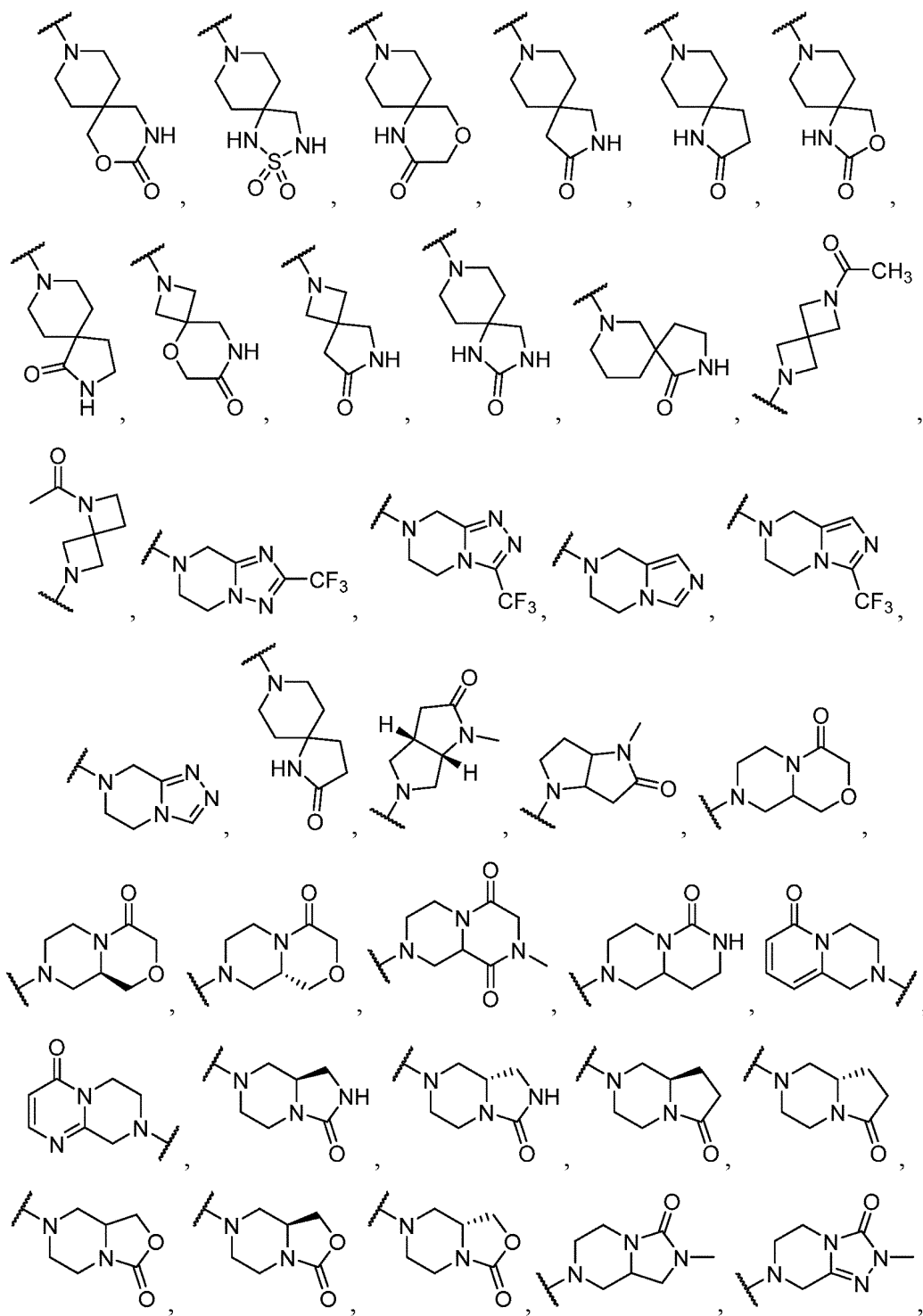
20

30

40

50

【化 2 4】



10

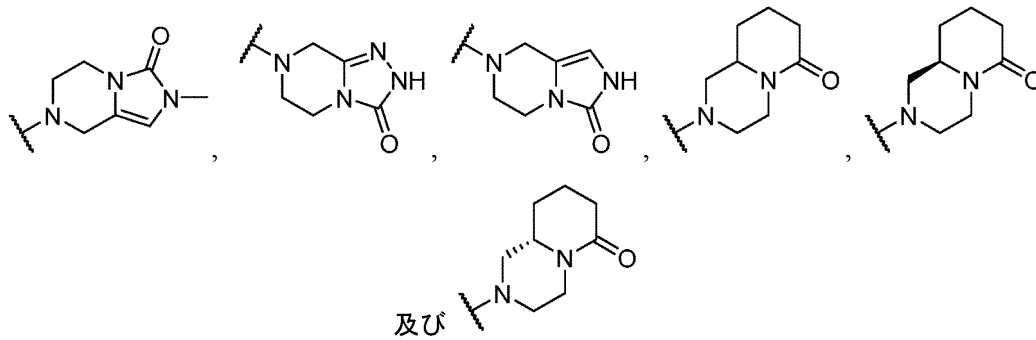
20

30

40

50

【化 2 5】



10

からなる群から選択される) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0094】

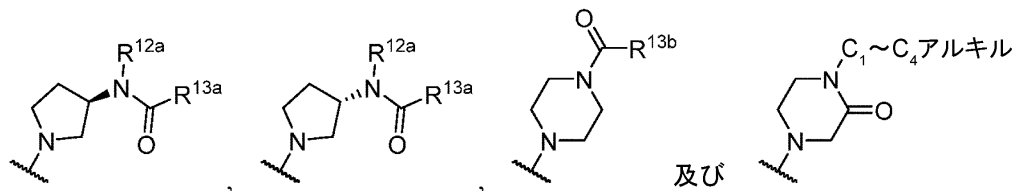
別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物(式中、 R^{11a} は、非置換4~14員ヘテロシクロ； $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$ 、 $-C(=O)R^{13b}$ 及び $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4~14員ヘテロシクロ；非置換5~10員ヘテロアリール；並びにハロ及び $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリールからなる群から選択される) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

20

【0095】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物(式中、 R^{11a} は、

【化 2 6】



30

からなる群から選択される置換4~14員ヘテロシクロである) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{12a} は、水素及び $C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から選択され； R^{13a} は、 $C_1\sim C_4$ アルキルであり；及び R^{13b} は、 $C_1\sim C_4$ アルキルであり、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{12a} は、水素及びメチルからなる群から選択され； R^{13a} は、メチルであり；及び R^{13b} は、メチルであり、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0096】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物(式中、 R^{11a} は、式IIIに関連して提供する R^{2b} 基の任意の1つ又は複数であり、上記を参照されたい) 又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

40

【0097】

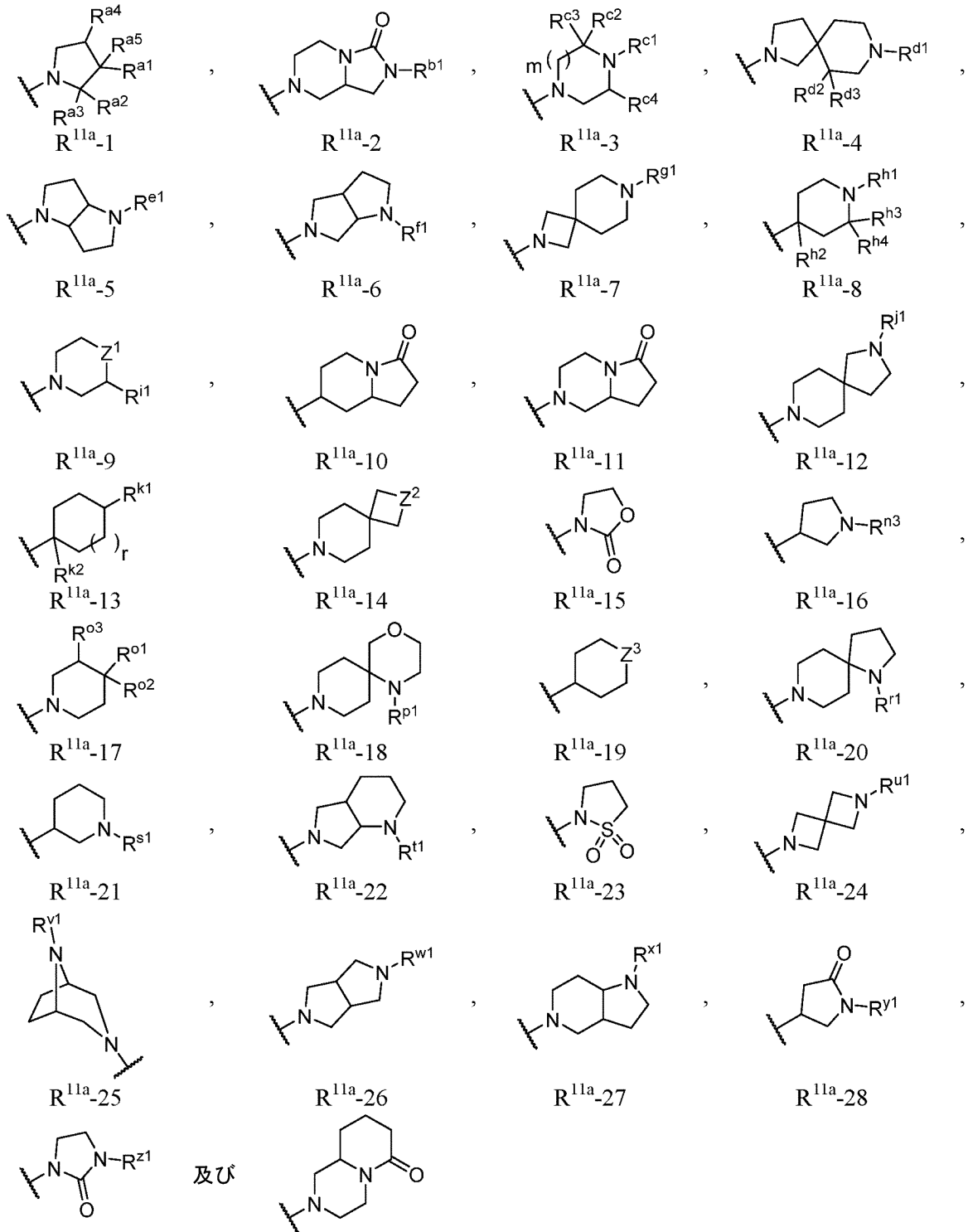
別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物

(式中、

R^{11a} は、

50

【化 2 7】



からなる群から選択され、及び

R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{b1}、R^{c1}、R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、m、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{e1}、R^{f1}、R^{g1}、R^{h1}、R^{h2}、R^{h3}、R^{h4}、Rⁱ¹、Z¹、R^{j1}、R^{k1}、R^{k2}、r、Z²、Rⁿ³、R^{o1}、R^{o2}、R^{o3}、R^{p1}、Z³、R^{r1}、R^{s1}、R^{t1}、R^{u1}、R^{v1}、R^{w1}、R^{x1}、R^{y1}及びR^{z1}は、式IIIに関連して定義されている通りである)

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0098】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はI

10

20

30

40

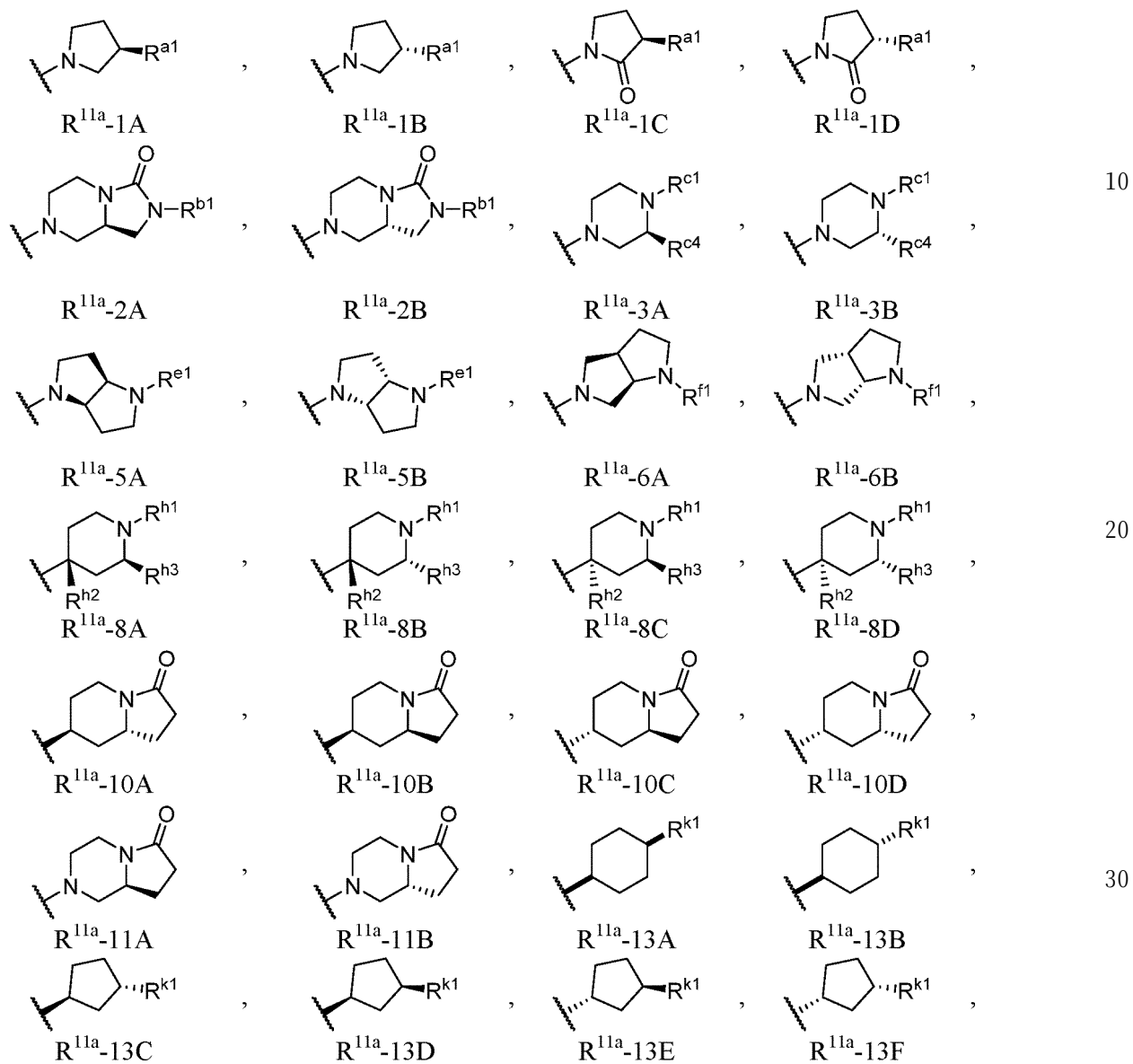
50

V-Dのいずれか1つを有する化合物

(式中、

R^{11a}は、

【化28】



40

50

V-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-4} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{d1} は、 $C(=O)R^{4c}$ である。別の実施形態では、 R^{d2} 及び R^{d3} は、それぞれ水素又はフルオロである。

【0103】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（ R^{11a} は、 R^{11a-5} 、 R^{11a-5A} 又は R^{11a-5B} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{e1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である。

【0104】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-6} 、 R^{11a-6A} 又は R^{11a-6B} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{f1} は、 $C(=O)R^{4c}$ である。

【0105】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-7} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{g1} は、 $C(=O)R^{4c}$ である。

【0106】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-8} 、 R^{11a-8A} 、 R^{11a-8B} 、 R^{11a-8C} 又は R^{11a-8D} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{h1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である。別の実施形態では、 R^{h2} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される。別の実施形態では、 R^{h3} は、水素である。

【0107】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-9} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0108】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-10} 、 $R^{11a-10A}$ 、 $R^{11a-10B}$ 、 $R^{11a-10C}$ 及び $R^{11a-10d}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0109】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-11} 、 $R^{11a-11A}$ 及び $R^{11a-11B}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0110】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-12} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{j1} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である。

【0111】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-13} 、 $R^{11a-13A}$ 、 $R^{11a-13B}$ 、 $R^{11a-13C}$ 、 $R^{11a-13D}$ 、 $R^{11a-13E}$ 及び $R^{11a-13F}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和

10

20

30

40

50

物である。

【0112】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-14} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0113】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-15} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0114】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-16} 、 $R^{11a-16A}$ 及び $R^{11a-16B}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。別の実施形態では、 R^{n3} は、 $-C(=O)R^{4c}$ である。

【0115】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-17} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0116】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-18} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0117】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-19} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0118】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-20} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0119】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-21} 、 $R^{11a-21A}$ 及び $R^{11a-21B}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0120】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（ R^{11a} は、 R^{11a-22} 、 $R^{11a-22A}$ 及び $R^{11a-22B}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0121】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-23} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0122】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-24} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0123】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はI

10

20

30

40

50

V-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-25} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0124】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-26} 、 $R^{11a-26A}$ 及び $R^{11a-26B}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0125】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-27} 、 $R^{11a-27A}$ 及び $R^{11a-27B}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0126】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-28} 、 $R^{11a-28A}$ 及び $R^{11a-28B}$ からなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0127】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-29} である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0128】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV、IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{11a} は、 R^{11a-30} 、 $R^{11a-30A}$ 又は $R^{11a-30B}$ である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0129】

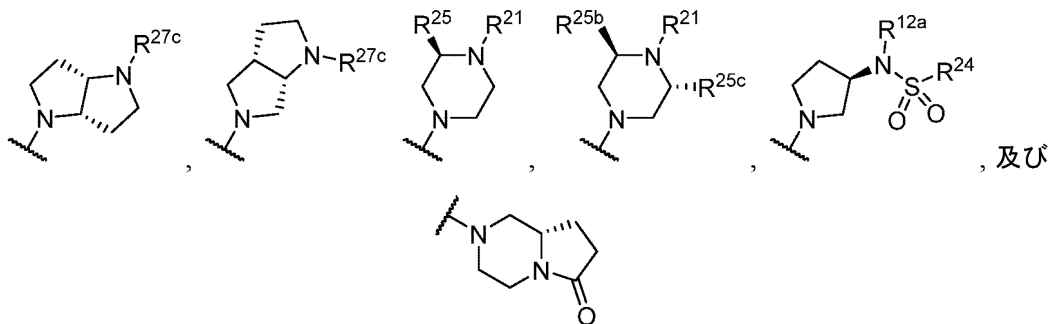
別の実施形態では、本開示の化合物は、式IV-A、IV-B、IV-C又はIV-Dのいずれか1つを有する化合物

（式中、

Z^4 は、 $-CH_2-$ であり；

R^{11a} は、

【化30】



からなる群から選択され、

R^{12a} は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択され；

R^{21} は、 $-C(=O)R^{13b}$ であり；

R^{27c} は、 $-C(=O)R^{13b}$ であり；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び（ヒドロキシ） $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{25} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から選択され；及び

R^{25b} 及び R^{25c} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルからなる群から独立に選択される）

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0130】

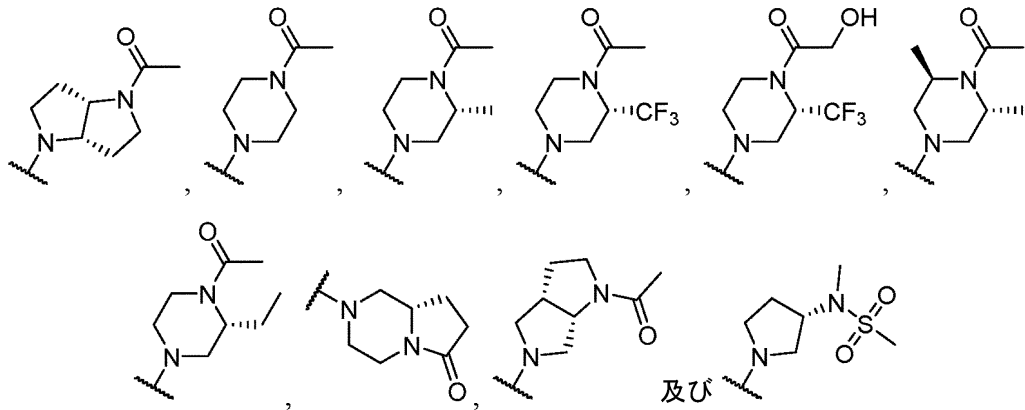
別の実施形態では、本開示の化合物は、式 IV-A、IV-B、IV-C 又は IV-D のいずれか 1 つを有する化合物

（式中、

Z^4 は、 $-CH_2-$ であり；

R^{11a} は、

【化 31】



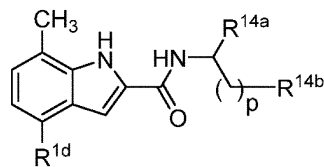
からなる群から選択される）

又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0131】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 V：

【化 32】



（式中、

R^{14a} は、任意選択で置換されているアルキル及び任意選択で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{14b} は、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているシクロアルキル及びカルボキサミドからなる群から選択され；及び p は、0、1、2 又は 3 である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0132】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式 V-A：

10

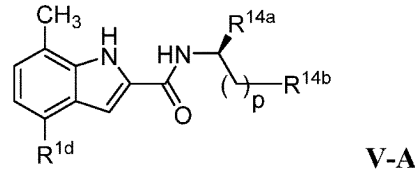
20

30

40

50

【化 3 3】

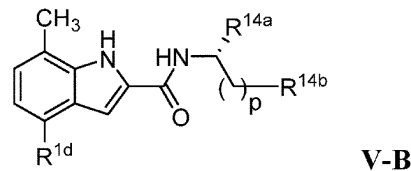


(式中、 R^{1d} 、 R^{14a} 、 R^{14d} 及び p は、式Vに関連して定義されている通りである)を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0133】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式V-B：

【化 3 4】



(式中、 R^{1d} 、 R^{14a} 、 R^{14d} 及び p は、式Vに関連して定義されている通りである)を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0134】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式V、V-A又はV-Bのいずれか1つを有する化合物

(式中、

R^{14a} は、(A) 非置換5～10員ヘテロアリール；(B) (i) ハロ；(ii) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(iii) $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；(iv) (3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(v) (5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(vi) $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ ；(vii) 非置換5～10員ヘテロアリール；(viii) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、(3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、5～9員ヘテロアリール及び $-NR^{15e}R^{15f}$ からなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換5員又は10員ヘテロアリール；(ix) $-OR^{16}$ ；(x) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(xi) $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；(xii) シアノ；(xiii) 非置換4～14員ヘテロシクロ；(xiv) $C_1 \sim C_4$ アルキル、(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；(xv) (カルボキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(xvi) (カルボキサミド) $C_1 \sim C_4$ アルキル；並びに(xvii) カルボキシからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は10員ヘテロアリール；並びに(C) $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{14b} は、(A) 非置換5～10員ヘテロアリール；(B) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は10員ヘテロアリール；(C) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(D) ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び(3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(E) 非置換4～14員ヘテロシクロ；(F) ヒドロキシ、アミノ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；(G) $-C(=O)NR^{15c}R^{15d}$ ；(H) 非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；並びに(I) $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

p は、0、1、2 又は 3 であり；

R^{15a} 及び R^{15b} は、(A) 水素；(B) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (シアノ) アルキル；(G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(H) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) 非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに (N) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{15a} 及び R^{15b} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4 ～ 14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{15c} 及び R^{15d} は、(A) 水素；(B) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (シアノ) アルキル；(G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(H) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) 非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに (N) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{15c} 及び R^{15d} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4 ～ 14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{15e} 及び R^{15f} は、(A) 水素；(B) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (シアノ) アルキル；(G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(H) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) 非置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 5 員又は 6 員ヘテロアリール；(K) 非置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される 1 個又は 2 個の置換基を有する置換 4 ～ 14 員ヘテロシクロ；(M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに (N) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される 1 個、2 個、3 個又は 4 個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{15e} 及び R^{15f} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている 4 ～ 14 員ヘテロシクロを形成し；

R^{15g} 及び R^{15h} は、(A) 水素；(B) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(D) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(E) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(G) (シアノ) アルキル；(H) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから

10

20

30

40

50

なる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(J) 非置換5員又は6員ヘテロアリール；(K) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；(L) 非置換4～14員ヘテロシクロ；(M) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；(N) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに(O) $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-NR^{15g}R^{15h}$ からなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から独立に選択されるか；又は

R^{15g} 及び R^{15g} は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4～14員ヘテロシクロを形成し；

R^{16} は、(アミノ)(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^{17a} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

R^{18a} は、(A) $C_1 \sim C_6$ アルキル；(B) $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル；(C) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ；(D) ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(E) (ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(F) (シアノ)アルキル；(G) 非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(H) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリール；(I) 非置換5員又は6員ヘテロアリール；(J) ハロ、アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；(K) 非置換4～14員ヘテロシクロ；(L) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；(M) 非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル；並びに(N) アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個、2個、3個又は4個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群から選択される)又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0135】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式V、V-A又はV-Bのいずれか1つを有する化合物(式中、 R^{14a} は、非置換5～10員ヘテロアリール；並びに $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；(3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換5員又は10員ヘテロアリール；非置換5～10員ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、(3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、5～9員ヘテロアリール及び $-NR^{15e}R^{15f}$ からなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換5員又は10員ヘテロアリール；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；並びに $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$ からなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される)又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0136】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式V、V-A又はV-Bのいずれか1つを有する化合物(式中、 R^{14a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；(3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(5～9員ヘテロアリール) $C_1 \sim C_4$ アルキル； $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$ からなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換ピリジル；非置換5～10員ヘテロアリール；ハロ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、(3～8員ヘテロシクロ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、5～9員ヘテロアリール及び $-NR^{15e}R^{15f}$ からなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換5～10員ヘテロアリール；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；並びに $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$ からなる群から独立に選択される1個、2個又は3個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである)又はその薬学的に許容される塩若

しくは溶媒和物である。

【0137】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式V、V-A又はV-Bのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{14b} は、非置換5～10員ヘテロアリール； $C_1\sim C_4$ アルキル及び（ $C_3\sim C_6$ シクロアルキル） $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5～10員ヘテロアリール；非置換 $C_6\sim C_{10}$ アリール； $C_1\sim C_4$ アルキル及び（3～8員ヘテロシクロ） $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換 $C_6\sim C_{10}$ アリール；非置換4～14員ヘテロシクロ；ヒドロキシ、アミノ及び $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；並びに非置換 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

10

【0138】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式V、V-A又はV-Bのいずれか1つを有する化合物（式中、 R^{14b} は、非置換5員又は6員ヘテロアリール； $C_1\sim C_4$ アルキル及び（ $C_3\sim C_6$ シクロアルキル） $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換5員又は6員ヘテロアリール；非置換フェニル； $C_1\sim C_4$ アルキル及び（3～8員ヘテロシクロ） $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換フェニル；並びに非置換 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルからなる群から選択される）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

20

【0139】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式V、V-A又はV-Bのいずれか1つを有する化合物（式中、 p は、0である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0140】

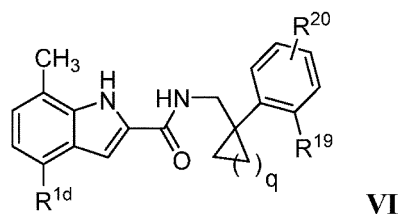
別の実施形態では、本開示の化合物は、式V、V-A又はV-Bのいずれか1つを有する化合物（式中、 p は、1である）又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0141】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VI：

30

【化35】



VI

（式中、

R^{19} は、非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロからなる群から選択され；

40

R^{20} は、水素、ハロ及び $C_1\sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；及び
 q は、1、2又は3である）

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0142】

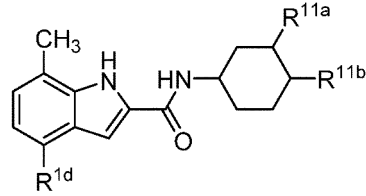
別の実施形態では、本開示の化合物は、式VIを有する化合物（式中、 q は、1である）である。

【0143】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII：

50

【化 3 6】



VII

(式中、

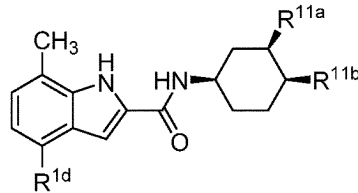
R^{11b}は、C₁～C₄アルキル、ハロ及びC₁～C₄ハロアルキルからなる群から選択され；及び

R^{1d}及びR^{11a}は、式ⅤⅤに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0144】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅤⅤⅠ-A：

【化 3 7】



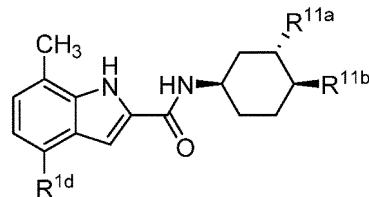
VII-A

(式中、R^{1d}、R^{11a}及びR^{11b}は、式ⅤⅤⅠに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0145】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅤⅤⅠ-B：

【化 3 8】



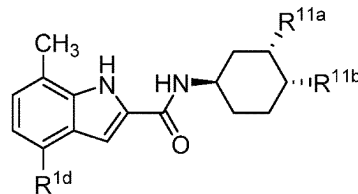
VII-B

(式中、R^{1d}、R^{11a}及びR^{11b}は、式ⅤⅤⅠに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0146】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式ⅤⅤⅠ-C：

【化 3 9】



VII-C

(式中、R^{1d}、R^{11a}及びR^{11b}は、式ⅤⅤⅠに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0147】

10

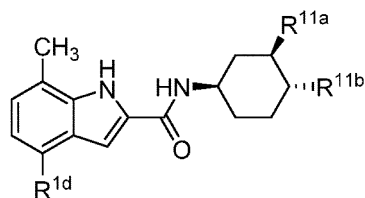
20

30

40

50

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII-D：
【化40】



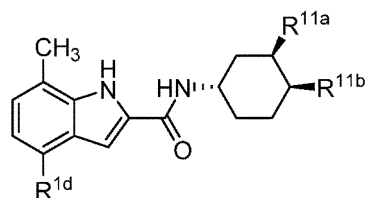
VII-D

(式中、R^{1d}、R^{11a}及びR^{11b}は、式VIIに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

10

【0148】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII-E：
【化41】



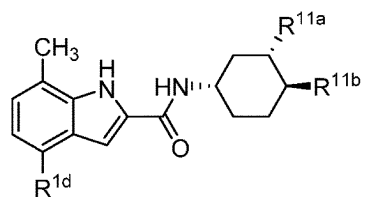
VII-E

20

(式中、R^{1d}、R^{11a}及びR^{11b}は、式VIIに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0149】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII-F：
【化42】



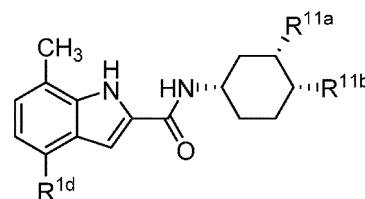
VII-F

30

(式中、R^{1d}、R^{11a}及びR^{11b}は、式VIIに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0150】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII-G：
【化43】



VII-G

40

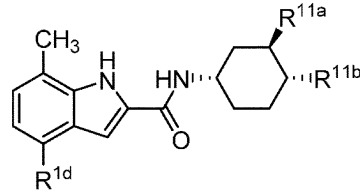
(式中、R^{1d}、R^{11a}及びR^{11b}は、式VIIに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0151】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII-H：

50

【化 4 4】



VII-H

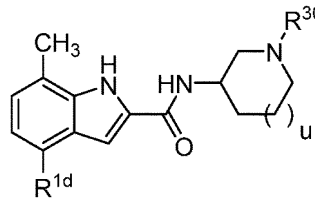
(式中、 R^{1d} 、 R^{11a} 及び R^{11b} は、式VII-Iに関連して定義されている通りである)
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

10

【0152】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII-II：

【化 4 5】



VIII

(式中、

20

R^{30} は、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換4～14員ヘテロシクロ；並びにアミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ； $-C(=O)R^{13b}$ 及び $-S(=O)_2R^{24}$ からなる群から選択され；

R^{13b} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル；アミノ； $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ；(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；($C_1 \sim C_4$ アルコキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキル；(アミノ)アルキル；非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、アミノ及び(アミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；非置換4～14員ヘテロシクロ；アミノ、ヒドロキシ及び $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から独立に選択される1個又は2個の置換基を有する置換4～14員ヘテロシクロ；($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)オキシ；並びに(4～8員ヘテロシクロ)オキシからなる群から選択され；

30

R^{24} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び(ヒドロキシ) $C_1 \sim C_4$ アルキルからなる群から選択され；

u は、0、1、2又は3であり；及び

R^{1d} は、式Iに関連して定義されている通りである)

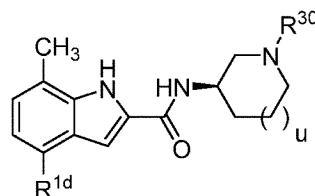
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

40

【0153】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VII-II-A：

【化 4 6】



VIII-A

(式中、 R^{1d} 、 R^{30} 及び u は、式VII-IIに関連して定義されている通りである)

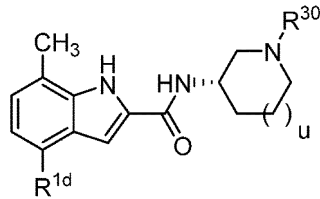
50

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0154】

別の実施形態では、本開示の化合物は、式VIII-B：

【化47】



VIII-B

10

(式中、R^{1d}、R³⁰及びuは、式VII-Iに関連して定義されている通りである)

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【0155】

別の実施形態では、本開示の化合物は、表1の化合物及びその薬学的に許容される塩又は溶媒和物である。本開示の化合物の質量分析及び代表的な生物学的データを表1Bにおいて提供する。表1Bの「SMYD2」及び「SYMD3」アッセイは、国際公開第2016/040515号パンフレットに記載されている。

【0156】

別の実施形態では、本開示の化合物は、化合物番号1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、824、828、839、870、922、930、942、995、1007、1025、1043、1044、1045、1048、1051、1055、1070、1078、1083、1097、1117、1138、1180、1184及び1192並びにその薬学的に許容される塩又は溶媒和物からなる群から選択される。別の実施形態では、本開示の化合物は、化合物番号15、922、930、942、1055、1070、1117、1180、1184及び1192並びにその薬学的に許容される塩又は溶媒和物からなる群から選択される。

20

【0157】

【表1】

30

表1

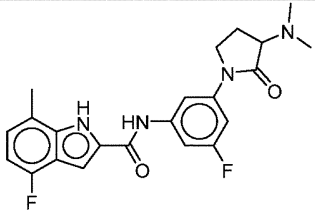
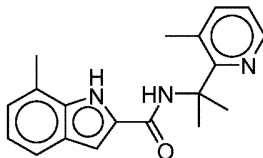
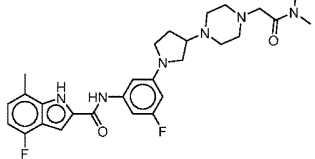
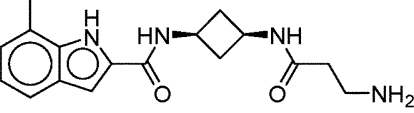
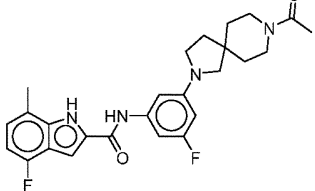
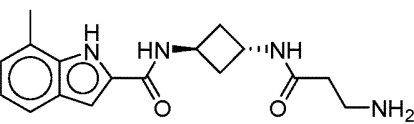
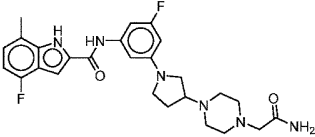
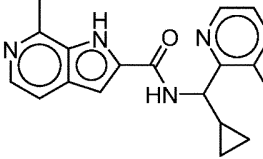
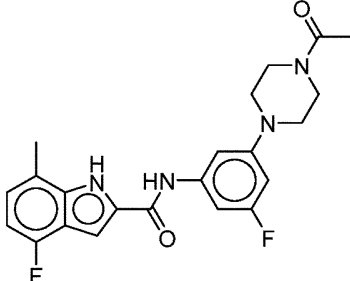
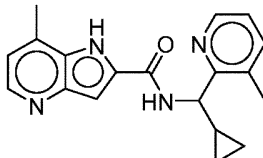
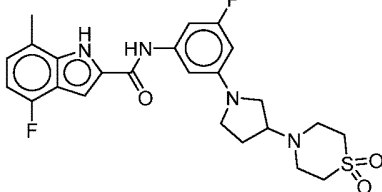
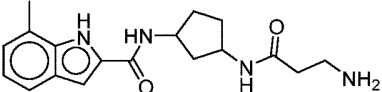
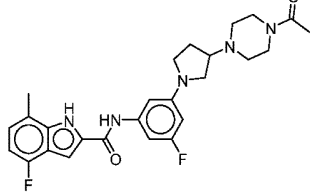
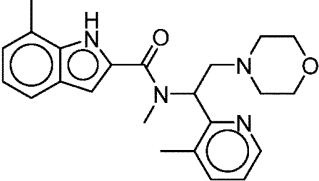
化合物番号	化学構造	化合物番号	化学構造
1		593	
2		594	

40

【0158】

50

【表 2】

3		595	
4		596	
5		597	
6		598	
7		599	
8		600	
9		601	

【 0 1 5 9 】

10

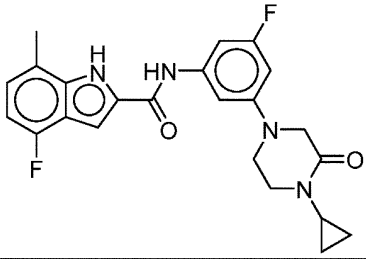
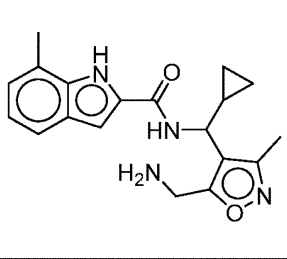
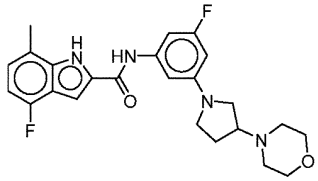
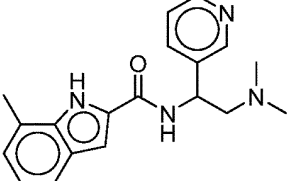
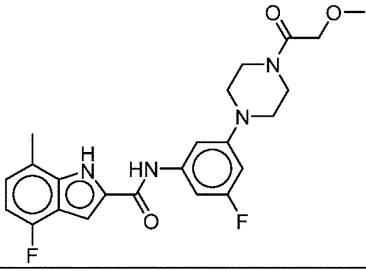
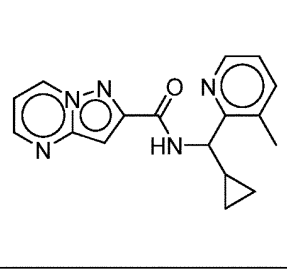
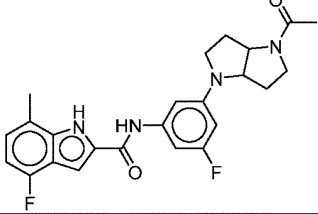
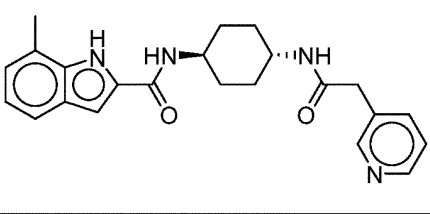
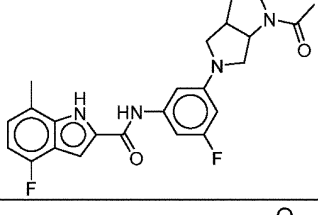
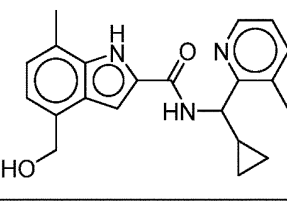
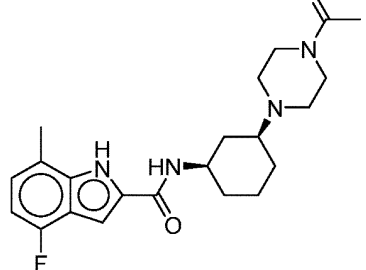
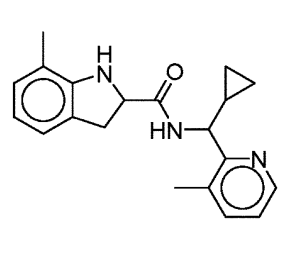
20

30

40

50

【表 3】

10		602	
11		603	
12		604	
13		605	
14		606	
15		607	

【 0 1 6 0 】

10

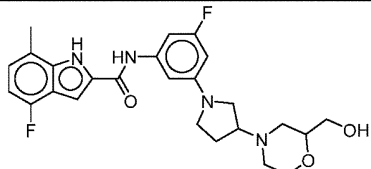
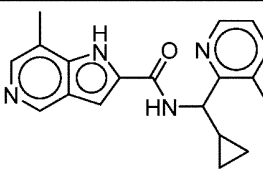
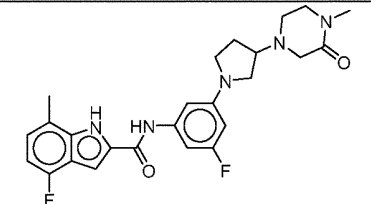
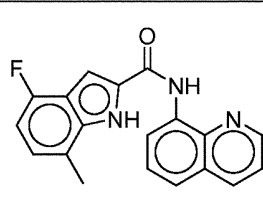
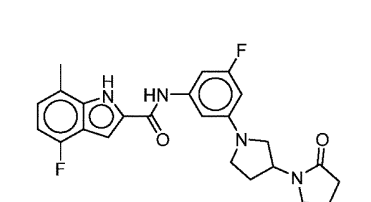
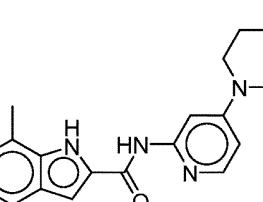
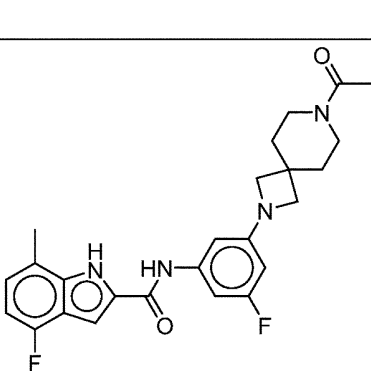
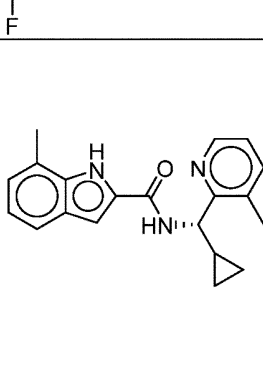
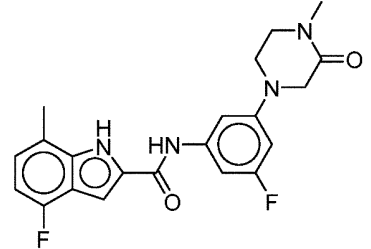
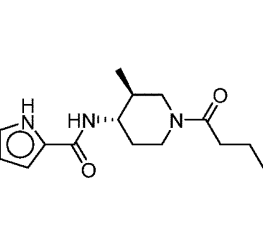
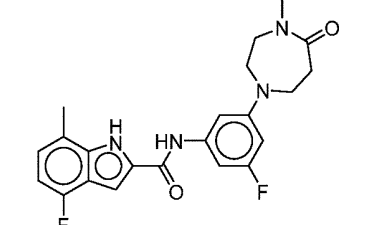
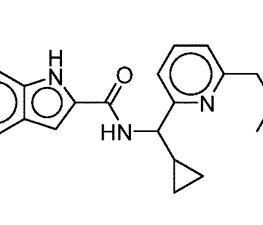
20

30

40

50

【表 4】

16		608	
17		609	
18		612	
19		613	
20		614	
21		615	

【 0 1 6 1 】

10

20

30

40

50

【表 5】

22		616	
23		617	
24		618	
25		619	
26		620	
27		622	

【 0 1 6 2 】

10

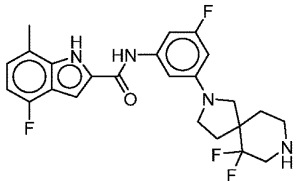
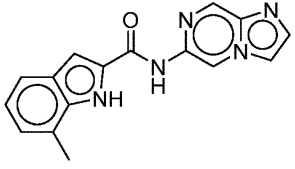
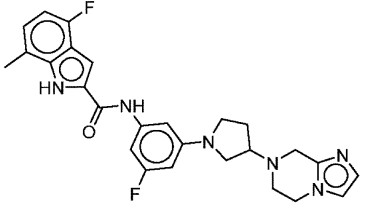
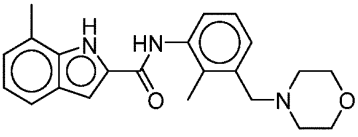
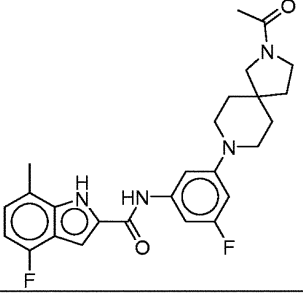
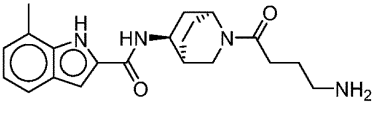
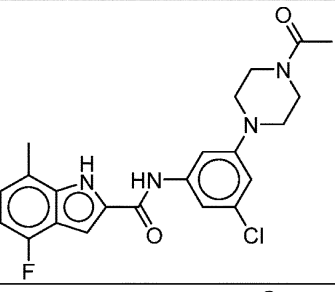
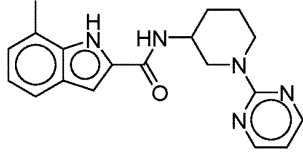
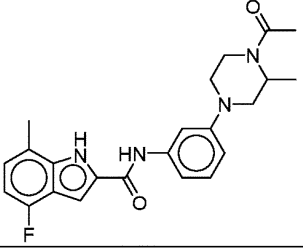
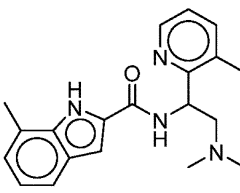
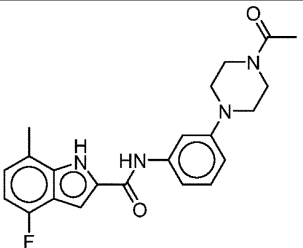
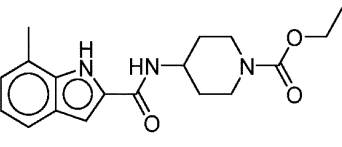
20

30

40

50

【表 6】

28		623	
29		624	
30		625	
31		626	
32		627	
34		628	

【 0 1 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 7】

35		629	
36		630	
37		631	
38		632	
39		633	
40		634	

【 0 1 6 4 】

10

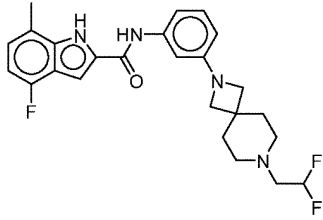
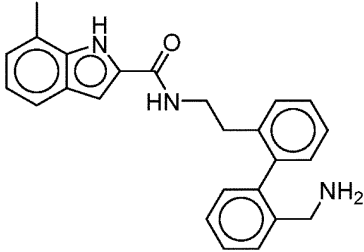
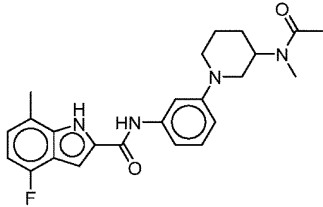
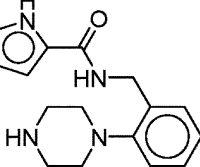
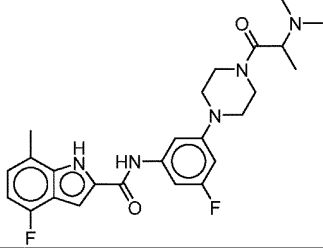
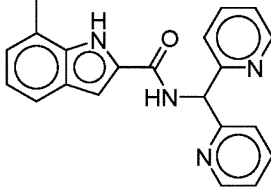
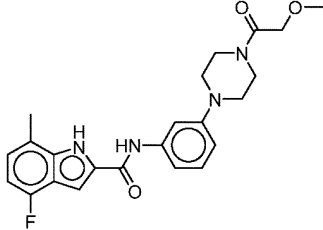
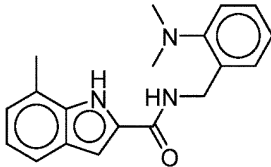
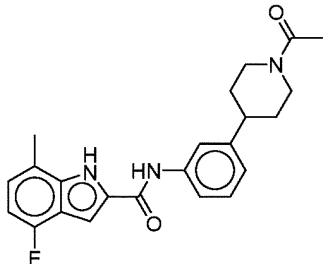
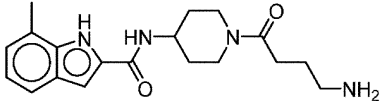
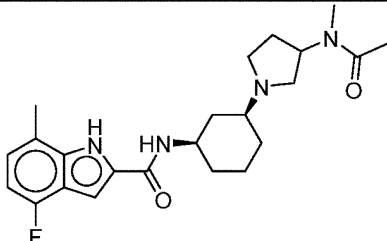
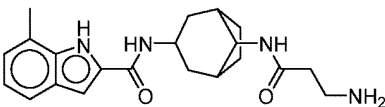
20

30

40

50

【表 8】

41		635	
42		636	
43		637	
44		638	
45		639	
46		640	

【 0 1 6 5 】

10

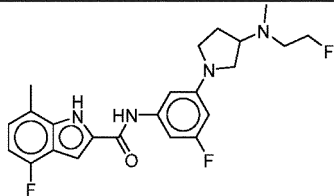
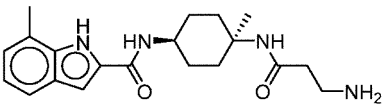
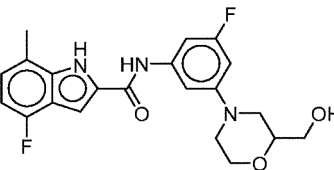
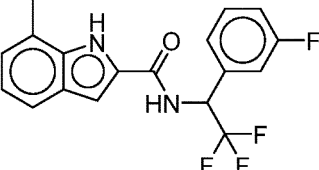
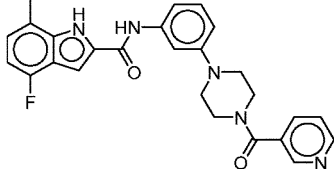
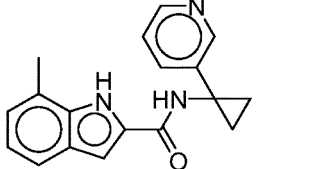
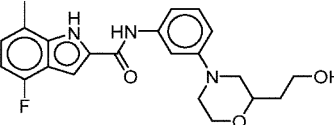
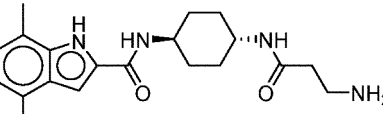
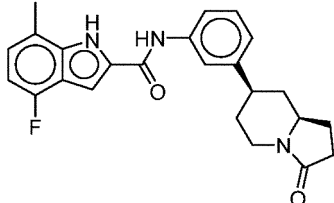
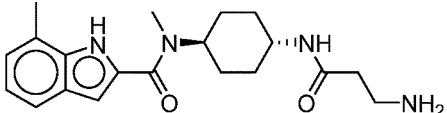
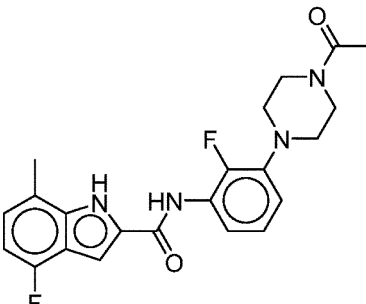
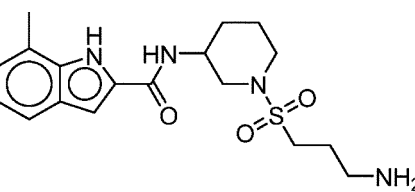
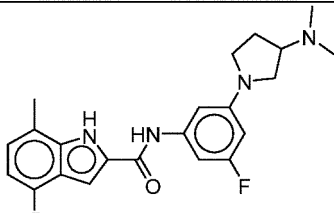
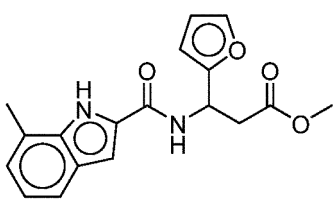
20

30

40

50

【表 9】

47		641	
48		642	
49		643	
50		644	
51		645	
52		646	
53		648	

【 0 1 6 6 】

10

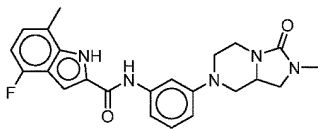
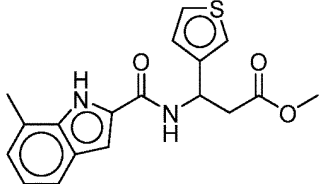
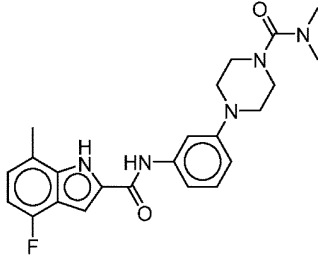
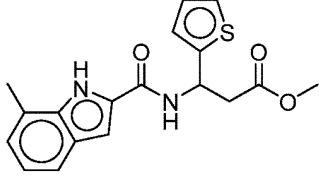
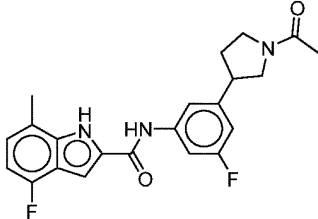
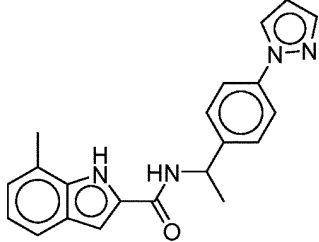
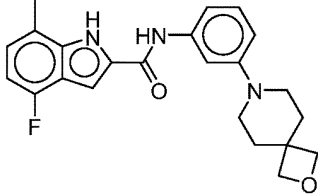
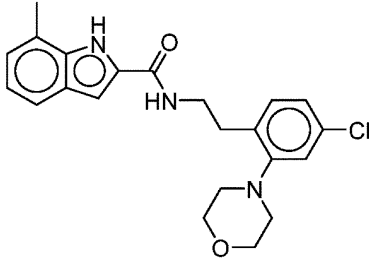
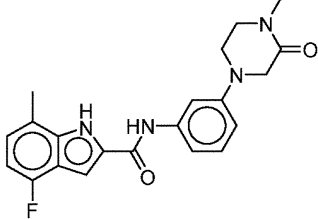
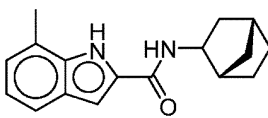
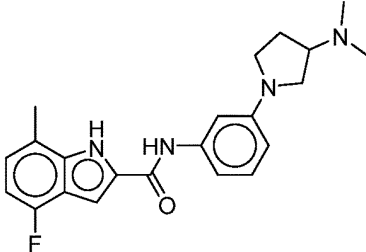
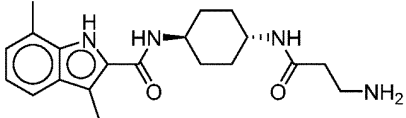
20

30

40

50

【表 10】

54		649	
55		650	
56		652	
57		653	
58		654	
59		655	

【0167】

10

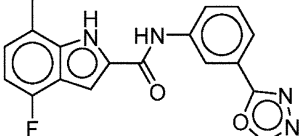
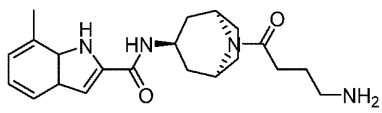
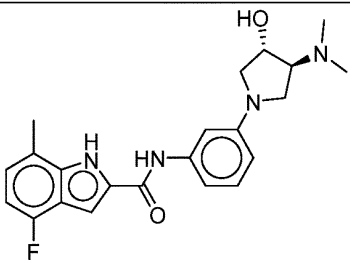
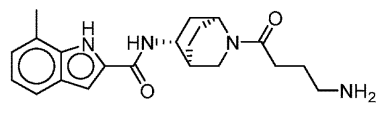
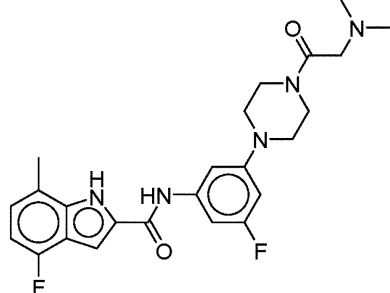
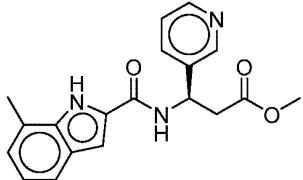
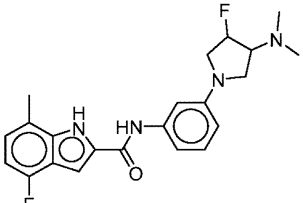
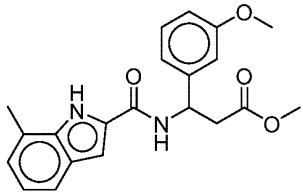
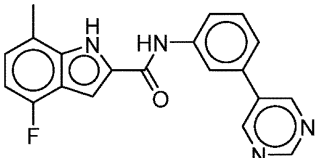
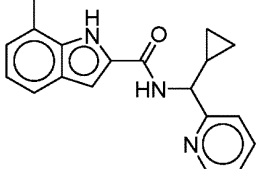
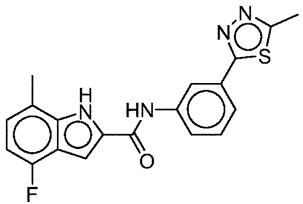
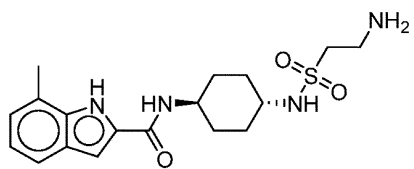
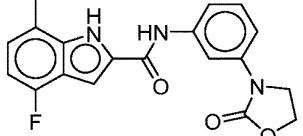
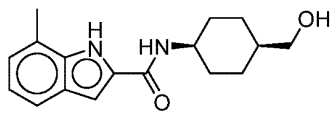
20

30

40

50

【表 1 1】

60		656	
61		657	
62		658	
63		659	
64		660	
65		661	
66		662	

【 0 1 6 8 】

10

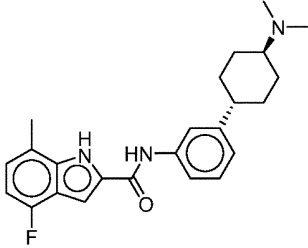
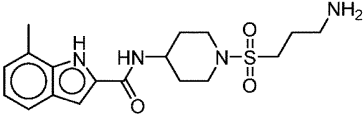
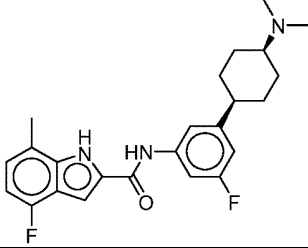
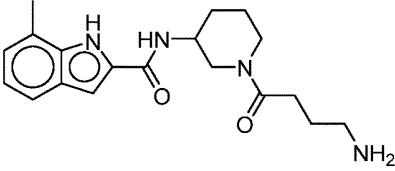
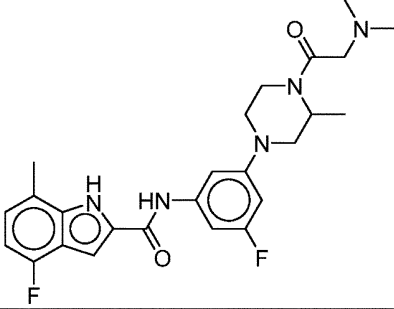
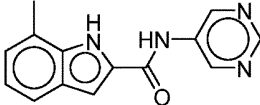
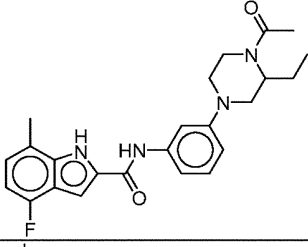
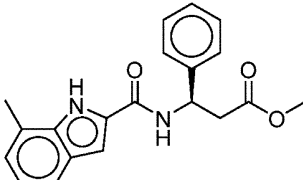
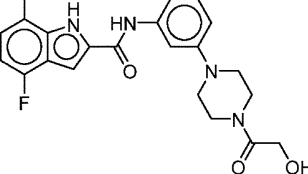
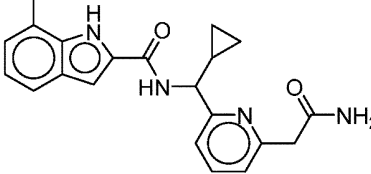
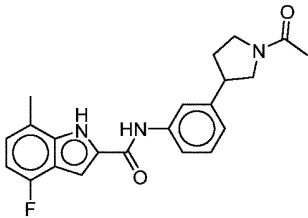
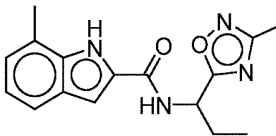
20

30

40

50

【表 1 2】

68		663	
69		664	
70		665	
71		666	
72		667	
73		668	

【 0 1 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

74		669	
75		670	
76		671	
77		672	
78		673	
79		674	

【 0 1 7 0 】

10

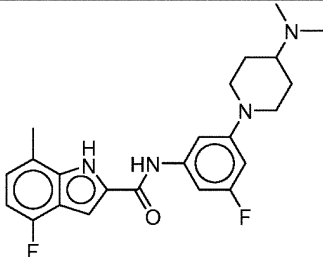
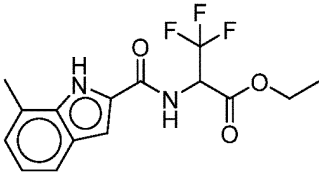
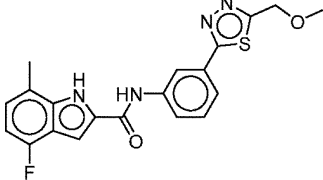
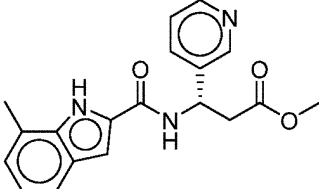
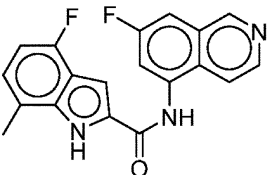
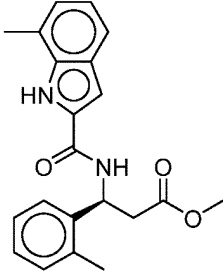
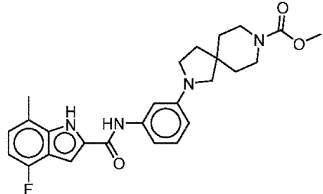
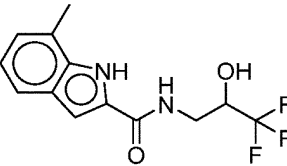
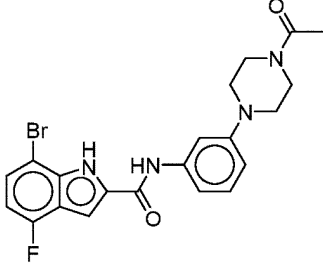
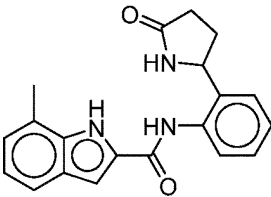
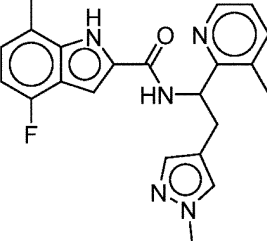
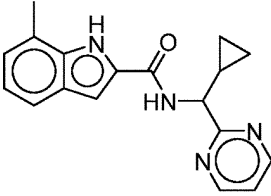
20

30

40

50

【表 1 4】

80		675	
81		676	
82		677	
83		678	
84		679	
85		680	

【 0 1 7 1 】

10

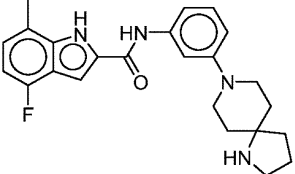
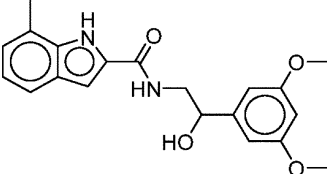
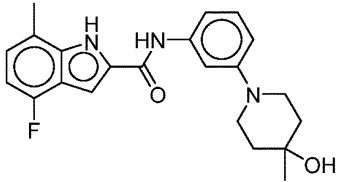
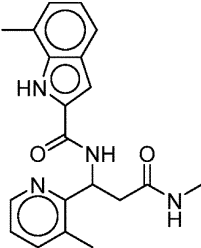
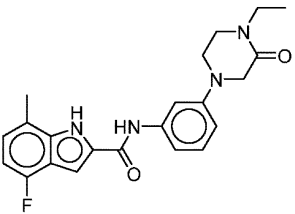
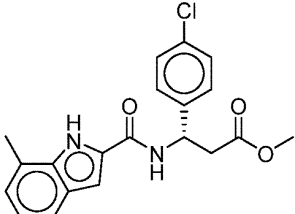
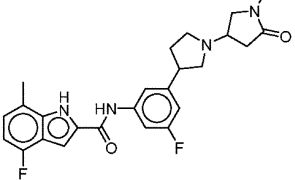
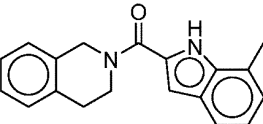
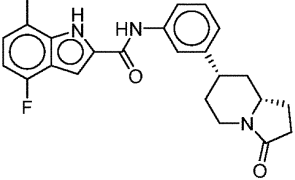
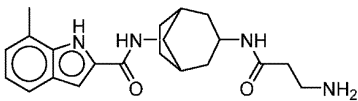
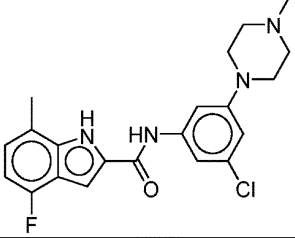
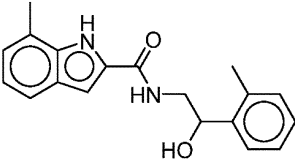
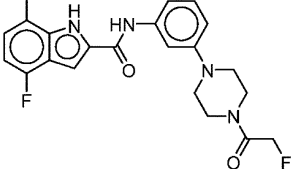
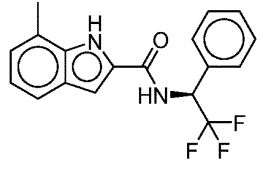
20

30

40

50

【表 15】

86		681	
87		682	
88		683	
89		684	
90		685	
91		686	
92		687	

【0172】

10

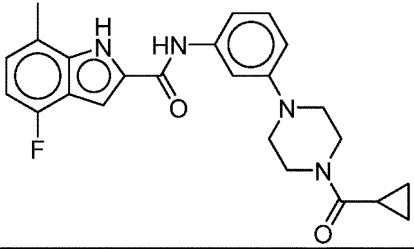
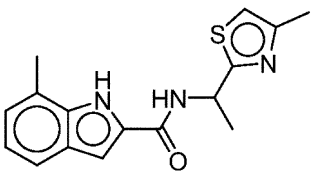
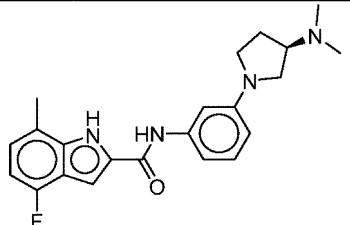
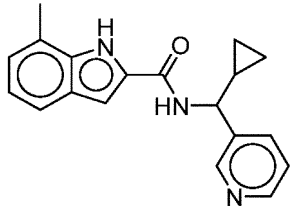
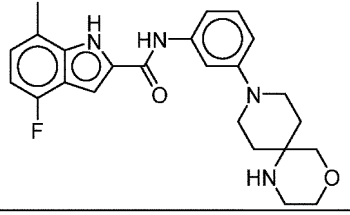
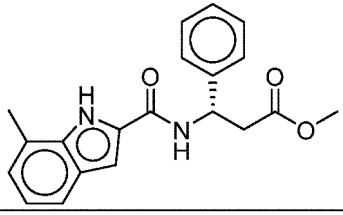
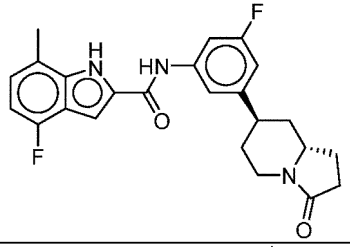
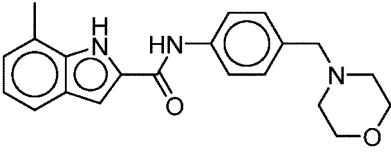
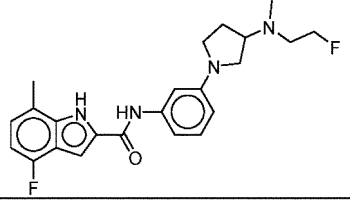
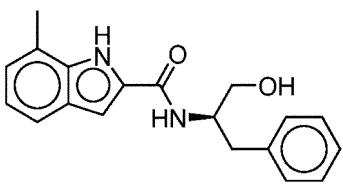
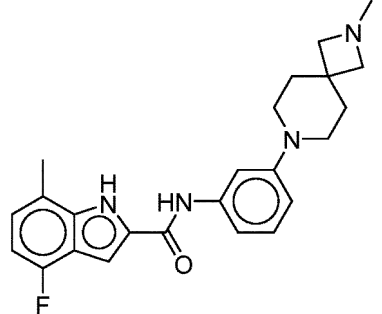
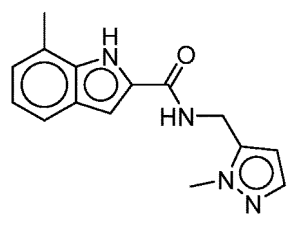
20

30

40

50

【表 1 6】

93		688	
94		689	
95		690	
96		691	
97		692	
98		693	

【0 1 7 3】

10

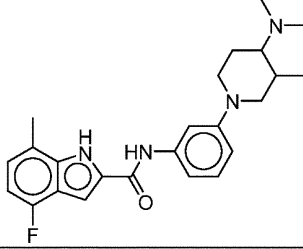
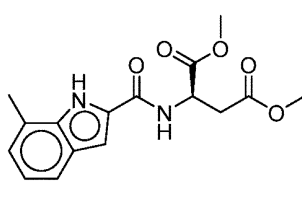
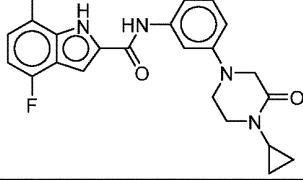
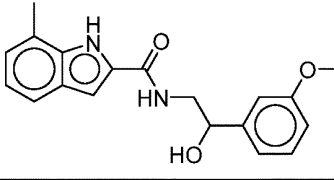
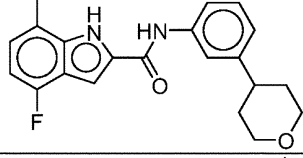
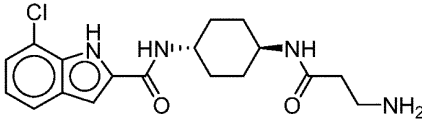
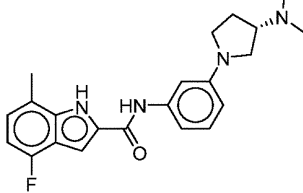
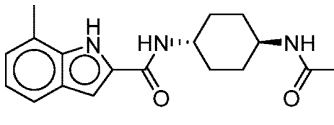
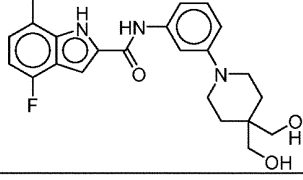
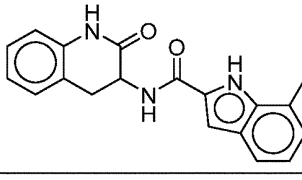
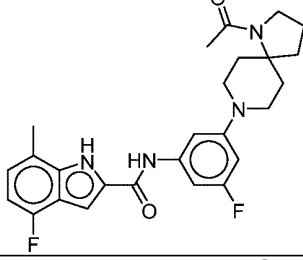
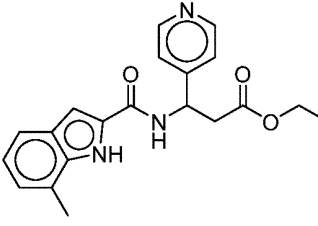
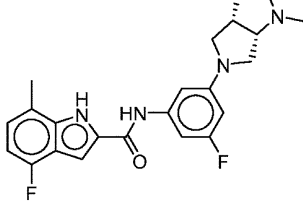
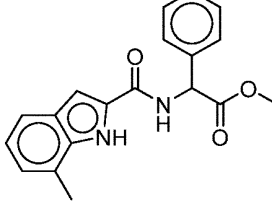
20

30

40

50

【表 17】

99		694	
100		695	
101		697	
102		698	
103		699	
104		700	
105		701	

【0174】

10

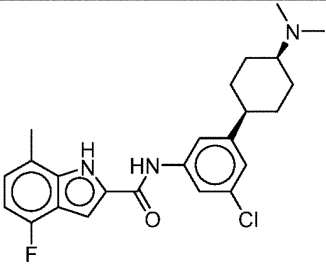
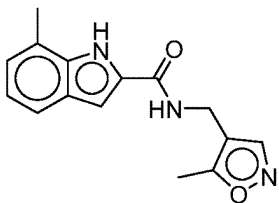
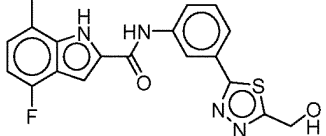
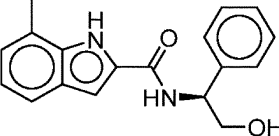
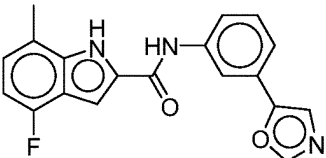
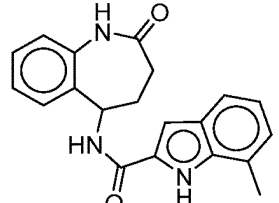
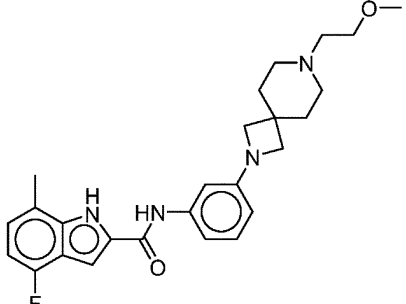
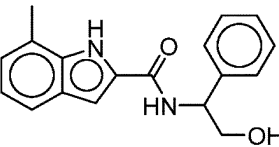
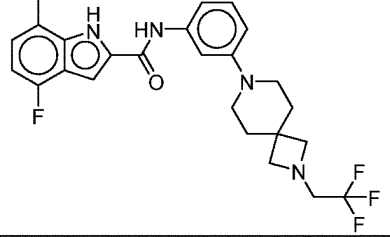
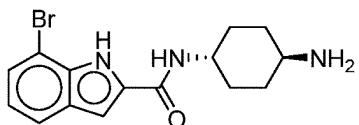
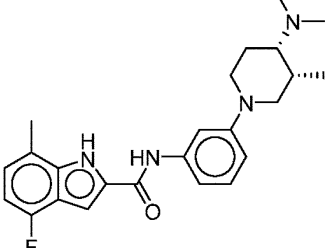
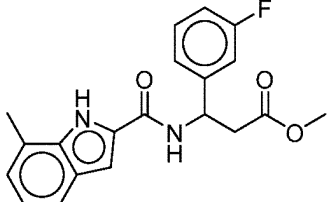
20

30

40

50

【表 18】

106		702	
107		703	
108		704	
109		705	
110		706	
111		707	

【0175】

10

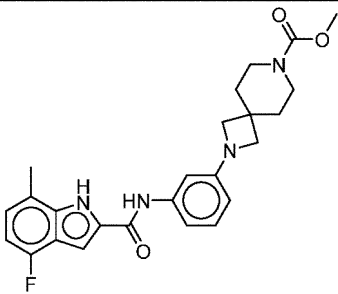
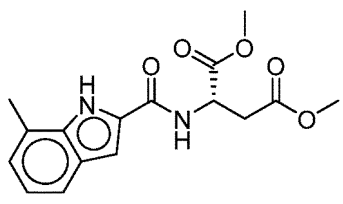
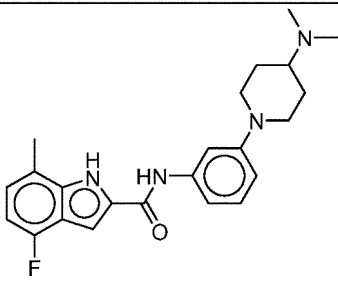
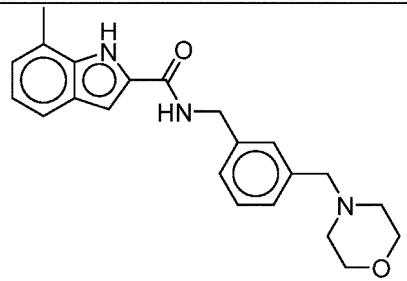
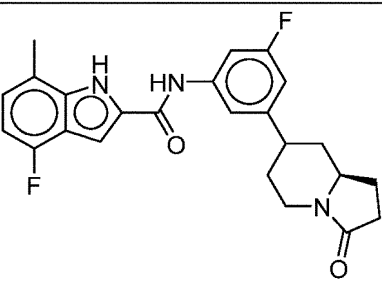
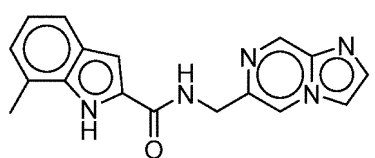
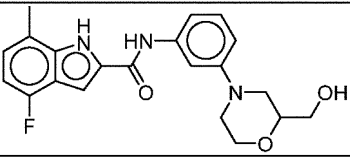
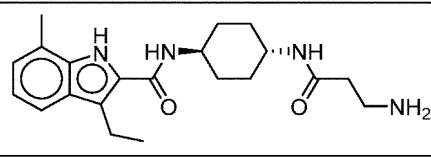
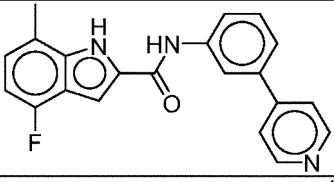
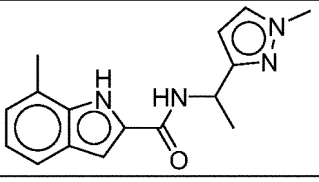
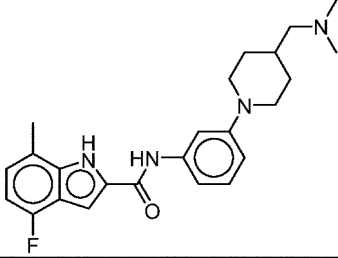
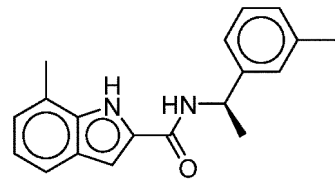
20

30

40

50

【表 19】

112		708	
113		709	
114		710	
115		711	
116		712	
117		713	

【0176】

10

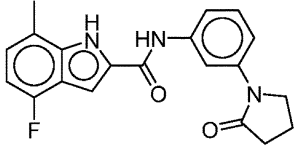
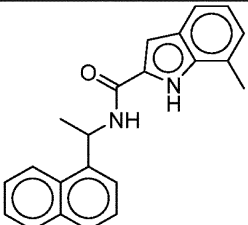
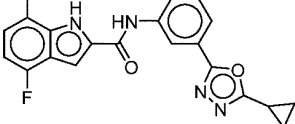
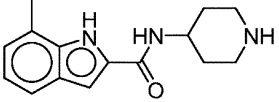
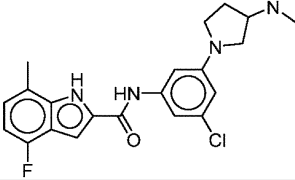
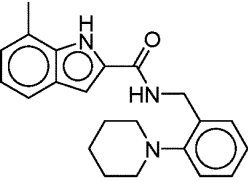
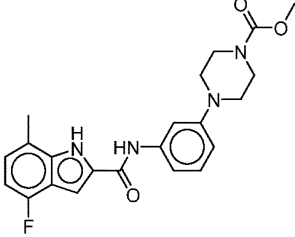
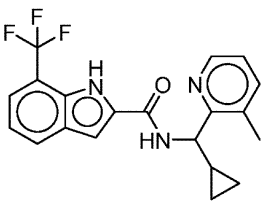
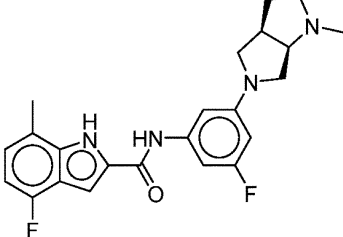
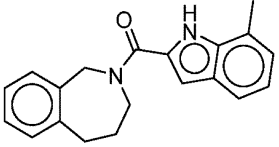
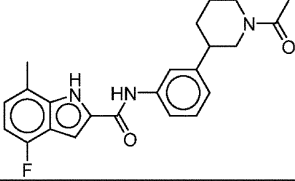
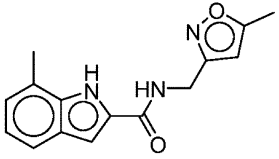
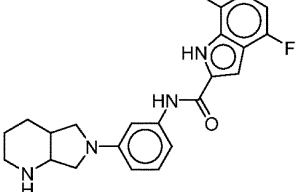
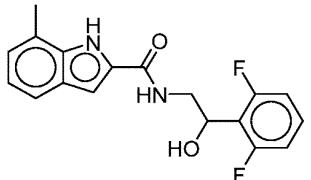
20

30

40

50

【表 20】

118		714	
119		715	
120		716	
121		717	
122		718	
123		719	
124		720	

【0177】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

125		721	
126		722	
127		723	
128		724	
129		725	
130		726	
131		727	

【 0 1 7 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

132		728	
133		729	
134		730	
135		731	
136		732	
137		733	

【 0 1 7 9 】

10

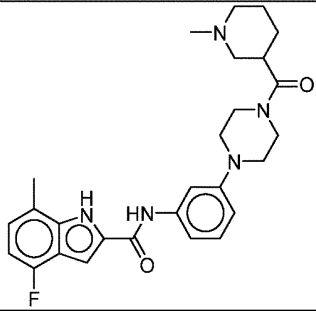
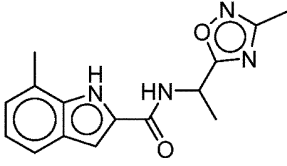
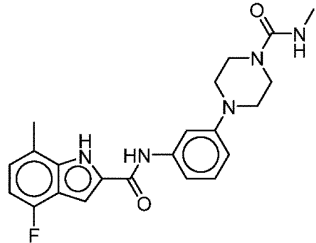
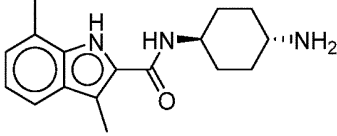
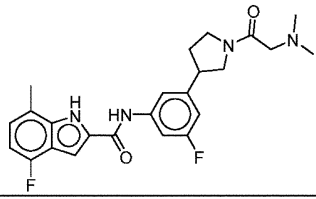
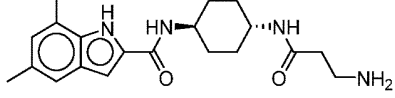
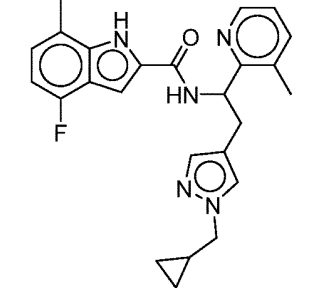
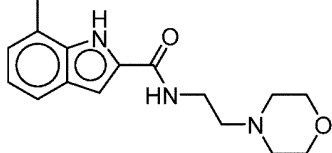
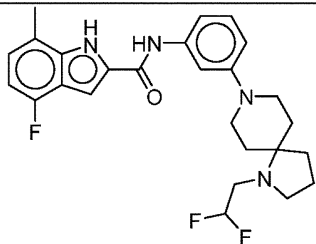
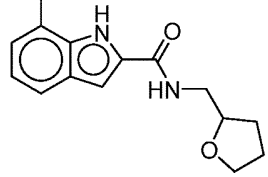
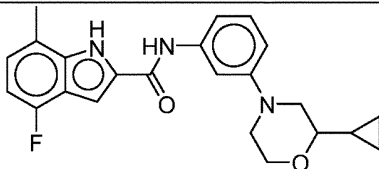
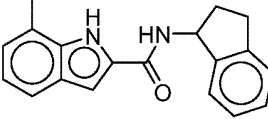
20

30

40

50

【表 2 3】

138		735	
139		736	
140		738	
141		746	
142		747	
143		748	

【 0 1 8 0 】

10

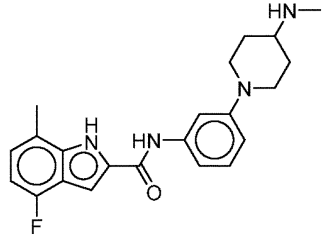
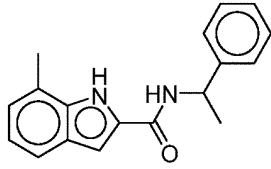
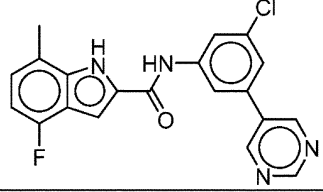
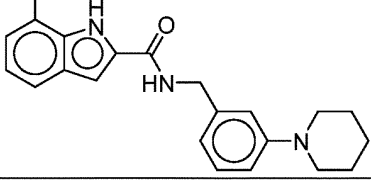
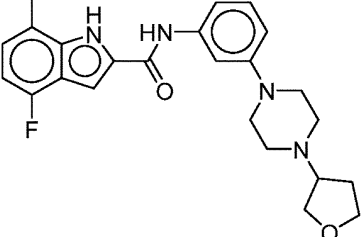
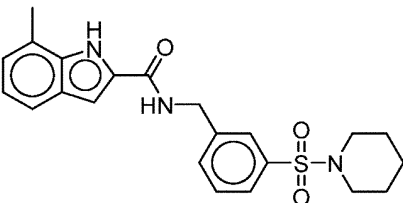
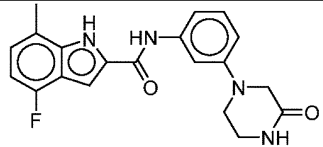
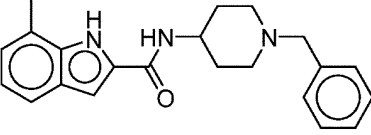
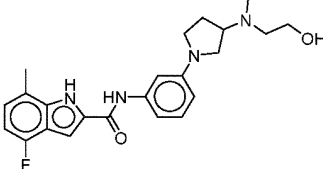
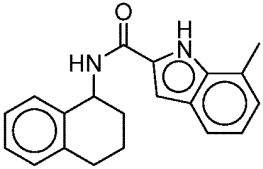
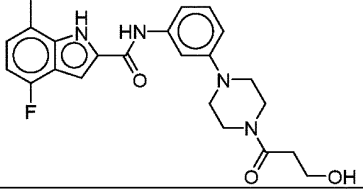
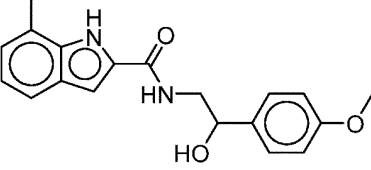
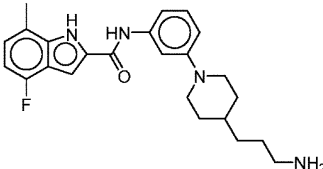
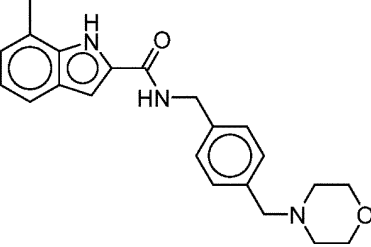
20

30

40

50

【表 2 4】

144		749	
145		750	
146		751	
147		752	
148		753	
149		754	
150		755	

【 0 1 8 1 】

10

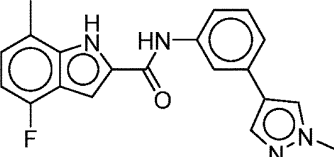
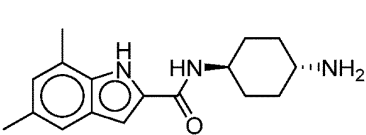
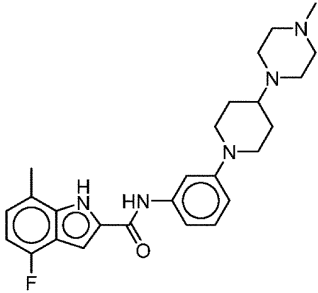
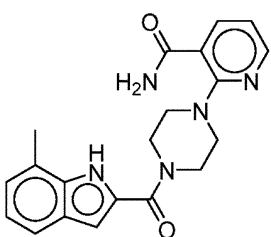
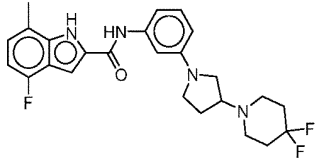
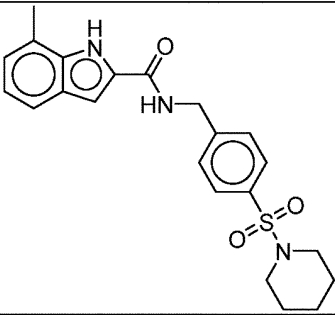
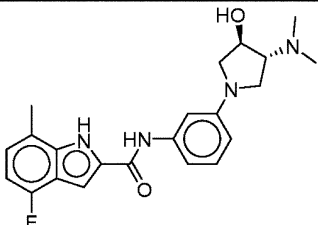
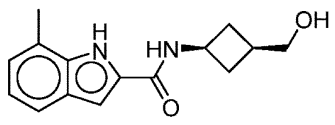
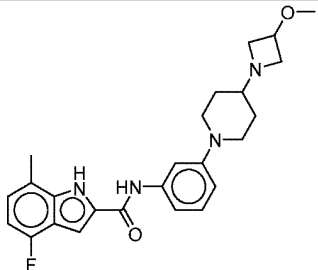
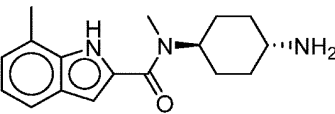
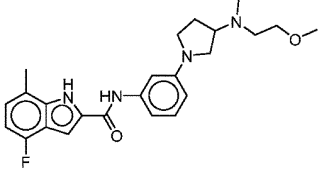
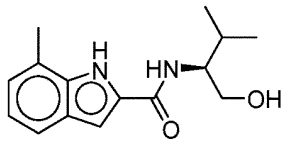
20

30

40

50

【表 2 5】

151		756	
152		757	
153		758	
154		759	
155		761	
156		763	

【 0 1 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

157		764	
159		765	
160		766	
161		767	
162		768	
163		769	
164		771	

【 0 1 8 3 】

10

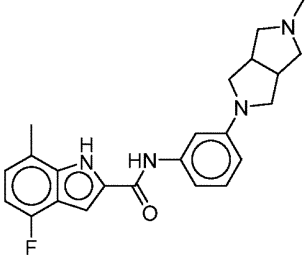
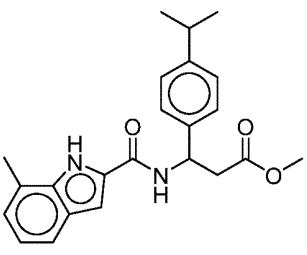
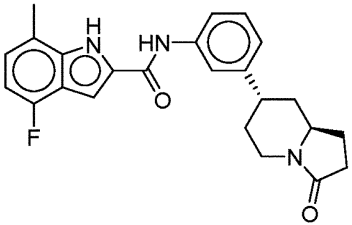
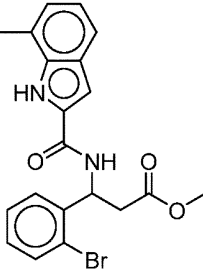
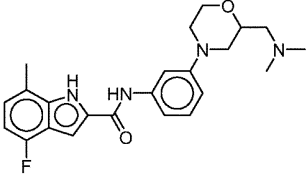
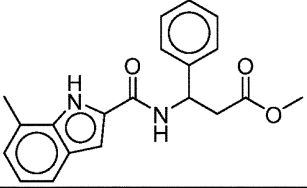
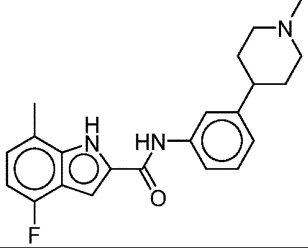
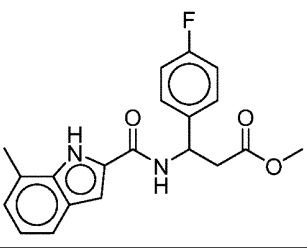
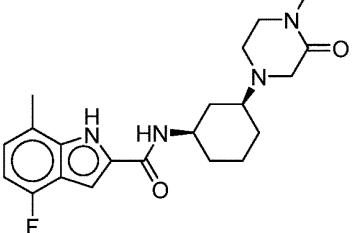
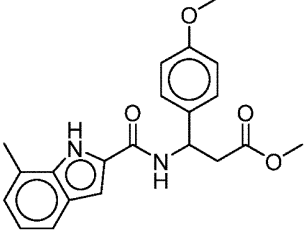
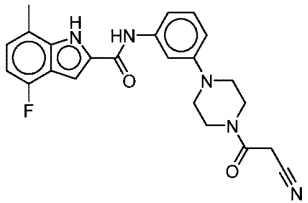
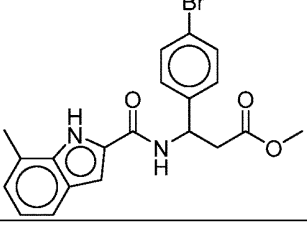
20

30

40

50

【表 2 7】

165		773	
166		774	
167		775	
168		776	
169		777	
170		778	

【 0 1 8 4 】

10

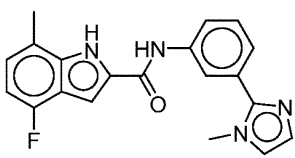
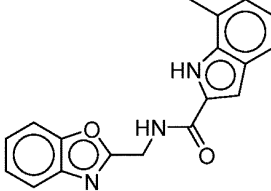
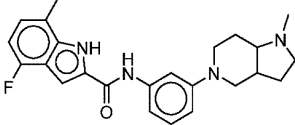
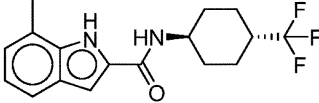
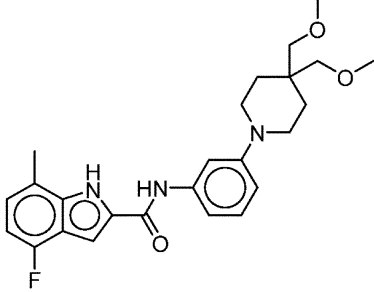
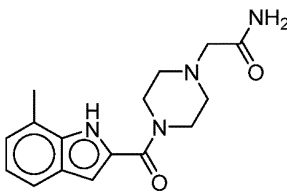
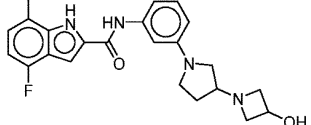
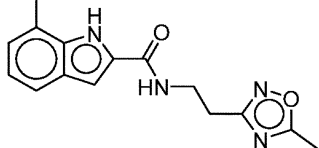
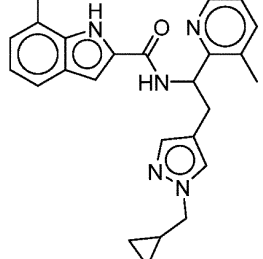
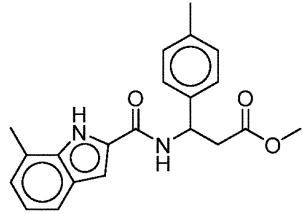
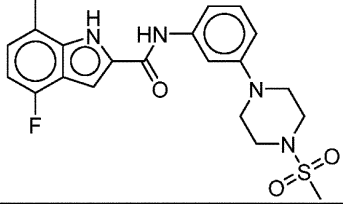
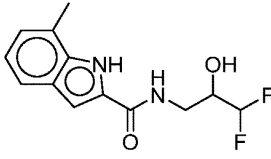
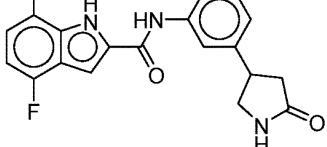
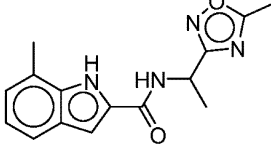
20

30

40

50

【表 2 8】

171		779	
172		780	
173		781	
174		782	
175		783	
176		784	
177		785	

【 0 1 8 5 】

10

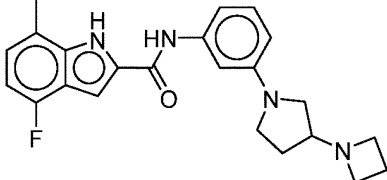
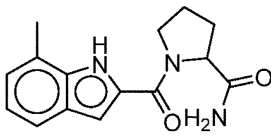
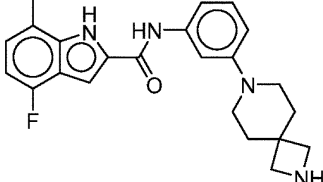
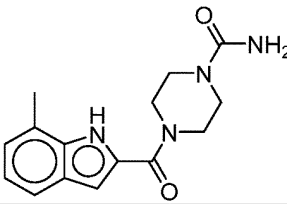
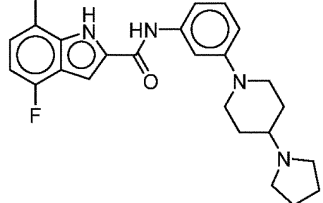
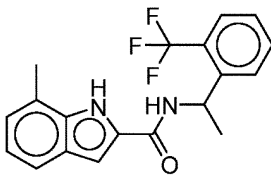
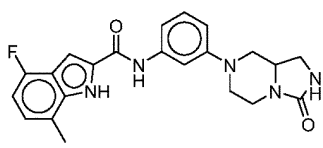
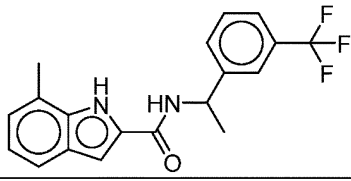
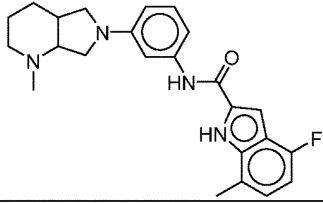
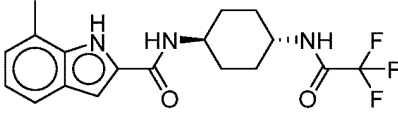
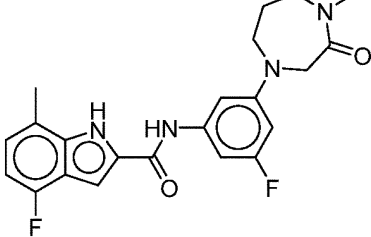
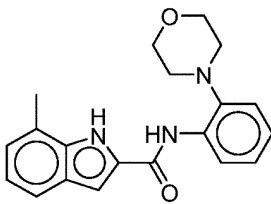
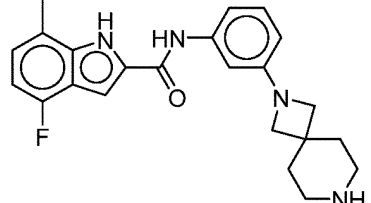
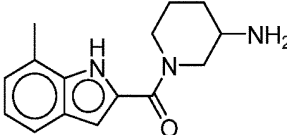
20

30

40

50

【表 2 9】

178		786	
179		787	
180		788	
181		790	
182		791	
183		793	
184		794	

【 0 1 8 6 】

10

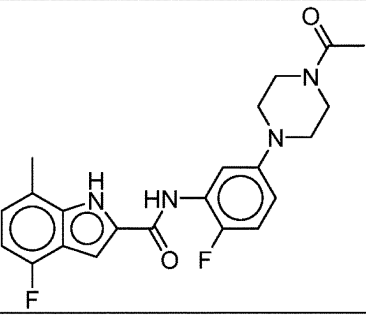
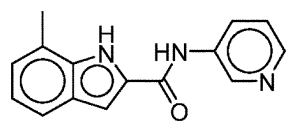
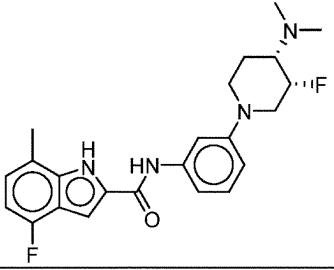
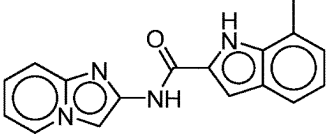
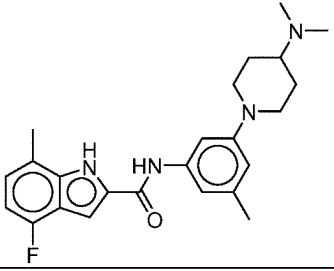
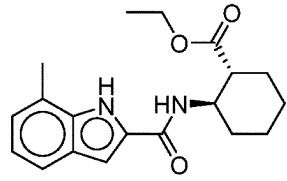
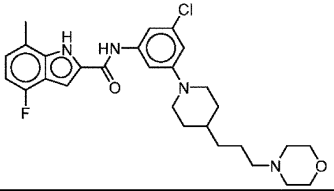
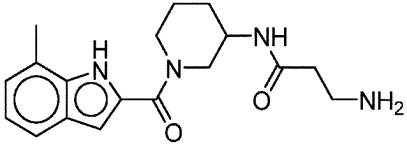
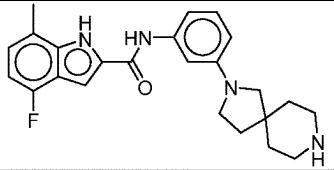
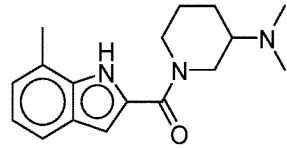
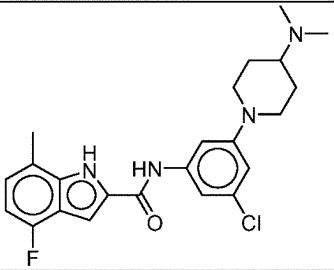
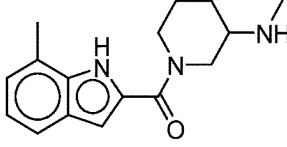
20

30

40

50

【表 3 0】

185		795	
186		796	
187		797	
188		798	
189		799	
190		800	

【 0 1 8 7 】

10

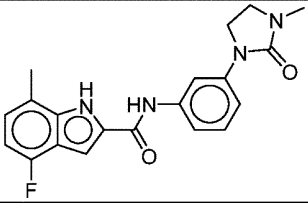
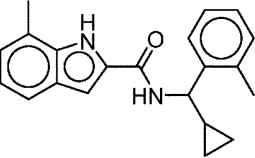
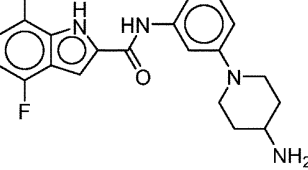
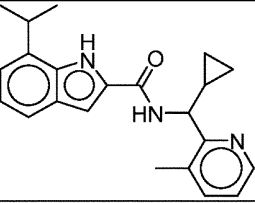
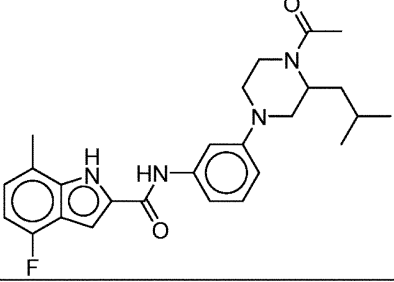
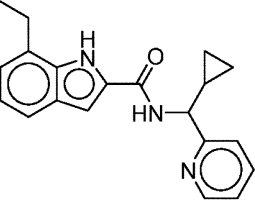
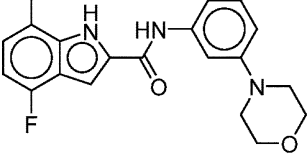
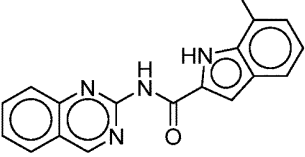
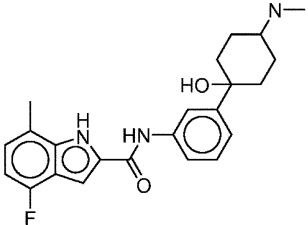
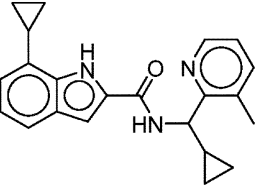
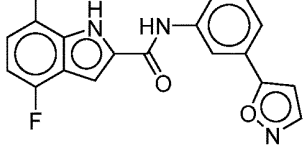
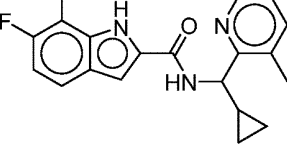
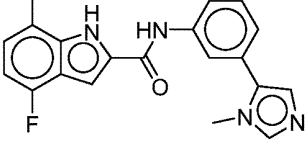
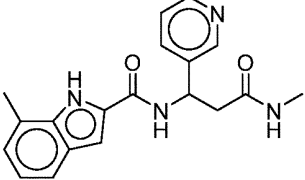
20

30

40

50

【表 3 1】

191		801	
192		802	
193		803	
194		804	
195		805	
196		808	
197		809	

【 0 1 8 8 】

10

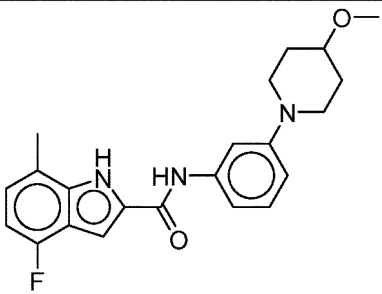
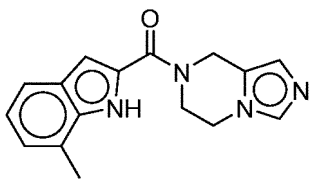
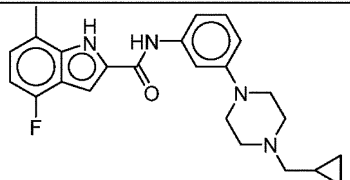
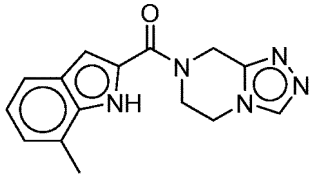
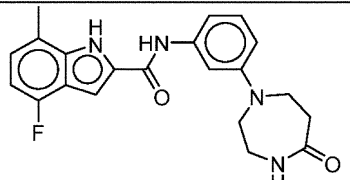
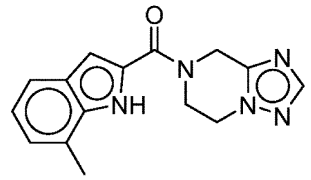
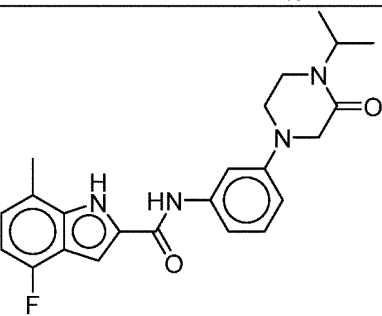
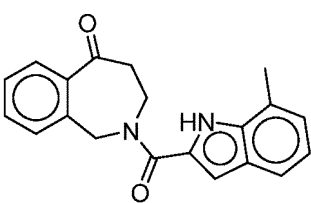
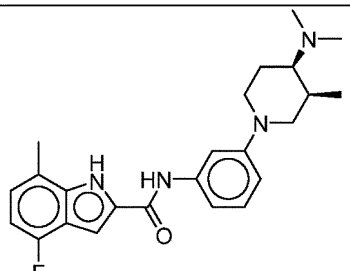
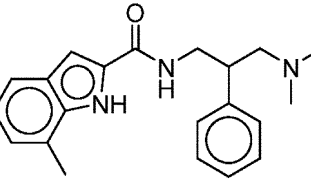
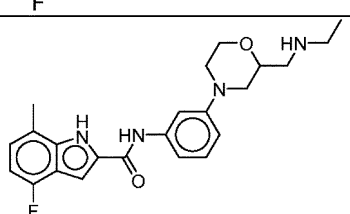
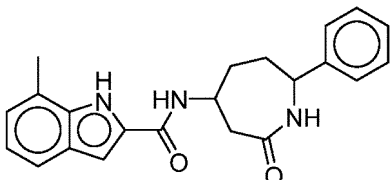
20

30

40

50

【表 3 2】

198		810	
199		811	
200		812	
201		814	
202		815	
203		816	

【 0 1 8 9 】

10

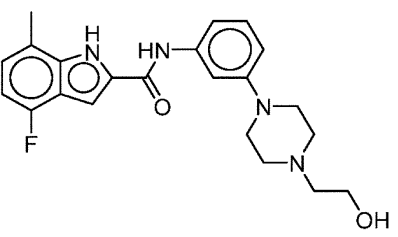
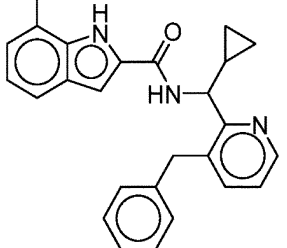
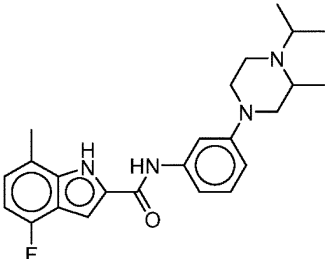
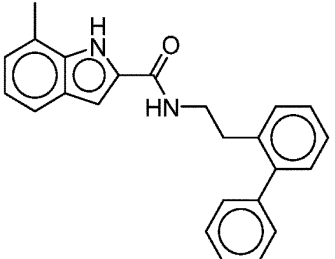
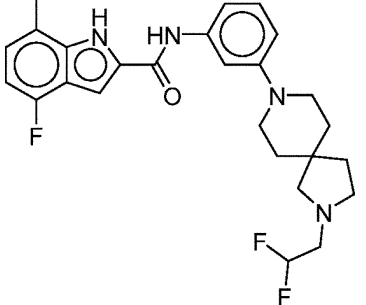
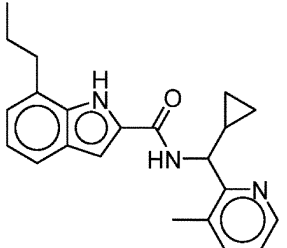
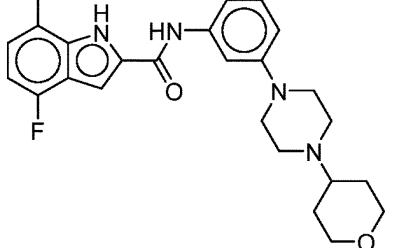
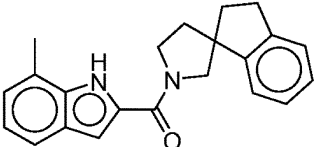
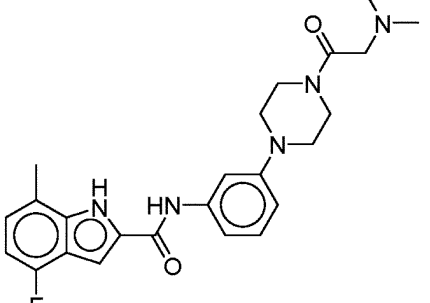
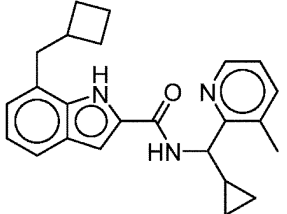
20

30

40

50

【表 3 3】

204		817	
205		818	
206		819	
207		820	
208		821	

【 0 1 9 0 】

10

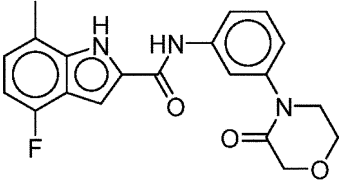
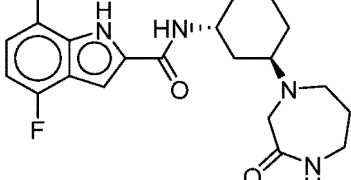
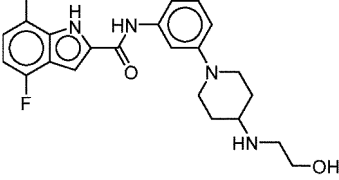
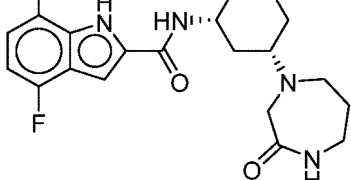
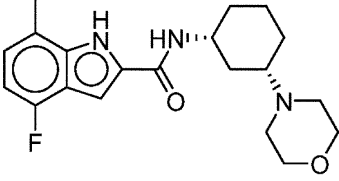
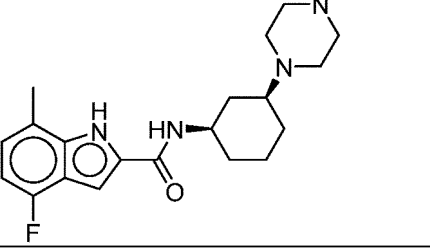
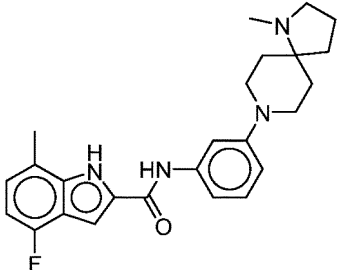
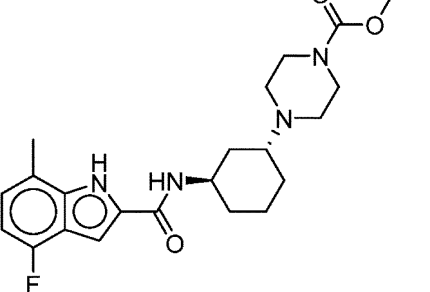
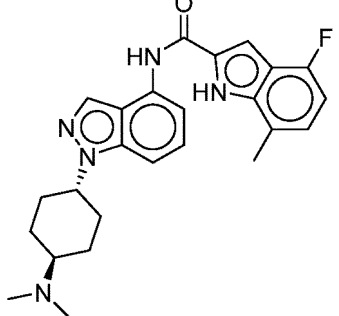
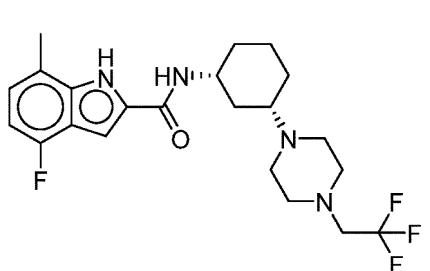
20

30

40

50

【表 3 4】

209		822	
210		823	
211		824	
212		825	
213		826	

【0 1 9 1】

10

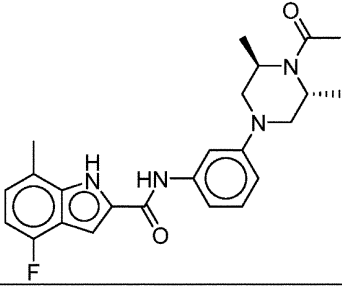
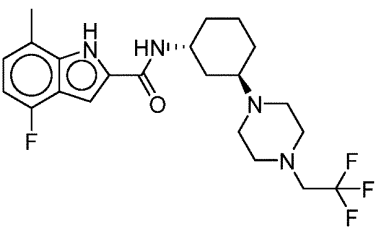
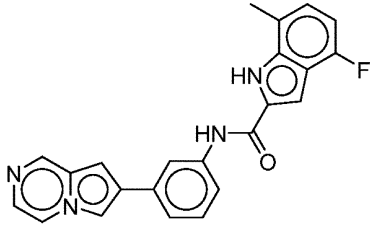
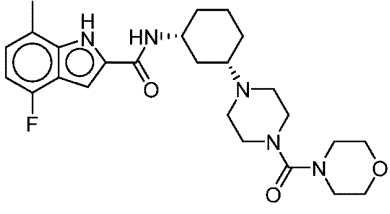
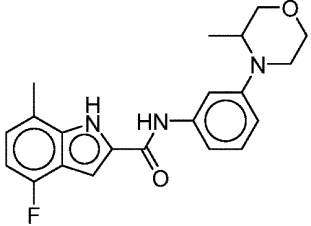
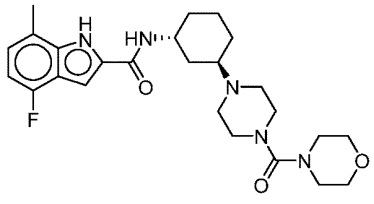
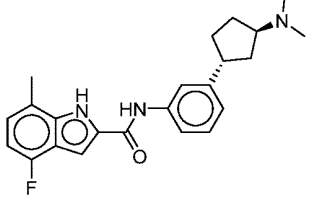
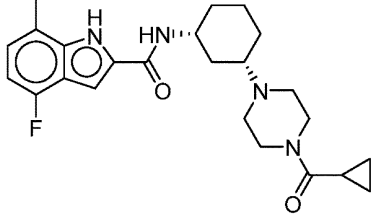
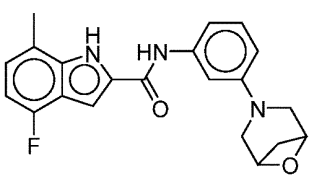
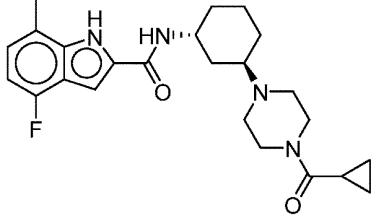
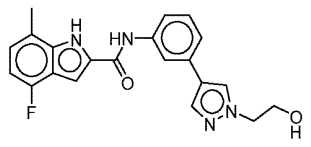
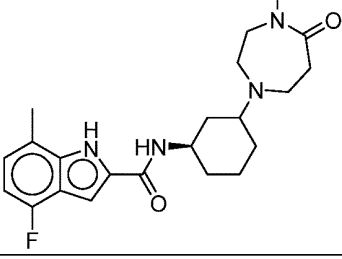
20

30

40

50

【表 3 5】

214		827	
215		828	
216		829	
217		830	
218		831	
219		832	

【 0 1 9 2 】

10

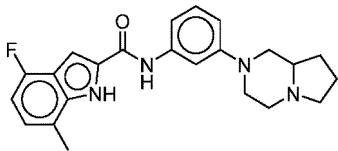
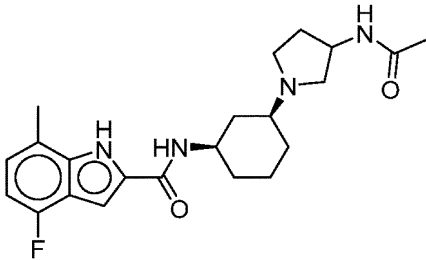
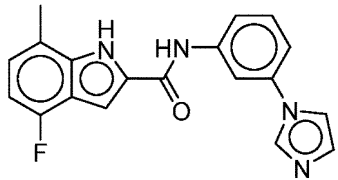
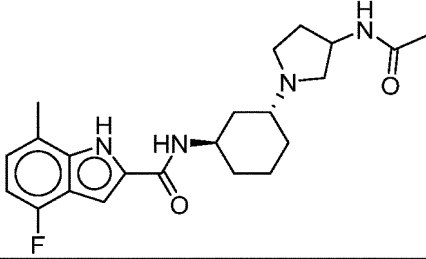
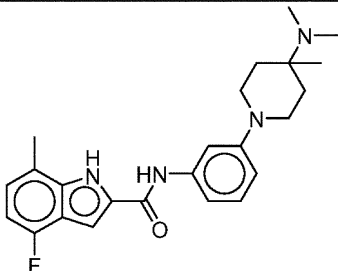
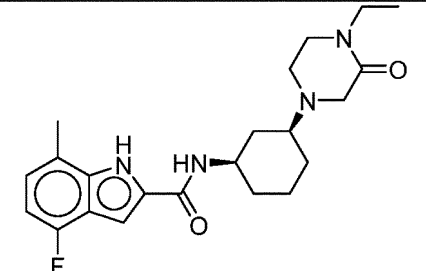
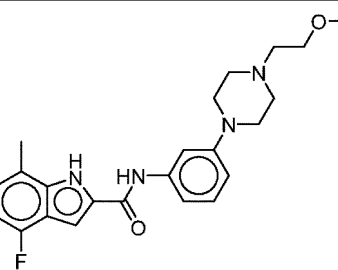
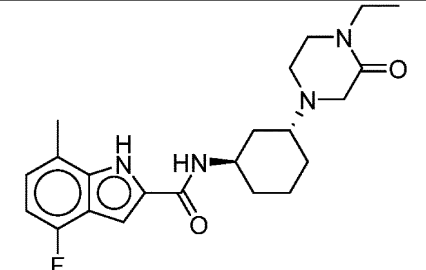
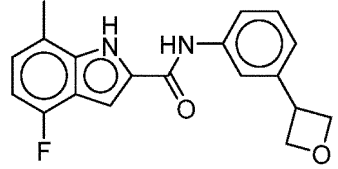
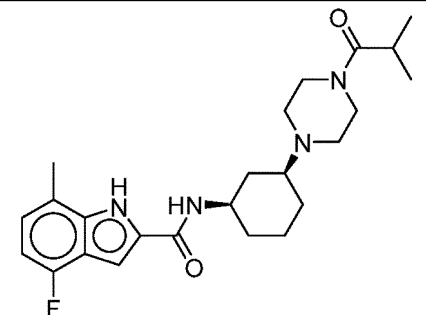
20

30

40

50

【表 3 6】

220		833	
221		834	
222		835	
223		836	
224		837	

【0 1 9 3】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

225		838	
226		839	
227		840	
228		841	
229		842	

【 0 1 9 4 】

10

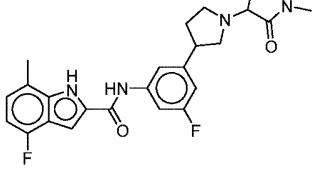
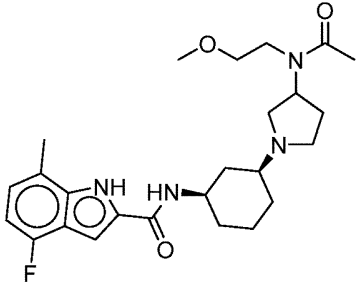
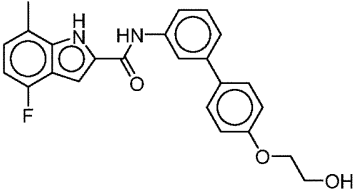
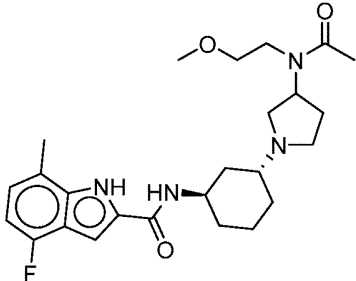
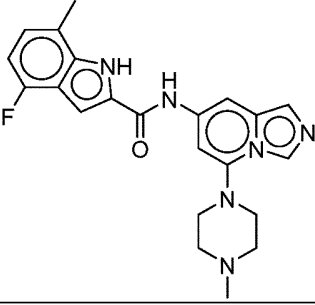
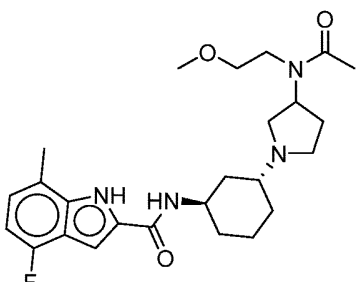
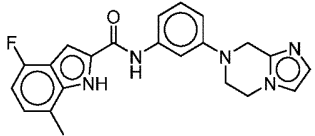
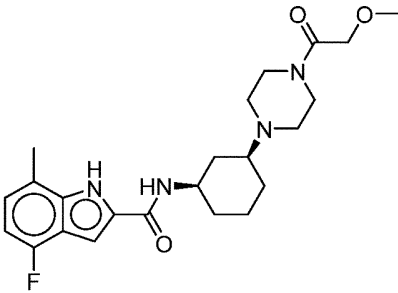
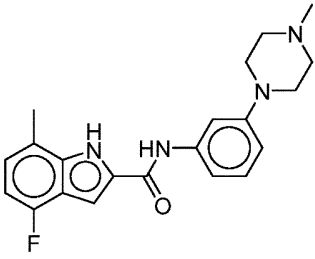
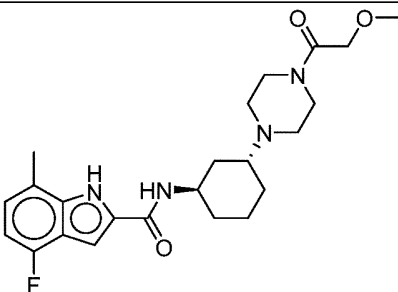
20

30

40

50

【表 3 8】

230		843	
231		844	
232		845	
233		846	
234		847	

【 0 1 9 5 】

10

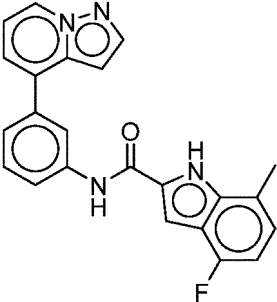
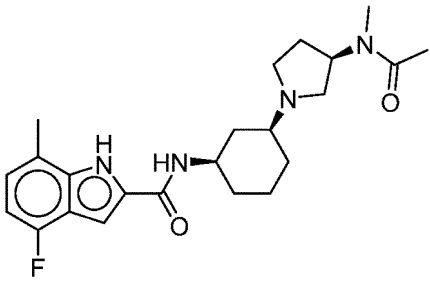
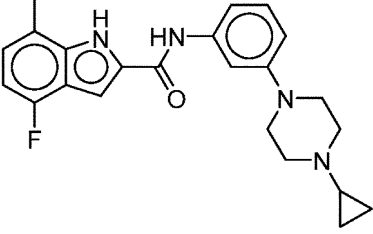
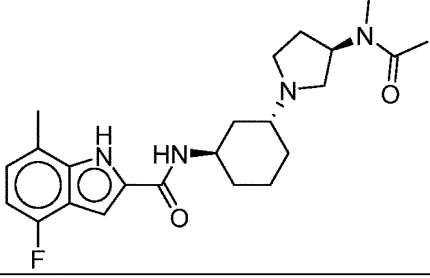
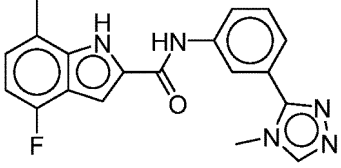
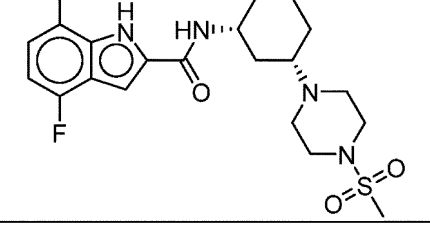
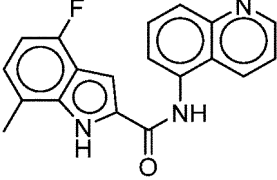
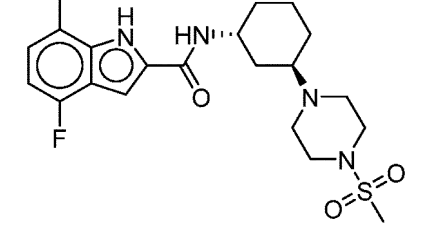
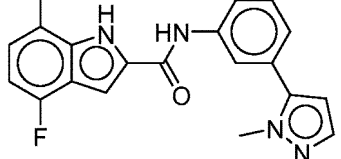
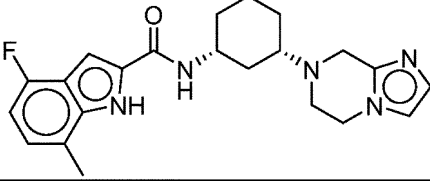
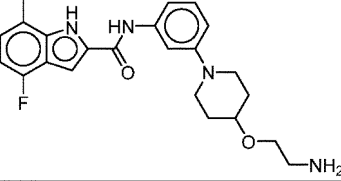
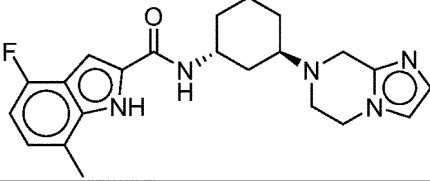
20

30

40

50

【表 3 9】

235		848	
236		849	
237		850	
238		851	
239		852	
240		853	

【 0 1 9 6 】

10

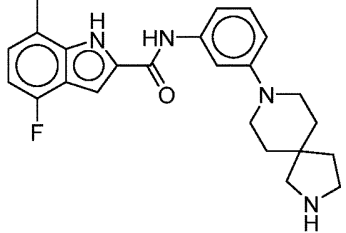
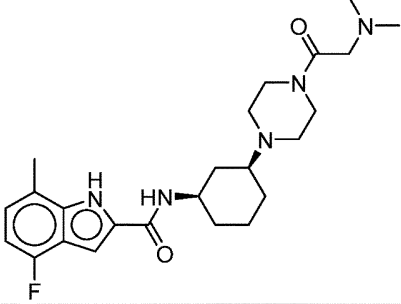
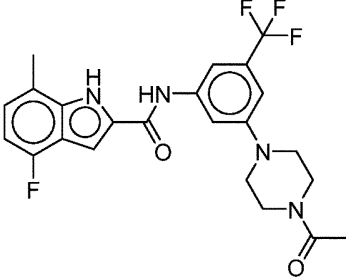
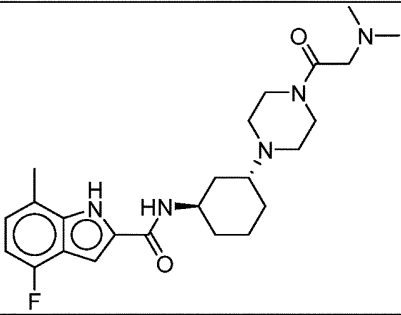
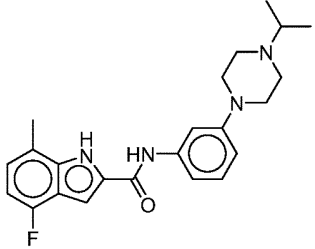
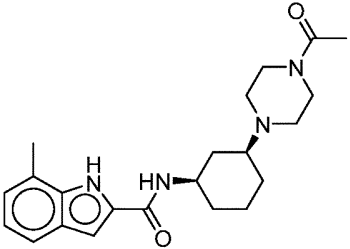
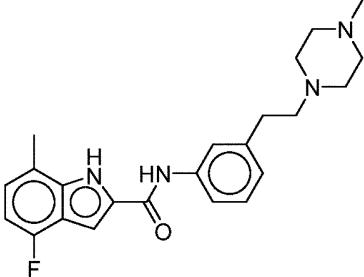
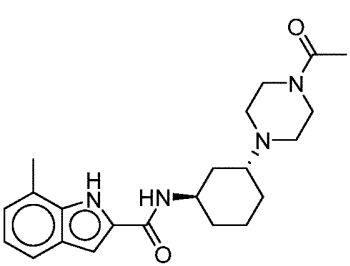
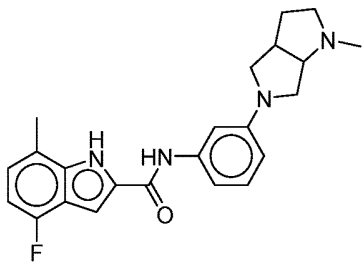
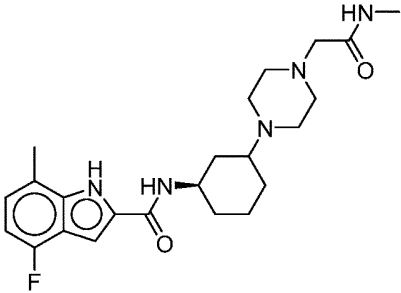
20

30

40

50

【表 40】

241		854	
242		855	
243		856	
244		857	
245		858	

【0197】

10

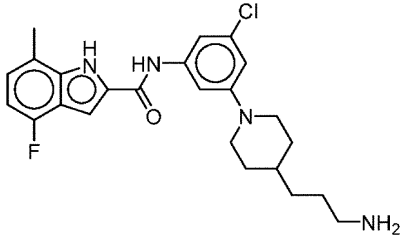
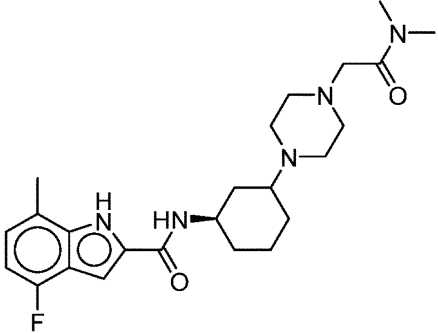
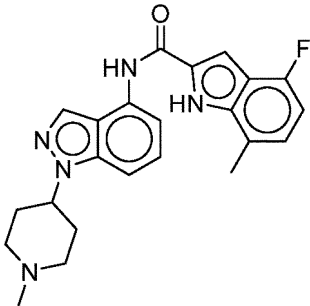
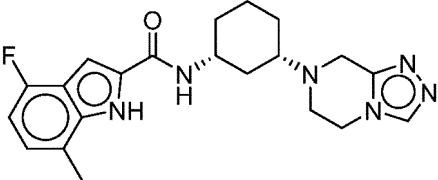
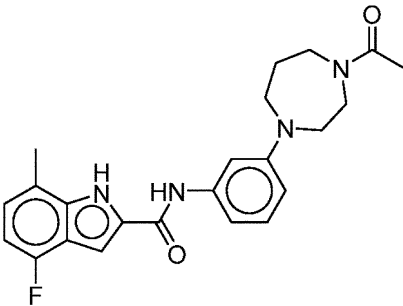
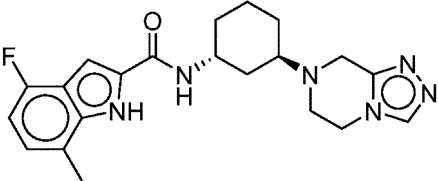
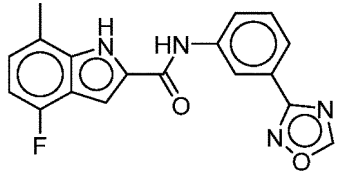
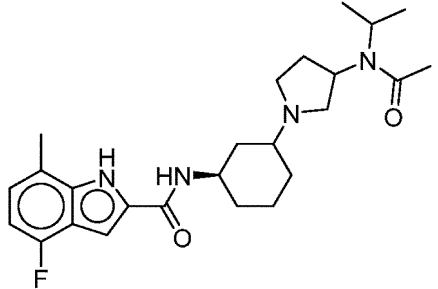
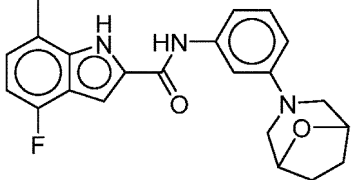
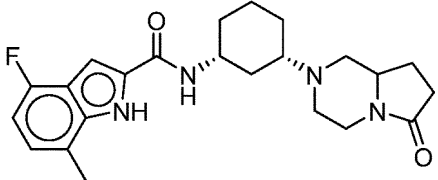
20

30

40

50

【表 4 1】

246		859	
247		860	
248		861	
249		862	
250		863	

【 0 1 9 8 】

10

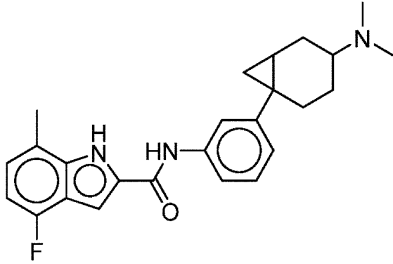
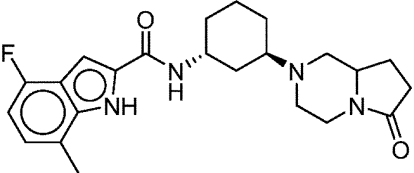
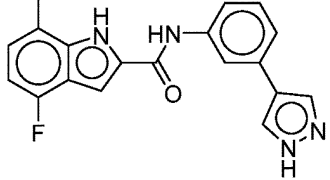
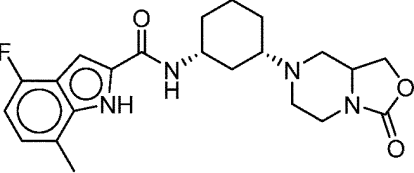
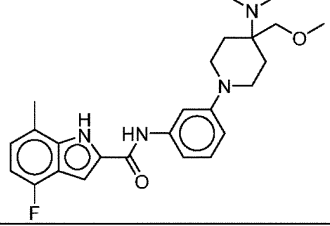
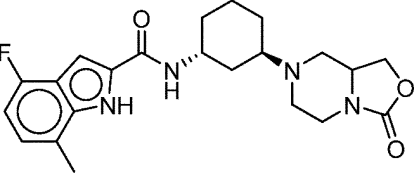
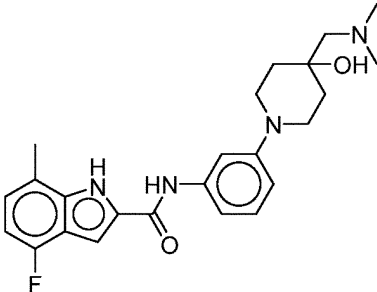
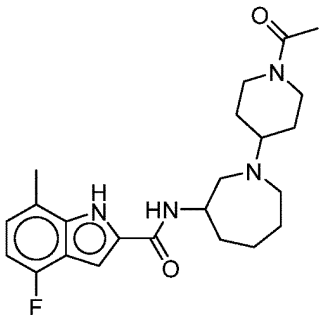
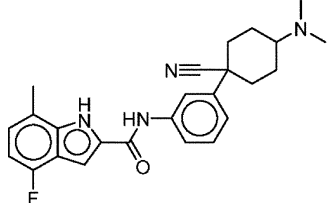
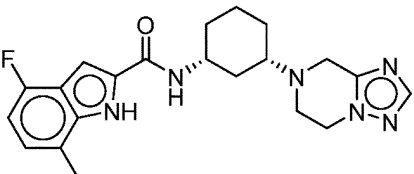
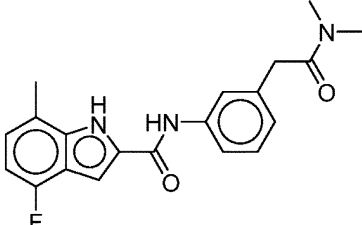
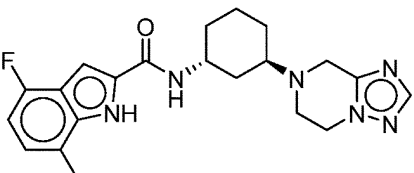
20

30

40

50

【表 4 2】

251		864	
252		865	
253		866	
254		867	
255		868	
256		869	

【 0 1 9 9 】

10

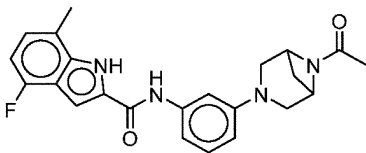
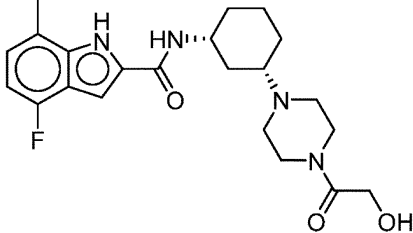
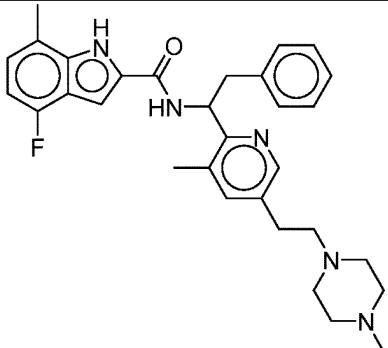
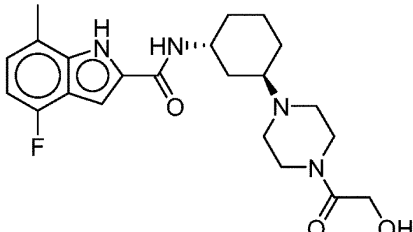
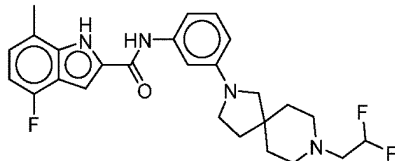
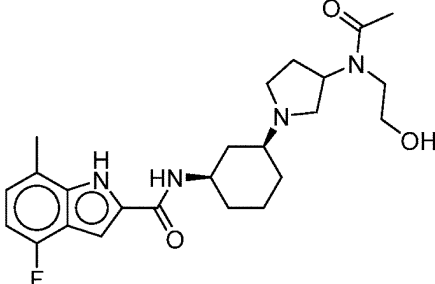
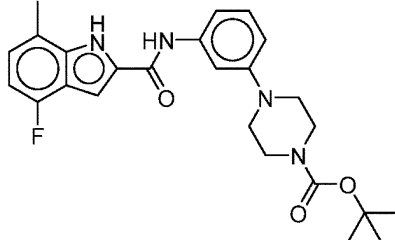
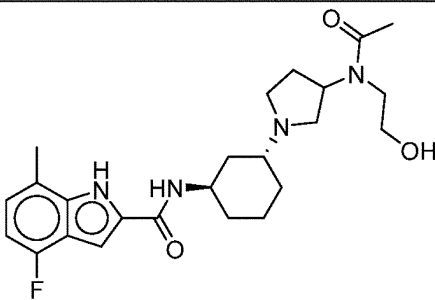
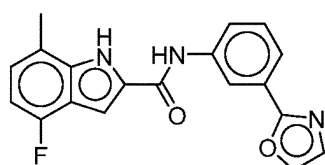
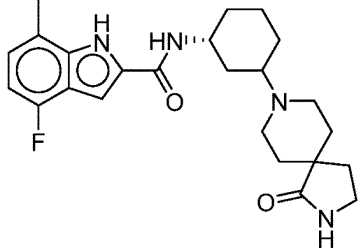
20

30

40

50

【表 4 3】

257		870	
258		871	
259		872	
260		873	
261		874	

10

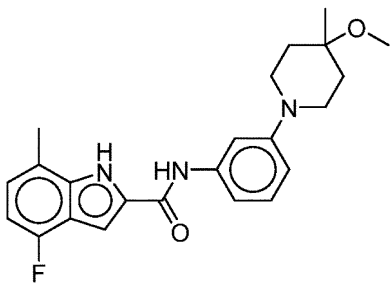
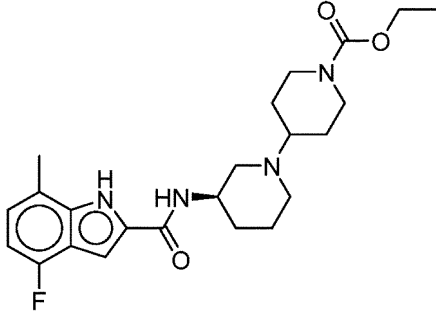
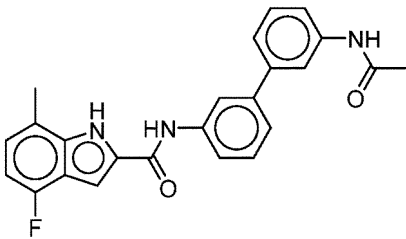
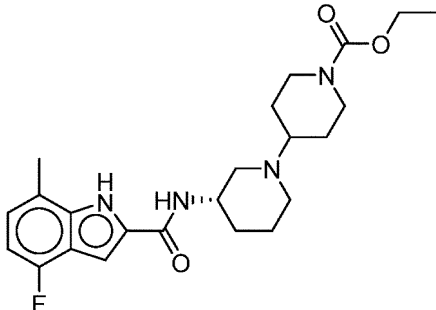
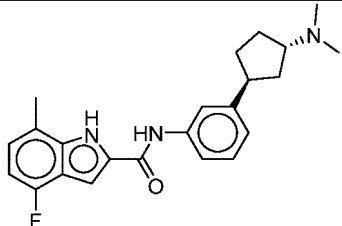
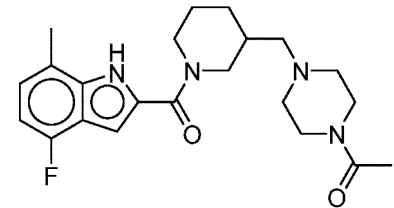
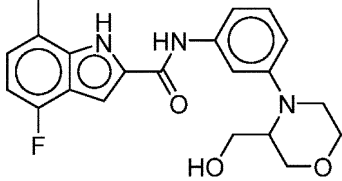
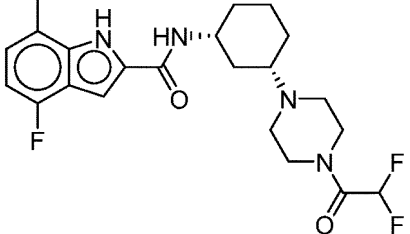
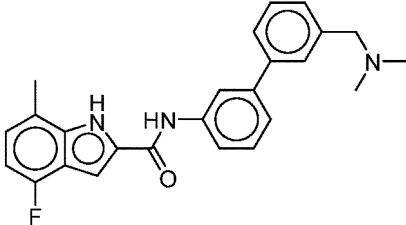
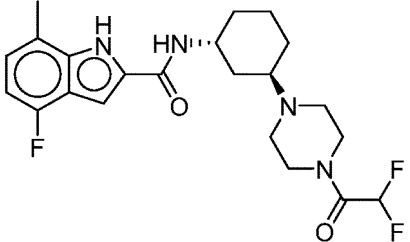
20

30

40

【 0 2 0 0 】

【表 4 4】

262		875	
263		876	
264		877	
265		878	
266		879	

【 0 2 0 1 】

10

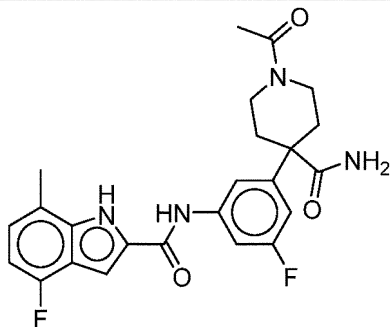
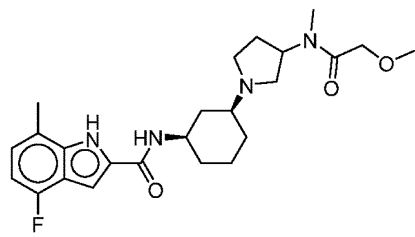
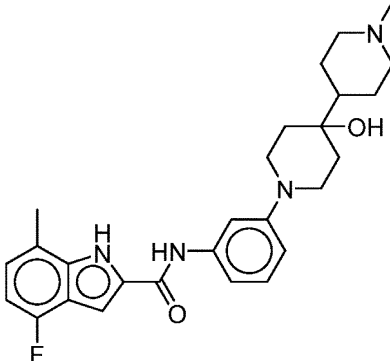
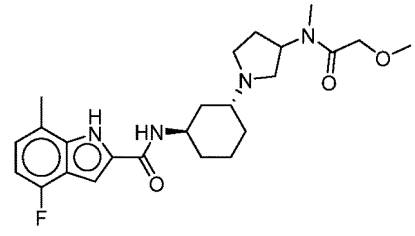
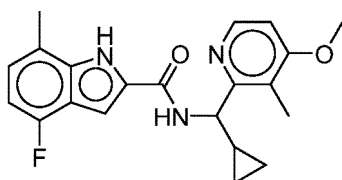
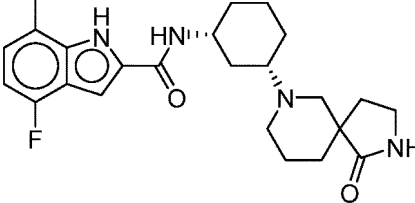
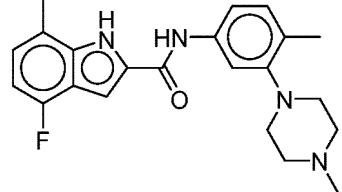
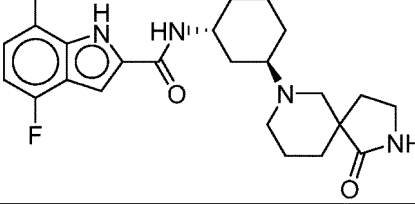
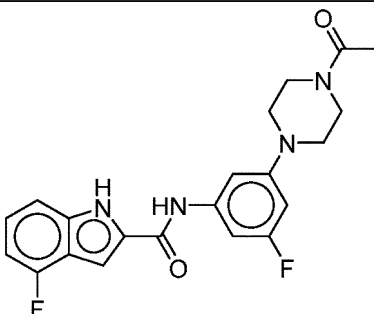
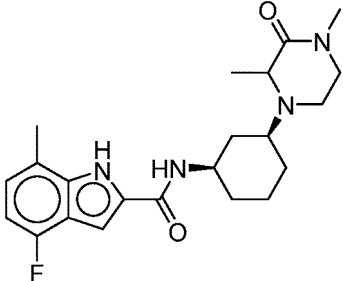
20

30

40

50

【表 4 5】

267		880	
268		881	
269		882	
270		883	
271		884	

【 0 2 0 2 】

10

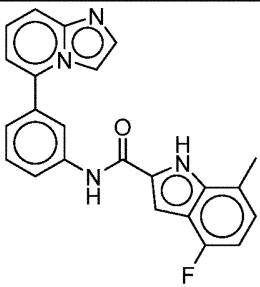
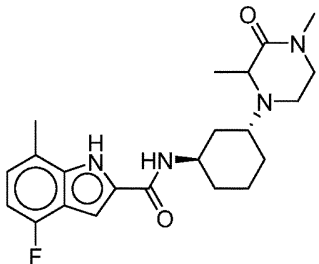
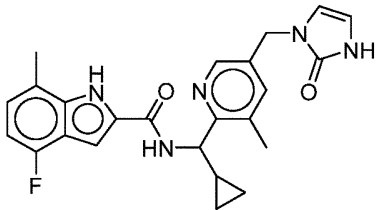
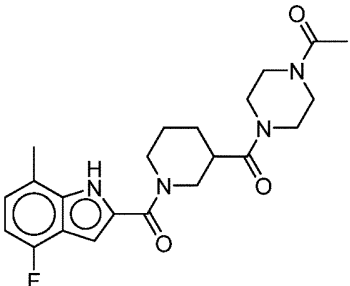
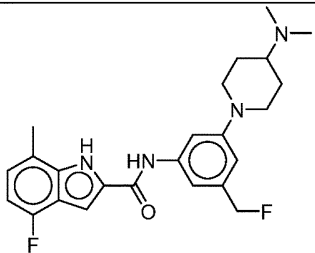
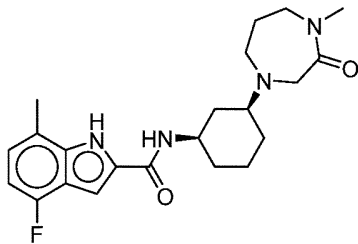
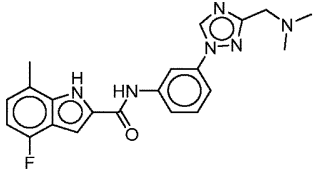
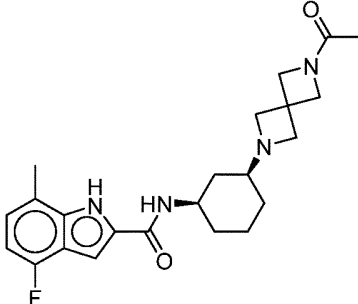
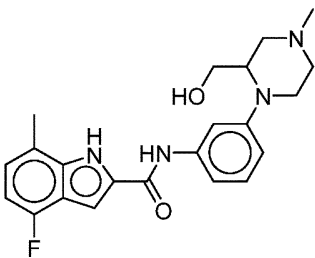
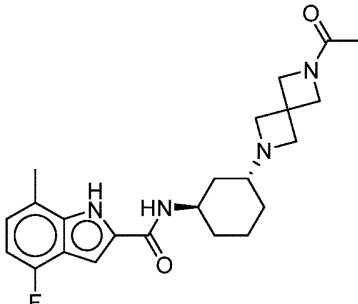
20

30

40

50

【表 4 6】

272		885	
273		886	
274		887	
276		888	
277		889	

【0 2 0 3】

10

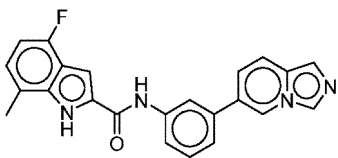
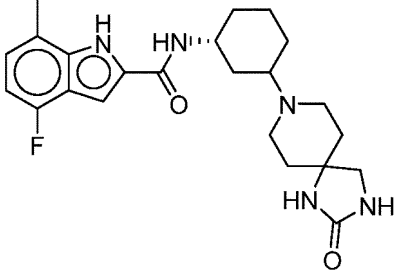
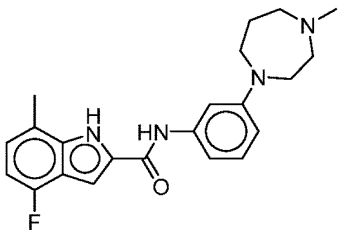
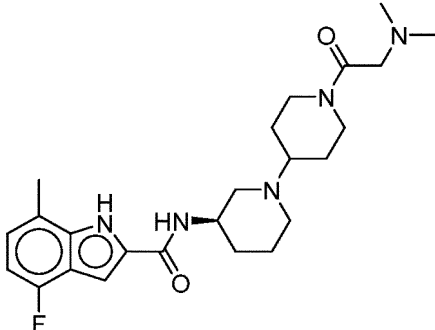
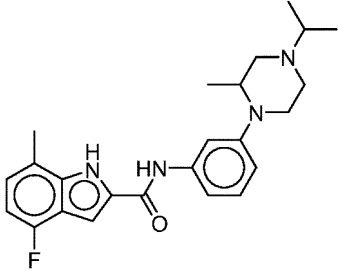
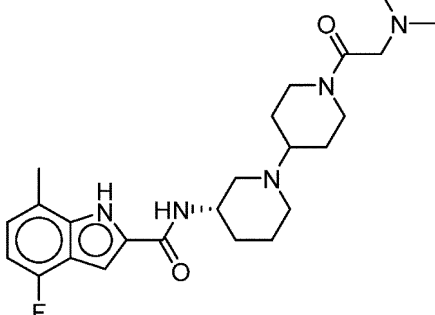
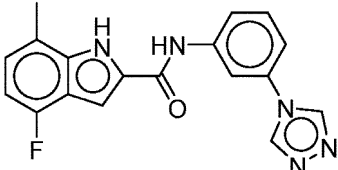
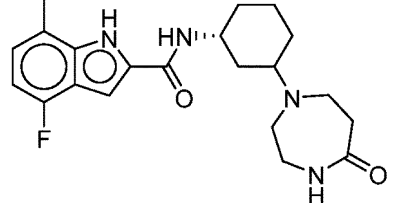
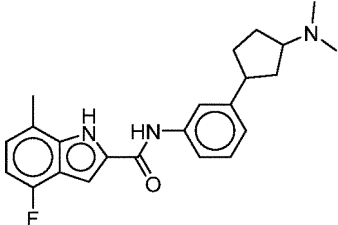
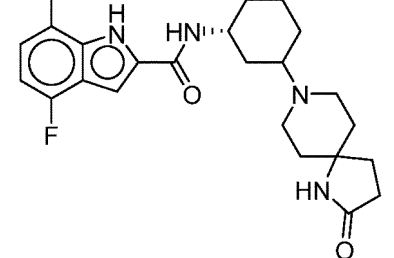
20

30

40

50

【表 4 7】

278		890	
279		891	
280		892	
281		893	
282		894	

【 0 2 0 4 】

10

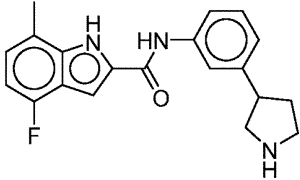
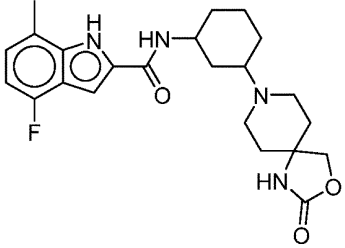
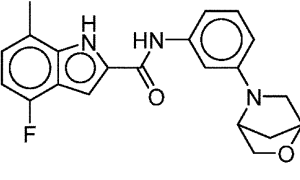
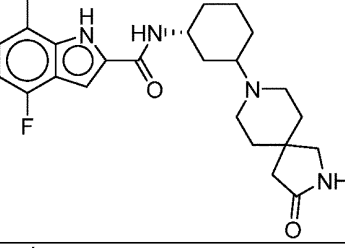
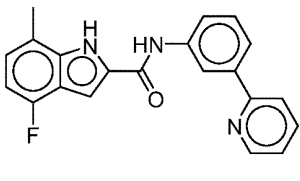
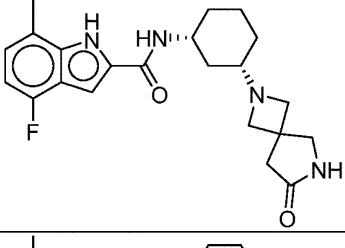
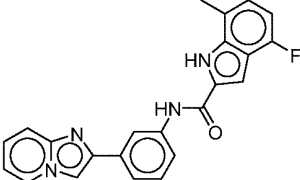
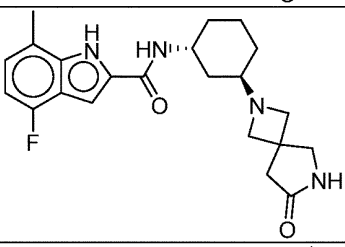
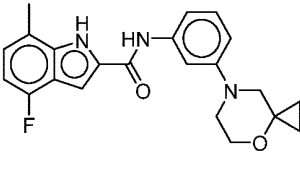
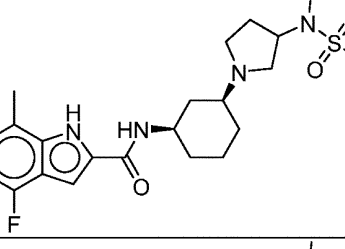
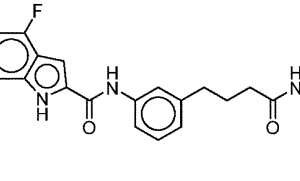
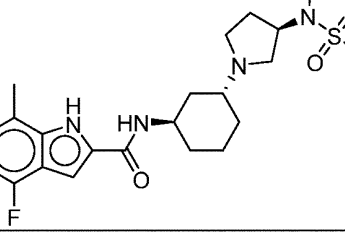
20

30

40

50

【表 4 8】

283		895	
284		896	
285		897	
286		898	
287		899	
288		900	

【 0 2 0 5 】

10

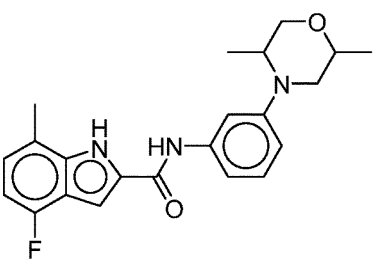
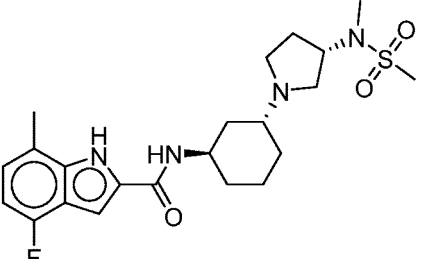
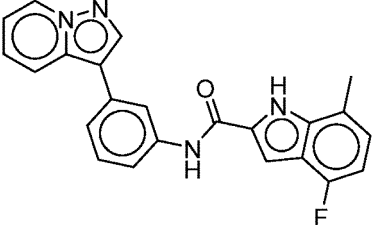
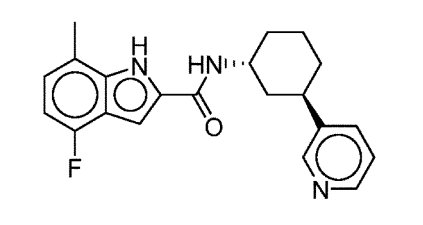
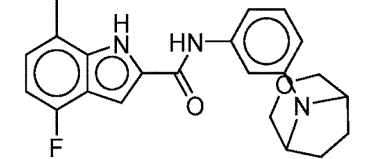
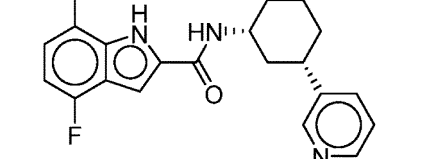
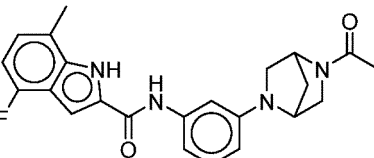
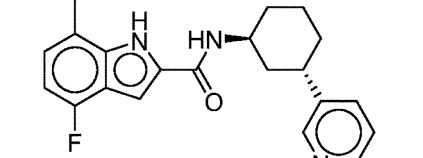
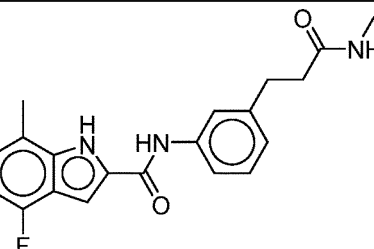
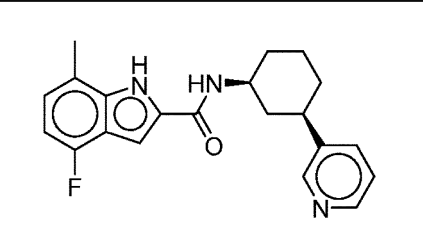
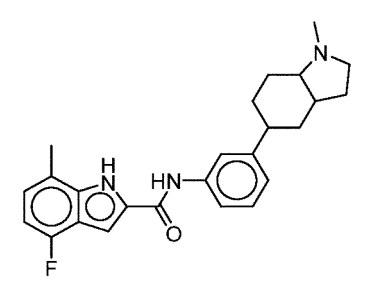
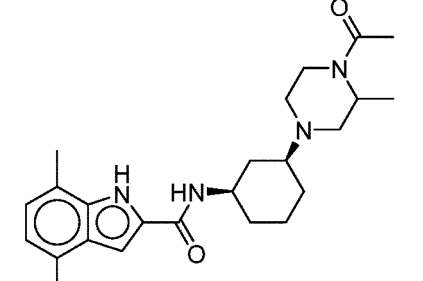
20

30

40

50

【表 4 9】

289		901	
290		902	
291		903	
292		904	
293		905	
294		906	

【 0 2 0 6 】

10

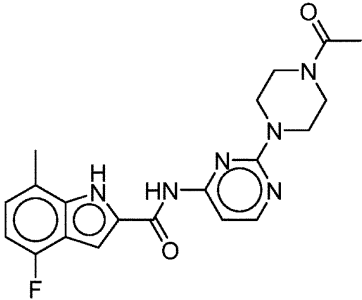
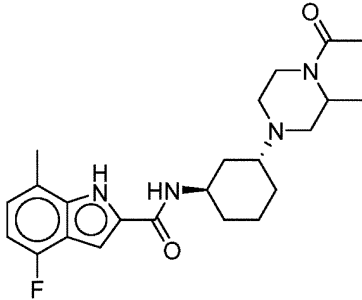
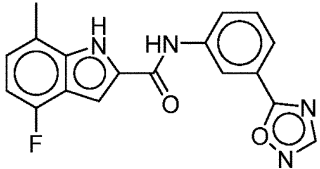
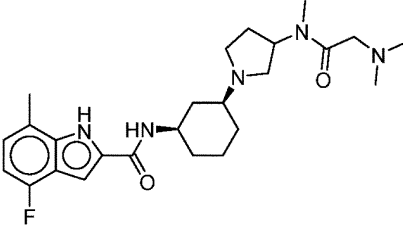
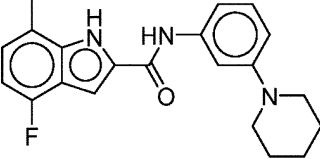
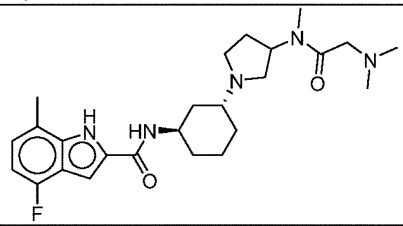
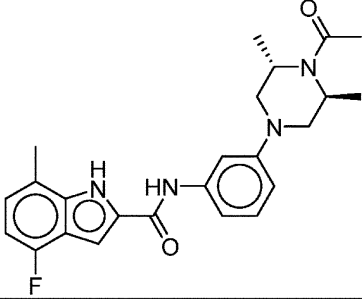
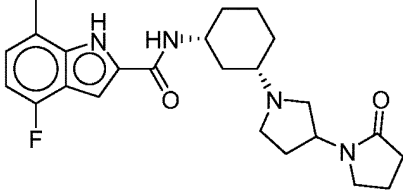
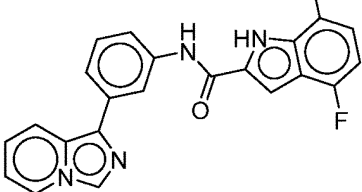
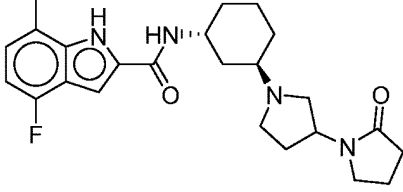
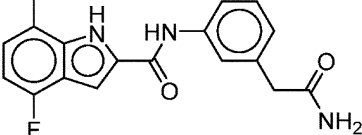
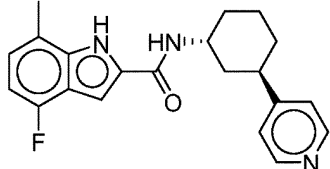
20

30

40

50

【表 50】

295		907	
296		908	
297		909	
298		910	
299		911	
300		912	

【0207】

10

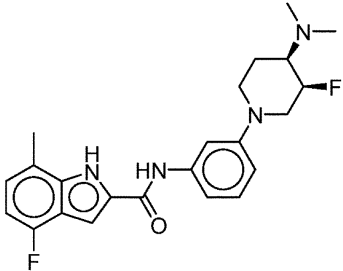
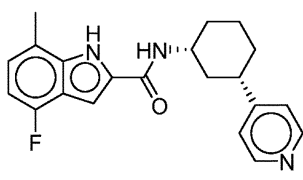
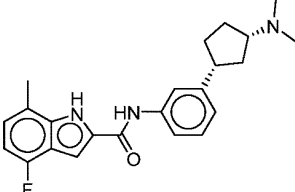
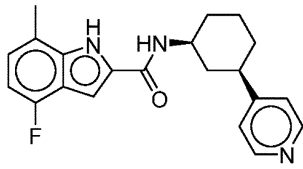
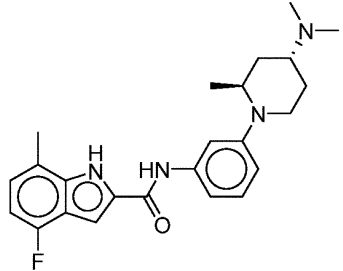
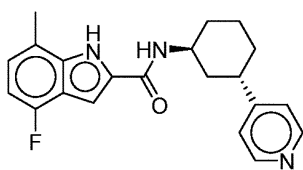
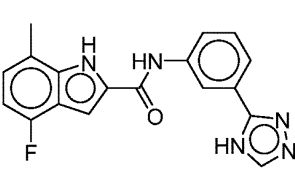
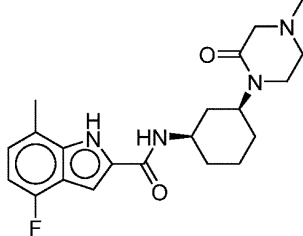
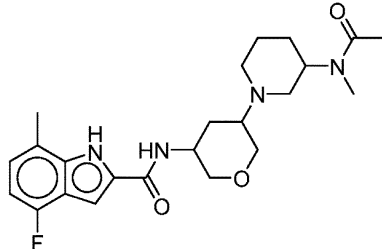
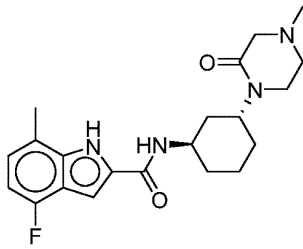
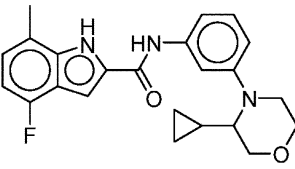
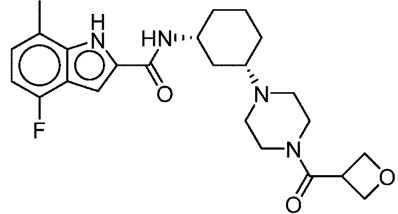
20

30

40

50

【表 5 1】

301		913	
302		914	
303		915	
304		916	
305		917	
306		918	

【 0 2 0 8 】

10

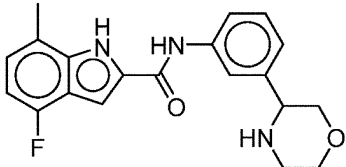
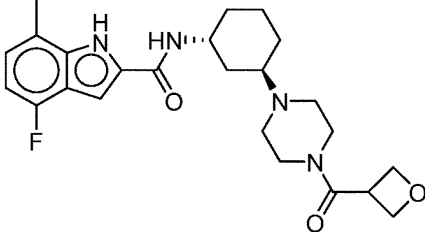
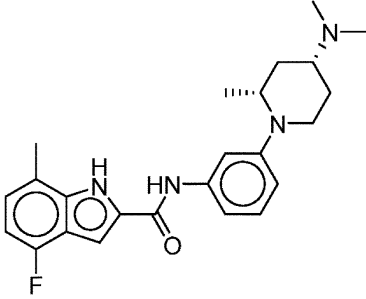
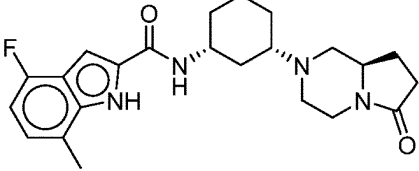
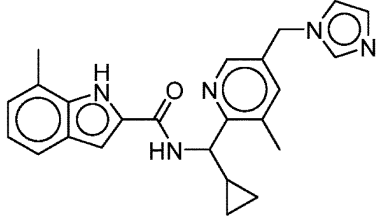
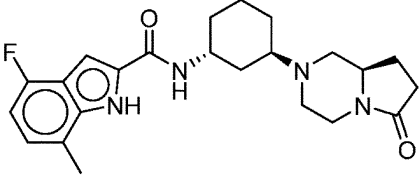
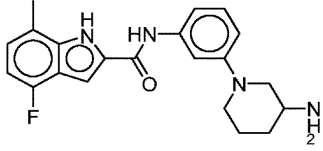
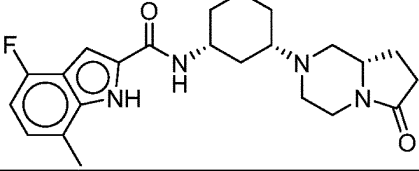
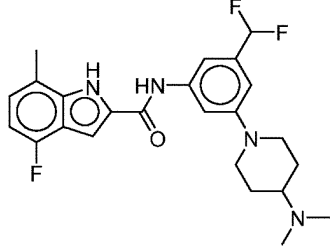
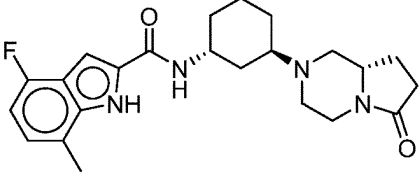
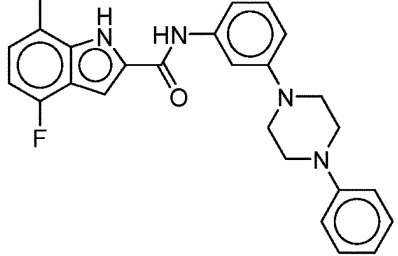
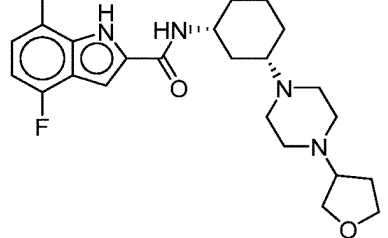
20

30

40

50

【表 5 2】

307		919	
308		920	
309		921	
310		922	
311		923	
312		924	

【 0 2 0 9 】

10

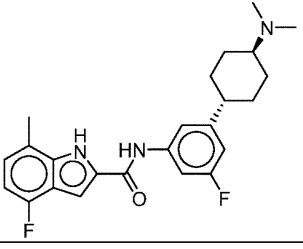
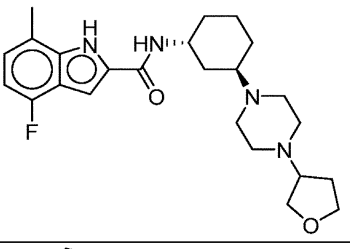
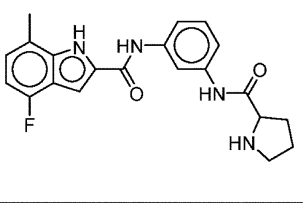
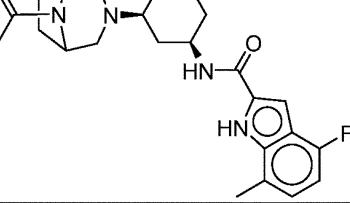
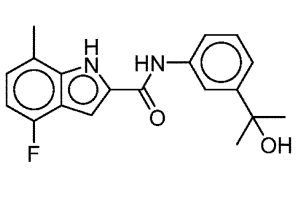
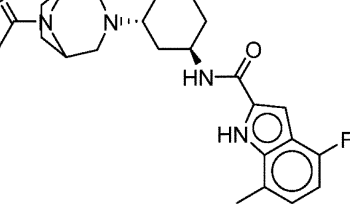
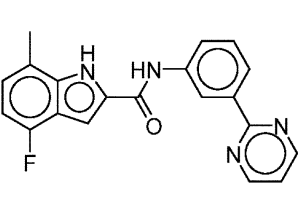
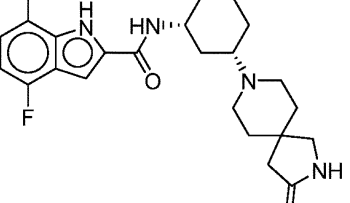
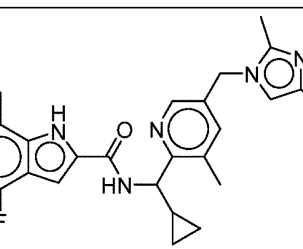
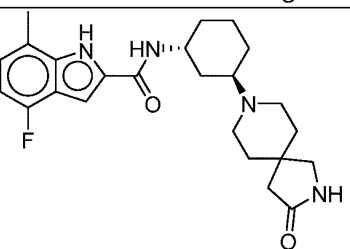
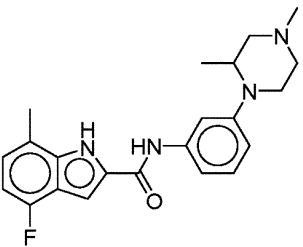
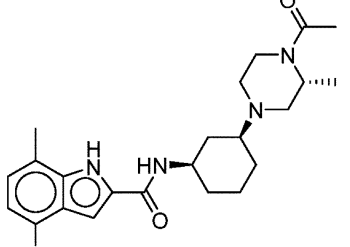
20

30

40

50

【表 5 3】

313		925	
314		926	
315		927	
316		928	
317		929	
318		930	

【 0 2 1 0 】

10

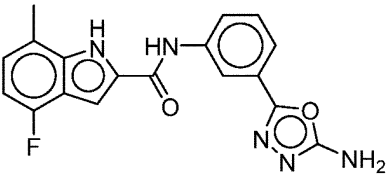
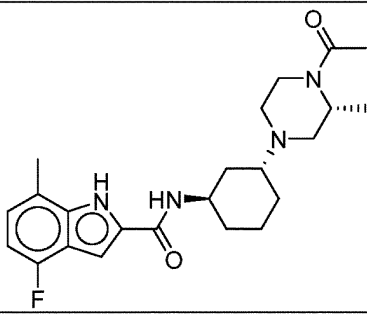
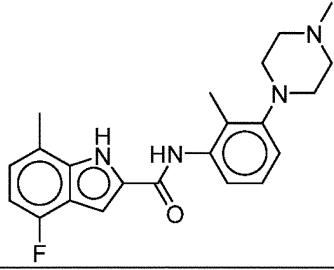
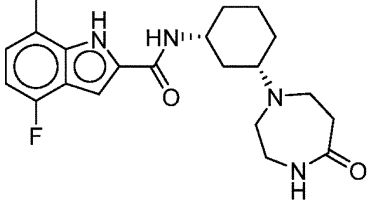
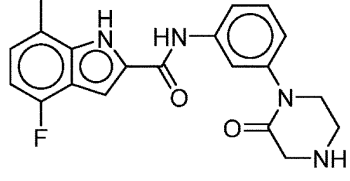
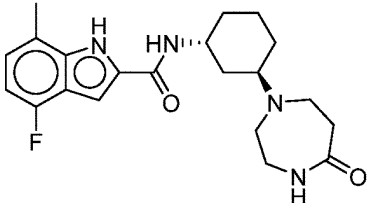
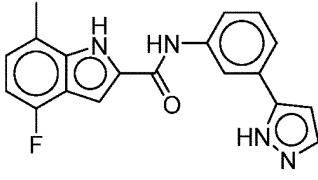
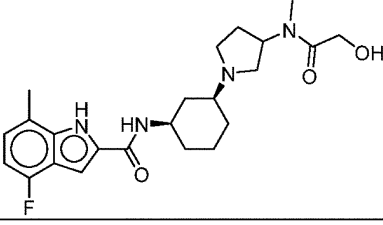
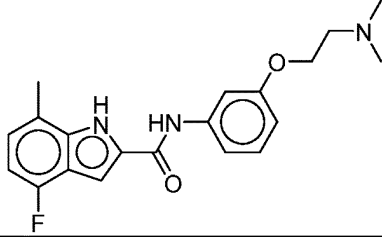
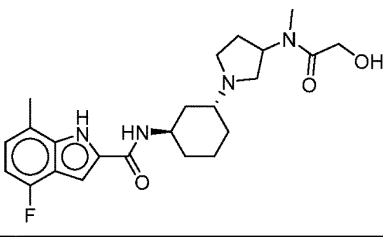
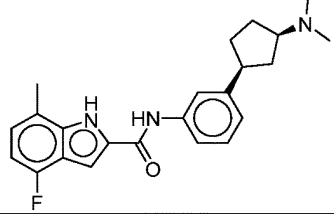
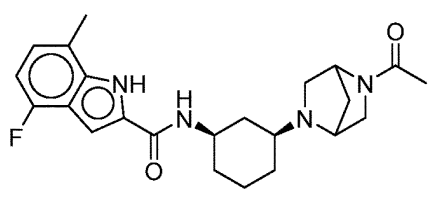
20

30

40

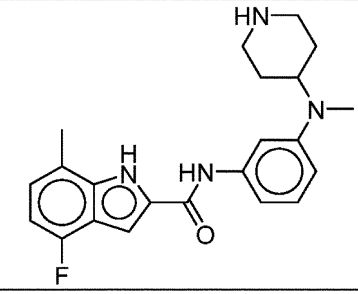
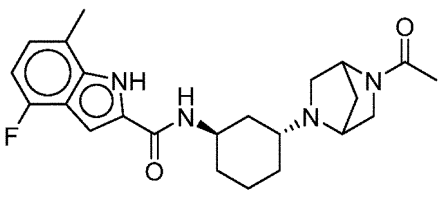
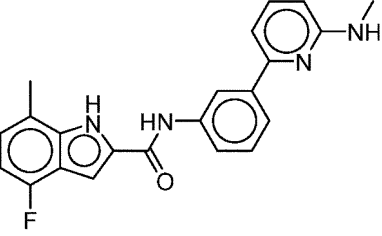
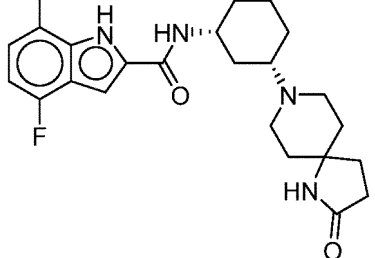
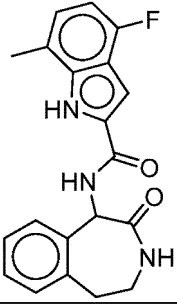
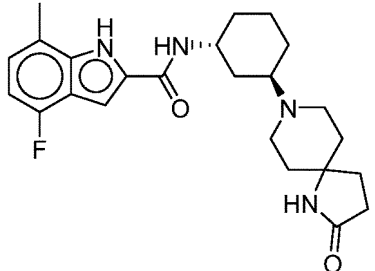
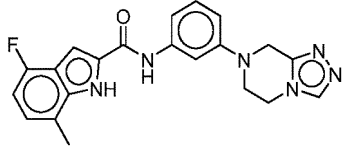
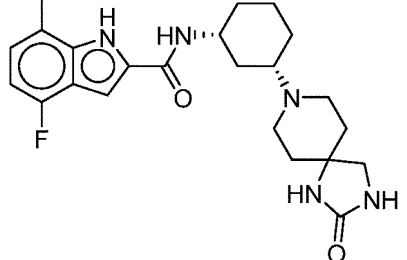
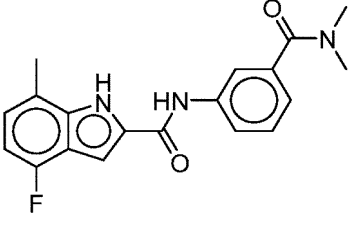
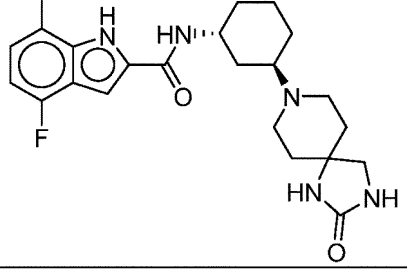
50

【表 5 4】

319		931		10
320		932		20
321		933		30
322		934		40
323		935		
324		936		

【 0 2 1 1 】

【表 5 5】

325		937	
326		938	
327		939	
328		940	
329		941	

【 0 2 1 2 】

10

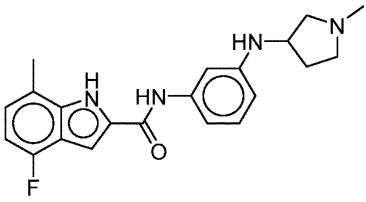
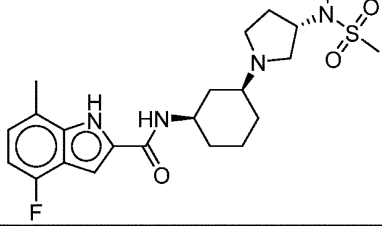
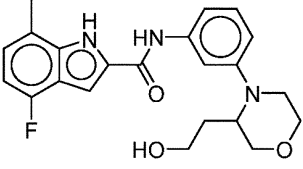
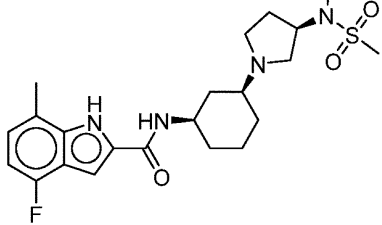
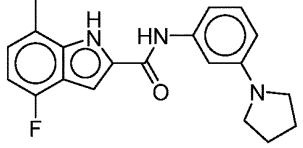
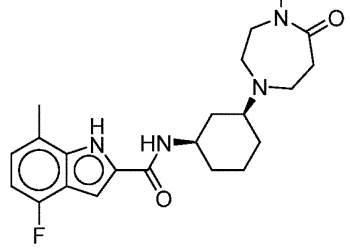
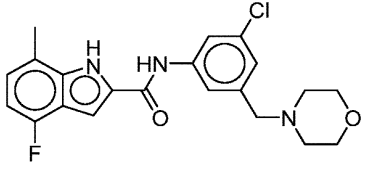
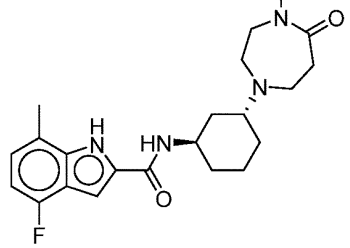
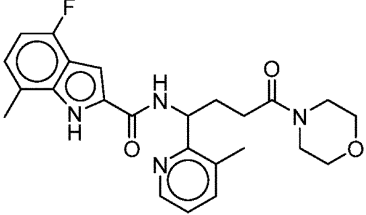
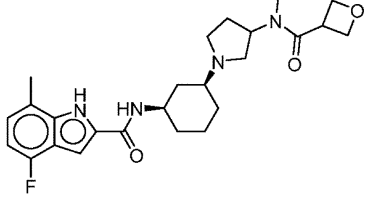
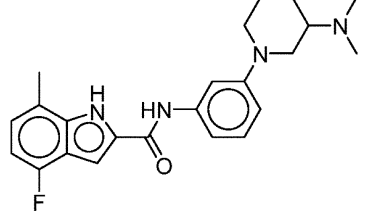
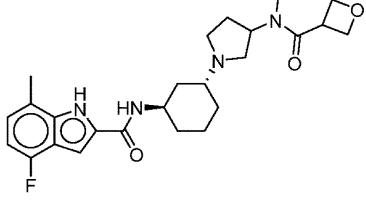
20

30

40

50

【表 5 6】

330		942	
331		943	
332		944	
333		945	
334		946	
335		947	

【 0 2 1 3 】

10

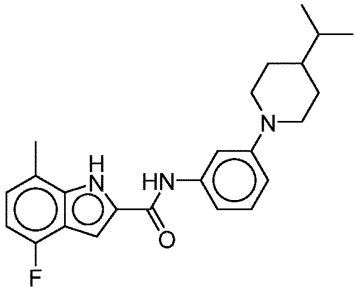
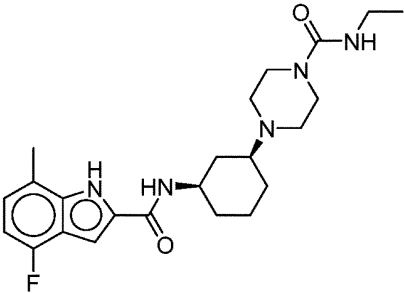
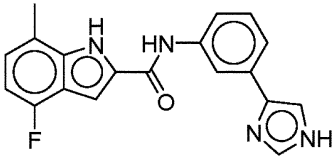
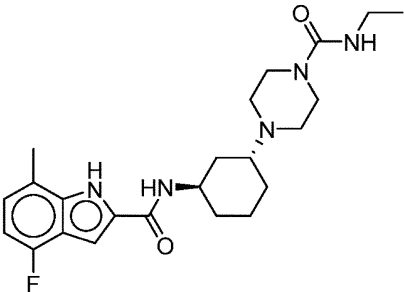
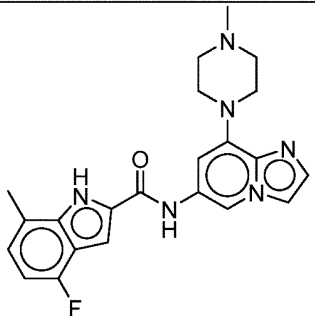
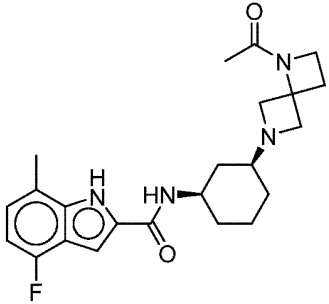
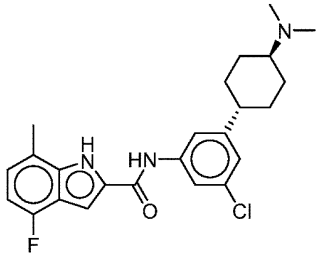
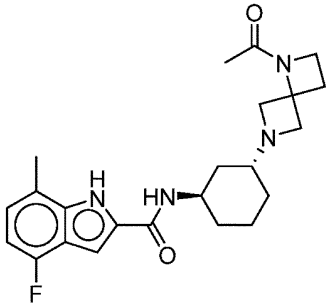
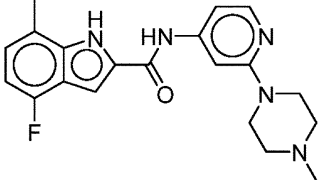
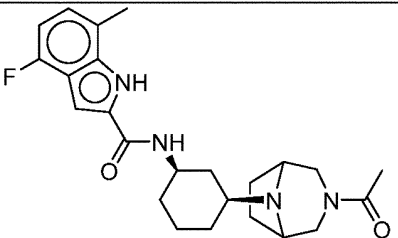
20

30

40

50

【表 5 7】

336		948	
337		949	
338		950	
339		951	
340		952	

【 0 2 1 4 】

10

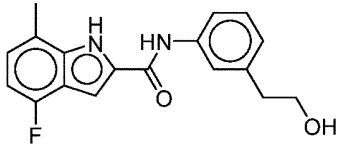
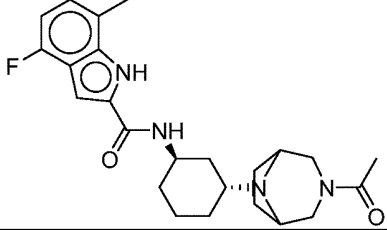
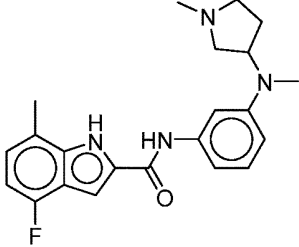
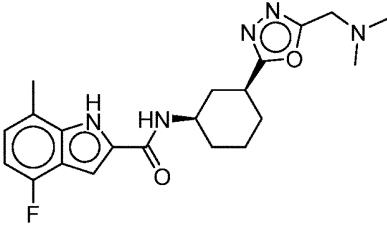
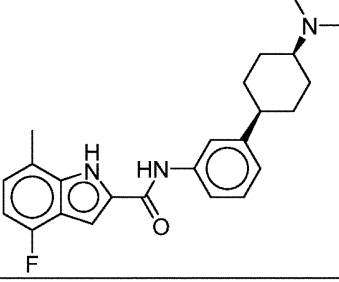
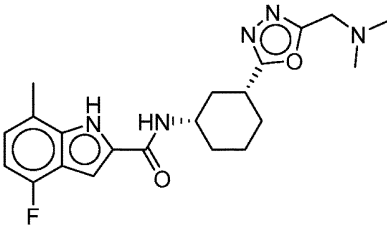
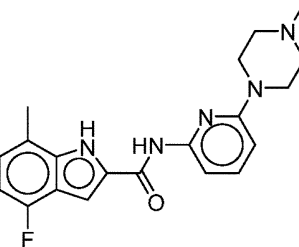
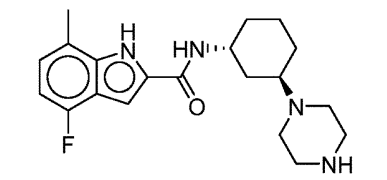
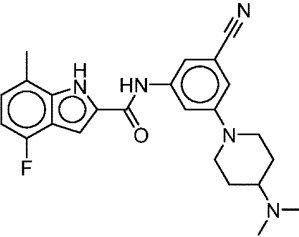
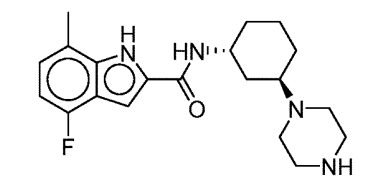
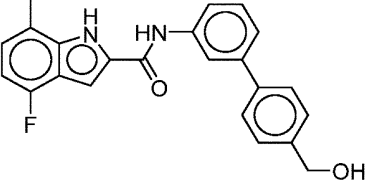
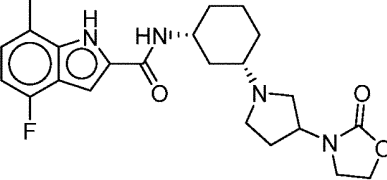
20

30

40

50

【表 5 8】

341		953	
342		954	
343		955	
344		956	
345		957	
346		958	

【 0 2 1 5 】

10

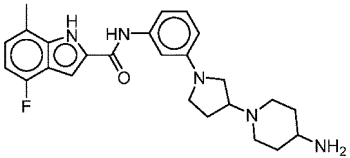
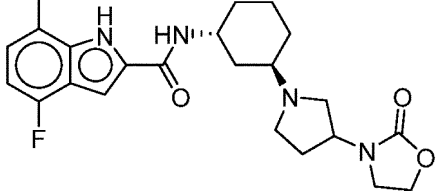
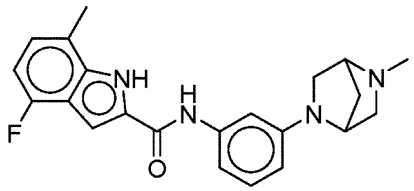
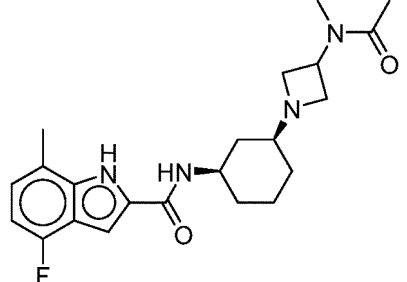
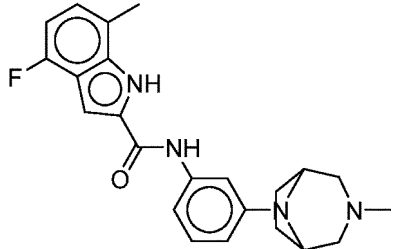
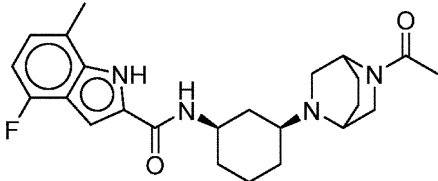
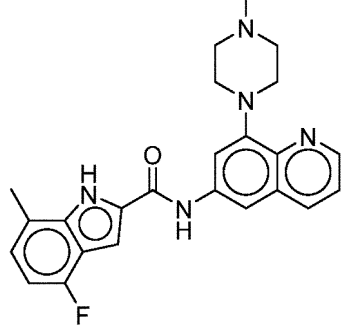
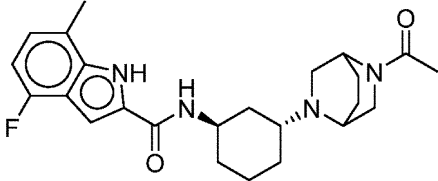
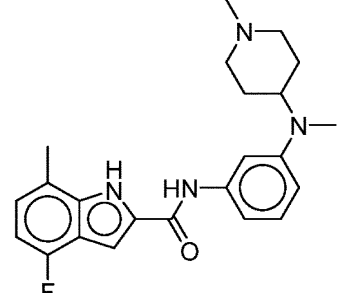
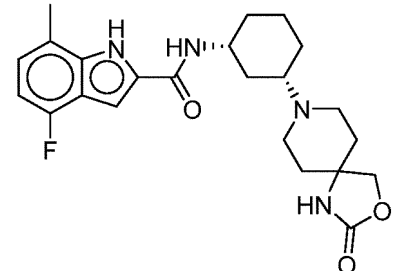
20

30

40

50

【表 5 9】

347		959	
348		960	
349		961	
350		962	
351		963	

【 0 2 1 6 】

10

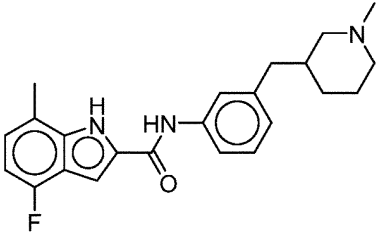
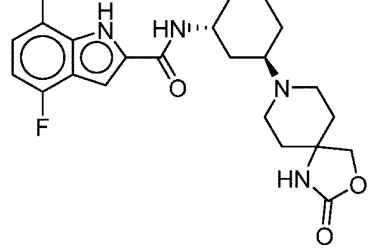
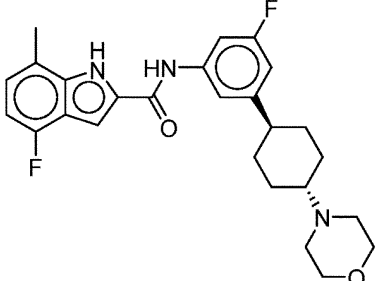
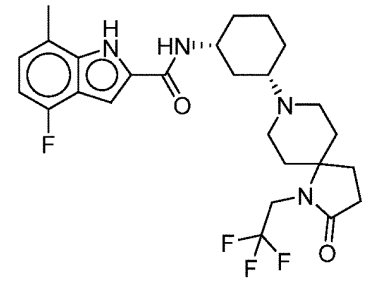
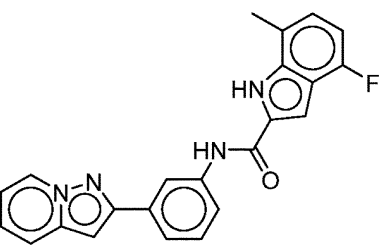
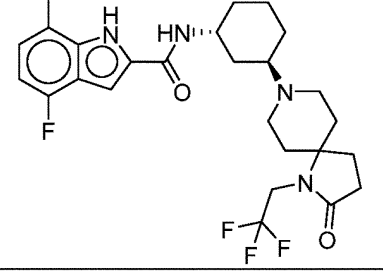
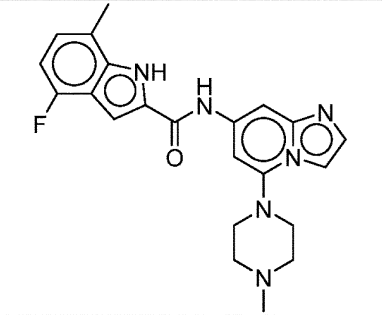
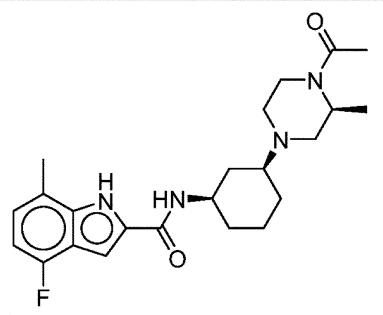
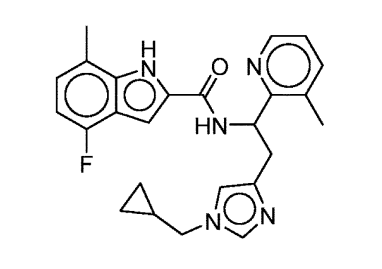
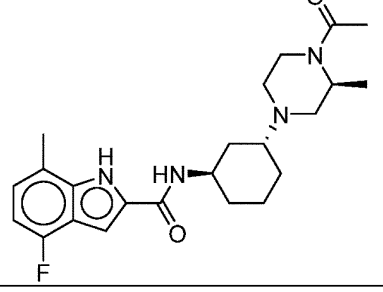
20

30

40

50

【表 6 0】

352		964	
353		965	
354		966	
355		967	
356		968	

【 0 2 1 7 】

10

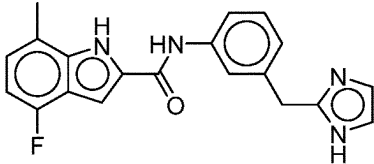
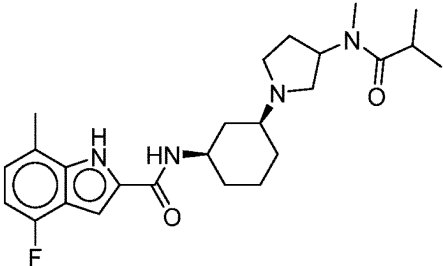
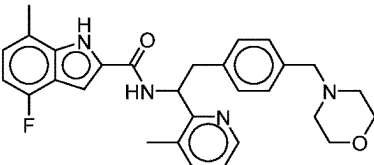
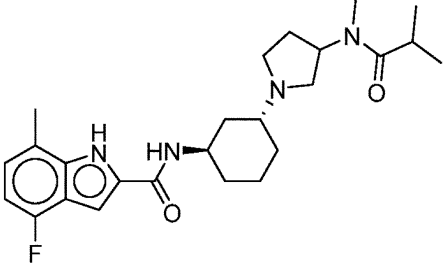
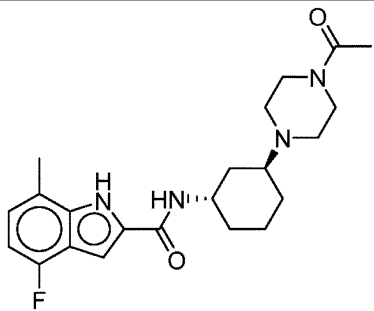
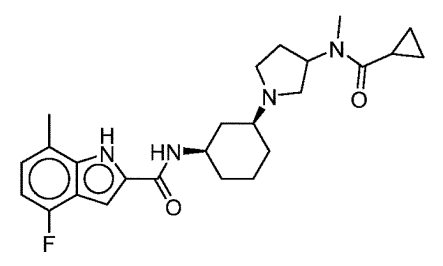
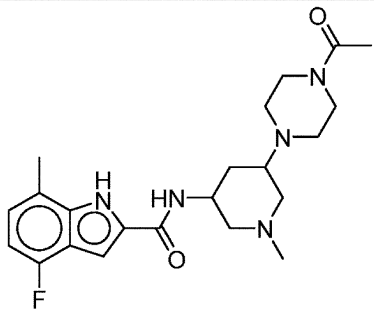
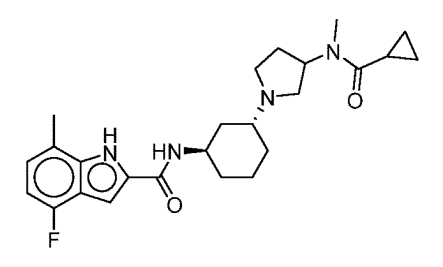
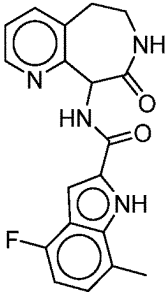
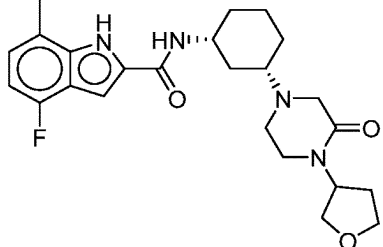
20

30

40

50

【表 6 1】

357		969	
358		970	
359		971	
360		972	
361		973	

【 0 2 1 8 】

10

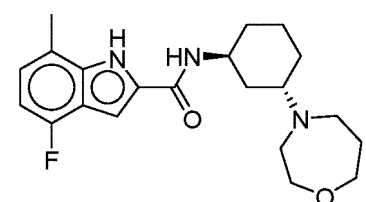
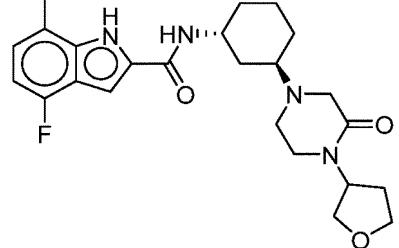
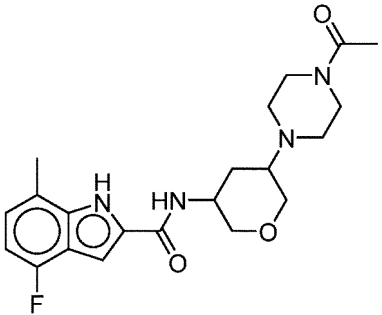
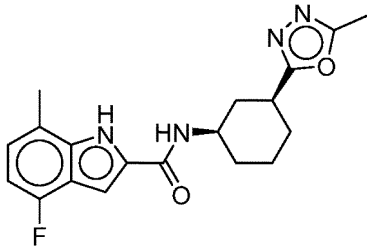
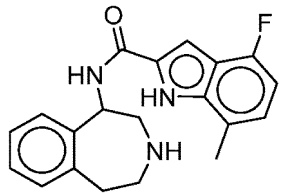
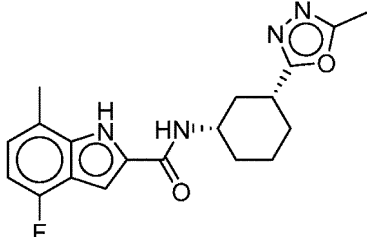
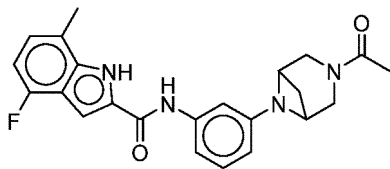
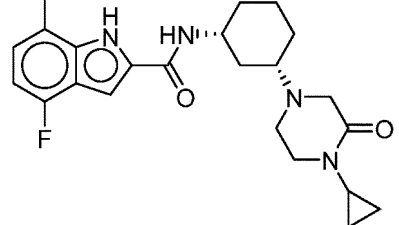
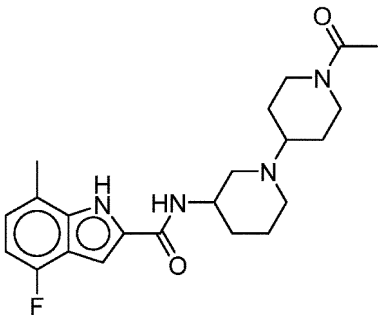
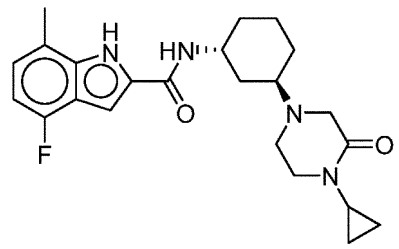
20

30

40

50

【表 6 2】

362		974	
363		975	
364		976	
365		977	
366		978	

【 0 2 1 9 】

10

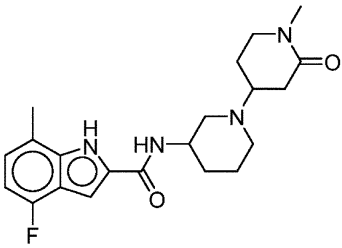
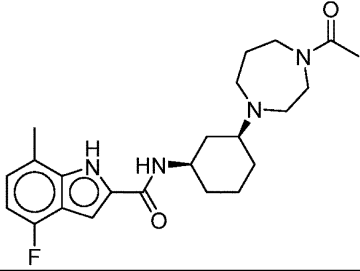
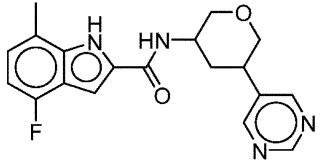
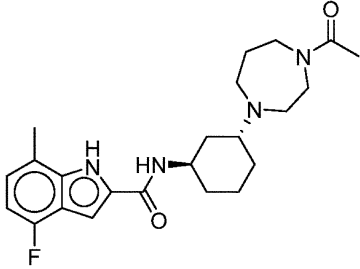
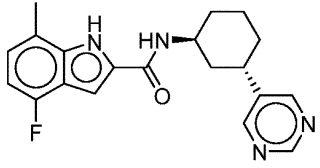
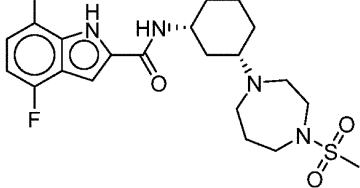
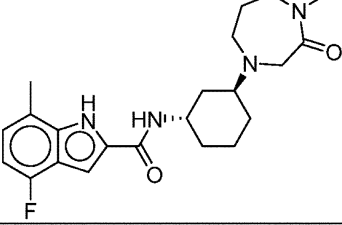
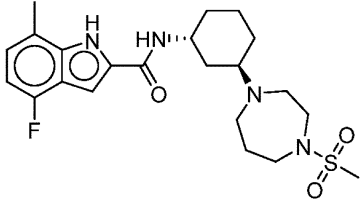
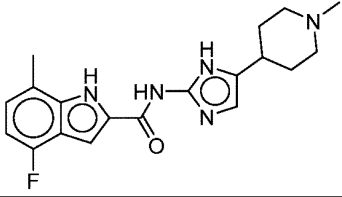
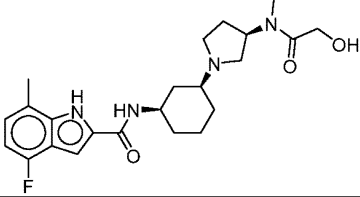
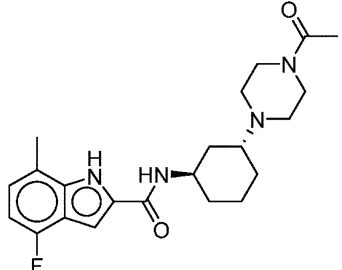
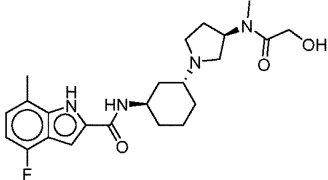
20

30

40

50

【表 6 3】

367		979	
368		980	
369		981	
370		982	
371		983	
372		984	

【 0 2 2 0 】

10

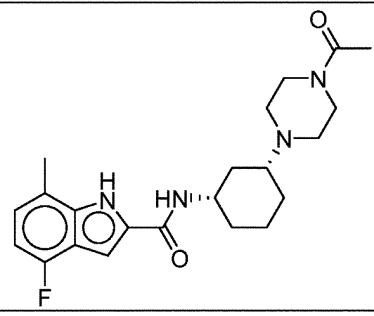
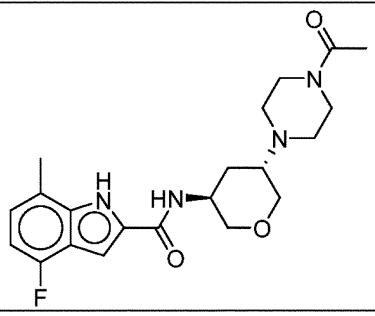
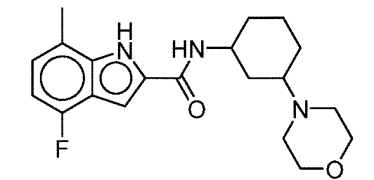
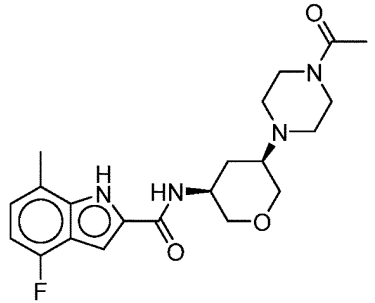
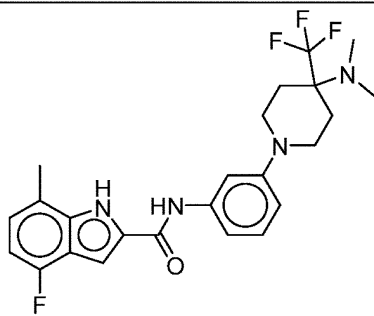
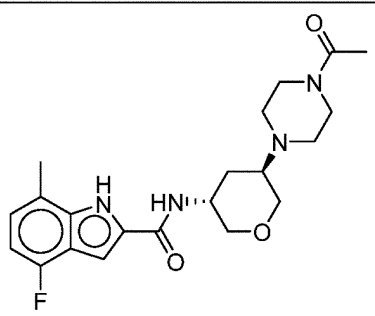
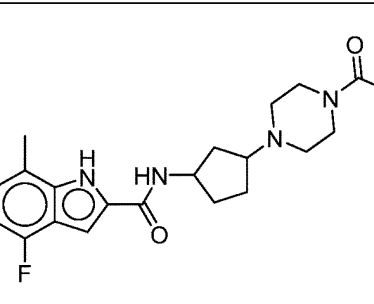
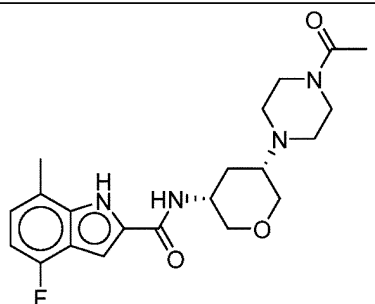
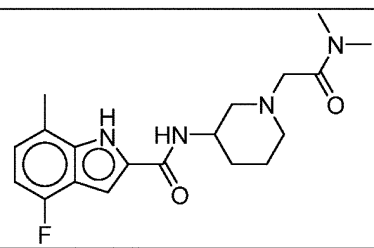
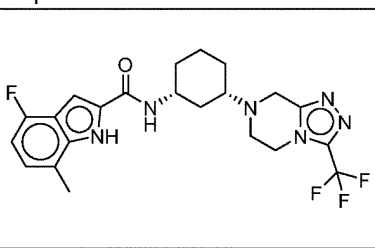
20

30

40

50

【表 6 4】

373		985	
374		986	
375		987	
376		988	
377		989	

【 0 2 2 1 】

10

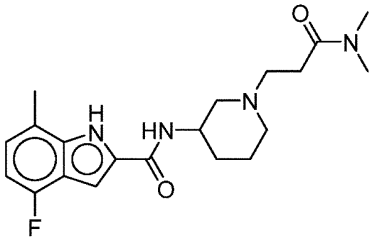
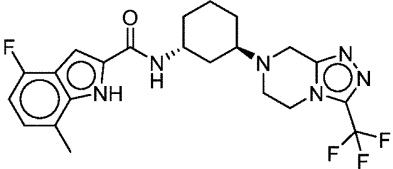
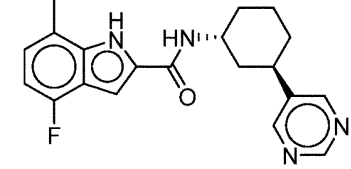
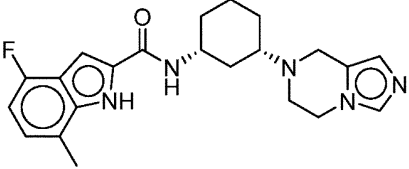
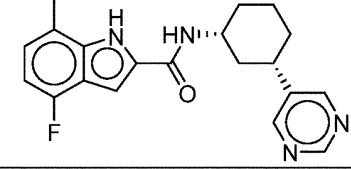
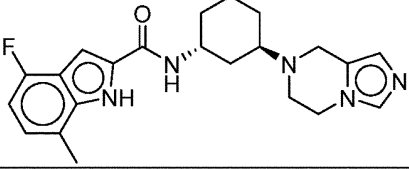
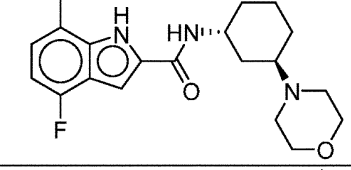
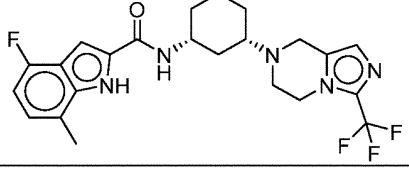
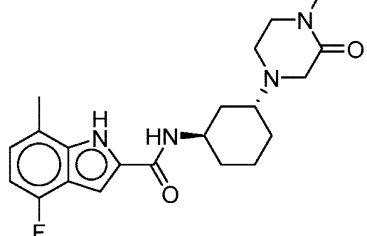
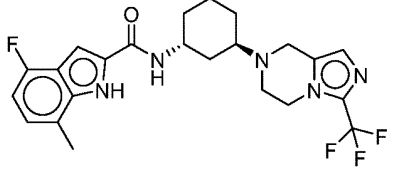
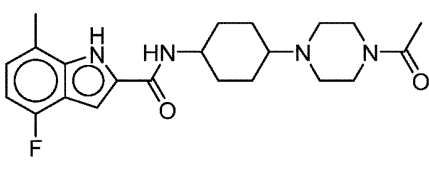
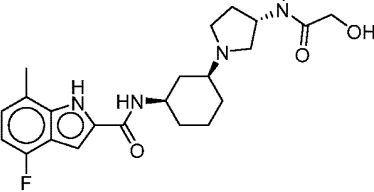
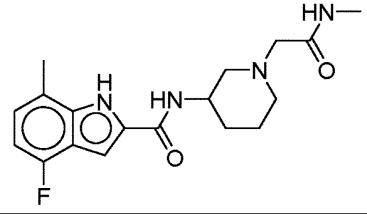
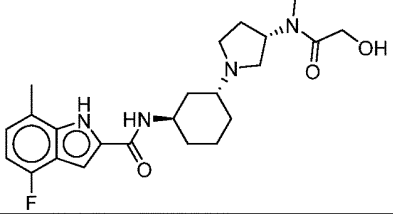
20

30

40

50

【表 6 5】

378		990	
379		991	
380		992	
381		993	
382		994	
383		995	
384		996	

【 0 2 2 2 】

10

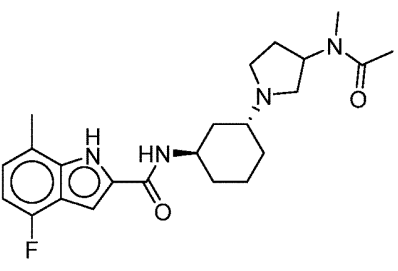
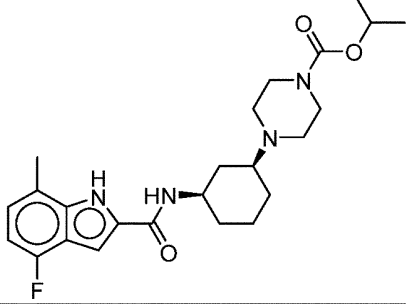
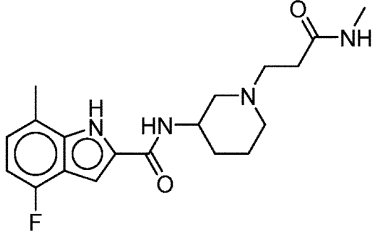
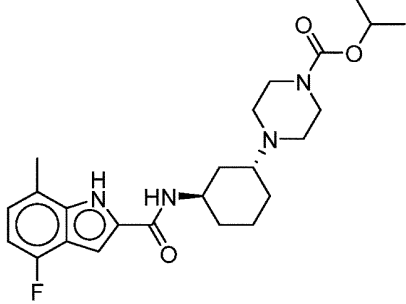
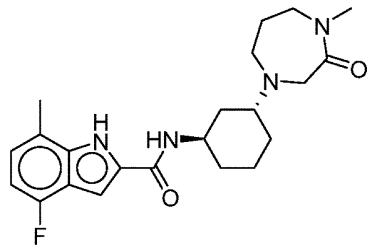
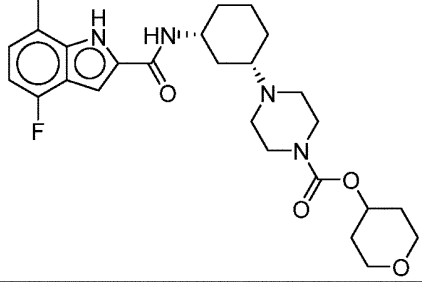
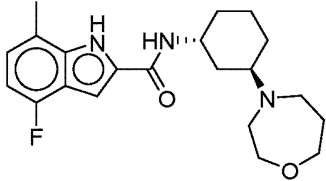
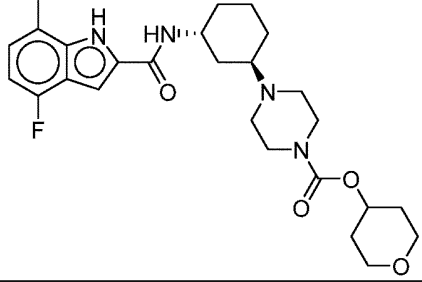
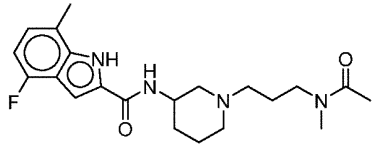
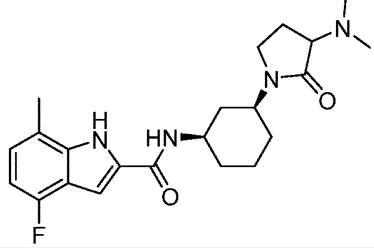
20

30

40

50

【表 6 6】

385		997	
386		998	
387		999	
388		1000	
389		1002	

【 0 2 2 3 】

10

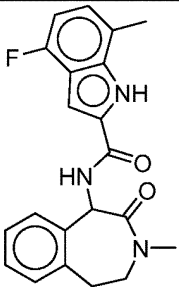
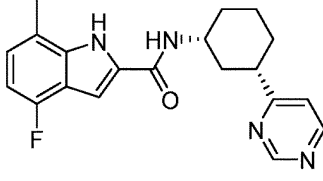
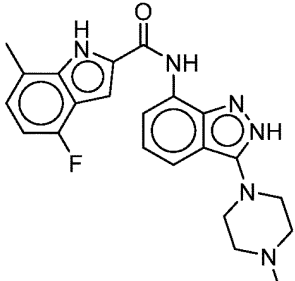
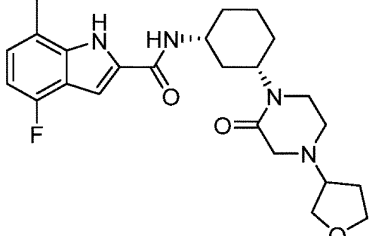
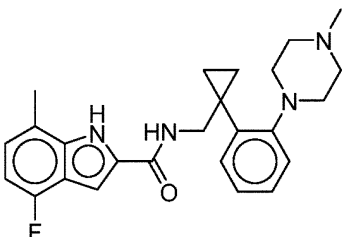
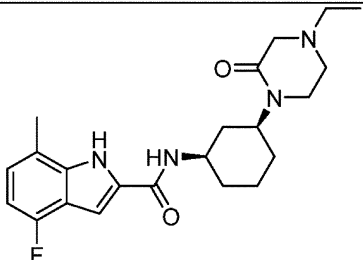
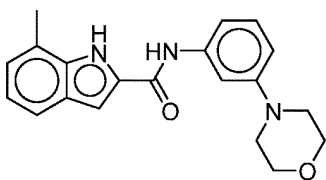
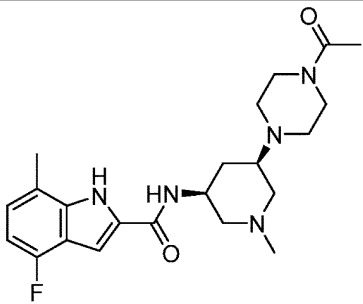
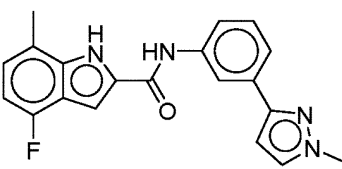
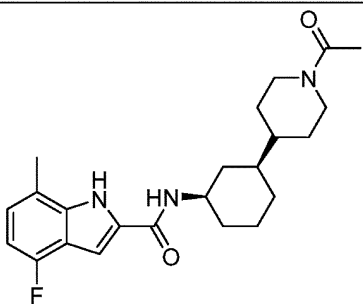
20

30

40

50

【表 6 7】

390		1003	
391		1004	
392		1005	
393		1006	
394		1007	

【 0 2 2 4 】

10

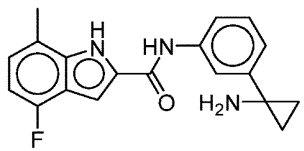
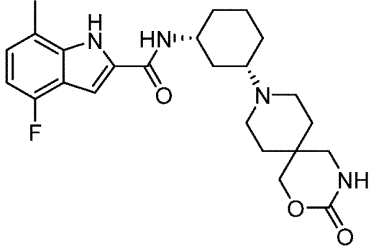
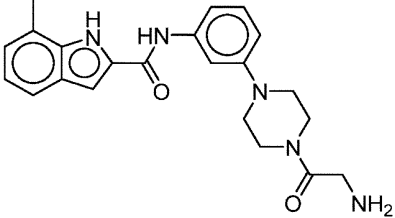
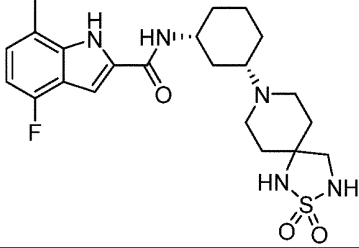
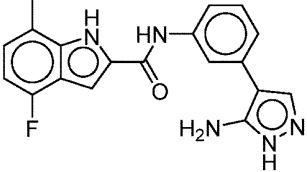
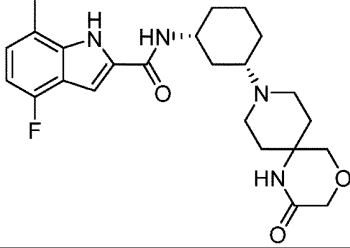
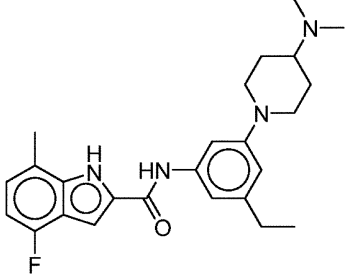
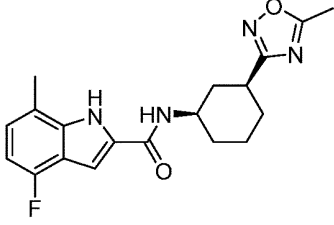
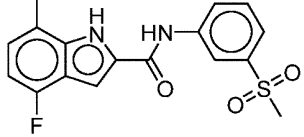
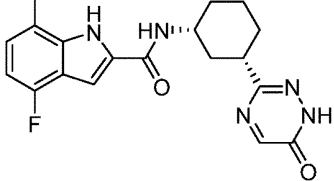
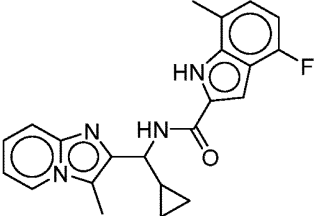
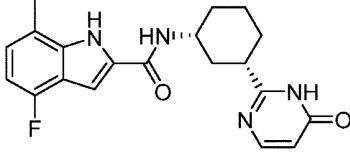
20

30

40

50

【表 6 8】

395		1008	
396		1009	
397		1010	
398		1011	
399		1012	
400		1013	

【 0 2 2 5】

10

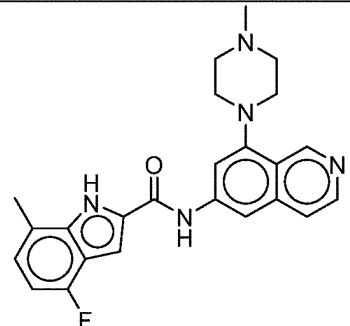
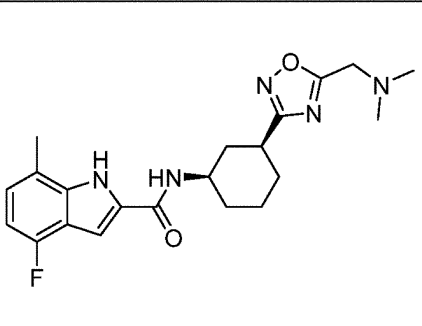
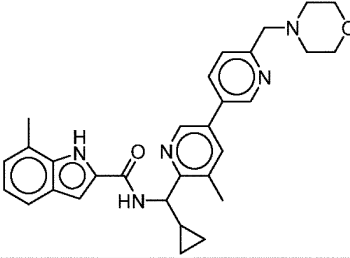
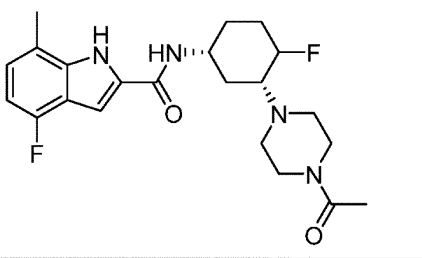
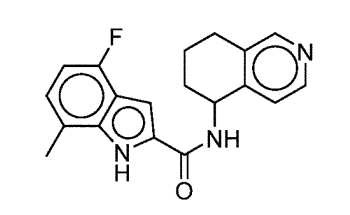
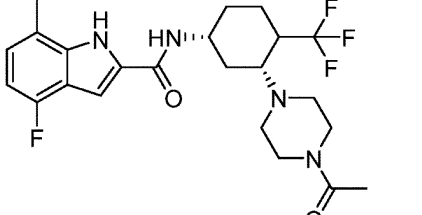
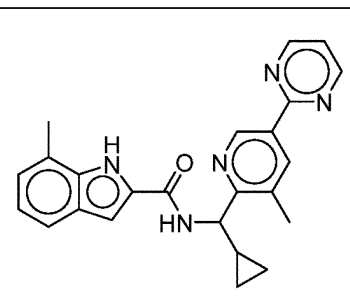
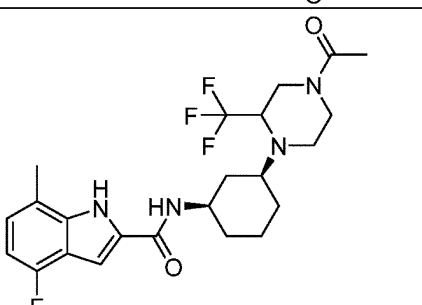
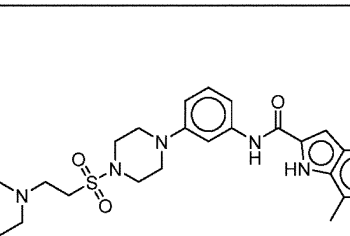
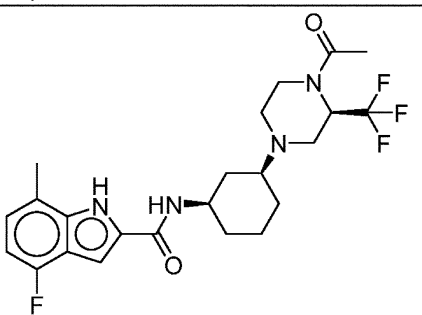
20

30

40

50

【表 6 9】

401		1014	
402		1015	
403		1016	
404		1017	
405		1018	

【 0 2 2 6 】

10

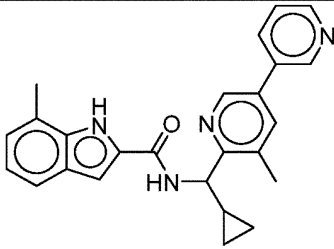
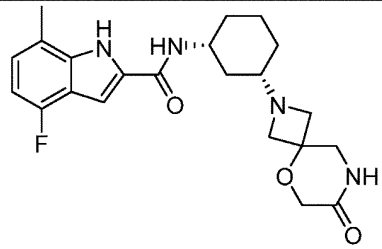
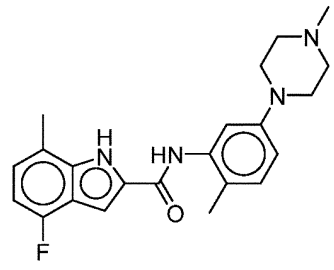
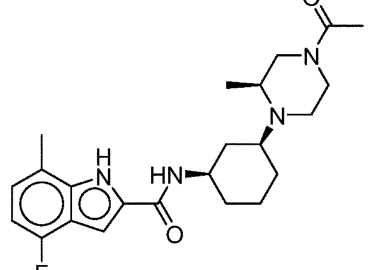
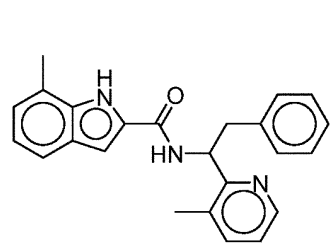
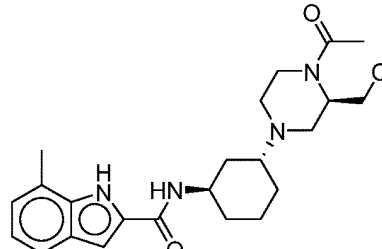
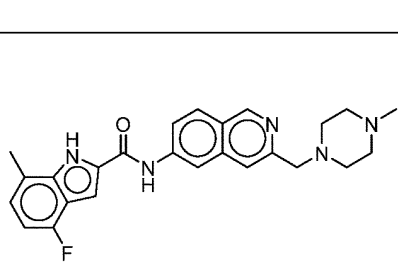
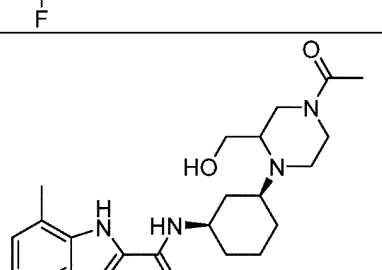
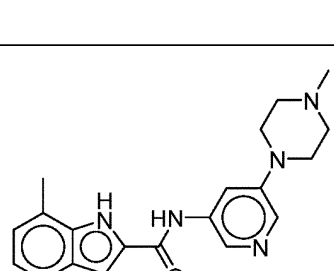
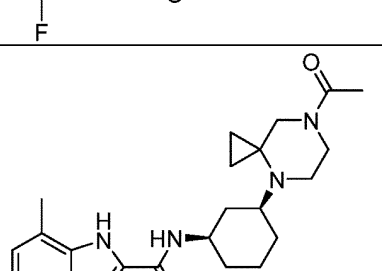
20

30

40

50

【表 7 0】

406		1020	
407		1021	
408		1022	
409		1023	
410		1024	

【 0 2 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 7 1】

411		1025	
412		1026	
413		1027	
414		1031	
415		1032	

【 0 2 2 8 】

10

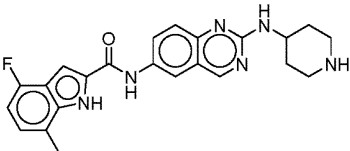
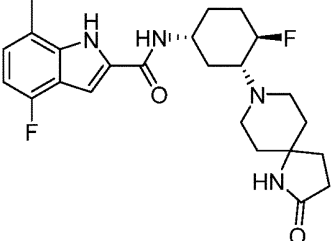
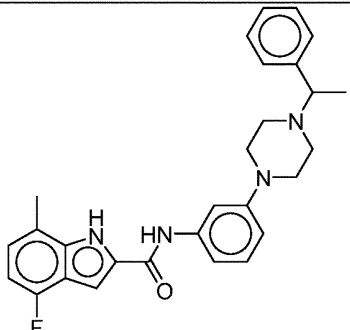
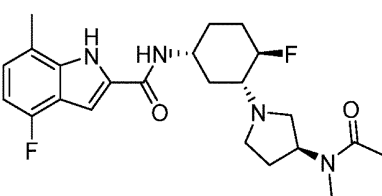
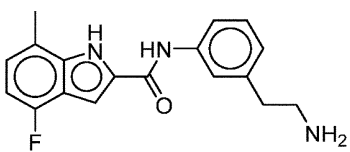
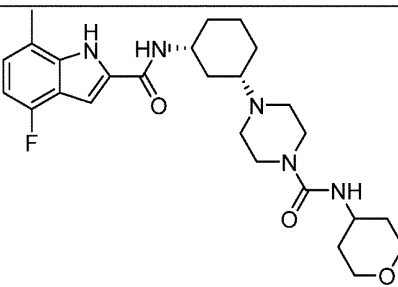
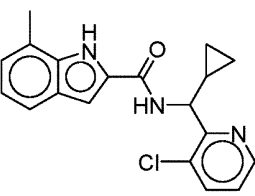
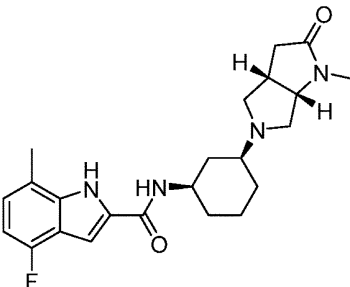
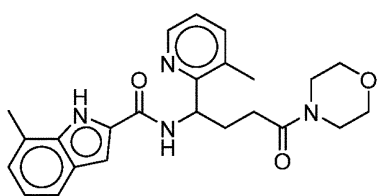
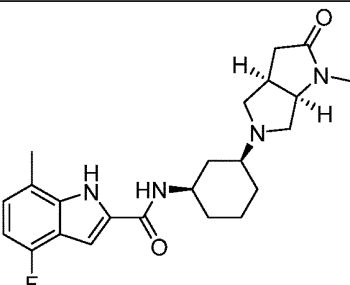
20

30

40

50

【表 7 2】

416		1035	
417		1036	
418		1037	
419		1038	
420		1039	

【 0 2 2 9 】

10

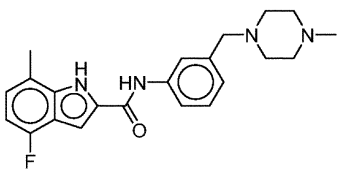
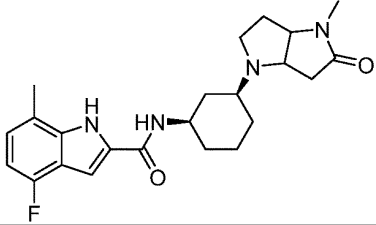
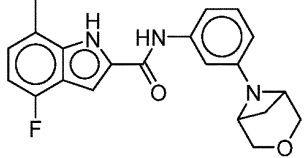
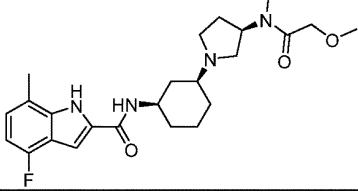
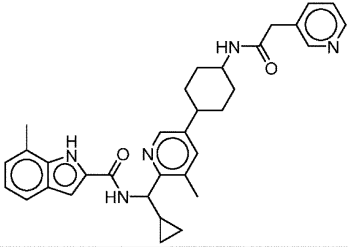
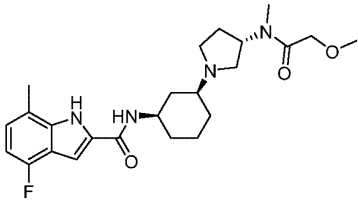
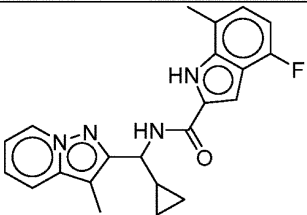
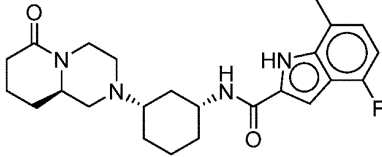
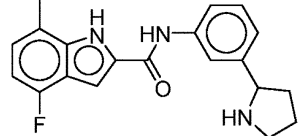
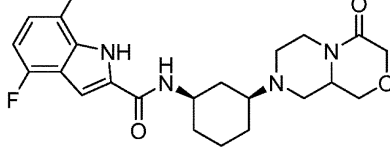
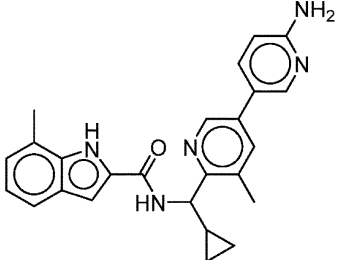
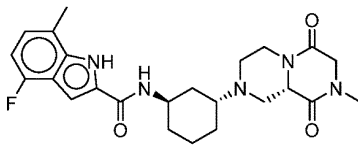
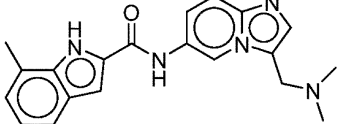
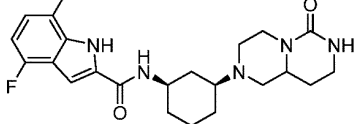
20

30

40

50

【表 7 3】

421		1040	
422		1042	
423		1043	
424		1044	
425		1045	
426		1046	
427		1047	

【 0 2 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

428		1048	
429		1049	
430		1050	
431		1051	
432		1052	
433		1053	

【 0 2 3 1】

10

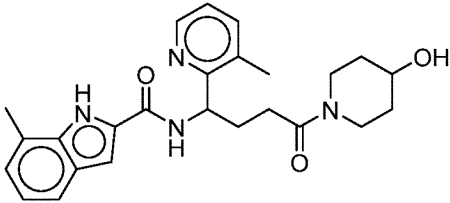
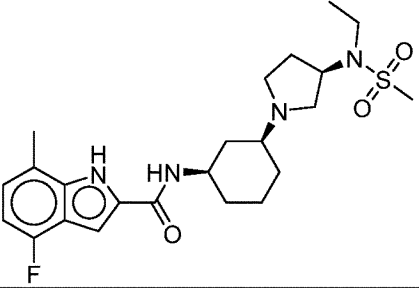
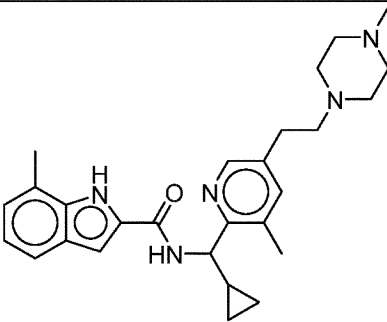
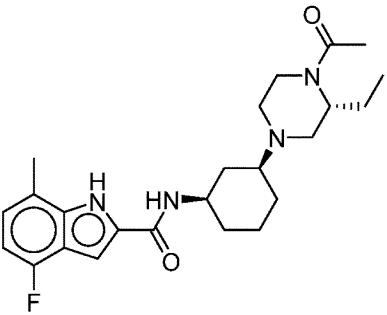
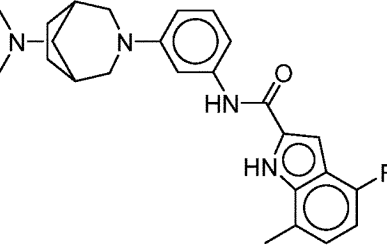
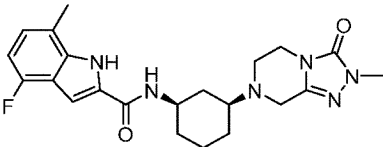
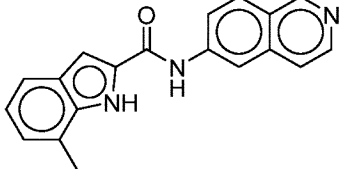
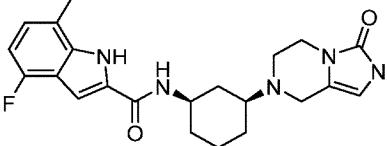
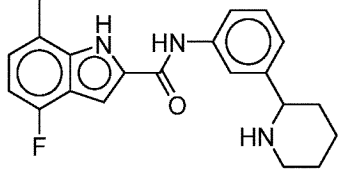
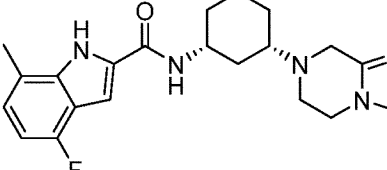
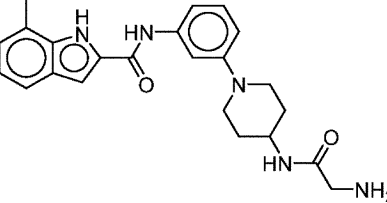
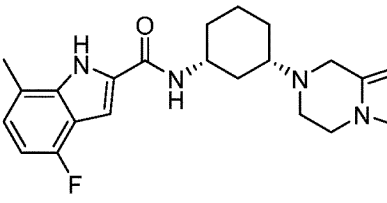
20

30

40

50

【表 7 5】

434		1054	
435		1055	
436		1056	
437		1057	
438		1058	
439		1059	

【 0 2 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 7 6】

440		1060	
441		1061	
442		1062	
443		1063	
444		1064	

【 0 2 3 3 】

10

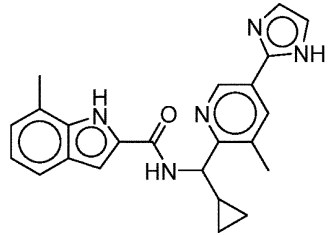
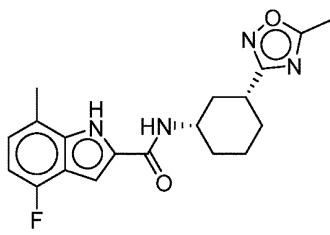
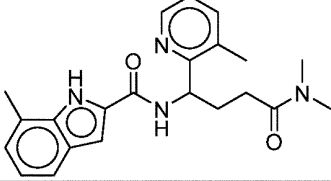
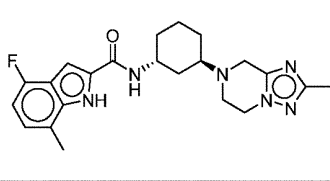
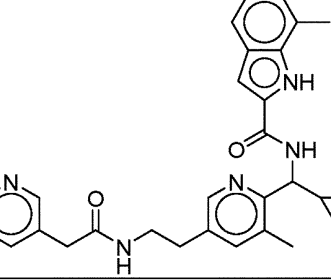
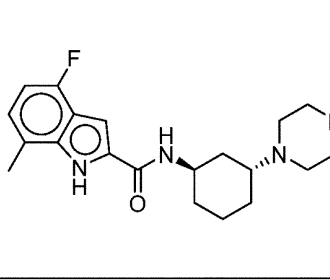
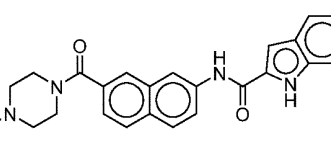
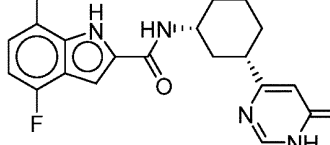
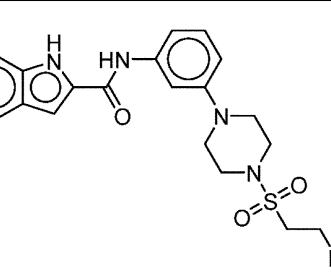
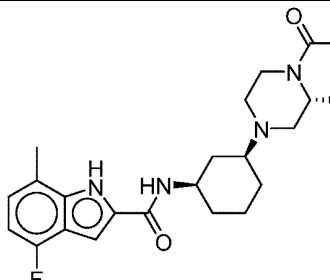
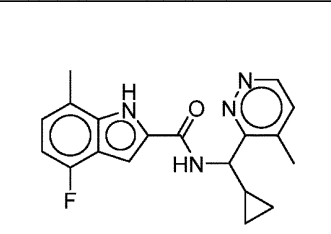
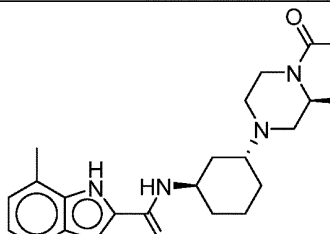
20

30

40

50

【表 7 7】

445		1065	
446		1066	
447		1067	
448		1068	
449		1070	
450		1071	

【 0 2 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 7 8】

451		1072	
452		1074	
453		1076	
454		1077	
455		1078	
456		1079	

【 0 2 3 5 】

10

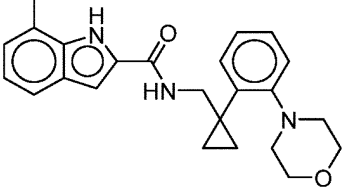
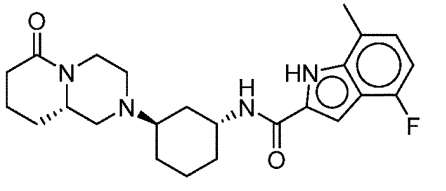
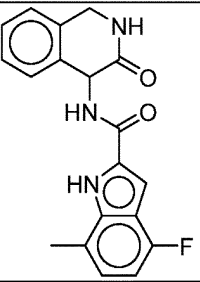
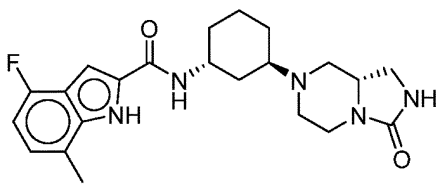
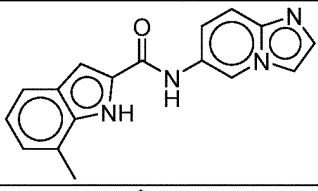
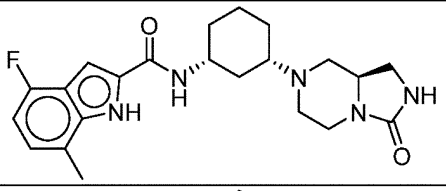
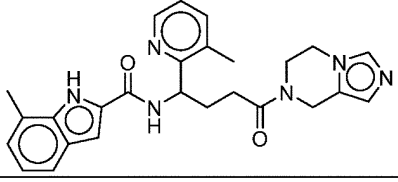
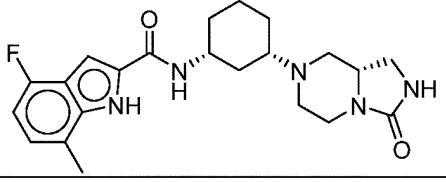
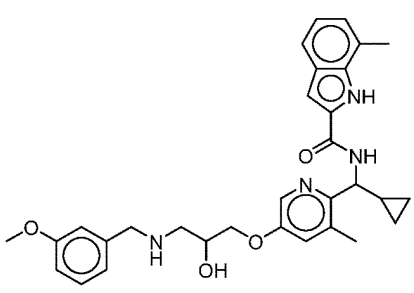
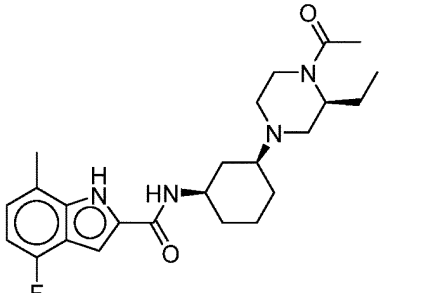
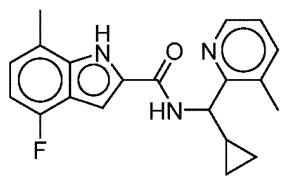
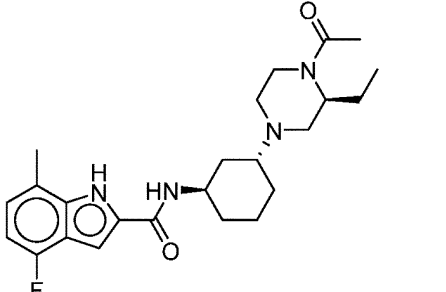
20

30

40

50

【表 7 9】

457		1080	
458		1082	
459		1083	
460		1084	
461		1085	
462		1086	

【 0 2 3 6 】

10

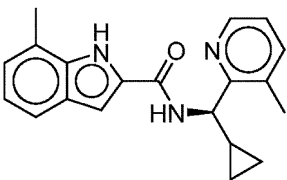
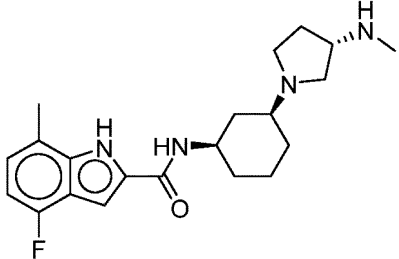
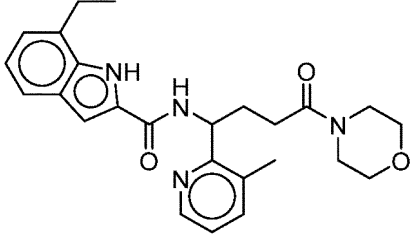
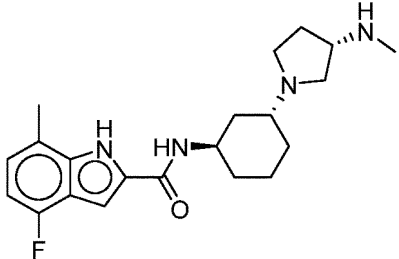
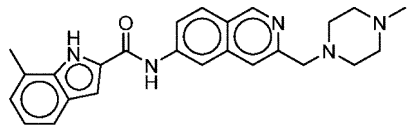
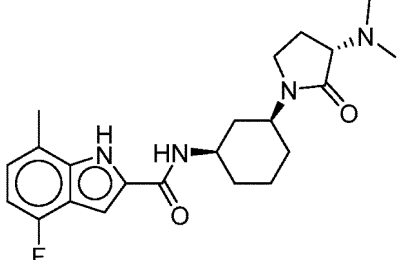
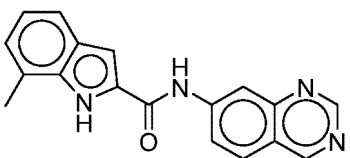
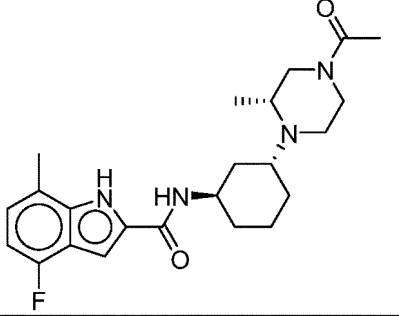
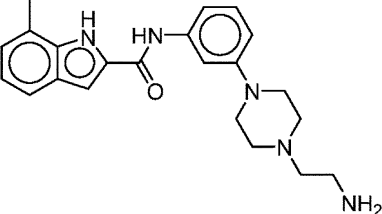
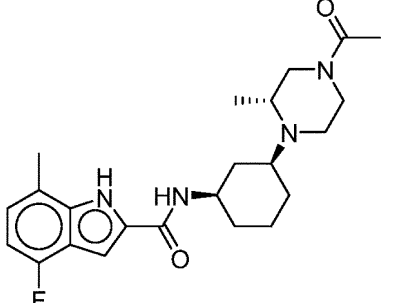
20

30

40

50

【表 80】

463		1087	
464		1088	
465		1090	
466		1091	
467		1092	

【0237】

10

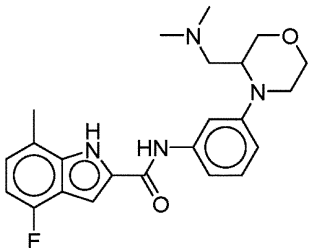
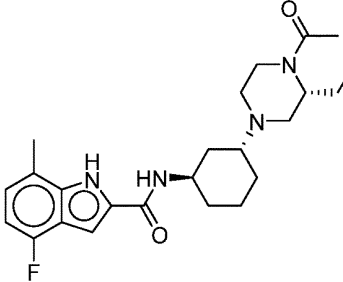
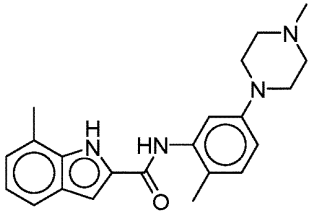
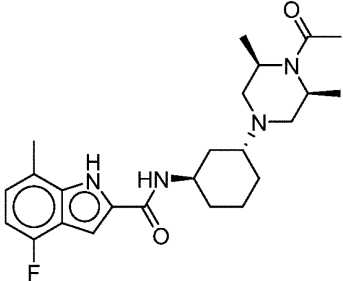
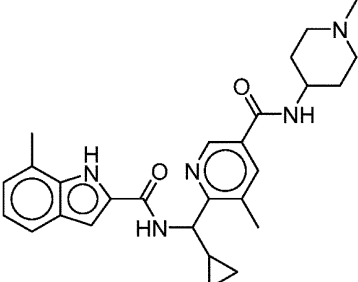
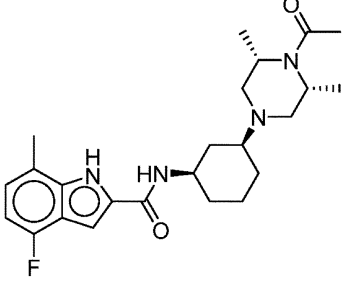
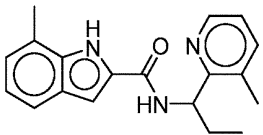
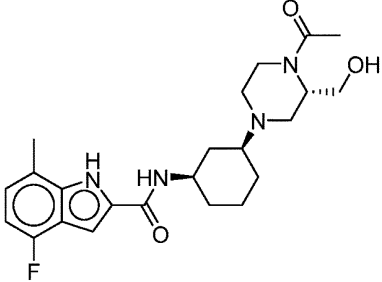
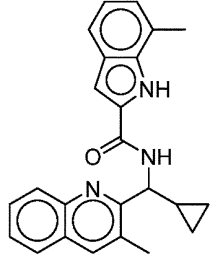
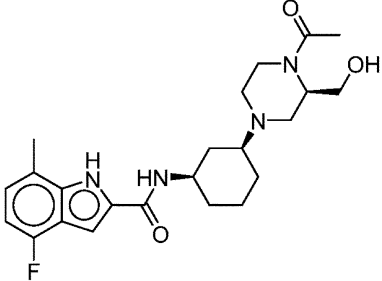
20

30

40

50

【表 8 1】

468		1095	
469		1096	
470		1097	
471		1098	
472		1099	

【 0 2 3 8 】

10

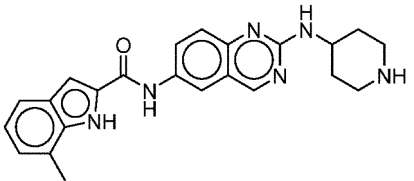
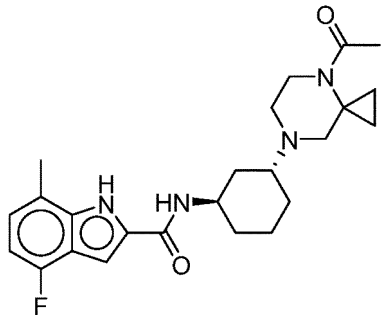
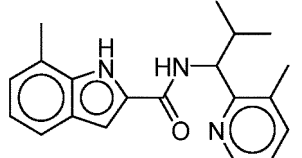
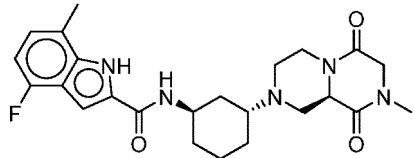
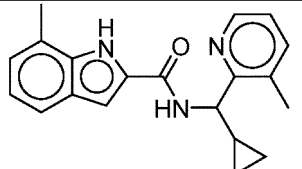
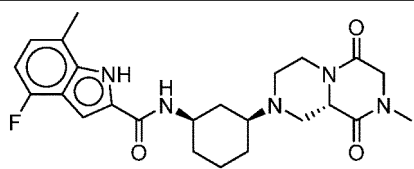
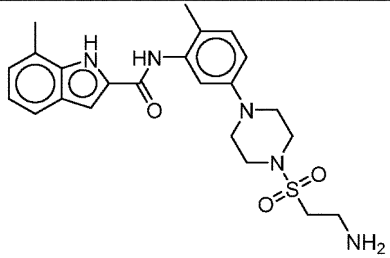
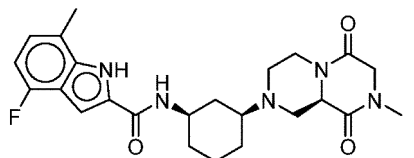
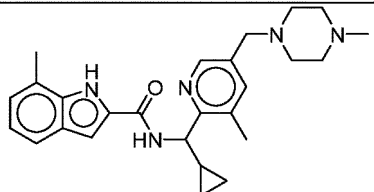
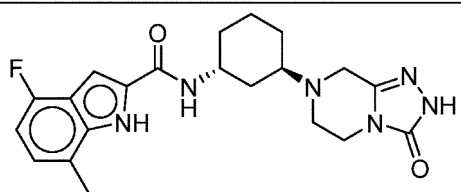
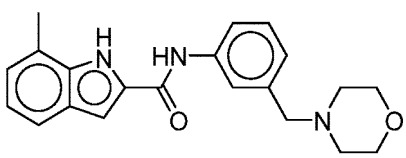
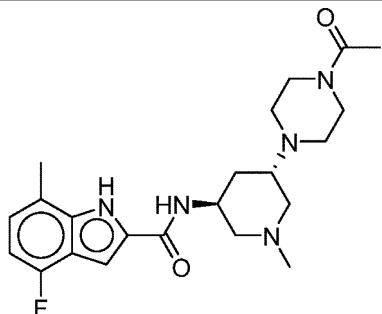
20

30

40

50

【表 8 2】

473		1100	
474		1102	
475		1103	
476		1104	
477		1106	
478		1107	

【 0 2 3 9 】

10

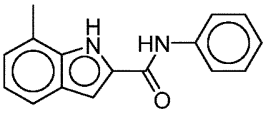
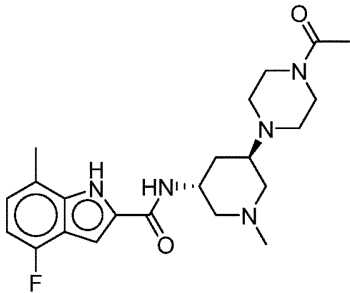
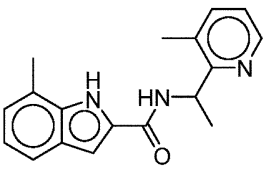
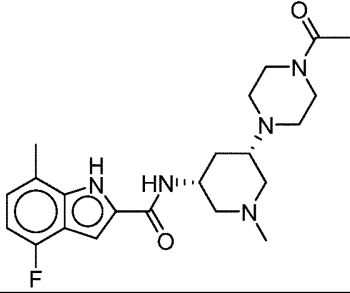
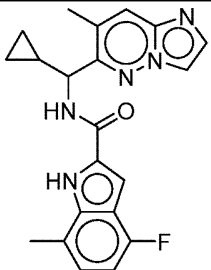
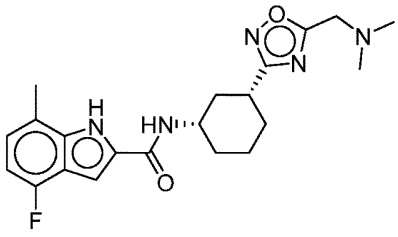
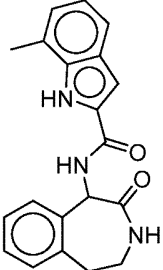
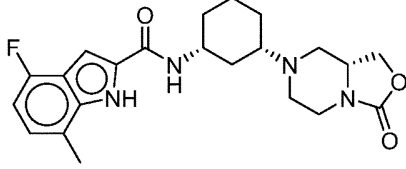
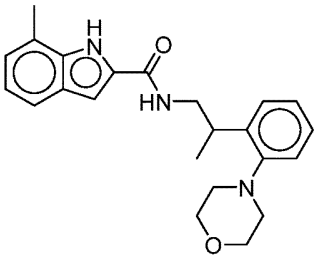
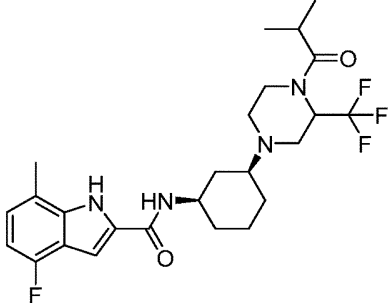
20

30

40

50

【表 8 3】

479		1108	
480		1109	
481		1110	
482		1111	
483		1112	

【 0 2 4 0 】

10

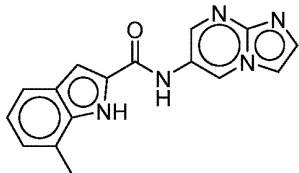
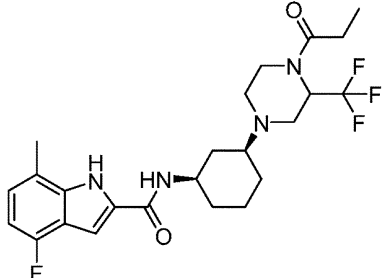
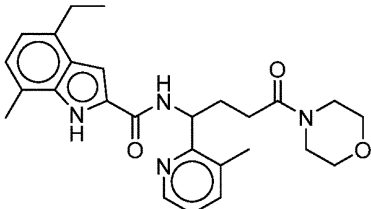
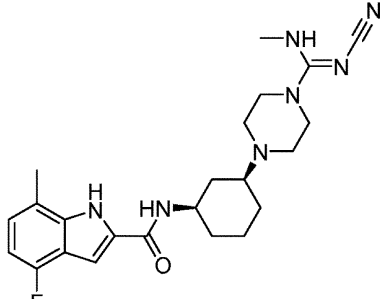
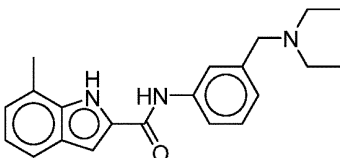
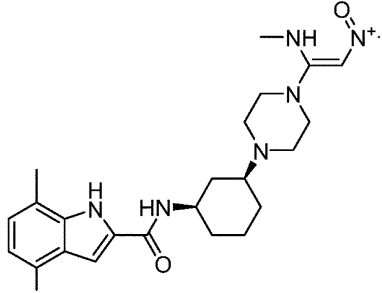
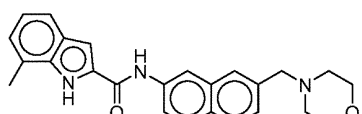
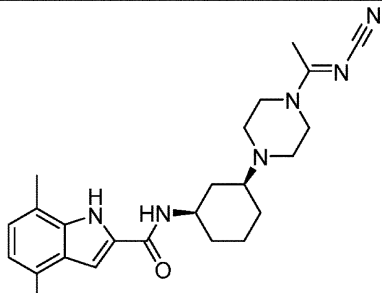
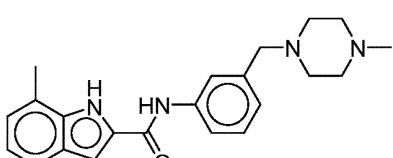
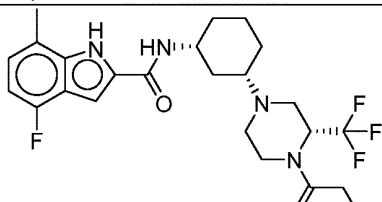
20

30

40

50

【表 8 4】

484		1113	
485		1114	
486		1115	
487		1116	
488		1117	

【 0 2 4 1】

10

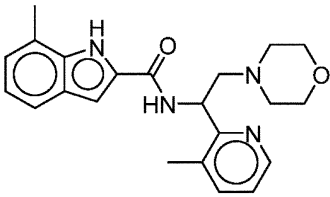
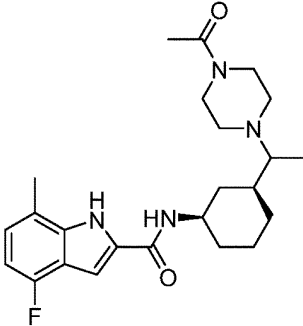
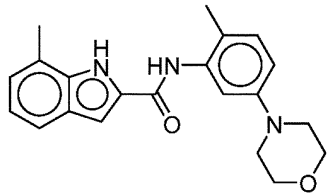
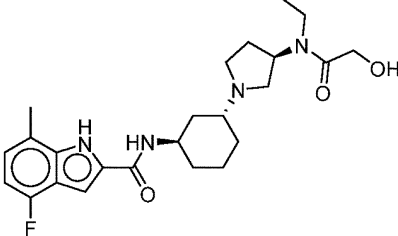
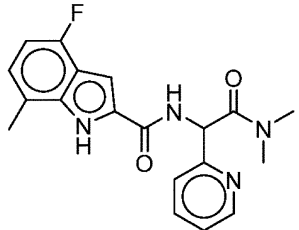
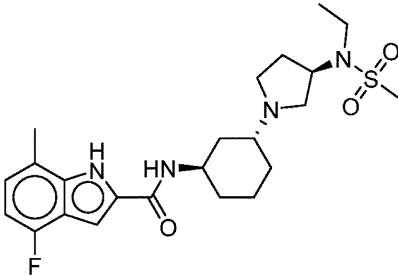
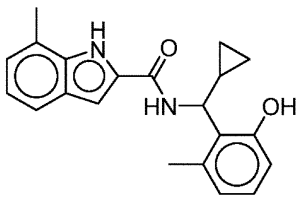
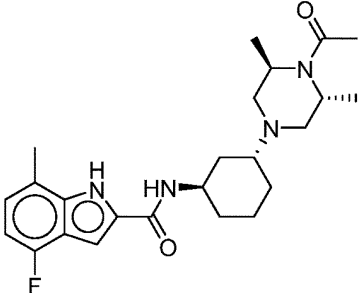
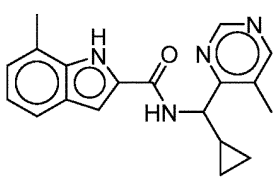
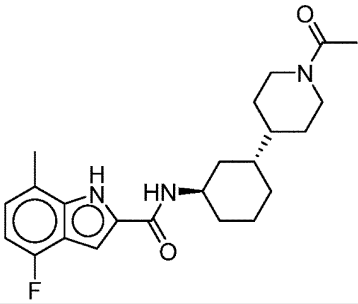
20

30

40

50

【表 8 5】

489		1118	
490		1120	
491		1122	
492		1123	
493		1124	

【 0 2 4 2 】

10

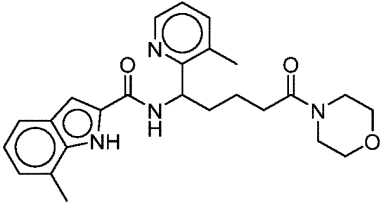
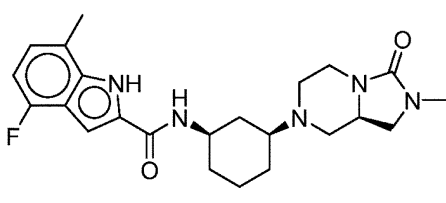
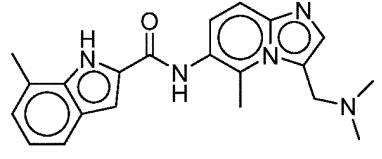
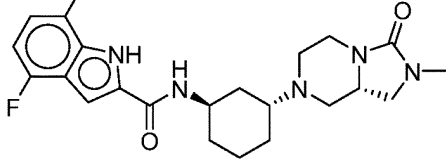
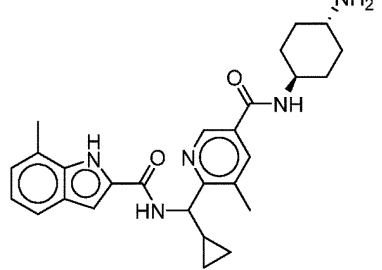
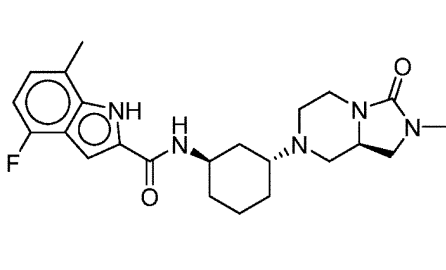
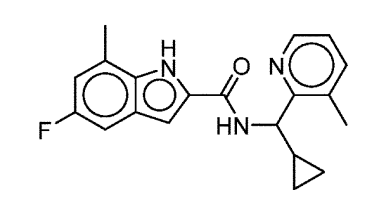
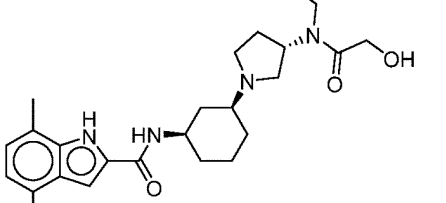
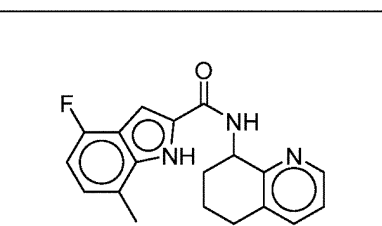
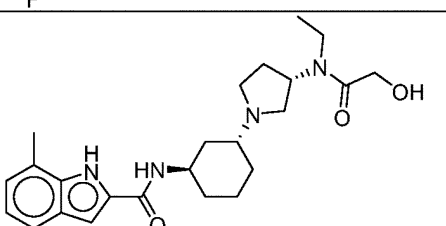
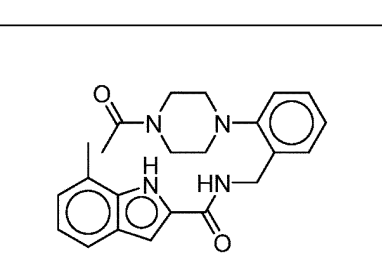
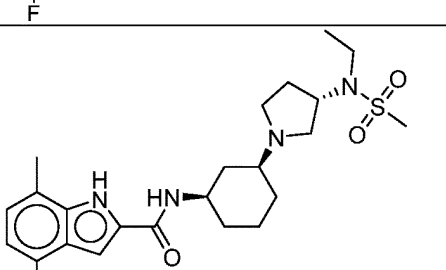
20

30

40

50

【表 8 6】

494		1126	
495		1127	
496		1128	
497		1129	
498		1130	
499		1131	

【 0 2 4 3 】

10

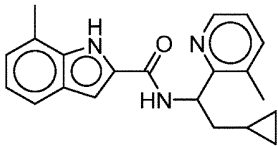
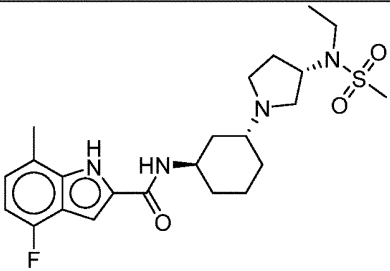
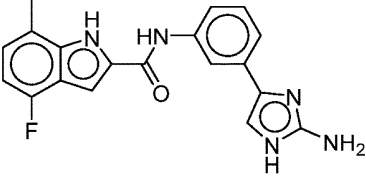
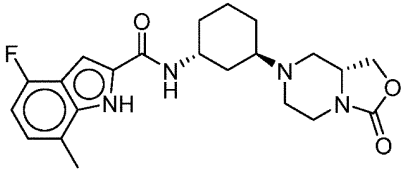
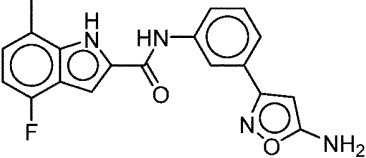
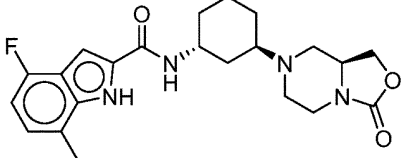
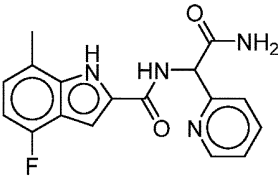
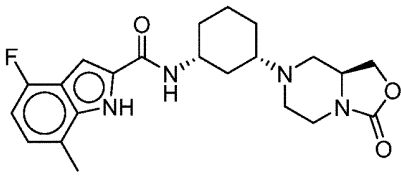
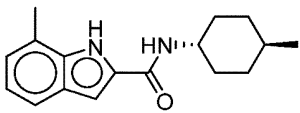
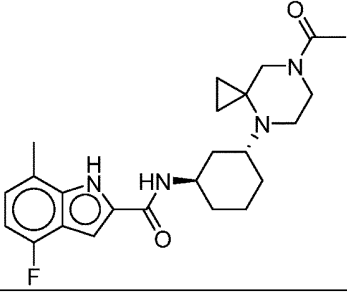
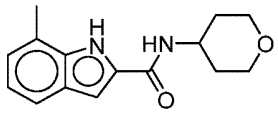
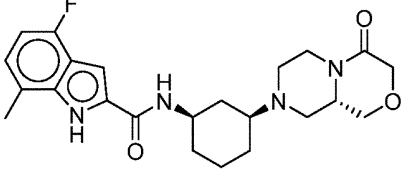
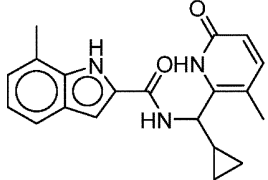
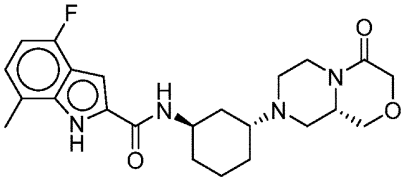
20

30

40

50

【表 8 7】

500		1132	
501		1134	
502		1135	
503		1136	
504		1137	
505		1138	
506		1139	

【 0 2 4 4 】

10

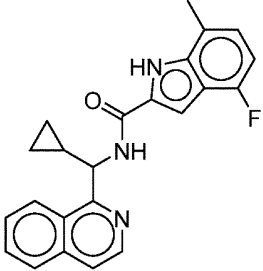
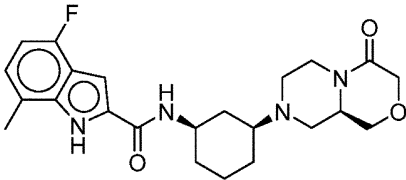
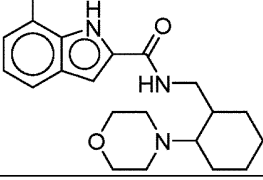
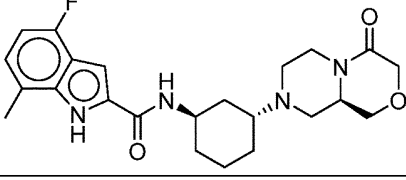
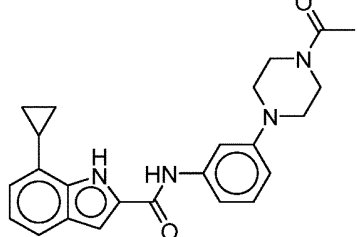
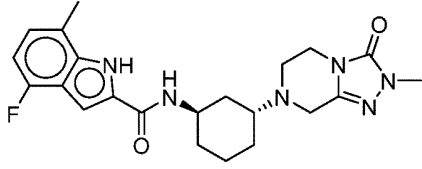
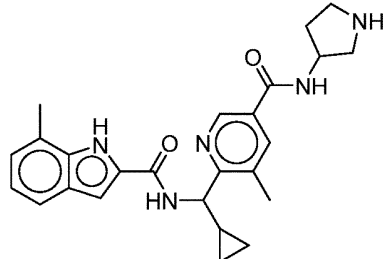
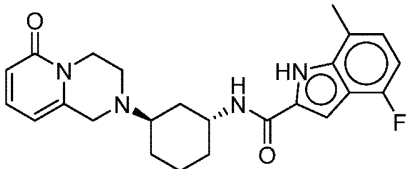
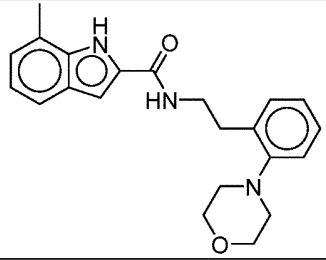
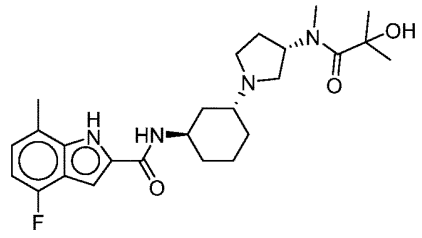
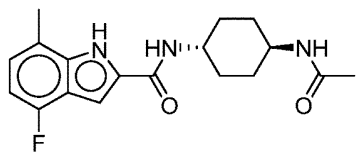
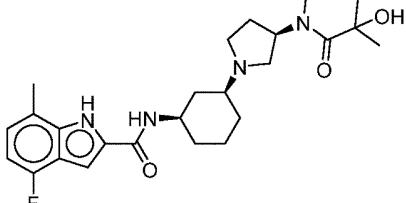
20

30

40

50

【表 8 8】

507		1140	
508		1141	
509		1142	
510		1143	
511		1145	
512		1146	

【 0 2 4 5】

10

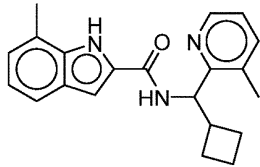
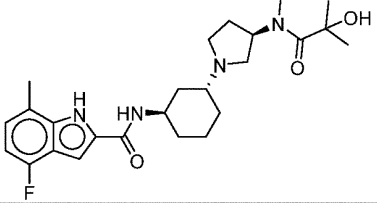
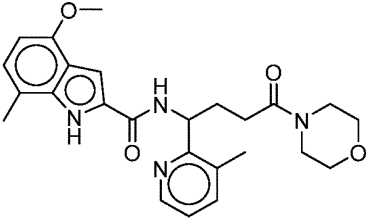
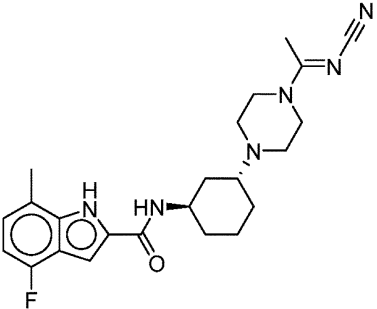
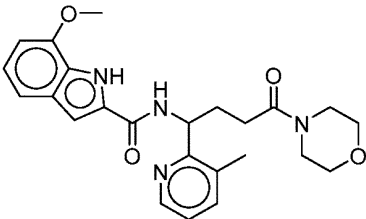
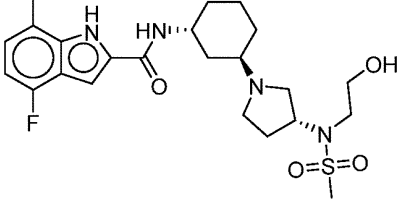
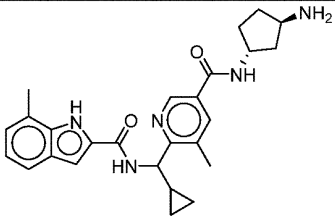
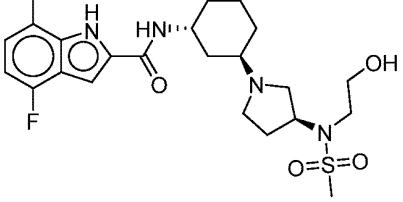
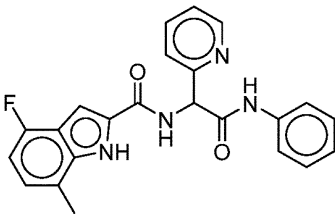
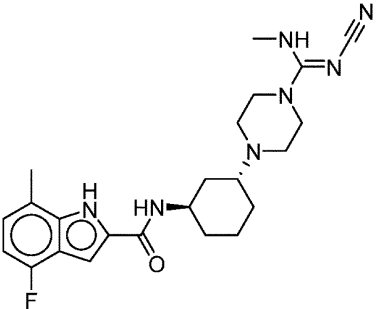
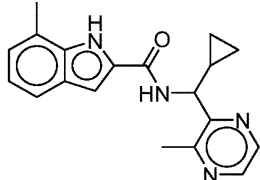
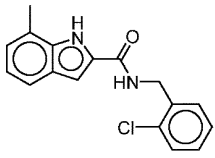
20

30

40

50

【表 8 9】

513		1147	
514		1148	
515		1150	
516		1151	
517		1152	
518		1153	

【 0 2 4 6 】

10

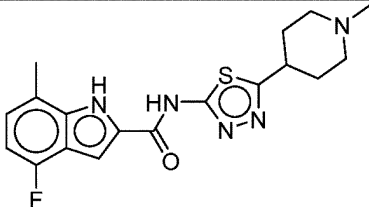
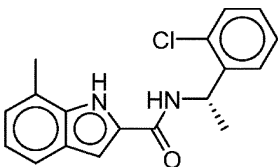
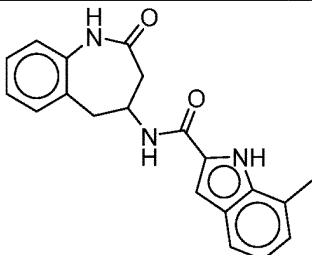
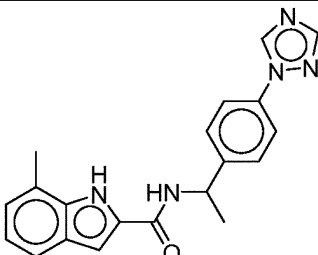
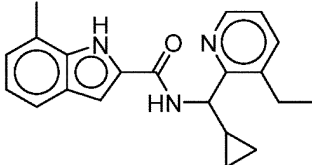
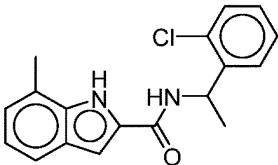
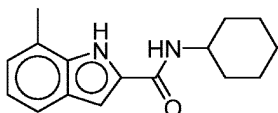
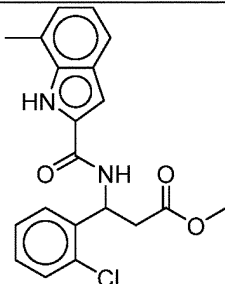
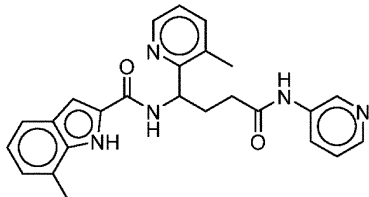
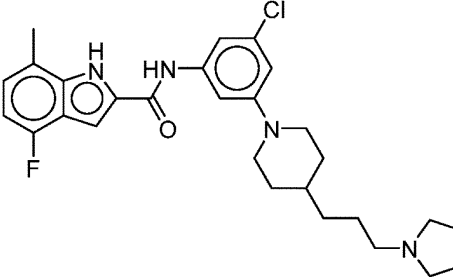
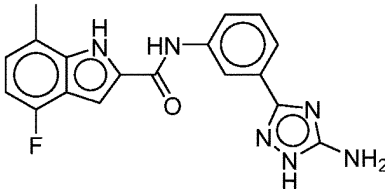
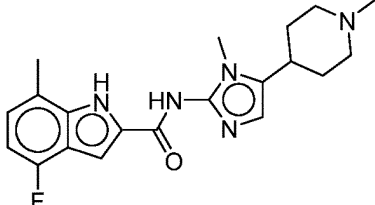
20

30

40

50

【表 90】

519		1154	
520		1155	
521		1156	
522		1157	
523		1158	
524		1159	

10

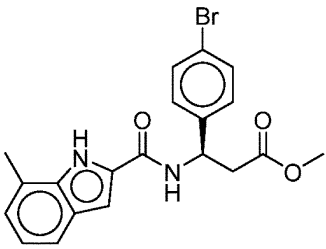
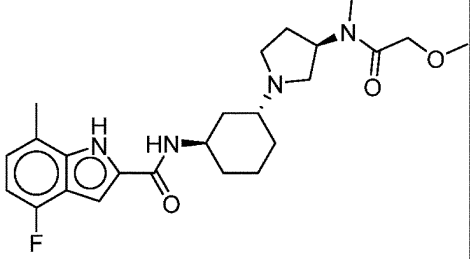
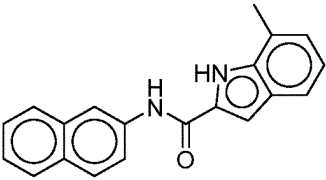
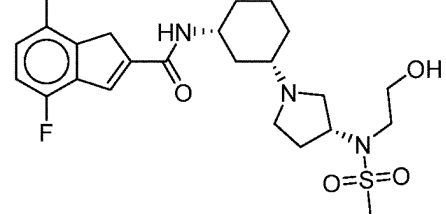
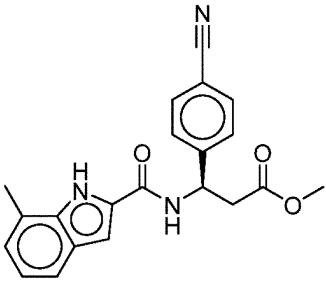
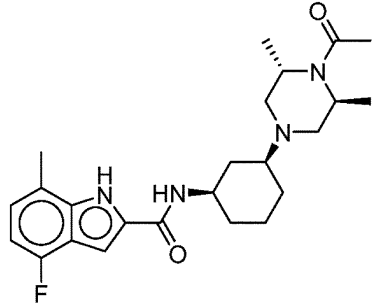
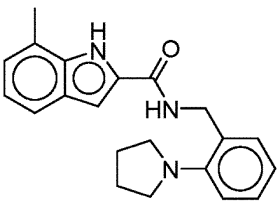
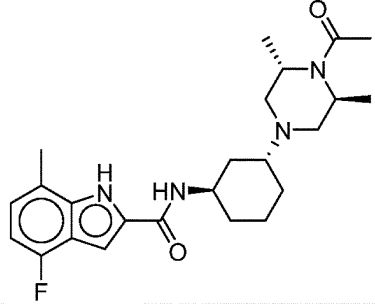
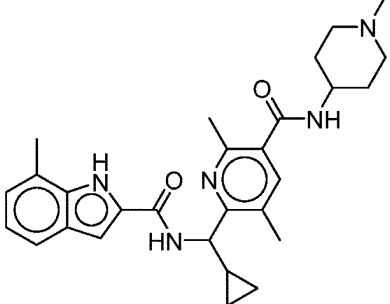
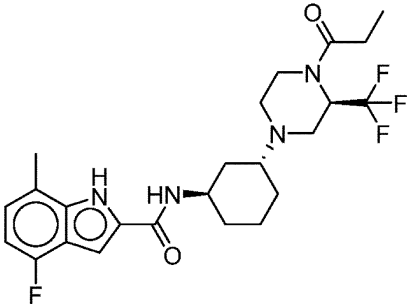
20

30

40

【 0 2 4 7 】

【表 9 1】

525		1160	
526		1161	
527		1162	
528		1163	
529		1164	

【 0 2 4 8 】

10

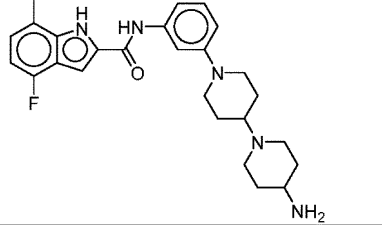
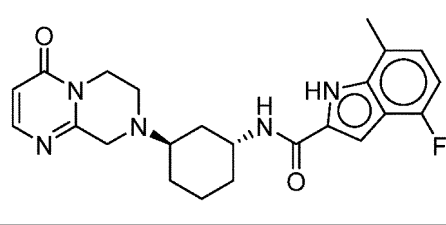
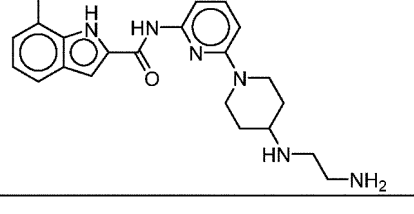
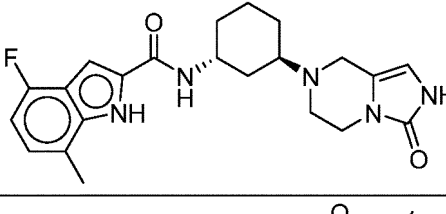
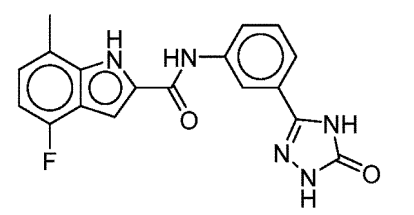
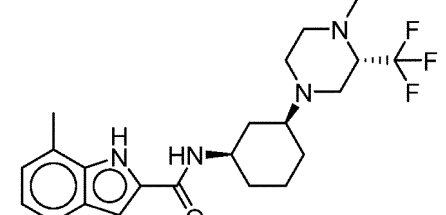
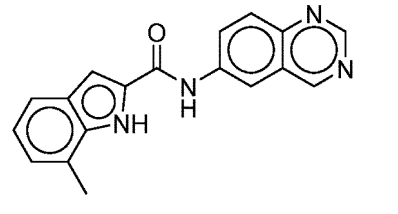
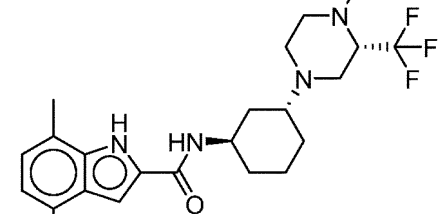
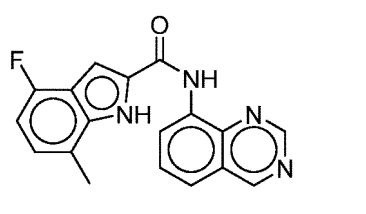
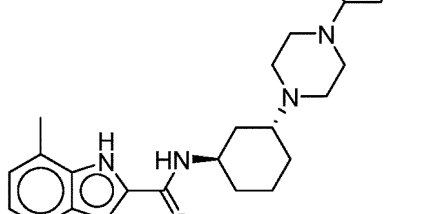
20

30

40

50

【表 9 2】

530		1165	
531		1166	
532		1167	
533		1168	
534		1169	

【 0 2 4 9 】

10

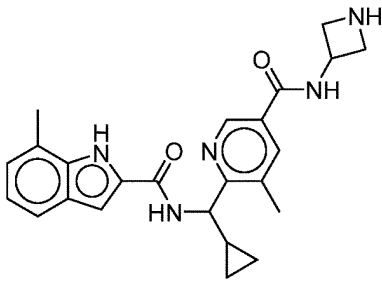
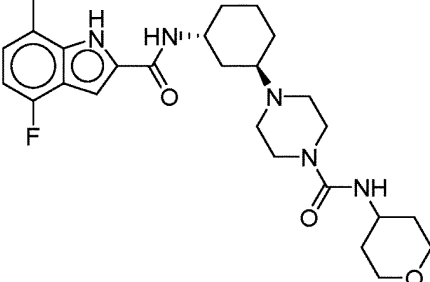
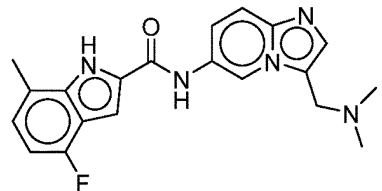
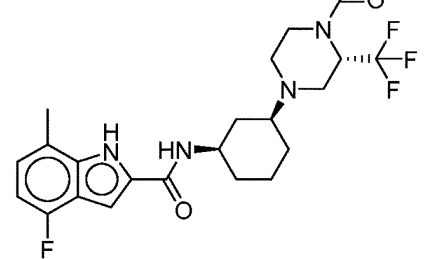
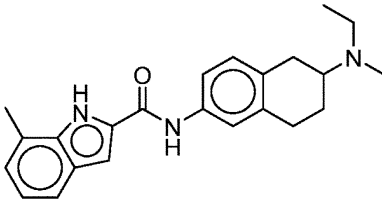
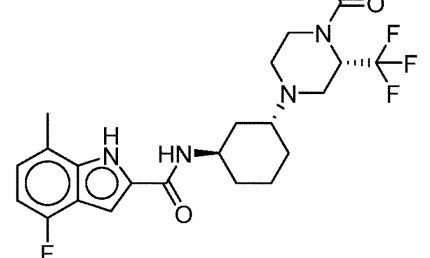
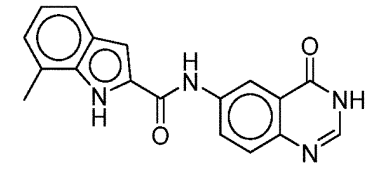
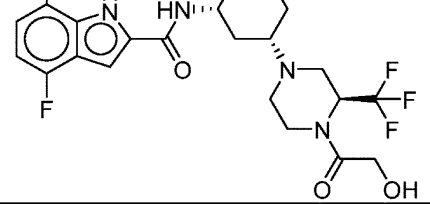
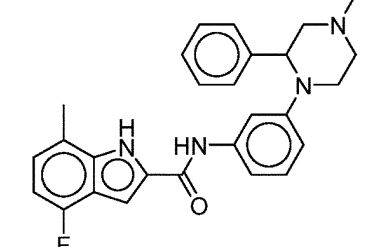
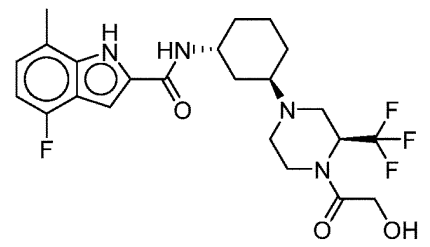
20

30

40

50

【表 9 3】

535		1170	
536		1171	
537		1172	
538		1173	
539		1174	

【 0 2 5 0 】

10

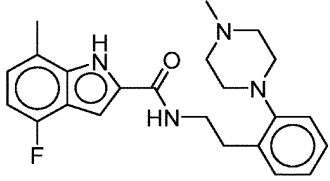
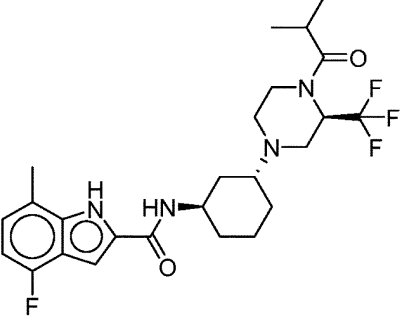
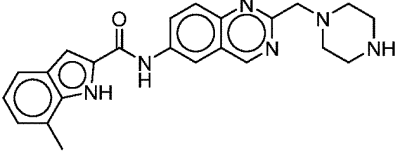
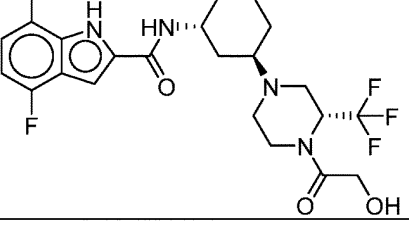
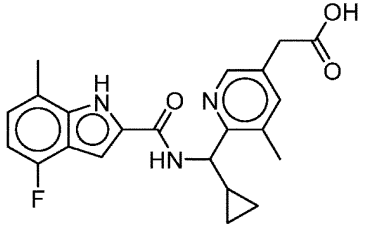
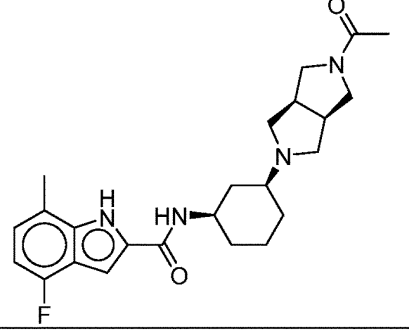
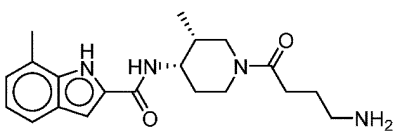
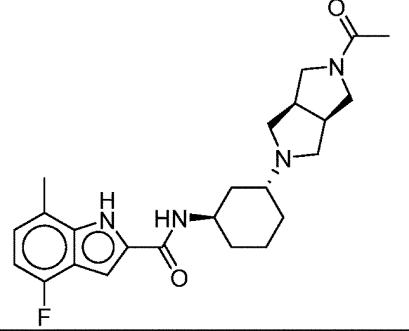
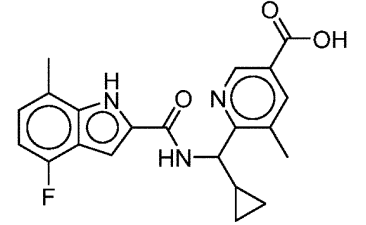
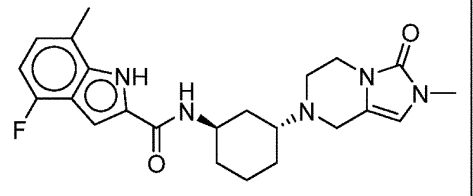
20

30

40

50

【表 9 4】

540		1175	
541		1176	
542		1177	
543		1178	
544		1179	

【 0 2 5 1 】

10

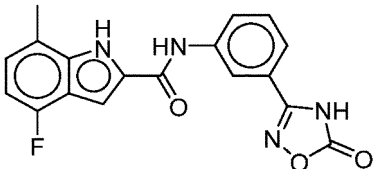
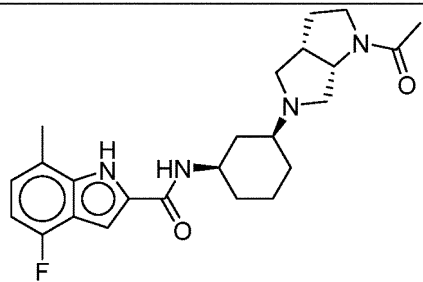
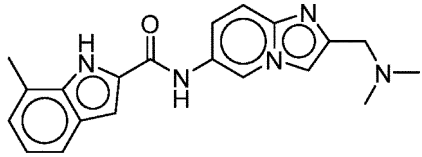
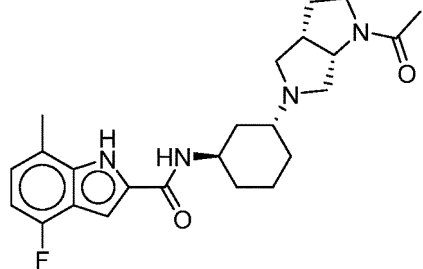
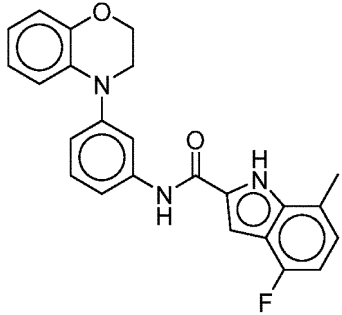
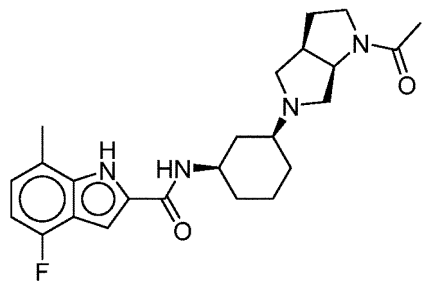
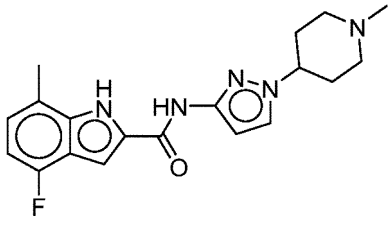
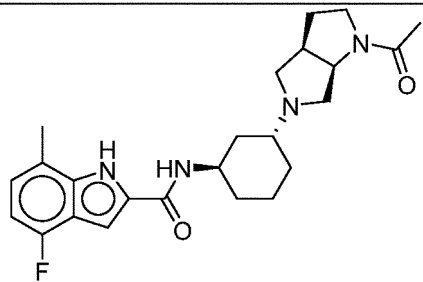
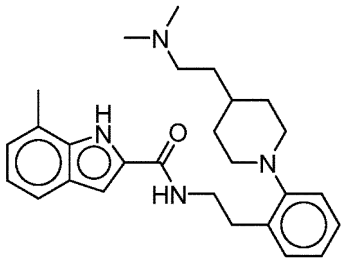
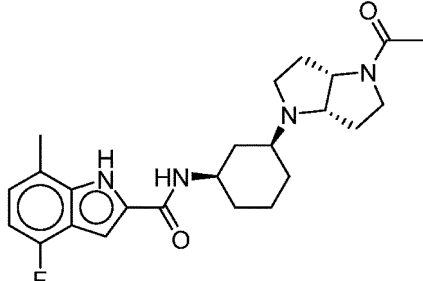
20

30

40

50

【表 9 5】

545		1180	
546		1181	
547		1182	
548		1183	
549		1184	

【 0 2 5 2 】

10

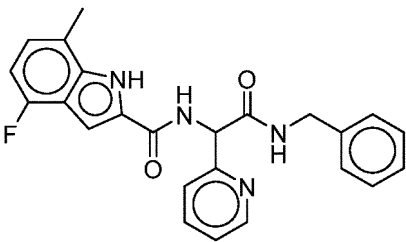
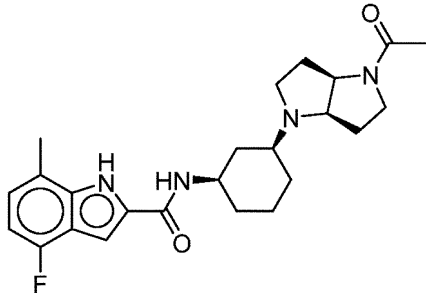
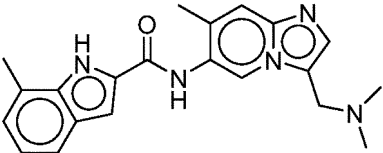
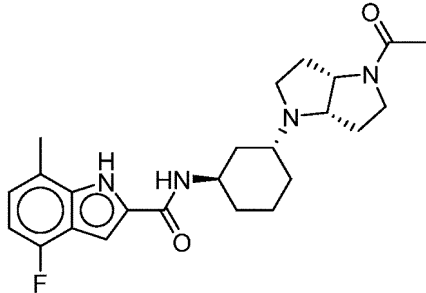
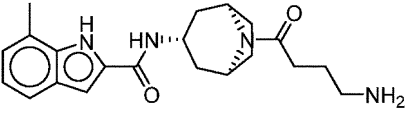
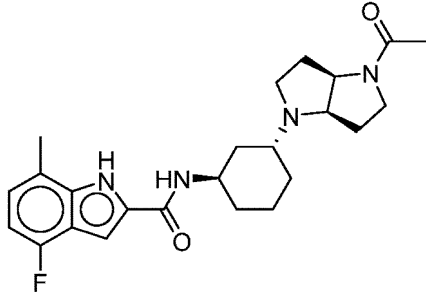
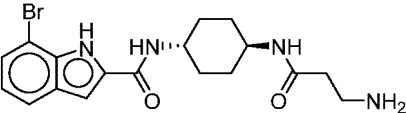
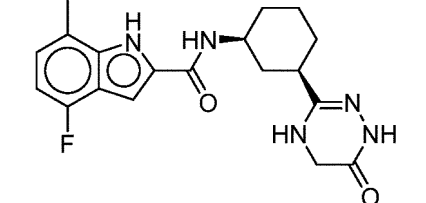
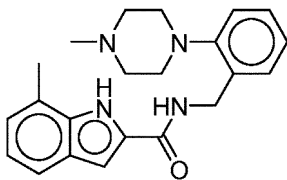
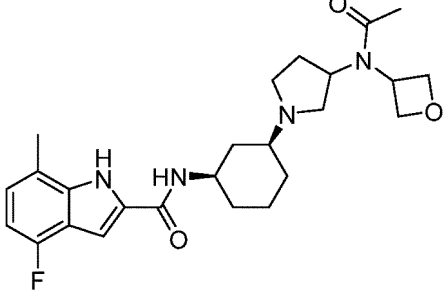
20

30

40

50

【表 9 6】

550		1185	
551		1186	
552		1187	
553		1188	
554		1189	

【 0 2 5 3 】

10

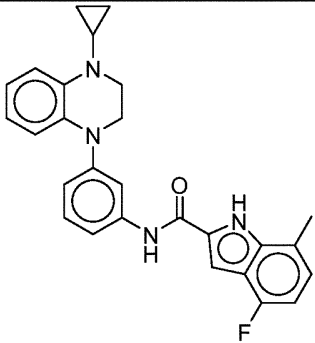
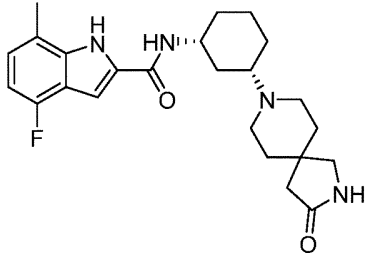
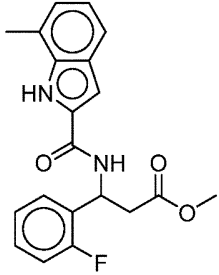
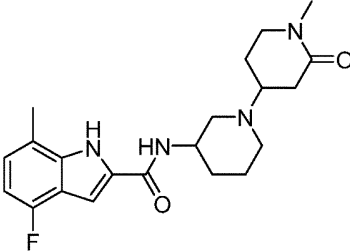
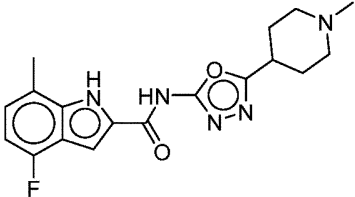
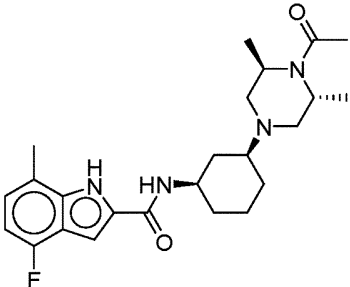
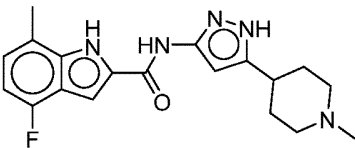
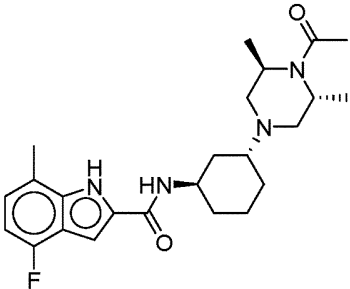
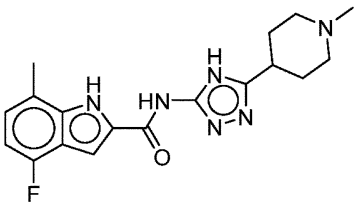
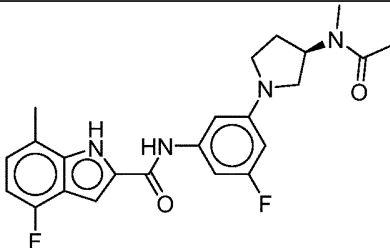
20

30

40

50

【表 9 7】

555		1190	
556		1191	
557		1192	
558		1193	
559		1194	

【 0 2 5 4】

10

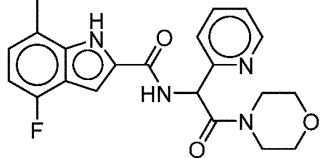
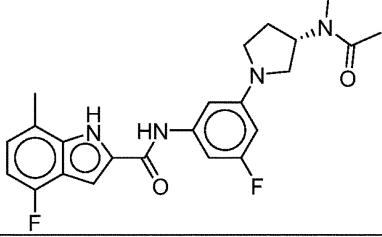
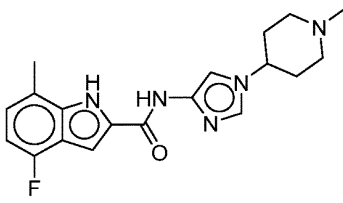
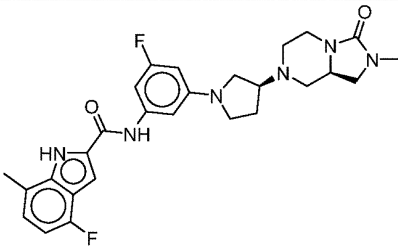
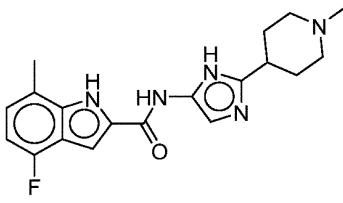
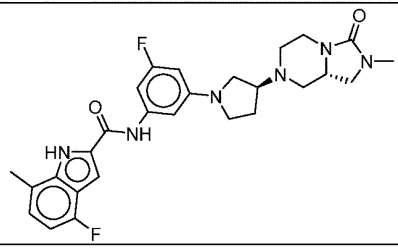
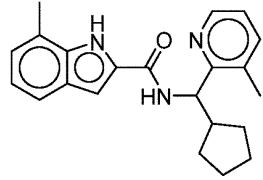
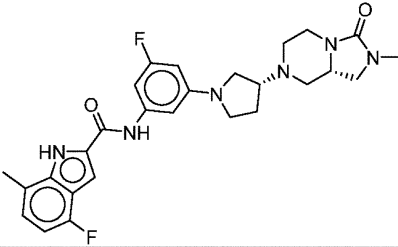
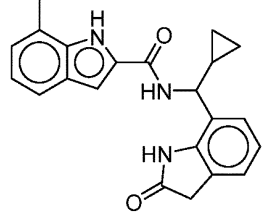
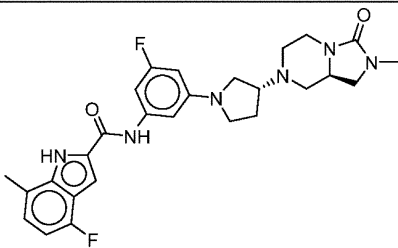
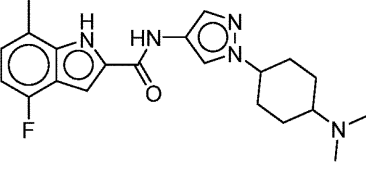
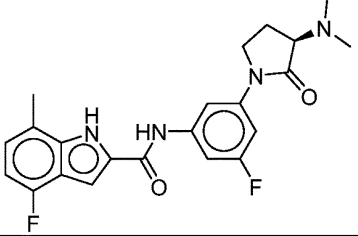
20

30

40

50

【表 9 8】

560		1195	
561		1196	
562		1197	
563		1198	
564		1199	
565		1200	

【 0 2 5 5 】

10

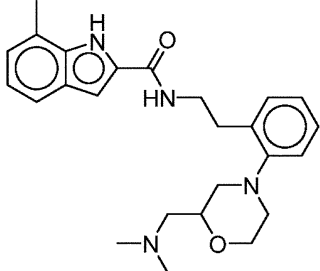
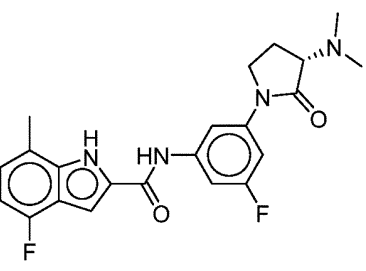
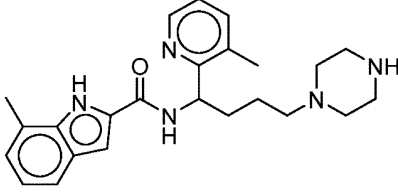
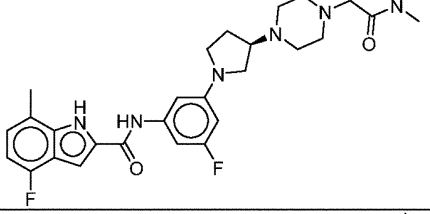
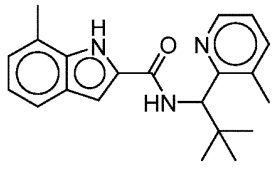
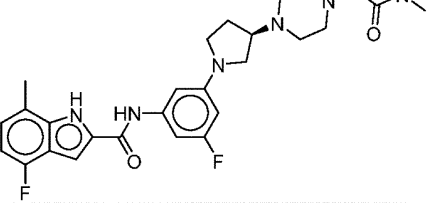
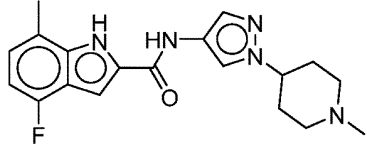
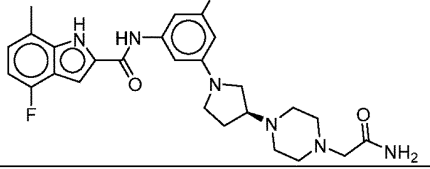
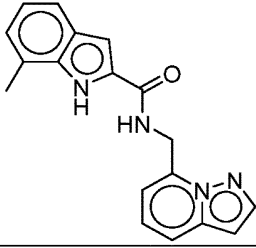
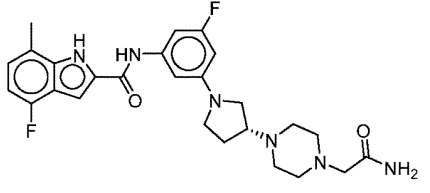
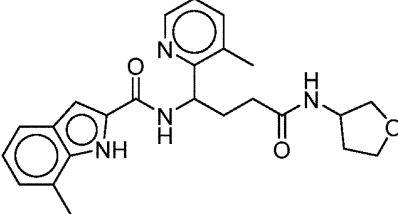
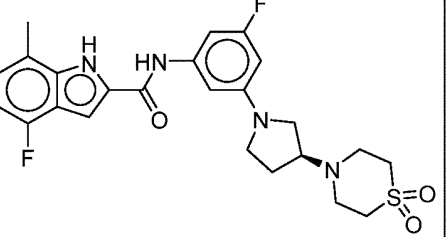
20

30

40

50

【表 9 9】

566		1201	
567		1202	
568		1203	
569		1204	
570		1205	
571		1206	

【 0 2 5 6 】

10

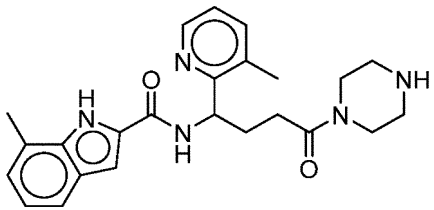
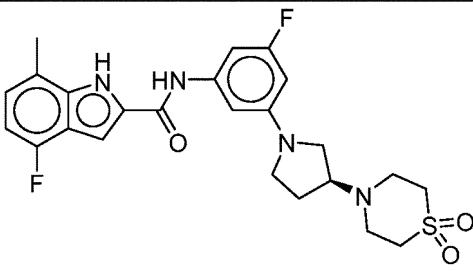
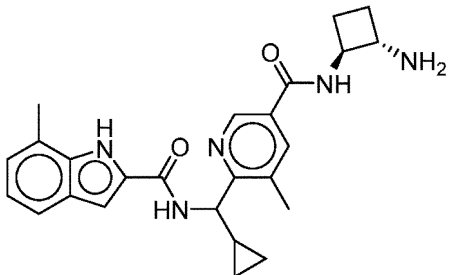
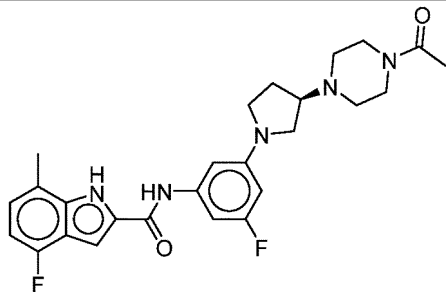
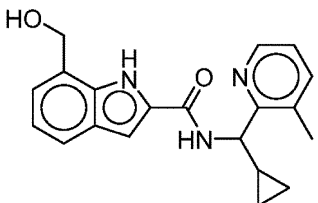
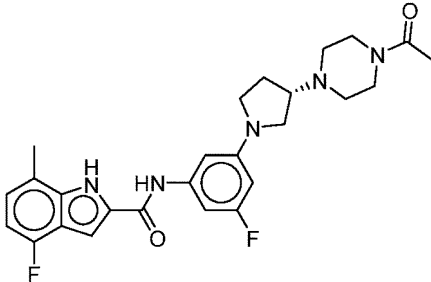
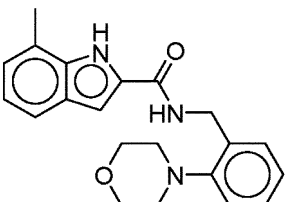
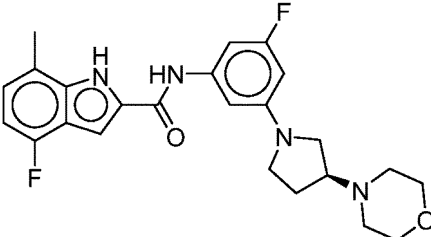
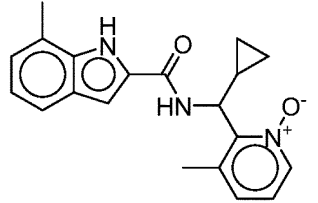
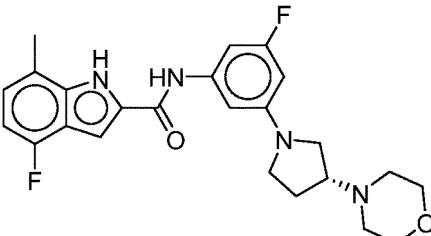
20

30

40

50

【表 100】

572		1207	
573		1208	
574		1209	
575		1210	
576		1211	

【0257】

10

20

30

40

50

【表 1 0 2】

582		1217	
583		1218	
584		1219	
585		1220	
586		1221	
587		1222	

【 0 2 5 9】

10

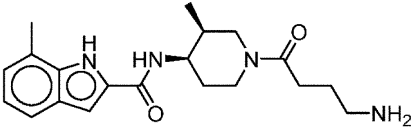
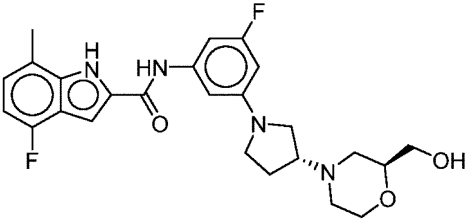
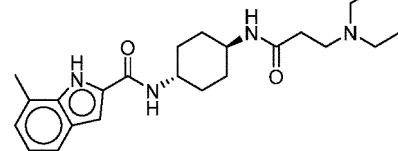
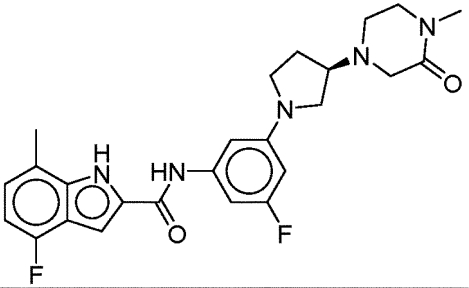
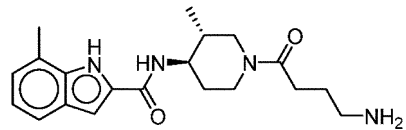
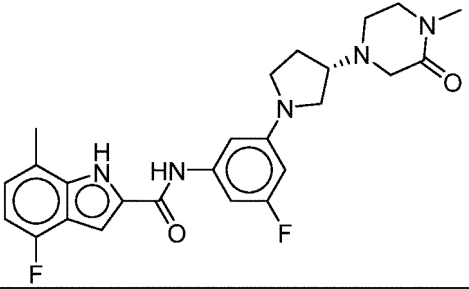
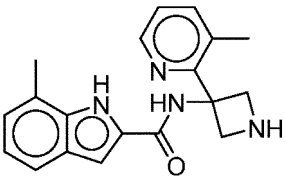
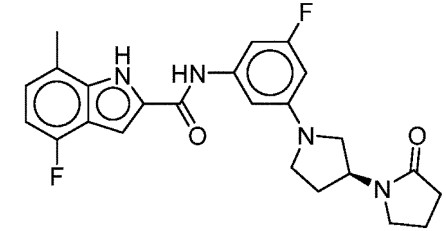
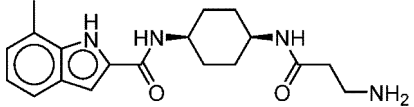
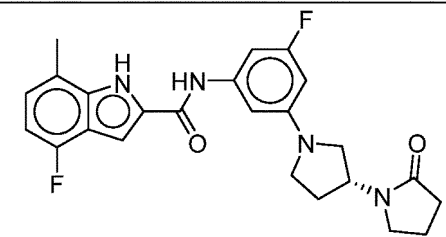
20

30

40

50

【表 1 0 3】

588		1223	
589		1224	
590		1225	
591		1226	
592		1227	

【 0 2 6 0】

【表 1 0 4】

表1B

化合物 番号	質量	質量 イオン種	SETD2 (1434- 1711)	SETD2 A549	SMYD2	SMYD3
1	427	M+1	0.007	0.03	>200	>200
2	531	M+23	0.005	0.03	134	>200
3	413	M+1	0.004	0.03	>200	>200
4	525	M+1	0.006	0.03	>200	>200

【 0 2 6 1】

【表 1 0 5】

5	489	M+23	0.008	0.04	182	189
6	519	M+23	0.006	0.04	>200	>200
7	413	M+1	0.01	0.04	>200	>200
8	416	M+1	0.009	0.04		
9	482	M+1	0.008	0.04	154	>200
10	425	M+1	0.01	0.04	>200	>200
11	441	M+1	0.006	0.04	>200	>200
12	443	M+1	0.01	0.05	>200	>200
13	439	M+1	0.01	0.05	>200	>200
14	439	M+1	0.007	0.05	172	>200
15	401	M+1	0.02	0.05	>200	>200
16	471	M+1	0.01	0.05	>200	>200
17	490	M+23	0.009	0.05	>200	>200
18	439	M+1	0.008	0.06	>200	33.9
19	453	M+1	0.01	0.06	>200	>200
20	399	M+1	0.009	0.06	59.3	57.4
21	434	M+23	0.01	0.06		
22	457	M+1	0.01	0.06	192	>200
23	437	M+1	0.01	0.06	>200	>200
24	416	M+1	0.02	0.06		
25	442	M+1	0.01	0.07		
26	424	M+1	0.01	0.07		
27	407	M+1	0.02	0.07	>200	>200
28	461	M+1	0.01	0.07		
29	477	M+1	0.02	0.07		
30	489	M+23	0.008	0.07	>200	>200
31	429	M+1	0.01	0.08	>200	>200
32	409	M+1	0.02	0.08		
34	395	M+1	0.02	0.08	190	>200
35	454	M+1	0.006	0.08	131	>200
36	409	M+1	0.03	0.09		
37	406	M+1	0.02	0.09		
38	431	M+23	0.01	0.09		
39	525	M+1	0.004	0.09	65.6	59.9
40	475	M+1	0.04	0.1		
41	457	M+1	0.03	0.1		
42	423	M+1	0.02	0.1		
43	492	M+23	0.007	0.1		
44	447	M+23	0.04	0.1		
45	394	M+1	0.03	0.1		
46	415	M+1	0.03	0.1		
47	431	M+1	0.01	0.1		
48	402	M+1	0.02	0.1		
49	458	M+1	0.03	0.1		
50	398	M+1	0.06	0.1		
51	406	M+1	0.02	0.1		
52	435	M+23	0.07	0.1		

【 0 2 6 2】

10

20

30

40

50

【表 1 0 6】

53	399	M+1	0.005	0.1		
54	422	M+1	0.03	0.1		
55	424	M+1	0.05	0.1		
56	398	M+1	0.03	0.1		
57	393	M+1	0.03	0.1		
58	403	M+23	0.04	0.1		
59	381	M+1	0.01	0.1	68.7	12.4
60	337	M+1	0.03	0.1	>200	61.4
61	397	M+1	0.01	0.1		
62	456	M+1	0.009	0.1		
63	399	M+1	0.02	0.1		
64	347	M+1	0.06	0.1	43.5	17.4
65	367	M+1	0.02	0.1		
66	354	M+1	0.03	0.2		
68	394	M+1	0.006	0.2		
69	412	M+1	0.003	0.2		
70	470	M+1	0.009	0.2		
71	423	M+1	0.04	0.2		
72	411	M+1	0.03	0.2		
73	380	M+1	0.04	0.2		
74	423	M+1	0.03	0.2		
75	439	M+1	0.06	0.2		
76	437	M+1	0.03	0.2		
77	485	M+23	0.06	0.2		
78	423	M+1	0.04	0.2		
79	435	M+23	0.07	0.2		
80	413	M+1	0.003	0.2		
81	397	M+1	0.03	0.2		
82	338	M+1	0.04	0.2		
83	465	M+1	0.02	0.2		
84	459	M+1	0.04	0.2		
85	392	M+1	0.04	0.2		
86	407	M+1	0.005	0.2		
87	382	M+1	0.1	0.2		
88	395	M+1	0.05	0.2		
89	453	M+1	0.03	0.2		
90	406	M+1	0.03	0.2		
91	401	M+1	0.01	0.2	137	>200
92	413	M+1	0.03	0.2		
93	443	M+23	0.06	0.2		
94	381	M+1	0.02	0.2		
95	423	M+1	0.02	0.2		
96	424	M+1	0.04	0.2		
97	445	M+23	0.04	0.2		
98	407	M+1	0.009	0.2		
99	409	M+1	0.03	0.2	87.7	11
100	407	M+1	0.03	0.2		

10

20

30

40

【 0 2 6 3】

50

【表 1 0 7】

101	353	M+1	0.05	0.2		
102	381	M+1	0.02	0.2		
103	412	M+1	0.03	0.2		
104	467	M+1	0.03	0.2		
105	411	M+1	0.008	0.2		
106	428	M+1	0.003	0.2		
107	383	M+1	0.04	0.2		
108	336	M+1	0.06	0.2		
109	451	M+1	0.01	0.2		
110	475	M+1	0.1	0.2		
111	409	M+1	0.008	0.2		
112	451	M+1	0.03	0.2		
113	395	M+1	0.02	0.2	36.6	39.1
114	424	M+1	0.06	0.2		
115	384	M+1	0.05	0.2		
116	346	M+1	0.04	0.2		
117	409	M+1	0.02	0.2		
118	352	M+1	0.05	0.2		
119	377	M+1	0.03	0.2		
120	415	M+1	0.006	0.3		
121	433	M+23	0.05	0.3		
122	411	M+1	0.01	0.3		
123	394	M+1	0.05	0.3		
124	393	M+1	0.007	0.3		
125	388	M+1	0.08	0.3		
126	368	M+1	0.05	0.3		
127	487	M+23	0.04	0.3		
128	367	M+1	0.01	0.3		
129	368	M+1	0.06	0.3		
130	413	M+1	0.04	0.3		
131	353	M+1	0.1	0.3		
132	410	M+1	0.05	0.3		
133	398	M+1	0.1	0.3		
134	320	M+1	0.06	0.3	45.3	76
135	379	M+1	0.02	0.3		
136	474	M+23	0.4	0.3		
137	346	M+1	0.05	0.3		
138	478	M+1	0.01	0.3		
139	432	M+23	0.05	0.3		
140	441	M+1	0.01	0.3		
141	432	M+1	0.04	0.3		
142	471	M+1	0.04	0.3		
143	394	M+1	0.06	0.3		
144	381	M+1	0.02	0.3		
145	381	M+1	0.03	0.3		
146	423	M+1	0.2	0.3		
147	367	M+1	0.03	0.3		

10

20

30

40

【 0 2 6 4】

50

【表 1 0 8】

148	433	M+23	0.02	0.3		
149	447	M+23	0.07	0.3		
150	431	M+23	0.02	0.3	42.8	9.71
151	349	M+1	0.08	0.3		
152	450	M+1	0.01	0.3		
153	457	M+1	0.05	0.3		
154	397	M+1	0.03	0.3		
155	437	M+1	0.05	0.3		
156	425	M+1	0.03	0.3		
157	444	M+1	0.05	0.3		
159	455	M+1	0.08	0.3		
160	380	M+1	0.09	0.3		
161	418	M+1	0.03	0.3		
162	336	M+1	0.09	0.3		
163	421	M+1	0.03	0.3		
164	448	M+1	0.1	0.3		
165	393	M+1	0.01	0.3		
166	406	M+1	0.07	0.3		
167	411	M+1	0.05	0.3		
168	366	M+1	0.02	0.3	103	20.6
169	387	M+1	0.2	0.3		
170	442	M+23	0.05	0.3		
171	349	M+1	0.1	0.3		
172	407	M+1	0.02	0.3		
173	440	M+1	0.07	0.3		
174	409	M+1	0.05	0.3		
175	414	M+1	0.07	0.3		
176	431	M+1	0.1	0.3	>200	19.9
177	352	M+1	0.1	0.4		
178	393	M+1	0.01	0.4		
179	393	M+1	0.01	0.4		
180	421	M+1	0.03	0.4		
181	430	M+23	0.03	0.4		
182	407	M+1	0.02	0.4		
183	413	M+1	0.09	0.4		
184	393	M+1	0.01	0.4		
185	413	M+1	0.1	0.4		
186	435	M+23	0.03	0.4		
187	409	M+1	0.02	0.4		
188	513	M+1	0.02	0.4		
189	407	M+1	0.006	0.4		
190	429	M+1	0.008	0.4		
191	389	M+23	0.03	0.4		
192	367	M+1	0.03	0.4		
193	473	M+23	0.1	0.4		
194	354	M+1	0.1	0.4	>200	>200
195	410	M+1	0.04	0.4		

【 0 2 6 5】

10

20

30

40

50

【表 1 0 9】

196	336	M+1	0.1	0.4		
197	349	M+1	0.1	0.4		
198	382	M+1	0.07	0.4		
199	407	M+1	0.05	0.4		
200	381	M+1	0.05	0.4		
201	409	M+1	0.09	0.4		
202	409	M+1	0.02	0.4		
203	411	M+1	0.01	0.4		
204	397	M+1	0.08	0.4		
205	409	M+1	0.03	0.4		
206	493	M+23	0.09	0.4		
207	437	M+1	0.1	0.4		
208	438	M+1	0.06	0.4		
209	368	M+1	0.2	0.4		
210	411	M+1	0.03	0.4	122	7.94
211	360	M+1	0.1	0.4		
212	421	M+1	0.02	0.4		
213	434	M+1	0.007	0.5		
214	445	M+23	0.1	0.5		
215	385	M+1	0.07	0.5		
216	368	M+1	0.1	0.5		
217	380	M+1	0.01	0.5		
218	366	M+1	0.07	0.5		
219	379	M+1	0.06	0.5		
220	393	M+1	0.04	0.5		
221	335	M+1	0.1	0.5		
222	409	M+1	0.02	0.5		
223	411	M+1	0.09	0.5		
224	325	M+1	0.2	0.5		
225	409	M+1	0.03	0.5	90.7	8.66
226	423	M+1	0.06	0.5		
227	455	M+1	0.03	0.5		
228	425	M+1	0.08	0.5		
229	435	M+1	0.1	0.5		
230	452	M+1	0.04	0.5		
231	405	M+1	0.1	0.5		
232	407	M+1	0.06	0.5		
233	389	M+1	0.05	0.5		
234	367	M+1	0.07	0.5	>200	120
235	385	M+1	0.1	0.5		
236	393	M+1	0.2	0.6		
237	350	M+1	0.1	0.6		
238	320	M+1	0.2	0.6	>200	>200
239	349	M+1	0.2	0.6		
240	433	M+23	0.02	0.6	131	14.2
241	407	M+1	0.01	0.6		
242	463	M+1	0.1	0.6		

【 0 2 6 6】

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

243	395	M+1	0.05	0.6	104	3.14
244	395	M+1	0.08	0.6		
245	393	M+1	0.01	0.6		
246	443	M+1	0.009	0.6		
247	406	M+1	0.05	0.6		
248	409	M+1	0.1	0.6		
249	337	M+1	0.2	0.6		
250	380	M+1	0.1	0.6		
251	406	M+1	0.01	0.6		
252	335	M+1	0.2	0.6		
253	439	M+1	0.05	0.6		
254	447	M+23	0.06	0.6		
255	419	M+1	0.03	0.6		
256	354	M+1	0.2	0.6		
257	407	M+1	0.2	0.6		
258	514	M+1	0.04	0.6		
259	471	M+1	0.1	0.6		
260	453	M+1	0.2	0.7		
261	336	M+1	0.08	0.7		
262	396	M+1	0.2	0.7		
263	424	M+23	0.7	0.7		
264	380	M+1	0.02	0.7		
265	384	M+1	0.2	0.7		
266	402	M+1	0.06	0.7		
267	455	M+1	0.01	0.7		
268	465	M+1	0.06	0.7		
269	368	M+1	0.1	0.7		
270	381	M+1	0.05	0.8		
271	399	M+1	0.2	0.8		
272	385	M+1	0.1	0.8		
273	434	M+1	0.2	0.8		
274	427	M+1	0.04	0.8		
276	393	M+1	0.09	0.9		
277	397	M+1	0.2	0.9		
278	385	M+1	0.07	0.9		
279	381	M+1	0.04	0.9		
280	409	M+1	0.1	0.9		
281	336	M+1	0.2	0.9		
282	380	M+1	0.04	1.0		
283	338	M+1	0.04	1.0		
284	366	M+1	0.2	1.0		
285	346	M+1	0.04	1.0		
286	385	M+1	0.1	1.0		
287	380	M+1	0.2	1.0		
288	368	M+1	0.3	1.0		
289	382	M+1	0.4	1.1		
290	385	M+1	0.4	1.1		

10

20

30

40

【 0 2 6 7 】

50

【表 1 1 1】

291	380	M+1	0.3	1.1		
292	429	M+23	0.7	1.1		
293	354	M+1	0.4	1.1		
294	406	M+1	0.03	1.1		
295	397	M+1	0.3	1.1		
296	337	M+1	0.1	1.1		
297	352	M+1	0.1	1.1		
298	445	M+23	0.3	1.1		
299	385	M+1	0.2	1.1		
300	326	M+1	0.2	1.2		
301	435	M+23	0.1	1.2		
302	380	M+1	0.03	1.2		
303	409	M+1	0.06	1.2		
304	358	M+23	0.3	1.2		
305	431	M+1	0.5	1.2		
306	394	M+1	0.4	1.2		
307	354	M+1	0.2	1.2		
308	409	M+1	0.1	1.3		
309	400	M+1	0.2	1.3	>200	>200
310	367	M+1	0.05	1.3		
311	445	M+1	0.03	1.3		
312	429	M+1	0.8	1.3		
313	412	M+1	0.03	1.3		
314	403	M+23	0.04	1.3		
315	349	M+23	0.6	1.4		
316	347	M+1	0.1	1.4		
317	446	M+1	0.1	1.4		
318	381	M+1	0.2	1.4		
319	352	M+1	0.1	1.4		
320	381	M+1	0.2	1.4		
321	367	M+1	0.2	1.5		
322	335	M+1	0.5	1.5		
323	356	M+1	0.07	1.5		
324	380	M+1	0.05	1.5		
325	381	M+1	0.07	1.5		
326	375	M+1	0.2	1.6		
327	352	M+1	0.5	1.6		
328	391	M+1	0.04	1.6	129	91.9
329	340	M+1	0.6	1.6		
330	367	M+1	0.07	1.6		
331	398	M+1	0.6	1.6		
332	338	M+1	0.2	1.6		
333	402	M+1	0.3	1.6		
334	439	M+1	0.7	1.6		
335	395	M+1	0.08	1.6		
336	394	M+1	0.4	1.6		
337	335	M+1	0.4	1.6		

10

20

30

40

【 0 2 6 8】

50

【表 1 1 2】

338	407	M+1	0.1	1.7		
339	428	M+1	0.04	1.7		
340	368	M+1	0.2	1.7	165	16.7
341	313	M+1	0.2	1.7		
342	381	M+1	0.1	1.8		
343	394	M+1	0.08	1.8		
344	368	M+1	0.2	1.8		
345	420	M+1	0.06	1.8		
346	375	M+1	0.1	1.8		
347	436	M+1	0.003	1.9		
348	379	M+1	0.07	1.9		
349	393	M+1	0.2	2.0		
350	418	M+1	0.08	>2		
351	395	M+1	0.09	>2		
352	380	M+1	0.1	>2		
353	454	M+1	0.1	>2		
354	385	M+1	0.3	>2		
355	407	M+1	0.5	>2		
356	432	M+1	0.6	>2		
357	349	M+1	0.7	>2		
358	487	M+1	0.9	>2		
359	401	M+1	0.9	>2		
360	416	M+1	1.2	>2		
361	353	M+1	1.3	>2		
362	374	M+1	1.4	>2		
363	403	M+1	1.5	>2		
364	338	M+1	2.0	>2		
365	407	M+1	2.6	>2		
366	401	M+1	3.0	>2		
367	387	M+1	4.2	>2		
368	355	M+1	6.1	>2		
369	353	M+1	6.3	>2		
370	401	M+1	6.8	>2		
371	356	M+1	>10	>2		
372	401	M+1	>10	>2		
373	401	M+1	>10	>2		
374	360	M+1	>10	>2		
375	463	M+1	>10	>2		
376	387	M+1	>10	>2		
377	361	M+1	>10	>2		
378	375	M+1	>10	>2		
379	353	M+1	>10	>2		
380	353	M+1	>10	>2		
381	360	M+1	>10	>2		
382	387	M+1	>10	>2		
383	401	M+1	>10	>2		
384	347	M+1	>10	>2		

10

20

30

40

【0 2 6 9】

50

【表 1 1 3】

385	415	M+1	>10	>2		
386	361	M+1	>10	>2		
387	401	M+1	>10	>2		
388	374	M+1	>10	>2		
389	433	M+44	>10	>2		
390	366	M+1	0.5	2.0		
391	407	M+1	0.2	2.0		
392	421	M+1	0.06	2.0	76.6	79.7
393	336	M+1	0.7	2.0		
394	349	M+1	0.2	2.1		
395	365	M+43	0.1	2.2		
396	392	M+1	0.3	2.3	>200	24
397	350	M+1	0.5	2.4		
398	423	M+1	0.07	2.4		
399	347	M+1	1.8	2.4		
400	377	M+1	0.3	2.4	73.8	1.37
401	418	M+1	0.03	2.4		
402	496	M+1	0.3	2.5		
403	324	M+1	2.5	2.7		
404	398	M+1	0.3	2.8	>200	>200
405	498	M+1	0.4	2.8		
406	397	M+1	0.3	2.8	>200	7.92
407	381	M+1	0.3	2.8	148	98.1
408	370	M+1	0.4	2.9	>200	>200
409	432	M+1	0.1	3.0	59.5	9.81
410	368	M+1	0.7	3.0		
411	407	M+1	0.8	3.0		
412	478	M+1	0.1	3.1	108	58.4
413	410	M+1	0.03	3.1	66.9	6.75
414	528	M+1	0.08	3.2		
415	435	M+1	0.1	3.2		
416	419	M+1	0.04	3.3	21.2	16.5
417	457	M+1	0.9	3.4		
418	312	M+1	0.1	3.4		
419	340	M+1	0.8	3.4		
420	421	M+1	2.4	3.6		
421	381	M+1	0.4	3.6	>200	105
422	388	M+23	1.5	3.7		
423	536	M+1	0.6	3.8		
424	377	M+1	0.7	3.8		
425	338	M+1	0.3	3.9		
426	412	M+1	0.4	3.9		
427	348	M+1	0.4	4.0		
428	335	M+1	1.0	4.1		
429	496	M+1	0.1	4.3	87.1	9.66
430	500	M+1	0.6	4.4		
431	447	M+1	2.1	4.4		

【0 2 7 0】

10

20

30

40

50

【表 1 1 4】

432	363	M+1	0.7	4.5		
433	447	M+1	0.03	4.6	81.4	22.5
434	435	M+1	4.3	4.6		
435	446	M+1	0.7	4.7		
436	421	M+1	0.3	4.7		
437	302	M+1	0.6	4.8		
438	352	M+1	0.3	4.9		
439	406	M+1	0.2	5.0	>200	20.9
440	523	M+1	0.8	5.0		
441	482	M+23	4.4	5.1		
442	364	M+1	2.1	5.1		
443	443	M+1	0.6	5.1		
444	350	M+1	0.4	5.2		
445	386	M+1	1.4	5.2		
446	379	M+1	6.3	5.4		
447	482	M+1	2.8	5.5		
448	427	M+1	0.9	5.5		
449	442	M+1	0.2	5.5	136	9.32
450	339	M+1	2.3	5.6		
451	432	M+1	0.4	5.6		
452	392	M+1	0.06	5.7	160	52.5
453	413	M+1	0.7	5.8		
454	348	M+1	2.8	5.9		
455	432	M+1	0.4	5.9		
456	364	M+1	1.4	6.1		
457	340	M+1	0.5	6.1	>200	>200
458	338	M+1	2.2	6.2		
459	291	M+1	1.5	6.2		
460	457	M+1	4.5	6.2		
461	529	M+1	0.5	6.3		
462	338	M+1	0.7	6.3		
463	320	M+1	1.2	6.4		
464	435	M+1	8.4	6.6		
465	414	M+1	0.4	6.6	136	72.3
466	303	M+1	1.9	7.0		
467	378	M+1	0.4	7.3		
468	411	M+1	0.9	7.5		
469	363	M+1	1.4	7.9		
470	460	M+1	0.6	8.0		
471	308	M+1	5.4	8.5		
472	370	M+1	0.9	8.5		
473	401	M+1	0.2	8.8		
474	322	M+1	4.2	8.9		
475	320	M+1	2.1	8.9		
476	456	M+1	0.8	9.1		
477	432	M+1	2.1	9.3		
478	350	M+1	4.1	9.4		

10

20

30

40

【0 2 7 1】

50

【表 1 1 5】

479	251	M+1	4.2	9.5		
480	294	M+1	7.0	9.5		
481	378	M+1	1.9	9.7		
482	334	M+1	2.2	10.2		
483	378	M+1	4.1	10.3		
484	292	M+1	7.6	10.6		
485	449	M+1	10.0	10.8		
486	336	M+1	1.8	10.8		
487	400	M+1	1.6	11.0		
488	363	M+1	2.5	11.8		
489	379	M+1	7.9	11.8		
490	350	M+1	6.5	12.1		
491	355	M+1	12.1	12.2		
492	335	M+1	>50	12.5		
493	321	M+1	>50	13.1		
494	435	M+1	6.0	13.2		
495	362	M+1	1.8	13.3		
496	460	M+1	0.4	13.4	>200	79
497	338	M+1	5.5	13.8		
498	324	M+1	9.4	13.8		
499	391	M+1	9.1	13.9		
500	334	M+1	3.0	14.5		
501	350	M+1	0.4	14.6		
502	351	M+1	0.5	14.7		
503	327	M+1	9.7	14.8		
504	271	M+1	3.8	14.9		
505	259	M+1	11.2	14.9		
506	336	M+1	4.9	15.1		
507	374	M+1	1.1	15.1		
508	356	M+1	10.4	15.2		
509	403	M+1	22.4	15.4		
510	432	M+1	0.6	15.5		
511	364	M+1	11.6	15.8		
512	354	M+23	13.2	16.1		
513	334	M+1	4.0	17.4		
514	451	M+1	24.9	18.3		
515	437	M+1	25.1	18.5		
516	446	M+1	0.4	18.5		
517	403	M+1	3.7	18.5		
518	321	M+1	50.0	18.9		
519	374	M+1	50.0	19.3		
520	334	M+1	12.3	19.8		
521	334	M+1	6.9	19.9		
522	257	M+1	10.6	20.6		
523	428	M+1	8.8	20.8		
524	351	M+1	1.5	20.9		
525	415	M+1	12.6	20.9		

10

20

30

40

【0 2 7 2】

50

【表 1 1 6】

526	301	M+1	1.9	22.6		
527	362	M+1	14.7	24.2		
528	334	M+1	10.0	24.6		
529	474	M+1	8.6	24.9		
530	450	M+1	0.007	>25	51	7.13
531	393	M+1	0.2	>25	83.3	9.57
532	351	M+1	0.2	>25		
533	303	M+1	0.4	>25		
534	339	M+18	0.4	>25		
535	418	M+1	0.6	>25		
536	366	M+1	0.8	>25		
537	376	M+1	0.9	>25		
538	319	M+1	1.0	>25		
539	443	M+1	1.6	>25		
540	395	M+1	1.7	>25		
541	401	M+1	2.0	>25		
542	396	M+1	2.4	>25		
543	357	M+1	2.6	>25		
544	382	M+1	2.9	>25		
545	353	M+1	3.1	>25		
546	348	M+1	3.9	>25		
547	402	M+1	4.0	>25		
548	356	M+1	5.1	>25		
549	433	M+1	5.8	>25		
550	417	M+1	6.5	>25		
551	362	M+1	6.7	>25		
552	369	M+1	7.7	>25		
553	407	M+1	8.3	>25		
554	363	M+1	8.7	>25		
555	441	M+1	9.2	>25		
556	355	M+1	9.9	>25		
557	358	M+1	>10	>25		
558	356	M+1	>10	>25		
559	357	M+1	>10	>25		
560	397	M+1	>10	>25		
561	356	M+1	>10	>25		
562	356	M+1	>10	>25		
563	348	M+1	10.1	>25		
564	360	M+1	10.9	>25		
565	384	M+1	11.6	>25		
566	421	M+1	12.9	>25		
567	406	M+1	13.6	>25		
568	336	M+1	13.9	>25		
569	356	M+1	14.0	>25		
570	305	M+1	15.0	>25		
571	421	M+1	15.9	>25		
572	420	M+1	16.6	>25		

10

20

30

40

【0 2 7 3】

50

【表 1 1 7】

573	432	M+1	16.9	>25		
574	336	M+1	17.3	>25		
575	350	M+1	>18	>25		
576	336	M+1	18.6	>25		
577	431	M+1	21.8	>25		
578	291	M+1	22.5	>25		
579	448	M+1	23.0	>25		
580	345	M+1	24.5	>25		
581	393	M+1	28.2	>25		
582	393	M+1	31.2	>25		
583	431	M+1	32.4	>25		
584	432	M+1	33.7	>25		
585	341	M+1	34.0	>25		
586	351	M+1	36.4	>25		
587	411	M+1	37.4	>25		
588	357	M+1	40.4	>25		
589	399	M+1	43.6	>25		
590	357	M+1	50.0	>25		
591	321	M+1	>50	>25		
592	343	M+1	>50	>25		
593	329	M+1	>50	>25		
594	315	M+1	>50	>25		
595	308	M+1	>50	>25		
596	315	M+1	>50	>25		
597	315	M+1	>50	>25		
598	321	M+1	>50	>25		
599	321	M+1	>50	>25		
600	329	M+1	>50	>25		
601	393	M+1	>50	>25		
602	339	M+1	>50	>25		
603	323	M+1	>50	>25		
604	308	M+1	>50	>25		
605	391	M+1	>50	>25		
606	350	M+1	>50	>25		
607	322	M+1	>50	>25		
608	321	M+1	>50	>25		
609	320	M+1	>50	>25		
612	368	M+1	>50	>25		
613	320	M+1	51.5	>25		
614	357	M+1	62.7	>25		
615	363	M+1	71.1	>25		
616	295	M+1	105.0	>25		
617	362	M+1	>200	>25		
618	386	M+1	>200	>25		
619	331	M+1	>200	>25		
620	334	M+1	>200	>25		
622	398	M+1	>200	>25		

10

20

30

40

【 0 2 7 4】

50

【表 1 1 8】

623	292	M+1	>200	>25		
624	364	M+1	10.9			
625	369	M+1	11.0			
626	336	M+1	12.5			
627	337	M+1	13.2			
628	330	M+1	13.3			
629	357	M+1	14.5			
630	329	M+1	14.6			
631	355	M+1	15.3			
632	252	M+1	15.6			
633	351	M+1	16.2			
634	371	M+1	16.3			
635	384	M+1	16.5			
636	349	M+1	16.8			
637	343	M+1	17.5			
638	308	M+1	18.1			
639	343	M+1	18.5			
640	369	M+1	18.5			
641	357	M+1	18.5			
642	351	M+1	18.6			
643	292	M+1	18.6			
644	357	M+1	19.5			
645	357	M+1	19.9			
646	379	M+1	20.3			
648	327	M+1	22.3			
649	343	M+1	22.3			
650	343	M+1	>23			
652	345	M+1	24.8			
653	398	M+1	>25			
654	269	M+1	25.1			
655	357	M+1	25.1			
656	369	M+1	25.2			
657	369	M+1	25.7			
658	338	M+1	26.8			
659	367	M+1	27.4			
660	306	M+1	27.9			
661	379	M+1	28.7			
662	287	M+1	29.7			
663	379	M+1	31.5			
664	343	M+1	31.7			
665	253	M+1	32.7			
666	337	M+1	>33			
667	363	M+1	34.5			
668	299	M+1	34.5			
669	415	M+1	35.2			
670	300	M+1	35.4			
671	338	M+1	35.4			

10

20

30

40

【 0 2 7 5】

50

【表 1 1 9】

672	355	M+1	35.9			
673	252	M+1	36.0			
674	348	M+1	37.0			
675	329	M+1	37.7			
676	338	M+1	38.1			
677	351	M+1	39.5			
678	287	M+1	39.7			
679	334	M+1	43.1			
680	307	M+1	44.8			
681	355	M+1	45.0			
682	351	M+1	45.4			
683	371	M+1	48.2			
684	291	M+1	>50			
685	369	M+1	50.5			
686	331	M+23	51.3			
687	333	M+1	51.6			
688	300	M+1	52.1			
689	306	M+1	53.3			
690	337	M+1	55.8			
691	350	M+1	56.2			
692	309	M+1	56.9			
693	269	M+1	58.9			
694	319	M+1	62.1			
695	347	M+23	62.1			
697	363	M+1	62.8			
698	314	M+1	63.0			
699	320	M+1	66.7			
700	352	M+1	68.9			
701	323	M+1	69.2			
702	270	M+1	69.6			
703	295	M+1	70.7			
704	334	M+1	70.9			
705	295	M+1	71.6			
706	336	M+1	71.9			
707	355	M+1	72.0			
708	319	M+1	74.0			
709	364	M+1	78.4			
710	306	M+1	83.4			
711	371	M+1	85.9			
712	283	M+1	86.4			
713	293	M+1	91.2			
714	329	M+1	98.9			
715	258	M+1	98.9			
716	348	M+1	>100			
717	374	M+1	>100			
718	305	M+1	102.7			
719	270	M+1	107.4			

10

20

30

40

【 0 2 7 6】

50

【表 1 2 0】

720	331	M+1	108.7			
721	284	M+1	113.5			
722	349	M+1	116.2			
723	281	M+1	116.3			
724	351	M+1	117.4			
725	337	M+1	122.6			
726	333	M+1	123.7			
727	363	M+1	125.1			
728	351	M+1	127.4			
729	255	M+1	128.8			
730	286	M+1	>130			
731	259	M+1	136.6			
732	271	M+1	136.9			
733	256	M+1	146.8			
735	285	M+1	165.4			
736	286	M+1	167.9			
738	357	M+1	179.4			
746	288	M+1	>200			
747	259	M+1	>200			
748	291	M+1	>200			
749	279	M+1	>200			
750	348	M+1	>200			
751	412	M+1	>200			
752	348	M+1	>200			
753	305	M+1	>200			
754	347	M+23	>200			
755	364	M+1	>200			
756	286	M+1	>200			
757	364	M+1	>200			
758	412	M+1	>200			
759	259	M+1	>200			
761	286	M+1	>200			
763	261	M+1	>200			
764	371	M+1	>200			
765	309	M+1	>200			
766	332	M+1	>200			
767	335	M+1	>200			
768	270	M+1	>200			
769	297	M+1	>200			
771	286	M+1	>200			
773	379	M+1	>200			
774	417		>200			
775	337	M+1	>200			
776	355	M+1	>200			
777	367	M+1	>200			
778	416		>200			
779	306	M+1	>200			

10

20

30

40

【 0 2 7 7 】

50

【表 1 2 1】

780	325	M+1	>200			
781	301	M+1	>200			
782	285	M+1	>200			
783	351	M+1	>200			
784	269	M+1	>200			
785	285	M+1	>200			
786	272	M+1	>200			
787	287	M+1	>200			
788	347	M+1	>200			
790	347	M+1	>200			
791	368	M+1	>200			
793	336	M+1	>200			
794	258	M+1	>200			
795	252	M+1	>200			
796	291	M+1	>200			
797	329	M+1	>200			
798	329	M+1	>200			
799	286	M+1	>200			
800	272	M+1	>200			
801	319	M+1	>200			
802	348	M+1	>200			
803	320	M+1	>200			
804	303	M+1	>200			
805	346	M+1	>200			
808	338	M+1	>200			
809	337	M+1	>200			
810	281	M+1	>200			
811	282	M+1	>200			
812	282	M+1	>200			
814	319	M+1	>200			
815	336	M+1	>200			
816	362	M+1	>200			
817	396	M+1	>200			
818	355	M+1	>200			
819	348	M+1	>200			
820	331	M+1	>200			
821	374	M+1	>200			
822	387	M+1	8.3			
823	387	M+1	0.4	0.4		
824	431	M+1	0.01	0.04	>200	>200
825	431	M+1	1.2			
826	441	M+1	0.1	0.5		
827	441	M+1	7.6			
828	472	M+1	0.02	0.04	>200	>200
829	472	M+1	1.5			
830	427	M+1	0.04			
831	427	M+1	2.3			

10

20

30

40

【 0 2 7 8 】

50

【表 1 2 2】

832	401	M+1	0.6			
833	401	M+1	0.04	0.4		
834	401	M+1	5.0			
835	401	M+1	0.1			
836	401	M+1	4.0			
837	429	M+1	0.02	0.1		
838	429	M+1				
839	415	M+1	0.01	0.04		
840	415	M+1	0.9	>2		
841	415	M+1	0.02	0.1	>200	>200
842	415	M+1	4.5	>2		
843	459	M+1	0.2	0.8		
844	459	M+1	8.5	>2		
845	429	M+1	6.1	>2		
846	431	M+1	0.02	0.1		
847	431	M+1	1.0	>2		
848	415	M+1	0.02	0.1		
849	415	M+1	5.9	>2		
850	437	M+1	0.1	0.2		
851	437	M+1	3.2	>2		
852	396	M+1	0.1	1.0		
853	396	M+1	9.7			
854	444	M+1	0.02	0.5		
855	444	M+1	4.7	>2		
856	383	M+1	0.2	0.3		
857	383	M+1	7.4	>2		
858	430	M+1	0.4	>2		
859	444	M+1	0.5	1.9		
860	396	M+1	0.1	1.6		
861	396	M+1	1.9	>2		
862	443	M+1	0.4	>2		
863	413	M+1	0.01	0.02	197	>200
864	413	M+1	0.2	1.2		
865	415	M+1	0.03	0.1		
866	415	M+1	0.9	>2		
867	415	M+1	0.4	>2		
868	397	M+1	0.1	0.2		
869	397	M+1	6.6	>2		
870	417	M+1	0.01	0.04	>200	>200
871	417	M+1	0.7	1.3		
872	445	M+1	0.1	1.2		
873	445	M+1	1.1	>2		
874	427	M+1	0.4	>2		
875	431	M+1	0.7	>2		
876	431	M+1	> 10	>2		
877	401	M+1	> 10	>2		
878	437	M+1	0.02	0.1		

10

20

30

40

【0 2 7 9】

50

【表 1 2 3】

879	437	M+1	0.6	>2		
880	445	M+1	0.02	0.1		
881	445	M+1	3.5	>2		
882	427	M+1	0.1	0.7		
883	427	M+1	4.9	2.0		
884	401	M+1	0.1	0.2		
885	401	M+1	7.6	>2		
886	415	M+1	8.9	>2		
887	401	M+1	0.1	0.3		
888	413	M+1	0.04	0.2		
889	413	M+1	2.5	>2		
890	428	M+1	0.1	>2		
891	444	M+1	0.9	>2		
892	444	M+1	> 10	>2		
893	387	M+1	0.1	0.9		
894	427	M+1	0.03	1.4		
895	429	M+1	0.05	1.5		
896	427	M+1	0.1	1.8		
897	399	M+1	0.01	0.1		
898	399	M+1	4.3	>2		
899	451	M+1	0.01	0.04	>200	>200
900	451	M+1	0.8	>2		
901	451	M+1	1.9	>2		
902	352	M+1	4.2	>2		
903	352	M+1	0.04	0.3		
904	352	M+1	8.1	>2		
905	352	M+1	2.9	>2		
906	415	M+1	0.01	0.01	>200	>200
907	415	M+1	0.9	1.7		
908	458	M+1	0.004	0.6		
909	458	M+1	4.7	>2		
910	427	M+1	0.03	0.1		
911	427	M+1	1.0	>2		
912	352	M+1	3.2	>2		
913	352	M+1	1.0	>2		
914	352	M+1	0.01	0.3		
915	352	M+1	2.4	>2		
916	387	M+1	1.0	1.3		
917	387	M+1	> 10	>2		
918	443	M+1	0.02	0.1		
919	443	M+1	0.9	>2		
920	413	M+1	0.02	0.1		
921	413	M+1	0.4	1.0		
922	413	M+1	0.01	0.01		
923	413	M+1	0.3	0.7		
924	429	M+1	0.1	0.6		
925	429	M+1	8.8	>2		

【 0 2 8 0】

10

20

30

40

50

【表 1 2 4】

926	427	M+1	0.02	0.1		
927	427	M+1	1.7	>2		
928	427	M+1	0.03	0.9		
929	427	M+1	1.7	>2		
930	415	M+1	0.004	0.01		
931	415	M+1	1.1	>2		
932	387	M+1	0.03	0.2		
933	387	M+1	0.7	>2		
934	431	M+1	0.01	0.1		
935	431	M+1	1.9	>2		
936	413	M+1	0.1	0.5		
937	413	M+1	6.8	>2		
938	427	M+1	0.03	0.5		
939	427	M+1	0.5	>2		
940	428	M+1	0.02	>2		
941	428	M+1	1.3	>2		
942	451	M+1	0.005	0.02		
943	451	M+1	0.01	0.1		
944	401	M+1	0.03	0.1		
945	401	M+1	0.1	>2		
946	457	M+1	0.02	0.1		
947	457	M+1	5.5	>2		
948	430	M+1	0.01	0.1		
949	452	M+23	0.7	>2		
950	413	M+1	0.4	>2		
951	413	M+1	7.0	>2		
952	427	M+1	0.04	0.4		
953	427	M+1	3.0	>2		
954	400	M+1	10.0	>2		
955	400	M+1	0.2	0.8		
956	359	M+1	0.1	0.7		
957	359	M+1	1.5	>2		
958	429	M+1	0.04	0.2		
959	429	M+1	2.3	>2		
960	401	M+1	0.02	>2		
961	427	M+1	0.03	0.4		
962	427	M+1	0.8	>2		
963	429	M+1	0.02	0.6		
964	429	M+1	0.5	>2		
965	509	M+1	0.02	0.2		
966	509	M+1	0.6	>2		
967	415	M+1	0.02	0.1		
968	415	M+1	1.9	>2		
969	443	M+1	0.004	0.1		
970	443	M+1	5.0	>2		
971	441	M+1	0.01	0.1		
972	441	M+1	4.9	>2		

10

20

30

40

【 0 2 8 1】

50

【表 1 2 5】

973	443	M+1	0.04	0.2		
974	443	M+1	2.6	>2		
975	357	M+1	0.1	0.4		
976	357	M+1	6.6	>2		
977	413	M+1	0.02	0.2		
978	413	M+1	2.3	>2		
979	415	M+1	0.06	0.5		
980	415	M+1	0.9	>2		
981	451	M+1	0.03	0.6		
982	451	M+1	1.0	>2		
983	431	M+1	0.02	0.1		
984	431	M+1	5.3	>2		
985	403	M+1	6.6	>2		
986	403	M+1	0.06	0.2		
987	403	M+1	>10	>2		
988	403	M+1	4.1	>2		
989	465	M+1	0.1	0.8		
990	465	M+1	3.2	>2		
991	396	M+1	0.06	0.3		
992	396	M+1	1.9	>2		
993	464	M+1	0.04	0.2		
994	464	M+1	1.8	>2		
995	431	M+1	0.008	0.03		
996	431	M+1	0.8	>2		
997	445	M+1	0.01	0.08		
998	445	M+1	1.5	>2		
999	487	M+1	0.01	0.06		
1000	487	M+1	1.5	>2		
1002	401	M+1	1.2	1.8		
1003	353	M+1	0.03	0.2		
1006	416	M+1	1.0	1.8		
1007	400	M+1	0.006	0.02		
1011	357	M+1	0.3	0.9		
1012	372	M+1	0.2	1.8		
1013	369	M+1	0.7056	>2		
1014	400	M+1	0.2	0.7		
1018	469	M+1	0.03	0.07		
1021	415	M+1	0.05	0.09		
1022	431	M+1	2.6	>2		
1024			0.05	0.06		
1025	427	M+1	0.02	0.03		
1031	465	M+1	0.2	1.4		
1032	415	M+1	0.2	0.4		
1037	486	M+1	0.03	0.3		
1042	445	M+1	0.02	0.2		
1043	445	M+1	0.008	0.04		
1044	449	M+23	0.02	0.02		

10

20

30

40

【 0 2 8 2】

50

【表 1 2 6】

1045	451	M+23	0.008	0.03		
1046	456	M+1	2.8	>2		
1048			0.02	0.07		
1049	424	M+1	0.05	0.1		
1050	414	M+1	1.0	>2		
1051	428	M+1	0.01	0.03		
1052			0.02	0.05		
1053	445	M+1	0.03	0.4		
1054	465	M+1	0.01	0.09		
1055	451	M+23	0.009	0.005		
1056			0.09	0.3		
1057	426	M+1	0.04	0.1		
1058	413	M+1	0.04	0.6		
1059	412	M+1	0.02	0.6		
1061	481	M+1	0.02	0.3		
1062	429	M+1	0.01	0.01		
1063	445	M+1	2.9	>2		
1064	375	M+23	2.3	>2		
1065	357	M+1	9.1	>2		
1066	465	M+1	5.5	>2		
1067	451	M+23	0.9	1.2		
1068	369	M+1	0.1	0.7		
1070	469	M+1	0.01	0.01		
1071	469	M+1	5.2	>2		
1072	469	M+1	2.3	>2		
1074	415	M+1	4.5	>2		
1076	431	M+1	1.4	1.7		
1077	415	M+1	>10	>2		
1078	427	M+1	0.01	0.03		
1079	427	M+1	0.3	1.3		
1080	427	M+1	0.5	1.7		
1082	414	M+1	0.6	>2		
1083	414	M+1	0.02	0.05		
1084	414	M+1	0.1	0.5		
1085	429	M+1	0.03	0.1		
1086	429	M+1	0.8	>2		
1087	373	M+1	0.01	0.5		
1088	373	M+1	2.2	>2		
1090	401	M+1	0.5	1.1		
1091	415	M+1	5.8	>2		
1092	415	M+1	0.8	0.8		
1095	451	M+23	0.6	>2		
1096	451	M+23	2.4	>2		
1097	451	M+23	0.01	0.03		
1098	431	M+1	0.03	0.3		
1099	431	M+1	0.01	0.1		
1100	427	M+1	0.9	>2		

10

20

30

40

【 0 2 8 3】

50

【表 1 2 7】

1102	456	M+1	3.9	>2		
1103	456	M+1	0.1	0.1		
1104	456	M+1	0.04	0.2		
1106	413	M+1	3.0	2.0		
1107	416	M+1	5.3	>2		
1108	416	M+1	>10	>2		
1109	416	M+1	>10	>2		
1110	410	M+1	>10	>0.7		
1111			0.02	0.07		
1112	497	M+1	0.02	0.02		
1113	483	M+1	0.01	0.01		
1114	440	M+1	0.04	1.6		
1115	459	M+1	0.03	0.2		
1116			0.02	0.05		
1117	485	M+1	0.03	0.01		
1120	445	M+1	5.9	>2		
1122	465	M+1	1.9	>2		
1123	429	M+1	0.5	1.4		
1124	400	M+1	0.2	0.8		
1126	428	M+1	0.02	0.08		
1127	428	M+1	0.4	1.3		
1128	428	M+1	0.3	1.6		
1129	445	M+1	0.01	0.1		
1130	445	M+1	4.0	>2		
1131			0.006	0.04		
1132			2.3	>2		
1134			1.0	>2		
1135			0.02	0.07		
1136			0.7	>2		
1137			2.0	>2		
1138			0.01	0.02		
1139			0.5	1.7		
1140			0.05	0.1		
1141			0.4	1.3		
1142			4.8	>2		
1143			1.9	>2		
1145			1.8	>2		
1146			0.04	0.2		
1147			1.2	>2		
1148			0.9	>2		
1150	481	M+1	4.2	>2		
1151	481	M+1	5.8	>2		
1152	440	M+1	1.1	>2		
1153	299	M+1	>200			
1154	313	M+1	6.0	>25		
1155	346	M+1	17.2			
1156	313	M+1	2.1	19.7		

10

20

30

40

【 0 2 8 4】

50

【表 1 2 8】

1157	371	M+1				
1158	497	M+1	0.006	0.9		
1159	370	M+1		>25		
1160	445	M+1	4.3	>2		
1161	481	M+1	0.02	0.4		
1162	429	M+1	0.07	0.2		
1163	429	M+1	1.6	>2		
1164	483	M+1	2.1	>2		
1165	424	M+1	3.5	>2		
1166	412	M+1	1.	>2		
1167	483	M+1	0.02	0.06		
1168	483	M+1	1.3	>2		
1169	459	M+1	0.9	>2		
1170	486	M+1	1.8	>2		
1171	497	M+1	0.03	0.06		
1172	497	M+1	3.1	>2		
1173	485	M+1	0.04	0.03		
1174	485	M+1	4.8	>2		
1175	497	M+1	8.4	>2		
1176	485	M+1	2.9	>2		
1177	427	M+1	0.03	0.3		
1178	427	M+1	3.9	>2		
1179	426	M+1	0.5	0.8		
1180	427	M+1	0.01	0.01		
1181	427	M+1	3.4	>2		
1182	427	M+1	0.02	0.05		
1183	427	M+1	3.2	>2		
1184	427	M+1	0.01	0.005		
1185	427	M+1	0.03	0.07		
1186	427	M+1	3.7	>2		
1187	427	M+1	9.9	>2		
1188	372	M+1	0.2	1.8		
1192			0.01	0.01		
1193			0.6	>2		

10

20

30

【0 2 8 5】

本開示は、無毒性の薬学的に許容される塩を含めた本開示の化合物の塩の調製及び使用を包含する。薬学的に許容される付加塩の例は、無機及び有機の酸付加塩及び塩基性塩を含む。薬学的に許容される塩には、これらに限定されないが、金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など；アルカリ土類金属、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など；有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など；無機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩など；有機酸塩、例えばクエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩など；スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など；及びアミノ酸塩、例えばアルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが含まれる。用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書において使用する場合、例えば標的対象（例えば、哺乳動物、例えばヒト）において生理学的に許容される本開示の化合物の酸又は塩基との反応によって得られる任意の塩を指す。

40

【0 2 8 6】

50

酸付加塩は、本開示の特定の化合物の溶液と、薬学的に許容される無毒性の酸、例えば塩酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸などの溶液とを混合することによって形成することができる。塩基性塩は、本開示の化合物の溶液と、薬学的に許容される無毒性の塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどの溶液とを混合することによって形成することができる。

【0287】

本開示は、本開示の化合物の溶媒和物の調製及び使用を包含する。溶媒和物は、典型的には、化合物の生理活性又は毒性を有意に変化させず、したがって薬理学的な均等物として機能し得る。用語「溶媒和物」は、本明細書において使用する場合、本開示の化合物と溶媒分子、例えば二溶媒和物、一溶媒和物又は半溶媒和物との組合せ、物理的会合及び／又は溶媒和であり、ここで、溶媒分子と本開示の化合物の比は、それぞれ約2：1、約1：1又は約1：2である。この物理的会合は、水素結合を含めた様々な程度のイオン結合及び共有結合が関与する。特定の場合、1個又は複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子中に組み込まれるときなど、溶媒和物は、単離することができる。このように、「溶媒和物」は、溶相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本開示の化合物は、薬学的に許容される溶媒、例えば水、メタノール、エタノールなどを伴う溶媒和形態として提示することができ、本開示は、本開示の化合物の溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。溶媒和物の1つのタイプは、水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定の部分群に関する。溶媒和物は、典型的には、薬理学的な均等物として機能することができる。溶媒和物の調製は、当技術分野において公知である。例えば、酢酸エチル及び水とのフルコナゾールの溶媒和物の調製について記載されている、M. Cairat et al., J. Pharmaceut. Sci., 93 (3) : 601-611 (2004) を参照されたい。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製は、E. C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5 (1) : Article 12 (2004) 及び A. L. Bingham et al., Chem. Commun. 603-604 (2001) によって記載されている。溶媒和物を調製する典型的な非限定的なプロセスは、本開示の化合物を所望の溶媒（有機物、水又はこれらの混合物）に20℃超～約25℃の温度において溶解し、次いで結晶を形成させるのに十分な速度で溶液を冷却し、結晶を公知の方法、例えば濾過によって単離することが関与する。分析技術、例えば赤外分光法を使用して、溶媒和物の結晶における溶媒の存在を確認することができる。

【0288】

II. 治療方法

本開示は、一般に、疾患、状態若しくは障害を患っている対象又は疾患、状態若しくは障害を患う危険性がある対象において疾患、状態又は障害を処置する方法に関し、この方法は、有効量の本開示の化合物を対象に投与することを含む。一実施形態では、疾患、状態又は障害は、SETD2タンパク質の阻害に対して応答性であるか又はそれによって媒介される。

【0289】

本開示は、SETD2タンパク質の阻害を、それを必要としている対象において行う方法にも関し、この方法は、治療的有效量の本開示の化合物を対象に投与することを含む。

【0290】

一態様において、本開示は、対象において疾患、障害又は状態を処置する方法であって、治療的有效量の本開示の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0291】

別の態様において、本開示は、対象においてがんを処置する方法であって、治療的有效量の本開示の化合物を投与することを含む方法を提供する。特定の機序に限定されない一方、一部の実施形態では、本開示の化合物は、SETD2タンパク質を阻害することによってがんを処置する。処置可能ながんの例には、これらに限定されないが、表2において

列挙されるがんが含まれる。

【 0 2 9 2 】

【 表 1 2 9 】

表 2

副腎がん	リンパ上皮腫
腺房細胞癌	リンパ腫
聴神経腫	急性リンパ球性白血病
末端性黒子性黒色腫	急性骨髄性白血病
先端汗腺腫	慢性リンパ球性白血病
急性好酸球性白血病	肝臓がん
急性赤白血病	小細胞肺癌
急性リンパ芽球性白血病	非小細胞肺癌
急性巨核芽球性白血病	MALT リンパ腫
急性単球性白血病	悪性線維性組織球腫
急性前骨髄球性白血病	悪性末梢神経鞘腫
腺癌	悪性トリトン腫瘍
腺様嚢胞癌	マントル細胞リンパ腫
腺腫	辺縁帯 B 細胞リンパ腫
腺様歯原性腫瘍	肥満細胞白血病
腺扁平上皮癌	縦隔生殖細胞腫瘍
脂肪組織新生物	乳房の髄様癌
副腎皮質癌	甲状腺髄様がん
成人 T 細胞白血病/リンパ腫	髄芽細胞腫
侵襲性 NK 細胞白血病	黒色腫
AIDS 関連リンパ腫	髄膜腫
胞巣状横紋筋肉腫	メルケル細胞がん
胞巣状軟部肉腫	中皮腫
エナメル上皮線維腫	転移性尿路上皮癌
未分化大細胞リンパ腫	ミュー管混合腫瘍
未分化甲状腺がん	粘液性腫瘍
血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫	多発性骨髄腫
血管筋脂肪腫	筋組織新生物
血管肉腫	菌状息肉腫
星状細胞腫	粘液性脂肪肉腫
非定型奇形腫様ラプイド腫瘍	粘液腫
B 細胞慢性リンパ球性白血病	粘液肉腫
B 細胞前リンパ球性白血病	上咽頭癌
B 細胞リンパ腫	神経鞘腫
基底細胞癌	神経芽細胞腫
胆道がん	神経線維腫
膀胱がん	神経腫
芽細胞腫	結節性黒色腫

【 0 2 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 3 0】

骨がん	眼のがん
ブレンナー腫瘍	乏突起星細胞腫
褐色腫瘍	乏突起膠腫
バーキットリンパ腫	好酸性顆粒細胞腫
乳がん	視神経鞘髄膜腫
脳がん	視神経腫瘍
癌腫	口腔がん
上皮内癌	骨肉腫
癌肉腫	卵巣がん
軟骨組織腫瘍	パncコースト腫瘍
セメント質腫	乳頭状甲状腺がん
骨髄性肉腫	傍神経節腫
軟骨腫	松果体芽細胞腫
脊索腫	松果体細胞腫
絨毛癌	下垂体細胞腫
脈絡叢乳頭腫	下垂体腺腫
腎臓明細胞肉腫	下垂体腫瘍
頭蓋咽頭腫	形質細胞腫
皮膚 T 細胞リンパ腫	多胎芽腫
子宮頸がん	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
結腸直腸がん	中枢神経系原発リンパ腫
デゴス病	原発性滲出液リンパ腫
線維形成性小円形細胞腫瘍	原発性腹膜がん
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	前立腺がん
胚芽異形成性神経上皮腫瘍	睪臓がん
未分化胚細胞腫	咽頭がん
胎児性癌	腹膜偽粘液腫
内分泌腺新生物	腎細胞癌
内胚葉洞腫瘍	腎髄質癌
腸症関連 T 細胞リンパ腫	網膜芽細胞腫
食道がん	横紋筋腫
封入奇形	横紋筋肉腫
線維腫	リヒター転化
線維肉腫	直腸がん
濾胞性リンパ腫	肉腫
濾胞性甲状腺がん	シュワノマトーシス
神経節性神経腫	精上皮腫

10

20

30

40

【 0 2 9 4】

50

【表 1 3 1】

胃腸がん	セルトリ細胞腫瘍
生殖細胞腫瘍	性索-性腺間質腫瘍
妊娠性絨毛癌	印環細胞癌
巨細胞性線維芽細胞腫	皮膚がん
骨の巨細胞腫	小青色円形細胞腫瘍
グリア腫瘍	小細胞癌
多形神経膠芽腫	軟部組織肉腫
神経膠腫	ソマトスタチノーマ
大脳神経膠腫症	煤煙性疣贅
グルカゴノーマ	脊髄腫瘍
性腺芽細胞腫	脾臓辺縁帯リンパ腫
顆粒膜細胞腫瘍	扁平上皮細胞癌
卵巣男性胚細胞腫	滑膜肉腫
胆嚢がん	セザリー病
胃がん	小腸がん
有毛細胞白血病	扁平上皮癌
血管芽細胞腫	胃がん
頭頸部がん	T 細胞リンパ腫
血管外皮細胞腫	睾丸がん
血液悪性腫瘍	莢膜細胞腫
肝芽腫	甲状腺がん
肝脾 T 細胞リンパ腫	移行上皮癌
ホジキンリンパ腫	咽喉がん
非ホジキンリンパ腫	尿管がん
浸潤性小葉癌	泌尿生殖器がん
腸がん	尿路上皮癌
腎臓がん	ブドウ膜黒色腫
喉頭がん	子宮がん
悪性黒子	疣贅癌
致死性正中癌腫	視覚路神経膠腫
白血病	外陰部がん
ライディッヒ細胞腫瘍	腔がん
脂肪肉腫	ワルデンシュトレームマクログロブリン血症
肺がん	ウオーシン腫瘍
リンパ管腫	ウィルムス腫瘍
リンパ管肉腫	

10

20

30

40

【0 2 9 5】

別の実施形態では、がんは、膵臓がん又は食道がんである。

【0 2 9 6】

別の実施形態では、がんは、食道がん、腎臓がん、胃がん、肝細胞がん、神経膠芽腫、中枢神経系（CNS）がん、軟部組織がん、肺がん、乳がん、膀胱／尿路がん、頭頸部がん、前立腺がん、血液がん、膵臓がん、皮膚がん、子宮内膜がん、卵巣がん及び結腸直腸がんからなる群から選択される。

【0 2 9 7】

別の実施形態では、がん又はがん細胞は、血液がんである。例示的な血液がんには、こ

50

れらに限定されないが、表 3 において列挙されるがんが含まれる。

【 0 2 9 8 】

【表 1 3 2】

表 3

急性リンパ球性白血病(ALL)	急性好酸球性白血病
急性骨髄性白血病(AML)	急性赤白血病
慢性リンパ球性白血病(CLL)	急性リンパ芽球性白血病
小リンパ球性リンパ腫(SLL)	急性巨核芽球性白血病
多発性骨髄腫(MM)	急性単球性白血病
ホジキンリンパ腫(HL)	急性前骨髄球性白血病
非ホジキンリンパ腫(NHL)	急性骨髄性白血病
マンテル細胞リンパ腫(MCL)	B 細胞前リンパ球性白血病
辺縁帯 B 細胞リンパ腫	B 細胞リンパ腫
脾性辺縁帯リンパ腫	MALT リンパ腫
濾胞性リンパ腫(FL)	前駆 T リンパ芽球性リンパ腫
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)	T 細胞リンパ腫
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)	肥満細胞白血病
辺縁帯リンパ腫(MZL)	成人性 T 細胞白血病/リンパ腫
有毛細胞白血病(HCL)	侵襲性 NK 細胞白血病
バーキットリンパ腫(BL)	血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫
リヒター転化	

【 0 2 9 9 】

別の実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。

【 0 3 0 0 】

別の実施形態では、多発性骨髄腫は、1 4 q 3 2 における免疫グロブリン重鎖遺伝子座が関与する染色体転座を有するとして特性決定される。別の実施形態では、染色体転座は、t (4 ; 1 4) 転座であり、すなわち、多発性骨髄腫は、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である。

【 0 3 0 1 】

別の実施形態では、本開示は、治療的有効量の本開示の化合物を、このような治療を必要としている対象に投与することにより、上記のがんにおけるインビボでのタンパク質メチル化、遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化及び／又はアポトーシスをモジュレートする治療方法を提供する。

【 0 3 0 2 】

本開示は、下記の特定の実施形態を提供する。

実施形態 I . 処置を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療的有効量の本開示の化合物を対象に投与することを含み、対象は、がんを有する、方法。

実施形態 I I . がんは、表 2 のがんの任意の 1 つ又は複数である、実施形態 I に記載の方法。

実施形態 I I I . がんは、血液がんである、実施形態 I に記載の方法。

実施形態 I V . 血液がんは、表 3 のがんの任意の 1 つ又は複数、例えば多発性骨髄腫である、実施形態 I I I に記載の方法。

実施形態 V . 血液がんは、t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫である、実施形態 I V に記載の方法。

実施形態 V I . がんの処置において有用な治療的有効量の第 2 の治療剤を投与することをさらに含む、実施形態 I ~ V のいずれか 1 つに記載の方法。

実施形態 V I I . がんの処置において使用するための、本開示の化合物及び薬学的に許容

される担体を含む医薬組成物。

実施形態ⅤⅠⅠⅠ．がんは、表2のがんの任意の1つ又は複数である、実施形態ⅤⅠⅠに記載の医薬組成物。

実施形態ⅠⅩ．がんは、血液がんである、実施形態ⅤⅠⅠに記載の医薬組成物。

実施形態Ⅹ．血液がんは、表3のがんの任意の1つ又は複数、例えば多発性骨髄腫である、実施形態ⅠⅩに記載の医薬組成物。

実施形態ⅩⅠ．血液がんは、t(4;14)多発性骨髄腫である、実施形態Ⅹに記載の医薬組成物。

実施形態ⅩⅠⅠ．がんの処置における使用のための、本開示の化合物。

実施形態ⅩⅠⅠⅠ．がんは、表2のがんの任意の1つ又は複数である、実施形態ⅩⅠⅠに記載の使用のための化合物。

10

実施形態ⅩⅠⅤ．がんは、血液がんである、実施形態ⅩⅠⅠに記載の使用のための化合物。

実施形態ⅩⅤ．血液がんは、表3のがんの任意の1つ又は複数、例えば多発性骨髄腫である、実施形態ⅩⅠⅤに記載の使用のための化合物。

実施形態ⅩⅤⅠ．血液がんは、t(4;14)多発性骨髄腫である、実施形態ⅩⅤに記載の使用のための化合物。

実施形態ⅩⅤⅠⅠ．がんの処置のための医薬の製造のための、本開示の化合物の使用。

実施形態ⅩⅤⅠⅠⅠ．がんは、表2のがんの任意の1つ又は複数である、実施形態ⅩⅤⅠⅠに記載の使用。

20

実施形態ⅩⅤⅠⅠⅠⅠ．がんは、血液がんである、実施形態ⅩⅤⅠⅠに記載の使用。

実施形態ⅩⅠⅩ．血液がんは、表3のがんの任意の1つ又は複数、例えば多発性骨髄腫である、実施形態ⅩⅤⅠⅠに記載の使用。

実施形態ⅩⅩ．血液がんは、t(4;14)多発性骨髄腫である、実施形態ⅩⅠⅩに記載の使用。

実施形態ⅩⅩⅠ．1種又は複数のさらなる治療剤を含むための、実施形態ⅩⅤⅠⅠ～ⅩⅩいずれか1つに記載の使用。

実施形態ⅩⅩⅠⅠ．本開示の化合物と、がんを有する対象に本開示の化合物を投与するための説明書とを含むキット。

実施形態ⅩⅩⅠⅠⅠ．がんは、表2のがんの任意の1つ又は複数である、実施形態ⅩⅩⅠⅠに記載のキット。

30

実施形態ⅩⅩⅠⅤ．がんは、血液がんである、実施形態ⅩⅩⅠⅠに記載のキット。

実施形態ⅩⅩⅤ．血液がんは、表3のがんの任意の1つ又は複数、例えば多発性骨髄腫である、実施形態ⅩⅩⅠⅤに記載のキット。

実施形態ⅩⅩⅤⅠ．血液がんは、t(4;14)多発性骨髄腫である、実施形態ⅩⅩⅤに記載のキット。

実施形態ⅩⅩⅤⅠⅠ．1種又は複数のさらなる治療剤をさらに含む、実施形態ⅩⅩⅠⅠ～ⅩⅩⅤⅠいずれか1つに記載のキット。

【0303】

本開示の化合物は、任意の他の構成要素が存在することなく、未加工の化学物質の形態で対象に投与することができる。本開示の化合物は、適切な薬学的に許容される担体と合わせた、化合物を含有する医薬組成物の部分としても哺乳動物に投与することができる。

40

このような担体は、薬学的に許容される添加剤及び助剤から選択することができる。用語「薬学的に許容される担体」又は「薬学的に許容されるビヒクル」は、標準的な医薬担体、溶媒、界面活性剤又はビヒクルのいずれかを包含する。適切な薬学的に許容されるビヒクルは、水性ビヒクル及び非水性ビヒクルを含む。標準的な医薬担体及びそれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995に記載されている。

【0304】

本開示の範囲内の医薬組成物は、本開示の化合物が1種又は複数の薬学的に許容される

50

担体と合わさっている全ての組成物を含む。一実施形態では、本開示の化合物は、その意図する治療目的を達成するのに有効である量で組成物中に存在する。個々の必要性は、変化し得る一方、各化合物の有効量の最適な範囲の決定は、当技術分野の技術の範囲内である。典型的には、本開示の化合物は、特定の障害を処置するために、1日当たりで哺乳動物の体重1 kg 当たり約0.0025～約1500 mg 又は同等の量のその薬学的に許容される塩又は溶媒和物の用量で哺乳動物、例えばヒトに経口的に投与することができる。哺乳動物に投与する本開示の化合物の有用な経口用量は、哺乳動物の体重1 kg 当たり約0.0025～約50 mg 又は同等の量のその薬学的に許容される塩又は溶媒和物である。筋肉内注射について、用量は、典型的には、経口用量の約2分の1である。

【0305】

単位経口用量は、約0.01 mg～約1 gの本開示の化合物、例えば約0.01 mg～約500 mg、約0.01 mg～約250 mg、約0.01 mg～約100 mg、0.01 mg～約50 mg、例えば約0.1 mg～約10 mgの化合物を含み得る。単位用量は、それぞれ約0.01 mg～約1 gの化合物又は同等の量のその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を含有する、毎日1回又は複数回、例えば1個又は複数の錠剤又はカプセル剤として投与することができる。

【0306】

本開示の化合物又は本開示の化合物を含む医薬組成物は、本開示の化合物の有益な効果を体験し得る任意の対象、例えばそれを必要とするがん患者に投与することができる。このような対象の中での最重要であるものは、哺乳動物、例えばヒト及びペット動物であるが、本開示は、そのように限定されることを意図しない。一実施形態では、対象は、ヒトである。

【0307】

本開示の医薬組成物は、その意図する目的を達成する任意の手段によって投与することができる。例えば、投与は、経口、非経口、皮下、静脈内、筋内、腹腔内、経皮的、鼻腔内、経粘膜的、直腸、腔内若しくは口腔経路又は吸入によるものであり得る。投与される投与量及び投与経路は、特定の対象の状況により、且つレシピエントの年齢、性別、健康及び体重、処置される状態又は障害、存在する場合には併行処置の種類、処置の頻度及び望ましい効果の性質などの要因を考慮に入れて変化する。

【0308】

一実施形態では、本開示の医薬組成物は、経口的に投与することができる。別の実施形態では、本開示の医薬組成物は、経口的に投与することができ、錠剤、糖衣錠、カプセル剤又は経口液体調製物に製剤化される。一実施形態では、経口製剤は、本開示の化合物を含む押出多粒子を含む。

【0309】

代わりに、本開示の医薬組成物は、直腸に投与することができ、坐剤として製剤化される。

【0310】

代わりに、本開示の医薬組成物は、注射によって投与することができる。

【0311】

代わりに、本開示の医薬組成物は、経皮的に投与することができる。

【0312】

代わりに、本開示の医薬組成物は、吸入によって又は鼻腔内若しくは経粘膜投与によって投与することができる。

【0313】

代わりに、本開示の医薬組成物は、腔内経路によって投与することができる。

【0314】

本開示の医薬組成物は、約0.01～99重量パーセント、例えば約0.25～75重量パーセントの本開示の化合物、例えば約1重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約

10

20

30

40

50

45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%又は約75重量%の本開示の化合物を含有することができる。

【0315】

本開示の医薬組成物は、例えば、通常の混合、顆粒化、糖衣錠作製、溶解、押出又は凍結乾燥プロセスを用いて、本開示を考慮してそれ自体が公知である様式で製造される。このように、経口使用のための医薬組成物は、活性化化合物と固体添加剤とを合わせ、このように得られた混合物を任意選択で粉碎し、要求又は必要に応じて適切な助剤を加えた後、顆粒の混合物を処理し、錠剤又は糖衣錠コアを得ることによって得ることができる。

【0316】

適切な添加剤は、充填剤、例えば糖類（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール又はソルビトール）、セルロース調製物、リン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウム又はリン酸水素カルシウム）並びに結合剤、例えばデンプン糊（例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、米デンプン又はバレイショデンプンを使用した）、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドンを含む。必要に応じて、1種又は複数の崩壊剤、例えば上記のデンプン及びまたカルボキシメチルデンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸又はその塩、例えばアルギン酸ナトリウムを加えることができる。

【0317】

助剤は、典型的には、流動性調節剤及び滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸又はその塩（例えば、ステアリン酸マグネシウム又はステアリン酸カルシウム）及びポリエチレングリコールである。糖衣錠コアは、胃液に対して抵抗性である適切なコーティングと共に提供される。この目的のために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を任意選択で含有し得る濃縮した糖溶液を使用することができる。胃液に対して抵抗性であるコーティングを生成するために、適切なセルロース調製物、例えばフタル酸アセチルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレータの溶液を使用することができる。例えば、同定のために又は活性化化合物の用量の組合せを特性決定するために、染料又は顔料を錠剤又は糖衣錠コーティングに加えることができる。

【0318】

経口的に使用することができる他の医薬調製物の例は、ゼラチンでできている押込嵌めカプセル剤又はゼラチン及び可塑剤、例えばグリセロール又はソルビトールでできている軟質密閉カプセル剤を含む。押込嵌めカプセル剤は、充填剤、例えばラクトース、結合剤、例えばデンプン及び／又は滑沢剤、例えばタルク若しくはステアリン酸マグネシウム及び任意選択で安定剤と混合することができる顆粒の形態又は押出多粒子の形態で化合物を含有することができる。軟質カプセル剤において、活性化化合物は、好ましくは、適切な液体、例えば脂肪油又は流動パラフィンに溶解又は懸濁される。さらに、安定剤を加えることができる。

【0319】

直腸投与のための可能な医薬調製物は、例えば、1種又は複数の活性化化合物と坐剤基剤との組合せからなる坐剤を含む。適切な坐剤基剤は、とりわけ、天然及び合成のトリグリセリド並びにパラフィン炭化水素を含む。活性化化合物とベース材料、例えば液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール又はパラフィン炭化水素との組合せからなるゼラチン直腸カプセルを使用することも可能である。

【0320】

非経口投与のための適切な製剤は、水溶性形態、例えば水溶性塩、アルカリ性溶液又は酸性溶液中の活性化化合物の水溶液を含む。代わりに、活性化化合物の懸濁剤は、油性懸濁剤として調製することができる。例えば、懸濁剤のための適切な親油性溶媒又はビヒクルは、脂肪油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチル）、トリグリセリド又はポリエチレングリコール、例えばポリエチレングリコール-400（PE

10

20

30

40

50

G-400)を含み得る。水性懸濁液は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール及び／又はデキストランを含めた、懸濁剤の粘度を増加させる1種又は複数の物質を含有し得る。懸濁剤は、安定剤を任意選択で含有し得る。

【0321】

別の実施形態では、本開示は、本開示の方法を実施するためのそれらの使用を容易にする様式でパッケージ化された本開示の化合物（又は本開示の化合物を含む組成物）を含むキットを提供する。一実施形態では、キットは、本開示の方法を実施するための化合物又は組成物の使用について説明する容器に貼られるか又はキットに含まれるラベルを伴った容器、例えば密封したボトル又は槽中にパッケージ化された本開示の化合物（又は本開示の化合物を含む組成物）を含む。一実施形態では、化合物又は組成物は、単位剤形でパッケージ化される。キットは、意図される投与経路によって組成物を投与するのに適した仕掛けをさらに含むことができる。

【0322】

III. バイオマーカー

別の実施形態では、本開示は、がん、例えば多発性骨髄腫を有する対象を処置する方法であって、(a) バイオマーカーが、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することと；(b) バイオマーカーが生体試料中に存在する場合、治療的有效量の本開示の化合物を対象に投与することを含む方法を提供する。例えば、Gossens et al., Transl Cancer Res. 4:256-269 (2015); Kamel and Al-Amodi, Genomics Proteomics Bioinformatics 15:220-235 (2017); 及び Konikova and Kusenda, Neoplasma 50:31-40 (2003)を参照されたい。

【0323】

用語「バイオマーカー」は、本明細書において使用する場合、がん患者においてインビボで又はがん患者から得た生体試料、例えばがん細胞において検出及び／又は定量化することができる、任意の生物化合物、例えば遺伝子、タンパク質、タンパク質のフラグメント、ペプチド、ポリペプチド、核酸など、又は染色体異常、例えば染色体転座を指す。バイオマーカーは、無傷の分子全体又はその部分若しくはフラグメントであり得る。一実施形態では、バイオマーカーの発現レベルを測定する。バイオマーカーの発現レベルは、例えば、タンパク質又はRNA、例えばmRNA、バイオマーカーのレベルを検出することによって測定することができる。一部の実施形態では、バイオマーカーの部分又はフラグメントは、例えば、抗体又は他の特異的結合剤によって検出又は測定することができる。一部の実施形態では、バイオマーカーの測定可能な態様は、患者の所与の状況、例えばがんの特定の段階と関連する。タンパク質又はRNAレベルで検出されるバイオマーカーについて、このような測定可能な態様は、例えば、がん患者又はがん患者から得た生体試料中のバイオマーカーの存在、非存在又は濃度、すなわち発現レベルを含み得る。核酸レベルで検出されるバイオマーカーについて、このような測定可能な態様は、例えば、バイオマーカーの対立遺伝子バージョン又は本明細書において変異ステータスとも称されるバイオマーカーの変異のタイプ、割合及び／又は程度を含み得る。

【0324】

タンパク質又はRNAの発現レベルに基づいて検出されるバイオマーカーについて、例えば異なる群におけるバイオマーカーの平均又は中央値での発現レベルが統計的に有意であると計算される場合、異なる表現型ステータス間で測定される発現レベルは、異なると考えることができる。統計的有意性のための一般の検定は、とりわけ、t検定、ANOVA、Kruskal-Wallis、Wilcoxon、Mann-Whitney、マイクロアレイの有意性分析、オッズ比などを含む。バイオマーカーは、単独で又は組み合わせて、対象が1つの表現型ステータス又は別のものに属する相対的可能性の尺度を提供する。したがって、これらは、とりわけ、疾患のマーカーとして且つ特定の治療的処置レジメンが有益な患者の予後をもたらす可能性についての指標として有用である。

【0325】

バイオマーカーには、これらに限定されないが、がん、例えば多発性骨髄腫における染色体転座、細胞及びWHSC1/NSD2/MMSET発現が含まれる。一実施形態では、バイオマーカーの測定可能な態様は、その発現ステータスである。一実施形態では、バイオマーカーの測定可能な態様は、その変異ステータスである。

【0326】

一実施形態では、バイオマーカーは、1つの表現型ステータスの対象、例えば血液がんを有する対象において、別の表現型ステータス、例えば正常な病気ではない対象又はWHSC1/NSD2/MMSETの過剰発現を伴わないがんを有する患者と比較して異なって存在しているWHSC1/NSD2/MMSET発現である。一実施形態では、バイオマーカーは、WHSC1/NSD2/MMSETの過剰発現である。

10

【0327】

バイオマーカー標準は、事前決定するか、同時に決定するか、又は生体試料を対象から得た後に決定することができる。本明細書に記載の方法と共に使用するためのバイオマーカー標準は、例えば、がんを有さない対象からの試料からのデータ；転移性ではないがん、例えば乳がんを有する対象からの試料からのデータ；及び転移性のがん、例えば乳がんを有する対象からの試料からのデータを含むことができる。比較を行って、異なるクラスの対象、例えば病気ではない対象に対する病気の対象についての所定の閾値バイオマーカー標準を確立することができる。標準は、同じアッセイにおいて実行することができるか、又は従前のアッセイからの公知の標準であり得る。

20

【0328】

バイオマーカーの平均又は中央値での発現又は変異レベルが群間で異なる、すなわちより高い又はより低いと計算される場合、バイオマーカーは、異なる表現型ステータス群間で異なって存在している。このように、バイオマーカーは、対象、例えばがん患者が1つの表現型ステータス又は別のものに属するという目安を提供する。

【0329】

個々の生物化合物、例えばWHSC1/NSD2/MMSETに加えて、用語「バイオマーカー」は、本明細書において使用する場合、複数の生物化合物の群、セット又はアレイを含むことを意味する。例えば、WHSC1/NSD2/MMSET発現ステータス及び1つ又は複数の染色体転座の組合せは、バイオマーカーを含み得る。用語「バイオマーカー」は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30又はそれを超える生物化合物を含み得る。

30

【0330】

患者におけるバイオマーカーの発現レベル又は変異ステータスの決定は、当技術分野において公知の多くの方法のいずれかを使用して行うことができる。特定のタンパク質を定量化し、且つ／又はWHSC1/NSD2/MMSETの発現及び／若しくは染色体転座又は患者若しくは生体試料中の任意の他のバイオマーカーの発現若しくは変異レベルを検出するための当技術分野において公知の任意の方法を本開示の方法において使用し得る。例には、これらに限定されないが、PCR（ポリメラーゼ連鎖反応）又はRT-PCR、フローサイトメトリー、ノーザンブロット、ウエスタンブロット、ELISA（酵素連結免疫吸着アッセイ）、RIA（放射線免疫アッセイ）、RNA発現の遺伝子チップ分析、免疫組織化学又は免疫蛍光法が含まれる。例えば、Slagle et al. Cancer 83:1401 (1998)；Hudlebusch et al., Clin Cancer Res 17:2919-2933 (2011)を参照されたい。本開示の特定の実施形態は、バイオマーカーRNA発現（転写）が決定される方法を含む。本開示の他の実施形態は、生体試料中のタンパク質発現が決定される方法を含む。例えば、Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (1988)；Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley &

40

50

Sons, New York 3rd Edition, (1995); Kamel and Al-Amodi, Genomics Proteomics Bioinformatics 15: 220-235 (2017) を参照されたい。ノーザンブロット又は RT-PCR 分析のために、RNA は、RNA 分解酵素非含有技術を使用して腫瘍組織試料から単離される。このような技術は、当技術分野において一般に公知である。

【0331】

本開示の一実施形態では、生体試料は、患者から得られ、生体試料は、バイオマーカー発現又は変異ステータスの決定のためにアッセイされる。

【0332】

本開示の別の実施形態では、腫瘍細胞試料におけるバイオマーカー転写のノーザンブロット分析を行う。ノーザン解析は、試料中の mRNA レベルの検出及び／又は定量化のための標準的な方法である。最初に、RNA は、ノーザンブロット分析を使用してアッセイされる試料から単離される。分析において、RNA 試料は、変性条件下でのアガロースゲル中の電気泳動を介してサイズによって最初に分離される。次いで、RNA は、膜に移され、架橋され、標識されたプローブとハイブリダイズする。典型的には、ノーザンハイブリダイゼーションは、インビトロでの放射標識された又は非同位体的に標識された DNA の重合又はハイブリダイゼーションプローブとしてのオリゴヌクレオチドの生成が関与する。典型的には、RNA 試料を保持する膜は、プローブハイブリダイゼーション前にプレハイブリダイズ又はブロックされ、プローブが膜をコーティングすることを防止し、このようにして非特異的バックグラウンド信号を低減させる。ハイブリダイゼーション後、典型的には、数回変更した緩衝液中で洗浄することによってハイブリダイズされていないプローブを除去する。洗浄及びハイブリダイゼーション条件のストリンジェンシーは、当業者が通常の技量によって設計し、選択し、実行することができる。検出は、検出可能な程度に標識されたプローブ及び適切な検出方法を使用して達成される。放射標識されたプローブ及び放射標識されていないプローブ並びにそれらの使用は、当技術分野で周知である。アッセイされるバイオマーカーの発現の存在及び又は相対的レベルは、例えば、デンストメトリーを使用して定量化することができる。

【0333】

別の実施形態では、バイオマーカー発現及び／又は変異ステータスは、RT-PCR を使用して決定する。RT-PCR は、リアルタイムでの標的遺伝子の PCR 増幅の進行の検出を可能とする。本開示のバイオマーカーの発現及び／又は変異ステータスを検出するのに必要とされるプライマー及びプローブの設計は、当業者の技術の範囲内である。RT-PCR を使用して、腫瘍組織試料中の本開示のバイオマーカーをコードする RNA のレベルを決定することができる。本開示の一実施形態では、生体試料からの RNA は、RNA 分解酵素非含有条件下で単離され、次いでリバーストランスクリプターゼによる処理によって DNA に変換される。DNA への RNA のリバーストランスクリプターゼ変換のための方法は、当技術分野で周知である。PCR の説明を下記の参考文献において提供する：Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51: 263 (1986); 欧州特許第 50, 424 号明細書; 欧州特許第 84, 796 号明細書; 欧州特許第 258, 017 号明細書; 欧州特許第 237, 362 号明細書; 欧州特許第 201, 184 号明細書; 米国特許第 4, 683, 202 号明細書; 同第 4, 582, 788 号明細書; 同第 4, 683, 194 号明細書。

【0334】

RT-PCR プローブは、標的単位複製配列 (バイオマーカー遺伝子) にハイブリダイズしているオリゴヌクレオチドを加水分解する PCR のために使用される DNA ポリメラーゼの 5' - 3' ヌクレアーゼ活性によって決まる。RT-PCR プローブは、5' 末端に付着している蛍光レポーター色素及び 3' 末端にカップリングしているクエンチャー部分 (又は逆の場合も同様) を有するオリゴヌクレオチドである。これらのプローブは、PCR 産物の内部領域にハイブリダイズするように設計される。ハイブリダイズしていない状況において、蛍光体及びクエンチ分子が近接していることは、プローブからの蛍光シグナルの

検出を防止する。PCR増幅中、ポリメラーゼがその上にRT-PCRプローブが結合している鋳型を複製するとき、ポリメラーゼの5' - 3'ヌクレアーゼ活性は、プローブを切断する。これは、蛍光及びクエンチング染料をデカップリングし、FRETは、もはや起こらない。このように、プローブ切断の量に比例した様式で各サイクルにおいて蛍光が増加する。反応物から発する蛍光シグナルは、通例及び従来の技術を使用して市販の装置を使用して時間と共に測定又は追跡することができる。

【0335】

本開示の別の実施形態では、バイオマーカーによってコードされるタンパク質の発現は、ウエスタンブロット分析によって検出される。ウエスタンブロット（免疫ブロットとしても公知である）は、組織ホモジネート又は抽出物の所与の試料におけるタンパク質検出のための方法である。これは、質量によって変性タンパク質を分離するゲル電気泳動を使用する。次いで、タンパク質は、ゲルから膜（例えば、ニトロセルロース又はポリフッ化ビニリデン（PVDF））に移され、ここで、タンパク質に特異的に結合する一次抗体を使用してタンパク質が検出される。次いで、結合した抗体は、検出可能な標識（例えば、ビオチン、セイヨウワサビペルオキシダーゼ又はアルカリホスファターゼ）とコンジュゲートしている二次抗体によって検出することができる。二次標識シグナルの検出は、タンパク質の存在を示す。

【0336】

本開示の別の実施形態では、バイオマーカーによってコードされるタンパク質の発現は、酵素連結免疫吸着アッセイ（ELISA）によって検出される。本開示の一実施形態では、「サンドイッチELISA」は、プレートをキャプチャー抗体でコーティングすることと；試料を加えることと（ここで、存在する任意の抗原は、キャプチャー抗体に結合する）；抗原も結合する検出抗体を加えることと；検出抗体に検出する酵素連結二次抗体を加えることと；二次抗体上の酵素によって検出可能な形態に変換される基質を加えることとを含む。二次抗体からのシグナルの検出は、バイオマーカー抗原タンパク質の存在を示す。

【0337】

多発性骨髄腫は、染色体転座、欠失、複製及び遺伝子変異を含む遺伝子異常によって特性決定される不均質な形質細胞障害である。染色体14q32における免疫グロブリン重鎖領域が関与する転座は、多発性骨髄腫を有する患者の概ね40%において観察される。この領域へのがん遺伝子の転座は、それらの発現の増加をもたらす得、疾患の開始、疾患の進行及び治療抵抗性の一因となる。例えば、t(4;14)転座は、線維芽細胞成長因子受容体3（FGFR3）及び骨髄腫SETドメインタンパク質のアップレギュレーションと関連する。t(4;14)を有する対象は、現存する化学療法剤を使用して部分的にのみ軽減される全体的な予後不良を示す。依然として処されていない医学的な必要性は、この異常を有する対象について残る。多発性骨髄腫を有する患者におけるIgH転座は、表4において提示する。例えば、Kalf and Spencer, Blood Cancer Journal 2:e89(2012)を参照されたい。

【0338】

【表 1 3 3】

表 4

転座	罹患率、%	アップレギュレートされた 癌遺伝子	予後
t(4;14)	15	MMSET, FGFR3	好ましくない
t(14;16)	5	MAF	好ましくない
t(14;20)	1-2	MAF	好ましくない
t(8;14)	2	MAF	好ましくない
t(11;14)	15-17	サイクリン D1	好ましい/中立
t(6;14)	4	サイクリン D3	好ましい/中立

略語:FGFR、線維芽細胞成長因子受容体;IgH、免疫グロブリン重鎖;MM、多発性骨髄腫;MMSET、骨髄腫 SETドメインタンパク質

【0 3 3 9】

WHSC1/NSD2/MMSETは、染色体4p16遺伝子座に位置するヒストンメチルトランスフェラーゼである。多発性骨髄腫のサブセットにおいて、染色体転座が起こり、ここで、この領域は、染色体14q32に融合している。この転座は、t(4;14)として一般に公知である。多発性骨髄腫におけるt(4;14)の結果は、WHSC1/NSD2/MMSET遺伝子がIgHプロモーターの転写調節下に置かれることである。これは、WHSC1/NSD2/MMSETの強力なアップレギュレーションをもたらす(Chesiet al., Blood 92:3025-3034 (1998))。WHSC1/NSD2/MMSETの増加は、リシン36におけるヒストンH3(H3K36)のジメチル化の増加をもたらす。(Kuo et al., Mol. Cell 44:609-620 (2011))。WHSC1/NSD2/MMSETと同様に、SETD2は、H3K36もメチル化するが、2個の代わりに3個のメチル基を加える。SETD2阻害に対するt(4;14)多発性骨髄腫細胞系の感受性に基づいて、WHSC1過剰発現によってもたらされるH3K36me2の増加に起因する発がん機能は、さらなるメチル基を加えるSETD2の性能を恐らくまた必要とする。

【0 3 4 0】

一実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象を処置する方法を提供し、この方法は、(a)染色体転座が、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することと；(b)染色体転座が生体試料中に存在する場合、治療的有効量の本開示の化合物を対象に投与することを含む。

【0 3 4 1】

別の実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象を処置する方法を提供し、この方法は、治療的有効量の本開示の化合物を、染色体転座を有する対象に投与することを含む。

【0 3 4 2】

別の実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象が本開示の化合物による処置についての候補者であるかどうかを同定する方法を提供し、この方法は、(a)染色体転座が、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することと；(b)染色体転座が存在する場合、対象が処置についての候補者であるとして同定すること；又は(c)染色体転座が存在しない場合、対象が処置についての候補者ではないとして同定することを含む。

【0 3 4 3】

別の実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象における処置成果を予測する方法を提供し、この方法は、染色体転座が、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することを含み、ここで、(a)生体試料中の染色体転座の存在

は、本開示の化合物を対象に投与することが、好ましい治療応答をもたらす可能性があることを示し；及び（b）生体試料中の染色体転座の非存在は、本開示の化合物を対象に投与することが、好ましくない治療応答をもたらす可能性があることを示す。

【0344】

別の実施形態では、本開示は、治療的有効量の本開示の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、ここで、（a）対象は、多発性骨髄腫を有し；及び（b）多発性骨髄腫は、染色体転座を有するとして特性決定される。

【0345】

上記の実施形態のいずれかでは、染色体転座は、t（4；14）転座である。

【0346】

一実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象を処置する方法を提供し、この方法は、（a）WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現が、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することと；（b）WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現が生体試料において存在する場合、治療的有効量の本開示の化合物を対象に投与することを含む。

【0347】

一実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象を処置する方法を提供し、この方法は、WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現が対象において存在する場合、治療的有効量の本開示の化合物を対象に投与することを含む。

【0348】

別の実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象が本開示の化合物による処置についての候補者であるかどうかを同定する方法を提供し、この方法は、（a）WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現が、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することと；（b）WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現が存在する場合、対象が処置についての候補者であるとして同定すること；又は（c）WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現が存在しない場合、対象が処置についての候補者ではないとして同定することを含む。

【0349】

別の実施形態では、本開示は、多発性骨髄腫を有する対象における処置成果を予測する方法を提供し、この方法は、WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現が、対象から採取された生体試料中に存在するか又は存在しないかを決定することを含み、ここで、（a）生体試料中のWHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現の存在は、本開示の化合物を対象に投与することが、好ましい治療応答をもたらす可能性があることを示し；及び（b）生体試料中のWHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現の非存在は、本開示の化合物を対象に投与することが、好ましくない治療応答をもたらす可能性があることを示す。

【0350】

別の実施形態では、本開示は、治療的有効量の本開示の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供し、ここで、（a）対象は、多発性骨髄腫を有し；及び（b）多発性骨髄腫は、WHSC1／NSD2／MMSETの過剰発現を有するとして特性決定される。

【0351】

IV．定義

用語「ハロ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、－Cl、－F、－Br又は－Iを指す。

【0352】

用語「ニトロ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、－NO₂を指す。

【0353】

用語「シアノ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、－CNを指す。

10

20

30

40

50

【0354】

用語「ヒドロキシ」は、本明細書において使用するよう、それ自体で又は別の基の部分として、 $-OH$ を指す。

【0355】

用語「アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1～12個の炭素原子（すなわち $C_1 \sim C_{12}$ アルキル）又は示した数の炭素原子（例えば、 C_1 アルキル、例えばメチル、 C_2 アルキル、例えばエチルなど）を含有する直鎖又は分岐鎖脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、すなわちメチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。非限定的で例示的な $C_1 \sim C_{12}$ アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル及びデシルを含む。

【0356】

用語「任意選択で置換されているアルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、非置換であるか、又は1個、2個若しくは3個の置換基で置換されているアルキル基を指し、ここで、各置換基は、独立に、ニトロ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルバメート、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルボキシアルキル、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=O)R^{56e}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-N(R^{56a})C(=N-R^{60})R^{61}$ 、 $-N(R^{56a})C(=C-NO_2)R^{64}$ 、 $-C(=N-R^{60})R^{61}$ 又は $-C(=C-NO_2)R^{64}$ であり；

R^{56a} は、水素又はアルキルであり；

R^{56b} は、アルキル、ハロアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ)アルキル、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(アミノ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されている複素環、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールであり；

R^{56c} は、水素又はアルキルであり；

R^{56d} は、アルキル、ハロアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ)アルキル、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(アミノ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されている複素環、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールであり；

R^{56e} は、アルキル、ハロアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ)アルキル、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(アミノ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されている複素環、任意選択で置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールであり；

R^{57} は、ハロアルキル、アミノ、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ)アルキル、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(アミノ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されている複素環、任意選択で置換されているヘテロアリ

ール、(C₃~C₆シクロアルキル)オキシ又は(4~8員ヘテロシクロ)オキシであり；
R⁵⁸は、ハロアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルコキシ、(アルコキシ)アルキル、(アリール)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、(アミノ)アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されている複素環又は任意選択で置換されているヘテロアリールであり；

R⁶⁰は、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、C₁~C₆アルコキシ、-C(=O)R⁶²及び-S(=O)₂R⁶²からなる群から選択され；

R⁶¹は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル及び-NR^{63a}R^{63b}からなる群から選択され；

R⁶²は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル及び-NR^{63a}R^{63b}からなる群から選択され；

R^{63a}は、水素、C₁~C₆アルキル及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{63b}は、水素、C₁~C₆アルキル及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択されるか；又は

R^{63a}及びR^{63b}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4~6員ヘテロシクロを形成し；

R⁶⁴は、C₁~C₆アルキル、C₃~C₆シクロアルキル及び-NR^{63c}R^{63d}からなる群から選択され；

R^{63c}は、水素、C₁~C₆アルキル及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択され；

R^{63d}は、水素、C₁~C₆アルキル及びC₃~C₆シクロアルキルからなる群から選択されるか；又は

R^{63c}及びR^{63d}は、それらが付着されている窒素原子と一緒にあって、任意選択で置換されている4~6員ヘテロシクロを形成する。

【0357】

一実施形態では、任意選択で置換されているアルキルは、非置換であるか、又は1個、2個若しくは3個の置換基で置換されており、ここで、各置換基は、独立に、ニトロ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルバメート、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルボキシア

【0358】

別の実施形態では、任意選択で置換されているアルキルは、2個の置換基で置換されている。別の実施形態では、任意選択で置換されているアルキルは、1個の置換基で置換されている。別の実施形態では、任意選択で置換されているアルキルは、任意選択で置換されているC₁~C₆アルキルである。別の実施形態では、任意選択で置換されているアルキルは、任意選択で置換されているC₁~C₄アルキルである。一実施形態では、任意選択で置換されているアルキルは、任意選択で置換されているC₁又はC₂アルキルである。非限定的で例示的な任意選択で置換されているアルキル基は、-CH(CO₂Me)CH₂CO₂Me及び-CH(CH₃)CH₂N(H)C(=O)O(CH₃)₃を含む。

【0359】

用語「アルケニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個、2個又は3個の炭素-炭素二重結合を含有するアルキル基を指す。一実施形態では、アルケニル基は、C₂~C₆アルケニル基である。別の実施形態では、アルケニル基は、C₂~C₄アルケニル基である。別の実施形態では、アルケニル基は、1個の炭素-炭素二重結合を有する。非限定的で例示的なアルケニル基は、エテニル、プロペニ

10

20

30

40

50

ル、イソプロペニル、ブテニル、sec-ブテニル、ペンテニル及びヘキセニルを含む。

【0360】

用語「任意選択で置換されているアルケニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別のものの部分として、非置換であるか、又は1個、2個若しくは3個の置換基で置換されているアルケニル基を指し、ここで、各置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ（例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ）、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリーロカルボニル、アルキルスルホニル、アリーロスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリーロ、任意選択で置換されているヘテロアリーロ又は任意選択で置換されているヘテロシクロである。非限定的で例示的な任意選択で置換されているアルケニル基は、 $-CH=CHPh$ を含む。

10

【0361】

用語「アルキニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個、2個又は3個の炭素-炭素三重結合を含有するアルキル基を指す。一実施形態では、アルキニルは、1個の炭素-炭素三重結合を有する。別の実施形態では、アルキニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキニルである。別の実施形態では、アルキニルは、 $C_2 \sim C_4$ アルキニルである。別の実施形態では、アルキニルは、1個の炭素-炭素三重結合を有する。非限定的で例示的なアルキニル基は、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ブチニル、ペンチニル及びヘキシニル基を含む。

20

【0362】

用語「任意選択で置換されているアルキニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、非置換であるか、又は1個、2個若しくは3個の置換基で置換されているアルキニル基を指し、ここで、各置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ（例えば、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ）、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリーロカルボニル、アルキルスルホニル、アリーロスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリーロ、任意選択で置換されているヘテロアリーロ又は任意選択で置換されているヘテロシクロである。非限定的で例示的な任意選択で置換されているアルキニル基は、 $-CH \equiv CHPh$ を含む。

30

【0363】

用語「ハロアルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個又は複数のフッ素、塩素、臭素及び／又はヨウ素原子で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、アルキルは、1個、2個又は3個のフッ素及び／又は塩素原子で置換されている。別の実施形態では、アルキルは、1個、2個又は3個のフッ素原子で置換されている。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキル基は、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的なハロアルキル基は、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル及びトリクロロメチル基を含む。

40

【0364】

用語「ヒドロキシアルキル」又は「(ヒドロキシ)アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個、2個又は3個のヒドロキシ基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、

50

アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。別の実施形態では、ヒドロキシアルキルは、モノヒドロキシアルキル基である（すなわち1個のヒドロキシ基で置換されている）。別の実施形態では、ヒドロキシアルキル基は、ジヒドロキシアルキル基である（すなわち2個のヒドロキシ基で置換されている）。非限定的で例示的な（ヒドロキシ）アルキル基は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル及びヒドロキシブチル基、例えば1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル及び1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イルを含む。

【0365】

用語「アルコキシ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、末端酸素原子に付着しているアルキル基を指す。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。非限定的で例示的なアルコキシ基は、メトキシ、エトキシ及びtert-ブトキシを含む。

【0366】

用語「ハロアルコキシ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、末端酸素原子に付着しているハロアルキル基を指す。一実施形態では、ハロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、ハロアルキル基は、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基である。非限定的で例示的なハロアルコキシ基は、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及び2,2,2-トリフルオロエトキシを含む。

【0367】

用語「アルキルチオ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、末端硫黄原子に付着しているアルキル基を指す。一実施形態では、アルキル基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基である。非限定的で例示的なアルキルチオ基は、 $-SCH_3$ 及び $-SCH_2CH_3$ を含む。

【0368】

用語「アルコキシアルキル」又は「(アルコキシ)アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個のアルコキシ基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、アルコキシは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。別の実施形態では、アルコキシは、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的なアルコキシアルキル基は、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、sec-ブトキシメチル及びペンチルオキシメチルを含む。

【0369】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1~10個の炭素原子及びO、N又はSから選択される同じ又は異なり得る少なくとも2個のヘテロ原子を含有する安定な直鎖又は分岐鎖炭化水素基を指し、ここで、硫黄原子は、任意選択で酸化され得る。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置又はヘテロアルキル基が分子の残部に付着している位置において存在し得る。一実施形態では、ヘテロアルキルは、2個の酸素原子を含有する。別の実施形態では、ヘテロアルキルは、1個の酸素及び1個の窒素原子を含有する。別の実施形態では、ヘテロアルキルは、2個の窒素原子を含有する。非限定的で例示的なヘテロアルキル基は、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 及び $-OCH_2CH_2OCH_3$ を含む。

【0370】

用語「シクロアルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の

10

20

30

40

50

部分として、3～12個の炭素原子（すなわちC₃～₁₂シクロアルキル）又は示した数の炭素（例えば、C₃シクロアルキル、例えばシクロプロピル、C₄シクロアルキル、例えばシクロブチルなど）を含有する、飽和及び部分不飽和の（例えば、1個又は2個の二重結合を含有する）単環式、二環式又は三環式脂肪族炭化水素を指す。一実施形態では、シクロアルキルは二環式であり、すなわち、これは、2個の環を有する。別の実施形態では、シクロアルキルは単環式であり、すなわち、これは、1個の環を有する。別の実施形態では、シクロアルキルは、C₃～₈シクロアルキルである。別の実施形態では、シクロアルキルは、C₃～₆シクロアルキル、すなわちシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルである。別の実施形態では、シクロアルキルは、C₅シクロアルキル、すなわちシクロペンチルである。別の実施形態では、シクロアルキルは、C₆シクロアルキル、すなわちシクロヘキシルである。非限定的で例示的なC₃～₁₂シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロヘキセニル及びスピロ〔3.3〕ヘプタンを含む。

【0371】

用語「任意選択で置換されているシクロアルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、非置換であるか、又は1個、2個若しくは3個の置換基で置換されているシクロアルキル基を指し、ここで、各置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ（例えば、-NH₂、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は（ヘテロシクロ）アルキルアミノ）、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリーール、任意選択で置換されているヘテロアリーール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキル、メルカプトアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（ヘテロアリーール）アルキル、-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}、-N(R^{56c})S(=O)₂R^{56d}、-C(=O)R⁵⁷、-S(=O)₂R^{56e}、-S(=O)₂R⁵⁸、-OR⁵⁹、-N(R^{56a})C(=N-R⁶⁰)R⁶¹、-N(R^{56a})C(=C-NO₂)R⁶⁴、-C(=N-R⁶⁰)R⁶¹又は-C(=C-NO₂)R⁶⁴であり；ここで、R^{56a}、R^{56b}、R^{56c}、R^{56d}、R^{56e}、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁶⁰、R⁶¹及びR⁶⁴は、用語「任意選択で置換されているアルキル」に関連して定義されている通りであり、R⁵⁹は、（ヒドロキシ）アルキル又は（アミノ）アルキルである。非限定的で例示的な任意選択で置換されているシクロアルキル基は、3-（4-アセチルピペラジン-1-イル）シクロヘキシル、3-（3-（N-メチルアセトアミド）ピロリジン-1-イル）シクロヘキシル、3-モルホリノシクロヘキシル及び3-（ピリミジン-5-イル）シクロヘキシルを含む。一実施形態では、任意選択で置換されているシクロアルキルは、非置換であるか、又は1個、2個若しくは3個の置換基で置換されており、ここで、各置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ（例えば、-NH₂、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は（ヘテロシクロ）アルキルアミノ）、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリーール、任意選択で置換されているヘテロアリーール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキ

10

20

30

40

50

ル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=O)R^{56e}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 及び $-OR^{59}$ である。

【0372】

用語「ヘテロシクロ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、3～14個の環員を含有する飽和及び部分不飽和の(例えば、1個又は2個の二重結合を含有する)単環式、二環式又は三環式基、すなわち1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を含有する3～14員ヘテロシクロを指す。それぞれのヘテロ原子は、独立に、酸素、硫黄又は窒素である。それぞれの硫黄原子は独立に酸化されて、スルホキシド、すなわち $S(=O)$ 又はスルホン、すなわち $S(=O)_2$ が得られる。

10

【0373】

用語ヘテロシクロは、1個又は複数の $-CH_2-$ 基が環状ウレイド基、例えばイミダゾリジニル-2-オン、環状アミド基、例えばピロリジン-2-オン又はピペリジン-2-オン及び環状カルバメート基、例えばオキサゾリジニル-2-オンを含めた1個又は複数の $-C(=O)-$ 基で置き換えられている基を含む。

【0374】

ヘテロシクロという用語は、任意選択で置換されている縮合アリール又は任意選択で置換されているヘテロアリール基を有する基、例えばインドリン、インドリン-2-オン、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[d]アゼピン又は1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[d]アゼピン-2-オンも含む。

20

【0375】

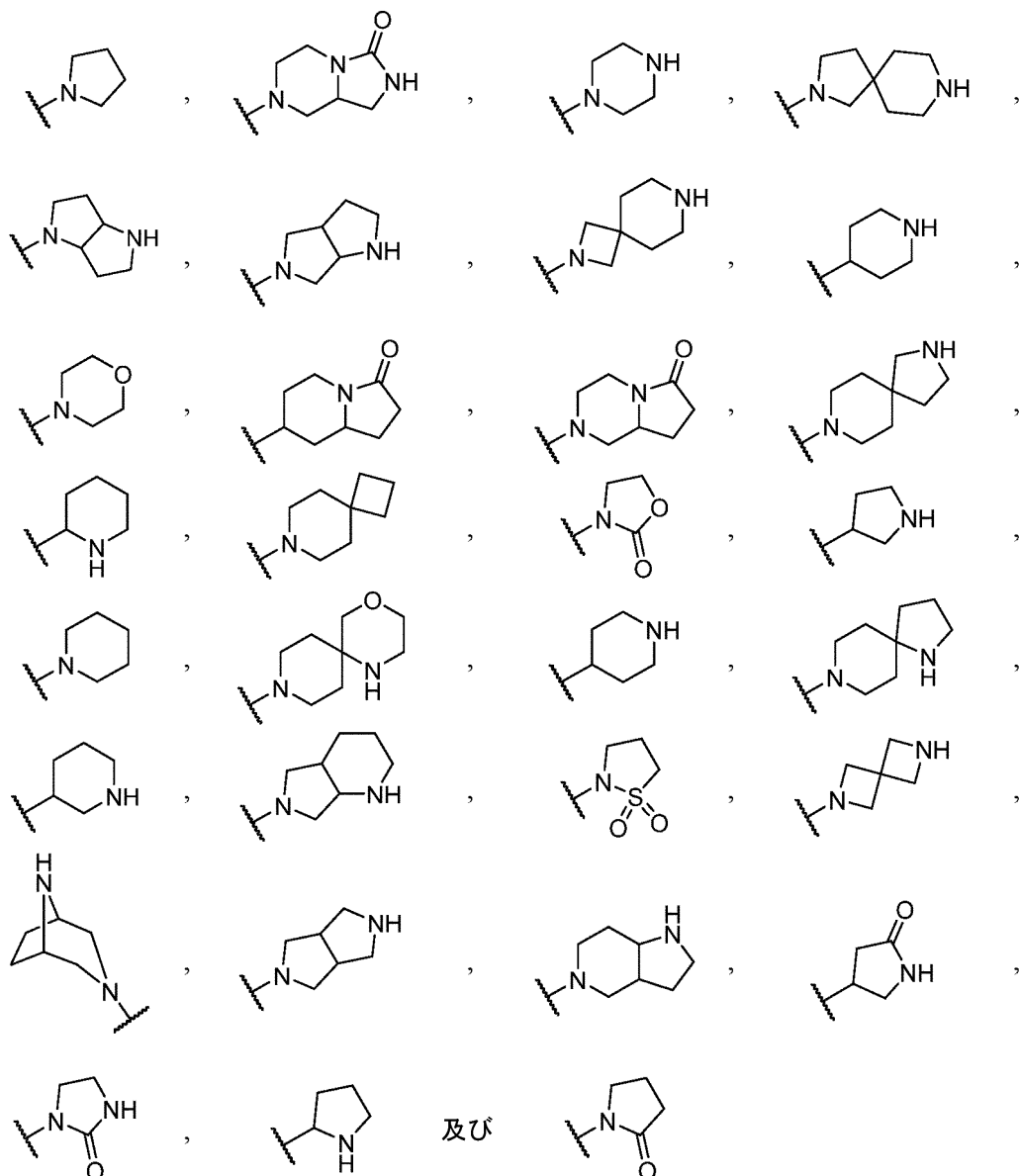
一実施形態では、ヘテロシクロ基は、1個の環及び1個若しくは2個の酸素原子(例えば、テトラヒドロフラン若しくはテトラヒドロピラン)、又は1個若しくは2個の窒素原子(例えば、ピロリジン、ピペリジン若しくはピペラジン)、又は1個の酸素及び1個の窒素原子(例えば、モルホリン)を含有する4～8員環式基であり、任意選択で、1個の $-CH_2-$ 基は、1個の $-C(=O)-$ 基で置き換えられている(例えば、ピロリジン-2-オン又はピペラジン-2-オン)。別の実施形態では、ヘテロシクロ基は、1個の環及び1個又は2個の窒素原子を含有する5～8員環式基であり、任意選択で、1個の $-CH_2-$ 基は、1個の $-C(=O)-$ 基で置き換えられている。別の実施形態では、ヘテロシクロ基は、1個の環及び1個又は2個の窒素原子を含有する5員又は6員環式基であり、任意選択で、1個の $-CH_2-$ 基は、1個の $-C(=O)-$ 基で置き換えられている。別の実施形態では、ヘテロシクロ基は、2個の環及び1個又は2個の窒素原子を含有する8～12員環式基である。ヘテロシクロは、任意の利用可能な炭素又は窒素原子を介して分子の残りの部分に連結し得る。非限定的で例示的なヘテロシクロ基は、

30

40

50

【化 4 8】



を含む。

【 0 3 7 6 】

用語「任意選択で置換されているヘテロシクロ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、非置換であるか、又は1～4個の置換基で置換されているヘテロシクロ基を指し、ここで、各置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、（例えば、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は（ヘテロシクロ）アルキルアミノ）、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキル、メルカプトアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（ヘテロアリール）アルキル、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=O)R^{56e}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、

$-\text{OR}^{59}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$ 又は $-\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$ であり；ここで、 R^{56a} 、 R^{56b} 、 R^{56c} 、 R^{56d} 、 R^{56e} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 及び R^{64} は、用語「任意選択で置換されているシクロアルキル」に関連して定義されている通りである。置換は、ヘテロシクロ基の任意の利用可能な炭素又は窒素原子上で起こり得る。一実施形態では、任意選択で置換されているヘテロシクロは、非置換であるか、又は1～4個の置換基で置換されており、ここで、各置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、（例えば、 $-\text{NH}_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は（ヘテロシクロ）アルキルアミノ）、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキル、メルカプトアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（ヘテロアリール）アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 又は $-\text{OR}^{59}$ である。

【0377】

非限定的で例示的な任意選択で置換されているヘテロシクロ基は、

10

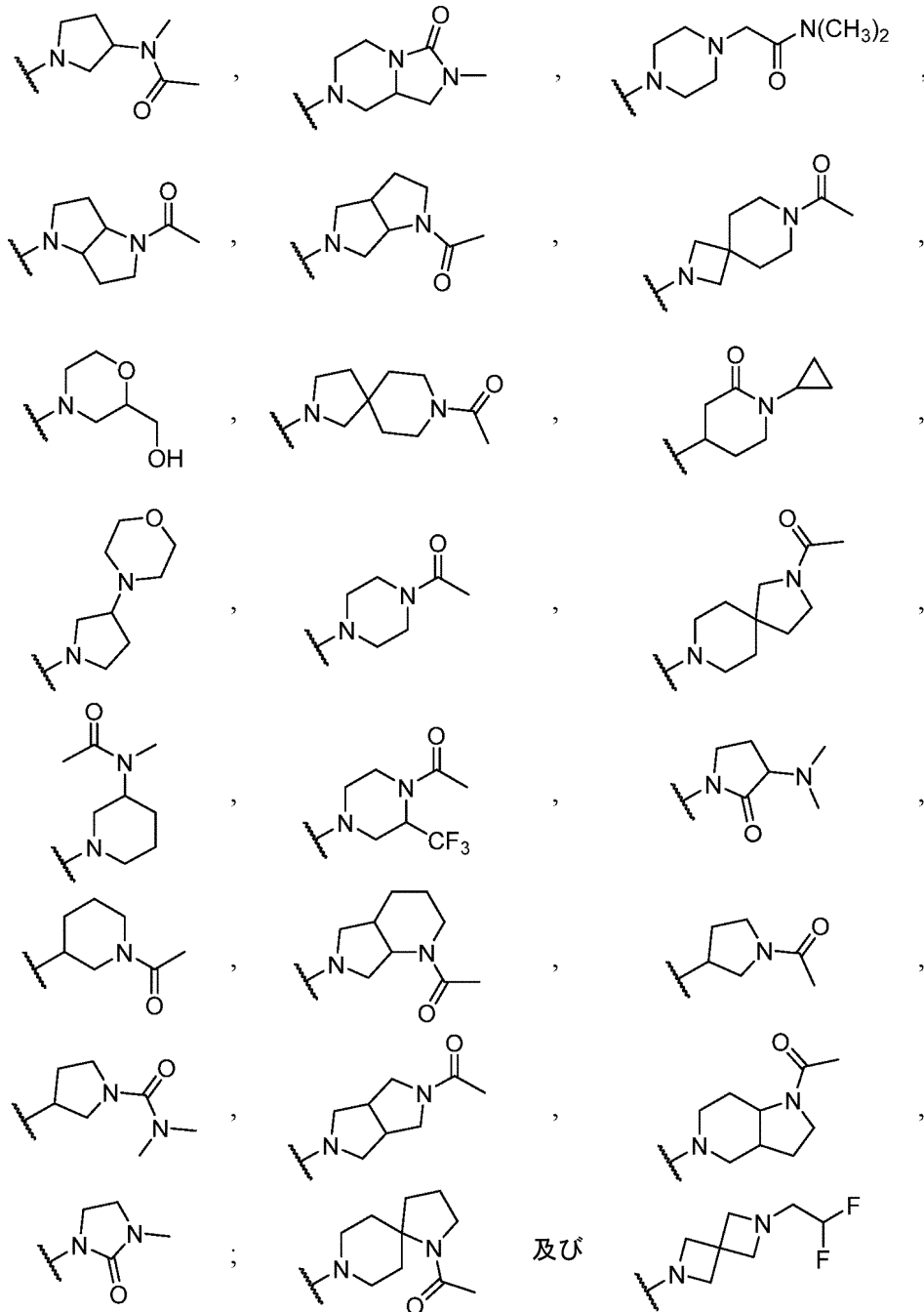
20

30

40

50

【化 4 9】



10

20

30

を含む。

【0378】

用語「アリール」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、6～14個の炭素原子を有する芳香族環系、すなわちC₆～C₁₄アリールを指す。非限定的で例示的なアリール基は、フェニル（「Ph」と略される）、ナフチル、フェナントリル、アントラシル、インデニル、アズレニル、ビフェニル、ビフェニレニル及びフルオレニル基を含む。一実施形態では、アリール基は、フェニル又はナフチルである。別の実施形態では、アリール基は、フェニルである。

40

【0379】

用語「任意選択で置換されているアリール」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、非置換であるか、又は1～5個の置換基で置換されているアリールを指し、ここで、置換基は、それぞれ独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロ

50

キシ、アミノ、（例えば、 $-\text{NH}_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は（ヘテロシクロ）アルキルアミノ）、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキル、メルカプトアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（ヘテロアリール）アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 、 $-\text{OR}^{59}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$ 又は $-\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$ であり；ここで、 R^{56a} 、 R^{56b} 、 R^{56c} 、 R^{56d} 、 R^{56e} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 及び R^{64} は、用語「任意選択で置換されているシクロアルキル」に関連して定義されている通りである。一実施形態では、任意選択で置換されているアリールは、非置換であるか、又は1～5個の置換基で置換されており、ここで、置換基は、それぞれ独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、（例えば、 $-\text{NH}_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は（ヘテロシクロ）アルキルアミノ）、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーロキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキル、メルカプトアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（ヘテロアリール）アルキル、 $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ 又は $-\text{OR}^{59}$ である。

【0380】

一実施形態では、任意選択で置換されているアリールは、任意選択で置換されているフェニルである。別の実施形態では、任意選択で置換されているフェニルは、4個の置換基を有する。別の実施形態では、任意選択で置換されているフェニルは、3個の置換基を有する。別の実施形態では、任意選択で置換されているフェニルは、2個の置換基を有する。別の実施形態では、任意選択で置換されているフェニルは、1個の置換基を有する。非限定的で例示的な任意選択で置換されているアリール基は、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-メチル、3-メトキシフェニル、2-エチル、3-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、3,5-ジメチルフェニル、3,5-ジメトキシ、4-メチルフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル及び2-フェニルプロパン-2-アミンを含む。任意選択で置換されているアリールという用語は、任意選択で置換されている縮合シクロアルキル基及び任意選択で置換されている縮合ヘテロシクロ基を有するアリール基を含む。非限定的例は、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル、1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2

10

20

30

40

50

－イル、1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－1－イル及び2－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1H－ベンゾ[d]アゼピン－1－イルを含む。

【0381】

用語「ヘテロアリアル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、5～14個の環員を有する単環式及び二環式の芳香族環系、すなわち1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を含む5～14員ヘテロアリアルを指す。それぞれのヘテロ原子は、独立に、酸素、硫黄又は窒素である。一実施形態では、ヘテロアリアルは、3個のヘテロ原子を有する。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、2個のヘテロ原子を有する。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、1個のヘテロ原子を有する。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、5～10員ヘテロアリアルである。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、5個の環原子を有する（例えば、4個の炭素原子及び1個の硫黄原子を有する5員ヘテロアリアルであるチエニル）。別の実施形態では、ヘテロアリアルは、6個の環原子を有する（例えば、5個の炭素原子及び1個の窒素原子を有する6員ヘテロアリアルであるピリジル）。非限定的で例示的なヘテロアリアル基は、チエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2, 3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサントニル、2H－ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H－インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、プテリジニル、4aH－カルバゾリル、カルバゾリル、β－カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル及びフェノキサジニルを含む。一実施形態では、ヘテロアリアルは、チエニル（例えば、チエン－2－イル及びチエン－3－イル）、フリル（例えば、2－フリル及び3－フリル）、ピロリル（例えば、1H－ピロール－2－イル及び1H－ピロール－3－イル）、イミダゾリル（例えば、2H－イミダゾール－2－イル及び2H－イミダゾール－4－イル）、ピラゾリル（例えば、1H－ピラゾール－3－イル、1H－ピラゾール－4－イル及び1H－ピラゾール－5－イル）、ピリジル（例えば、ピリジン－2－イル、ピリジン－3－イル及びピリジン－4－イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン－2－イル、ピリミジン－4－イル及びピリミジン－5－イル）、チアゾリル（例えば、チアゾール－2－イル、チアゾール－4－イル及びチアゾール－5－イル）、イソチアゾリル（例えば、イソチアゾール－3－イル、イソチアゾール－4－イル及びイソチアゾール－5－イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール－2－イル、オキサゾール－4－イル及びオキサゾール－5－イル）並びにイソオキサゾリル（例えば、イソオキサゾール－3－イル、イソオキサゾール－4－イル及びイソオキサゾール－5－イル）から選択される。ヘテロアリアルという用語は、N－オキシドも含む。非限定的で例示的なN－オキシドは、ピリジルN－オキシドである。

【0382】

用語「任意選択で置換されているヘテロアリアル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、非置換であるか、又は1～4個の置換基で置換されているヘテロアリアルを指し、ここで、置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、（例えば、－NH₂、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は（ヘテロシクロ）アルキルアミノ）、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリアルオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アルキルスルホニル、アリアルスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリアル、任意選択で置換されているヘテロアリアル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、（シアノ）アル

10

20

30

40

50

キル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=O)R^{56e}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 、 $-OR^{59}$ 、 $-N(R^{56a})C(=N-R^{60})R^{61}$ 、 $-N(R^{56a})C(=C-NO_2)R^{64}$ 、 $-C(=N-R^{60})R^{61}$ 又は $-C(=C-NO_2)R^{64}$ であり；ここで、 R^{56a} 、 R^{56b} 、 R^{56c} 、 R^{56d} 、 R^{56e} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 及び R^{64} は、用語「任意選択で置換されているシクロアルキル」に関連して定義されている通りである。一実施形態では、任意選択で置換されているヘテロアリールは、非置換であるか、又は1～4個の置換基で置換されており、ここで、置換基は、独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、(例えば、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ又は(ヘテロシクロ)アルキルアミノ)、ヘテロアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(シアノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、 $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$ 、 $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$ 、 $-C(=O)R^{57}$ 、 $-S(=O)R^{56e}$ 、 $-S(=O)_2R^{58}$ 又は $-OR^{59}$ である。

【0383】

一実施形態では、任意選択で置換されているヘテロアリールは、2個の置換基を有する。別の実施形態では、任意選択で置換されているヘテロアリールは、1個の置換基を有する。任意の利用可能な炭素又は窒素原子は、置換することができる。

【0384】

用語「アリールオキシ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、末端酸素原子に付着している任意選択で置換されているアリールを指す。非限定的で例示的なアリールオキシ基は、 $PhO-$ である。

【0385】

用語「ヘテロアリールオキシ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、末端酸素原子に付着している任意選択で置換されているヘテロアリールを指す。非限定的で例示的なアリールオキシ基は、 $ピリジル-O-$ である。

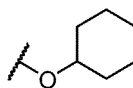
【0386】

用語「アラルキルオキシ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、末端酸素原子に付着しているアラルキルを指す。非限定的で例示的なアラルキルオキシ基は、 $PhCH_2O-$ である。

【0387】

用語「(シクロアルキル)オキシ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、末端酸素原子に付着しているシクロアルキル基を指す。非限定的で例示的なシクロアルキルオキシ基は、

【化50】



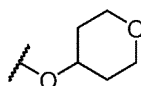
である。

【0388】

用語「(ヘテロシクロ)オキシ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は

別の基の部分として、末端酸素原子に付着しているヘテロシクロ基を指す。非限定的で例示的な（ヘテロシクロ）オキシ基は、

【化 5 1】



である。

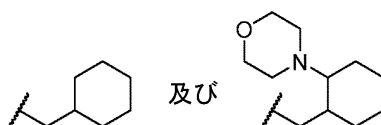
【0389】

用語「（シアノ）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個、2個又は3個のシアノ基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルは、1個のシアノ基で置換されている。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的な（シアノ）アルキル基は、 $-CH_2CH_2CN$ 及び $-CH_2CH_2CH_2CN$ を含む。

【0390】

用語「（シクロアルキル）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているシクロアルキル基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（シクロアルキル）アルキル基は、

【化 5 2】



を含む。

【0391】

用語「スルホンアミド」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、式 $-SO_2NR^{50a}R^{50b}$ の基を指し、ここで、 R^{50a} 及び R^{50b} は、それぞれ独立に、水素、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールであるか；又は R^{50a} 及び R^{50b} は、それらが付着されている窒素と一緒に、任意選択で置換されている3～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なスルホンアミド基は、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2N(H)CH_3$ 及び $-SO_2N(H)Ph$ を含む。

【0392】

用語「アルキルカルボニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、アルキル基で置換されているカルボニル基、すなわち $-C(=O)-$ を指す。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的なアルキルカルボニル基は、 $-COCH_3$ である。

【0393】

用語「アリールカルボニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、任意選択で置換されているアリール基で置換されているカルボニル基、すなわち $-C(=O)-$ を指す。非限定的で例示的なアリールカルボニル基は、 $-COPh$ である。

【0394】

10

20

30

40

50

用語「アルキルスルホニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、アルキル基で置換されているスルホニル基、すなわち $-SO_2-$ を指す。非限定的で例示的なアルキルスルホニル基は、 $-SO_2CH_3$ である。

【0395】

用語「アリールスルホニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、任意選択で置換されているアリール基で置換されているスルホニル基、すなわち $-SO_2-$ を指す。非限定的で例示的なアリールスルホニル基は、 $-SO_2Ph$ である。

【0396】

用語「メルカプトアルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、 $-SH$ 基で置換されているアルキルを指す。

【0397】

用語「カルボキシ」は、それ自体で又は別の基の部分として使用されるように、式 $-C(=O)OH$ の基を指す。

【0398】

用語「ウレイド」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、式 $-NR^{51a}-C(=O)-NR^{51b}R^{51c}$ の基を指し、ここで、 R^{51a} は、水素又はアルキルであり； R^{51b} 及び R^{51c} は、それぞれ独立に、水素、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールであるか、又は R^{51b} 及び R^{51c} は、それらが付着されている窒素と一緒に、任意選択で置換されている4～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なウレイド基は、 $-NH-C(C=O)-NH_2$ 及び $-NH-C(C=O)-NHCH_3$ を含む。

【0399】

用語「グアニジノ」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、式 $-NR^{52a}-C(=NR^{53})-NR^{52b}R^{52c}$ の基を指し、ここで、 R^{52a} は、水素又はアルキルであり； R^{52b} 及び R^{52c} は、それぞれ独立に、水素、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールであるか；又は R^{52b} 及び R^{52c} は、それらが付着されている窒素と一緒に、任意選択で置換されている4～8員ヘテロシクロ基を形成し； R^{53} は、水素、アルキル、シアノ、アルキルスルホニル、アルキルカルボニル、カルボキサミド又はスルホンアミドである。非限定的で例示的なグアニジノ基は、 $-NH-C(C=NH)-NH_2$ 、 $-NH-C(C=NCN)-NH_2$ 及び $-NH-C(C=NH)-NHCH_3$ を含む。

【0400】

用語「(ヘテロシクロ)アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個、2個又は3個の任意選択で置換されているヘテロシクロ基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルは、1個の任意選択で置換されている5～8員ヘテロシクロ基で置換されている。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1\sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1\sim C_4$ アルキルである。ヘテロシクロ基は、炭素又は窒素原子を介してアルキル基に連結することができる。非限定的で例示的な(ヘテロシクロ)アルキル基は、

10

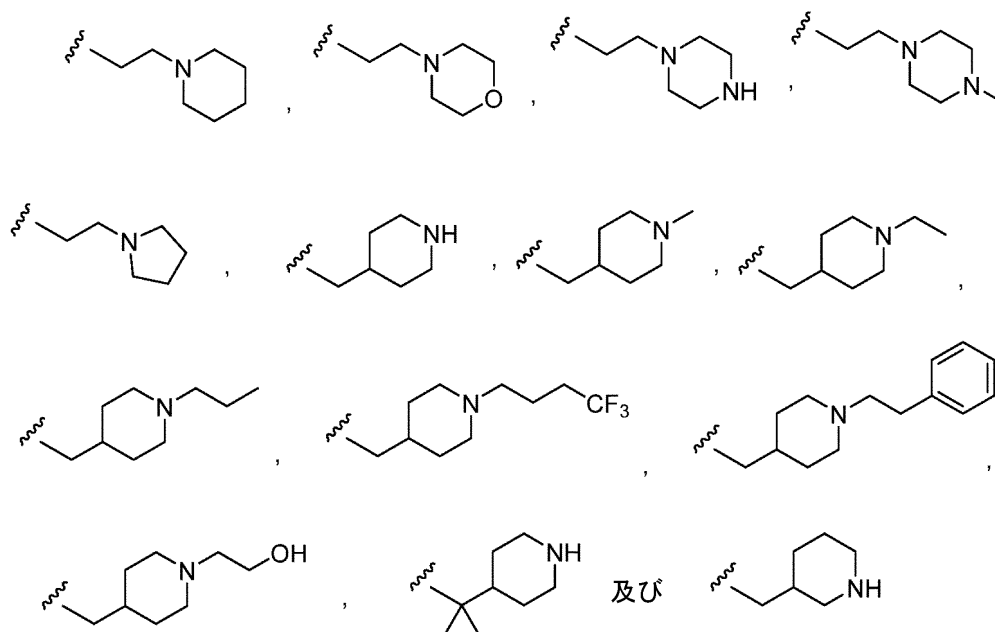
20

30

40

50

【化 5 3】



を含む。

【0401】

用語「カルバメート」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、式 $\text{—NR}^{54a}\text{—C(=O)—OR}^{54b}$ の基を指し、ここで、 R^{54a} は、水素又はアルキルであり、 R^{54b} は、水素、アルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているアリール又は任意選択で置換されているヘテロアリールである。非限定的で例示的なカルバメート基は、 —NH—C(=O)—OtBu である。

【0402】

用語「(ヘテロアリール)アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個又は2個の任意選択で置換されているヘテロアリール基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキル基は、1個の任意選択で置換されている5～14員ヘテロアリール基で置換されている。別の実施形態では、アルキル基は、2個の任意選択で置換されている5～14員ヘテロアリール基で置換されている。別の実施形態では、アルキル基は、1個の任意選択で置換されている5～9員ヘテロアリール基で置換されている。別の実施形態では、アルキル基は、2個の任意選択で置換されている5～9員ヘテロアリール基で置換されている。別の実施形態では、アルキル基は、1個の任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロアリール基で置換されている。別の実施形態では、アルキル基は、2個の任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロアリール基で置換されている。一実施形態では、アルキル基は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキル基は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキル基は、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な(ヘテロアリール)アルキル基は、

10

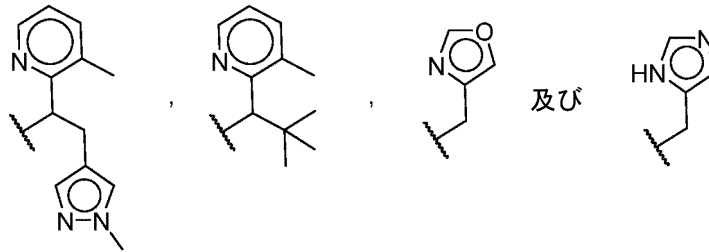
20

30

40

50

【化 5 4】



を含む。

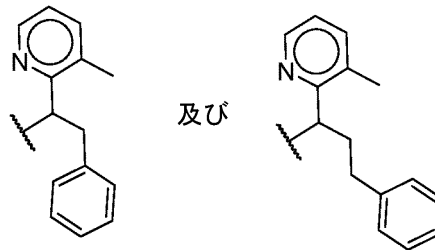
10

【0403】

用語「（ヘテロアリール）（アリール）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているヘテロアリール基及び1個の任意選択で置換されているアリール基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5～9員ヘテロアリール基である。別の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロアリール基である。一実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニル基又は任意選択で置換されているナフチル基である。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（ヘテロアリール）（アリール）アルキル基は、

20

【化 5 5】



30

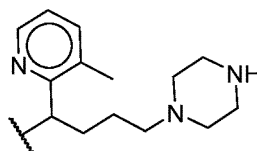
を含む。

【0404】

用語「（ヘテロアリール）（ヘテロシクロ）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているヘテロアリール基及び1個の任意選択で置換されているヘテロシクロ基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5～9員ヘテロアリール基である。別の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロアリール基である。一実施形態では、ヘテロシクロは、任意選択で置換されている5～8員ヘテロシクロである。別の実施形態では、ヘテロシクロは、任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロシクロである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（ヘテロアリール）（ヘテロシクロ）アルキル基は、

40

【化 5 6】



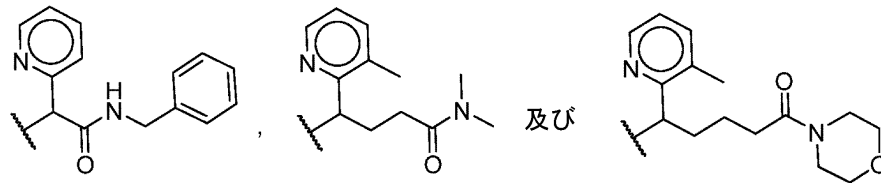
である。

50

【0405】

用語「(ヘテロアリール)(カルボキサミド)アルキル」は、本明細書において使用する
場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているヘテロア
リール基及び1個のカルボキサミド基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態で
は、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5～9員ヘテロアリール基である。別
の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロアリ
ール基である。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態
では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_3$
アルキルである。非限定的で例示的な(ヘテロアリール)(カルボキサミド)アルキル
基は、

【化57】



を含む。

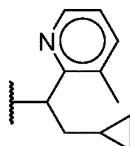
【0406】

用語「カルボキサミド」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の
部分として、式 $-C(=O)NR^{55a}R^{55b}$ の基を指し、ここで、 R^{55a} 及び R^{55b}
は、それぞれ独立に、水素、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されて
いるアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、ハロアルキル、(アルコキシ)
アルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(シアノ)アルキル、任意選択で置換されているシ
クロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているアリ
ール、任意選択で置換されているヘテロアリール、(アリール)アルキル、(シクロアル
キル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル又は(ヘテロアリール)アルキルであるか；
又は R^{55a} 及び R^{55b} は、それらが付着されている窒素と一緒に、任意選択で置
換されている4～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なカルボキサミド基
は、モルホリン-4-カルボニル、N,N-ジメチルアミノカルボニル、N-(1-メチ
ルピペリジン-4-イル)アミノカルボニル、4-メチルピペラジン-1-カルボニル、
N-(3-アミノシクロペンチル)アミノカルボニル、N-(ピリジン-3-イル)アミ
ノカルボニル及びN-(テトラヒドロフラン-3-イル)アミノカルボニルを含む。

【0407】

用語「(ヘテロアリール)(シクロアルキル)アルキル」は、本明細書において使用する
場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているヘテロア
リール基及び1個の任意選択で置換されているシクロアルキル基で置換されているアルキ
ル基を指す。一実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5～9員ヘ
テロアリール基である。別の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されてい
る5員又は6員ヘテロアリール基である。一実施形態では、シクロアルキルは、任意選択
で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$
アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実
施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。非限定的で例示的な(ヘテロアリ
ール)($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)アルキル基は、

【化58】



10

20

30

40

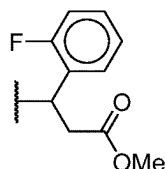
50

である。

【0408】

用語「(アリール) (アルコキシカルボニル) アルキル」は、本明細書において使用する
場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているアリール
基及び1個のアルコキシカルボニル基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態で
は、アリールは、任意選択で置換されているフェニル基又は任意選択で置換されているナ
フチル基である。別の実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニル基
である。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、
アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 ア
ルキルである。非限定的で例示的な(アリール) (アルコキシカルボニル) アルキル基は、
【化59】

10



である。

【0409】

用語「アルコキシカルボニル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別
の基の部分として、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されているカルボニル基、すなわち $-C(=O)-$
を指す。一実施形態では、アルコキシ基は、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシである。別の実施形態
では、アルコキシ基は、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシである。非限定的で例示的な
アルコキシカルボニル基は、 $-CO_2Me$ 及び $-CO_2Et$ を含む。

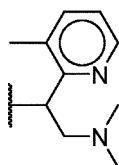
20

【0410】

用語「(ヘテロアリール) (アミノ) アルキル」は、本明細書において使用する場合、
それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているヘテロアリール基
及び1個のアミノ基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、ヘテロアリール
は、任意選択で置換されている5～9員ヘテロアリール基である。別の実施形態では、
ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロアリール基である。一
実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、
 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルであ
る。非限定的で例示的な(ヘテロアリール) (アミノ) アルキル基は、

30

【化60】



40

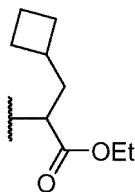
である。

【0411】

用語「(シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) アルキル」は、本明細書において
使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているシ
クロアルキル基及び1個のアルコキシカルボニル基で置換されているアルキル基を指す。
一実施形態では、シクロアルキルは、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキ
ルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、
アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 ア
ルキルである。非限定的で例示的な(シクロアルキル) (アルコキシカルボニル) アル
キル基は、

50

【化 6 1】

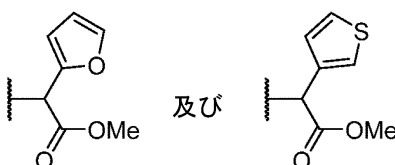


である。

【0 4 1 2】

用語「（ヘテロアリール）（アルコキシカルボニル）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているヘテロアリール基及び1個のアルコキシカルボニル基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5～9員ヘテロアリール基である。別の実施形態では、ヘテロアリールは、任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロアリール基である。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（ヘテロアリール）（アルコキシカルボニル）アルキル基は、

【化 6 2】

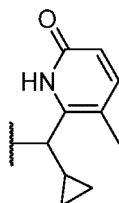


を含む。

【0 4 1 3】

用語「（ヘテロシクロ）（シクロアルキル）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているヘテロシクロ口基及び1個の任意選択で置換されているシクロアルキル基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、ヘテロシクロは、任意選択で置換されている5～8員ヘテロシクロ口である。別の実施形態では、ヘテロシクロは、任意選択で置換されている5員又は6員ヘテロシクロ口である。一実施形態では、シクロアルキルは、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（ヘテロシクロ）（シクロアルキル）アルキル基は、

【化 6 3】



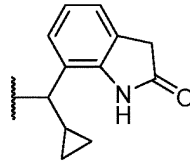
である。

【0 4 1 4】

用語「（アリール）（シクロアルキル）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているアリール基及び

1 個の任意選択で置換されているシクロアルキル基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニル基又は任意選択で置換されているナフチル基である。別の実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニル基である。一実施形態では、シクロアルキルは、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（アリール）（シクロアルキル）アルキル基は、

【化 6 4】



10

である。

【0 4 1 5】

用語「アラルキル」又は「（アリール）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1 個、2 個又は 3 個の任意選択で置換されているアリール基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルは、1 個の任意選択で置換されているアリール基で置換されている。別の実施形態では、アルキルは、2 個の任意選択で置換されているアリール基で置換されている。一実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニル又は任意選択で置換されているナフチルである。別の実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（アリール）アルキル基は、ベンジル、フェネチル、 $-CHPh_2$ 及び $-CH(4-F-Ph)_2$ を含む。

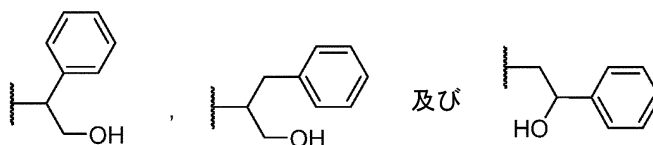
20

【0 4 1 6】

用語「（アリール）（ヒドロキシ）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1 個の任意選択で置換されているアリール基及び 1 個のヒドロキシル基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニル基又は任意選択で置換されているナフチル基である。別の実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニル基である。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な（アリール）（ヒドロキシ）アルキル基は、

30

【化 6 5】



40

を含む。

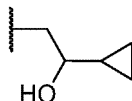
【0 4 1 7】

用語「（シクロアルキル）（ヒドロキシ）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1 個の任意選択で置換されているシクロアルキル基及び 1 個のヒドロキシル基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、シクロアルキル基は、任意選択で置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基である。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C

50

1～C₄アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、C₁又はC₂アルキルである。非限定的で例示的な（シクロアルキル）（ヒドロキシ）アルキル基は、

【化66】

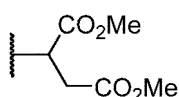


である。

【0418】

用語「（アルコシカルボニル）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個又は2個のアルコシカルボニル基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルは、C₁～C₄アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、C₁又はC₂アルキルである。非限定的で例示的な（アルコシカルボニル）アルキル基は、

【化67】

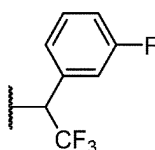


である。

【0419】

用語「（アリール）（ハロアルキル）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているアリール基及び1個のハロアルキル基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アリールは、任意選択で置換されている基又は任意選択で置換されているナフチルである。別の実施形態では、アリールは、任意選択で置換されているフェニルである。一実施形態では、ハロアルキルは、C₁～C₄ハロアルキルである。一実施形態では、アルキルは、C₁～C₄アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、C₁又はC₂アルキルである。非限定的で例示的な（アリール）（ハロアルキル）アルキル基は、

【化68】

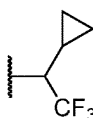


である。

【0420】

用語「（シクロアルキル）（ハロアルキル）アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個の任意選択で置換されているシクロアルキル基及び1個のハロアルキル基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、シクロアルキルは、任意選択で置換されているC₃～C₆シクロアルキルである。一実施形態では、ハロアルキルは、C₁～C₄ハロアルキルである。一実施形態では、アルキルは、C₁～C₄アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、C₁又はC₂アルキルである。非限定的で例示的な（シクロアルキル）（ハロアルキル）アルキル基は、

【化69】

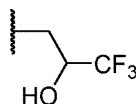


である。

【0421】

用語「(ヒドロキシ) (ハロアルキル) アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個のヒドロキシ基及び1個のハロアルキル基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、ハロアルキルは、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な (ヒドロキシ) (ハロアルキル) アルキル基は、

【化70】



10

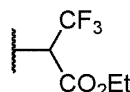
である。

【0422】

用語「(アルコキシカルボニル) (ハロアルキル) アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個のアルコキシカルボニル基及び1個のハロアルキル基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、ハロアルキルは、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な (アルコキシカルボニル) (ハロアルキル) アルキル基は、

20

【化71】



である。

【0423】

用語「(カルボキサミド) アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、カルボキサミド基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な (カルボキサミド) アルキル基は、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-C(H)(CH_3)C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2C(=O)N(H)CH_3$ 及び $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ を含む。

30

【0424】

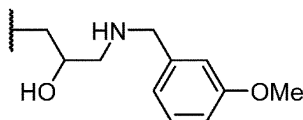
用語「(カルボキシ) アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、 $-C(=O)OH$ で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 C_1 又は C_2 アルキルである。非限定的で例示的な (カルボキシ) アルキル基は、 $-CH_2CO_2H$ である。

【0425】

40

用語「(アミノ) (ヒドロキシ) アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個のヒドロキシ基及び1個のアミノ基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的な「(アミノ) (ヒドロキシ) アルキル基は、

【化72】



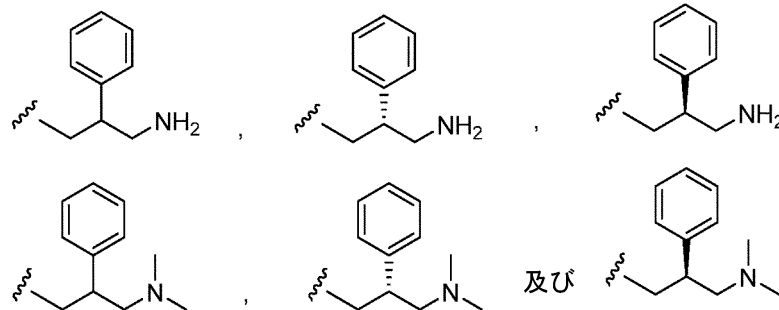
である。

50

【0426】

用語「(アミノ)(アリール)アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個のアミノ基及び1個の任意選択で置換されているアリール基で置換されているアルキル基を指す。一実施形態では、アミノ基は、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ又はジアルキルアミノである。一実施形態では、アリール基は、任意選択で置換されているフェニルである。一実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的な(アミノ)(アリール)アルキル基は、

【化73】



を含む。

【0427】

用語「アミノ」は、それ自体で又は別の基の部分として使用されるように、式 $-NR^{55a}R^{55b}$ の基を指し、ここで、 R^{55a} 及び R^{55b} は、独立に、水素、任意選択で置換されているアルキル、ハロアルキル、(ヒドロキシ)アルキル、(アルコキシ)アルキル、(アミノ)アルキル、ヘテロアルキル、任意選択で置換されているシクロアルキル、任意選択で置換されているヘテロシクロ、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロアリール、(アリール)アルキル、(シクロアルキル)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル又は(ヘテロアリール)アルキルである。

【0428】

一実施形態では、アミノは、 $-NH_2$ である。

【0429】

別の実施形態では、アミノは、「アルキルアミノ」、すなわち R^{55a} が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{55b} が水素であるアミノ基である。一実施形態では、 R^{55a} は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的なアルキルアミノ基は、 $-N(H)CH_3$ 及び $-N(H)CH_2CH_3$ を含む。

【0430】

別の実施形態では、アミノは、「ジアルキルアミノ」、すなわち R^{55a} 及び R^{55b} がそれぞれ独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルであるアミノ基である。一実施形態では、 R^{55a} 及び R^{55b} は、それぞれ独立に、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的なジアルキルアミノ基は、 $-N(CH_3)_2$ 及び $-N(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ を含む。

【0431】

別の実施形態では、アミノは、「ヒドロキシアルキルアミノ」、すなわち R^{55a} が(ヒドロキシ)アルキルであり、 R^{55b} が水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであるアミノ基である。

【0432】

別の実施形態では、アミノは、「シクロアルキルアミノ」、すなわち R^{55a} が任意選択で置換されているシクロアルキルであり、 R^{55b} が水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであるアミノ基である。

【0433】

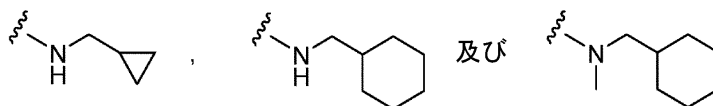
別の実施形態では、アミノは、「アラルキルアミノ」、すなわち R^{55a} がアラルキルで

あり、 R^{55b} が水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであるアミノ基である。非限定的で例示的なアルキルアミノ基は、 $-N(H)CH_2Ph$ 、 $-N(H)CHPh_2$ 及び $-N(CH_3)CH_2Ph$ を含む。

【0434】

別の実施形態では、アミノは、「(シクロアルキル)アルキルアミノ」、すなわち R^{55a} が(シクロアルキル)アルキルであり、 R^{55b} が水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであるアミノ基である。非限定的で例示的な(シクロアルキル)アルキルアミノ基は、

【化74】



10

を含む。

【0435】

別の実施形態では、アミノは、「(ヘテロシクロ)アルキルアミノ」、すなわち R^{55a} が(ヘテロシクロ)アルキルであり、 R^{55b} が水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであるアミノ基である。非限定的で例示的な(ヘテロシクロ)アルキルアミノ基は、

【化75】



20

を含む。

【0436】

用語「(アミノ)アルキル」は、本明細書において使用する場合、それ自体で又は別の基の部分として、1個のアミノ基で置換されているアルキルを指す。一実施形態では、アミノ基は、 $-NH_2$ である。一実施形態では、アミノ基は、アルキルアミノである。別の実施形態では、アミノ基は、ジアルキルアミノである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。非限定的で例示的な(アミノ)アルキル基は、 $-CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH_2N(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(H)$ シクロプロピル、 $-CH_2N(H)$ シクロブチル及び $-CH_2N(H)$ シクロヘキシル及び $-CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2Ph$ 及び $-CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2(4-CF_3-Ph)$ を含む。

30

【0437】

本開示は、異なる原子質量又は質量数を有する原子で置き換えられている1個又は複数の原子を有することによって同位体標識されている(すなわち放射標識されている)本開示の化合物のいずれかを包含する。開示された化合物中に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H (又は重水素(D))、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及び ^{36}Cl 、例えば ^3H 、 ^{11}C 及び ^{14}C を含む。一実施形態では、本開示の化合物におけるある位置における原子の実質的に全てが異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている組成物を提供する。別の実施形態では、本開示の化合物におけるある位置における原子の部分置き換えられており、すなわち本開示の化合物がある位置において異なる原子質量又は質量数を有する原子が濃縮されている組成物を提供する。本開示の同位体標識された化合物は、当技術分野において公知の方法によって調製することができる。

40

【0438】

本開示の化合物は、1つ又は複数の不斉中心を含有し得、このように、エナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性体の形態を生じさせ得る。本開示は、全てのこのような可能な形態、並びにそれらのラセミ形態及び分解された形態、並びにこれらの混合物

50

の使用を包含する。個々のエナンチオマーは、本開示を考慮して当技術分野において公知の方法によって分離することができる。本明細書に記載されている化合物がオレフィン二重結合又は幾何学的な非対称性の他の中心を含有するとき且つ他に特定しない限り、これらは、E及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。全ての互変異性体も本開示によって包含される。

【0439】

本明細書において使用する場合、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる、個々の分子の全ての異性体についての一般用語である。これは、エナンチオマー及び互いの鏡像ではない複数のキラル中心を有する化合物の異性体（ジアステレオマー）を含む。

【0440】

用語「キラル中心」又は「不斉炭素原子」は、4個の異なる基が付着している炭素原子を指す。

【0441】

用語「エナンチオマー」及び「エナンチオマーの」は、その鏡像上に重ねることができず、したがって、光学活性である分子を指し、ここで、エナンチオマーは、偏光面を一方向に回転させ、その鏡像化合物は、偏光面を反対方向に回転させる。

【0442】

用語「ラセミ」は、等量のエナンチオマーの混合物を指し、この混合物は、光学不活性である。一実施形態では、本開示の化合物は、ラセミである。

【0443】

用語「絶対配置」は、キラル分子実体（又は基）の原子の空間的配置及びその立体化学的記述、例えばR又はSを指す。

【0444】

本明細書において使用する立体化学の用語及び規則は、他に示さない限り、Pure & Appl. Chem 68:2193 (1996)に記載されているものと一致することを意味する。

【0445】

用語「鏡像体過剰率」又は「*ee*」は、他と比較してどの程度の1つのエナンチオマーが存在するかについての尺度を指す。R及びSエナンチオマーの混合物について、鏡像体過剰率パーセントは、 $|R - S| * 100$ と定義され、式中、R及びSは、混合物中のエナンチオマーのそれぞれのモル分率又は重量分率であり、 $R + S = 1$ である。キラル物質の旋光度を承知の上で、鏡像体過剰率パーセントは、 $([\alpha]_{obs} / [\alpha]_{max}) * 100$ として定義され、式中、 $[\alpha]_{obs}$ は、エナンチオマーの混合物の旋光度であり、 $[\alpha]_{max}$ は、純粋なエナンチオマーの旋光度である。鏡像体過剰率の決定は、NMR分光法、キラルカラムクロマトグラフィー又は光学的旋光分析を含めた種々の分析技術を使用して可能である。

【0446】

一実施形態では、1つ又は複数のキラル中心を有する本開示の化合物は、鏡像異性的に濃縮されており、例えば、*ee*は、約5%又はそれを超える。別の実施形態では、*ee*は、約10%である。別の実施形態では、*ee*は、約20%である。別の実施形態では、*ee*は、約30%である。別の実施形態では、*ee*は、約40%である。別の実施形態では、*ee*は、約50%である。別の実施形態では、*ee*は、約60%である。別の実施形態では、*ee*は、約70%である。別の実施形態では、*ee*は、約80%である。別の実施形態では、*ee*は、約85%である。別の実施形態では、*ee*は、約90%である。別の実施形態では、*ee*は、約91%である。別の実施形態では、*ee*は、約92%である。別の実施形態では、*ee*は、約93%である。別の実施形態では、*ee*は、約94%である。別の実施形態では、*ee*は、約95%である。別の実施形態では、*ee*は、約96%である。別の実施形態では、*ee*は、約97%である。別の実施形態では、*ee*は、約98%である。別の実施形態では、*ee*は、約99%である。

10

20

30

40

50

【0447】

用語「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、1つ又は複数を指す。

【0448】

用語「約」は、本明細書において使用する場合、列挙した数±10%を含む。このように、「約10」は、9～11を意味する。

【0449】

用語「処置する」、「処置すること」、「処置」などは、本明細書において使用する場合、疾患若しくは状態及び／又はそれと関連する症状を除去、低減又は回復させることを指す。妨げることはされないが、疾患又は状態を処置することは、疾患、状態又はそれと関連する症状が完全に除去されることを必要としない。本明細書において使用する場合、用語「処置する」、「処置すること」、「処置」などは、疾患又は状態を有さないが、疾患若しくは状態を再発生するか、又は疾患若しくは状態の再発の危険性があるか、又は影響を受けやすい対象において、疾患若しくは状態が再発生するか、又は従前は制御されていた疾患若しくは状態の再発の可能性を低減させることを指す「予防的処置」を含み得る。用語「処置する」及び同義語は、治療的有効量の本開示の化合物をこのような処置を必要としている個体に投与することを意図する。

10

【0450】

本開示の意味内で、「処置」は、再発予防又はフェーズ予防並びに急性又は慢性の徴候、症状及び／又は機能不全の処置も含む。処置は、例えば、症状を抑制するために症候的に適応し得る。例えば、維持療法の状況の中で、処置は短期間に亘り行われるか、中期に亘り適応され得るか、又は長期の処置であり得る。

20

【0451】

用語「治療的有効量」又は「有効用量」は、本明細書において使用する場合、本開示の方法によって投与されたとき、目的の状態又は疾患の処置のための活性成分を、それを必要としている個体に効果的に送達するのに十分な活性成分の量を指す。がん又は他の増殖障害の場合、治療的有効量の薬剤は、望まれていない細胞増殖を低減させ（すなわちある程度遅延させ、好ましくは停止させ）；がん細胞の数を低減させ；腫瘍サイズを低減させ；末梢器官へのがん細胞浸潤を阻害し（すなわちある程度遅延させ、好ましくは停止させ）；腫瘍転移を阻害し（すなわちある程度遅延させ、好ましくは停止させ）；腫瘍成長をある程度阻害し；標的細胞におけるタンパク質メチル化をモジュレートし；且つ／又はがんに関連する症状の1つ若しくは複数をある程度軽減し得る。投与された化合物又は組成物が成長を予防し、且つ／又は現存するがん細胞を死滅させる限りで、これは細胞増殖抑制性及び／又は細胞毒性であり得る。

30

【0452】

用語「容器」は、医薬製品を貯蔵、輸送、分注及び／又は取り扱うのに適した任意の置き場及び仕切りを意味する。

【0453】

用語「挿入文書」は、医師、薬剤師及び患者が製品の使用に関して詳細な情報を得た上での決断を行うことを可能とするのに必要とされる安全性及び有効性データと共に、製品をどのように投与するかの説明を提供する医薬製品に付随する情報を意味する。パッケージ挿入文書は、一般に、医薬製品のための「ラベル」と見なされる。

40

【0454】

用語「疾患」又は「状態」又は「障害」は、一般に病的な状態又は機能であると見なされ、且つ特定の徴候、症状及び／又は機能不全の形態でそれら自体が顕在化し得る攪乱及び／又は異常を表す。本開示の化合物は、SETD2タンパク質を阻害し、SETD2タンパク質の阻害が利益を提供する疾患及び状態、例えば増殖性疾患の処置において使用することができる。例えば、米国仮特許出願第62／545,353号明細書を参照されたい。

【0455】

一部の実施形態では、本開示の化合物を使用して、「SETD2タンパク質が媒介する

50

障害」を処置することができる。SETD2タンパク質が媒介する障害は、SETD2タンパク質がある役割を果たしていることが公知である任意の病的状態である。一部の実施形態では、SETD2が媒介する障害は、増殖性疾患である。

【0456】

一部の実施形態では、SETD2タンパク質を阻害することは、SETD2タンパク質の1つ又は複数の活性のうちの活性の阻害である。一部の実施形態では、SETD2タンパク質の活性は、メチル基を標的タンパク質、例えばヒストンに移すSETD2タンパク質の性能である。SETD2の活性は、インビトロ又はインビボで阻害し得ることを認識されたい。SETD2の活性の阻害の例示的なレベルは、少なくとも5%の阻害、少なくとも10%の阻害、少なくとも20%の阻害、少なくとも30%の阻害、少なくとも40%の阻害、少なくとも50%の阻害、少なくとも60%の阻害、少なくとも70%の阻害、少なくとも80%の阻害、少なくとも90%の阻害及び約100%までの阻害を含む。

【0457】

用語「生体試料」は、本明細書において使用する場合、染色体転座を検出するのに適した対象からの任意の組織又は液体を指す。有用な生体試料の例には、これらに限定されないが、採取された組織及び／又は細胞、例えば固形腫瘍、リンパ腺、炎症性組織、状態又は疾患に関与している組織及び／又は細胞、血液、血漿、漿液、脳脊髄液、唾液、尿、リンパ、脳脊髄液などが含まれる。他の適切な生体試料は、当業者によく知られている。生体試料は、当技術分野において公知の任意の技術を使用して染色体転座について分析することができる。このような技術には、これらに限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）方法論、逆転写－ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）方法論又は蛍光in situハイブリダイゼーションと合わせた細胞質軽鎖免疫蛍光法（cIg-FISH）が含まれる。生体試料は、臨床医師の通常の知識の十分に範囲内である技術を使用して得ることができる。本開示の一実施形態では、生体試料は、血液細胞を含む。

【0458】

化合物の一般合成

本開示の化合物は、本開示を考慮して当業者に公知の方法を使用して、又は下記の一般スキームにおいて示す例示的な方法によって調製する。一般スキームにおいて、 R^{1d} 、 R^{2b} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 A^1 、 A^2 、 R^{11a} 、 R^{14a} 、 R^{14b} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 G 、 Z^4 及び q は、他に示さない限り、式II、III、IV、V又はVIに関連して定義されている通りである。一般スキームのいずれかにおいて、例えば、 Z が、（アミノ）アルキル又は保護を必要とし得る任意の他の基であるとき又は R^8 が、アミノ、（アミノ）アルキル又は保護を必要とし得る任意の他の基であるとき、適切な保護基を合成において用いることができる。（Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007を参照されたい）他に示さない限り。

【0459】

一般スキーム1において、式（1）のアリールヒドラジンはエチル2-オキソプロパノエートと反応して、式（2）の化合物が得られる。ステップ2において、式（2）の化合物は、酸性条件下において式（3）のインドールに変換される。ステップ3において、式（3）の化合物は加水分解されて、式（4）のインドール-2-カルボン酸が得られる。ステップ4において、式（4）の化合物は標準的なカップリング条件下で G^1NH_2 と反応して、式IIの化合物が得られる。

10

20

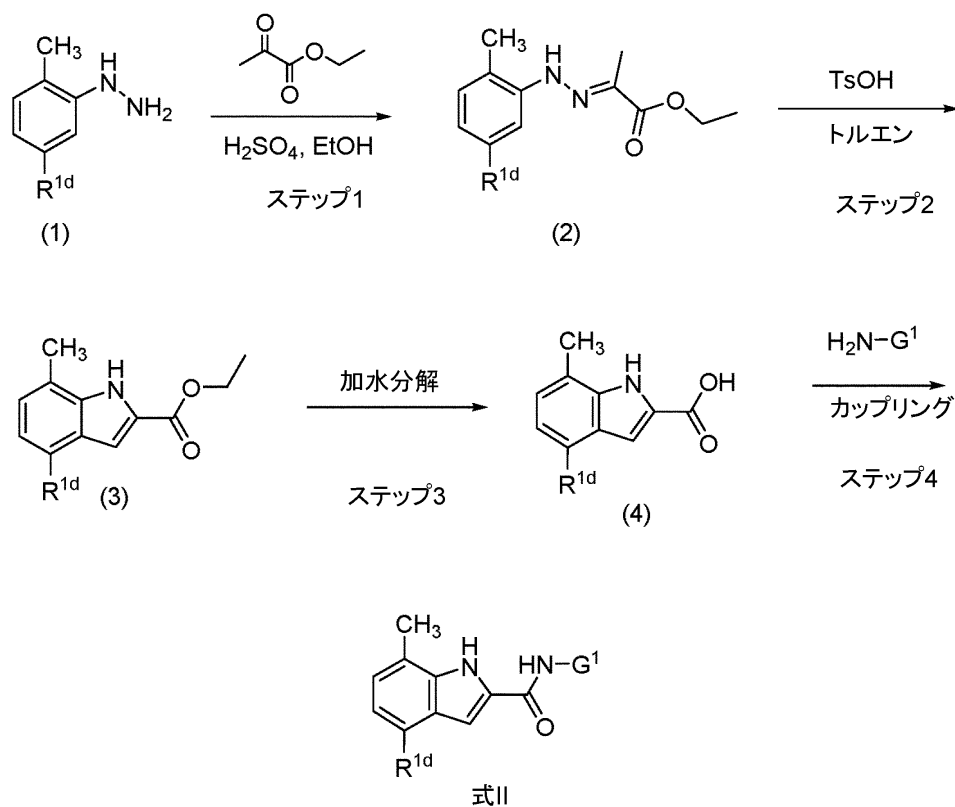
30

40

50

【化 7 6】

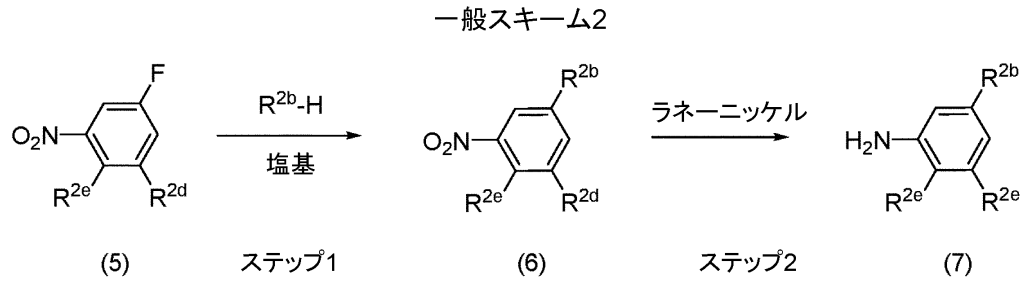
一般スキーム1



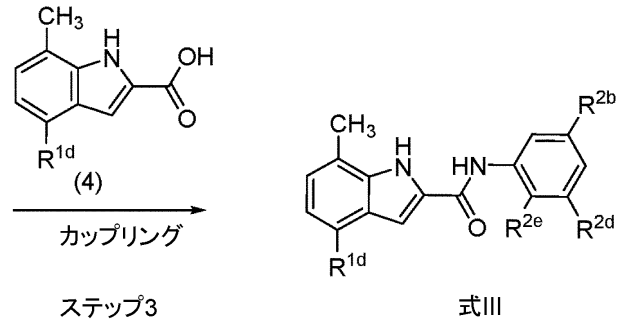
【0460】

一般スキーム2において、式(5)の化合物を $R^{2b}-H$ （式中、 R^{2b} は、ヘテロシクロであり、例えば、 $R^{2b}-H$ は、ピペリジン又はアミンであり、例えば、 $R^{2b}-H$ は、ジメチルアミンである）と反応させて、式(6)の化合物を得る。式(6)の化合物のニトロ基を還元して、式(7)の化合物を得る。ステップ3において、式(7)の化合物を標準的なカップリング条件下で式(4)の化合物（一般スキーム1を参照されたい）と反応させて、式IIIの化合物（式中、 A^1 及び A^2 は、 CH であり、 R^{2b} は、任意選択で置換されているヘテロシクロ又はアミノ基である）を得る。

【化 7 7】



10

(式中、A¹及びA²は、CHであり;R^{2b}は、任意選択で置換されている複素環又はアミノである)

20

【0 4 6 1】

一般スキーム3において、式(8)の化合物をR^{2b}-H(式中、R^{2b}は、ヘテロシクロであり、例えば、R^{2b}-Hは、ピペリジン又はアミンであり、例えば、R^{2b}-Hは、ジメチルアミンである)と反応させて、式(9)の化合物が得られる。ステップ2において、式(9)の化合物は式(10)の化合物と反応して、式IIIの化合物(式中、A¹及び／又はA²は、Nであり、R^{2b}は、任意選択で置換されているヘテロシクロ又はアミノ基である)が得られる。

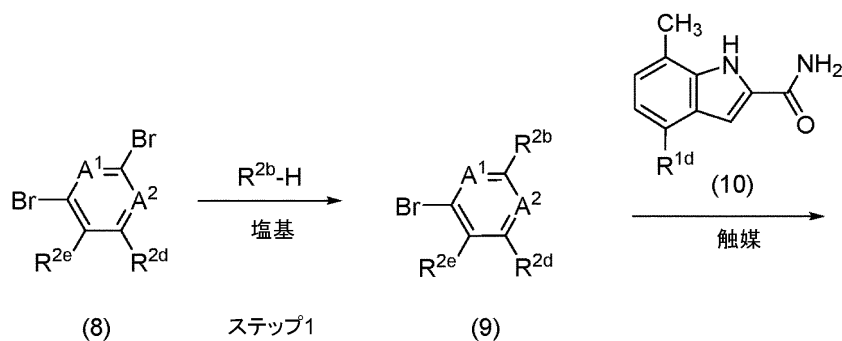
30

40

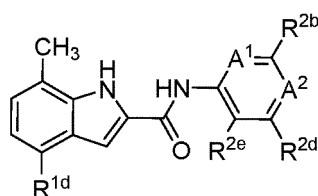
50

【化 7 8】

一般スキーム3



10



式III

(式中、A¹及びA²は、Nであり;
R^{2b}は、任意選択で置換されている複素環又はアミノである)

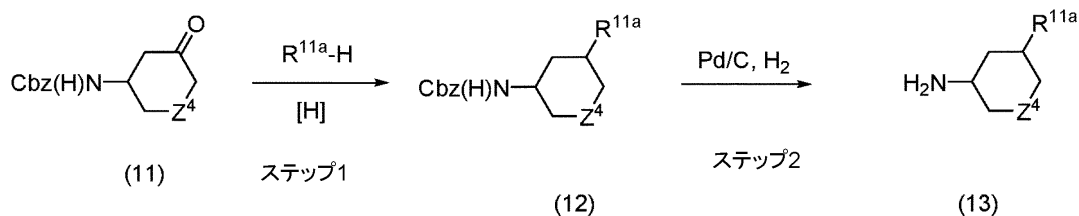
20

【0 4 6 2】

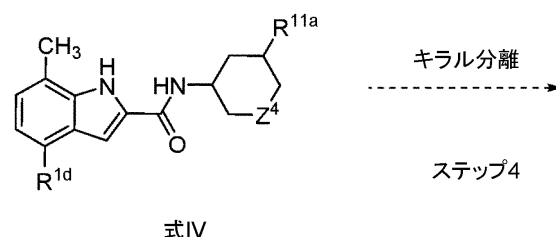
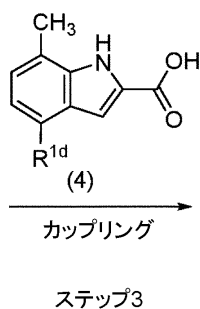
一般スキーム4において、式(11)の化合物をR^{11a}-H(式中、R^{11a}は、ヘテロシクロであり、例えば、R^{11a}-Hは、ピペリジンである)と反応させて、式(12)の化合物を得る。ステップ2において、Cbz基を除去して、式(13)の化合物を得る。式(13)の化合物を式(4)の化合物とカップリングして、式IVの化合物(式中、R^{11a}は、任意選択で置換されているヘテロシクロであり、Z⁵は、-CH₂-である)を得る。

【化 7 9】

一般スキーム4



30



式IV-A

式IV-B

式IV-C

式IV-D

40

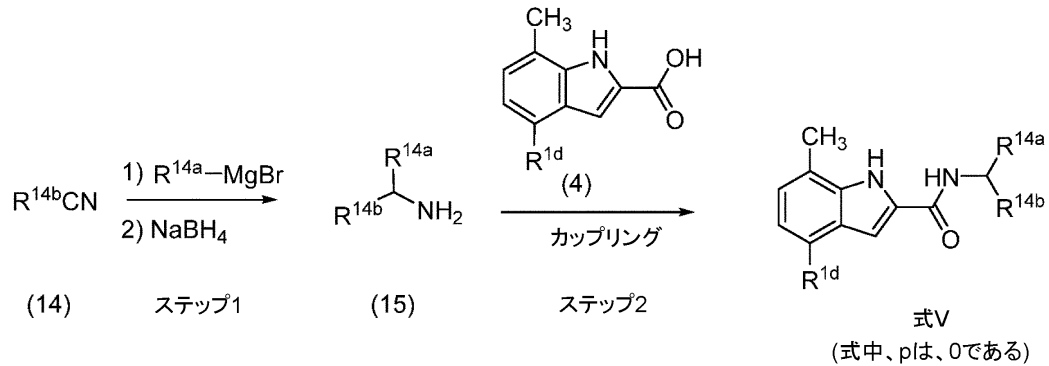
50

【0463】

一般スキーム5のステップ1において、式(14)のニトリルをグリニャール試薬($R^{14a}-MgBr$)と反応させ、このように得られた生成物を還元して、式(15)の化合物を得る。式(15)の化合物を式(4)の化合物とカップリングして、式Vの化合物(式中、pは、0である)を得る。

【化80】

一般スキーム5



【0464】

一般スキーム6において、式(16)のアルデヒドを式(17)のエステルと反応させて、式(18)の化合物を得る。ステップ2において、式(18)の化合物を加水分解して、式(19)の化合物を得る。ステップ3において、式(19)の化合物は、式(20)のイソシアネートに変換される。式(20)の化合物はベンジルアルコールと反応して、式(21)の化合物が得られる。式(21)の化合物の水素化及びCbz基の除去により、式(23)のアミンが得られる。式(23)の化合物と式(4)の化合物とのカップリングにより、式Vの化合物(式中、pは、1である)が得られる。

10

20

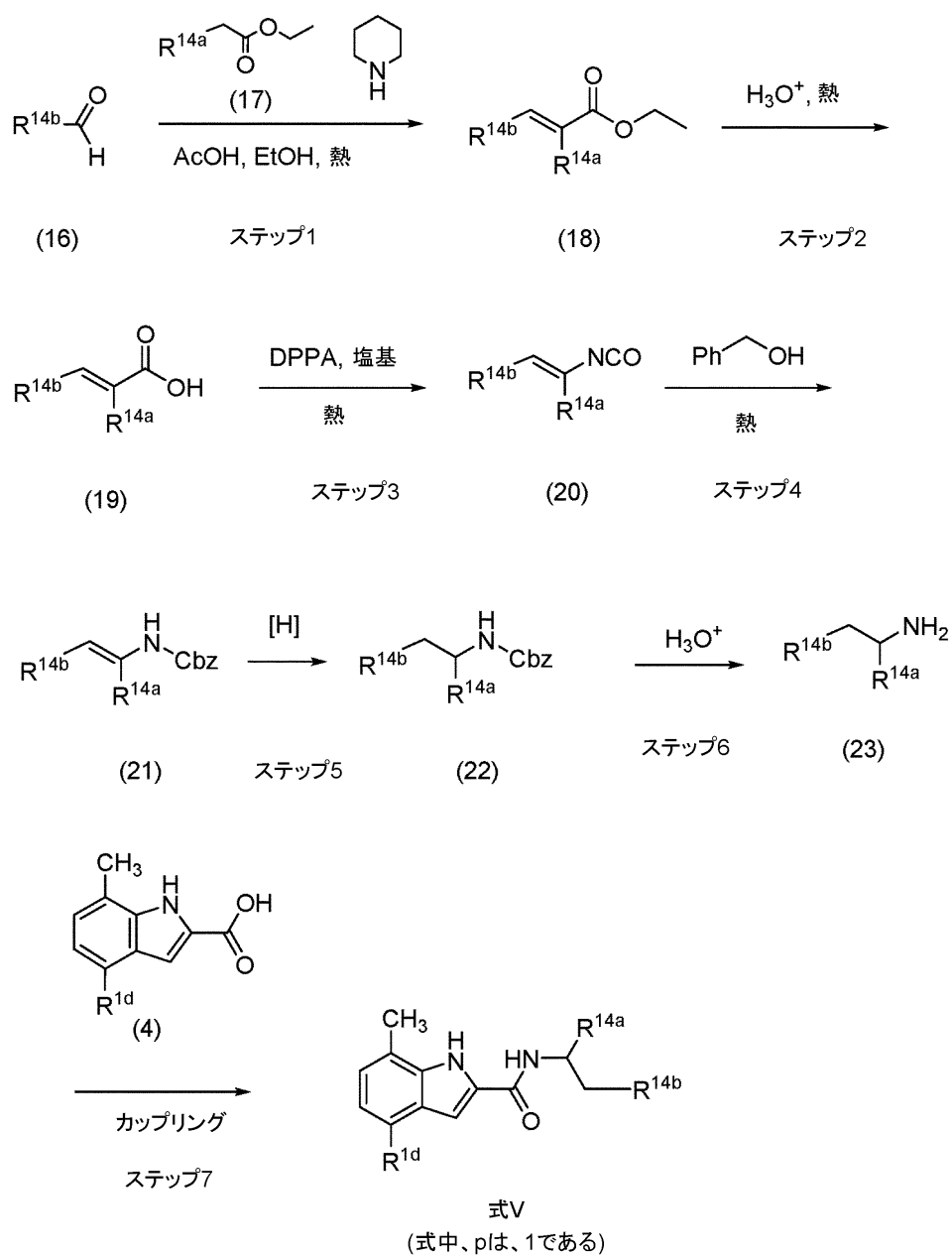
30

40

50

【化 8 1】

一般スキーム6



【 0 4 6 5】

一般スキーム7において、式(24)のニトリルを還元して、式(25)のアミンが得られる。式(25)の化合物を式(4)の化合物とカップリングさせて、式VIの化合物が得られる。

10

20

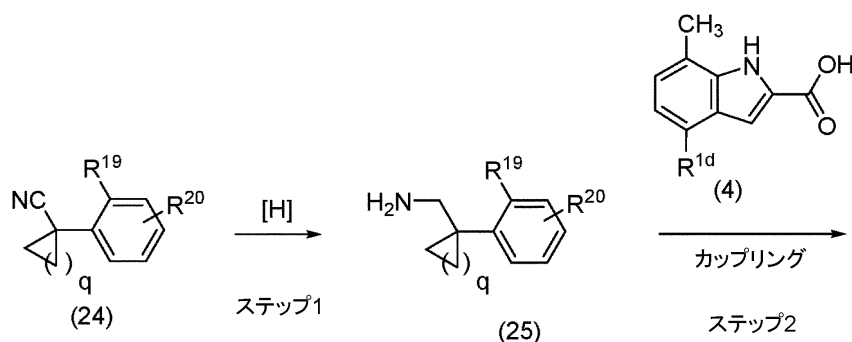
30

40

50

【化 8 2】

一般スキーム7



10

【実施例】

【0466】

一般合成法

本開示の化合物を調製及び特性決定するための一般方法及び実験手順を上記の一般スキーム及び下記の実施例において記載する。必要であれば、通常のホットプレート器具又はマントルヒーター又はマイクロ波照射装置を使用して反応物を加熱した。反応は攪拌を伴って又は伴わずに大気圧又は高圧下において、開放した又は密封した槽において行った。反応進行を、従来の技術、例えば下記の計器類及び方法を使用した、TLC、HPLC、UPLC又はLCMSを使用してモニターした。反応物をクエンチし、提供する具体例において記載するような通常の方法を使用して粗化合物を単離した。溶媒の除去は、加熱を伴って又は伴わずに大気圧又は減圧下でロータリーエバポレーター又は遠心エバポレーターを使用して行った。

30

【0467】

化合物精製は、これらに限定されないが、酸性、中性又は塩基性条件下で、順相又は逆相HPLC、又はフラッシュカラム、又は分取TLCプレートを使用した分取クロマトグラフィーを含めた種々の伝統的な方法を使用して必要に応じて行った。化合物の純度及び質量の確認は、標準的なHPLC及び／又はUPLC及び／又はMS分析計及び／又はLCMS及び／又はGC装置を使用して行った（場合により、これらに限定されないが、下記の計器類：ZQ検出器及びESI源に接続した2996PDA検出器を有するWaters Alliance 2695；Shimadzu LDMS-2020；SQ検出器及びESI源と接続したPDA検出器を有するWaters Acquity Hクラス；PDA検出器を有するAgilent 1100シリーズ；2998PDA検出器を有するWaters Alliance 2695；ESI源を有するAB SCIEX API 2000；Agilent 7890 GCを含めた）。例示的な化合物を概ね1mg/mLの濃度へとMeOH又はMeCNに溶解し、適当な方法を使用して適当なLCMSシステム中への0.5~10µLの注入によって分析した。MSデータを表1Bにおいて提示する。全ての場合において、質量検出方法は、ESIであった。

40

【0468】

化合物構造の確認は、標準的な300又は400MHz NMR分光計を使用して行った。他に示さない限り、実施例において使用したLCMS方法は下記の通りである。

50

【0469】

方法A

機器：SHIMADZU LCMS-2010EV

分析条件：

LCパラメーター：

カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2 μ m、3.0 * 50mm；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル／0.05% TFA；勾配：2.0分で5%から100%B、0.7分間100%B、0.05分で100%から5%B、次いで停止する；流量：1.2 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：PDA及びELSD；試料の調製：メタノール中の1mg／mL；注入量：1 μ L；報告：面積規格化純度。

MSパラメーター：

インターフェース：ESI（ポジティブ）；インターフェース電圧：4.5 kV；ヒートブロック：250℃；噴霧ガス：1.50 L／分；スキャン範囲：90～900（m/z）；検出器電圧：1.6 kV。

【0470】

方法B

機器：SHIMADZU LCMS-2020

分析条件：

LCパラメーター：

カラム：Kinetex EVO C18、2.6 μ m、2.1 * 50mm；移動相A：アンモニア溶液でpH10に調節した水中の6.5mMの炭酸水素アンモニウム；移動相B：アセトニトリル；勾配：2.0分で5%から100%B、0.7分間100%B、0.1分で100%から5%B、次いで停止する；流量：1.0 mL／分；カラム温度：35℃；検出器：PDA及びELSD；試料の調製：メタノール中の1mg／mL；注入量：1 μ L；報告：面積規格化純度。

MSパラメーター：

インターフェース：ESI（ポジティブ及びネガティブ）；インターフェース電圧：チューニングファイル；ヒートブロック：200℃；噴霧ガス：1.50 L／分；スキャン範囲：90～900（m/z）；検出器電圧：0.9 kV。

【0471】

方法C

機器：SHIMADZU LCMS-2020

分析条件：

LCパラメーター：

カラム：CORTECS C18+、2.7 μ m、2.1 * 50mm；移動相A：水／0.1% FA；移動相B：アセトニトリル／0.05% FA；勾配：2.0分で5%から100%B、0.7分間100%B、0.1分で100%から5%B、次いで停止する；流量：1.0 mL／分；カラム温度：40℃；検出器：PDA及びELSD；試料の調製：アセトニトリル中の1mg／mL；注入量：1 μ L；報告：面積規格化純度。

MSパラメーター：

インターフェース：ESI（ポジティブ及びネガティブ）；インターフェース電圧：チューニングファイル；ヒートブロック：200℃；噴霧ガス：1.50 L／分；スキャン範囲：90～900（m/z）；検出器電圧：1.2 kV。

【0472】

方法D

機器：SHIMADZU LCMS-2020

分析条件：

LCパラメーター：

カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2 μ m、3.0 * 50mm；移動相A：水／0.05% TFA；移動相B：アセトニトリル／0.05% TFA；勾配：2.0

10

20

30

40

50

分で5%から100%B、0.7分間100%B、0.05分で100%から5%B、次いで停止する；流量：1.2mL／分；カラム温度：40℃；検出器：PDA及びELSD；試料の調製：アセトニトリル中の1mg／mL；注入量：1μL；報告：面積規格化純度。

MSパラメーター：

インターフェース：ESI（ポジティブ）；インターフェース電圧：チューニングファイ
ル；ヒートブロック：250℃；

噴霧ガス：1.50L／分；スキャン範囲：90～900（m／z）；検出器電圧：1.0kV。

【0473】

10

方法E

機器：SHIMADZU LCMS-2020

分析条件：

LCパラメーター：

カラム：Shim-pack XR-ODS、2.2μm、3.0*50mm；移動相A：水／0.05%TFA；移動相B：アセトニトリル／0.05%TFA；勾配：2.0分で5%から100%B、0.7分間100%B、0.05分で100%から5%B、次いで停止する；流量：1.2mL／分；カラム温度：40℃；検出器：PDA及びELSD；試料の調製：アセトニトリル中の1mg／mL；注入量：1μL；報告：面積規格化純度。

20

MSパラメーター：

インターフェース：ESI（ポジティブ）；インターフェース電圧：チューニングファイ
ル；ヒートブロック：300℃；噴霧ガス：1.50L／分；スキャン範囲：90～900（m／z）；検出器電圧：1.1kV。

【0474】

下記の略語を本明細書において使用し得る。

【0475】

30

40

50

【表 1 3 4】

略語	意味
ACN	アセトニトリル
atm.	気圧
DCM	ジクロロメタン
DHP	ジヒドロピラン
DIBAL	ジイソブチルアルミニウムヒドライド
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMF-DMA	ジメチルホルムアミドジメチルアセタール
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf	1,1'- ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EA	酢酸エチル
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOH	エタノール
FA	脂肪酸
GC	ガスクロマトグラフィー
H	時間
Hex	ヘキサン
HMDS	ヘキサメチルジシラジド
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IPA	イソプロパノール
LCMS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
MeOH	メタノール
Min	分
NBS	<i>N</i> -ブromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR	核磁気共鳴
nOe	核オーバーハウザー効果
Prep.	分取
PTSA	p-toluenesulfonic acid
R _f	遅延係数
rt	室温
RT	保持時間
sat.	飽和
SGC	シリカゲルクロマトグラフィー
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
UPLC	ultra-high speed liquid chromatography

10

20

30

40

【0 4 7 6】

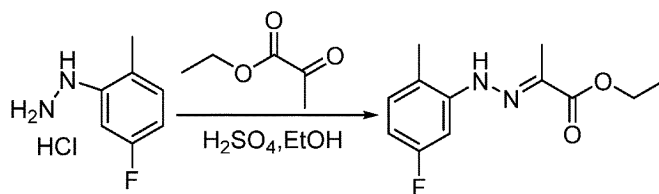
実施例 1

N-((1R, 3S)-3-(4-acetyl-piperidin-1-yl)cyclohexyl)-4-fluoro-7-methyl-1H-indole-2-carboxamide (化合物番号 15) の合成

ステップ 1. エチル (2E)-2-[2-(5-fluoro-2-methylphenyl)hydrazine-1-ylidene]propanoate の合成

50

【化 8 3】

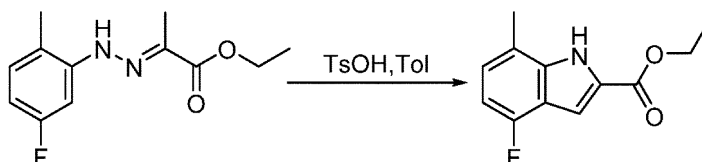


1000 mL の丸底フラスコ中に (5-フルオロ-2-メチルフェニル) ヒドラジン塩酸塩 (100 g、572.73 mmol、1.00 当量) のエタノール (400 mL) 溶液、エチル 2-オキソプロパノエート (66 g、1.20 当量)、硫酸 (10 mL) を入れた。このように得られた溶液を 25℃において2時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。固体を濾過によって集めた。これにより、120 g (収率=88%) のエチル (2E)-2-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニル) ヒドラジン-1-イリデン] プロパノエートを黄色の固体として得た。LCMS (方法 A:ESI): RT=1.399 分、m/z=239.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.96 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.12 (d, J=9.3 Hz, 6H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

【0477】

ステップ 2. エチル 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレートの合成

【化 8 4】



1000 mL の丸底フラスコ中にエチル (2E)-2-[2-(5-フルオロ-2-メチルフェニル) ヒドラジン-1-イリデン] プロパノエート (40 g、167.89 mmol、1.00 当量) のトルエン (400 mL) 溶液、4-メチルベンゼン-1-スルホン酸 (50 g、290.36 mmol、1.70 当量) を入れた。このように得られた溶液を 100℃において18時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた溶液を真空下で濃縮し、残渣を 100 mL の酢酸エチルによって溶解した。このように得られた混合物を 3×200 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:5) を有するシリカゲルカラム上に加えた。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。固体をエタノールからの再結晶によって精製した。これにより、9.0 g (収率=24%) のエチル 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレートを黄色の固体として得た。LCMS (方法 A:ESI): RT=1.354 分: m/z=222.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.07 (s, 1H), 7.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.77 (m, 7.8 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.49 (d, J=1.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

【0478】

ステップ 3. 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸の合成

10

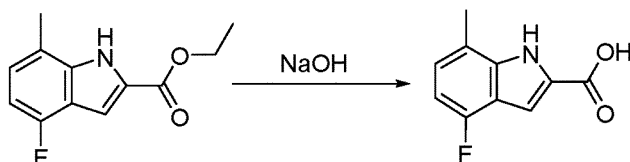
20

30

40

50

【化 8 5】

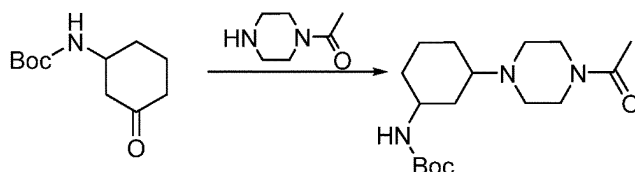


500 mL の丸底フラスコ中にエチル 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキシレート (9.1 g、41.13 mmol、1.00 当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液、水酸化ナトリウム (8 g、200.00 mmol、5.00 当量)、水 (50 mL)、メタノール (2 mL) を入れた。このように得られた溶液を 25℃において6時間攪拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を水 50 mL で希釈し、次いで塩化水素 (3.0 mol/L) で pH 5 に調節した。このように得られた溶液を 3×50 mL の酢酸エチルで抽出した。固体を濾過によって集めた。これにより、8.0 (収率=81%) g の 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸を茶色の固体として得た。LCMS (方法 C、ESI) : RT=0.989 分、 $m/z=192.0$ [M-H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 (s, 1H), 11.94 (s, 1H), 7.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 2.46 (d, J=1.1 Hz, 3H) ppm.

【0479】

ステップ 4. tert-ブチル N-[3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化 8 6】

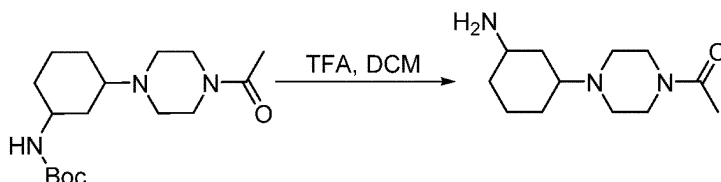


100 mL の丸底フラスコ中に tert-ブチル N-(3-オキシシクロヘキシル)カルバメート (800 mg、3.75 mmol、1.00 当量)、1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン (800 mg、6.24 mmol、1.66 当量)、メタノール (10 mL)、Pd/C (0.2 g) を入れ、上記の混合物に水素を導入した。このように得られた溶液を 25℃において2時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。固体を濾別した。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 (900 mg) を、下記の条件を伴ってフラッシュ分取 HPLC によって精製した。カラム、C18 シリカゲル; 移動相; 検出器、UV 254/220 nm。これにより、700 mg (収率=57%) の tert-ブチル N-[3-(4-アセチルピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]カルバメートを無色の油として得た。LCMS (方法 A、ESI) : RT=1.361 分、 $m/z=325.9$ [M+H]⁺。

【0480】

ステップ 5. 1-[4-(3-アミノシクロヘキシル)ピペラジン-1-イル]エタン-1-オンの合成

【化 8 7】



10

20

30

40

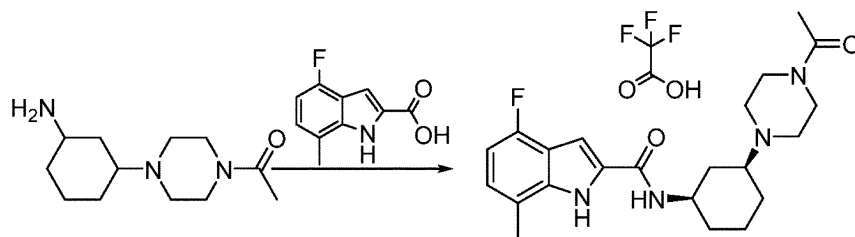
50

100 mL の丸底フラスコ中に *tert*-ブチル N- [3- (4-アセチルピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] カルバメート (700 mg、2.15 mmol、1.00 当量) を入れ、ジクロロメタン (3 mL)、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を滴下で加えた。このように得られた溶液を 25 °C において 2 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、700 mg の 1- [4- (3-アミノシクロヘキシル) ピペラジン-1-イル] エタン-1-オンを茶色の油として得た。LCMS (方法 A、ES) : RT = 0.647 分、 $m/z = 225.95 [M+H]^+$ 。

【0481】

ステップ 6. N- [(1R, 3S) -3- (4-アセチルピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] -4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (TFA 塩として) の合成

【化 88】



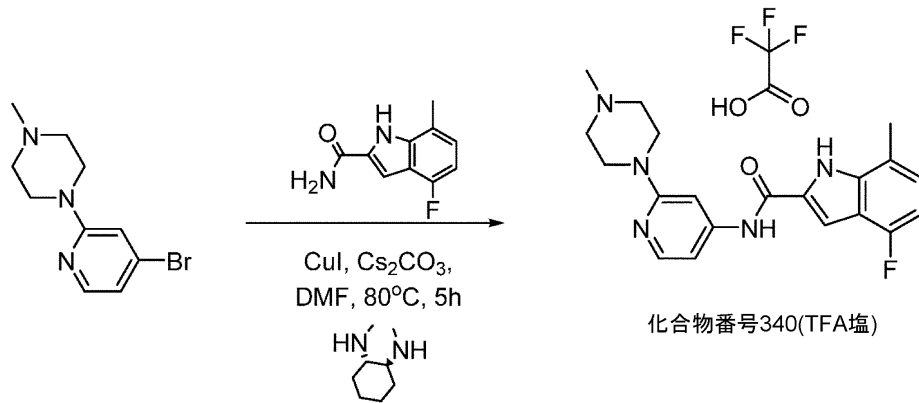
化合物番号15

100 mL の丸底フラスコ中に 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (100 mg、0.52 mmol、1.00 当量) を入れ、1- [4- (3-アミノシクロヘキシル) ピペラジン-1-イル] エタン-1-オン (110 mg、0.49 mmol、0.94 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL)、DIEA (200 mg、1.55 mmol、2.99 当量)、HATU (260 mg、0.68 mmol、1.32 当量) をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を 25 °C において 2 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターし、反応溶液を 10 mL の水によってクエンチした。このように得られた溶液を 3 × 15 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1 : 1) を有するシリカゲルカラム上加えた。粗生成物を、下記の条件を伴ってキラル分取 HPLC によって精製した。カラム、(R, R)-WHELK-014.6 * 50 mm、3.5 μm : 1-78 220-300 56749 ; 移動相、ヘキサン (0.1% DEA) : EtOH = 85 : 15 ; 検出器、UV 254 nm / 220 nm。このように得られた生成物を、下記の条件を伴って分取 HPLC によってさらに精製した : カラム、XBridge 分取フェニル OBD カラム、5 μm、19 * 150 mm ; 移動相、10 mmol の TFA 及び MeCN を有する水 (20.0% MeCN、10 分で 30.0% まで、1 分で 95.0% まで、1 分で 95.0% を保持、2 分で 20.0% に下げる) ; 検出器、UV 254 / 220 nm。これにより、30.5 mg (収率 = 11%) の N- [(1R, 3S) -3- (4-アセチルピペラジン-1-イル) シクロヘキシル] -4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩を白色の固体として得た。LCMS (方法 B、ES) : RT = 1.138 分、 $m/z = 401.0 [M-TFA]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.18 (s, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.64-6.62 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 4H), 2.65 (t, J = 16.4 Hz, 5H), 2.48 (t, J = 1.0 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.53-1.18 (m, 4H) ppm。

【0482】

実施例 2

4-フルオロ-7-メチル-N-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物番号340) の合成
【化89】



10

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持している100mLの丸底フラスコ中に4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (632mg、3.29mmol、1.20当量) のN,N-ジメチルホルムアミド (15mL) 溶液、1-(4-ブロモピリジン-2-イル)-4-メチルピペラジン (700mg、2.73mmol、1.00当量)、(1R,2S)-1-N,2-N-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (785mg、5.52mmol、2.00当量)、CuI (522mg、2.74mmol、1.00当量)、Cs₂CO₃ (2.7g、8.29mmol、3.00当量) を入れた。このように得られた溶液を80℃において15時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。粗生成物 (100mg) を、下記の条件を伴って分取HPLCによって精製した。カラム、XSelect CSH分取C18OBDカラム、5μm、19*150mm; 移動相、水 (0.05% TFA) 及びACN (15.0% ACN、9分で40.0%まで); 検出器、UV254/220nm。これにより、58.8mg (4%) の4-フルオロ-7-メチル-N-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩として白色の固体として得た。LCMS (方法B、ESI): RT=2.543分、m/z=368.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (dd, J=2.4Hz, 4.5Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J=3.9Hz, 5.7Hz, 1H), 6.72 (dd, J=6.0Hz, 7.8Hz, 1H), 3.93 (br, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) ppm.

20

30

【0483】

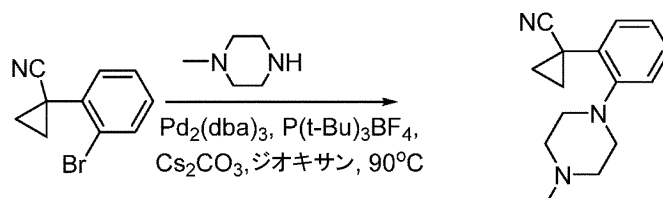
実施例3

4-フルオロ-7-メチル-N-(1-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)シクロプロピル)メチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物番号392) の合成

40

ステップ1. 1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]シクロプロパン-1-カルボニトリルの合成

【化90】



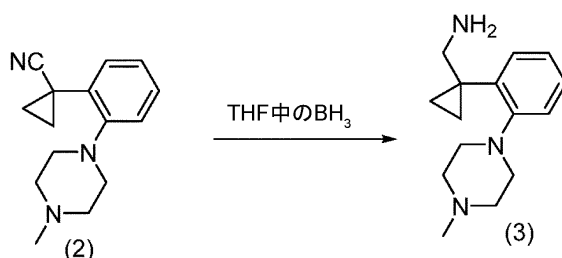
50

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持している 30 mL のマイクロ波チューブ中に 1- (2-ブロモフェニル) シクロプロパン-1-カルボニトリル (2.0 g、9.01 mmol、1.00 当量)、1-メチルピペラジン (4.5 g、44.93 mmol、4.99 当量)、Pd₂(dba)₃ (800 mg、0.87 mmol、0.10 当量)、P(t-Bu)₃BF₄ (0.52 g、1.79 mmol、2.00 当量)、Cs₂CO₃ (8.8 g、27.01 mmol、3.00 当量)、ジオキサン (8 mL) を入れた。このように得られた溶液を油浴中で 90 °C において 3 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた溶液を (30 mL × 3) のジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (10 : 1) を有するシリカゲルカラム上加えた。集めた画分を合わせ、真空下で濃縮した。これにより、0.2 g (収率 = 9%) の 1- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] シクロプロパン-1-カルボニトリルを茶色の油として得た。LCMS (方法 A、ESI) : RT = 1.05 分、m/z = 323.0 [M + 1]⁺。

【0484】

ステップ 2. (1- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) シクロプロピル) メタンアミンの合成

【化 9 1】

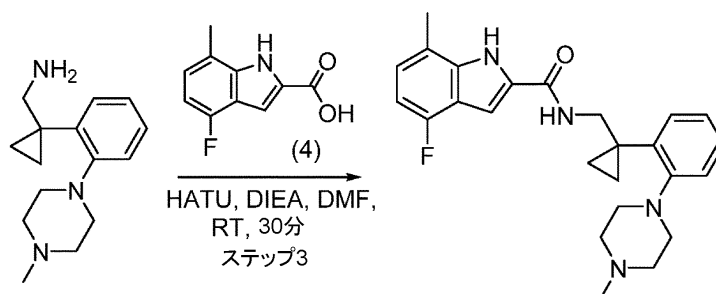


25 mL の丸底フラスコ中に 1- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] シクロプロパン-1-カルボニトリル (200 mg、0.83 mmol、1.00 当量)、テトラヒドロフラン (4.1 mL)、BH₃/THF (4.1 mL) を入れた。このように得られた溶液を窒素雰囲気中で 25 °C において 3 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。溶液の pH 値を炭酸水素ナトリウム (20% 水溶液) で 8 に調節した。このように得られた溶液を (3 × 15 mL) のジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせた、真空下で濃縮し、120 mg (収率 = 60%) の (1- (2- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) シクロプロピル) メタンアミンを得た。LCMS (方法 A、ESI) : RT = 0.92 分、m/z = 246.0 [M + 1]⁺。

【0485】

ステップ 3. 4-フルオロ-7-メチル-N- ([1- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] シクロプロピル] メチル) -1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

【化 9 2】



化合物番号392

25 mL の丸底フラスコ中に 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (50 mg、0.26 mmol、1.00 当量) を入れ、1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]シクロプロピルメタンアミン (82.5 mg、0.34 mmol、1.30 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)、DIEA (166 mg、1.28 mmol、4.96 当量)、HATU (98 mg、0.26 mmol、1.00 当量) をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を 25℃において 30 分間攪拌した。粗生成物 (80 mg) を、下記の条件を伴って分取 HPLC によって精製した。カラム、Kinetex EVO C18 カラム、21.2*150、5 μm；移動相、水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃) 及び ACN (50.0% ACN、7 分で 70.0% まで)；検出器、UV254/220 nm。これにより、23 mg (収率=21%) の 4-フルオロ-7-メチル-N-([1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]シクロプロピル]メチル)-1H-インドール-2-カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た。LCMS (方法 B, ESI) : RT=1.95 分、m/z=421.1 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.33 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.65 (dd, J=10.4, 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.46 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.08-0.97 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H) ppm.

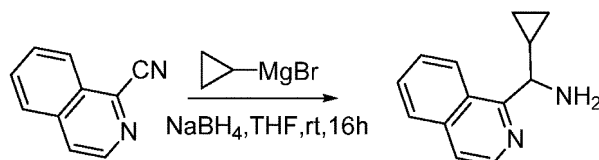
【0486】

実施例 4

N-(シクロプロピル(イソキノリン-1-イル)メチル)-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物番号 507) の合成

ステップ 1. シクロプロピル(イソキノリン-1-イル)メタンアミンの合成

【化 93】



250 mL の 3 つ口丸底フラスコ中にテトラヒドロフラン (10 mL) 中のイソキノリン-1-カルボニトリル (500 mg、3.24 mmol、1.00 当量) を入れ、溶液を 0℃に冷却し、この温度において 30 分間攪拌した後、ブromo(シクロプロピル)マグネシウム (1 mol/L) (33 mL、1.00 当量) を滴下で加え、メタノール (10 mL) を加え、NaBH₄ (350 mg、9.25 mmol、2.85 当量) をバッチ式に 0℃において加えた。このように得られた溶液を 25℃において 4 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。反応溶液を 10 mL の氷/水によってクエンチした。このように得られた溶液を 3×30 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (10/1) を有するシリカゲルカラム上加え、これにより、300 mg (収率=60%) のシクロプロピル(イソキノリン-1-イル)メタンアミンをオフホワイト色の固体として得た。LCMS (方法 A, ESI) : RT=0.865 分、m/z=199.00 [M+H]⁺.

【0487】

ステップ 2. N-(シクロプロピル(イソキノリン-1-イル)メチル)-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

10

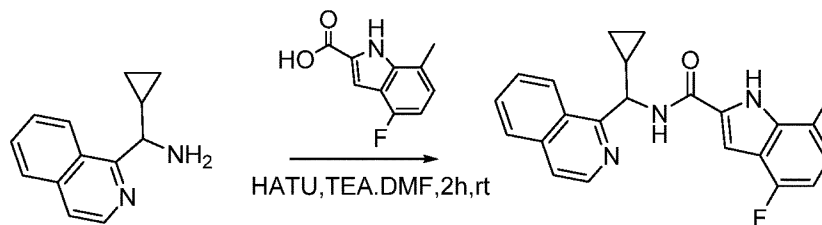
20

30

40

50

【化 9 4】



化合物番号507

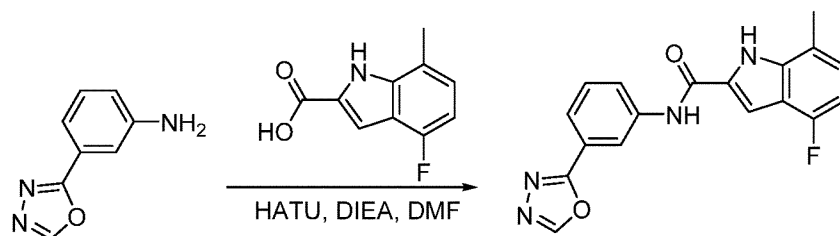
100 mL の丸底フラスコ中にシクロプロピル (イソキノリン-1-イル) メタンアミン (300 mg、1.51 mmol、1.00 当量)、TEA (450 mg、4.45 mmol、2.94 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL)、4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (300 mg、1.55 mmol、1.03 当量)、HATU (550 mg、1.45 mmol、0.96 当量) を入れた。このように得られた溶液を 25℃において2時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた溶液を 10 mL の氷/水でクエンチした。このように得られた溶液を 3×50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物 (100 mg) を、下記の条件を伴って分取 HPLC によって精製した。カラム、Kinetex EVO C18 カラム、21.2×150、5 μm；移動相、水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃) 及び ACN (50.0 % ACN、7 分で 75.0 % まで)；検出器、UV 254/220 nm。これにより、60.2 mg (収率=11%) の N-[シクロプロピル (イソキノリン-1-イル) メチル]-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドを白色の固体として得た。LCMS (方法 D、ESI)：RT=1.55 分、m/z=374.00 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (t, J=6.5 Hz, 2H), 8.00–7.90 (m, 1H), 7.83–7.65 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.00–6.89 (m, 1H), 6.67–6.61 (m, 1H), 5.65 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.72–1.55 (m, 1H), 0.65–0.42 (m, 4H) ppm.

【0488】

実施例 5

N-(3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物番号 60) の合成

【化 9 5】



化合物番号60

15 mL のバイアル中に 3-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル) アニリン (120 mg、0.74 mmol、1.00 当量) を入れ、4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (168 mg、0.87 mmol、1.17 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL)、DIEA (288 mg、2.23 mmol、2.99 当量)、HATU (336 mg、0.88 mmol、1.19 当量) をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を 25℃において2時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。反応物を 10 mL の氷/水によってクエンチした。このように得られた溶液を 3×12 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。有機相を真空下で

濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１：４）を有するシリカゲルカラム上加えた。粗生成物を、下記の条件を伴って分取ＨＰＬＣによって精製した。カラム、X B r i d g e分取フェニルＯＢＤカラム、 $5\mu\text{m}$ 、 $19\times 150\text{mm}$ ；移動相、 10mmol の NH_4HCO_3 及び MeCN を有する水（ 20.0% MeCN 、 10 分で 30.0% まで、 1 分で 95.0% まで、 1 分で 95.0% を保持、 2 分で 20.0% に下げる）；検出器、 $\text{UV}254/220\text{nm}$ 。これにより、 51.1mg （収率＝ 20% ）の４－フルオロ－７－メチル－ N －〔３－（１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）フェニル〕－１ H －インドール－２－カルボキサミドをオフホワイト色の固体として得た。LCMS（方法E、ESI）：RT＝ 0.924 分、 $m/z=337.1$ 〔 $\text{M}+\text{H}$ 〕 $^+$ 。 ^1H －NMR（ 300MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 11.98（s，1H）；10.55（s，1H）；9.38（s，1H）；8.59（s，1H）；8.14－8.11（d，J＝ 12.0Hz ，1H）；7.78－7.76（m，1H）；7.01－6.97（m，1H）；6.81－6.75（m，1H）；2.51（s，3H）ppm。

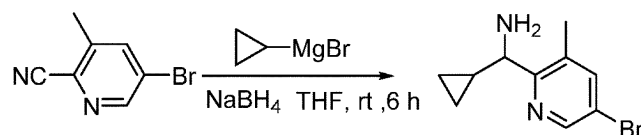
【0489】

実施例6

N －（（５－（（１ H －イミダゾール－１－イル）メチル）－３－メチルピリジン－２－イル）（シクロプロピル）メチル）－４－フルオロ－７－メチル－１ H －インドール－２－カルボキサミド（化合物番号161）の合成

ステップ1．（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）（シクロプロピル）メタンアミンの合成

【化96】

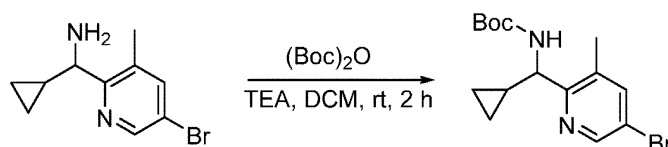


窒素の不活性雰囲気でパージして維持している 100mL の３つ口丸底フラスコ中に５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－カルボニトリル（ 1g 、 5.10mmol 、 1.00 当量）のテトラヒドロフラン（ 10mL ）溶液を入れ、ブロモ（シクロプロピル）マグネシウム（ 1mol/L ）（ 5.1mL 、 5.10mmol 、 1.00 当量）を 0°C において滴下で加えた。このように得られた溶液をこの温度において 30 分間攪拌し、メタノール（ 10mL ）を加え、 NaBH_4 （ 0.58g 、 15.30mmol 、 3.00 当量）を 0°C においてバッチ式に加えた。このように得られた溶液を 25°C において 12 時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。反応溶液を 10mL の氷／水によってクエンチした。このように得られた溶液を $3\times 30\text{mL}$ の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン／メタノール（ $10/1$ ）を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、 600mg （収率＝ 60% ）の（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）（シクロプロピル）メタンアミンをオレンジ色の油として得た。LCMS（方法A、ESI）：RT＝ 1.109 分、 $m/z=241.0$ 〔 $\text{M}+\text{H}$ 〕 $^+$ 。

【0490】

ステップ2．tert-ブチル N －〔（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）（シクロプロピル）メチル〕カルバメートの合成

【化97】



250mL の丸底フラスコ中に（５－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）（シク

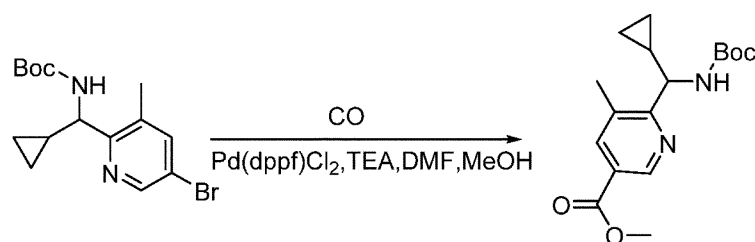
ロプロピル)メタンアミン(5 g、20.74 mmol、1.00当量)、ジクロロメタン(150 mL)中のTEA(10.37 g、103.7 mmol、5.00当量)を入れ、ジ-tert-ブチルジカーボネート(8.8 g、40.32 mmol、2.00当量)をジクロロメタン10 mL中で0℃において滴下に加えた。このように得られた溶液を25℃において12時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた混合物を3×100 mLの水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:3)を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、6.00 g(収率=85%)のtert-ブチルN-[(5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メチル]カルバメートを黄色の固体として得た。LCMS(方法C、ESI):RT=1.356分、m/z=341.0 [M+H]⁺。

10

【0491】

ステップ3. 6-([[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ](シクロプロピル)メチル)-5-メチルピリジン-3-カルボキシレートの合成

【化98】



20

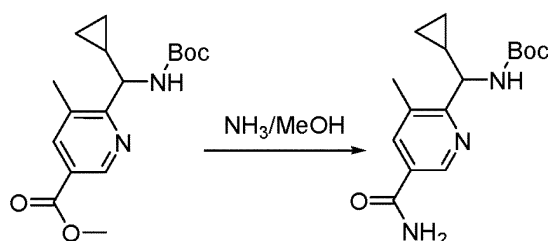
窒素の不活性雰囲気中でパージして維持している100 mLの丸底フラスコ中にメタノール30 mL中のtert-ブチルN-[(5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メチル]カルバメート(5.0 g、14.65 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(1.8 g、2.46 mmol、0.17当量)、TEA(5.0 g、49.41 mmol、3.37当量)を入れた。一酸化炭素を上記の混合物に導入した。このように得られた溶液を油浴において80℃において16時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:2)を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、4.3 g(収率=80%)のメチル6-([[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ](シクロプロピル)メチル)-5-メチルピリジン-3-カルボキシレートを黄色の油として得た。LCMS(方法A、ESI):RT=1.263分、m/z=321.0 [M+H]⁺。¹H NMR(300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95(s, 1H), 8.15(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.36-3.30(m, 1H), 2.50(s, 3H), 2.46-2.38(m, 1H), 1.52(s, 9H), 0.53-0.48(m, 4H)。

30

【0492】

ステップ4. tert-ブチルN-[(5-カルバモイル-3-メチルピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メチル]カルバメートの合成

【化99】



40

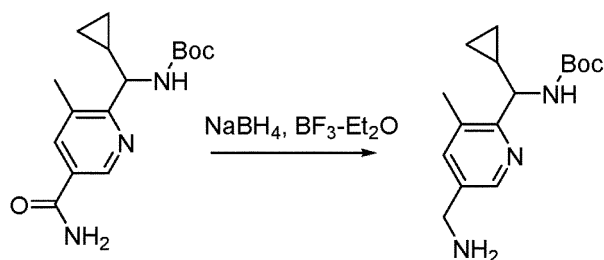
50

100 mLの丸底フラスコ中にメチル6-([[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ](シクロプロピル)メチル)-5-メチルピリジン-3-カルボキシレート(600 mg、1.87 mmol、1.00当量)、NH₃/MeOH(10 mL)を入れた。このように得られた溶液を油浴において80℃において16時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、450 mg(収率=79%)のtert-ブチルN-[(5-カルバモイル-3-メチルピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メチル]カルバメートを黄色の油として得た。LCMS(方法A、ESI):RT=0.978分、m/z=306.0[M+H]⁺。

【0493】

ステップ5. tert-ブチルN-[[5-(アミノメチル)-3-メチルピリジン-2-イル](シクロプロピル)メチル]カルバメートの合成

【化100】

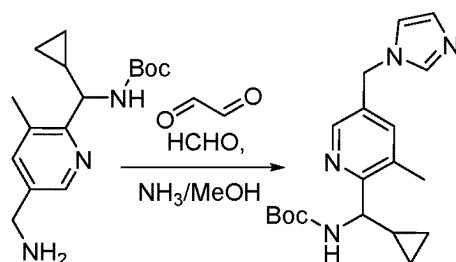


窒素の不活性雰囲気でパージして維持している100 mLの丸底フラスコ中にtert-ブチルN-[(5-カルバモイル-3-メチルピリジン-2-イル)(シクロプロピル)メチル]カルバメート(400 mg、1.31 mmol、1.00当量)を入れ、テトラヒドロフラン(2 mL)、NaBH₄(250 mg、6.61 mmol、5.05当量)を0℃においてバッチ式に加え、このように得られた溶液を1時間攪拌し、BF₃-Et₂O(1.5 mL)を0℃において滴下で加えた。このように得られた溶液を25℃において3時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。反応溶液を5 mLのメタノールによってクエンチし、このように得られた混合物を濃縮し、残渣を20 mLのジクロロメタンによって溶解させ、溶液を水(3×10 mL)で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。これにより、300 mg(収率=79%)のtert-ブチルN-[[5-(アミノメチル)-3-メチルピリジン-2-イル](シクロプロピル)メチル]カルバメートを黄色の油として得て、次のステップのために直接使用した。LCMS(方法A、ESI):RT=0.837分、m/z=292.0[M+H]⁺。

【0494】

ステップ6. tert-ブチルN-[シクロプロピル[5-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-3-メチルピリジン-2-イル]メチル]カルバメートの合成

【化101】



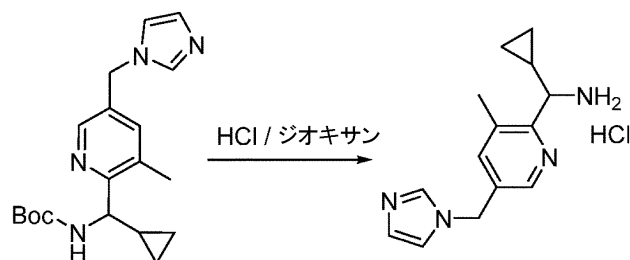
100 mLの丸底フラスコ中にtert-ブチルN-[[5-(アミノメチル)-3-メチルピリジン-2-イル](シクロプロピル)メチル]カルバメート(300 mg、1

． 0.3 mmol、1.00 当量)、HCHO (水中の 40%) (2 mL)、NH₃/MeOH (7 mol/L) (3 mL)、オキسالデヒド (2 mL) を入れた。このように得られた溶液を油浴において 60℃において 4 時間撹拌した。反応進行を LCMS によってモニターし、このように得られた溶液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール (10:1) を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、300 mg (収率 = 85%) の tert-ブチル N-〔シクロプロピル〔5-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル〕-3-メチルピリジン-2-イル〕メチル〕カルバメートを黄色の油として得た。LCMS (方法 A、ESI) : RT = 1.291 分、m/z = 343.0 [M+H]⁺。

【0495】

ステップ 7. (5-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル(シクロプロピル)メタンアミン塩酸塩の合成

【化 102】

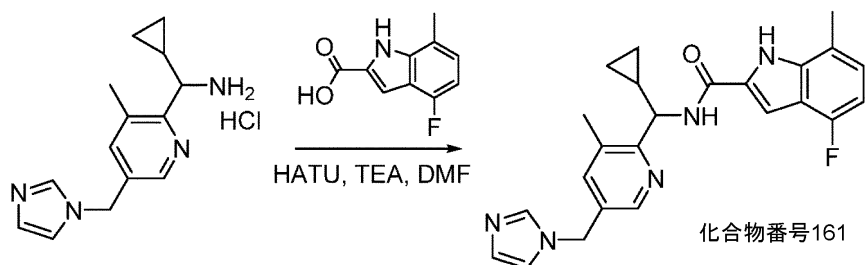


25 mL の丸底フラスコ中に tert-ブチル (5-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル(シクロプロピル)メチルカルバメート (300.00 mg、0.87 mmol、1.00 当量)、HCl (g)/ジオキサン (2 mol/L) (4.00 mL) を入れ、このように得られた溶液を 25℃において 30 分間撹拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、260.00 mg (粗製物) の (5-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル(シクロプロピル)メタンアミン塩酸塩をオフホワイト色の固体として得た。LCMS (方法 A、ESI) : RT = 0.861 分、m/z = 243.0 [M+H]⁺。

【0496】

ステップ 8. N-((5-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル(シクロプロピル)メチル)-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

【化 103】



100 mL の丸底フラスコ中にシクロプロピル〔5-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル〕-3-メチルピリジン-2-イル〕メタンアミン (260 mg、0.95 mmol、1.00 当量) を入れ、TEA (375 mg、3.71 mmol、2.99 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (263 mg、1.36 mmol、1.10 当量)、HATU (565 mg、1.49 mmol、1.20 当量) をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を 25℃において 2 時間撹拌した。反応進行を LCMS によってモニターし、反応溶液

を5 mLの水によってクエンチし、固体を濾過によって集めた。粗生成物を、下記の条件を伴って分取HPLCによって精製した。カラム、X-bridge Shield RP 18、5 μ m、19*150 mm；移動相、10 mmolのNH₄HCO₃及びCH₃CNを有する水（10.0% CH₃CN、2分で28.0%まで、10分で46.0%まで、1分で100.0%まで、1分で10.0%まで下げる）；検出器、UV254/220 nm。これにより、11.5 mg（収率=2%）のN-（（5-（（1H-インダゾール-1-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）（シクロプロピル）メチル）-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドを白色の固体として得た。LCMS（方法B、ESI）：RT=1.27分、m/z=418.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄） δ 8.37（s，1H），7.81（s，1H），7.52（s，1H），7.22（s，1H），7.17（s，1H），7.04（s，1H），7.01-6.92（m，1H），6.66（t，J=10.3 Hz，1H），5.27（s，2H），4.93（d，J=8.9 Hz，1H），2.50（s，6H），1.51-1.45（m，1H），0.72-0.62（m，1H），0.60-0.47（m，1H），0.47（t，J=5.3 Hz，2H） ppm.

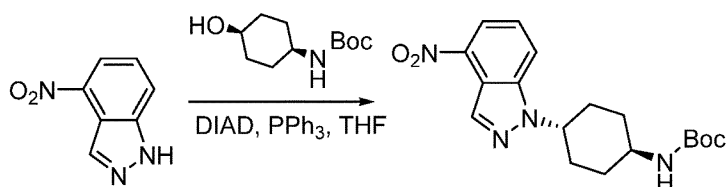
【0497】

実施例7

N-（1-（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）-1H-インダゾール-4-イル）-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド（化合物番号213）の合成

ステップ1. tert-ブチルN-〔（1r，4r）-4-（4-ニトロ-1H-インダゾール-1-イル）シクロヘキシル〕カルバメートの合成

【化104】

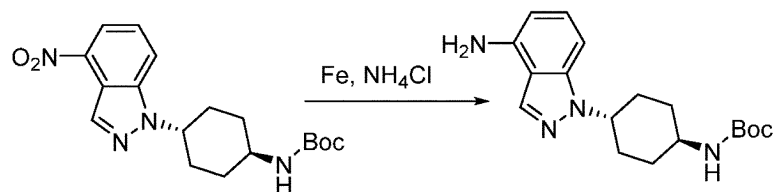


窒素の不活性雰囲気下でパージして維持している25 mLの2つ口丸底フラスコ中に4-ニトロ-1H-インダゾール（500 mg、3.06 mmol、1.00当量）のテトラヒドロフラン（12 mL）溶液、tert-ブチルN-〔（1s，4s）-4-ヒドロキシシクロヘキシル〕カルバメート（700 mg、3.25 mmol、1.20当量）、PPh₃（700 mg、2.67 mmol、1.20当量）を入れた。その後、10分で0℃において攪拌しながらDIAD（700 mg、3.46 mmol、1.20当量）を滴下で加えた。このように得られた溶液を25℃において12時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（1：6）を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、260 mg（収率=24%）のtert-ブチルN-〔（1r，4r）-4-（4-ニトロ-1H-インダゾール-1-イル）シクロヘキシル〕カルバメートを淡黄色の固体として得た。LCMS（方法A、ESI）：m/z=361.2 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 8.91（s，1H），8.21-8.19（dd，J=8.1，4.8 Hz，2H），7.51-7.47（t，J=8.1 Hz，1H），6.88-6.86（d，J=7.7 Hz，1H），4.68-4.62（m，1H），3.46-3.34（m，1H），2.12-2.07（m，4H），2.03-1.96（m，2H），1.52-1.44（m，2H），1.40（s，9H） ppm.

【0498】

ステップ2. tert-ブチルN-〔（1r，4r）-4-（4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル）シクロヘキシル〕カルバメートの合成

【化105】

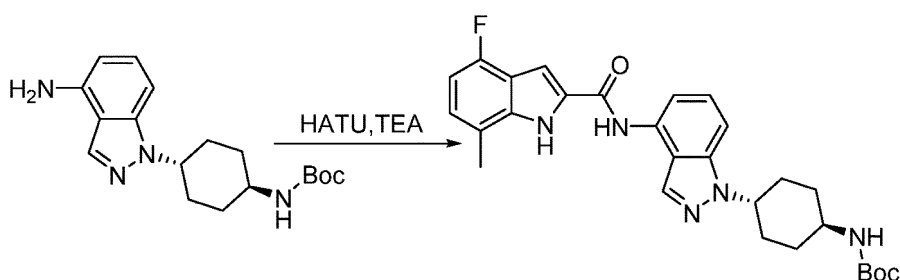


40 mLのバイアル中にtert-ブチルN-[(1r,4r)-4-(4-ニトロ-1H-インダゾール-1-イル)シクロヘキシル]カルバメート(100mg、0.28 mmol、1.00当量)のエタノール(20mL)溶液、水(3mL)中のFe粉末(100mg、5.00当量)、NH₄Cl(100mg、1.87mmol、5.00当量)を入れた。このように得られた溶液を80℃において2時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。固体を濾過によって除去した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール(10/1)を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、80mg(収率=87%)のtert-ブチルN-[(1r,4r)-4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)シクロヘキシル]カルバメートを淡黄色の固体として得た。LCMS(方法A、ESI):RT=0.753分、m/z=331.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(s, 1H), 7.01-6.97(dd, J=8.3, 7.4Hz, 1H), 6.85-6.83(d, J=7.8Hz, 1H), 6.73-6.71(d, J=8.3Hz, 1H), 6.14-6.12(d, J=7.4Hz, 1H), 5.71(s, 2H), 4.36-4.33(m, 1H), 3.38-3.35(m, 1H), 1.99-1.89(m, 6H), 1.48-1.41(m, 2H), 1.40(s, 9H) ppm.

【0499】

ステップ3. tert-ブチルN-[(1r,4r)-4-[4-(4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-アミド-1H-インダゾール-1-イル)シクロヘキシル]カルバメートの合成

【化106】



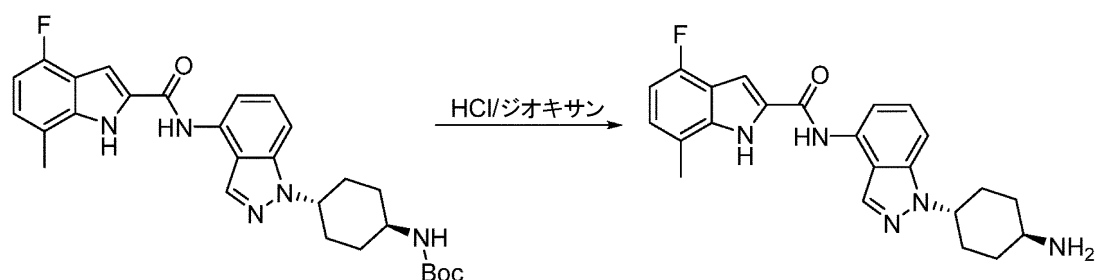
40 mLの丸底フラスコ中にtert-ブチルN-[(1r,4r)-4-(4-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)シクロヘキシル]カルバメート(200mg、0.61mmol、1.00当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を入れ、4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(160mg、0.83mmol、1.20当量)、TEA(260mg、2.57mmol、3.00当量)、HATU(423mg、1.11mmol、1.30当量)をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を25℃において2時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた混合物を30mLの水によってクエンチした。このように得られた溶液を3×10mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。濾液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:1)を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、190mg(収率=62%)のtert-ブチルN-[(1r,4r)-4-[4-(4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-アミド)-1H-

インダゾール-1-イル] シクロヘキシル] カルバメートを淡黄色の油として得た。LCMS (方法D、ESI) : RT=1.253分、 $m/z=506.2$ [$M+H$]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.95 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.60-7.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.56-7.50 (dd, J=18.3, 7.9Hz, 2H), 7.40-7.36 (dd, J=8.4, 7.5Hz, 1H), 7.01-6.97 (dd, J=7.8, 5.2, 1.0Hz, 1H), 6.89-6.87 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.80-6.75 (dd, J=10.4, 7.8Hz, 1H), 4.60-4.57 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.56-1.46 (m, 5.9Hz, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm.

【0500】

ステップ4. 4-フルオロ-7-メチル-N-[1-[(1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル]-1H-インダゾール-4-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

【化107】



8mLのバイアル中にtert-ブチルN-[1-[(1r, 4r)-4-[4-(4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-アミド)-1H-インダゾール-1-イル]シクロヘキシル]カルバメート(200mg、0.40mmol、1.00当量)、塩化水素/1,4-ジオキサン(2mol/L)(10mL)を入れた。このように得られた溶液を25℃において2時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、150mg(収率=94%)の4-フルオロ-7-メチル-N-[1-[(1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル]-1H-インダゾール-4-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミドを淡黄色の油として得た。LCMS (方法A、ESI) : RT=1.423分、 $m/z=406.2$ [$M+H$]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.22 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.41-7.36 (dd, J=8.3, 7.6Hz, 1H), 7.00-6.97 (dd, J=7.7, 5.2Hz, 1H), 6.79-6.75 (dd, J=10.4, 7.8Hz, 1H), 4.67-4.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.17-2.10 (m, 6H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H) ppm.

【0501】

ステップ5. N-(1-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-1H-インダゾール-4-イル)-4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

10

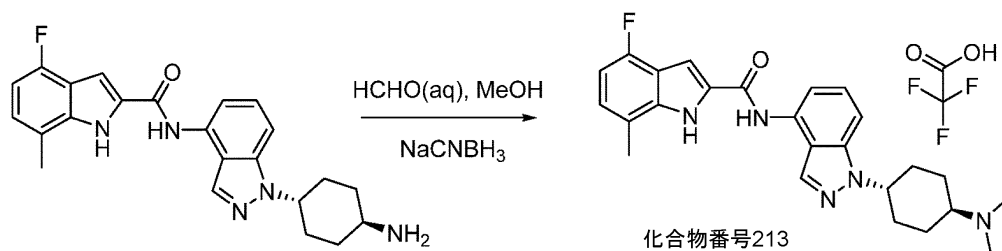
20

30

40

50

【化108】



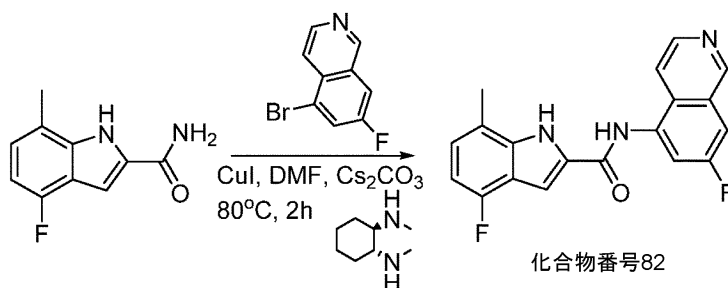
40 mL の丸底フラスコ中に 4-フルオロ-7-メチル-N-[1-[(1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル]-1H-インダゾール-4-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミド (350 mg、0.86 mmol、1.00 当量) のメタノール (10 mL) 溶液を入れた。これに続いて、CH₂O (水中の 40%) (3 mL) を加えた。これに NaBH₃CN (160 mg、2.5 mmol、3.00 当量) をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を 25℃において 2 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた混合物を 30 mL の水でクエンチした。このように得られた溶液を 3×10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 (180 mg) を、下記の条件を伴って分取 HPLC によって精製した。カラム、XSelect CSH 分取 C18 OBD カラム、5 μm、19×150 mm；移動相、水 (0.05% TFA) 及び ACN (22.0% ACN、7 分で 45.0% まで)；検出器、UV 220/254 nm。これにより、36.2 mg (収率=9.6%) の 4-フルオロ-7-メチル-N-[1-[(1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-1H-インダゾール-4-イル]-1H-インドール-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩を白色の固体として得た。LCMS (方法 D、ESI)：RT=1.510 分、m/z=434.2 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 4H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.74-6.64 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.15 (m, 6H), 1.98-1.80 (m, 2H) ppm.

【0502】

実施例 8

4-フルオロ-N-(7-フルオロイソキノリン-5-イル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物番号 82) の合成

【化109】



窒素の不活性雰囲気でパージして維持している 40 mL のバイアル中に 4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド (100 mg、0.52 mmol、1.00 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液、7-フルオロイソキノリン-5-アミン (100 mg、0.62 mmol、1.20 当量)、CuI (110 mg、0.58 mmol、1.00 当量)、Cs₂CO₃ (537 mg、1.65 mmol、3.00 当量)、(1S,2S)-1-N,2-N-ジメチルシクロヘキサン-1,

2-ジアミン (100 mg、0.70 mmol、1.40 当量) を入れた。このように得られた溶液を 80 °C において 2 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた溶液を 20 mL の水／氷によってクエンチした。このように得られた溶液を 3 × 10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。このように得られた混合物を 3 × 10 mL の H₂O で洗浄した。粗生成物 (300 mg) を、下記の条件を伴って分取 HPLC によって精製した。カラム、X Bridge 分取 OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm；移動相、水 (10 mmol/L の NH₄HCO₃) 及び ACN (39% ACN、7 分で 61% まで)；検出器、UV 254 / 220 nm。これにより、31.8 mg (収率 = 18%) の 4-フルオロ-N-(7-フルオロイソキノリン-5-イル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドを白色の固体として得た。LCMS (方法 B、ESI) : m/z = 337.9 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (t, J = 4.5 Hz, 6.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.01 (t, J = 6.9 Hz, 5.7 Hz, 1H), 6.85–6.75 (m, 1H), 3.30 (s, 3H) ppm.

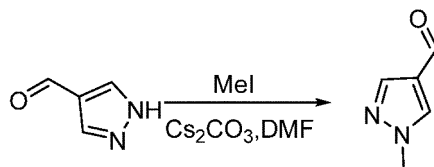
【0503】

実施例 9

4-フルオロ-7-メチル-N-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-2-カルボキサミド (化合物番号 85) の合成

ステップ 1. 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドの合成

【化 110】

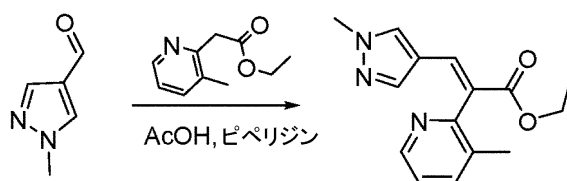


8 mL のバイアル中に 1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (50 mg、0.52 mmol、1.00 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液、CH₃I (96 mg、0.68 mmol、1.30 当量)、Cs₂CO₃ (510 mg、1.57 mmol、3.00 当量) を入れた。このように得られた溶液を 60 °C において 1 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。反応物を 10 mL の水によってクエンチした。このように得られた溶液を 3 × 12 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。有機相を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル (1 : 4) を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、40 mg (収率 = 80%) の 1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒドを白色の固体として得た。LCMS (方法 A、ESI) : RT = 0.699 分、m/z = 111.1 [M+H]⁺。

【0504】

ステップ 2. E)-エチル 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル)アクリレート

【化 111】



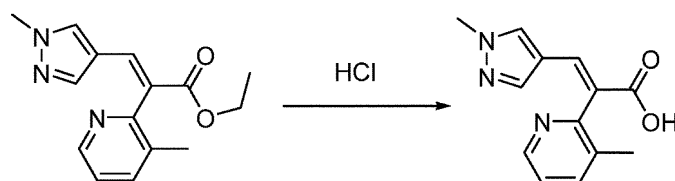
窒素の不活性雰囲気中でパージして維持している 40 mL のバイアル中に 1-メチル-1

H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (465 mg、4.22 mmol、1.50 当量) のエタノール (20 mL) 溶液、エチル 2-(3-メチルピリジン-2-イル) アセテート (500 mg、2.79 mmol、1.00 当量)、酢酸 (840 mg、13.99 mmol、5.00 当量)、ピペリジン (1.2 g、14.09 mmol、5.00 当量) を入れた。このように得られた溶液を 80℃において 48 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた溶液を真空下で濃縮し、残渣を 20 mL のジクロロメタンによって溶解し、このように得られた混合物を 3×15 mL の水で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣ジクロロメタン/メタノール (10:1) を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、620.00 mg (収率=75%) の (E)-エチル 3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル) アクリレートを得た。LCMS (方法 A、ESI): RT=0.842 分、m/z=272.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (t, J=3.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.37 (t, J=6.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.14 (q, J=6.0 Hz, 15 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.17 (t, J=6.0 Hz, 3H) ppm.

【0505】

ステップ 3. (E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル) アクリル酸の合成

【化 112】

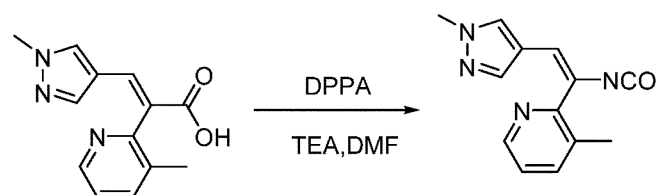


40 mL のバイアル中にエチル (2E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル) プロパ-2-エノエート (620 mg、2.29 mmol、1.00 当量) の塩化水素 (6 mol/L) (20 mL) 溶液を入れた。このように得られた溶液を 80℃において 15 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた溶液を真空下で濃縮した、これにより、500.00 mg (収率=80%) の (E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル) アクリル酸を白色の固体として得て、これを次のステップのためにそれ以上精製することなく使用した。LCMS (方法 A、ESI): RT=0.745 分、m/z=244.0 [M+H]⁺.

【0506】

ステップ 4. (E)-2-(1-イソシアナト-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) ビニル)-3-メチルピリジンの合成

【化 113】



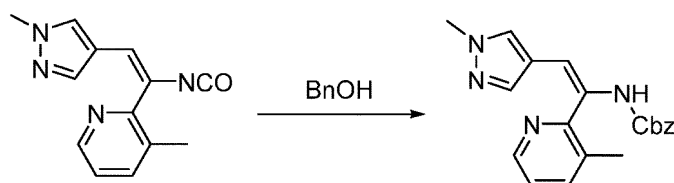
窒素の不活性雰囲気下でパージして維持している 40 mL のバイアル中に (2E)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(3-メチルピリジン-2-イル) プロパ-2-エン酸 (500 mg、2.06 mmol、1.00 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液、DPPA (850 mg、3.09 mmol、1.50

当量)、TEA (1.05 g、10.38 mmol、5.00 当量)を入れた。このように得られた溶液を80℃において2時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた溶液を30 mlの水によってクエンチし、このように得られた混合物を3×35 mlのジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール(20:1)を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、170.00 mg (収率=34%)の(E)-2-(1-イソシアナト-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ビニル)-3-メチルピリジンとして得た。LCMS (ESI): RT=0.736分、m/z=241.0 [M+H]⁺。

【0507】

ステップ5. (E)-ベンジル2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニルカルバメートの合成

【化114】

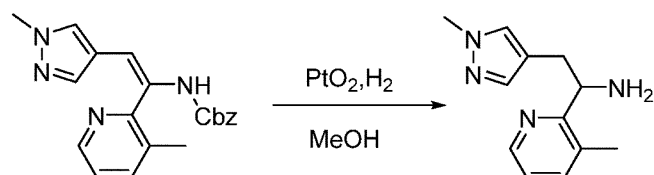


20 mLのバイアル中に2-[(E)-1-イソシアナト-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エテニル]-3-メチルピリジン(170 mg、0.71 mmol、1.00 当量)のベンジルアルコール(2 mL)溶液を入れた。このように得られた溶液を100℃において15時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。このように得られた溶液を30 mlの水によってクエンチし、このように得られた混合物を3×20 mlのジクロロメタンで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をジクロロメタン/メタノール(15:1)を有するシリカゲルカラム上加えた。これにより、80.00 mg (収率=46%)の(E)-ベンジル2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)ビニルカルバメートを白色の固体として得た。LCMS (方法、ESI): RT=0.859分、m/z=349.0 [M+H]⁺。

【0508】

ステップ6. 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)エタンアミンの合成

【化115】

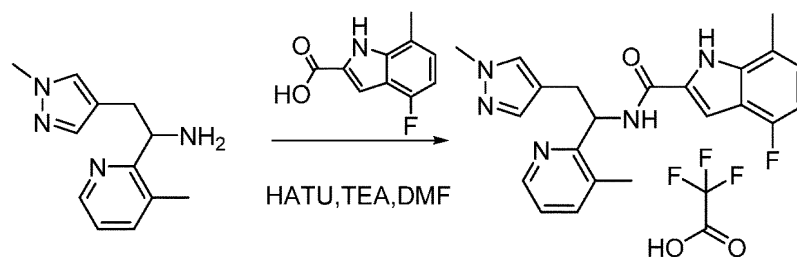


50 mLの丸底フラスコ中にベンジルN-[(E)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)エテニル]カルバメート(80 mg、0.23 mmol、1.00 当量)のMeOH(5 mL)溶液、PtO₂(20 mg)を入れた。上記の混合物に水素を導入した。このように得られた溶液を25℃において20分間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。固体を濾過によって除去した、このように得られた混合物を真空下で濃縮し、70 mg (収率=85%)の2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)エタンアミンを得た。LCMS (方法A、ESI): RT=0.326分、m/z=216.0 [M+H]⁺。

【0509】

ステップ7. 4-フルオロ-7-メチル-N-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)エチル)-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

【化116】



化合物番号85

100 mLの丸底フラスコ中に2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)エタン-1-アミン(80 mg、0.37 mmol、1.00当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)溶液を入れ、4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸(80 mg、0.41 mmol、1.10当量)、TEA(113 mg、1.12 mmol、3.00当量)、HATU(183 mg、0.48 mmol、1.30当量)をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を25℃において1時間攪拌した。粗生成物(100 mg)を、下記の条件を伴って分取HPLCによって精製した。カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、5 μm、19*150 mm; 移動相、水(0.05% TFA)及びACN(16.0% ACN、7分で42.0%まで); 検出器、UV220/254 nm。これにより、37.5 mg(収率=20%)の4-フルオロ-7-メチル-N-[2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1-(3-メチルピリジン-2-イル)エチル]-1H-インドール-2-カルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩として白色の固体として得た。LCMS(方法A、ESI): m/z=391.9 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.41 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=4.7 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.73-6.63 (m, 1H), 5.56 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 6H) ppm.

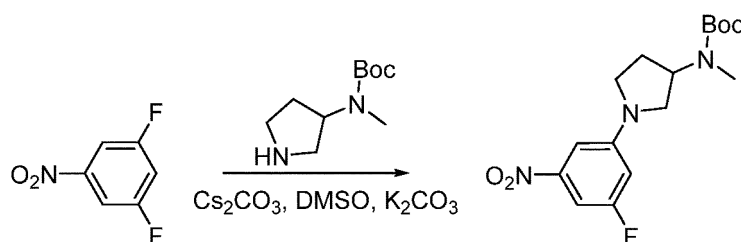
【0510】

実施例10

4-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(3-(N-メチルアセトアミド)ピロリジン-1-イル)フェニル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミド(化合物番号1)の合成

ステップ1. tert-ブチルN-[1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバメートの合成

【化117】



10

20

30

40

50

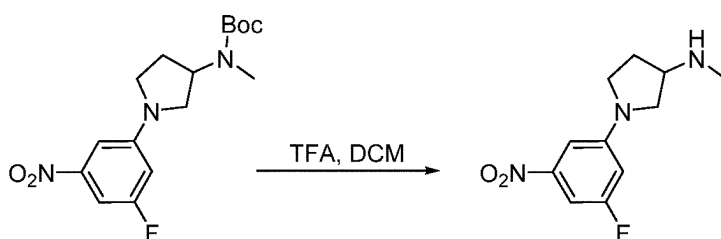
250 mL の丸底フラスコ中に 1, 3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン (2 g、12.57 mmol、1.00 当量)、 Cs_2CO_3 (13 g、39.90 mmol、3.17 当量)、DMSO (30 mL)、tert-ブチル N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル) カルバメート (2.6 g、12.98 mmol、1.03 当量) を入れた。このように得られた溶液を 100 °C において 2 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を有するシリカゲルカラム上加えた。集めた画分を合わせ、真空下で濃縮した。これにより、680 mg (収率=16%) の tert-ブチル N-[1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバメートを淡黄色の固体として得た。LCMS (方法 A、ESI): RT=2.876 分、 $m/z=340.00$ [M+H]⁺。

10

【0511】

ステップ 2. 1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N-メチルピロリジン-3-アミンの合成

【化 118】



20

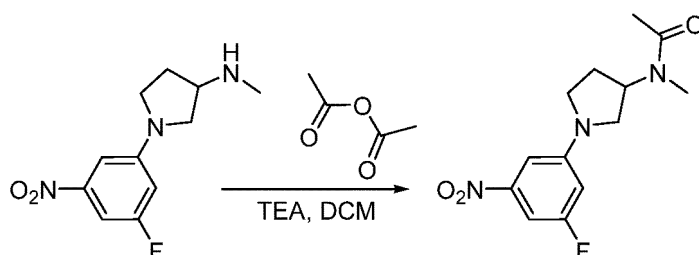
40 mL のバイアル中にジクロロメタン (7 mL) 中の tert-ブチル N-[1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルカルバメート (650 mg、1.92 mmol、1.00 当量)、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を入れた。このように得られた溶液を 25 °C において 1 時間攪拌し、反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、350 mg (収率=76%) の 1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N-メチルピロリジン-3-アミンを淡黄色の固体として得た。LCMS (方法 A、ES): RT=0.900 分、 $m/z=240.00$ [M+H]⁺。

30

【0512】

ステップ 3. N-[1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミドの合成

【化 119】



40

40 mL のバイアル中に 1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)-N-メチルピロリジン-3-アミン (1 g、4.18 mmol、1.00 当量) を入れ、ジクロロメタン (10 mL) 中の TEA (2 g、19.76 mmol、4.73 当量) 及びアセチルアセテート (750 mg、7.35 mmol、1.76 当量) を 0 °C において滴下に加えた。このように得られた溶液を 25 °C において 2 時間攪拌した。反応進行を LCMS によってモニターした。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を有するシリカゲルカラム上加えた。集めた画分を合わせ、真空下で濃縮した。これにより、900 mg (収率=77%) の N-[1-(3-フルオロ-5

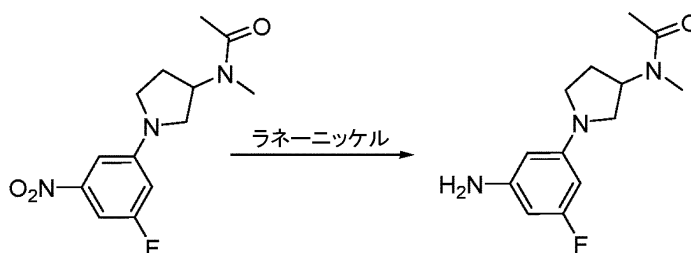
50

ーニトロフェニル) ピロリジン-3-イル] -N-メチルアセトアミドを淡黄色の固体として得た。LCMS (方法A、ESI) : RT=1.188分、 $m/z=282.00$ [M+H]⁺。

【0513】

ステップ4. N-[1-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミドの合成

【化120】



10

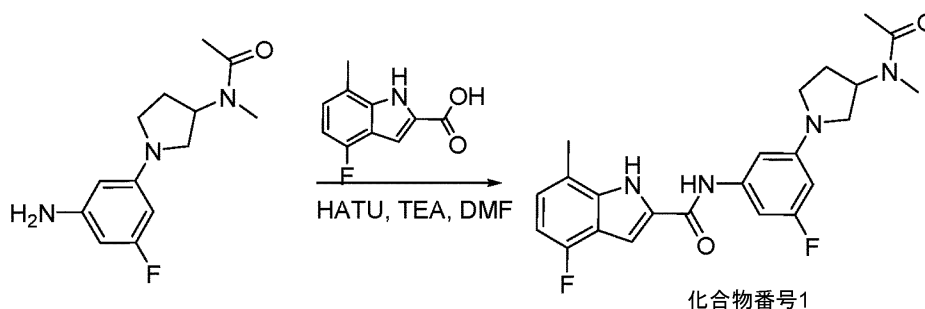
100 mLの丸底フラスコ中にN-[1-(3-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド (300 mg、1.07 mmol、1.00当量)、メタノール (10 mL) 中のラネーニッケル (100 mg) を入れた。上記の混合物に水素を導入した。このように得られた溶液を25℃において1時間攪拌した。反応進行をLCMSによってモニターした。固体を濾別した。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、220 mg (収率=82%) のN-[1-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミドをオフホワイト色の固体として得た。LCMS (方法A、ESI) : RT=0.834分、 $m/z=252.00$ [M+H]⁺。

20

【0514】

ステップ5. 4-フルオロ-N-(3-フルオロ-5-(3-(N-メチルアセトアミド)ピロリジン-1-イル)フェニル)-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドの合成

【化121】



化合物番号1

30

40 mLのバイアル中にN-[1-(3-アミノ-5-フルオロフェニル)ピロリジン-3-イル]-N-メチルアセトアミド (330 mg、1.31 mmol、1.00当量) を入れ、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中のTEA (700 mg、6.92 mmol、5.27当量)、4-フルオロ-7-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (250 mg、1.29 mmol、0.99当量) 及びHATU (649 mg、1.71 mmol、1.30当量) をバッチ式に加えた。このように得られた溶液を25℃において2時間攪拌した。このように得られた混合物を真空下で濃縮した。反応進行をLCMSによってモニターし、反応溶液を20 mLの水によってクエンチした。このように得られた溶液を3×20 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル (1:1) を有するシリカゲルカラム上加えた。粗生成物 (200 mg) を、下記の条件を伴って分取HPLCによって精製した。カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 µm、19×150 mm; 移動

40

50

相、水（ 10 mmol/L の NH_4HCO_3 ）及びACN（ 40.0% ACN、7分で 68.0% まで）；検出器、UV220/254 nm。これにより、 47.4 mg （収率＝ 8% ）の4-フルオロ-N-（3-フルオロ-5-（3-（N-メチルアセトアミド）ピロリジン-1-イル）フェニル）-7-メチル-1H-インドール-2-カルボキサミドを淡黄色の固体として得た。LCMS（方法B、ES）：RT＝ 3.206 分、 $m/z = 427$ [M+H]⁺。¹H NMR（ 400 MHz ， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 11.92 （s，1H）， 10.19 （s，1H）， 7.51 （s，1H）， 7.19 – 7.08 （m，1H）， 7.03 – 6.93 （m，1H）， 6.87 （d， $J = 2.1\text{ Hz}$ ，1H）， 6.86 – 6.73 （m，1H）， 6.17 – 6.13 （m，1H）， 5.23 – 4.63 （m，1H）， 3.54 – 3.33 （m，2H）， 3.26 – 3.16 （m，2H）， 2.90 （s，2H）， 2.76 （s，1H）， 2.61 – 2.51 （s，3H）， 2.24 – 2.00 （m，5H）ppm。

【0515】

実施例11

SETD2阻害剤のインセルウェスタン（ICW）アッセイ（A549アッセイ）

本開示の代表的な化合物を下記のプロトコルによってA549アッセイにおいて試験した。A549アッセイ結果を表1Bにおいて提供する。

【0516】

プロトコル：

1. 試薬及び消耗品：

【0517】

【表135】

試薬番号	試薬名	試薬源	カタログ 番号
1	A549	ATCC	CCL-185
2	F12K	Hyclone	SH30526.01
3	FBS	Gbico	10099-141
4	ペニシリン-ストレプトマイシン	Gbico	15140-122
5	ポリ-D-リシンブラック/クリア Microtest (TM)組織培養処理済み ポリスチレン製 384 ウェルプレート	Corning	356663
6	メタノール	Concord Technology	R266
7	PBS 粉末	Solarbio	P1010
8	Odyssey ブロッキング緩衝液	LI-COR	927-40000
9	トリ-メチル-ヒストン H3(Lys36)(D5A7) XP®ウサギ mAb	CST	4909S
10	Tween-20	Sigma	P2287
12	IRDye800CW ヤギ抗ウサギ IgG(H+ L)(LI-COR, 926-32211, 0.5mg)	LI-COR	926-32211
13	DRAQ5 (CST, 4084L, 200ul)	CST	4084L
14	384 ウェルクリアプレート	Labcyte	P-05525

【0518】

2. ツール及び装置：

【0519】

【表 1 3 6】

ツール 番号	ツール名	ブランド	モデル
1	細胞計数器	Invitrogen	Countess®自動細胞計数器
2	CO ₂ インキュベーター	Thermo Scientific	371
3	バイオ安全キャビネット (クラス II)	Thermo Scientific	1389
4	遠心機	Eppendorf	5810R
5	ELx405 プレートウォッシャー	BioTek	ELx405 Select CW
6	Echo 550	Echo	Echo 550
7	プレートシェーカー	Eppendorf	MixMate
8	ODYSSEY CLx	LI-COR	ODYSSEY CLx
9	Multiflo	Biotek	MultiFlo FX
10	液体処理システム	Tecan	Freedom EVO200

【0 5 2 0】

3. スクリーニング方法

化合物を有するプレート調製する。A 5 4 9 細胞を化合物を有するプレートに播種する（4, 0 0 0 個の細胞／ウェル、5 0 μ l／ウェル）。プレートを室温において非振動表面上に2 0 分間置き、その後、インキュベーター中に入れる。プレートをCO₂を有するインキュベーター中で3 7 °Cにおいて3 日間インキュベートする。プレートをインキュベーターから取り出し、室温とする。培地をプレートから除去し、5 0 μ Lの氷冷の1 0 0 %メタノールを加える。室温において3 0 分インキュベートする。メタノールを吸引によって除去する。P B S Tで3 回洗浄する。5 0 μ Lのブロッキング緩衝液+0. 1 %T w e e n 2 0を加える。1 時間インキュベートする。ブロッキング緩衝液を除去し、P B S Tで3 回洗浄する。2 0 μ LのH 3 K 3 6 m e 3（1：1 0 0 0希釈）を加える。（C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g i e s m A b # 4 9 0 9）。4 °Cにおいて一晩インキュベートする。プレートをP B S - Tで5 回洗浄する。2 0 μ LのD R A Q 5（1：1 0 0 0）及びI R D y e 8 0 0 C Wヤギ抗ウサギI g G（1：5 0 0）を加える。暗中1 時間インキュベートする。プレートをP B S - Tで5 回洗浄する。プレートを水で3 回洗浄する。ペーパータオル上で吸い取ることによって乾燥させ、次いでプレートをペーパータオルの薄層上で逆さまに1 0 0 0 r p mにおいて1 分間遠心し、過剰な試薬を除去する。直接の光を伴わずにプレートを約1 0 分間カバーせずに静置し、その後、読み取る。L i c o r 機器上で読み取る。

【0 5 2 1】

4. L i c o r 機器の設定：

事前設定：プレート；分解能：8 4 μ m；質：低い；フォーカスオフセット：4. 0；7 0 0 チャンネル強度：2；及び8 0 0 チャンネル強度：3。

【0 5 2 2】

実施例 1 2

S E T D 2（1 4 3 4 - 1 7 1 1）アッセイ

本開示の代表的な化合物を、下記のプロトコルを使用してS E T D 2（1 4 3 4 - 1 7 1 1）アッセイにおいて試験した。S E T D 2（1 4 3 4 - 1 7 1 1）アッセイ結果を表 1 Bにおいて提示する。

【0 5 2 3】

1. 試薬

【0524】

【表137】

試薬番号	試薬名	試薬源	カタログ番号
1	0.5M のピシン、pH8.0	Alfa Aesar	J63924
2	Tween 20, 100%	Sigma	P2287
3	β -メルカプトエタノール(β -Me)	Sigma	M3148
4	ウシ血清ゼラチン(BSG)、2%	Sigma	G1393
5	ペプチド#6(H3 26-40、15 塩基長)	Biopeptide	N/A
6	トリチウム同位体、 ^3H SAM1mCi、 (12.5 μM)	ARC	ART0288
7	S-5'-アデノシル-L メチオニנקロリド (SAM)	ARC	ARCD0767
8	SETD2(1434-1711) (RCP-83-1, 198 μM)	Epizyme が供給	N/A

10

【0525】

2. ツール／装置のリスト

【0526】

【表138】

ツール番号	ツール名	ツール源
1	多チャンネルピペット	Rainin 及び Thermo Scientific Matrix
2	マルチドロップ	Thermo Scientific
3	TopCount	Perkin Elmer
4	Platamate	Thermo
5	ELx406 プレートウォッシャー	BioTek

20

30

【0527】

3. 試薬配合物

【0528】

【表139】

調製試薬 番号	調製試薬名/説明	調製試薬 容量	構成要素名	構成要素の量	最終 構成要素 濃度
3	作製したばかりの SAM(粉末から)	10 mL	dH ₂ O SAM	10 mL 4.35 mg	1 mM
4	冷たい SAM の 一定分量	10 mL	dH ₂ O 200mM の SAM	10 mL 869.8 mg	200 mM
4	Tween-20	100 mL	Tween 20 dH ₂ O	10 mL 90 mL	10%

40

【0529】

4. 手順の説明

【0530】

50

【表 1 4 0】

ステップ 番号	ステップの説明
1	ウェル毎に 40 μ L の酵素ミックスを、マルチドロップを使用して調製した化合物ストックプレートウェルへと加える。
2	酵素を化合物ストックプレートにおいて 30 分間インキュベートする。
3	ウェル毎に 10 μ L の基質ミックスを、マルチドロップを使用して化合物ストックプレートに加える。
4	プレートをカバーし、室温にて 2.5 時間インキュベートする。
5	ウェル毎に 10 μ L のストップミックスの添加によって反応を停止させる;マルチドロップを使用して添加。
6	Thermo Platemate を使用して、ウェル毎に 50 μ L 容量を化合物ストックプレートから Flashplate へと移す。
7	Flashplate をカバーし、室温にて最低 2 時間又は 4 $^{\circ}$ Cにて一晩インキュベートする。
8	BioTek プレートウォッシャー、プログラム「Flashplate Wash 1X.LHC」を使用して、Flashplate を dH ₂ O+0.1%Tween で洗浄する。プレートを 1 回洗浄し、最終吸引を行う(アベンディクス 6)。Flashplate を TopSeal で密封する。
9	プレートを TopCount で読み取る。

【0 5 3 1】

実施例 1 3

1 4 日の KMS-3 4 長期増殖 (LTP) アッセイ

本開示の代表的な化合物を、下記のプロトコルを使用して 1 4 日の KMS-3 4 LTP アッセイにおいて試験した。1 4 日の KMS-3 4 LTP アッセイについてのアッセイ結果を表 5 及び図 2 において提供する。図 3 は、化合物番号 7、1 1、1 5、2 2、3 1、3 2、3 4、6 4、6 5、6 6、7 6、1 1 5、1 3 4、1 5 1、1 9 4 及び 2 2 1 の KMS-3 4 LTP 活性と A 5 4 9 H 3 K 3 6 me 3 活性とを比較する（実施例 1 1 を参照されたい）。

【0 5 3 2】

1. 試薬、消耗品及び装置：

【0 5 3 3】

【表 1 4 1】

材料	源	カタログ番号	ロット番号
KMS-34			
RPMI 1640	Invitrogen	11875-119	1694256
FBS	BI	04-002-1A	1609758
96 ウェルプレート、フラット	Corning	3599	
ポリ-D-リシン、96 ウェルマイクロプレート、ブラック/クリア	BD BIOCOAT	356640	
カルセイン-AM	Invitrogen	C3099	1887153

【0 5 3 4】

2. スクリーニング方法

0 日目：

フラットボトム 9 6 ウェルプレートにおいて、1. 2.5×10^5 個の細胞 / ml の密度でウェル毎に 1 0 0 μ l の細胞を加える（注：内側ウェルのみ。内側ウェルの蒸発を回避するために全ての外側ウェルに P B S を入れる。）5 0 μ l の化合物を各ウェルに加える。各ウェル中の最終容量は 1 5 0 μ l である。プレートを 9 6 時間インキュベートする。

1日目、2日目、3日目：待機

【0535】

4日目：

細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。V底プレート中の20 μ lの細胞懸濁液を吸引し、ポリ-D-リシンでコーティングした96ウェルプレートに加える。30 μ lのHBSS及び2 μ mのカルセイン-Aを含有する50 μ lのHBSSを加える。最終濃度は1 μ mである。細胞をRTにおいて10分間静置し、それに続き急速なスピンを行い、細胞をウェルの底に沈殿させる。プレートをインキュベーターにおいてさらに40分間インキュベートする（カルセイン-Aを充填し、細胞が付着するようにより多くの時間を与える）。プレートを取り出し、Acumenによって読み取る。希釈係数を考慮して細胞数を計算する。総生細胞数を計算することにより、マスタープレートを分割する。細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。1.1*の計算した細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、V底プレートに加える。プレートを1100rpmにおいて5分間スピンする。スピンに続いて、細胞ペレットを攪乱しないように注意しながら培地を除去する。ペレットを110 μ lの新鮮な培地に再懸濁する。細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。100 μ lの細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、新たな96ウェルフラットボトムプレートに加える。50 μ lの化合物溶液を加える。プレートを72時間インキュベートする。

10

【0536】

7日目：

細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。V底プレート中の20 μ lの細胞懸濁液を吸引し、ポリ-D-リシンでコーティングした96ウェルプレートに加える。30 μ lのHBSS及び2 μ mのカルセイン-Aを含有する50 μ lのHBSSを加える。最終濃度は1 μ mである。細胞をRTにおいて10分間静置し、それに続き急速なスピンを行い、細胞をウェルの底に沈殿させる。プレートをインキュベーターにおいてさらに40分間インキュベートする（カルセイン-Aを充填し、細胞が付着するようにより多くの時間を与える）。プレートを取り出し、Acumenによって読み取る。希釈係数を考慮して細胞数を計算する。総生細胞数を計算することにより、マスタープレートを分割する。細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。1.1*の計算した細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、V底プレートに加える。プレートを1100rpmにおいて5分間スピンする。スピンに続いて、細胞ペレットを攪乱しないように注意しながら培地を除去する。ペレットを110 μ lの新鮮な培地に再懸濁する。細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。100 μ lの細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、新たな96ウェルフラットボトムプレートに加える。50 μ lの化合物溶液を加える。プレートを96時間インキュベートする。

20

30

【0537】

11日目：

細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。V底プレート中の20 μ lの細胞懸濁液を吸引し、ポリ-D-リシンでコーティングした96ウェルプレートに加える。30 μ lのHBSS及び2 μ mのカルセイン-Aを含有する50 μ lのHBSSを加える。最終濃度は1 μ mである。細胞をRTにおいて10分間静置し、それに続き急速なスピンを行い、細胞をウェルの底に沈殿させる。プレートをインキュベーターにおいてさらに40分間インキュベートする（カルセイン-Aを充填し、細胞が付着するようにより多くの時間を与える）。プレートを取り出し、Acumenによって読み取る。希釈係数を考慮して細胞数を計算する。総生細胞数を計算することにより、マスタープレートを分割する。ピペット処理によってもたらされ得るバリエーションを低減させるために細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。全ての細胞懸濁液をB1-2、C1-2、D1-2から吸引し、V底プレートに加える。1.1*の計算した細胞懸濁液を他のウェルから吸引し、V底プレートに加える。プレートを1100rpmにおいて5分間スピンする。スピンに続いて、細胞ペレットを攪乱しないように注意しながら培地を除去する。B1

40

50

ー 2、C 1ー 2、D 1ー 2 中のペレットを 1 0 0 u L の新鮮な培地に再懸濁する。細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。他のウェル中のペレットを 1 1 0 μ l の新鮮な培地に再懸濁する。細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。1 0 0 μ l の細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、新たな 9 6 ウェルフラットボトムプレートに加える。
【 0 5 3 8 】

1 4 日目：細胞をピペットで上下させ、各ウェル中で混合する。V 底プレート中の 2 0 μ l の細胞懸濁液を吸引し、ポリー Dー リシンでコーティングした 9 6 ウェルプレートに加える。3 0 μ l の H B S S 及び 2 μ m のカルセインー A M を含有する 5 0 μ l の H B S S を加える。最終濃度は、1 μ m である。細胞を R T において 1 0 分間静置し、それに続き急速なスピンをを行い、細胞をウェルの底に沈殿させる。プレートをインキュベーターにおいてさらに 4 0 分間インキュベートする（カルセイン A M を充填し、細胞が付着するようにより多くの時間を与える。プレートを取り出し、A c u m e n によって読み取る。希釈係数を考慮して細胞数を計算する。

10

【 0 5 3 9 】

4 日目、7 日目、1 1 日目及び 1 4 日目についての成長を計算するために：

1 . 4 ~ 7 日目、7 ~ 1 1 日目及び 1 1 ~ 1 4 日目について分割係数を計算する。分割係数は、X 日目（4 日目、7 日目又は 1 1 日目）の生存細胞 / m L を、細胞が分割される密度で割った商である。

2 . 4 ~ 7 日目の細胞の成長について、7 日目の生存細胞 / m L 密度に 4 日目からの分割係数を掛ける。

20

3 . 7 ~ 1 1 日目の細胞の成長について、1 1 日目の生存細胞 / m L 密度に 4 日目及び 7 日目の分割係数を掛ける。

4 . 1 1 ~ 1 4 日目の細胞の成長について、1 4 日目の生存細胞 / m L 密度に 4 日目、7 日目及び 1 1 日目の分割係数を掛ける。

5 . 片対数チャート上に成長をプロットする（Y 軸上に対数での生存細胞 / m L 及び X 軸上に日）。

【 0 5 4 0 】

化合物の調製：

化合物を 1 0 m M において D M S O に溶解し、- 2 0 ° C において貯蔵した。化合物を D M S O で 3 倍段階希釈で希釈した。5 m M から 0 . 2 5 μ m に。化合物プレートからの 1 . 2 μ l の化合物を移し、各ウェル中に 2 0 0 μ l の培地を有する 9 6 ウェルプレートに加える。ピペットで上下させることにより、ウェルを混合した。5 0 μ l の化合物含有培地を細胞プレートに移す。

30

【 0 5 4 1 】

40

50

【表 1 4 2】

表 5

化合物番号	LTP、14 日目、 絶対的 IC ₅₀ (nM)
7	60
11	90
15	80
22	110
31	130
32	110
34	250
64	380
65	280
66	420
76	360
115	260
134	800
151	580
194	1,040
221	930
359	7800
372	10,000
373	10,000
509	2600

【 0 5 4 2】

実施例 1 4

多発性骨髄腫細胞における 1 4 日の L T P アッセイ

実施例 1 3 に記載した L T P アッセイにおいていくつかの多発性骨髄腫細胞系において化合物番号 1 5 を試験した。結果を表 6 及び図 1 において提示する。

【 0 5 4 3】

【表 1 4 3】

表 6

細胞系	転座	14 日の LTP、IC ₅₀ (μ M)
NCI-H929	t(4:14)	0.24
LP-1	t(4:14)	0.07
OPM-2	t(4:14)	0.09
KMS-11	t(4:14)	0.14
KMS-28-BM	t(4:14)	>10
KMS-34	t(4:14)	0.08
KMS-12-BM	t(11:14)	1.9
MM.1R	t(4:16)	1.2
MM.1S	t(4:16)	3
U266B1	t(11:14)	6.1
HuNS1	なし	0.6
RPMI	t(14:16)	3.3

10

【 0 5 4 4 】

実施例 1 5

20

ヒト骨髄腫 KMS-11 腫瘍担持 NOD SCID マウスにおける単剤としての化合物番号 15 の抗腫瘍活性の評価

動物

種及び系統：NOD SCID マウス；週齢：6～8 週間；総数：予備を含めて 75 匹のマウス、研究は 50 匹のマウスを使用した；性別：雌性；体重：18～22 g

【 0 5 4 5 】

群及び処置

平均腫瘍体積が約 118 mm³ に達したとき、群及び処置を開始した。腫瘍体積及び体重に基づいて、平均開始腫瘍サイズ及び体重が各処置群について同じであるようにマウスをそれぞれの群に割り当てた。研究群及び群毎の動物の数を表 7 において示す。

30

【 0 5 4 6 】

【表 1 4 4】

表 7. 有効性研究のための群及び処置

群番号	薬物	動物/群	用量 (mg/kg)	容量 (ml/kg)	経路	レジメン	期間
1	ビヒクル対照	10	-	10	p.o.	BID	28日
2	化合物番号15	10	31.25	10	p.o.	BID	28日
3	化合物番号15	10	62.5	10	p.o.	BID	28日
4	化合物番号15	10	125	10	p.o.	BID BID(3D-4D+)	18日 7日
5	化合物番号15	10	175	10	p.o.	BID BID(3D-4D+)	11日 14日

40

【 0 5 4 7 】

細胞培養の方法

KMS-11 腫瘍細胞系を空気中の 5% CO₂ の雰囲気において 37℃において RPM

50

I-1640+10% FBS中の単層培養物としてインビトロで維持した。腫瘍細胞をコンフルエンス前に通常通り継代培養したが、4～5代継代を超えない。指数成長期において成長している細胞を回収し、腫瘍播種のために計数した。

【0548】

腫瘍播種の方法

腫瘍発生のために各マウスの右側腹部上の皮下に0.1mlのRPMI-1640中のKMS-11腫瘍細胞(1×10^7)及びmatrigel混合物(1:1比)を播種した。平均腫瘍サイズが 118 mm^3 に達したときに処置を開始した。次いで、平均腫瘍体積が各処置群及び時点について同じであるようにマウスを群に割り当てた。表7において示す研究デザインによって処置剤を腫瘍担持マウスに投与した。

【0549】

腫瘍測定

腫瘍サイズの測定はカリパスで週2回行ったが、腫瘍体積(mm^3)は、式： $TV = a \times b \times b / 2$ (式中、「a」及び「b」は、それぞれ腫瘍の長い直径及び短い直径である)を使用して推定する。TVは、腫瘍成長阻害及び腫瘍成長遅延の計算のために使用される。腫瘍成長阻害(TGI)について式を使用した値：

a. $\% \Delta T / \Delta C = (\text{処置済TV最終} - \text{処置済TV最初}) / (\text{ビヒクルTV最終} - \text{ビヒクルTV最初}) \times 100$

b. $\% TGI = [1 - (\text{処置済TV最終} - \text{処置済TV最初}) / (\text{ビヒクルTV最終} - \text{ビヒクルTV最初})] \times 100$ 。

【0550】

「TV最終」及び「TV最初」は、投薬の最終日及び最初の日における平均腫瘍体積である。

【0551】

最後の投薬後のG2～G5の5匹のマウスを外した後、腫瘍の成長を週に2回モニターするために残りのマウスを維持した。

【0552】

終末の判断基準

連続的に悪化する状態であることが観察されたか、又はそれらの腫瘍サイズが $3,000 \text{ mm}^3$ (個々の腫瘍又は群の平均 $> 3,000 \text{ mm}^3$)を超える動物を死亡前又は昏睡状態に達する前に安楽死させた。重度の苦痛及び／又は疼痛の明らかな徴候を示す動物を二酸化炭素、それに続く頸椎脱臼によって人道的に殺し、死亡を確実にした。

【0553】

試料の収集

腫瘍試料及び血漿を、示した日に集めた。

【0554】

データ収集及び統計解析

データ収集：プロトコルによって必要とされる測定及び観察を適当なフォーム上で手作業において又はコンピュータ化されたデータベース上で直接記録した。

【0555】

統計解析：全ての統計的検定を行い、有意水準を5%又は $P < 0.05$ で設定した。研究デザインの通りに全ての測定パラメーターについて群平均、標準偏差を計算した。二元配置RM ANOVA、それに続いて平均のチューキー事後比較。

【0556】

腫瘍体積

KMS-11皮下異種移植モデルにおける単剤としての化合物の治療効果を評価した。処置期間中の異なる時点における異なる群における腫瘍サイズを表8及び9並びに図4において示す。

【0557】

10

20

30

40

50

【表 1 4 5】

表 8. 異なる処置群における腫瘍サイズの平均値

[腫瘍体積(mm³、平均±SEM)]

群	PG-D1	PG-D4	PG-D7	PG-D11	PG-D14	PG-D18	PG-D21	PG-D25
	D7	D10	D13	D17	D20	D24	D27	D31
G1	118±5	229±23	338±29	573±50	908±112	1320±178	1624±199	2558±301
G2	119±6	225±21	271±19	408±46	478±54	609±71	686±80	763±97
G3	117±6	178±11	216±11	231±16	184±17	176±22	129±25	115±30
G4	117±6	191±11	219±9	196±11	119±10	99±16	85±20	131±39
G5	119±6	192±13	221±17	199±24	167±27	189±32	214±45	225±45

10

【 0 5 5 8】

【表 1 4 6】

表 9. 最終投薬群後における異なる処置群における腫瘍サイズの平均値

[腫瘍体積(mm³、平均±SEM)]

群	PG-D28		PG-D32		PG-D35		PG-D39	
	D34		D38		D41		D45	
G1	3362±387	n=10						
G2	882±131	n=10	1123±149	n=5	1499±196	n=4	1747±243	n=3
G3	117±36	n=10	65±23	n=5	150±60	n=5	309±108	n=5
G4	99±20	n=4	239±68	n=4	421±108	n=4	757±215	n=4
G5	269±146	n=4	589±378	n=3	732±422	n=3	1183±686	n=3

20

30

【 0 5 5 9】

腫瘍成長についての阻害率

各群の腫瘍成長についての阻害率を表 1 0 において示す。

【 0 5 6 0】

40

50

【表 1 4 7】

表 10. KMS-11 皮下異種移植モデルにおける抗腫瘍活性

処置	PGにおける 腫瘍サイズ (mm ³)-25日目	$\Delta T/\Delta C$ (%) ^b	TGI (%) ^c	P値
G1、ビヒクル対照、 p.o.、BID×28日	2558±301	-	-	-
G2、31.25mg/kg、 p.o.、BID×28日	763±97	26	74	****
G3、3、62.5mg/kg、 p.o.、BID×28日	115±30	0	100	****
G4、125mg/kg、p.o.、 BID×18日、BID(3D- 4D+)×7日	131±39	1	99	****
G5、175mg/kg、p.o.、 BID×18日、BID(3D- 4D+)×14日	225±45	4	96	****
注:a.平均±SEM; b. $\Delta T/\Delta C=(TV\text{処置済最終}-TV\text{処置済最初})/(TV\text{ビヒクル最終}-TV\text{ビヒクル最初})^*100\%$; c. $TGI=[1-(TV\text{処置済最終}-TV\text{処置済最初})/(TV\text{ビヒクル最終}-TV\text{ビヒクル最初})]^*100\%$; d.ビヒクル対照に対する、チューキー多重比較検定による;* $P<0.01$ 、** $P<0.001$ 、 **** $P<0.0001$ 、ns:有意差なし				

【0 5 6 1】

化合物番号 1 5 を、同様の方法及び B I D 投薬を使用して M M . 1 S 非 t (4 ; 1 4) 多発性骨髄腫異種移植モデルにおいても試験した。結果を図 5 において提供する。

【0 5 6 2】

本発明をこれまで十分に記載してきたが、本発明の範囲又はその任意の実施形態に影響を与えることなく、条件、配合及び他のパラメーターの広範及び均等な範囲内で本発明が実施され得ることを当業者は理解する。

【0 5 6 3】

本発明の他の実施形態は、本明細書において開示されている本発明の記載及び実施の考察から当業者に明らかであろう。記載及び実施例は、単に例示的なものと見なされ、本発明の真の範囲及び趣旨は、下記の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【0 5 6 4】

本明細書において引用した全ての特許及び文献は、参照により本明細書にその全体が完全に組み込まれる。

10

20

30

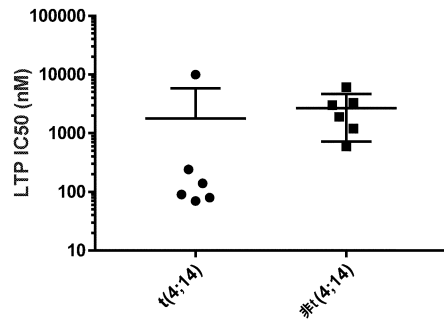
40

50

【図面】

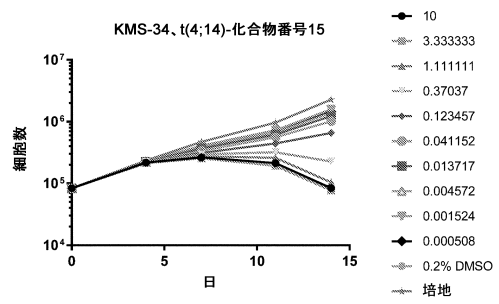
【図 1】

図 1



【図 2】

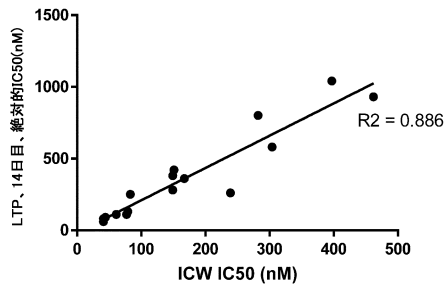
図 2



10

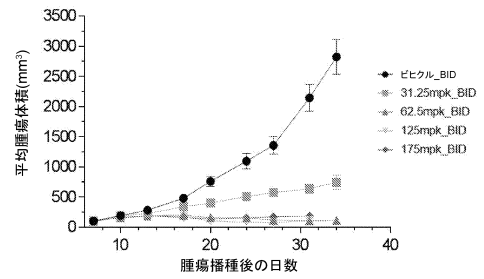
【図 3】

図 3



【図 4】

図 4



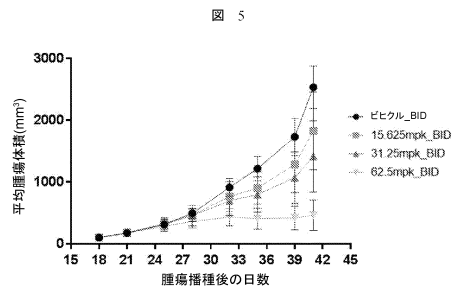
20

30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/4355 (2006.01)	A 6 1 K	31/4355
A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/5386 (2006.01)	A 6 1 K	31/5386
A 6 1 K	31/541 (2006.01)	A 6 1 K	31/541
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553
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
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D	403/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/14
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12
C 0 7 D	413/12 (2006.01)	C 0 7 D	413/12
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 0 8 A
C 0 7 D	471/10 (2006.01)	C 0 7 D	471/10 1 0 1
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 3 3
C 0 7 D	487/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 3 7
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 2
C 0 7 D	491/08 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 4
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 5
C 0 7 D	498/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 7
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/08
		C 0 7 D	487/10
		C 0 7 D	491/08
		C 0 7 D	491/107
		C 0 7 D	498/04
		C 0 7 D	513/04

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/857,120

(32)優先日 令和1年6月4日(2019.6.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ランプ, ジョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 5 6, ノーフォーク, オーバーリー ロード 1 4

(72)発明者 キャンベル, ジョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, ホルワーシー プレイス 3 0, ナンバー 2

(72)発明者 ダンカン, ケネス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 9 0, ウェストウッド, ブライヤー レーン 1 0 5

(72)発明者 フォーリー, メーガン エイリーン クルーナン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 4 4, サマービル, アルパイン ストリート 3 4

- (72)発明者 ハービー, ダレン マーティン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01720, アクトン, バーカー ロード 3
- (72)発明者 マンチホフ, マイケル ジョン
アメリカ合衆国 コネチカット 06420, セーレム, ウェスト ロード 266
- (72)発明者 トーメニアス, マイケル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02474, アーリントン, ロックランド アベニュー 38
- (72)発明者 ライター, ローレンス アラン
アメリカ合衆国 コネチカット 06355, ミスティック, ウェスト ミスティック アベニュー 32
- 審査官 阿久津 江梨子
- (56)参考文献 特開2017-125006 (JP, A)
特表2017-538659 (JP, A)
特表2017-520604 (JP, A)
国際公開第2009/158375 (WO, A1)
特表2013-515733 (JP, A)
中国特許出願公開第106317043 (CN, A)
国際公開第2015/164482 (WO, A1)
国際公開第2010/028192 (WO, A1)
国際公開第2007/049532 (WO, A1)
特開2012-107001 (JP, A)
国際公開第2004/018461 (WO, A1)
国際公開第2004/018428 (WO, A1)
特表2004-531513 (JP, A)
米国特許出願公開第2017/0044100 (US, A1)
PUBCHEM CID 108791761, 2016年01月15日, pp. 1-9, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/108791761>
PUBCHEM CID 131900417, 2017年12月20日, pp. 1-9, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/131900417>
European Journal of Medicinal Chemistry, 2012年, Vol. 54, pp. 660-668
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010年, Vol. 18, No. 14, pp. 5016-5024
REGISTRY (STN) [online], 2017年07月30日, [検索日 2023.07.16], CAS登録番号 2105115-46-4
PUBCHEM CID 110853847, 2016年01月18日, pp. 1-9, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/110853847>
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2009年, Vol. 17, No. 14, pp. 5198-5206
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
A61P
CAPLUS/REGISTRY (STN)