(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-545396
(P2023-545396A)
(43)公表日　令和5年10月30日(2023.10.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	CSP　4C050
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	4C063
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02	4C065
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P	1/00	4C086
A61P 17/00	*(2006.01)*	A61P	17/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全151頁）　最終頁に続く

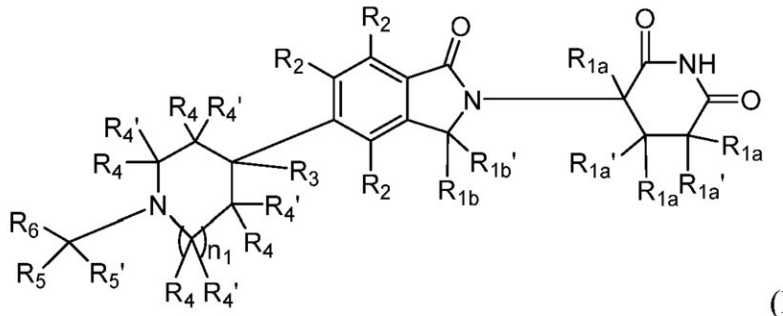
(21)出願番号　特願2023-520211(P2023-520211)
(86)(22)出願日　令和3年10月15日(2021.10.15)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月1日(2023.5.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/055186
(87)国際公開番号　WO2022/081976
(87)国際公開日　令和4年4月21日(2022.4.21)
(31)優先権主張番号　63/092,610
(32)優先日　令和2年10月16日(2020.10.16)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/153,599
(32)優先日　令和3年2月25日(2021.2.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　507183952
ダナ－ファーバー キャンサー インスティテュート，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２２１５－５４５０，ボストン ブルックライン アヴェニュー ４５０
(71)出願人　523117432
ネオモーフ， インコーポレイテッド
ＮＥＯＭＯＲＰＨ， ＩＮＣ．
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２１ サンディエゴ， モアハウス ドライブ ５５９０
(74)代理人　100189131
弁理士　佐伯 拓郎
(74)代理人　100182486
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　Ｈｅｌｉｏｓのピペリジニル低分子分解剤および使用方法

(57)【要約】
様々なタンパク質、例えば、ＩＫＺＦ２（Ｈｅｌｉｏｓ）の分解を引き起こし得る化合物およびその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、または互変異性体が開示される。また、それを含有する医薬組成物、ならびにＨｅｌｉｏｓに関連し、Ｈｅｌｉｏｓ分解から利益を得ることができる疾患および障害を治療するために化合物を作製および使用する方法も開示される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体
（式中、
各Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ａ’およびＲ１ｂ’は独立して、水素もしくは（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであるか、または
Ｒ１ａおよびＲ１ａ’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
Ｒ１ａおよびＲ１ａ’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
Ｒ１ｂおよびＲ１ｂ’は、スピロ（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；
各Ｒ２は独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハロ、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、および（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルからなる群から選択され；
Ｒ３は、水素、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、および（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または
Ｒ３およびＲ４は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
Ｒ２およびＲ３は、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；
各Ｒ４およびＲ４’は独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、アミド、カルボニル、シアノ、ハロゲン、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ヒドロキシアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル、および（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または
Ｒ４およびＲ４’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（Ｃ３

－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

Ｒ４およびＲ４’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、Ｃ＝（Ｏ）を形成するか、または

Ｒ４およびＲ４’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

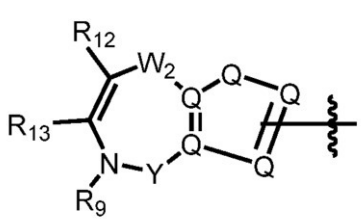
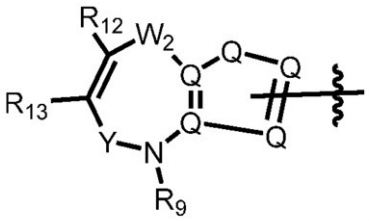
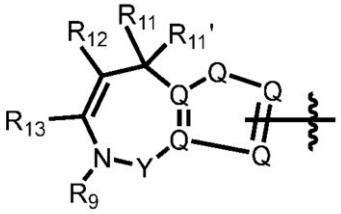
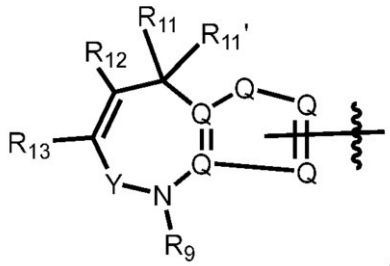
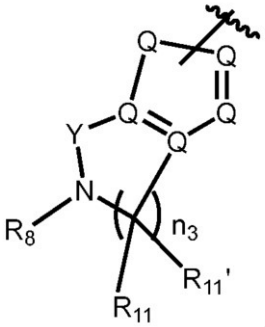
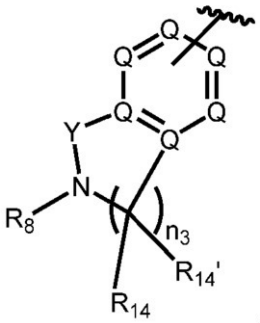
Ｒ４およびＲ４’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（Ｃ６－Ｃ１０）アリールまたは５もしくは６員のヘテロアリールを形成し、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

Ｒ５およびＲ５’は独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル、（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ヒドロキシアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

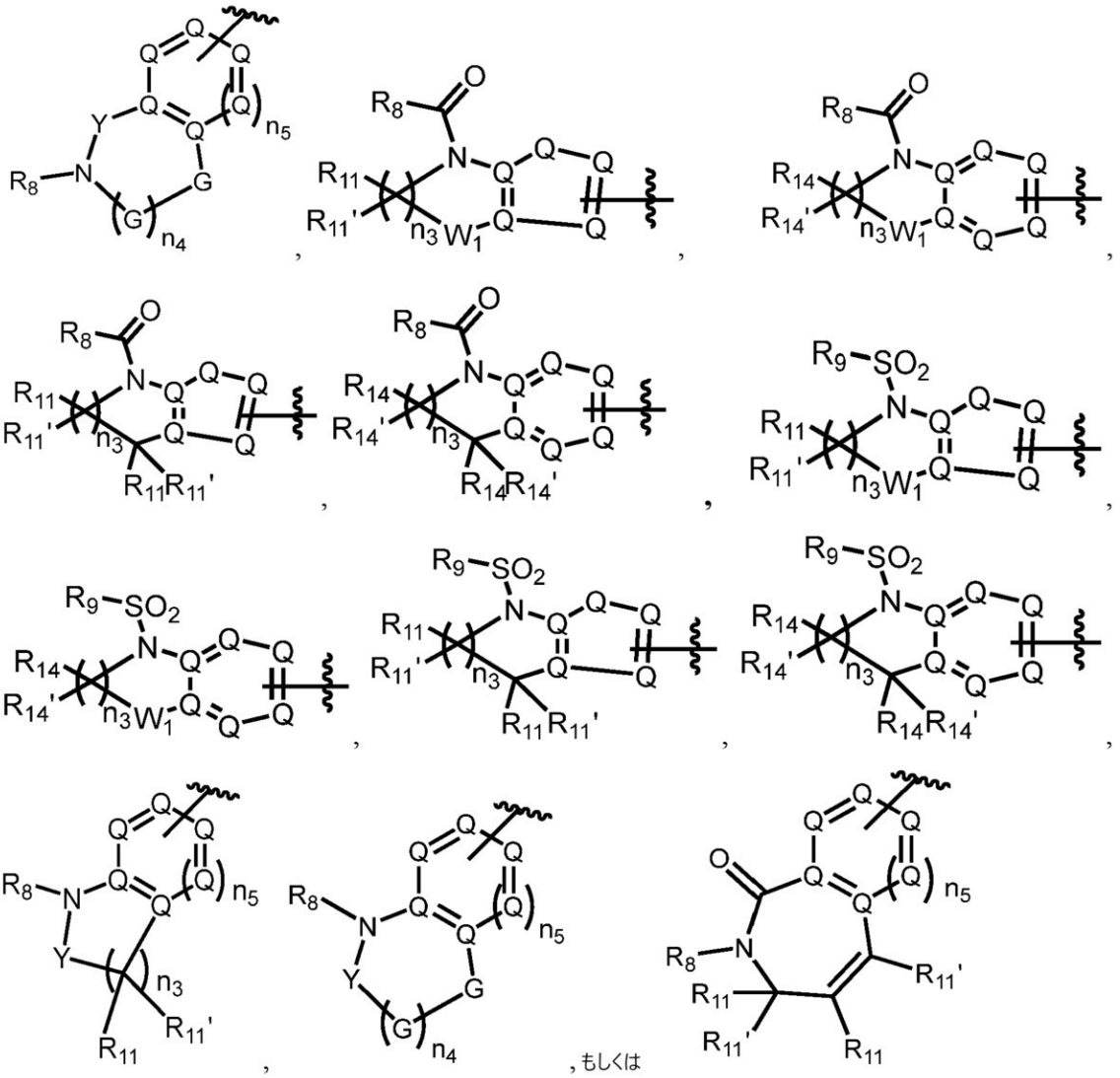
Ｒ６は、Ｒ７－置換アリールもしくはＲ７－置換ヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

Ｒ６は、

【化２】


,

,

,

,

,

,

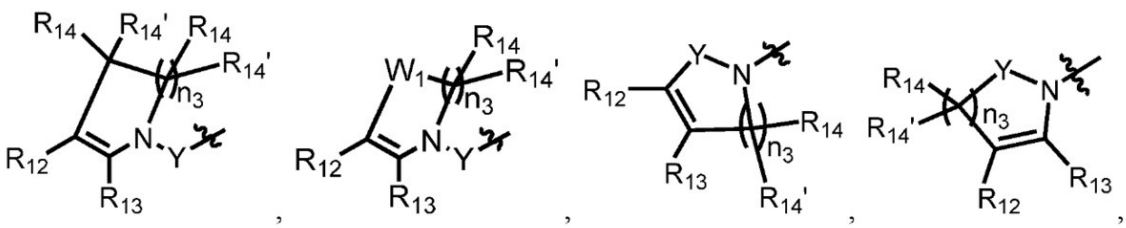
【化３】



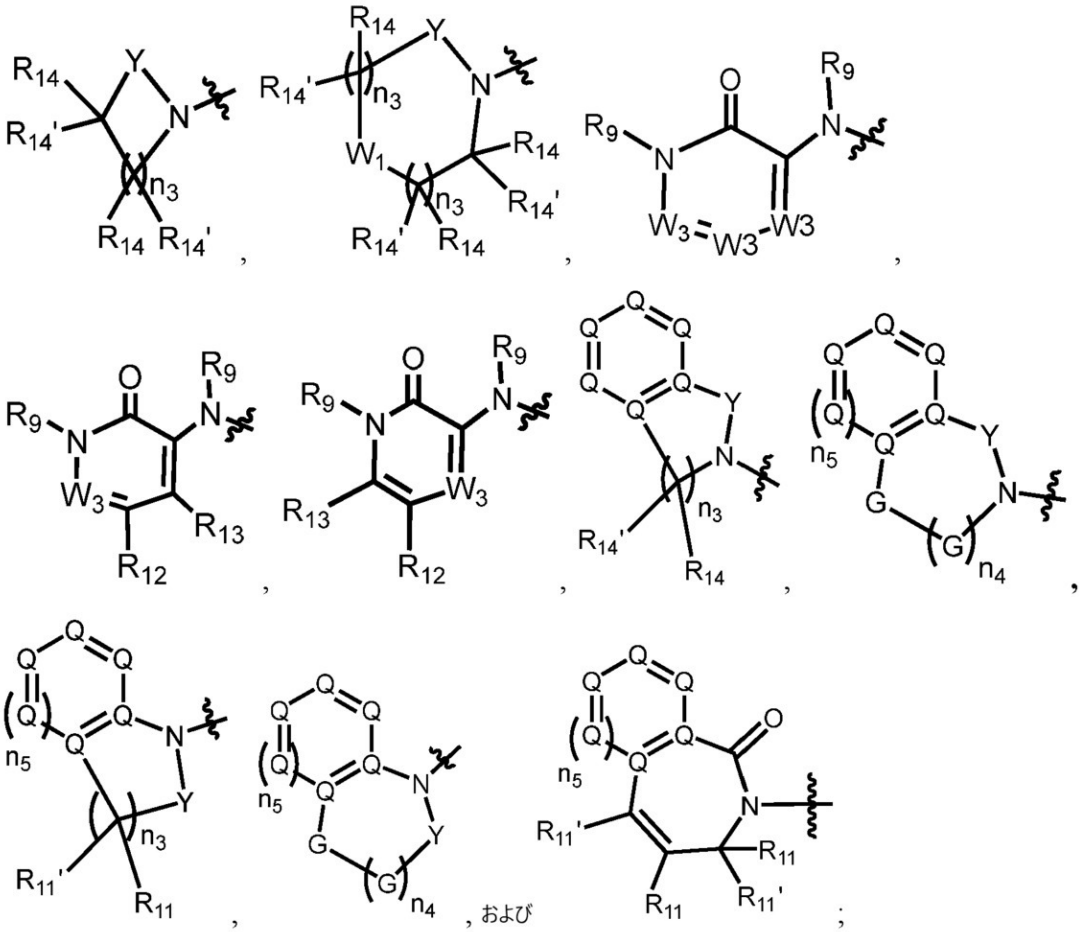
であり、

R_7は、

【化４】



【化５】



からなる群から選択され；

Ｒ８は、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Ｒ９は独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Ｒ１１およびＲ１１’は独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－Ｎ（Ｒ９）２、－ＯＲ９、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルコキシ、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニルおよび（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

Ｒ１１およびＲ１１’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

Ｒ１１およびＲ１１’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、Ｃ＝（Ｏ

）を形成するか、または
　R_{11}およびR_{11}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
　R_{12}およびR_{13}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_6－C_{10}）アリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
　各R_{14}およびR_{14}’は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニルおよび（C_2－C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または
　R_{14}およびR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
　R_{14}およびR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または
　R_{14}およびR_{14}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、１つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、
　ただし、少なくとも１つのR_{14}および少なくとも１つのR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成し；
　各R_{15}は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキエニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノスルホニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノスルホニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミ

ノカルボニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノカルボニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスフィンオキシドおよびホスホネートを含むホスホリル、環状アセタール、少なくとも１個の窒素原子を含有し、窒素原子を介して連結されている４～７員のヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択され、また、２つの隣接するR_{15}は、それぞれが結合している個々の原子と一緒になって、アリール、ヘテロアリール、５～８員のシクロアルキルもしくは５～８員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{16}は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－Ｎ（R_9）$_2$、－ＯR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニル、（C_2－C_6）アルキニル、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Ｇは独立して、Ｃ（R_{11}）（R_{11}’）、ＮR_{11}およびＯから選択され、ただし、少なくとも１つのＧはＮR_{11}またはＯであり；

W_1は、－Ｏ－、－Ｓ－および－ＮR_9－からなる群から選択され；

W_2は、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＳO_2－、－Ｃ＝（Ｏ）－および－ＮR_9－からなる群から選択され；

各W_3は、窒素またはＣR_{16}であり；

Ｙは、－ＳO_2－または－Ｃ＝（Ｏ）－であり；

各Ｑは独立して、Ｃ、Ｃ（R_{16}）、Ｃ＝（Ｏ）、Ｏ、Ｓ、ＮおよびＮR_{16}から選択され；

n_1は、０、１または２であり；

n_3は独立して、１、２または３であり；

n_4は独立して、１または２であり；ならびに

n_5は独立して、０または１である）。

【請求項２】

式中：

各R_{1a}、R_{1b}、R_{1a}’およびR_{1b}’が水素であり；

各R_2が独立して、水素、ハロ、および（C_1－C_6）アルキルからなる群から選択され；

R_3が、水素、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、（C_1－C_6）アルキル、および（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_4およびR_4’が独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、および（C_1－C_6）ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、前記アルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によって独立してさらに置換されていてもよく、または

R_4およびR_4’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_4およびR_4’が、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

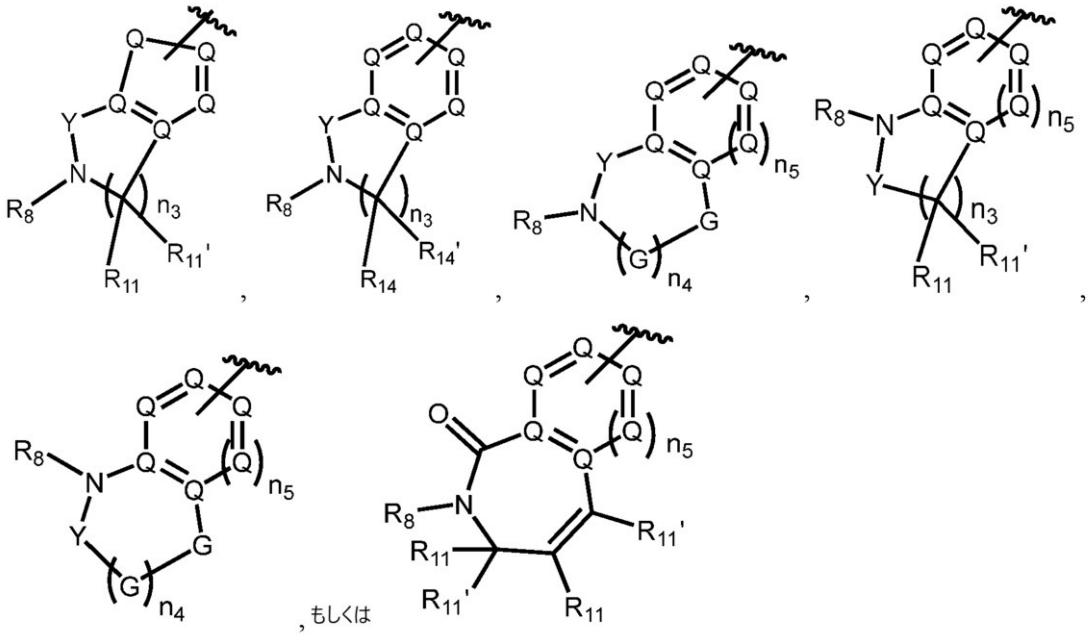
R_5およびR_5’が独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルであり、前記アルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

R_6が、R_7－置換アリールまたはR_7－置換ヘテロアリールであり、前記アリールま

たはヘテロアリールが、1つまたは複数の同一のもしくは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

Ｒ６が、

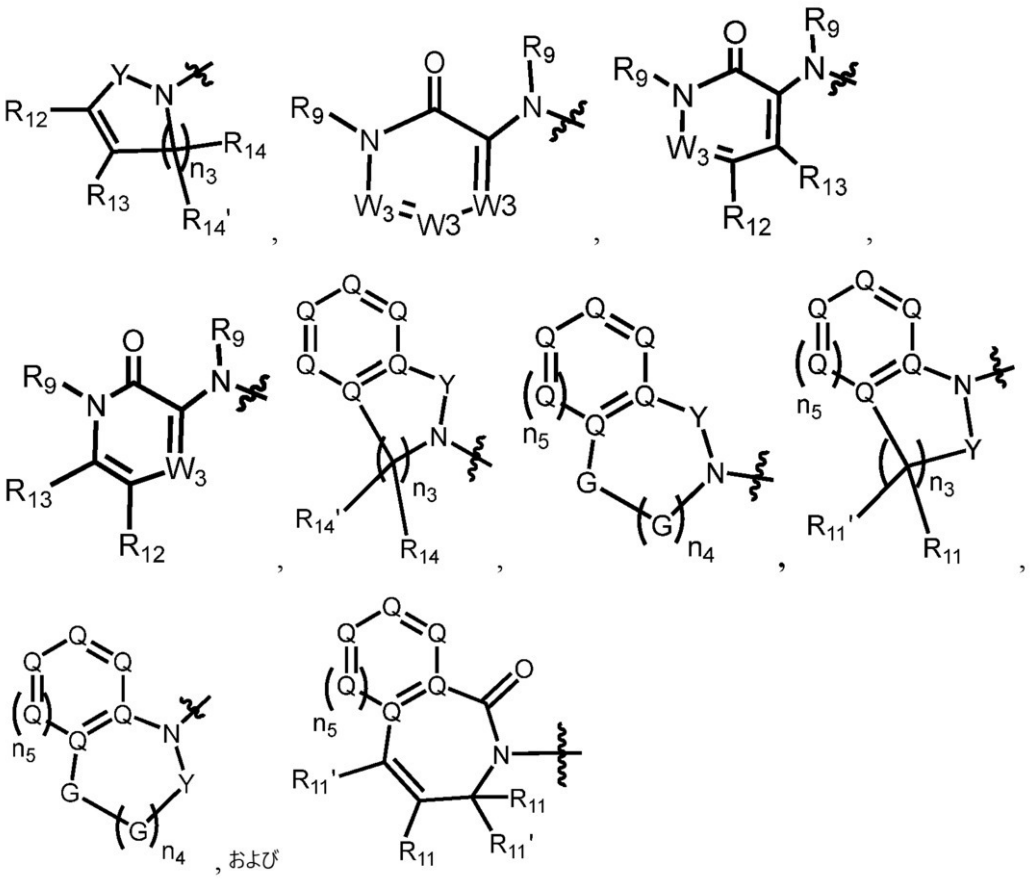
【化６】



であり、

Ｒ７が、

【化７】



からなる群から選択され；

R_8が、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールまたはヘテロアリールが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_9が独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_{11}およびR_{11}’が独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニルおよび（C_2－C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{11}およびR_{11}’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_{11}およびR_{11}’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_{11}およびR_{11}’が、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

R_{12}およびR_{13}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_6－C_{10}）アリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールまたはヘテロアリールが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_{14}およびR_{14}’が独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニルおよび（C_2－C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{14}およびR_{14}’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_{14}およびR_{14}’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_{14}およびR_{14}’が、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、

ただし、少なくとも１つのR_{14}および少なくとも１つのR_{14}’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成し；

各R_{15}が独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキエニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ、N－アルキル－N－アリールアミノ、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノ、N－アルキル－N－アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－アリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノスルホニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－アリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－ヘテ

ロアリールアミノカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスフィンオキシドおよびホスホネートを含むホスホリル、環状アセタール、少なくとも１個の窒素原子を含有し、窒素原子を介して連結されている４～７員のヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択され、また、２つの隣接するR_{15}が、それぞれが結合している個々の原子と一緒になって、アリール、ヘテロアリール、５～８員のシクロアルキルもしくは５～８員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{16}が独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニル、（C_2－C_6）アルキニル、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Gが独立して、C（R_{11}）（R_{11}’）、NR_{11}およびOから選択され、ただし、少なくとも１つのGがNR_{11}またはOであり；

W_1が、－O－、－S－および－NR_9－からなる群から選択され；

W_2が、－O－、－S－、－SO_2－、－C＝（O）－および－NR_9－からなる群から選択され；

各W_3が、窒素またはCR_{16}であり；

Yが、－SO_2－または－C＝（O）－であり；

各Qが独立して、C、C（R_{16}）、C＝（O）、O、S、NおよびNR_{16}から選択され；

n_1が、０、１または２であり；

n_3が独立して、１、２または３であり；

n_4が独立して、１または２であり；ならびに

n_5が独立して、０または１である、

請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

式中、

各R_2が水素であり；

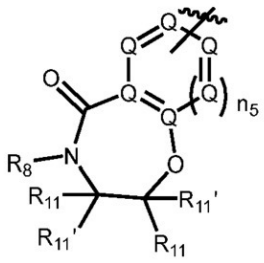
R_3が、水素またはヒドロキシルであり；

各R_4およびR_4’が独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルであり；

R_5およびR_5’が独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルから選択され；

R_6が、

【化８】



であり；

各R_{11}およびR_{11}’が独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルであり、前記アルキルが、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{11}およびR_{11}’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（

Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基または４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

Ｒ１１およびＲ１１’が、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、Ｃ＝（Ｏ）を形成するか、または

Ｒ１１およびＲ１１’が、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基または４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルが、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

Ｒ１６が独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、ハロ、シアノ、－Ｎ（Ｒ９）２、－ＯＲ９、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルコキシ、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキルが、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；ならびに

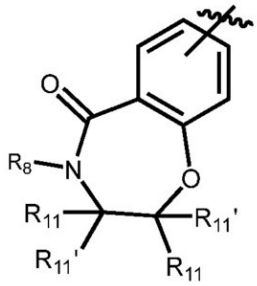
ｎ１は１である、

請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

式中、Ｒ６が、

【化９】



であり、Ｒ６が、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、ハロおよびシアノから選択される１つまたは複数の基でさらに独立して置換されていてもよく；ならびに

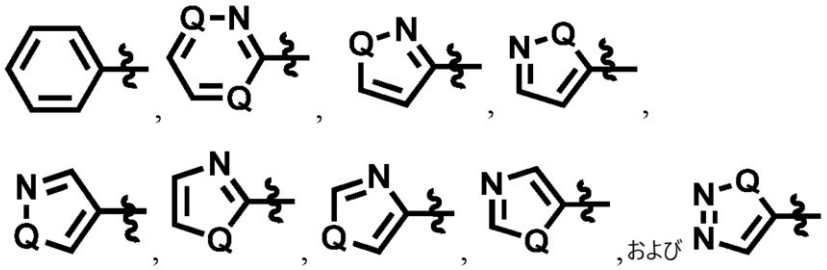
各Ｒ１１およびＲ１１’が独立して、水素または（Ｃ１－Ｃ６）アルキルである、

請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

式中、Ｒ８が、

【化１０】

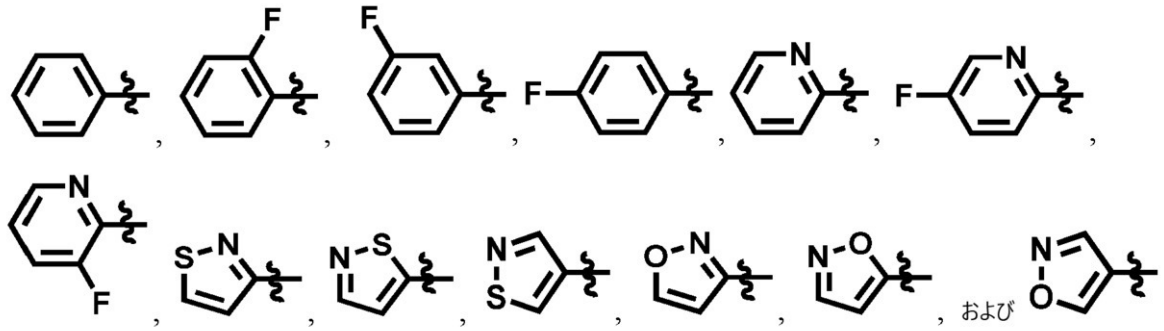


から選択され、Ｒ８が、１つまたは複数のＲ１５でさらに独立して置換されていてもよい、請求項３または４に記載の化合物。

【請求項６】

式中、Ｒ８が、

【化１１】

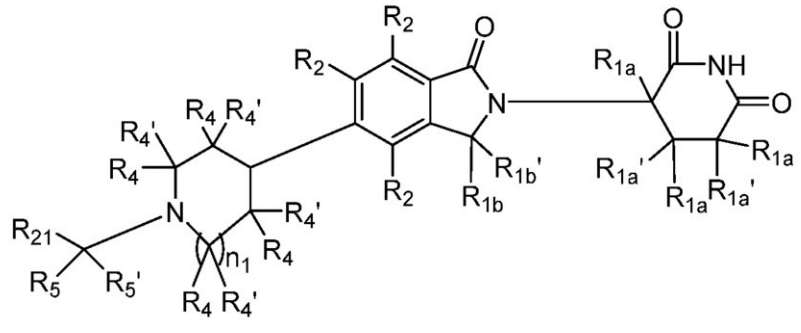


から選択され、Ｒ８が、１つまたは複数のＲ１５でさらに独立して置換されていてもよい、請求項５に記載の化合物。

【請求項７】

式（ＩＩ）：

【化１２】



(II)

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体

（式中：

各Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ａ’およびＲ１ｂ’は独立して、水素もしくは（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであるか、または

Ｒ１ａおよびＲ１ａ’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

Ｒ１ａおよびＲ１ａ’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

Ｒ１ｂおよびＲ１ｂ’は、スピロ（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Ｒ２は独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハロ、（Ｃ１－Ｃ６）アルキルおよび（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルからなる群から選択され；

各Ｒ４およびＲ４’は独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、アミド、カルボニル、シアノ、ハロゲン、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ヒドロキシアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル、および（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、または

ヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_4およびR_4'は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは4～7員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_4およびR_4'は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_4およびR_4'は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは4～7員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または；

R_4およびR_4'は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_6－C_{10}）アリールまたは5もしくは6員のヘテロアリールを形成し、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

R_5およびR_5'は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_2－C_6）アルケニル、（C_2－C_6）アルキニル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、4～7員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

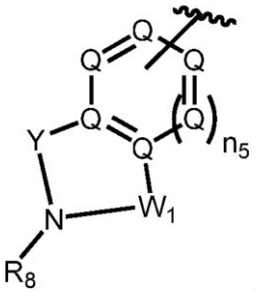
各R_{15}は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキエニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ、N－アルキル－N－アリールアミノ、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノ、N－アルキル－N－アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－アリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノスルホニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－アリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスフィンオキシドおよびホスホネートを含むホスホリル、環状アセタール、少なくとも1個の窒素原子を含有し、窒素原子を介して連結されている4～7員のヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択され、また、2つの隣接するR_{15}は、それぞれが結合している個々の原子と一緒になって、アリール、ヘテロアリール、5～8員のシクロアルキルもしくは5～8員のヘテロシクロアルキルを形成し；

Ｒ２１は、置換Ｃ６－アリールであり、ただし前記アリールは少なくとも２つのＲ１５で置換されており、ただし、隣接する炭素原子上にある場合、Ｒ１５の２つは、少なくとも１つの（Ｃ６－Ｃ１０）アリールで置換された５もしくは６員のヘテロアリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールおよびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

Ｒ２１は、置換５もしくは６員のヘテロアリールであり、ただし、前記ヘテロアリールは少なくとも２つのＲ１５で置換されており、ただし、隣接する原子上にある場合、Ｒ１５の２つは、Ｃ６－アリールまたは少なくとも１つの（Ｃ６－Ｃ１０）アリールで置換された５もしくは６員のヘテロアリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールおよびヘテロアリールは、１つまたは複数のＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

Ｒ２１は

【化１３】



であり；

Ｒ８は、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

Ｗ１は、－Ｏ－、－Ｓ－および－ＮＲ９－からなる群から選択され；

各Ｒ９は独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

Ｙは、－ＳＯ２－または－Ｃ＝（Ｏ）－であり；

各Ｑは独立して、Ｃ、Ｃ（Ｒ１６）、Ｃ＝（Ｏ）、Ｏ、Ｓ、ＮおよびＮＲ１６から選択され；

Ｒ１６は独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－Ｎ（Ｒ９）２、－ＯＲ９、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルコキシ、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル、（Ｃ２－Ｃ６）アルキニル、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

ｎ１は、０、１または２であり；ならびに

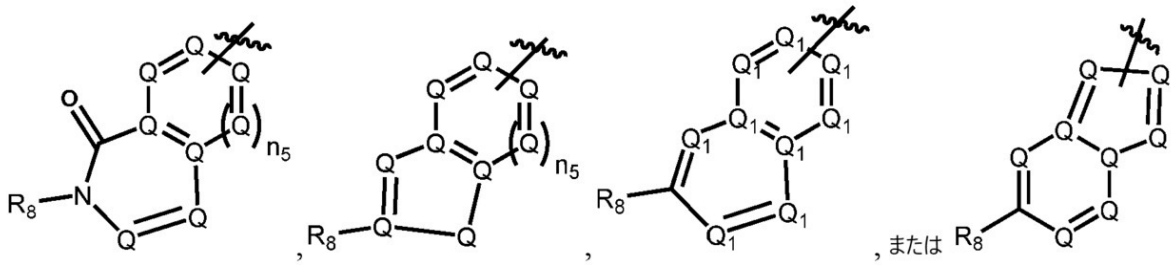
ｎ５は独立して、０または１である）。

【請求項８】

式中、

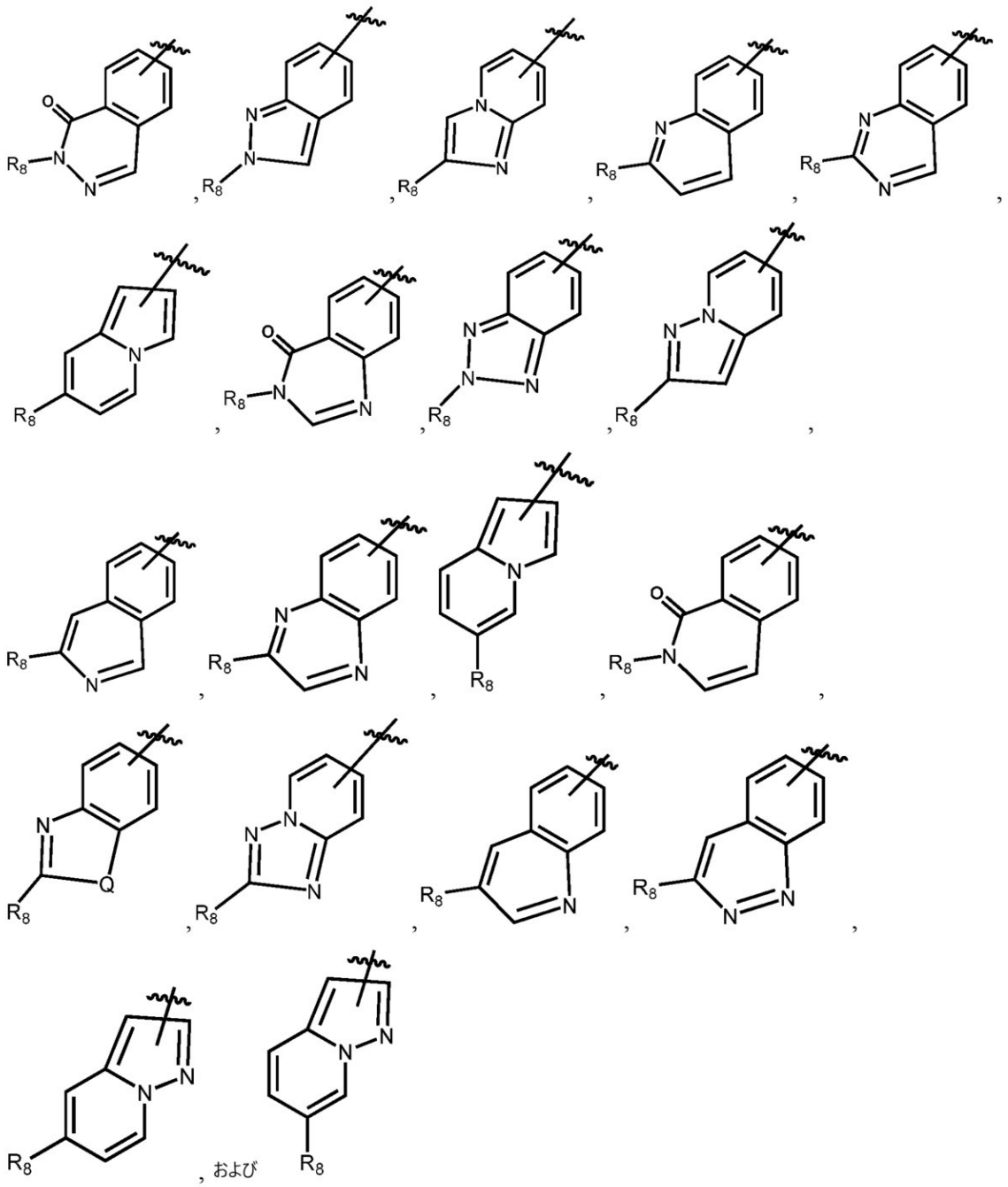
各Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ａ’およびＲ１ｂ’が水素であり；

各Ｒ２が水素であり；
各Ｒ４およびＲ４’が独立して、水素または（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ５およびＲ５’がそれぞれ水素または（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２１が、
【化１４】



であり；
各Ｑ１が独立して、Ｃ、Ｃ（Ｒ１６）、Ｃ＝（Ｏ）、Ｏ、Ｓ、Ｎ、およびＮＲ１６から選択され、ただし、少なくとも１つのＱ１がＮであり；
Ｒ１６が独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、ハロ、シアノ、－Ｎ（Ｒ９）２、－ＯＲ９、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルコキシ、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；ならびに
ｎ１が１である、
請求項７に記載の化合物。
【請求項９】
式中、Ｒ２１が、

【化１５】

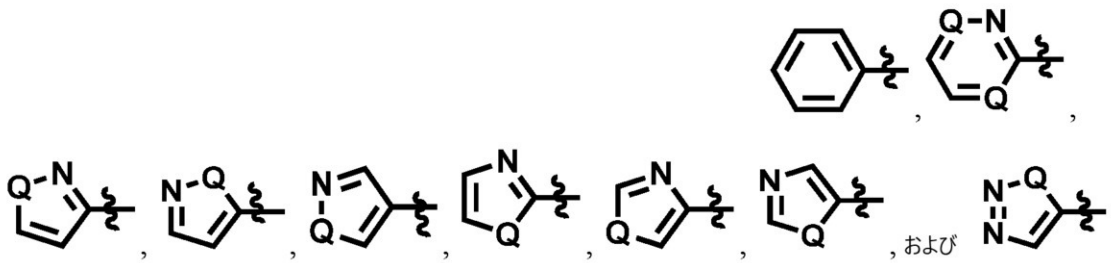


から選択され、R_{21}が、１つまたは複数の（C_1-C_6）アルキル、ハロおよびシアノで独立して置換されていてもよい、請求項８に記載の化合物。

【請求項１０】

式中、R_8が、

【化１６】

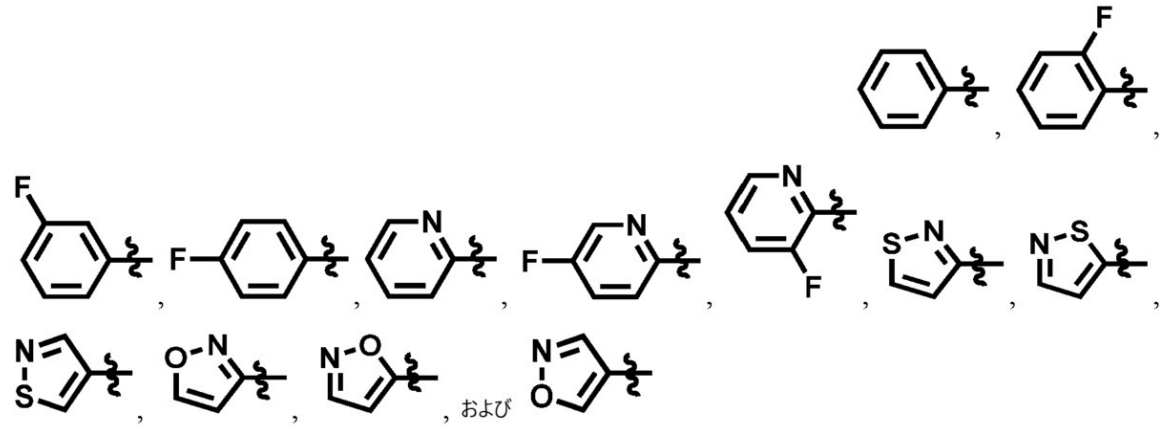


であり、R_8が、１つまたは複数のR_{15}でさらに独立して置換されていてもよい、請求項８または９に記載の化合物。

【請求項１１】

式中、R_8が、

【化１７】

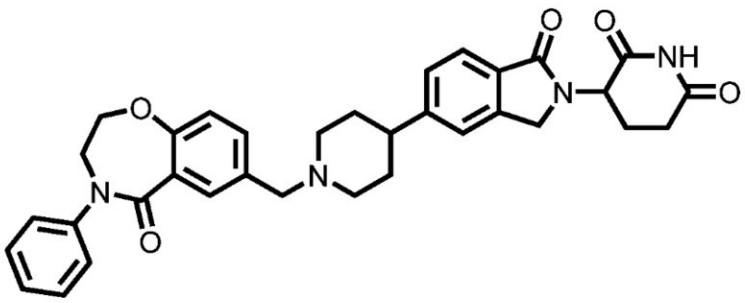


から選択され、R_8が、１つまたは複数のR_{15}でさらに独立して置換されていてもよい、請求項１０に記載の化合物。

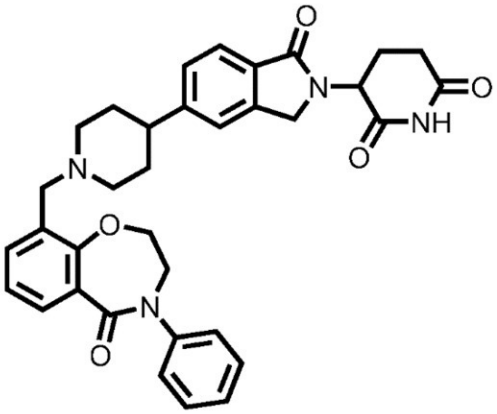
【請求項１２】

下記の化合物：

【化１８】

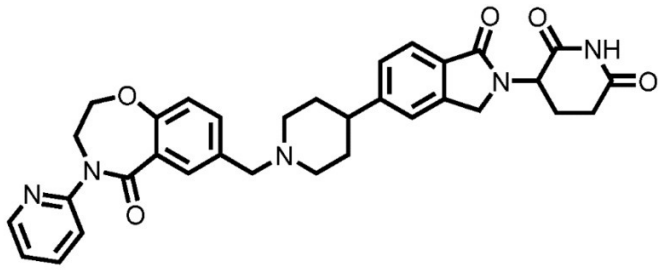


(1),

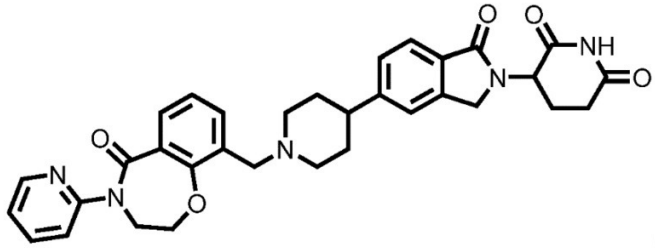


(2),

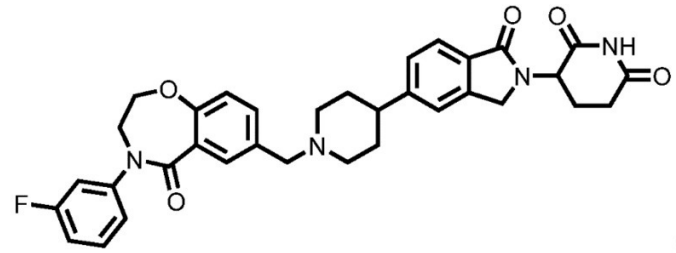
【化１９】



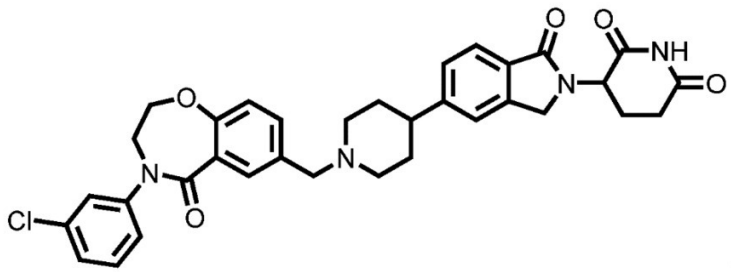
(3),



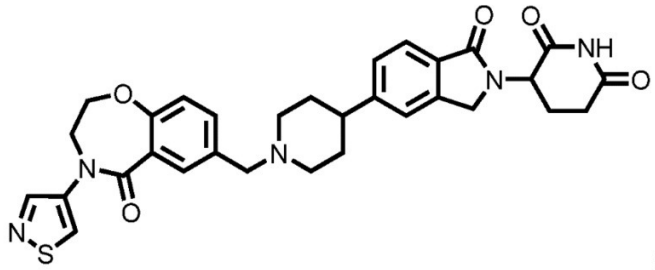
(4),



(5),

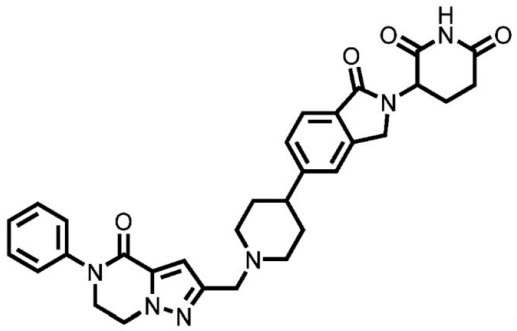


(6),

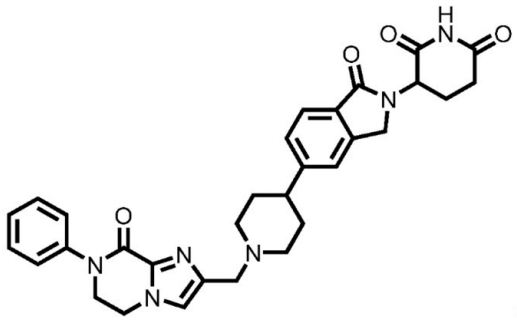


(7),

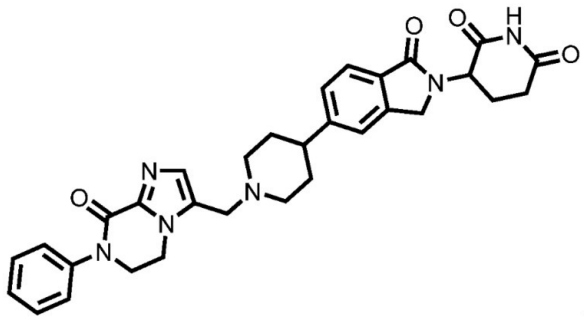
【化２０】



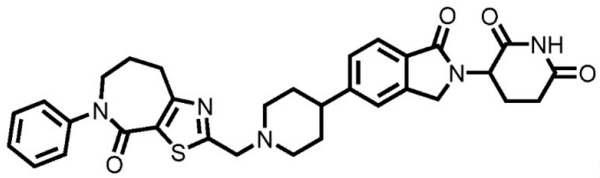
(8),



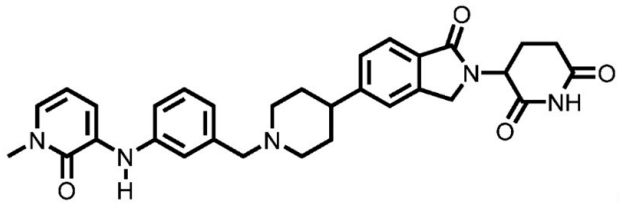
(9),



(10),

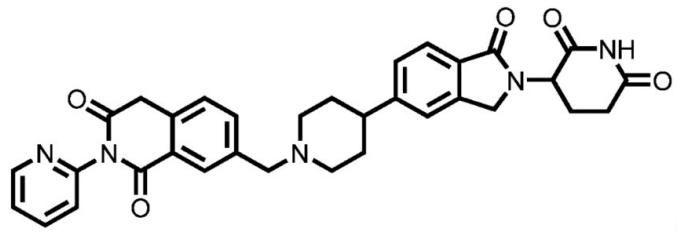


(11),

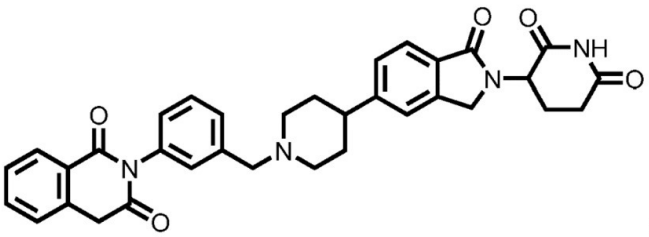


(12),

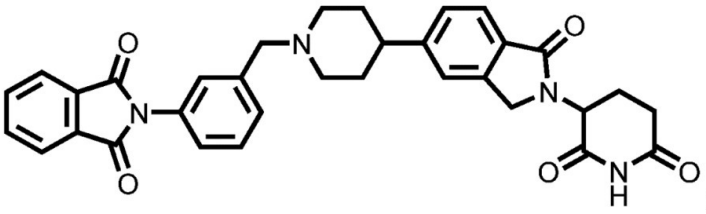
【化２１】



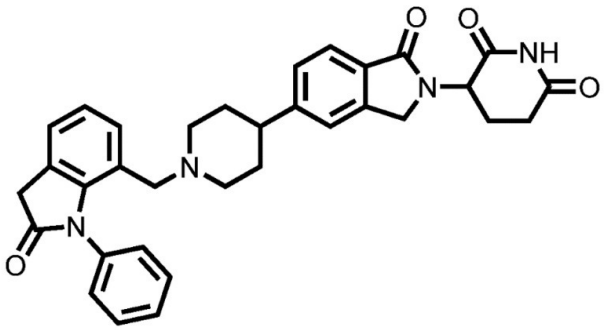
(13),



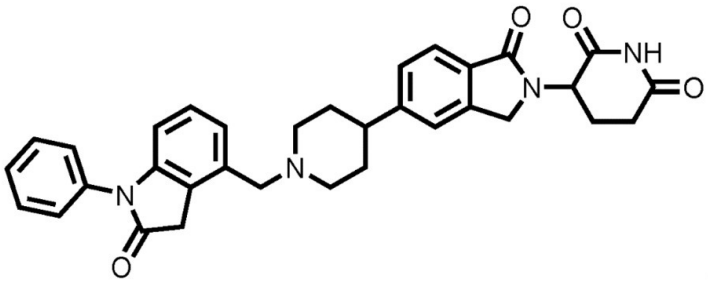
(14),



(15),

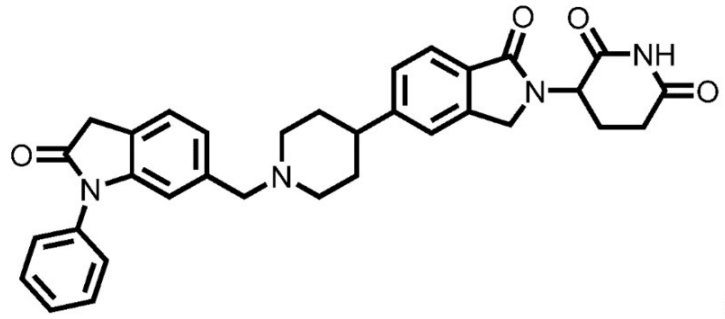


(16),

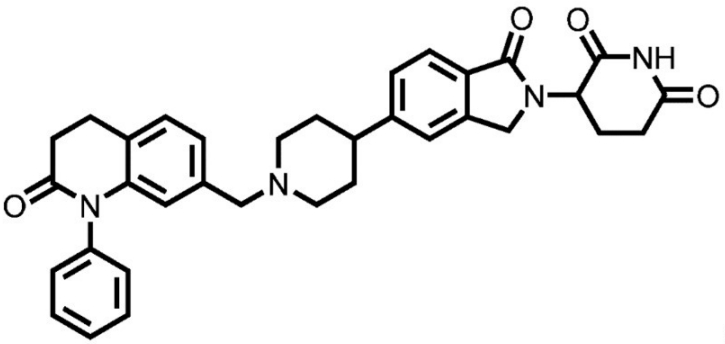


(17),

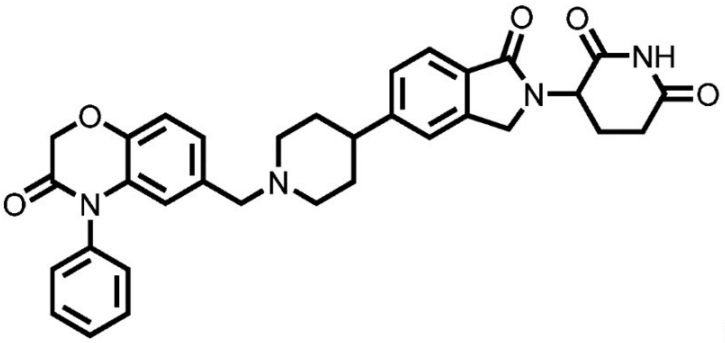
【化２２】



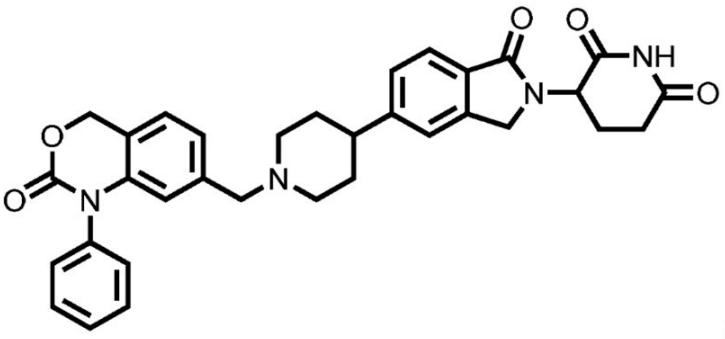
(18),



(19),

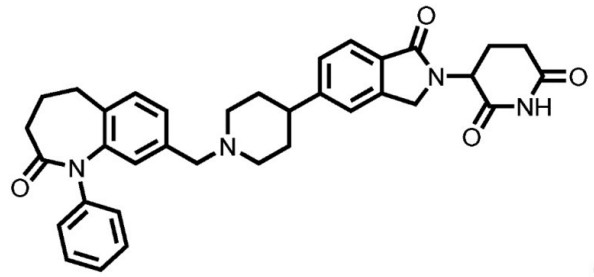


(20),

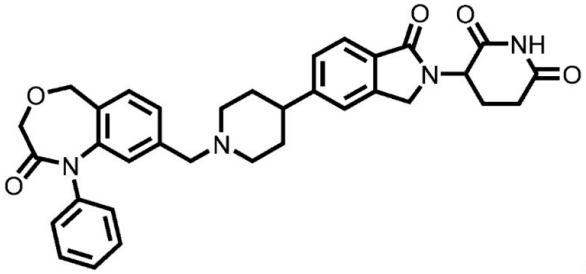


(21),

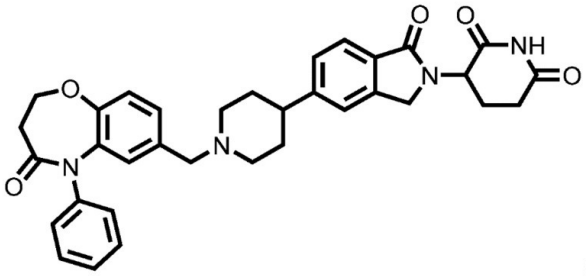
【化２３】



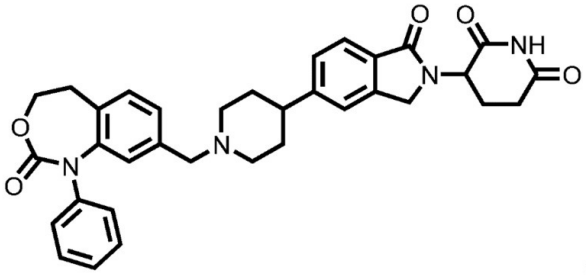
(22),



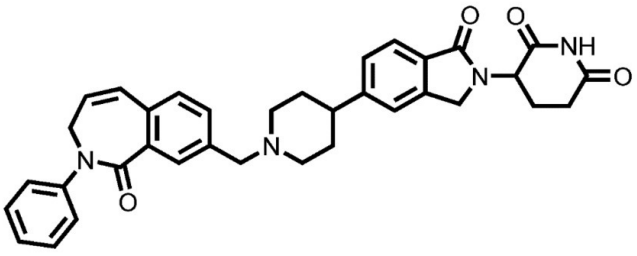
(23),



(24),

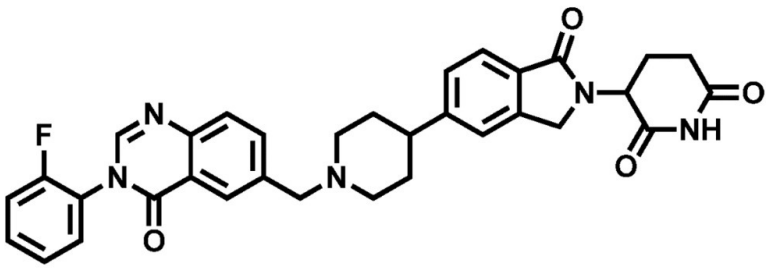


(25),

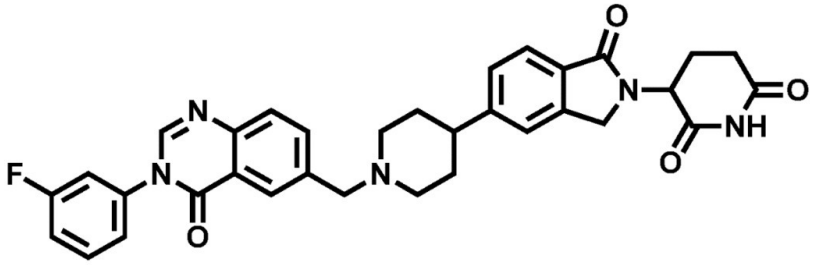


(26),

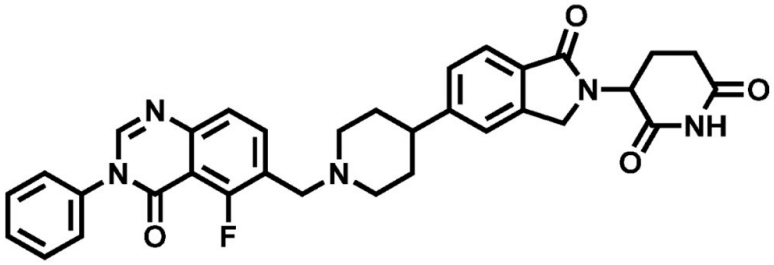
【化２４】



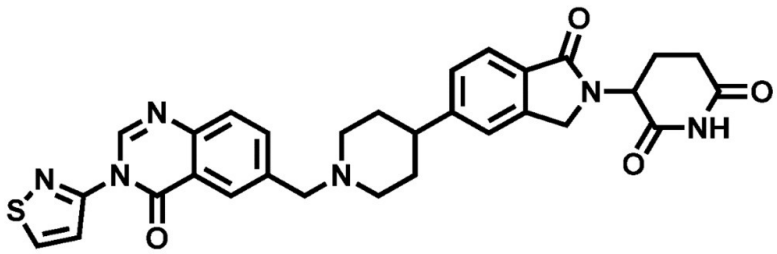
(27),



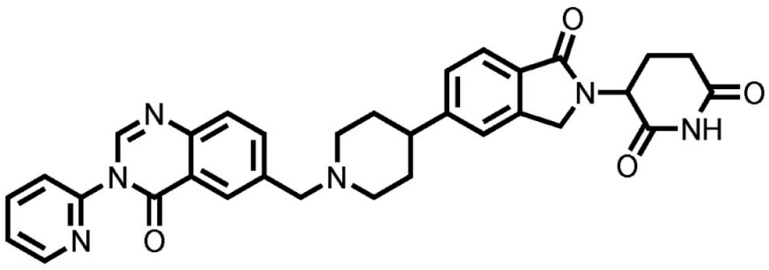
(28),



(29),

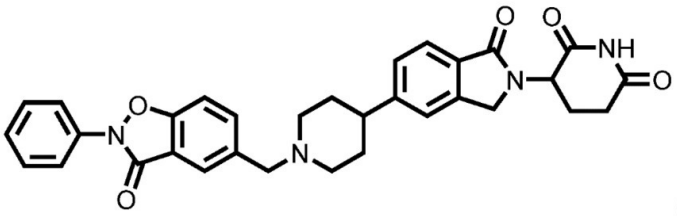


(30),

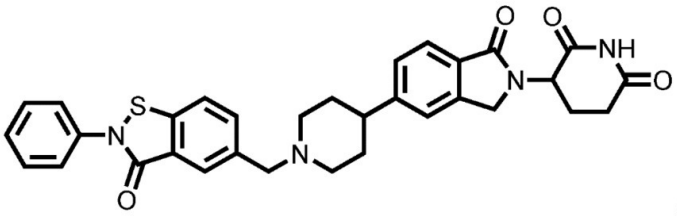


(31),

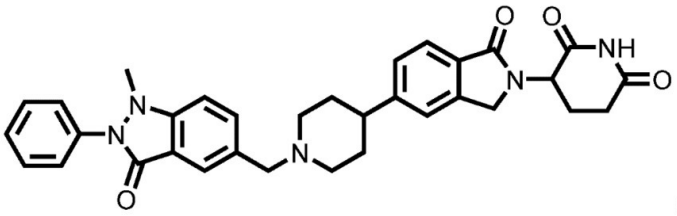
【化２５】



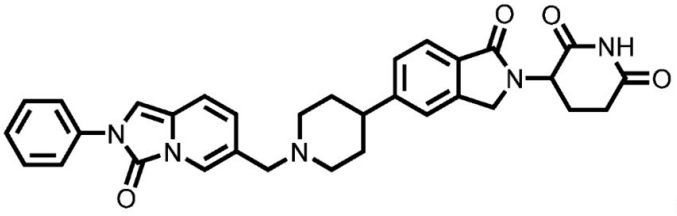
(32),



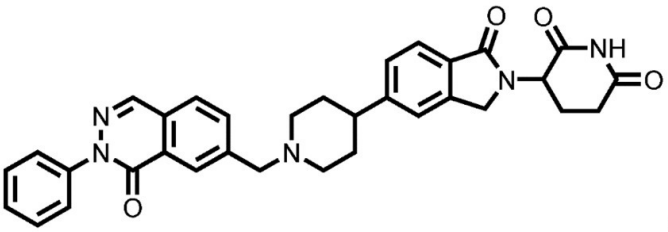
(33),



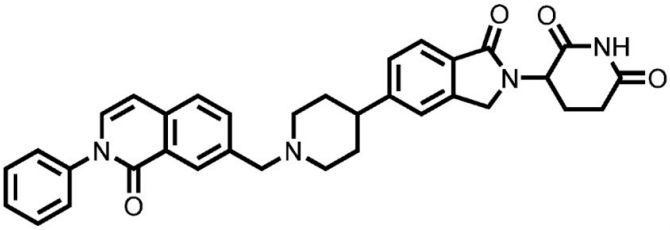
(34),



(35),

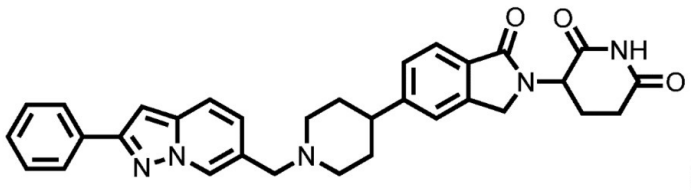


(36),

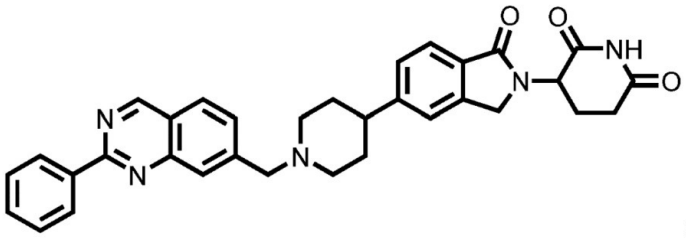


(37),

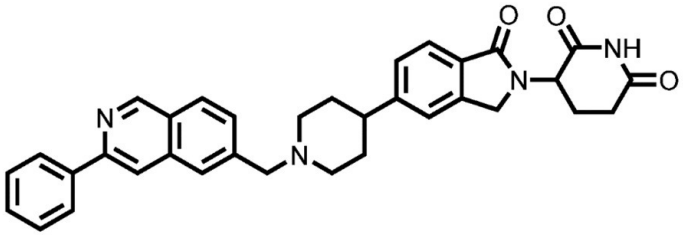
【化２６】



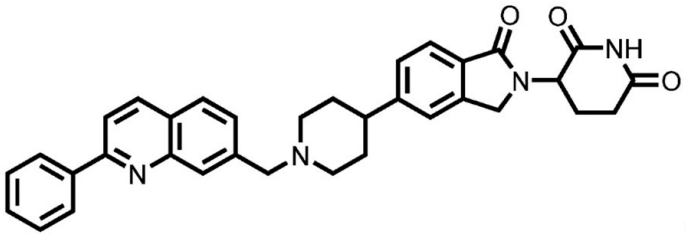
(38),



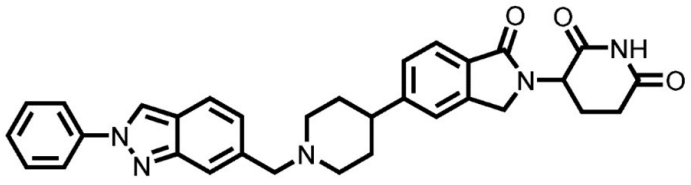
(39),



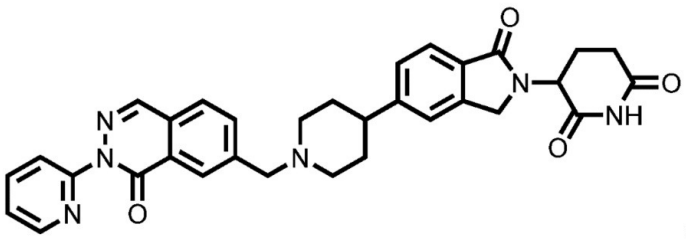
(40),



(41),

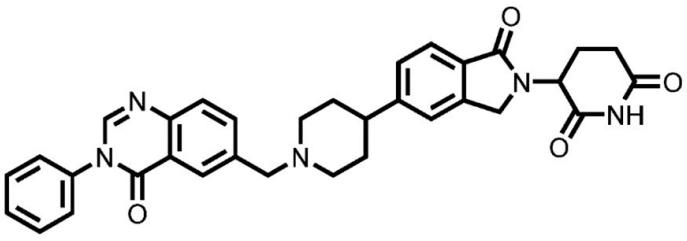


(42),

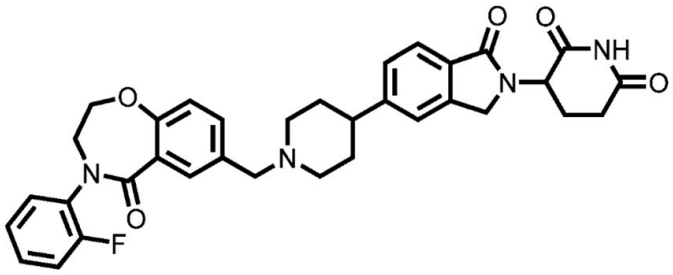


(43),

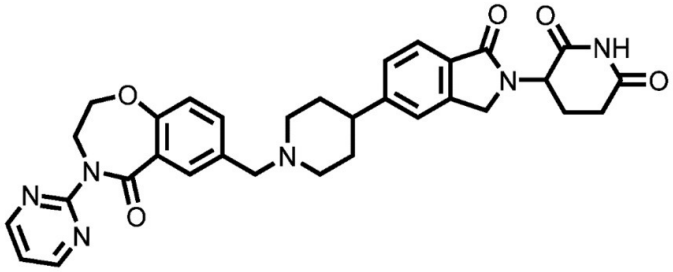
【化２７】



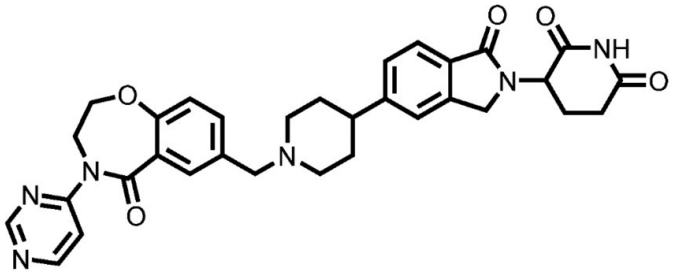
(44),



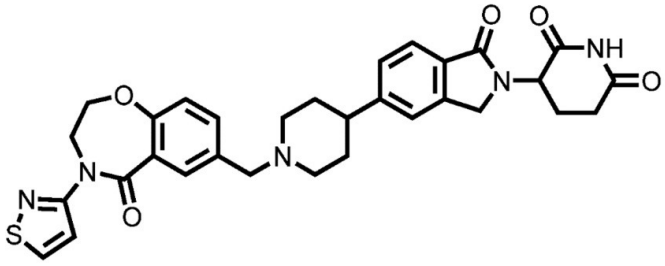
(45),



(46),

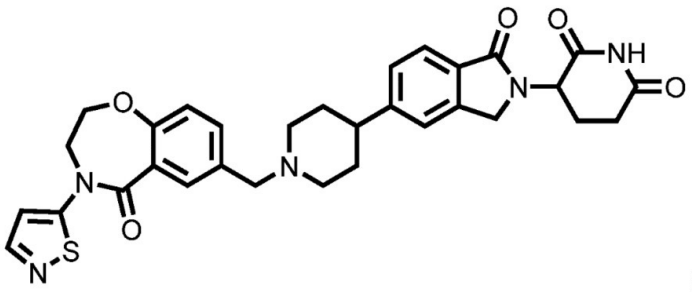


(47),

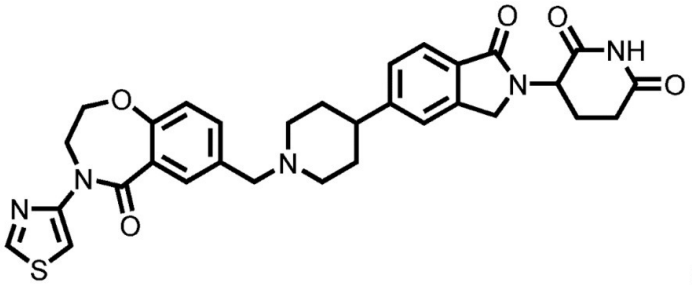


(48),

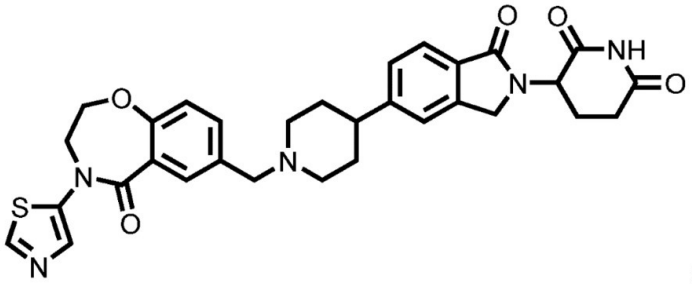
【化２８】



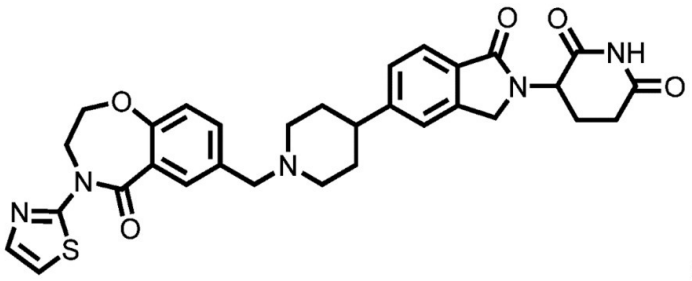
(49),



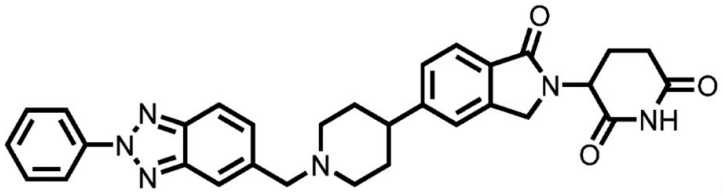
(50),



(51),

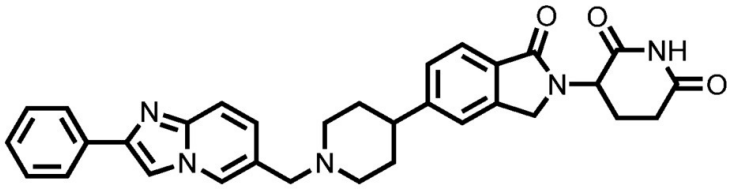


(52),

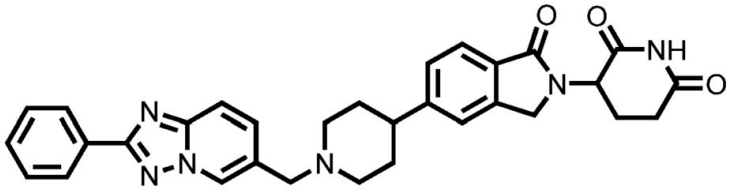


(53),

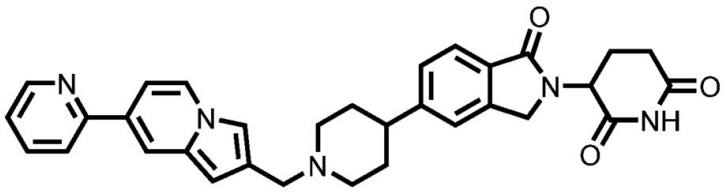
【化２９】



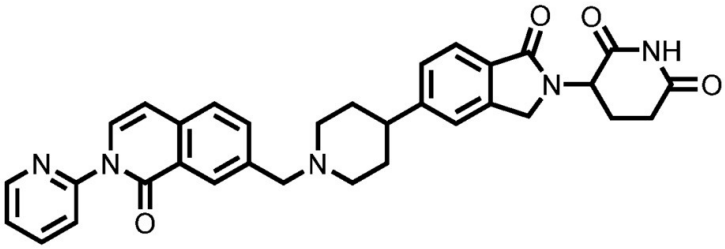
(54),



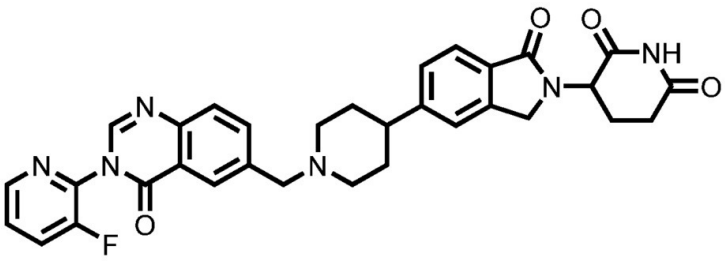
(55),



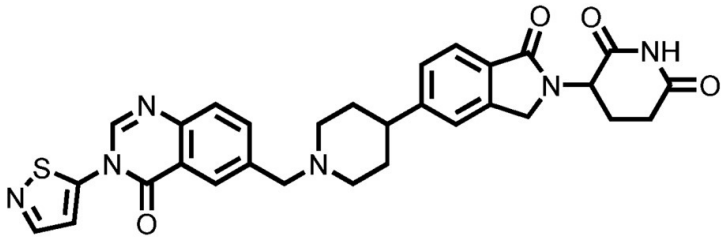
(56),



(57),



(58), もしくは



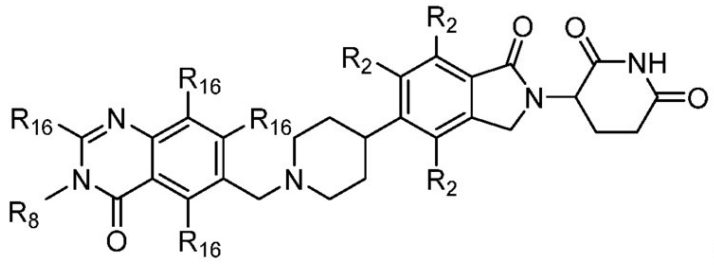
(59)

、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体。

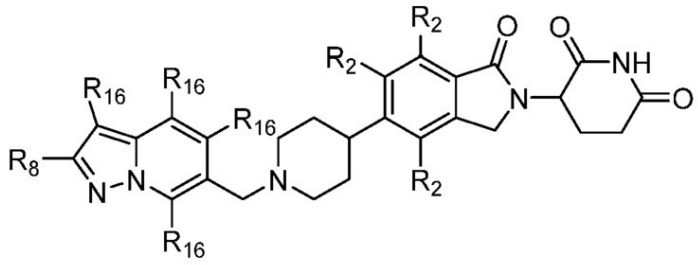
【請求項１３】

式ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄまたはＩＩｅによって表される、請求項７に記載の化合物：

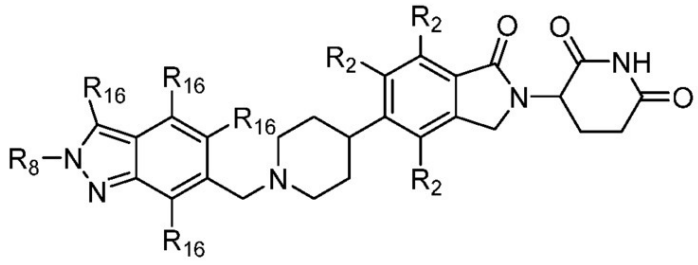
【化３０】



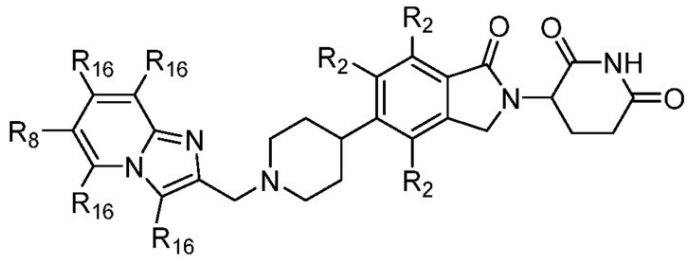
(IIa),



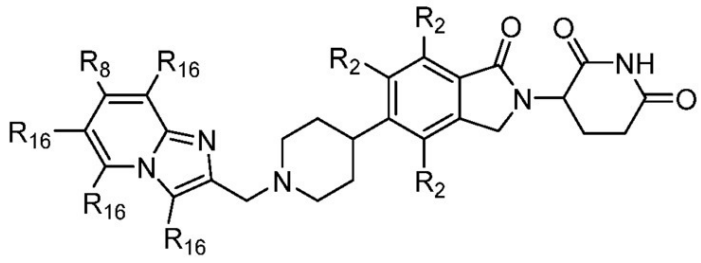
(IIb),



(IIc),



(IId),



(IIe)

、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体

（式中、

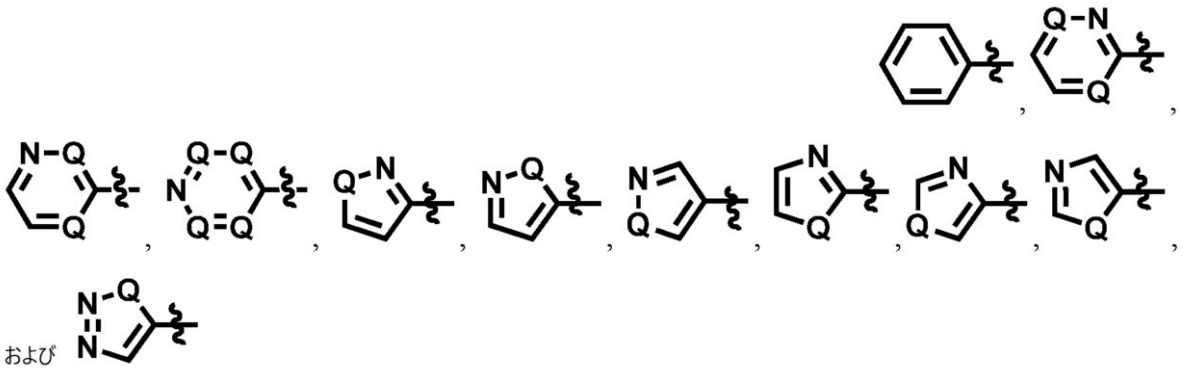
各Ｒ$_2$は独立して、水素およびハロからなる群から選択され；および

各Ｒ$_{16}$は独立して、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキルおよびハロからなる群から選択される）。

【請求項１４】

式中、Ｒ$_8$が、

【化３１】

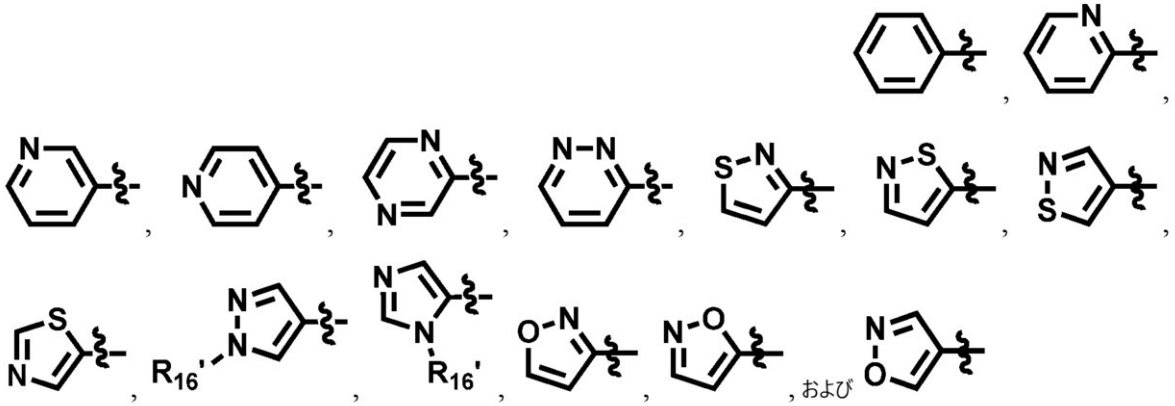


から選択され、Ｒ８が、１つまたは複数のＲ１５でさらに独立して置換されていてもよい、請求項１３に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｒ８が、

【化３２】



から選択され、

Ｒ８が、１つまたは複数の（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、シアノ、ハロ、およびＲ１５から選択される１つまたは複数の基によってさらに独立して置換されていてもよく；ならびに

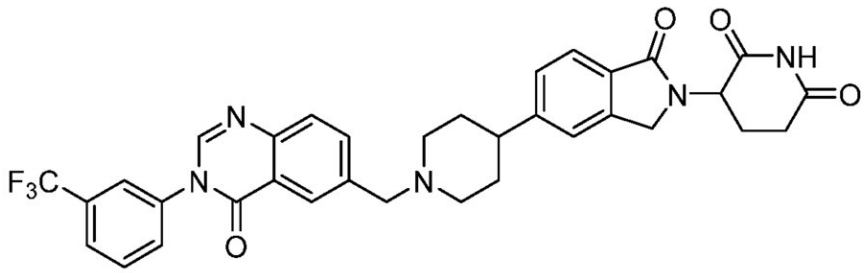
Ｒ１６’が、水素および（Ｃ1－Ｃ６）アルキルからなる群から選択される、

請求項１４に記載の化合物。

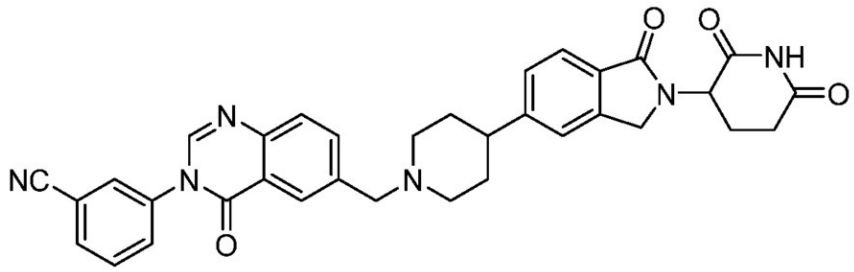
【請求項１６】

下記の化合物：

【化３３】

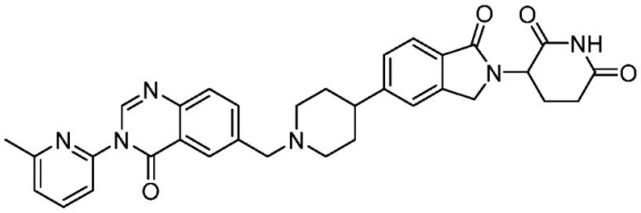


(60),

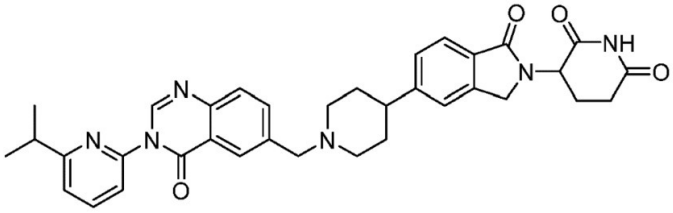


(61),

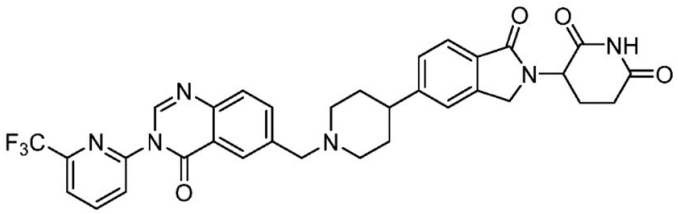
【化３４】



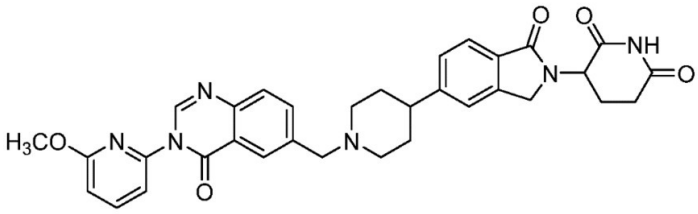
(62),



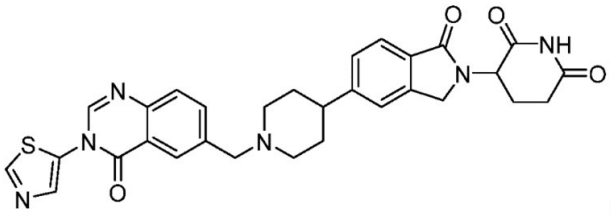
(63),



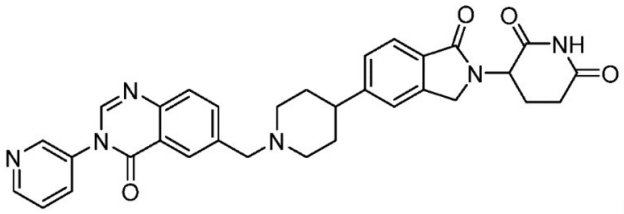
(64),



(65),

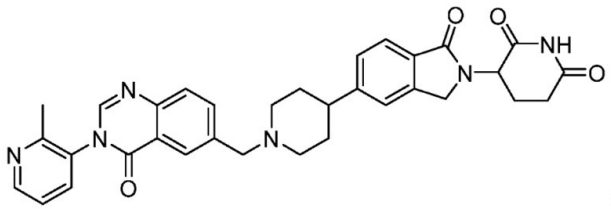


(66),

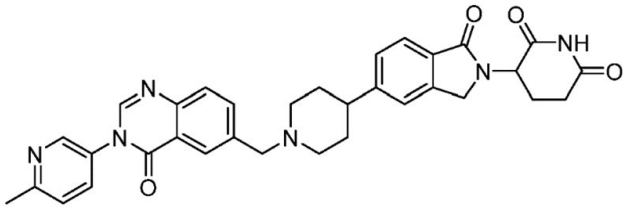


(67),

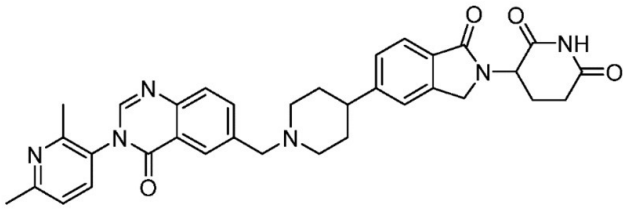
【化３５】



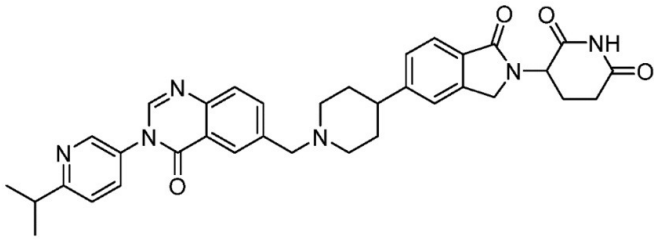
(68),



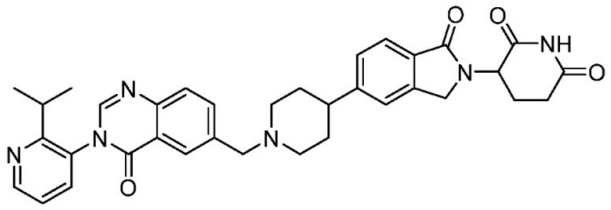
(69),



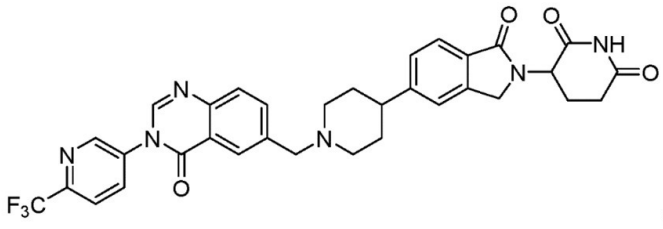
(70),



(71),

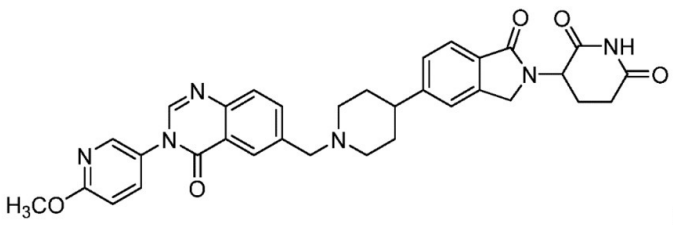


(72),

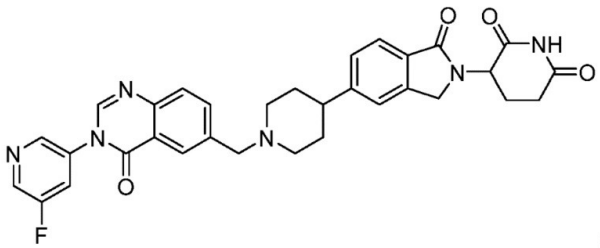


(73),

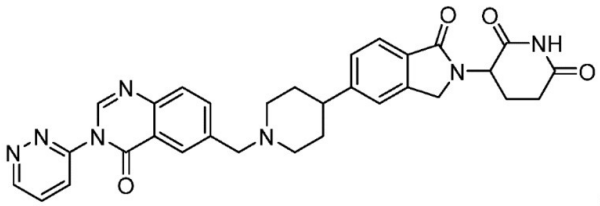
【化３６】



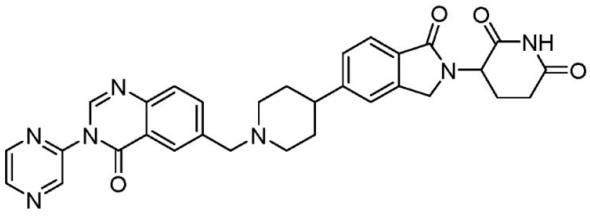
(74),



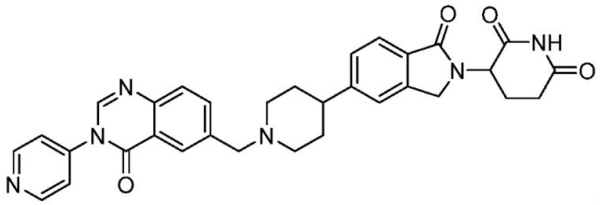
(75),



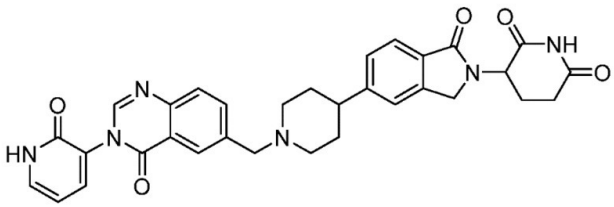
(76),



(77),

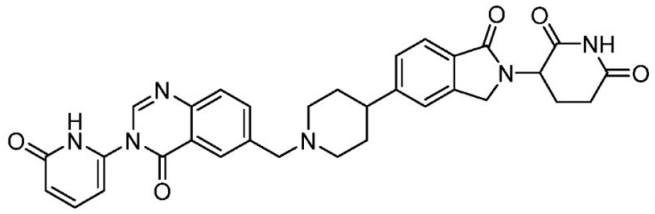


(78),

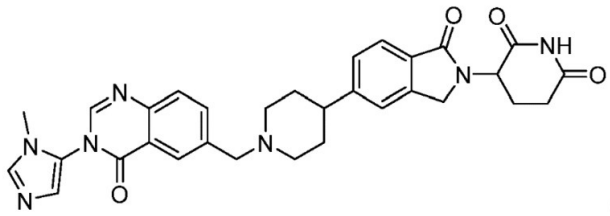


(79),

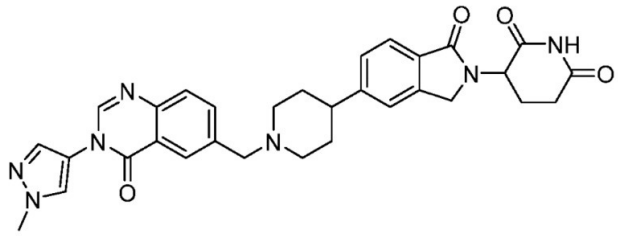
【化３７】



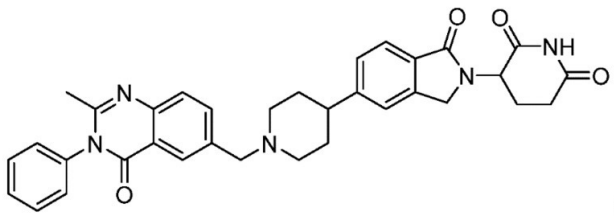
(80),



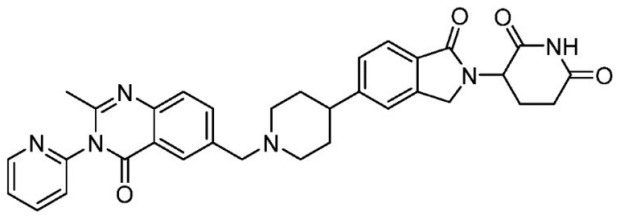
(81),



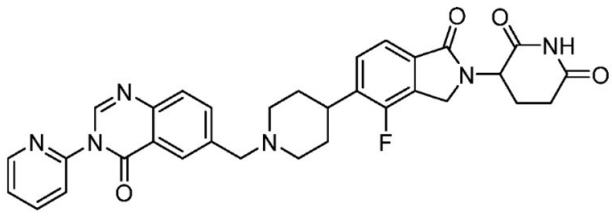
(82),



(83),

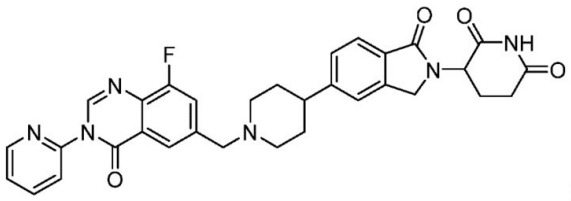


(84),

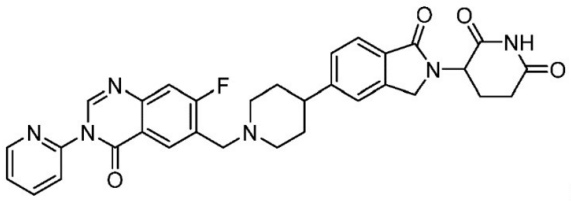


(85),

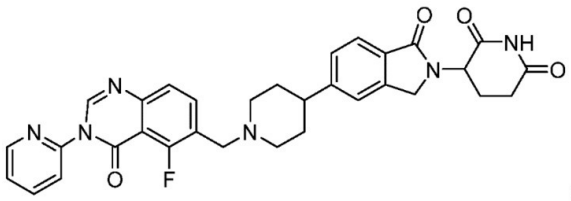
【化３８】



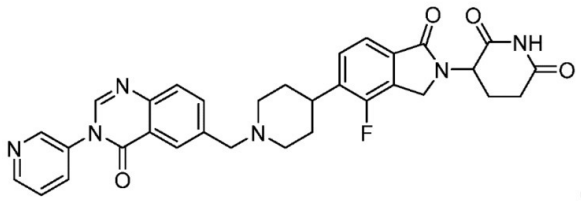
(86),



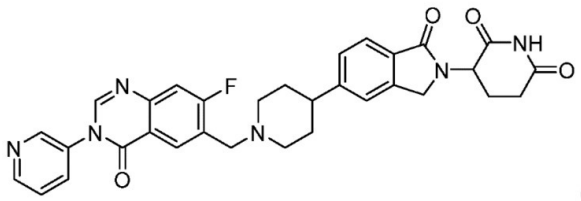
(87),



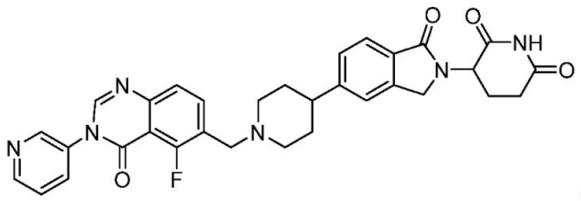
(88),



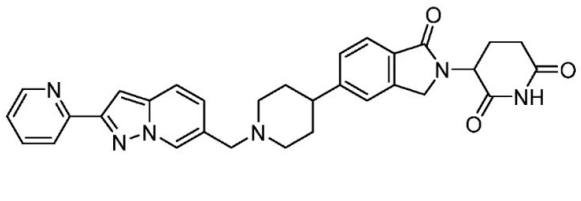
(89),



(90),

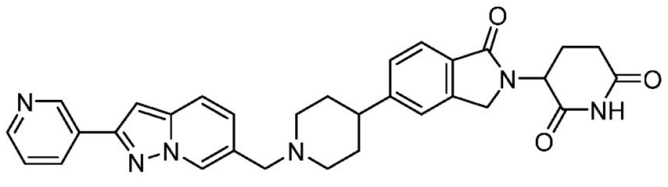


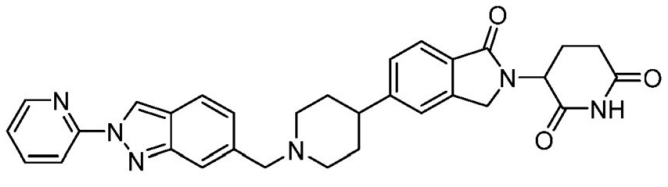
(91),

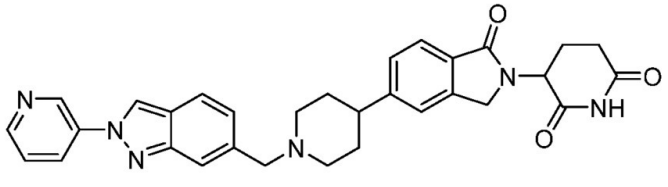


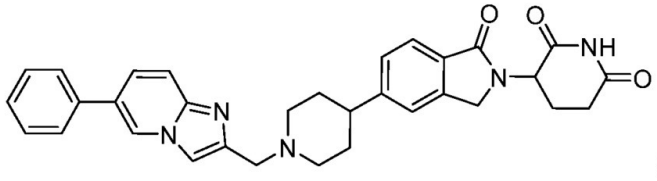
(92),

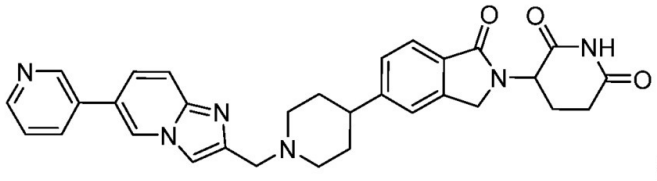
【化３９】

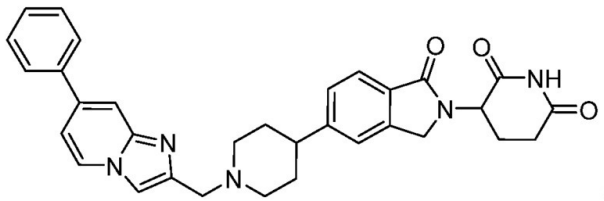

(93),

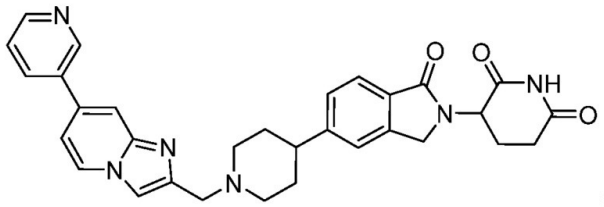

(94),


(95),


(96),


(97),


(98), もしくは


(99)

、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体。

【請求項１７】

薬学的に許容される塩の形態である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１８】

治療有効量の、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項１９】

前記化合物が共結晶の形態である、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体を投与することを含む、
ＩＫＺＦ２（Ｈｅｌｉｏｓ）に関連し、ＩＫＺＦ２分解から利益を得る疾患または障害を治療する方法。
【請求項２１】
前記疾患または障害が、がんである、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記がんがＴ細胞白血病またはＴ細胞リンパ腫である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記がんがホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記がんが骨髄性白血病である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２５】
前記がんが非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２６】
前記がんが黒色腫である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２７】
前記がんがトリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２８】
前記がんが鼻咽頭がん（ＮＰＣ）である、請求項２１に記載の方法。
【請求項２９】
前記がんがマイクロサテライト安定性結腸直腸がん（ｍｓｓＣＲＣ）である、請求項２１に記載の方法。
【請求項３０】
前記がんが胸腺腫である、請求項２１に記載の方法。
【請求項３１】
前記がんがカルチノイドである、請求項２１に記載の方法。
【請求項３２】
前記がんが消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）である、請求項２１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、それぞれ参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、２０２０年１０月１６日に出願された米国仮特許出願第６３／０９２，６１０号および２０２１年２月２５日に出願された米国仮特許出願第６３／１５３，５９９号に対する３５　Ｕ．Ｓ．Ｃ．§１１９（ｅ）の下での優先権の利益を主張するものである。
【背景技術】
【０００２】
サリドマイドおよびその類似体などのイミド分子は、遍在的に発現されるカリンｒｉｎｇ型リガーゼ４（ＣＵＬ４）－ＲＢＸ１－ＤＤＢ１－ＣＲＢＮ（ＣＵＬ４　ＣＲＢＮ）Ｅ３リガーゼの基質アダプターであるセレブロン（ＣＲＢＮ）に結合する（Ｋｒｏｎｋｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ３４３：３０１－３０５（２０１４）；Ｉｔｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　３２７：１３４５－１３５０（２０１０））。これは、ネオ基質、すなわちＩｋａｒｏｓ（ＩＫＺＦ１）およびＡｉｏｌｏｓ（ＩＫＺＦ３）の動員、ユビキチン化およびその後のプロテアソーム分解をもたらすが、ＩＫＺＦジンクフィンガー転

写因子ファミリーの他のメンバーはもたらさない。イミド類似体であるＣＣ－８８５は、Ｈｅｌｉｏｓ分解の誘導においていくらかの活性を有すると予測されるが、重要な翻訳終結因子であるＧＳＰＴ１の分解も誘導する（Ｍａｔｙｓｋｉｅｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ５３５：２５２－２５７（２０１６））。

【０００３】

ＩＫＺＦファミリーのメンバーであるＨｅｌｉｏｓ（ＩＫＺＦ２）は、Ｔ細胞の活性および機能の重要な調節因子である。Ｈｅｌｉｏｓの遺伝子欠失は、抗腫瘍免疫応答の増強をもたらした（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ３５０：３３４－３３９（２０１５））。特に、Ｈｅｌｉｏｓは、エフェクターＴ細胞の活性を制限するＴ細胞の亜集団である制御性Ｔ細胞において高度に発現される（Ｅｌｋｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．１２：１４２３－１４２５（２０１２））。制御性Ｔ細胞におけるＨｅｌｉｏｓの選択的欠失は、抑制活性の喪失およびエフェクターＴ細胞機能の獲得の両方をもたらした（Ｎａｊａｇａｗａ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ１１３：６２４８－６２５３（２０１６）；Ｙａｔｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ１１５：２１６２－２１６７（２０１８）。したがって、ＨｅｌｉｏｓはＴｒｅｇにおけるＴ細胞エフェクター機能を制限する重要な因子である。

【０００４】

Ｈｅｌｉｏｓの発現は、慢性ウイルス感染（Ｃｒａｗｆｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ４０：２８９－３０２（２０１４），Ｄｏｅｒｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ３７１１３０－１１４４（２０１２）；Ｓｃｏｔｔ－Ｂｒｏｗｎｅ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ４５：１３２７－１３４０（２０１６））および腫瘍（Ｍａｒｔｉｎｅｚ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ ４２：２６５－２７８（２０１５）；Ｍｏｇｎｏｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ １１４：Ｅ２７７６－Ｅ２７８５（２０１７）；Ｐｅｒｅｉｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．１０２：６０１－６１５（２０１７）；Ｓｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ １６６：１５００－１５１１（２０１６）；Ｓｃｈｉｅｔｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ４５：３８９－４０１（２０１６））の両方の状況で「疲弊した」Ｔ細胞において、ならびに機能不全のキメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞（Ｌｏｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２１：５８１－５９０（２０１５））において上方制御されることが報告されている。Ｈｅｌｉｏｓおよび様々なスプライスアイソフォームの過剰発現または異常発現は、Ｔ細胞白血病およびリンパ腫を含むいくつかの血液学的悪性腫瘍において報告されている（Ｎａｋａｓｅ ａｔ ａｌ．，Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．３０：３１３－３１７（２００２）；Ｔａｂａｙａｓｈｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｓｃｉ．９８：１８２－１８８（２００７）；Ａｓａｎｕｍａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｓｃｉ．１０４：１０９７－１１０６（２０１３））。さらに、混合形質型白血病（ＭＬＬ）駆動骨髄性白血病のモデルにおけるＨｅｌｉｏｓのノックダウンは、増殖を強力に抑制し、細胞死を増加させた（Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１２５：１２８６－１２９８（２０１５）；Ｐａｒｋ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ ２４：１５３－１６５（２０１９））。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｋｒｏｎｋｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ３４３：３０１－３０５（２０１４）

【非特許文献２】Ｉｔｏ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ３２７：１３４５－１３５０（２０１０）

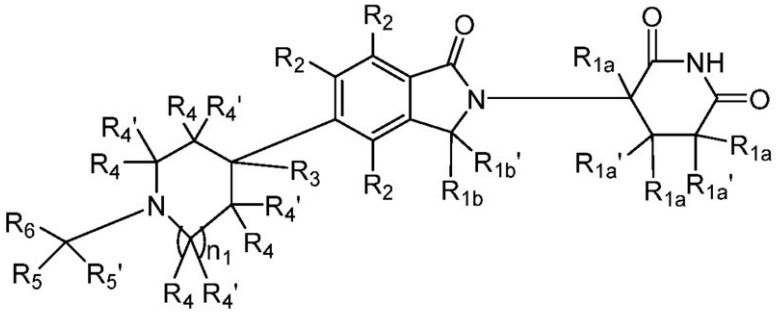
【非特許文献３】Ｍａｔｙｓｋｉｅｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ５３５：２５２－２５７（２０１６）

【非特許文献４】Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ３５０：３３４－３３９（２

０１５）
【非特許文献５】Ｅｌｋｏｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ．Ｂｉｏｌ．Ｔｈｅｒ．１２：１４２３－１４２５（２０１２）
【非特許文献６】Ｎａｊａｇａｗａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１１３：６２４８－６２５３（２０１６）
【非特許文献７】Ｙａｔｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　１１５：２１６２－２１６７（２０１８）
【非特許文献８】Ｃｒａｗｆｏｒｄ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　４０：２８９－３０２（２０１４）
【非特許文献９】Ｄｏｅｒｉｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　３７１１３０－１１４４（２０１２）
【非特許文献１０】Ｓｃｏｔｔ－Ｂｒｏｗｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　４５：１３２７－１３４０（２０１６）
【非特許文献１１】Ｍａｒｔｉｎｅｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　４２：２６５－２７８（２０１５）
【非特許文献１２】Ｍｏｇｎｏｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．　ＵＳＡ　１１４：Ｅ２７７６－Ｅ２７８５（２０１７）
【非特許文献１３】Ｐｅｒｅｉｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．１０２：６０１－６１５（２０１７）
【非特許文献１４】Ｓｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　１６６：１５００－１５１１（２０１６）
【非特許文献１５】Ｓｃｈｉｅｔｉｎｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　４５：３８９－４０１（２０１６）
【非特許文献１６】Ｌｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔ．Ｍｅｄ．２１：５８１－５９０（２０１５）
【非特許文献１７】Ｎａｋａｓｅ　ａｔ　ａｌ．，Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．３０：３１３－３１７（２００２）
【非特許文献１８】Ｔａｂａｙａｓｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｃｉ．９８：１８２－１８８（２００７）
【非特許文献１９】Ａｓａｎｕｍａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｃｉ．１０４：１０９７－１１０６（２０１３）
【非特許文献２０】Ｐａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１２５：１２８６－１２９８（２０１５）
【非特許文献２１】Ｐａｒｋ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｅｌｌ　Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　２４：１５３－１６５（２０１９）

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本発明の第１の態様は、式（Ｉ）：

【化１】



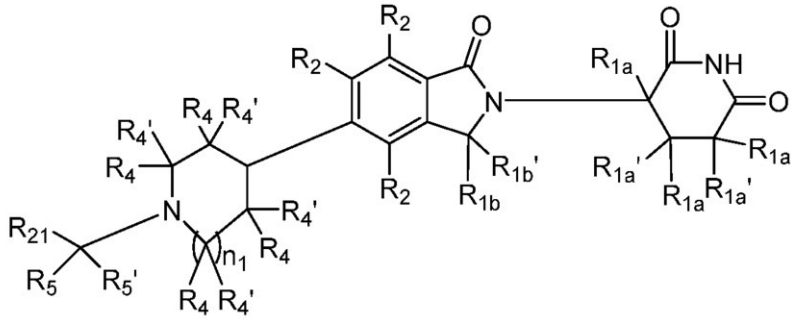
(I)

（式中、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ａ’、Ｒ１ｂ’、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ４’、Ｒ５、Ｒ５’、Ｒ６およびｎ１は本明細書で定義される通りである）により表される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体に関する。

【０００７】

本発明の第２の態様は、式（ＩＩ）：

【化２】



(II)

（式中、Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ａ’、Ｒ１ｂ’、Ｒ２、Ｒ４、Ｒ４’、Ｒ５、Ｒ５’、Ｒ２１およびｎ１は本明細書で定義される通りである）により表される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体に関する。

【０００８】

本発明の別の態様は、治療有効量の式（Ｉ）もしくは（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物の共結晶を含む。

【０００９】

本発明のさらなる態様は、ＩＫＺＦ２（Ｈｅｌｉｏｓ）分解から利益を得る疾患または障害を治療する方法に関する。

【００１０】

いくつかの実施形態では、疾患または障害はがんである。いくつかの実施形態では、がんは、Ｔ細胞白血病、Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、骨髄性白血病、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、黒色腫、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）、鼻咽頭がん（ＮＰＣ）、マイクロサテライト安定性結腸直腸がん（ｍｓｓＣＲＣ）、胸腺腫、またはカルチノイドである。

【００１１】

実施例で実証されるように、本発明の化合物は、ＩＫＺＦ２（Ｈｅｌｉｏｓ）の強力な

分解を示す。
【００１２】
いかなる特定の作動理論にも拘束されることを意図しないが、本発明の化合物は、制御性Ｔ細胞をエフェクターＴ細胞に変換し、疲弊したＴ細胞またはＣＡＲ－Ｔ細胞におけるエフェクターＴ細胞機能を救済することによって抗腫瘍免疫応答を増強し得ると考えられる。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
特に他のことが定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本明細書が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、反対に指定されない限り、以下の用語は、本発明の理解を容易にするために示される意味を有する。
【００１４】
説明および添付の特許請求の範囲で使用されるように、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「組成物」への言及は、２種類以上のそのような組成物の混合物を含み、「阻害剤」への言及は、２種類以上のそのような阻害剤の混合物などを含む。
【００１５】
特に明記しない限り、用語「約」は、用語「約」によって修飾された特定の値の１０％以内（例えば、５％、２％、または１％以内）を意味する。
【００１６】
移行句「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」または「特徴とする（ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚｅｄ　ｂｙ）」と同義であり、包括的またはオープンエンドであり、追加の列挙されていない要素または方法工程を排除するものではない。複素環構造中のヘテロ原子の数に関して使用される場合、それは、その最小数のヘテロ原子の複素環基を意味する。対照的に、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」という移行句は、特許請求の範囲で指定されていない要素、工程、または成分を除外する。「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」という移行句は、特許請求の範囲を、特定の材料または工程「ならびに特許請求された発明の基本的かつ新規な特徴に実質的に影響を及ぼさないもの」に限定する。
【００１７】
本発明の化合物に関して、およびそれらをさらに説明するために以下の用語が本明細書で使用される範囲に関して、以下の定義が適用される。
【００１８】
本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、飽和の直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。一実施形態では、アルキルラジカルはC_1－C_{18}基である。他の実施形態では、アルキルラジカルは、C_0－C_6、C_0－C_5、Ｃ－$_0$－C_3、C_1－C_{12}、C_1－C_8、C_1－C_6、C_1－C_5、C_1－C_4またはC_1－C_3基（式中、C_0アルキルは結合を指す）である。アルキル基の例としては、メチル、エチル、１－プロピル、２－プロピル、ｉ－プロピル、１－ブチル、２－メチル－１－プロピル、２－ブチル、２－メチル－２－プロピル、１－ペンチル、ｎ－ペンチル、２－ペンチル、３－ペンチル、２－メチル－２－ブチル、３－メチル－２－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－１－ブチル、１－ヘキシル、２－ヘキシル、３－ヘキシル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、３－メチル－３－ペンチル、２－メチル－３－ペンチル、２，３－ジメチル－２－ブチル、３，３－ジメチル－２－ブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシルおよびドデシルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、C_1－C_3アルキル基である。いくつかの実施形態では、アルキル基は、C_1－C_2アルキル基またはメチル基である。
【００１９】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、分子の残りをラジカル基に連結し、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、１～１２個の炭素原子を有する直鎖または分枝の二価炭化水素鎖、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りの部分に結合していてもよく、単結合を介してラジカル基に結合していてもよい。いくつかの実施形態では、アルキレン基は、１～８個の炭素原子を含む（C_1－C_8アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～５個の炭素原子を含む（C_1－C_5アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～４個の炭素原子を含む（C_1－C_4アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～３個の炭素原子を含む（C_1－C_3アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１～２個の炭素原子を含む（C_1－C_2アルキレン）。他の実施形態では、アルキレン基は、１個の炭素原子を含む（C_1アルキレン）。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の一価炭化水素ラジカルを指す。アルケニルは、「シス」および「トランス」配向、または代替的に「Ｅ」および「Ｚ」配向を有するラジカルを含む。一例では、アルケニルラジカルはC_2－C_{18}基である。他の実施形態では、アルケニルラジカルは、C_2－C_{12}、C_2－C_{10}、C_2－C_8、C_2－C_6またはC_2－C_3基である。例としては、エテニルまたはビニル、プロパ－１－エニル、プロパ－２－エニル、２－メチルプロパ－１－エニル、ブタ－１－エニル、ブタ－２－エニル、ブタ－３－エニル、ブタ－１，３－ジエニル、２－メチルブタ－１，３－ジエン、ヘキサ－１－エニル、ヘキサ－２－エニル、ヘキサ－３－エニル、ヘキサ－４－エニルおよびヘキサ－１，３－ジエニルが挙げられる。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を有する、直鎖または分枝の一価炭化水素ラジカルを指す。一例では、アルキニルラジカルはC_2－C_{18}基である。他の例では、アルキニルラジカルは、C_2－C_{12}、C_2－C_{10}、C_2－C_8、C_2－C_6またはC_2－C_3基である。例としては、エチニルプロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニルおよびブタ－３－イニルが挙げられる。

【００２２】

本明細書で使用される「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、それに結合した酸素ラジカルを有し、結合点である上記に定義されるアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」は、酸素によって共有結合した２つのヒドロカルビル基である。したがって、アルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、－Ｏ－アルキル、－Ｏ－アルケニル、および－Ｏ－アルキニルのうちの１つによって表すことができるようなアルコキシルであるかまたはアルコキシルに似ている。

【００２３】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」（または「ハロ」または「ハロゲン化物」）という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「環基」という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、飽和、部分飽和または芳香環系、例えば炭素環式（シクロアルキル、シクロアルケニル）、複素環式（ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル）、アリールおよびヘテロアリール基を含む任意の基を広く指す。環基は、１つまたは複数の（例えば、縮合）環系を有し得る。したがって、例えば、環基は、１つまたは複数の炭素環基、複素環基、アリールまたはヘテロアリール基を含むことができる。

【００２５】

本明細書で使用される場合、「炭素環式（また「カルボシクリル」）」という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、３～２０個の炭素原子を有する飽和

、部分不飽和、または芳香環系を含む、単独またはより大きな部分の一部である基を指す（例えば、アルク炭素環基（ａｌｋｃａｒｂｏｃｙｃｌｉｃｇｒｏｕｐ））。カルボシクリルという用語は、単環系、二環系、三環系、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系、ならびにそれらの組み合わせを含む。一実施形態では、カルボシクリルは、３～１５個の炭素原子を含む（C_3－C_{15}）。一実施形態では、カルボシクリルは、３～１２個の炭素原子を含む（C_3－C_{12}）。別の実施形態では、カルボシクリルは、C_3－C_8、C_3－C_{10}またはC_5－C_{10}を含む。別の実施形態では、カルボシクリルは、C_3－C_8、C_3－C_6またはC_5－C_6を含む。いくつかの実施形態では、二環式（ｂｉｃｙｃｌｅ）としてのカルボシクリルは、C_7－C_{12}を含む。いくつかの実施形態では、スピロ環系としてのカルボシクリルは、C_5－C_{12}を含む。単環式カルボシクリルの代表例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－シクロペンタ－１－エニル、１－シクロペンタ－２－エニル、１－シクロペンタ－３－エニル、シクロヘキシル、ペルジュウテリオシクロヘキシル（ｐｅｒｄｅｕｔｅｒｉｏｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌ）、１－シクロヘキサ－１－エニル、１－シクロヘキサ－２－エニル、１－シクロヘキサ－３－エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、フェニルおよびシクロドデシルが挙げられ、７～１２個の環原子を有する二環式カルボシクリルとしては、［４，３］、［４，４］、［４，５］、［５，５］、［５，６］または［６，６］環系、例えばビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ナフタレンおよびビシクロ［３．２．２］ノナンが挙げられる。スピロカルボシクリルの代表的な例としては、スピロ［２．２］ペンタン、スピロ［２．３］ヘキサン、スピロ［２．４］ヘプタン、スピロ［２．５］オクタンおよびスピロ［４．５］デカンが挙げられる。カルボシクリルという用語は、本明細書で定義されるアリール環系を含む。カルボシシル（ｃａｒｂｏｃｙｃｙｌ）とういう用語には、シクロアルキル環（例えば、飽和または部分不飽和モノ－、ジ－またはスピロ－炭素環）も含まれる。炭素環基という用語はまた、１つまたは複数（例えば、１、２または３）の異なる環基（例えば、アリール環または複素環）に縮合した炭素環を含み、結合のラジカルまたは点は炭素環上にある。

【００２６】

したがって、炭素環という用語は、本明細書で使用される場合、R^cがアルキレン鎖である式－R^c－カルボシクリルの基を指すカルボシクリルアルキル基も包含する。炭素環という用語は、本明細書で使用される場合、R^cがアルキレン鎖である式－－Ｏ－－R^c－カルボシクリルの酸素原子を介して結合される基を指すカルボシクリルアルコキシ基も包含する。

【００２７】

本明細書で使用される場合、単独でまたはより大きな部分の一部として使用される「アリール」（例えば、アルキル基上の末端炭素原子が結合点である「アラルキル」、例えば、ベンジル基）、酸素原子が結合点である「アラルコキシ」または結合点がアリール基上にある「アロキシアルキル」）という用語は、系の少なくとも１つの環が芳香族である、縮合環を含む、単環式、二環式または三環式の炭素環系を含む基を指す。いくつかの実施形態では、アラルコキシ基は、ベンゾキシ基である。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。一実施形態では、アリールは、６～１８個の炭素原子を有する基を含む。一実施形態では、アリールは、６～１０個の炭素原子を有する基を含む。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラシル、ビフェニル、フェナントレニル、ナフタセニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル、１Ｈ－インデニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル、ナフチリジニルなどが挙げられ、これらは本明細書に記載の１つまたは複数の置換基で置換または独立して置換されていてもよい。特定のアリールはフェニルである。いくつかの実施形態では、アリール基は、１つまたは複数（例えば、１、２または３）の異なる環基（例えば、炭素環または複素環）に縮合したアリール環を含み、結合のラジカルまたは点はアリール環上にある。異なる位置に二重結合を有し得る任意のアリール基の構造は、そのような共鳴構造のいずれかお

よびすべてを包含すると考えられる。

【００２８】

したがって、上記に開示されるアラルキル基（例えば、ベンジル）を包含するアリールという用語は、R^Cがメチレンまたはエチレンなどのアルキレン鎖である式－R^C－アリールの基を指す。いくつかの実施形態では、アラルキル基は、置換されていてもよいベンジル基である。アリールという用語は、本明細書で使用される場合、R^Cがメチレンまたはエチレンなどのアルキレン鎖である式－－Ｏ－R^C－－アリールの酸素原子を介して結合される基を指すアラアルコキシ基も包含する。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」という用語は、単独でまたはより大きな部分の一部として使用され、飽和、部分不飽和または芳香族環系を含み、１つまたは複数（例えば、１、２、３、または４）の炭素原子がヘテロ原子（例えば、Ｏ、Ｎ、Ｎ（Ｏ）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）またはＳ（Ｏ）$_2$）で置き換えられている「カルボシクリル」を指す。ヘテロシクリルという用語は、単環系、二環系、三環系、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系、ならびにそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３～１５員のヘテロシクリル環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３～１２員のヘテロシクリル環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３～１２員の飽和ヘテロシクリル環系などの飽和環系を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、５～１４員のヘテロアリール環系などのヘテロアリール環系を指す。ヘテロシクリルという用語はまた、３～８個の炭素および１つまたは複数（１、２、３または４）のヘテロ原子を含む飽和または部分不飽和の単環系、二環系またはスピロ環系であるC_3－C_8ヘテロシクロアルキルを含む。

【００３０】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、３～１２個の環原子を含み、環原子は炭素であり、１～５個の環原子が、窒素、硫黄または酸素などのヘテロ原子である単環系、二環系、三環系およびスピロ環系を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄および酸素から選択される１つまたは複数のヘテロ原子を有する３～７員の単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、窒素、硫黄および酸素から選択される１つまたは複数のヘテロ原子を有する４～６員の単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、３員単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、４員単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリルは、５～６員の単環を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、０～３個の二重結合を含む。前述の実施形態のいずれかでは、ヘテロシクリルは、１、２、３または４個のヘテロ原子を含む。任意の窒素または硫黄ヘテロ原子は、酸化されていてもよく（例えば、ＮＯ、ＳＯ、SO_2）、任意の窒素ヘテロ原子は、四級化されていてもよい（例えば、$[NR_4]^+Cl^-$、$[NR_4]^+OH^-$）。ヘテロシクリルの代表例としては、オキシラニル、アジリジニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、１，２－ジチエタニル、１，３－ジチエタニル、ピロリジニル、ジヒドロ－１Ｈ－ピロリル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、ヘキサヒドロチオピラニル、ヘキサヒドロピリミジニル、オキサジナニル、チアジナニル、チオキサニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、１，４－ジアゼパニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、チアゼパニル、テトラヒドロチオピラニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、１，１－ジオキソイソチアゾリジノニル、オキサゾリジノニル、イミダゾリジノニル、４，５，６，７－テトラヒドロ［２Ｈ］インダゾリル、テトラヒドロベンゾイミダゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］イミダゾリル、１，６－ジヒドロイミダゾール［４，５－ｄ］ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、チアジニル、チオフェニル、オキサジニル、チアジアジニル、オキサジアジニル、ジチアジニル、ジオキサ

ジニル、オキサチアジニル、チアトリアジニル、オキサトリアジニル、ジチアジアジニル、イミダゾリニル、ジヒドロピリミジル、テトラヒドロピリミジル、１－ピロリニル、２－ピロリニル、３－ピロリニル、インドリニル、チアピラニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ジチアニル、ジチオラニル、ピリミジノニル、ピリミジンジオニル、ピリミジン－２，４－ジオニル、ピペラジノニル、ピペラジンジオニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］ヘキサニル、２－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、８－アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタン、アザスピロ［３．５］ノナニル、アザスピロ［２．５］オクタニル、アザスピロ［４．５］デカニル、１－アザスピロ［４．５］デカン－２－オンリ（ｏｎｌｙ）、アザスピロ［５．５］ウンデカニル、テトラヒドロインドリル、オクタヒドロインドリル、テトラヒドロイソインドリル、テトラヒドロインダゾリル、１，１－ジオキソヘキサヒドロチオピラニルが挙げられる。硫黄原子または酸素原子および１～３個の窒素原子を含む５員ヘテロシクリルの例は、チアゾール－２－イルおよびチアゾール－２－イルＮ－オキシドを含むチアゾリル、１，３，４－チアジアゾール－５－イルおよび１，２，４－チアジアゾール－５－イルを含むチアジアゾリル、オキサゾリル、例えばオキサゾール－２－イル、ならびに１，３，４－オキサジアゾール－５－イルおよび１，２，４－オキサジアゾール－５－イルなどのオキサジアゾリルである。２～４個の窒素原子を含む５員環ヘテロシクリルの例としては、イミダゾール－２－イルなどのイミダゾリル；１，３，４トリアゾール－５－イル、１，２，３－トリアゾール－５－イル、１，２，４－トリアゾール－５－イルなどのトリアゾリル；および１Ｈ－テトラゾール－５－イルなどのテトラゾリルが挙げられる。ベンゾ縮合５員ヘテロシクリルの代表例は、ベンゾオキサゾール－２－イル、ベンズチアゾール－２－イルおよびベンズイミダゾール－２－イルである。例としての６員ヘテロシクリルは、１～３個の窒素原子を含み、硫黄または酸素原子を含有していてもよく、例えばピリド－２－イル、ピリド－３－イルおよびピリド－４－イルなどのピリジル；ピリミド－２－イルおよびピリミド－４－イルなどのピリミジル；１，３，４トリアジン－２－イルおよび１，３，５トリアジン－４－イルなどのトリアジニル；ピリダジニル、特にピリダジン－３－イルおよびピラジニルである。ピリジンＮ－オキシドおよびピリダジンＮ－オキシドならびにピリジル、ピリミド－２－イル、ピリミド－４－イル、ピリダジニルおよび１，３，４－トリアジン－２－イル基は、ヘテロシクリル基のさらに他の例である。いくつかの実施形態では、複素環基は、１つまたは複数（例えば、１、２または３）の異なる環基（例えば、炭素環または複素環）に縮合した複素環を含み、結合のラジカルまたは点は複素環上にあり、いくつかの実施形態では、結合点は複素環に含まれるヘテロ原子である。

【００３１】

したがって、複素環という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１個の窒素を含有し、ヘテロシクリル基と分子の残りの部分との結合点がヘテロシクリル基中の窒素原子を介するヘテロシクリル基を指すＮ－ヘテロシクリル基を包含する。Ｎ－ヘテロシクリル基の代表例としては、１－モルホリニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、１－ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニルおよびイミダゾリジニルが挙げられる。複素環という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１個のヘテロ原子を含有し、ヘテロシクリル基と分子の残りの部分との結合点がヘテロシクリル基中の炭素原子を介するヘテロシクリル基を指すＣ－ヘテロシクリル基も包含する。Ｃ－ヘテロシクリルラジカルの代表例としては、２－モルホリニル、２－または３－または４－ピペリジニル、２－ピペラジニルおよび２－または３－ピロリジニルが挙げられる。複素環という用語は、上記に開示されるように、Ｒ^{c}がアルキレン鎖である式－Ｒ^{c}－ヘテロシクリルの基を指すヘテロシクリルアルキル基も包含する。

複素環という用語は、本明細書で使用される場合、R^cがアルキレン鎖である式－－Ｏ－－R^c－ヘテロシクリルの酸素原子を介して結合されるラジカルを指すヘテロシクリルアルコキシ基も包含する。

【００３２】

本明細書で使用される場合、単独でまたはより大きな部分（例えば、「ヘテロアリールアルキル」（「ヘテロアラルキル」とも）もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」（「ヘテロアラルコキシ」とも）の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つの環が芳香族であり、少なくとも１個のヘテロ原子を含む、５～１４個の環原子を有する単環式、二環式または三環式の環系を指す。一実施形態では、ヘテロアリールは、１つまたは複数の環原子が窒素、硫黄または酸素である５～６員の単環式芳香族基を含む。ヘテロアリール基の代表例としては、チエニル、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアトリアゾリル、オキサトリアゾリル、ピリジル、ピリミジル、イミダゾピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラジニル、テトラゾロ［１，５－ｂ］ピリダジニル、プリニル、デアザプリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、１，３－チアゾール－２－イル、１，３，４トリアゾール－５－イル、１，３－オキサゾール－２－イル、１，３，４－オキサジアゾール－５－イル、１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、１，３，４－チアジアゾール－５－イル、１Ｈ－テトラゾール－５－イル、１，２，３－トリアゾール－５－イル、およびピリド－２－イルＮ－オキシドが挙げられる。「ヘテロアリール」という用語はまた、ヘテロアリールが１つまたは複数の環式（例えば、カルボシクリルまたはヘテロシクリル）環に縮合しており、結合のラジカルまたは点がヘテロアリール環上にある基を含む。非限定的な例としては、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、メチレンジオキシフェニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式、二環式または三環式であり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、１つまたは複数（例えば、１、２または３）の異なる環基（例えば、炭素環または複素環）に縮合したヘテロアリール環を含み、結合のラジカルまたは点はヘテロアリール環上にあり、いくつかの実施形態では、結合点は複素環に含まれるヘテロ原子である。異なる位置に二重結合を有し得る任意のヘテロアリール基の構造は、そのような共鳴構造のいずれかおよびすべてを包含すると考えられる。

【００３３】

したがって、ヘテロアリールという用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１個の窒素を含有し、ヘテロアリール基と分子の残りの部分との結合点がヘテロアリール基中の窒素原子を介するヘテロアリール基を指すＮ－ヘテロアリール基を包含する。ヘテロアリールという用語は、本明細書で使用される場合、上記で定義されるように、ヘテロアリール基と分子の残りの部分との結合点がヘテロアリール基中の炭素原子を介する、ヘテロアリール基を指すＣ－ヘテロアリール基も包含する。ヘテロアリールという用語は、上記で定義されるようにR^cがアルキレン鎖である式－R^c－ヘテロアリールの基を指す、上記に開示されるヘテロアリールアルキル基も包含する。ヘテロアリールという用語は、本明細書で使用される場合、上記で定義されるように、R^cがアルキレン鎖である式－－Ｏ－－R^c－ヘテロアリールの酸素原子を介して結合される基を指すヘテロアラルコキシ（ヘテロアリールアルコキシ）基も包含する。

【００３４】

特に明記しない限り、任意の特定の（１または複数の）基についてさらに定義されない

範囲で、本明細書に記載される基のいずれもが置換または非置換であり得る。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、そのような置換が置換された原子および置換基の許容される原子価に従うこと、および置換が安定な化合物、すなわち転位、環化、脱離などによる変換を自発的に受けない化合物をもたらすことを暗黙の条件として、すべての許容される置換基を広く指す。代表的な置換基には、ハロゲン、ヒドロキシル基、および任意の数の炭素原子、例えば１～１４個の炭素原子を含有し、直鎖、分枝または環状構造形式で基に配置された酸素、硫黄および窒素などの１つまたは複数（例えば、１、２、３、または４）のヘテロ原子を含んでもよい任意の他の有機基が含まれる。

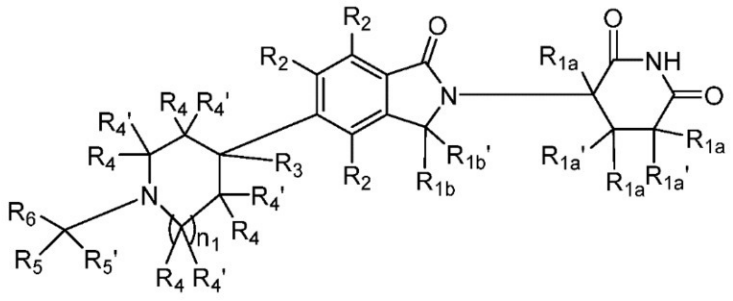
【００３５】

任意の特定の基について他に開示されていない限り、置換基の代表例としては、アルキル、置換アルキル（例えば、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_1）、アルコキシ（例えば、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_1）、置換アルコキシ（例えば、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_1）、ハロアルキル（例えば、CF_3）、アルケニル（例えば、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_2）、置換アルケニル（例えば、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_2）、アルキニル（例えば、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_2）、置換アルキニル（例えば、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_2）、環式（例えば、C_3-C_{12}、C_5-C_6）、置換環式（例えば、C_3-C_{12}、C_5-C_6）、炭素環式（例えば、C_3-C_{12}、C_5-C_6）、置換炭素環式（例えば、C_3-C_{12}、C_5-C_6）、複素環式（例えば、C_3-C_{12}、C_5-C_6）、置換複素環式（例えば、C_3-C_{12}、C_5-C_6）、アリール（例えば、ベンジルおよびフェニル）、置換アリール（例えば、置換ベンジルまたはフェニル）、ヘテロアリール（例えば、ピリジルまたはピリミジル）、置換ヘテロアリール（例えば、置換ピリジルまたはピリミジル）、アラルキル（例えば、ベンジル）、置換アラルキル（例えば、置換ベンジル）、ハロ、ヒドロキシル、アリールオキシ（例えば、C_6-C_{12}、C_6）、置換アリールオキシ（例えば、C_6-C_{12}、C_6）、アルキルチオ（例えば、C_1-C_6）、置換アルキルチオ（例えば、C_1-C_6）、アリールチオ（例えば、C_6-C_{12}、C_6）、置換アリールチオ（例えば、C_6-C_{12}、C_6）、シアノ、カルボニル、置換カルボニル、カルボキシル、置換カルボキシル、アミノ、置換アミノ、アミド、置換アミド、チオ、置換チオ、スルフィニル、置換スルフィニル、スルホニル、置換スルホニル、スルフィンアミド、置換スルフィンアミド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、尿素、置換尿素、カルバメート、置換カルバメート、アミノ酸およびペプチド基を挙げることができる。

【００３６】

一態様では、本発明の化合物は、式（Ｉ）：

【化３】



(I)

によって表されるか、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体である

（式中、

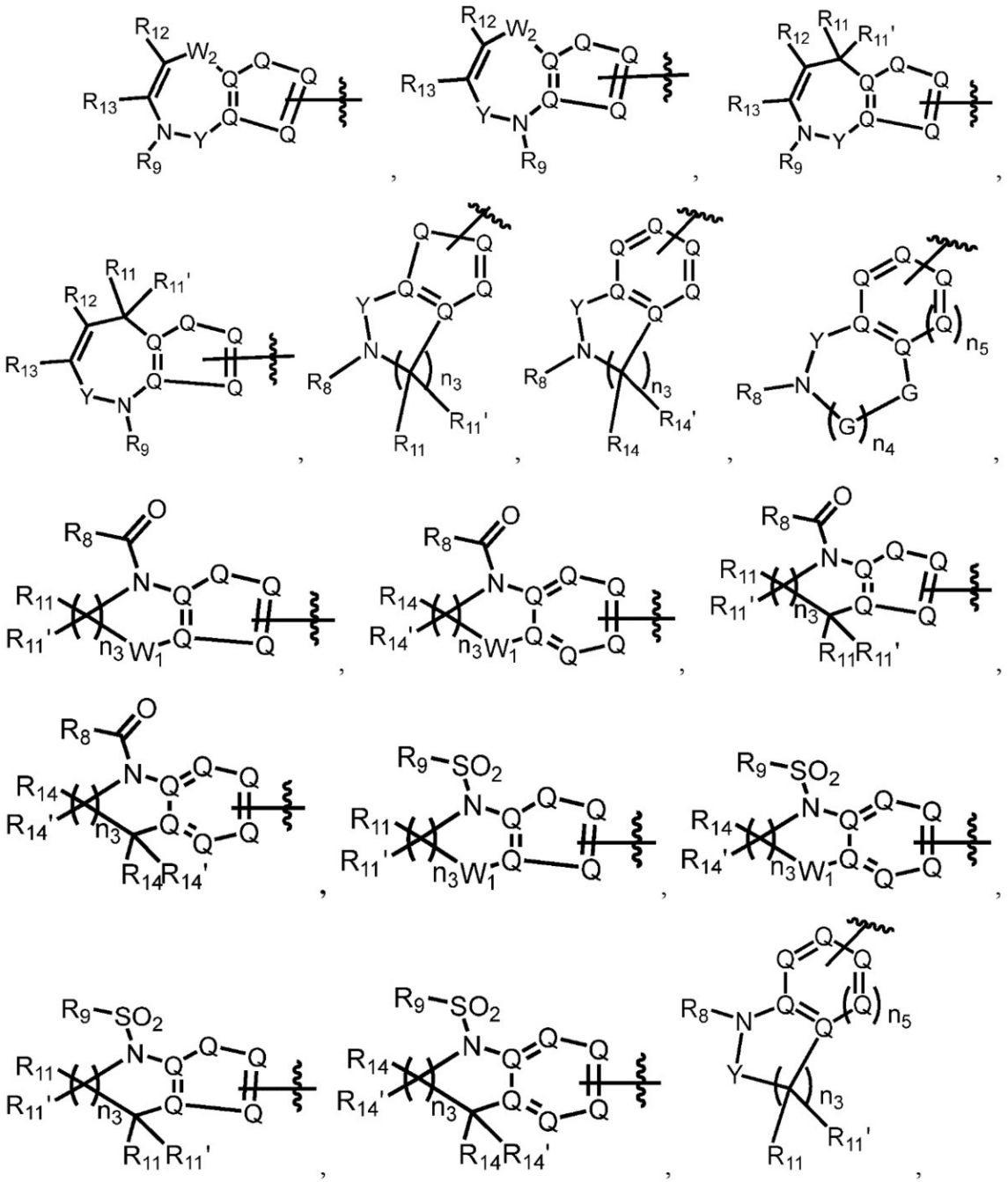
各R_{1a}、R_{1b}、R_{1a}’およびR_{1b}’は独立して、水素もしくは（C_1-C_6）アル

キルであるか、または
R_{1a}およびR_{1a}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
R_{1a}およびR_{1a}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
R_{1b}およびR_{1b}’は、スピロ（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
各R_2は独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハロ、（C_1-C_6）アルキル、および（C_1-C_6）ハロアルキルからなる群から選択され；
R_3は、水素、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、（C_1-C_6）アルキル、および（C_1-C_6）ハロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または
R_3およびR_4は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
R_2およびR_3は、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
各R_4およびR_4’は独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、アミド、カルボニル、シアノ、ハロゲン、（C_1-C_6）アルキル、（C_1-C_6）ハロアルキル、（C_1-C_6）ヒドロキシアルキル、（C_3-C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6-C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、（C_2-C_6）アルケニル、および（C_2-C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または
R_4およびR_4’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
R_4およびR_4’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または
R_4およびR_4’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または
R_4およびR_4’は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_6-C_{10}）アリールまたは５もしくは６員のヘテロアリールを形成し、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
R_5およびR_5’は独立して、水素、（C_1-C_6）アルキル、（C_2-C_6）アルケニル、（C_2-C_6）アルキニル、（C_1-C_6）ハロアルキル、（C_1-C_6）ヒドロキシアルキル、（C_3-C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6-C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

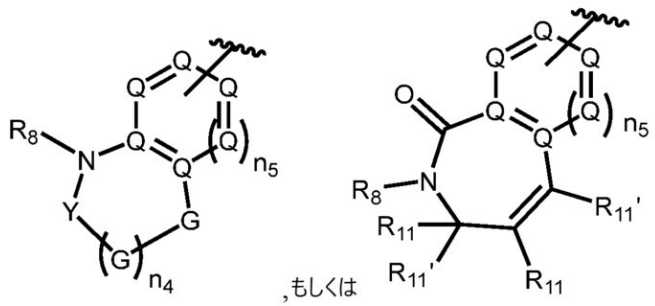
Ｒ６は、Ｒ７－置換アリールもしくはＲ７－置換ヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

Ｒ６は、

【化４】



【化５】

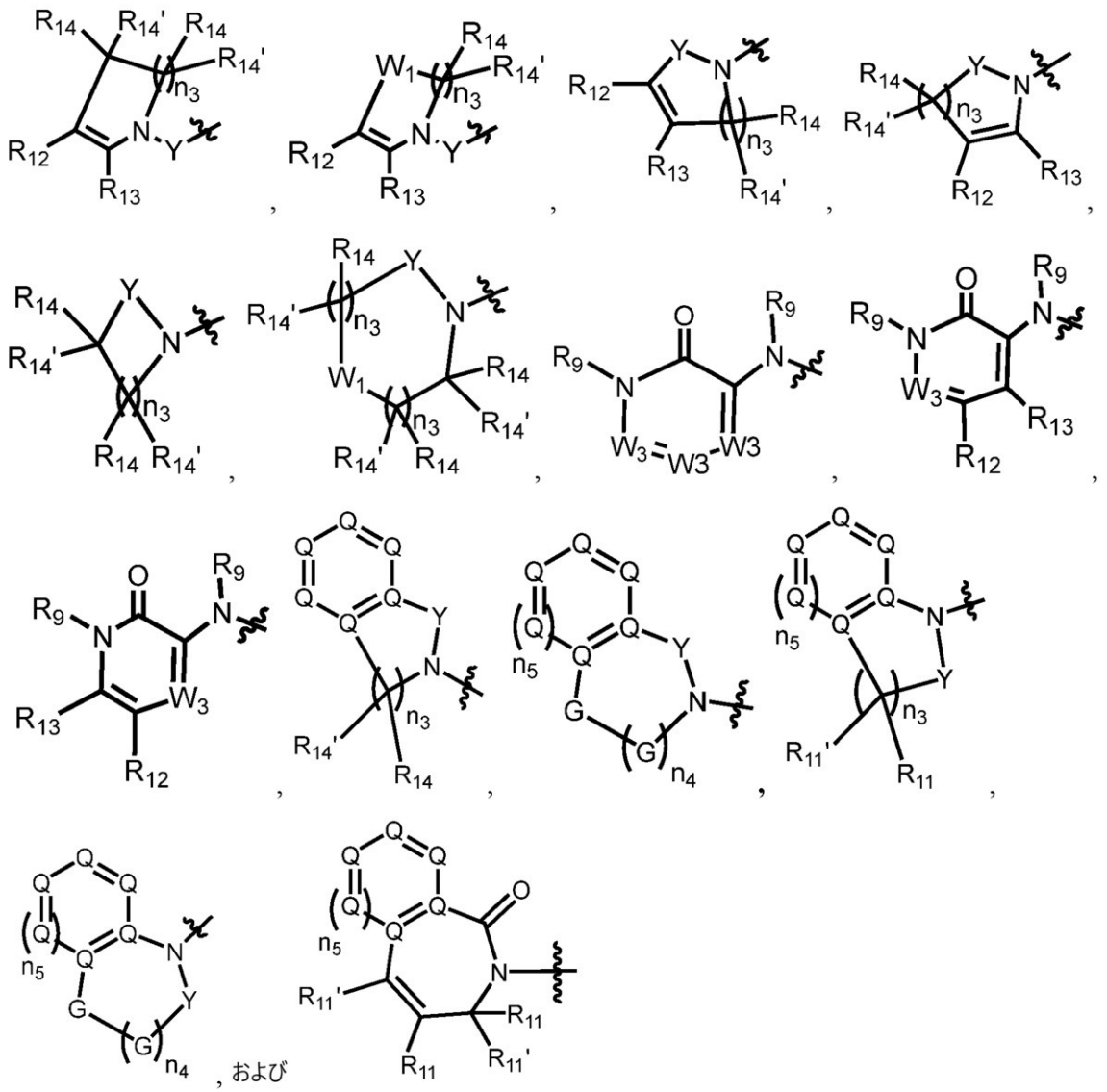


,もしくは

であり、

R_7は、

【化６】



からなる群から選択され；

R_8は、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_9は独立して、水素、（C_1-C_6）アルキル、（C_1-C_6）ハロアルキル、（C_3-C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6-C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_{11}およびR_{11}’は独立して、水素、（C_1-C_6）アルキル、（C_1-C_6）ハロアルキル、（C_3-C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6-C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、$-N(R_9)_2$、$-OR_9$、（C_1-C_6）アルコキシ、（C_1-C_6）ハロアルコキシ、（C_2-C_6）アルケニルおよび（C_2-C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{11}およびR_{11}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_{11}およびR_{11}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_{11}およびR_{11}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

R_{12}およびR_{13}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_6-C_{10}）アリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_{14}およびR_{14}’は独立して、水素、（C_1-C_6）アルキル、（C_1-C_6）ハロアルキル、（C_3-C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6-C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、$-N(R_9)_2$、$-OR_9$、（C_1-C_6）アルコキシ、（C_1-C_6）ハロアルコキシ、（C_2-C_6）アルケニルおよび（C_2-C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{14}およびR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_{14}およびR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_{14}およびR_{14}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3-C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、

ただし、少なくとも１つのR_{14}および少なくとも１つのR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成し；

各R_{15}は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキエニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロ

アルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノスルホニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノスルホニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノカルボニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスフィンオキシドおよびホスホネートを含むホスホリル、環状アセタール、少なくとも１個の窒素原子を含有し、窒素原子を介して連結されている４～７員のヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択され、また、２つの隣接するR_{15}は、それぞれが結合している個々の原子と一緒になって、アリール、ヘテロアリール、５～８員のシクロアルキルもしくは５～８員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{16}は独立して、水素、（C_1-C_6）アルキル、（C_1-C_6）ハロアルキル、（C_3-C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6-C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、$-N(R_9)_2$、$-OR_9$、（C_1-C_6）アルコキシ、（C_1-C_6）ハロアルコキシ、（C_2-C_6）アルケニル、（C_2-C_6）アルキニル、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Ｇは独立して、Ｃ（R_{11}）（R_{11}’）、NR_{11}およびＯから選択され、ただし、少なくとも１つのＧはNR_{11}またはＯであり；

W_1は、－Ｏ－、－Ｓ－および－NR_9－からなる群から選択され；

W_2は、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－、－Ｃ＝（Ｏ）－および－NR_9－からなる群から選択され；

各W_3は、窒素またはCR_{16}であり；

Ｙは、－SO_2－または－Ｃ＝（Ｏ）－であり；

各Ｑは独立して、Ｃ、Ｃ（R_{16}）、Ｃ＝（Ｏ）、Ｏ、Ｓ、ＮおよびNR_{16}から選択され；

n_1は、０、１または２であり；

n_3は独立して、１、２または３であり；

n_4は独立して、１または２であり；ならびに

n_5は独立して、０または１である）。

【００３７】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Ｉにより表され、式中：

各R_{1a}、R_{1b}、R_{1a}’およびR_{1b}’は水素であり；

各R_2は独立して、水素、ハロ、および（C_1-C_6）アルキルからなる群から選択さ

れ；

R_3は、水素、アミノ、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、（C_1－C_6）アルキル、および（C_1－C_6）ハロアルキルからなる群から選択され、前記アルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_4およびR_4’は独立して、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、および（C_1－C_6）ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、前記アルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によって独立してさらに置換されていてもよく、または

R_4およびR_4’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは4～7員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

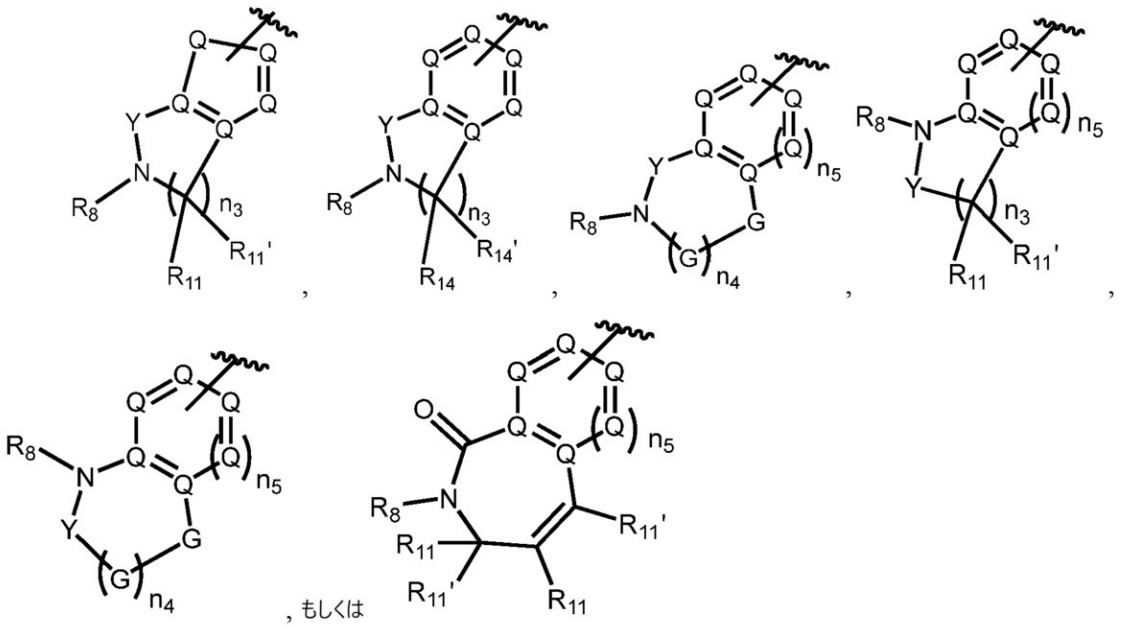
R_4およびR_4’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは4～7員のヘテロシクロアルキル基を形成し；

R_5およびR_5’は独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルであり、前記アルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

R_6は、R_7－置換アリールまたはR_7－置換ヘテロアリールであり、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のもしくは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_6は、

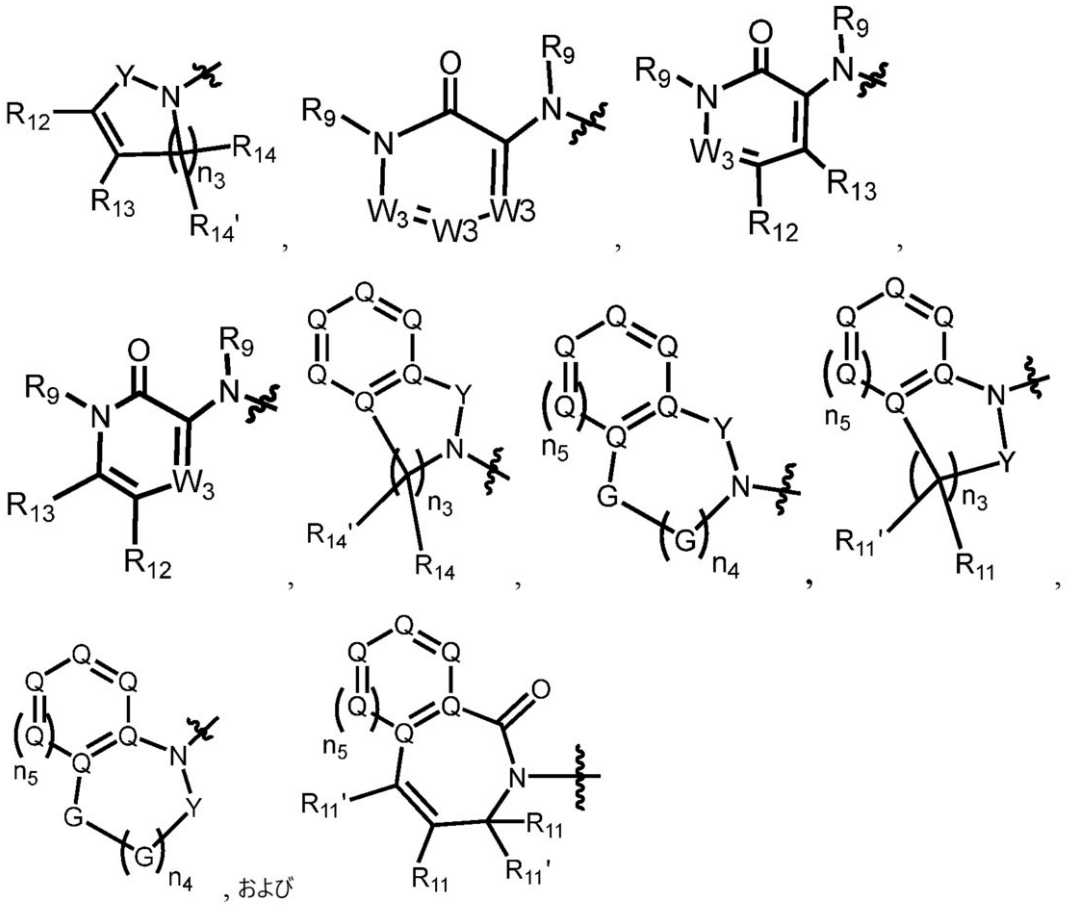
【化７】



であり、

R_7は、

【化８】



からなる群から選択され；

R_8は、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_9は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_{11}およびR_{11}’は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニルおよび（C_2－C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{11}およびR_{11}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_{11}およびR_{11}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_{11}およびR_{11}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

R_{12}およびR_{13}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_6－C_{10}）アリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各R_{14}およびR_{14}’は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニルおよび（C_2－C_6）アルキニルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{14}およびR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_{14}およびR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_{14}およびR_{14}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、

ただし、少なくとも１つのR_{14}および少なくとも１つのR_{14}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成し；

各R_{15}は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキエニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ、N－アルキル－N－アリールアミノ、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノ、N－アルキル－N－アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－アリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノスルホニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－アリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－ヘテ

ロアリールアミノカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスフィンオキシドおよびホスホネートを含むホスホリル、環状アセタール、少なくとも１個の窒素原子を含有し、窒素原子を介して連結されている４～７員のヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択され、また、２つの隣接するR_{15}は、それぞれが結合している個々の原子と一緒になって、アリール、ヘテロアリール、５～８員のシクロアルキルもしくは５～８員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R_{16}は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニル、（C_2－C_6）アルキニル、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Gは独立して、C（R_{11}）（R_{11}’）、NR_{11}およびOから選択され、ただし、少なくとも１つのGはNR_{11}またはOであり；

W_1は、－O－、－S－および－NR_9－からなる群から選択され；

W_2は、－O－、－S－、－SO_2－、－C＝（O）－および－NR_9－からなる群から選択され；

各W_3は、窒素またはCR_{16}であり；

Yは、－SO_2－または－C＝（O）－であり；

各Qは独立して、C、C（R_{16}）、C＝（O）、O、S、NおよびNR_{16}から選択され；

n_1は、０、１または２であり；

n_3は独立して、１、２または３であり；

n_4は独立して、１または２であり；ならびに

n_5は独立して、０または１である。

【００３８】

いくつかの実施形態では、化合物は式Ｉによって表され、式中、

各R_2は水素であり；

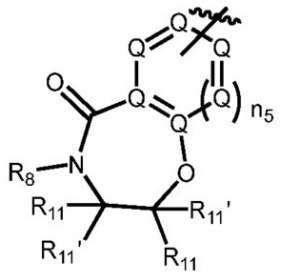
R_3は、水素またはヒドロキシルであり；

各R_4およびR_4’は独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルであり；

R_5およびR_5’は独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルから選択され；

R_6は、

【化９】



であり；

各R_{11}およびR_{11}’は独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルであり、前記アルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_{11}およびR_{11}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基または４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または

R_{11}およびR_{11}’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

R_{11}およびR_{11}’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基または４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

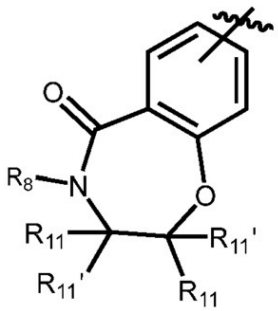
R_{16}は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；ならびに

n_1は１である。

【００３９】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Ｉによって表され、式中、R_6は、

【化１０】



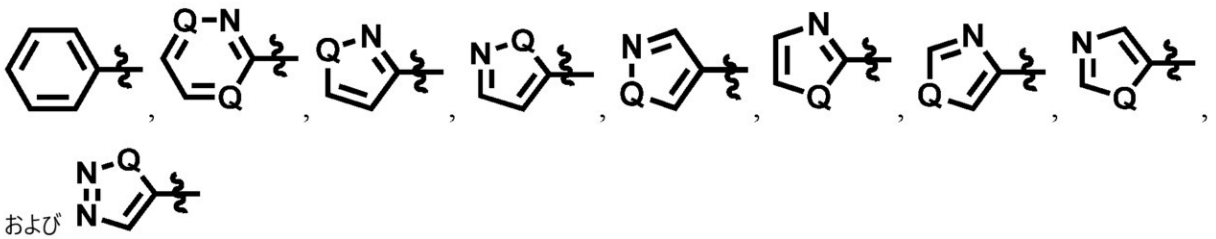
であり、R_6は、（C_1－C_6）アルキル、ハロおよびシアノから選択される１つまたは複数の基でさらに独立して置換されていてもよく；ならびに

各R_{11}およびR_{11}’は独立して、水素または（C_1－C_6）アルキルである。

【００４０】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Ｉによって表され、R_8は、

【化１１】



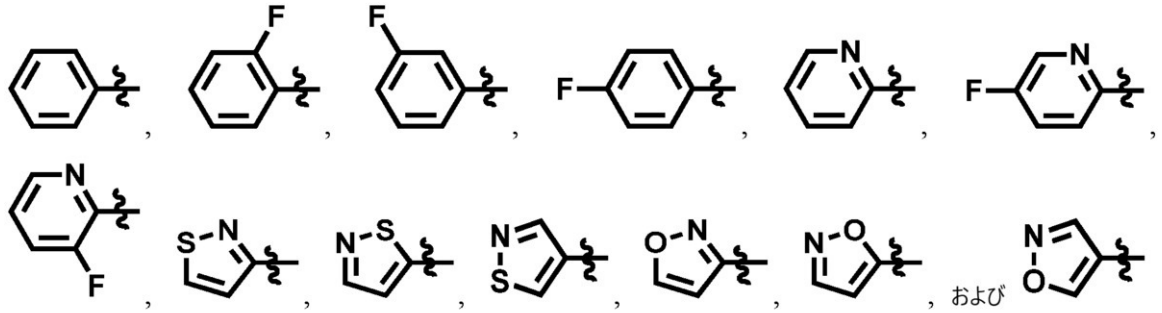
および

から選択され、R_8は、１つまたは複数のR_{15}でさらに独立して置換されていてもよい。

【００４１】

いくつかの実施形態では、化合物は、式Ｉによって表され、R_8は、

【化１２】

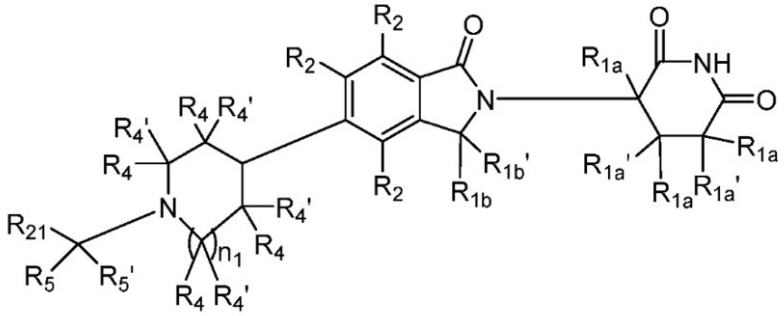


から選択され、Ｒ８は、１つまたは複数のＲ１５でさらに独立して置換されていてもよい。

【００４２】

本発明の第２の態様は、式（ＩＩ）：

【化１３】



(II)

によって表される構造を有する化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体に関する

（式中：

各Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ａ’およびＲ１ｂ’は独立して、水素もしくは（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであるか、または

Ｒ１ａおよびＲ１ａ’は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

Ｒ１ａおよびＲ１ａ’は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

Ｒ１ｂおよびＲ１ｂ’は、スピロ（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル基もしくは４～７員のヘテロシクロアルキル基を形成し、前記アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルは、1つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Ｒ２は独立して、水素、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、ハロ、（Ｃ１－Ｃ６）アルキルおよび（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキルからなる群から選択され；

各Ｒ４およびＲ４’は独立して、水素、ヒドロキシル、アミノ、アミド、カルボニル、シアノ、ハロゲン、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ヒドロキシアルキル、（Ｃ３－Ｃ７）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、（Ｃ２－Ｃ６）アルケニル、および（Ｃ２－Ｃ６）アルキニルからなる群から選択され、

前記アルキル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または

R_4およびR_4'は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、スピロ（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは4～7員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または

R_4およびR_4'は、それらが結合している同じ炭素原子と一緒になって、C＝（O）を形成するか、または

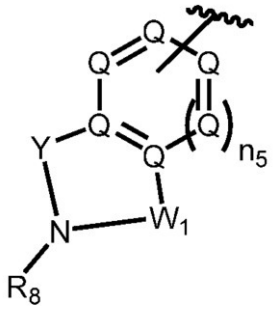
R_4およびR_4'は、異なる炭素原子上にある場合、それらが結合している原子と一緒になって、（C_3－C_7）シクロアルキル基もしくは4～7員のヘテロシクロアルキル基を形成するか、または；

R_4およびR_4'は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、（C_6－C_{10}）アリールまたは5もしくは6員のヘテロアリールを形成し、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

R_5およびR_5'は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_2－C_6）アルケニル、（C_2－C_6）アルキニル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）ヒドロキシアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、4～7員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の5～10員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；

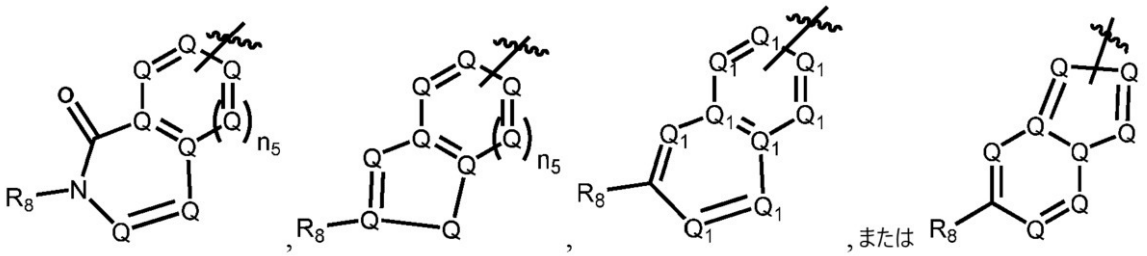
各R_{15}は独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキエニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ、N－アルキル－N－アリールアミノ、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノ、N－アルキル－N－アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－アリールアミノスルホニル、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノスルホニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－アリールアミノカルボニル、N－アルキル－N－ヘテロアリールアミノカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスフィンオキシドおよびホスホネートを含むホスホリル、環状アセタール、少なくとも1個の窒素原子を含有し、窒素原子を介して連結されている4～7員のヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択され、また、2つの隣接するR_{15}は、それぞれが結合している個々の原子と一緒になって、アリール、ヘテロアリール、5～8員のシクロ

アルキルもしくは５～８員のヘテロシクロアルキルを形成し；
　R_{21}は、置換C_6－アリールであり、ただし前記アリールは少なくとも２つのR_{15}で置換されており、ただし、隣接する炭素原子上にある場合、R_{15}の２つは、少なくとも１つの（C_6－C_{10}）アリールで置換された５もしくは６員のヘテロアリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールおよびヘテロアリールは、１つまたは複数のR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または
　R_{21}は、置換５もしくは６員のヘテロアリールであり、ただし、前記ヘテロアリールは少なくとも２つのR_{15}で置換されており、ただし、隣接する原子上にある場合、R_{15}の２つは、C_6－アリールまたは少なくとも１つの（C_6－C_{10}）アリールで置換された５もしくは６員のヘテロアリール、または単環式もしくは二環式の５～１０員のヘテロアリールを形成し、前記アリールおよびヘテロアリールは、１つまたは複数のR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく、または
　R_{21}は
【化１４】

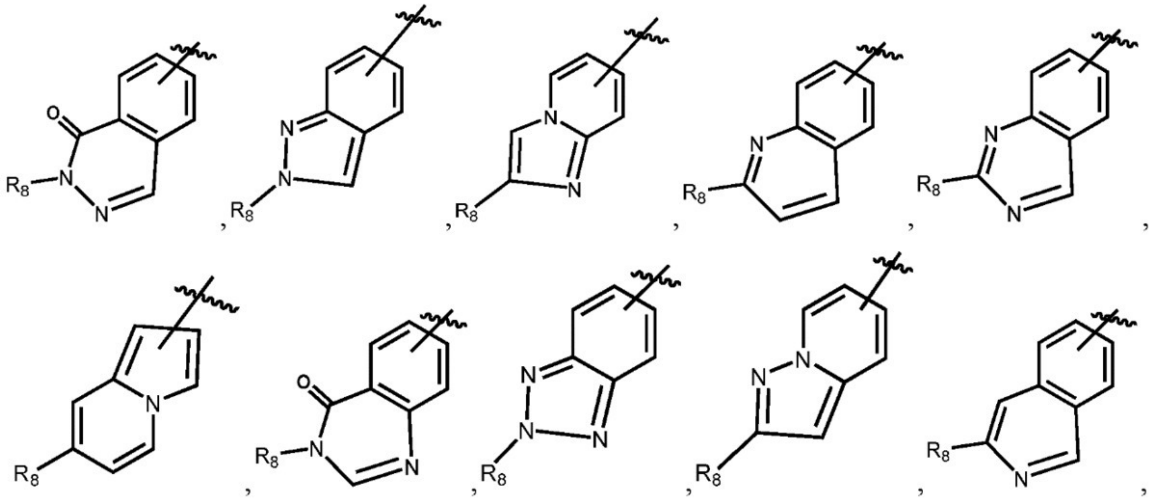


であり；
　R_8は、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
　W_1は、－Ｏ－、－Ｓ－および－NR_9－からなる群から選択され；
　各R_9は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
　Ｙは、－SO_2－または－Ｃ＝（Ｏ）－であり；
　各Ｑは独立して、Ｃ、Ｃ（R_{16}）、Ｃ＝（Ｏ）、Ｏ、Ｓ、ＮおよびＮR_{16}から選択され；
　R_{16}は独立して、水素、（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_3－C_7）シクロアルキル、４～７員のヘテロシクロアルキル、（C_6－C_{10}）アリール、単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリール、ハロ、シアノ、－N（R_9）$_2$、－OR_9、（C_1－C_6）アルコキシ、（C_1－C_6）ハロアルコキシ、（C_2－C_6）アルケニル、（C_2－C_6）アルキニル、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、1つまたは複数の同一のまたは異なるR_{15}基によってさらに独立して置換されていてもよく；
　n_1は、０、１または２であり；ならびに
　n_5は独立して、０または１である）。
【００４３】

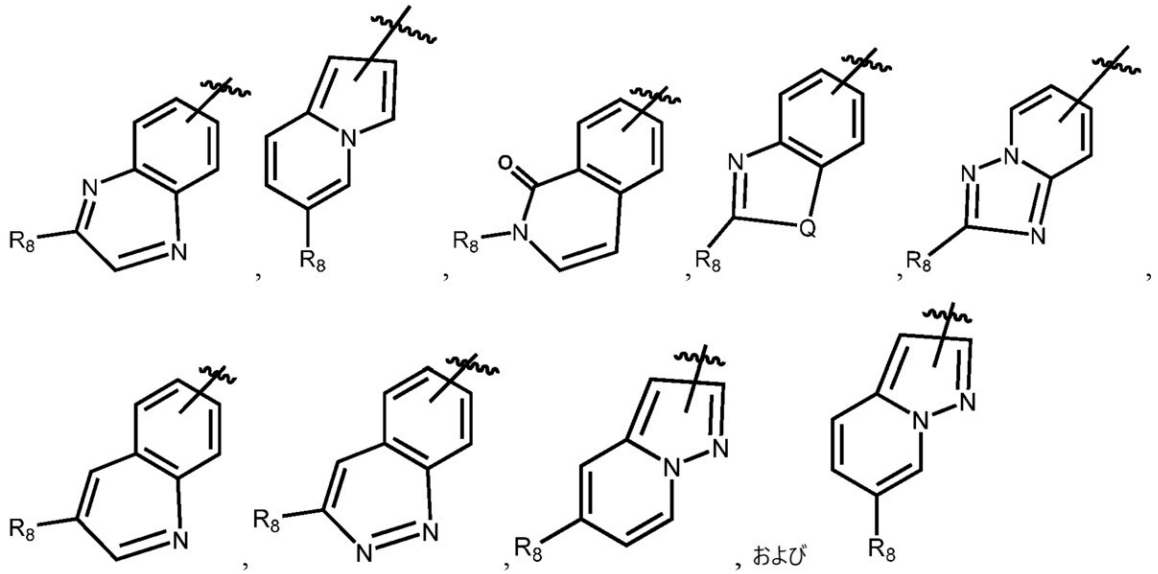
いくつかの実施形態では、化合物は式ＩＩにより表され、式中、
各Ｒ１ａ、Ｒ１ｂ、Ｒ１ａ’およびＲ１ｂ’は水素であり；
各Ｒ２は水素であり；
各Ｒ４およびＲ４’は独立して、水素または（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ５およびＲ５’はそれぞれ水素または（Ｃ１－Ｃ６）アルキルであり；
Ｒ２１は、
【化１５】



であり；
各Ｑ１は独立して、Ｃ、Ｃ（Ｒ１６）、Ｃ＝（Ｏ）、Ｏ、Ｓ、Ｎ、およびＮＲ１６から選択され、ただし、少なくとも１つのＱ１はＮであり；
Ｒ１６は独立して、水素、（Ｃ１－Ｃ６）アルキル、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルキル、ハロ、シアノ、－Ｎ（Ｒ９）２、－ＯＲ９、（Ｃ１－Ｃ６）アルコキシ、（Ｃ１－Ｃ６）ハロアルコキシ、および単結合の形成に関与するラジカルからなる群から選択され、前記アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；ならびに
ｎ１は１である。
【００４４】
いくつかの実施形態では、化合物は、式ＩＩによって表され、
式中、Ｒ２１は、
【化１６】



【化１７】

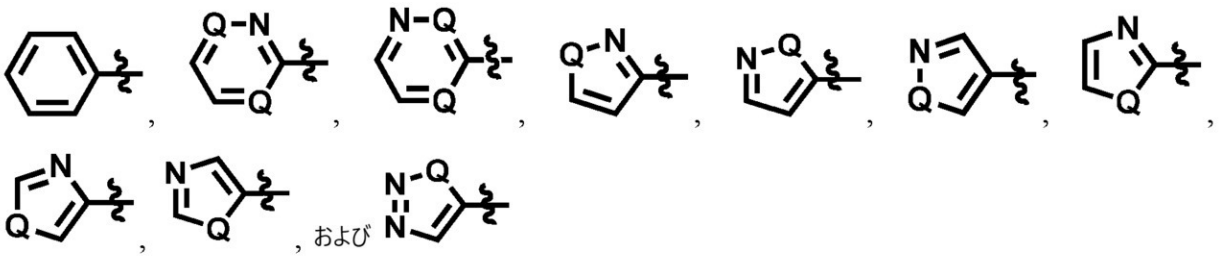


から選択され、R_{21}は、１つまたは複数の（C_1-C_6）アルキル、ハロおよびシアノで独立して置換されていてもよい。

【００４５】

いくつかの実施形態では、化合物は、式ＩＩによって表され、R_8は、

【化１８】

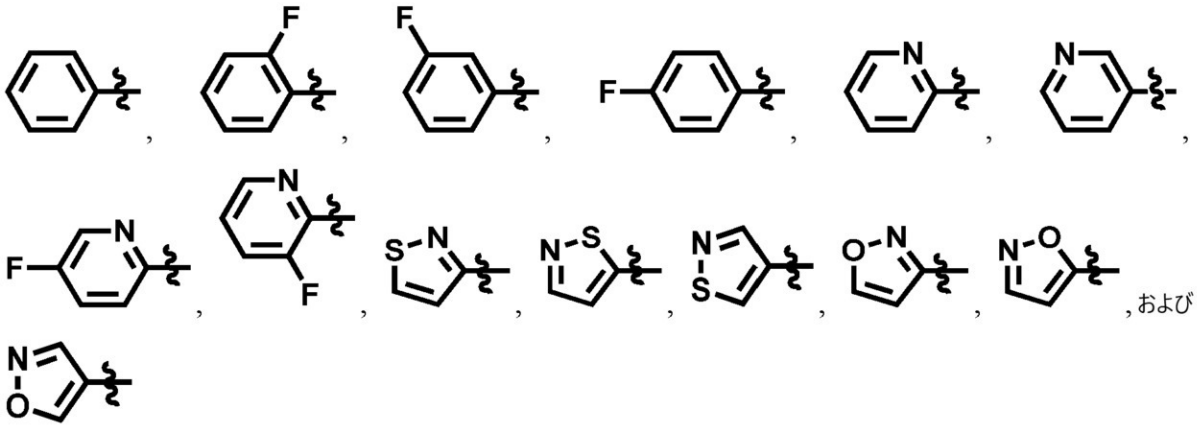


から選択され、R_8は、１つまたは複数のR_{15}でさらに独立して置換されていてもよい。

【００４６】

いくつかの実施形態では、化合物は、式ＩＩによって表され、R_8は、

【化１９】

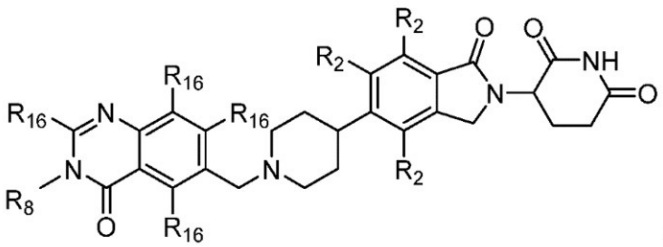


から選択され、Ｒ８は、１つまたは複数のＲ１５でさらに独立して置換されていてもよい。

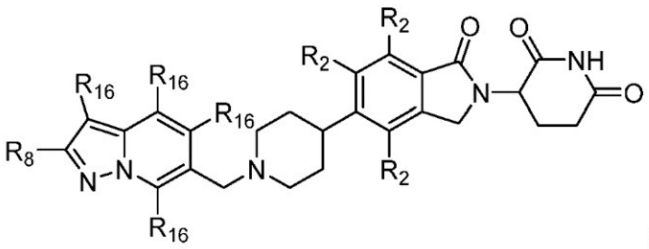
【００４７】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式ＩＩａ、ＩＩｂ、ＩＩｃ、ＩＩｄまたはＩＩｅによって表されるか、またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体である：

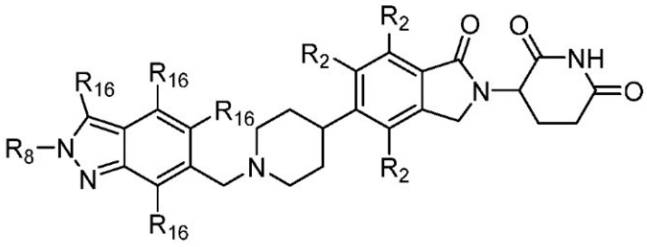
【化２０】



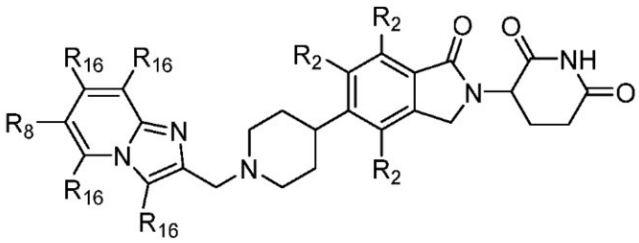
(IIa),



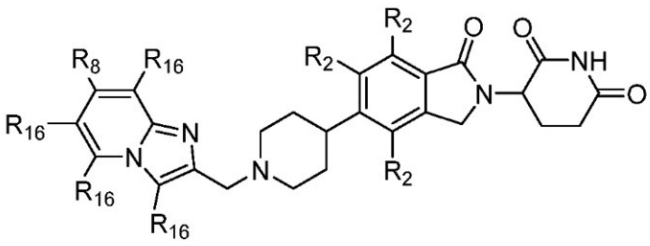
(IIb),



(IIc),



(IId),



(IIe)

（式中、

各Ｒ２は独立して、水素およびハロからなる群から選択され；

Ｒ８は、（Ｃ６－Ｃ１０）アリール、ならびに単環式および二環式の５～１０員のヘテロアリールからなる群から選択され、前記アリールまたはヘテロアリールは、１つまたは複数の同一のまたは異なるＲ１５基によってさらに独立して置換されていてもよく；

各Ｒ１５は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキエニルオキシ、アルキニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アラルキルアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノ、Ｎ－アルキル－Ｎ－アラルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロ

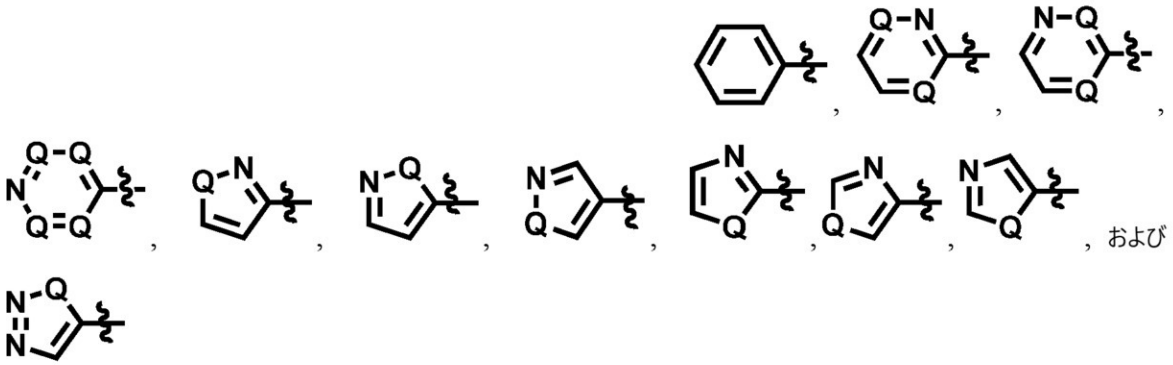
アルキルスルホニル、ヘテロシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、アミノスルホニル、アルキルアミノスルホニル、シクロアルキルアミノスルホニル、ヘテロシクロアルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、ヘテロアリールアミノスルホニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノスルホニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノスルホニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクロアルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アラルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、シクロアルキルアミノカルボニル、ヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、ヘテロアリールアミノカルボニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－アリールアミノカルボニル、Ｎ－アルキル－Ｎ－ヘテロアリールアミノカルボニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスフィンオキシドおよびホスホネートを含むホスホリル、環状アセタール、少なくとも１個の窒素原子を含み、窒素原子を介して結合している４～７員のヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールからなる群から選択され、また、２つの隣接するＲ$_{15}$は、それぞれが結合している個々の原子と一緒になって、アリール、ヘテロアリール、５～８員のシクロアルキルもしくは５～８員のヘテロシクロアルキルを形成し；ならびに

各Ｒ$_{16}$は独立して、水素、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）アルキル、（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$）ハロアルキル、およびハロからなる群から選択される）。

【００４８】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_8$は、

【化２１】

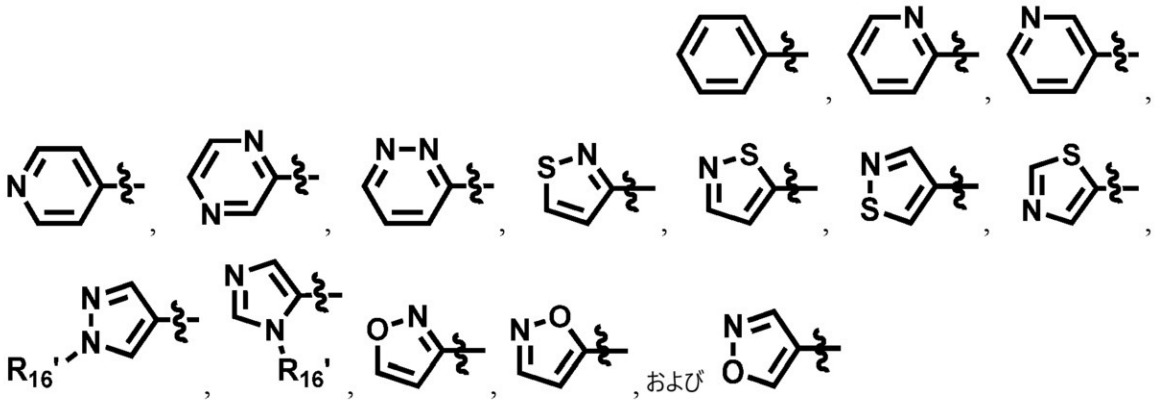


から選択され、Ｒ$_8$は、１つまたは複数のＲ$_{15}$でさらに独立して置換されていてもよい。

【００４９】

いくつかの実施形態では、Ｒ$_8$は、

【化２２】



から選択され、

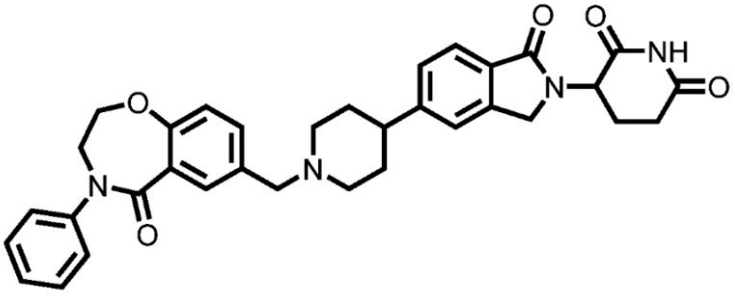
R_8は、１つまたは複数の（C_1－C_6）アルキル、（C_1－C_6）ハロアルキル、（C_1－C_6）アルコキシ、シアノ、ハロ、およびR_{15}から選択される１つまたは複数の基によってさらに独立して置換されていてもよく；ならびに

R_{16}’は、水素および（C_1－C_6）アルキルからなる群から選択される。

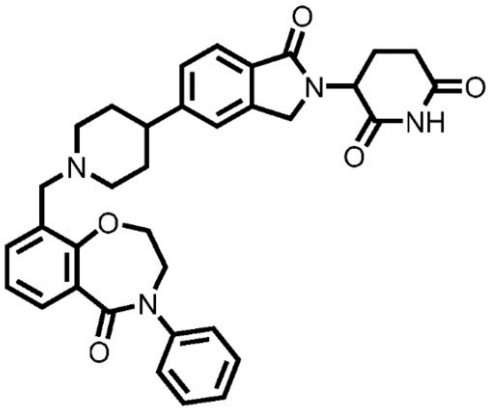
【００５０】

本発明の代表的化合物は、以下の構造を有するか：

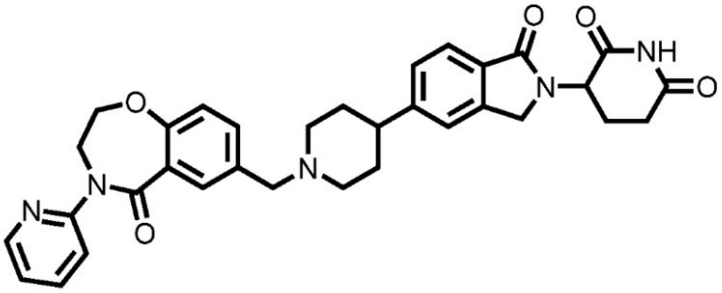
【化２３】



(1),

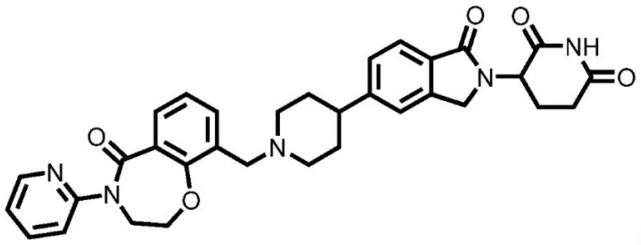


(2),

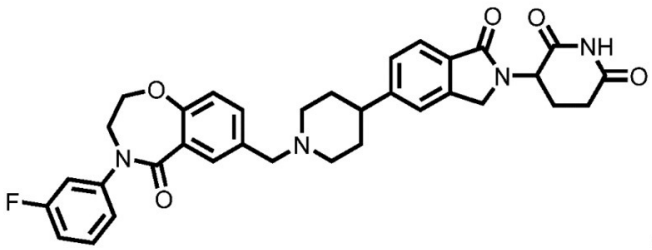


(3),

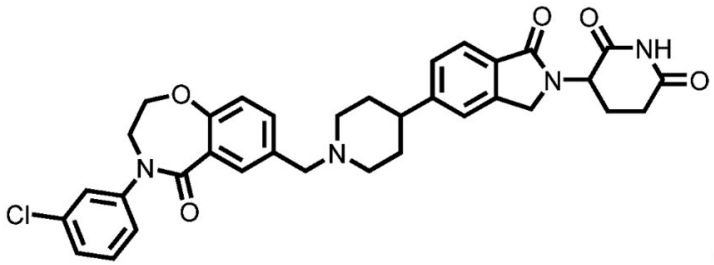
【化２４】



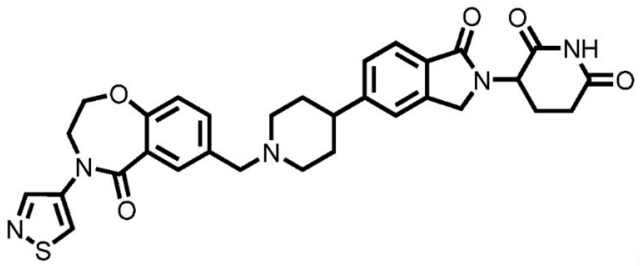
(4),



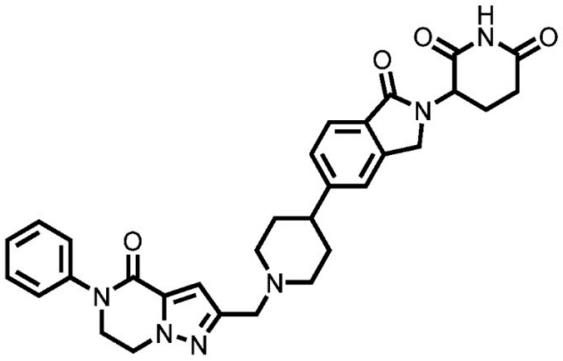
(5),



(6),

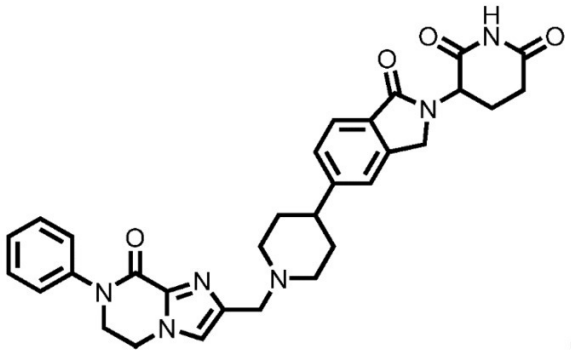


(7),

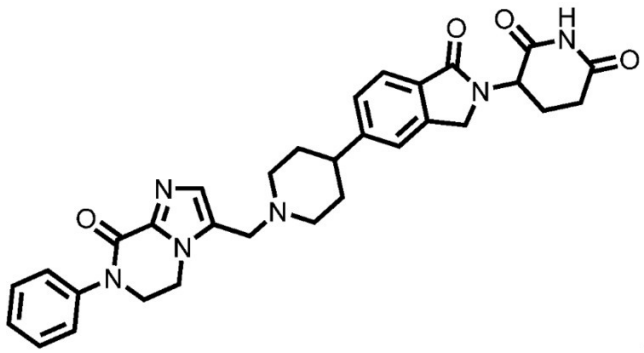


(8),

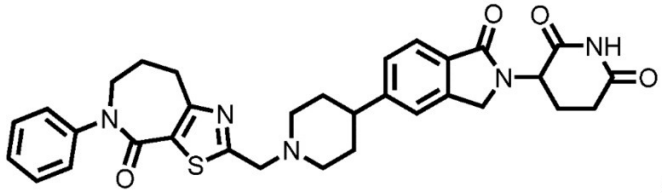
【化２５】



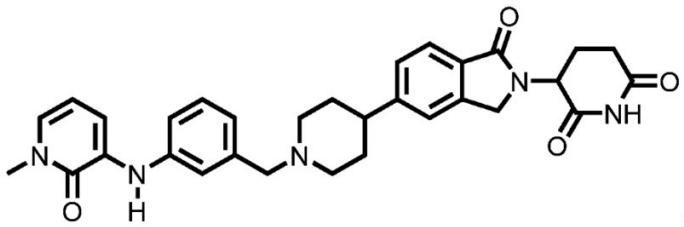
(9),



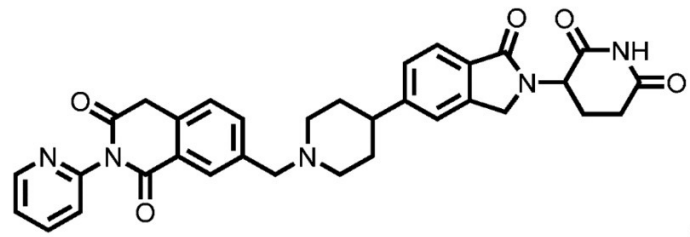
(10),



(11),

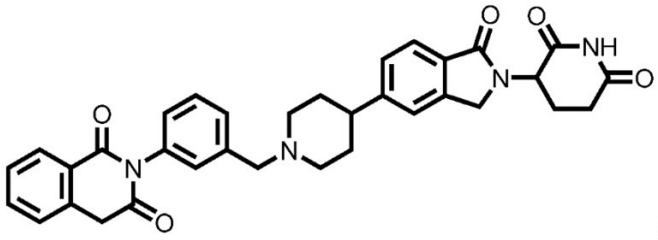


(12),

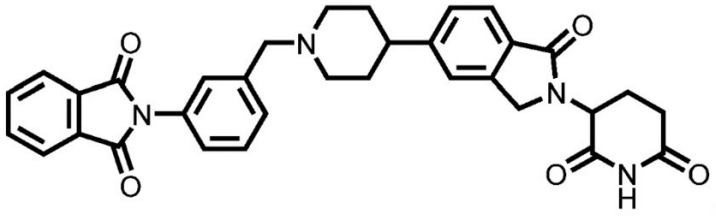


(13),

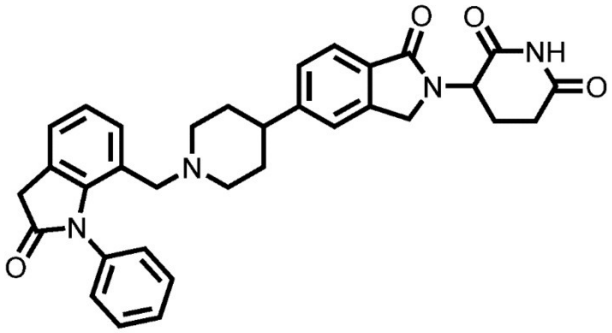
【化２６】



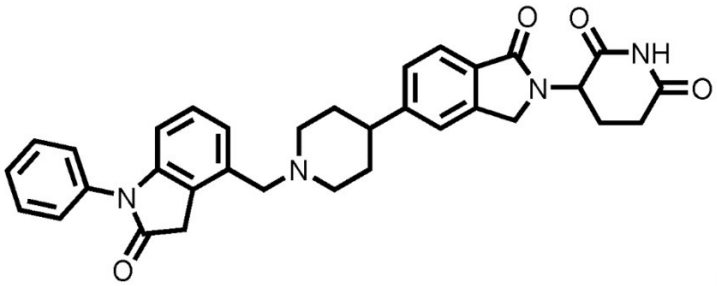
(14),



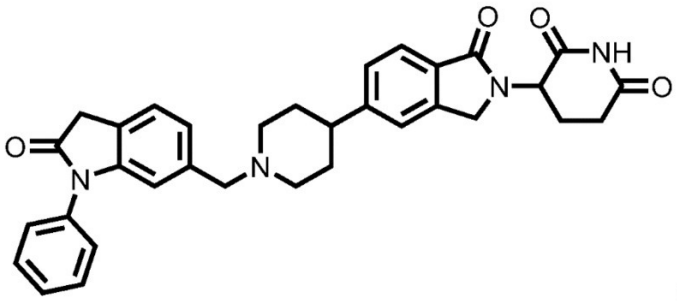
(15),



(16),

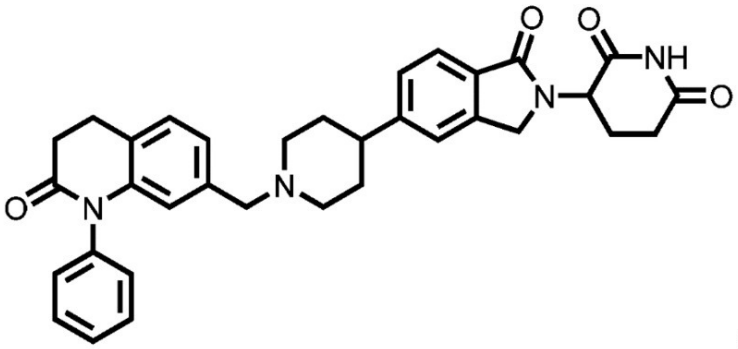


(17),

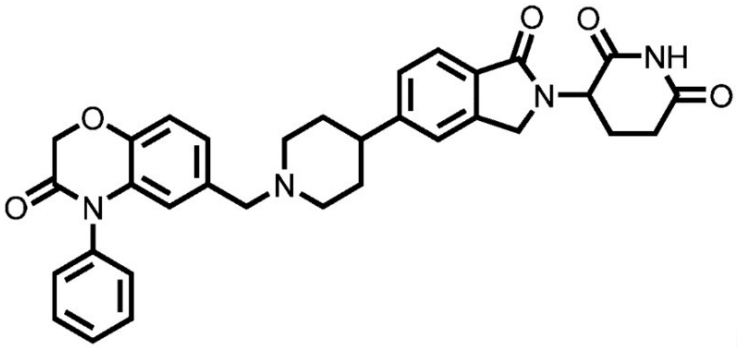


(18),

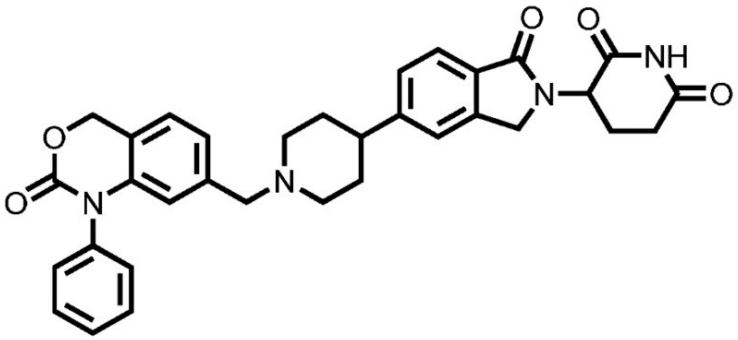
【化２７】



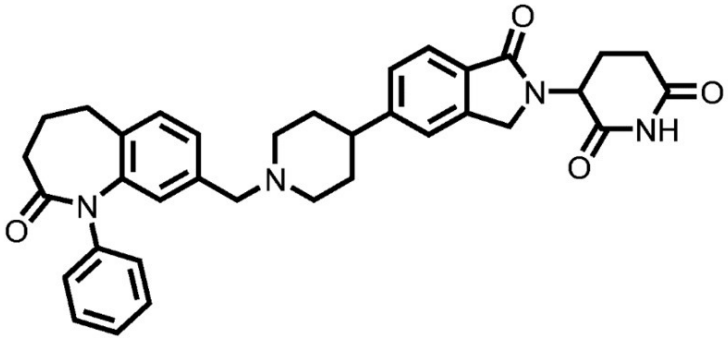
(19),



(20),

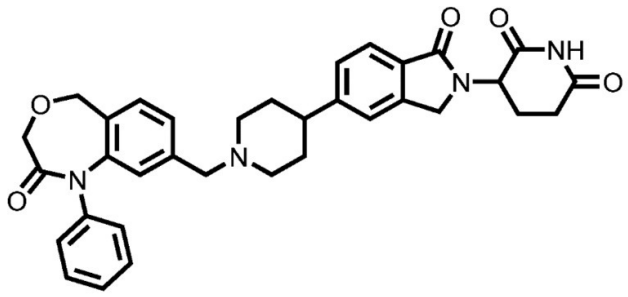


(21),

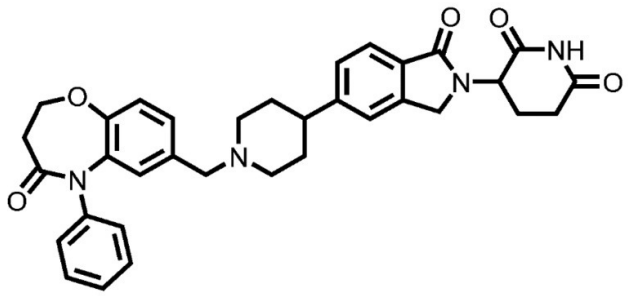


(22),

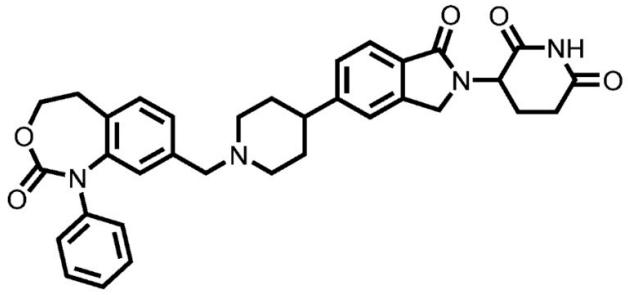
【化２８】



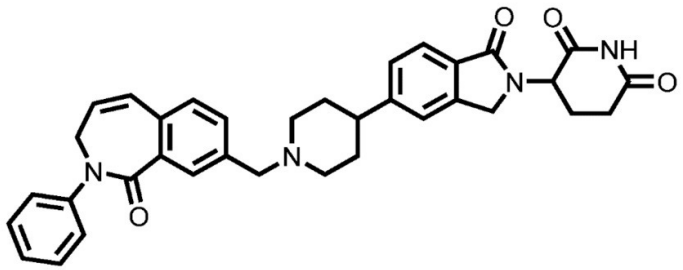
(23),



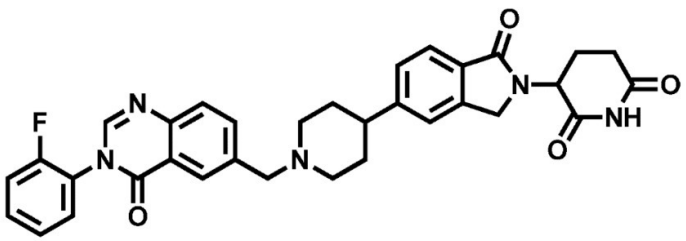
(24),



(25),

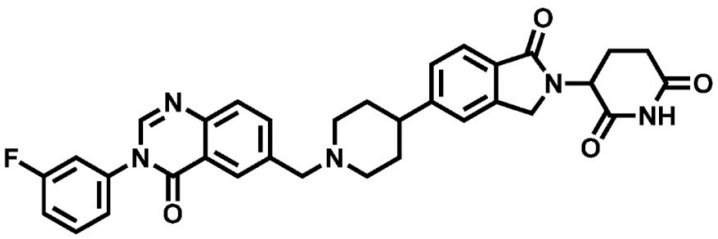


(26),

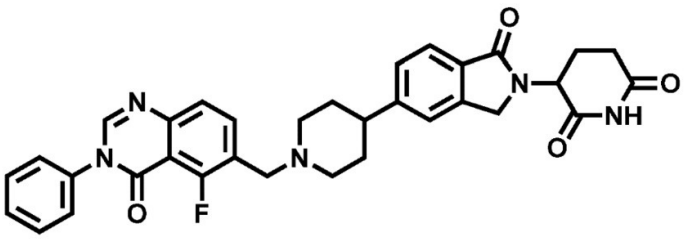


(27),

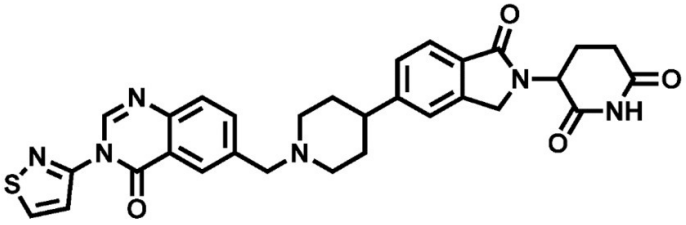
【化２９】



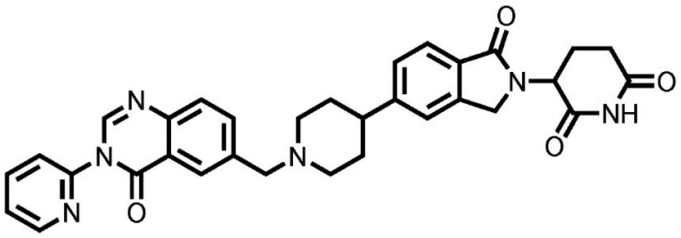
(28),



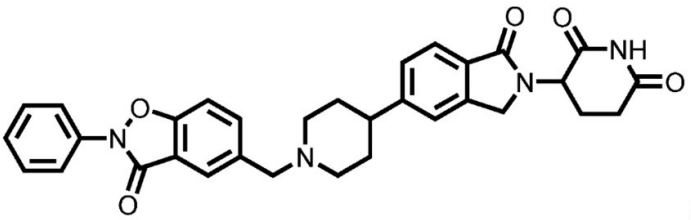
(29),



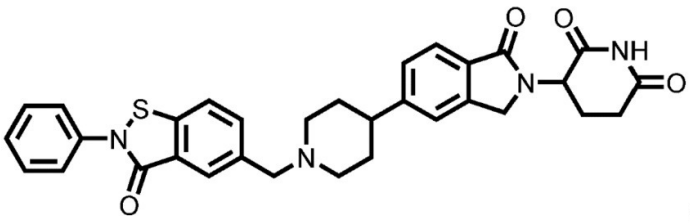
(30),



(31),

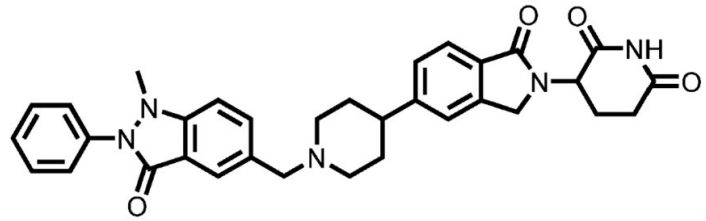


(32),

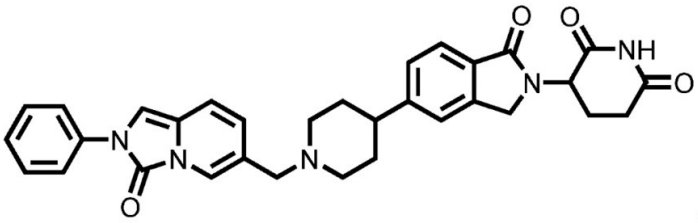


(33),

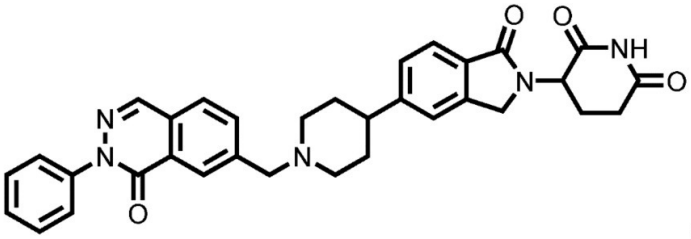
【化３０】



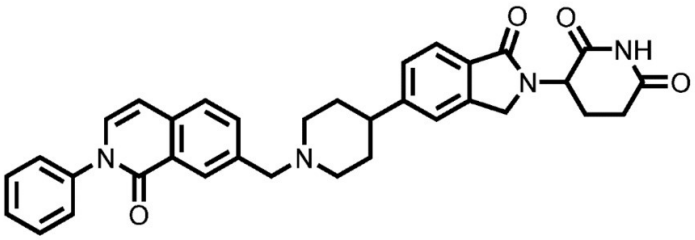
(34),



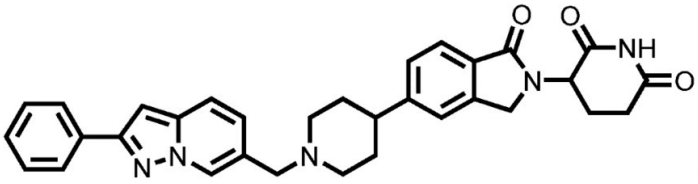
(35),



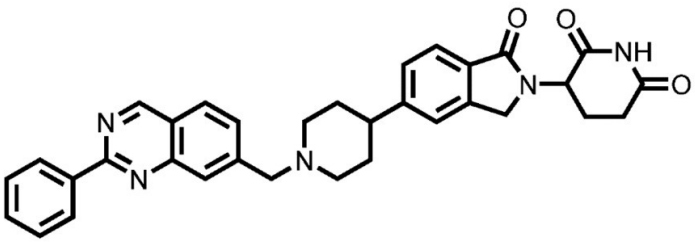
(36),



(37),

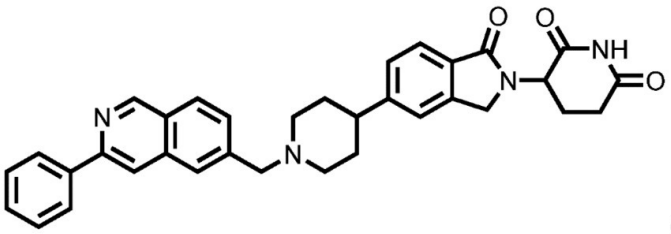


(38),

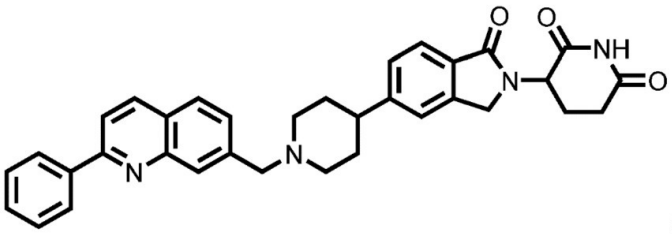


(39),

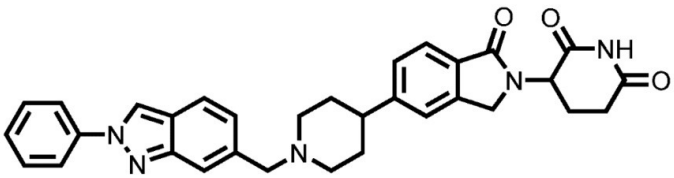
【化３１】



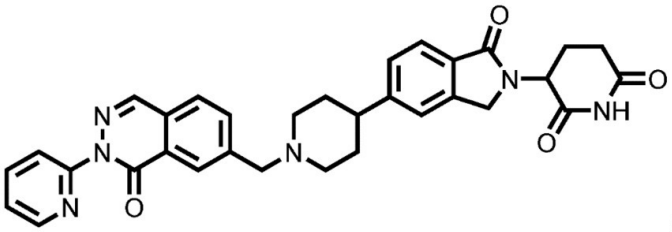
(40),



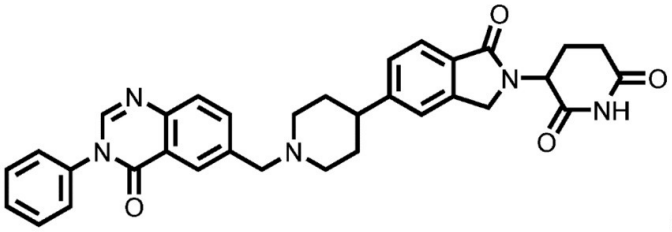
(41),



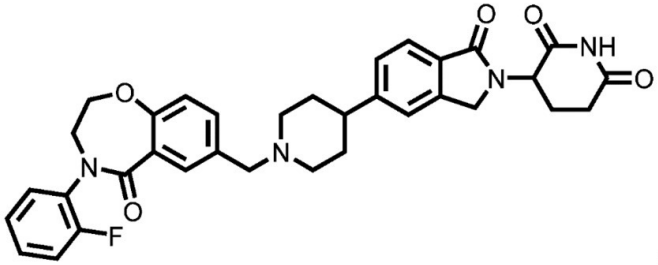
(42),



(43),

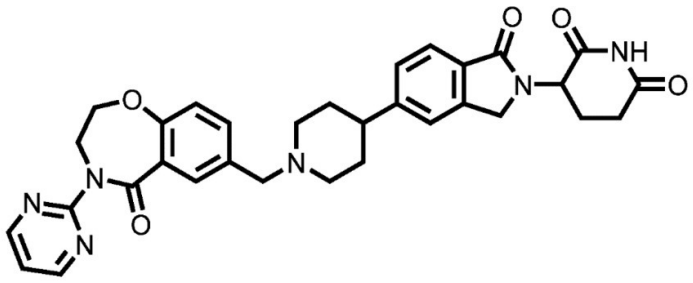


(44),

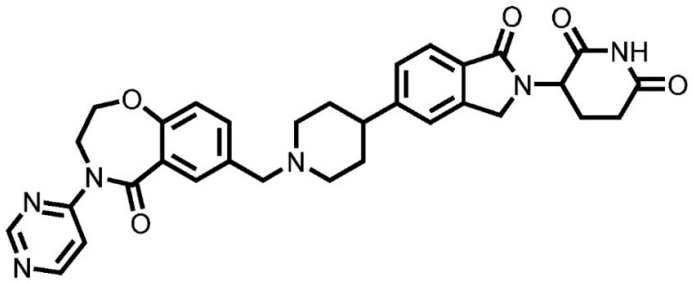


(45),

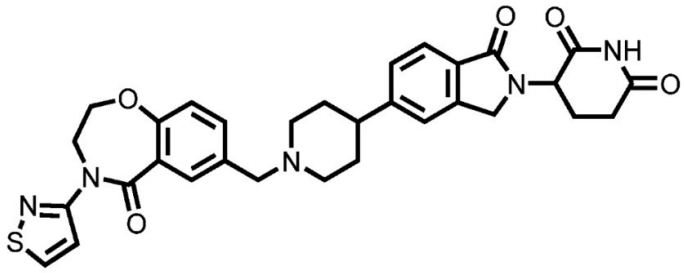
【化３２】



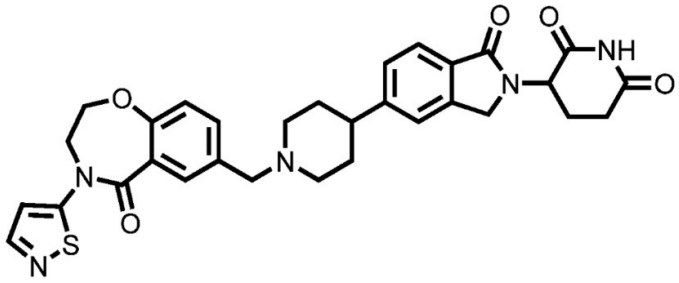
(46),



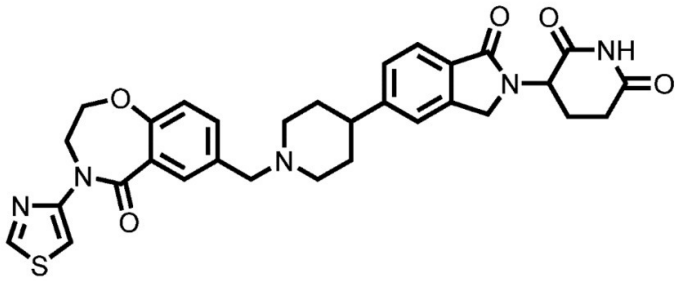
(47),



(48),

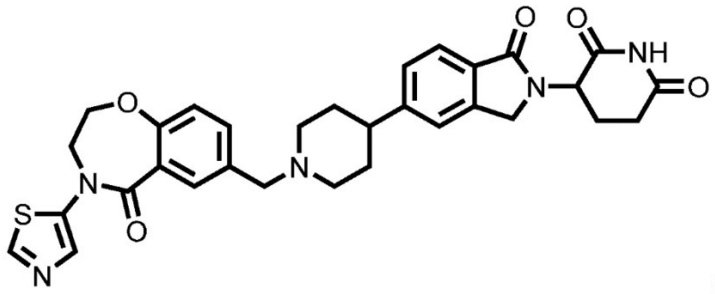


(49),

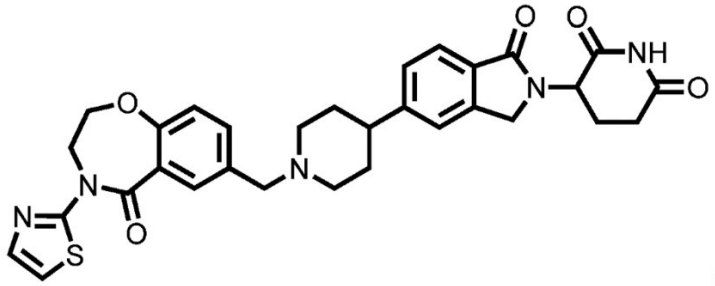


(50),

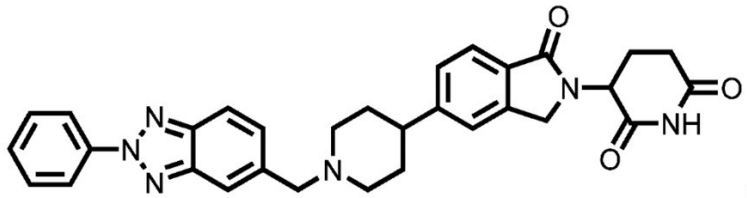
【化３３】



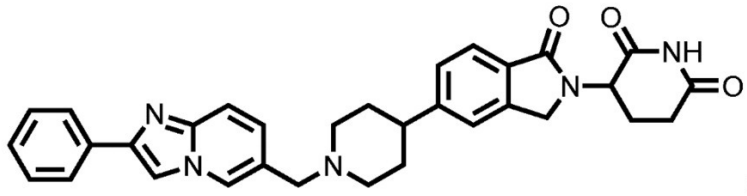
(51),



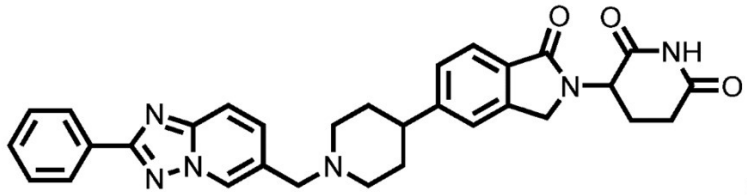
(52),



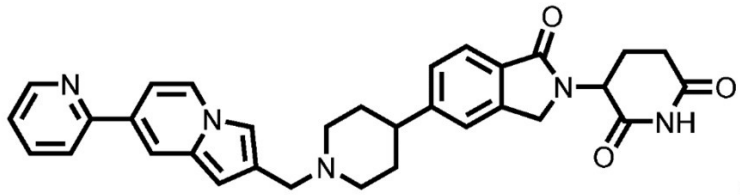
(53),



(54),

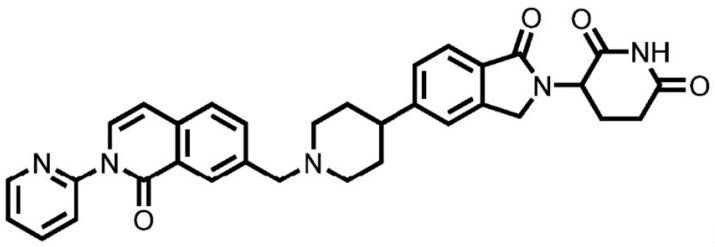


(55),

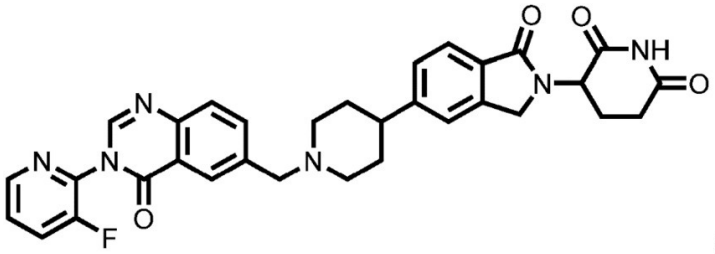


(56),

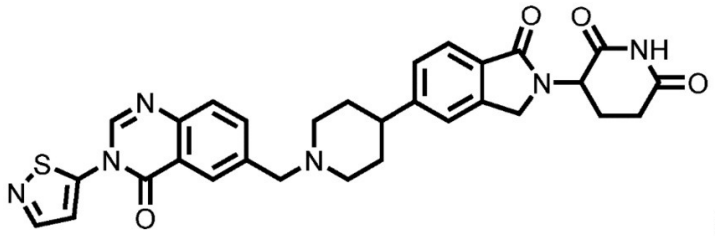
【化３４】



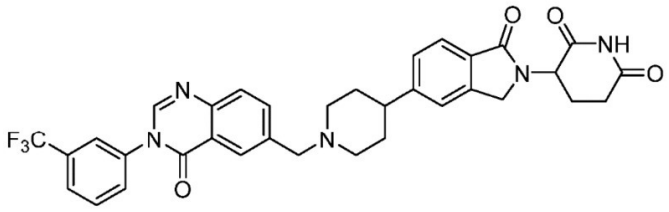
(57),



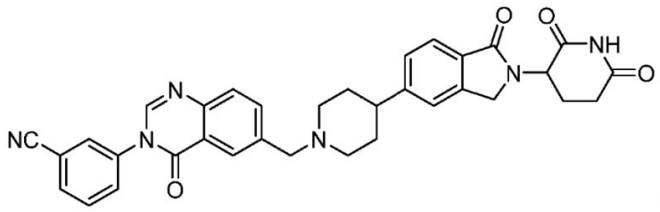
(58),



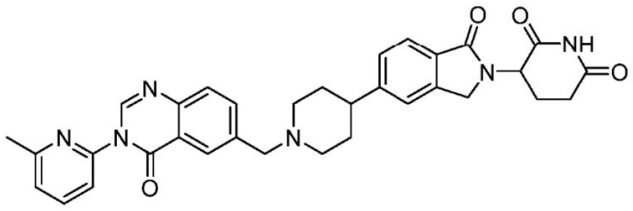
(59),



(60),

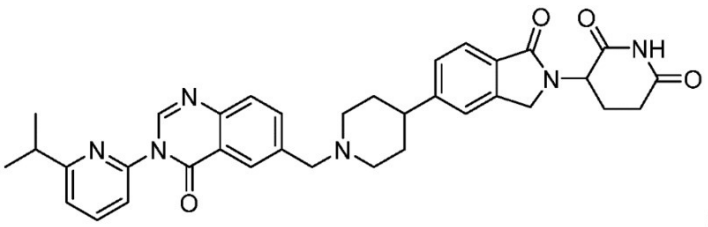


(61),

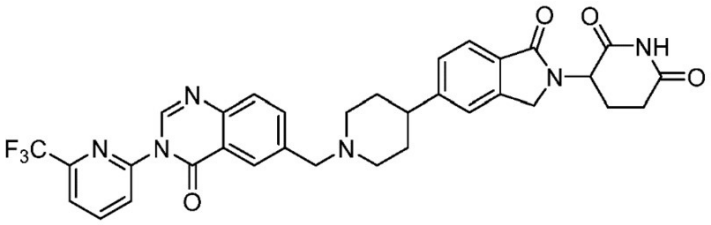


(62),

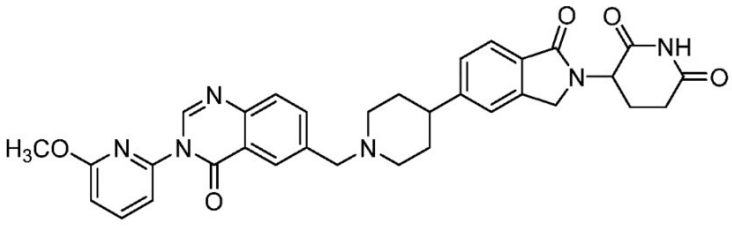
【化３５】



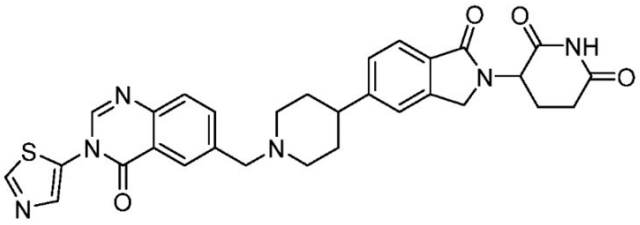
(63),



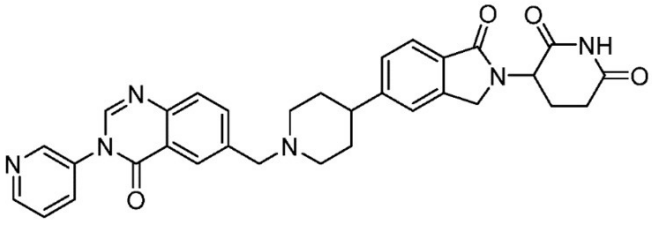
(64),



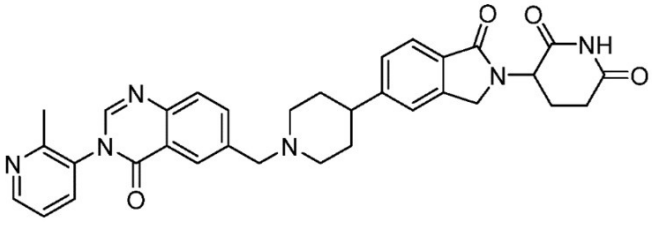
(65),



(66),

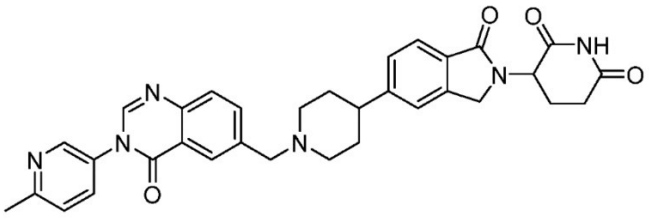


(67),

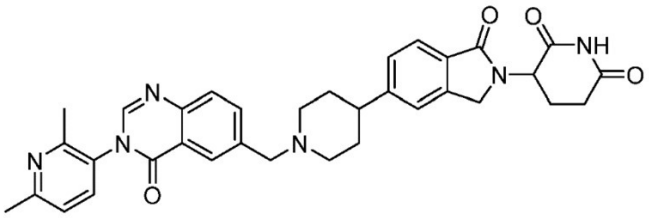


(68),

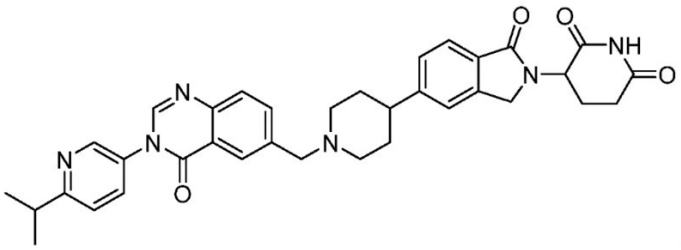
【化３６】



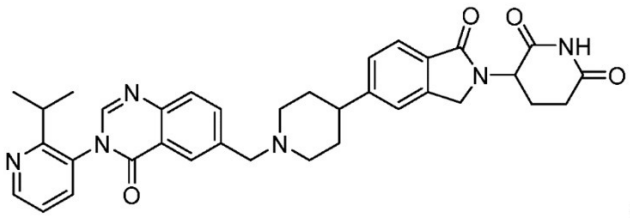
(69),



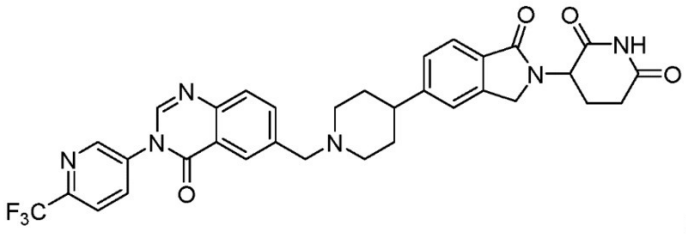
(70),



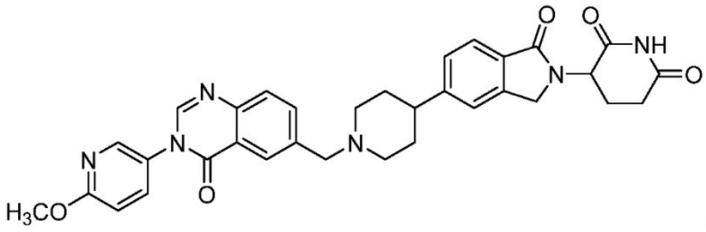
(71),



(72),

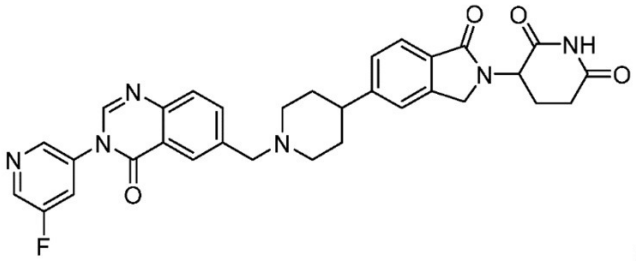


(73),

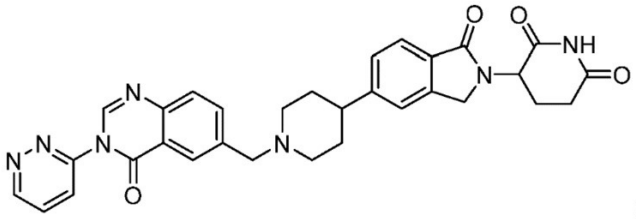


(74),

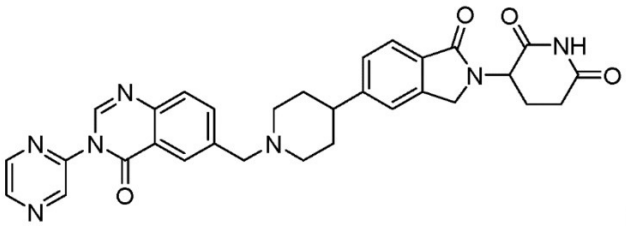
【化３７】



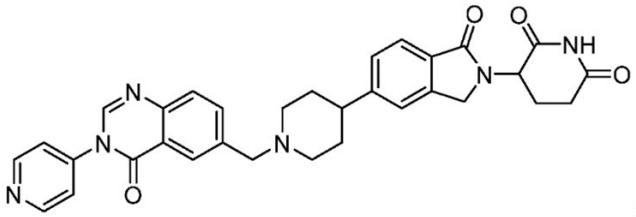
(75),



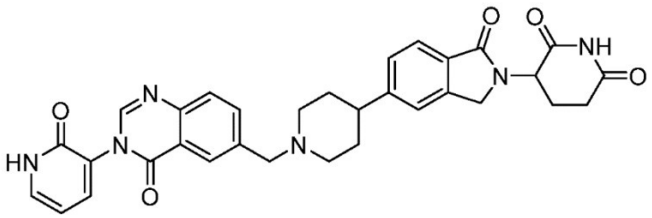
(76),



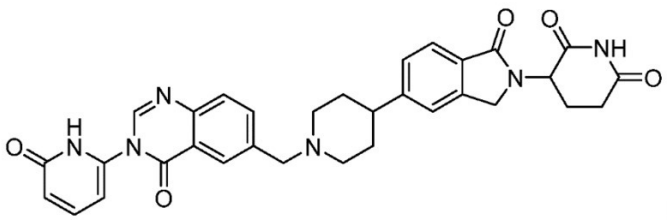
(77),



(78),

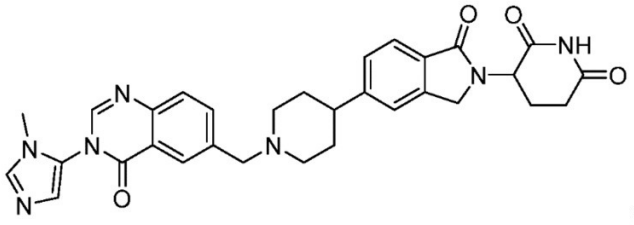


(79),

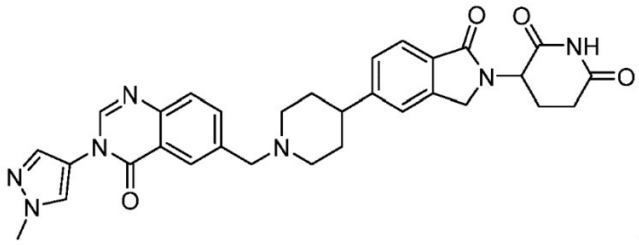


(80),

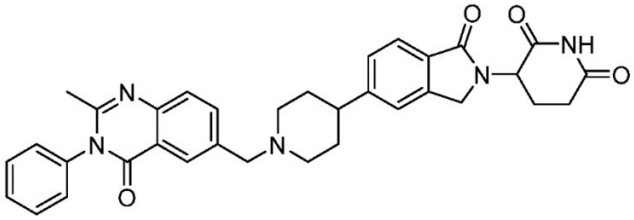
【化３８】



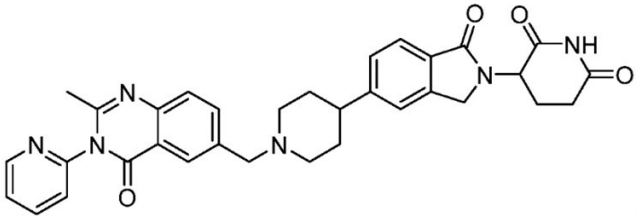
(81),



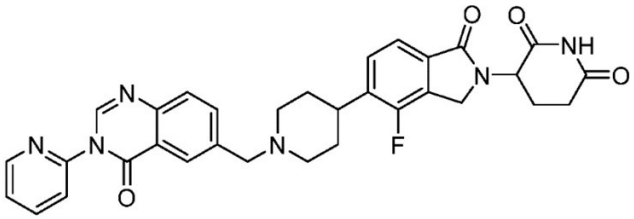
(82),



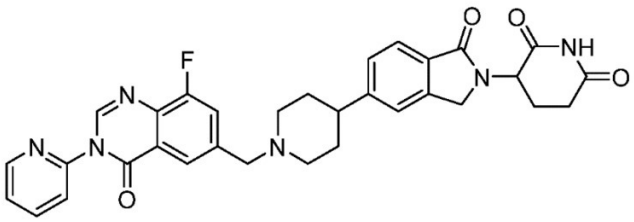
(83),



(84),

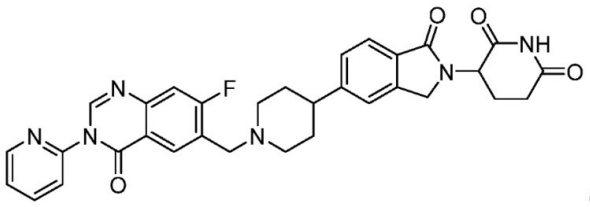


(85),

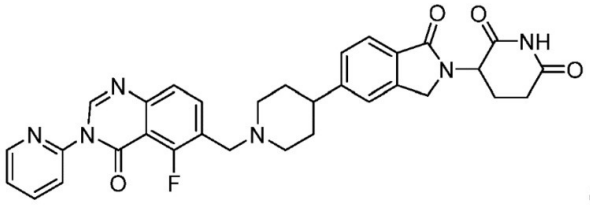


(86),

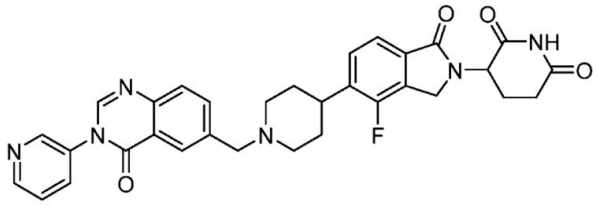
【化３９】



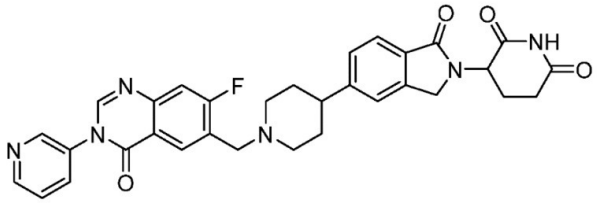
(87),



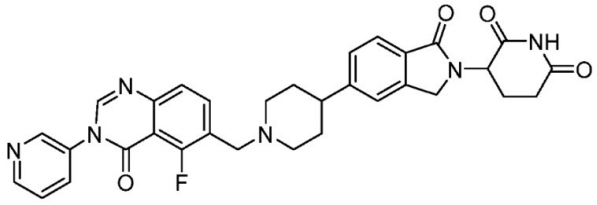
(88),



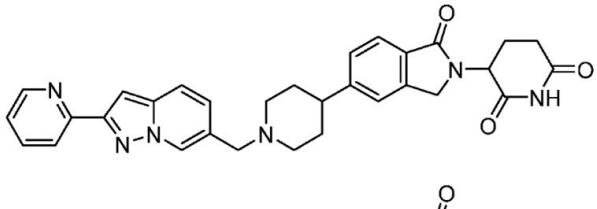
(89),



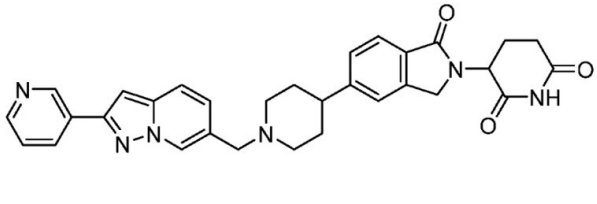
(90),



(91),

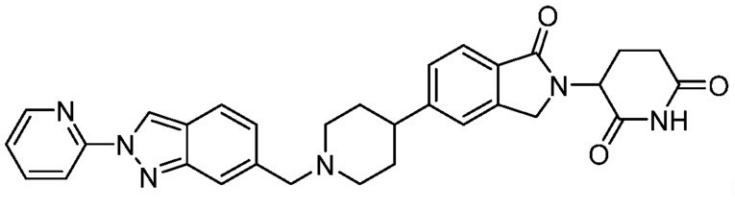


(92),

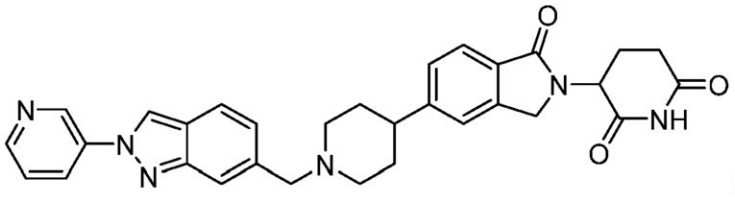


(93),

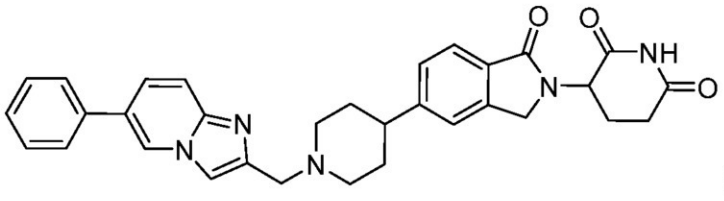
【化４０】



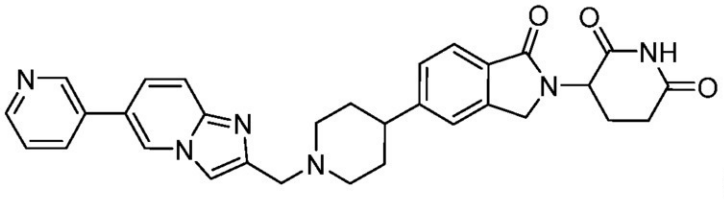
(94),



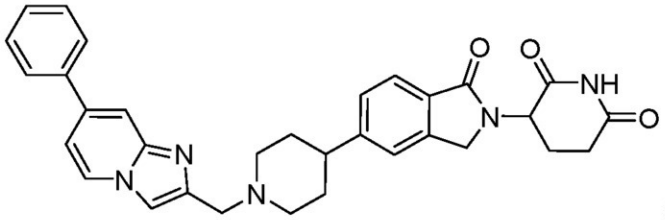
(95),



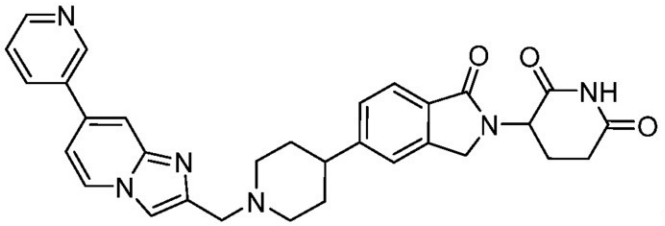
(96),



(97),



(98), または



(99)

またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体である。

【００５１】

化合物１～２６、３２～３４および４５～５２は、式Ｉに包含される。化合物２７～３１、３５～４４および５３～９９は、式ＩＩに包含される。

【００５２】

本発明の化合物（式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物）は、遊離酸もしくは遊離塩基、または薬学的に許容される塩の形態であり得る。本明細書で使用される場合、塩の文脈における「薬学的に許容される」という用語は、化合物の生物学的活性または特性を無効にせず、比較的非毒性である、すなわち、塩形態の化合物が、望ましくない生物学的効果（めまいまたは胃の不調など）を引き起こすことなく、またはそれが含まれる組成物の他の成分のいずれとも有害な様式で相互作用することなく対象に投与され得る化合物の塩を指す

。「薬学的に許容され得る塩」という用語は、本発明の化合物と適切な酸または塩基との反応によって得られる生成物を指す。本発明の化合物の薬学的に許容される塩の例としては、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、Ｃａ、Ｍｇ、Ｆｅ、Ｃｕ、Ａｌ、ＺｎおよびＭｎ塩などの適切な無機塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、無機酸で形成されたアミノ基の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩（ｇｅｎｔｉｓｉｎａｔｅ）、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、４－メチルベンゼンスルホン酸塩またはｐ－トルエンスルホン酸塩などである。本発明の特定の化合物は、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミンまたはメトホルミンなどの様々な有機塩基と薬学的に許容される塩を形成することができる。適切な塩基塩としては、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムまたは亜鉛の塩が挙げられる。

【００５３】

本発明の化合物は、少なくとも１つのキラル中心を有してもよく、したがって、立体異性体の形態であってもよく、本明細書で使用される場合、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の化合物のすべての異性体を包含する。立体異性体という用語は、鏡像異性体（化合物の（Ｒ－）または（Ｓ－）配置を含むエナンチオマー）、化合物の鏡像異性体の混合物（エナンチオマーの物理的混合物、およびラセミ体またはラセミ混合物）、化合物の幾何（シス／トランスまたはＥ／Ｚ、Ｒ／Ｓ）異性体、および互いに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（ジアステレオ異性体）を含む。化合物のキラル中心は、インビボでエピマー化を受け得る；したがって、これらの化合物について、その（Ｒ－）形態の化合物の投与は、その（Ｓ－）形態の化合物の投与と同等であると考えられる。したがって、本発明の化合物は、個々の異性体の形態で、他の異性体を実質的に含まないか、または様々な異性体の混合物、例えば立体異性体のラセミ混合物の形態で製造および使用され得る。

【００５４】

いくつかの実施形態では、化合物は、同位体の天然存在量を超える量で、すなわち濃縮された量で、原子の少なくとも１つの所望の同位体置換を有する同位体誘導体である。一実施形態では、化合物は、重水素または複数の重水素原子を含む。重水素、すなわち^{2}Ｈなどのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらし得、したがって、いくつかの状況において有利であり得る。

【００５５】

本発明の化合物はまた、Ｎ－オキシド、結晶形態（多形としても公知）、同じタイプの活性を有する化合物の活性代謝産物、プロドラッグ、互変異性体、および非溶媒和形態ならびに化合物の水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和（例えば、水和）形態の形態であり得る。

【００５６】

本発明の化合物は、異なる条件下での結晶化によって調製されてもよく、化合物の多形の１つまたは組み合わせとして存在してもよい。例えば、異なる多形は、再結晶化のために異なる溶媒または異なる溶媒混合物を使用して、異なる温度で結晶化を行うことによって、または結晶化中の非常に速い冷却から非常に遅い冷却に及ぶ様々な冷却モードを使用することによって、同定および／または調製され得る。多形はまた、化合物を加熱または溶融し、続いて徐々にまたは急速に冷却することによって得ることができる。多形の存在は、固体プローブＮＭＲ分光法、ＩＲ分光法、示差走査熱量測定、粉末Ｘ線回折図および／または他の公知の技術によって決定することができる。

【００５７】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本発明の化合物の共結晶を含む。本明細書で使用される「共結晶」という用語は、本発明の化合物と共結晶形成剤とを含む化学量論的多成分系を指し、本発明の化合物と共結晶形成剤とは非共有結合相互作用によって接続されている。本明細書で使用される「共結晶形成剤」という用語は、本発明の化合物と分子間相互作用を形成し、それと共結晶化することができる化合物を指す。共結晶形成剤の代表例としては、安息香酸、コハク酸、フマル酸、グルタル酸、トランス－桂皮酸、２，５－ジヒドロキシ安息香酸、グリコール酸、トランス－２－ヘキサン酸、２－ヒドロキシカプロン酸、乳酸、ソルビン酸、酒石酸、フェルラ酸、スベリン酸、ピコリン酸、サリチル酸、マレイン酸、サッカリン、４，４’－ビピリジン－ｐ－アミノサリチル酸、ニコチンアミド、尿素、イソニコチンアミド、メチル－４－ヒドロキシ安息香酸、アジピン酸、テレフタル酸、レゾルシノール、ピロガロール、フロログルシノール、ヒドロキシキノール、イソニアジド、テオフィリン、アデニン、テオブロミン、フェナセチン、フェナゾン、エトフィリン、およびフェノバルビタールが挙げられる。

【００５８】

合成方法

別の態様では、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体を製造する方法に関する。概して、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体は、化学的に関連する化合物の調製に適用可能であることが公知である任意の工程によって調製され得る。本発明の化合物は、様々な実施例に記載され、本発明の化合物を調製することができる非限定的な方法を例示する合成スキームに関連してよりよく理解されると思われる。

【００５９】

医薬組成物

本発明の別の態様は、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物に関する。当技術分野において公知の「薬学的に許容される担体」という用語は、本発明の化合物を哺乳動物に投与するのに適した薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクルを指す。適切な担体としては、例えば、液体（水性および非水性の両方、ならびにそれらの組み合わせ）、固体、封入材料、ガス、およびそれらの組み合わせ（例えば、半固体）、ならびに、１つの器官または身体の一部から別の器官または身体の一部に化合物を運搬または輸送するように機能するガスを挙げることができる。担体は、対象また患者に対して生理的に不活性であり、製剤の他の成分と適合性があり、対象または患者に有害ではないという意味で「許容される」。製剤のタイプに応じて、組成物はまた、１種類またはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含み得る。

【００６０】

概して、本発明の化合物およびその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体または互変異性体は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、カプセル化、封入および圧縮工程（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（２０ｔｈ ｅｄ．），ｅｄ．Ａ．Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ＆Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０００ ａｎｄ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，ｅｄｓ．Ｊ．Ｓｗａｒｂｒｉｃｋ ａｎｄ Ｊ．Ｃ．Ｂｏｙｌａｎ，１９８８－１９９９，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照されたい）などの従来の薬学的慣行に従って所与のタイプの組成物に製剤化され得る。製剤のタイプは、経腸（例えば、経口、頬側、舌下および直腸）、非経口（例えば、皮下（ｓ．ｃ．）、静脈内（ｉ．ｖ．）、筋肉内（ｉ．ｍ．））、および胸骨内注射または注入技術、眼内、動脈内、髄内、髄腔内、脳室内、経皮、真皮間、膣内、腹腔内、粘膜、鼻、気管内注入、気管支注入、および吸入）および局所（例えば、経皮）を含み得る投与様式に依存する。一般に、最も適切な投与経路は、例えば、薬剤の性質（例えば、胃腸管の

環境におけるその安定性）および／または対象の状態（例えば、対象が経口投与に耐え得るかどうか）を含む様々な因子に依存する。例えば、非経口（例えば、静脈内）投与はまた、化合物が単回用量処置および／または急性状態の場合など、比較的迅速に投与され得るという点で有利であり得る。

【００６１】

いくつかの実施形態では、化合物は、経口投与または静脈内投与（例えば、全身静脈内注射）のために製剤化される。

【００６２】

したがって、本発明の化合物は、固体組成物（例えば、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤）、液体組成物（例えば、前記化合物を溶解させた溶液、前記化合物の固体粒子を分散させた懸濁液、エマルジョン、およびリポソーム、ミセルまたはナノ粒子を含む溶液、シロップおよびエリキシル剤）；半固体組成物（例えば、ゲル、懸濁液およびクリーム）；ならびにガス（例えば、エアロゾル組成物用の噴射剤）に製剤化され得る。化合物はまた、急速放出、中間放出または持続放出のために製剤化され得る。

【００６３】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの担体および追加の担体または賦形剤、例えば、ａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、ｂ）例えばメチルセルロース、微結晶セルロース、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、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保水剤、ｄ）架橋ポリマー（例えば、架橋ポリビニルピロリドン（クロスポビドン）、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロースナトリウム）、デンプングリコール酸ナトリウム、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶液遅延剤、ｆ）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、ｈ）カオリンおよびベントナイトクレーなどの吸収剤、ならびにｉ）例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用することもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。それらは、不透明化剤をさらに含んでもよい。

【００６４】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、硬質または軟質ゼラチンカプセルに製剤化され得る。使用され得る代表的な賦形剤としては、アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、フマル酸ステアリルナトリウム、無水ラクトース、微結晶セルロースおよびクロスカルメロースナトリウムが挙げられる。ゼラチンシェルは、ゼラチン、二酸化チタン、酸化鉄および着色剤を含み得る。

【００６５】

経口投与のための液体剤形には、溶液、懸濁液、エマルジョン、マイクロエマルジョン、シロップおよびエリキシル剤が含まれる。化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される（化合物の溶解度に応じて）水性または非水性担体、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコー

ル、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有し得る。経口組成物はまた、賦形剤、例えば湿潤剤、懸濁化剤、着色剤、甘味剤、香味剤および芳香剤を含み得る。

【００６６】

非経口投与のための注射用調製物は、滅菌水溶液または油性懸濁液を含み得る。それらは、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して標準的な技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液であってもよい。使用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、Ｕ．Ｓ．Ｐ．および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターによる濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。化合物の効果は、その吸収を遅らせることによって持続させることができ、これは、水溶性が低い液体懸濁液または結晶性もしくは非晶質材料の使用によって達成され得る。非経口投与製剤からの化合物の持続吸収はまた、化合物を油性ビヒクルに懸濁することによって達成され得る。

【００６７】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、全身的ではなく局所的に、例えば、複合物（ｃｏｎｊｕｇａｔｅ）を器官に直接注射することによって、しばしばデポー調製物または徐放製剤で投与され得る。特定の実施形態では、長時間作用性製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）によって、または筋肉内注射によって投与される。注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えばポリラクチド－ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物の放出速度は、化合物対ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質を変えることによって制御することができる。デポー注射用製剤はまた、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を封入することによって調製される。さらに、他の実施形態では、化合物は、標的薬物送達系、例えば、器官特異的抗体でコーティングされたリポソームで送達される。そのような実施形態では、リポソームは、器官を標的とし、器官によって選択的に取り込まれる。

【００６８】

組成物は、頬側または舌下投与用に製剤化されてもよく、その例としては、錠剤、ロゼンジおよびゲルが挙げられる。

【００６９】

本発明の化合物は、吸入による投与のために製剤化することができる。吸入による投与に適した様々な形態には、エアロゾル、ミストまたは粉末が含まれる。医薬組成物は、適切な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガス）を使用して、加圧パックまたはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達され得る。いくつかの実施形態では、加圧エアロゾルの投与単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって決定することができる。いくつかの実施形態では、例えば吸入器または吹送器で使用するためのゼラチンを含むカプセルおよびカートリッジは、化合物と適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンとの粉末混合物を含有して製剤化され得る。

【００７０】

本発明の化合物は、本明細書で使用される場合、本発明による製剤の表皮への皮内投与を指す局所投与のために製剤化されることができる。これらのタイプの組成物は、典型的

には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、溶液およびスプレーの形態である。

【００７１】

局所適用のために化合物を製剤化するのに有用な担体の代表例としては、溶媒（例えば、アルコール、ポリアルコール、水）、クリーム、ローション、軟膏、油、絆創膏、リポソーム、粉末、エマルジョン、マイクロエマルジョン、および緩衝溶液（例えば、低張食塩水または緩衝食塩水）が挙げられる。例えば、クリームは、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、パルミトオレイン酸、セチルまたはオレイルアルコールなどの飽和または不飽和脂肪酸を使用して製剤化することができる。クリームはまた、ポリオキシ－４０－ステアレートなどの非イオン性界面活性剤を含有してもよい。

【００７２】

いくつかの実施形態では、局所製剤は賦形剤も含み得、その例は浸透促進剤である。これらの薬剤は、薬理学的に活性な化合物を角質層を通して表皮または真皮に、好ましくは全身吸収をほとんどまたは全く伴わずに輸送することができる。多種多様な化合物が、皮膚を通じた薬物の浸透速度の向上におけるそれらの有効性に関して評価されている。例えば、Ｐｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒｓ，Ｍａｉｂａｃｈ Ｈ．Ｉ．ａｎｄ Ｓｍｉｔｈ Ｈ．Ｅ．（ｅｄｓ．），ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．，Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，Ｆｌａ．（１９９５）（これは様々な皮膚を浸透促進剤の使用および試験を概説している）、およびＢｕｙｕｋｔｉｍｋｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｍｅａｎｓ ｏｆ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ Ｄｒｕｇ Ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ ｉｎ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ ａｎｄ Ｔｏｐｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｇｏｓｈ Ｔ．Ｋ．，Ｐｆｉｓｔｅｒ Ｗ．Ｒ．，Ｙｕｍ Ｓ．Ｉ．（Ｅｄｓ．），Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ Ｉｎｃ．，Ｂｕｆｆａｌｏ Ｇｒｏｖｅ，Ｉｌｌ．（１９９７）を参照されたい。浸透促進剤の代表例としては、トリグリセリド（例えば、大豆油）、アロエ組成物（例えば、アロエベラゲル）、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクトリフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール４００、プロピレングリコール、Ｎ－デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、グリセロールモノオレエートおよびプロピレングリコールモノオレエート）およびＮ－メチルピロリドンが挙げられる。

【００７３】

局所製剤および他のタイプの製剤（それらが適合性である限り）に含まれ得るさらに他の賦形剤の代表例としては、防腐剤、酸化防止剤、保湿剤、皮膚軟化剤、緩衝剤、可溶化剤、皮膚保護剤および界面活性剤が挙げられる。適切な防腐剤としては、アルコール、第四級アミン、有機酸、パラベンおよびフェノールが挙げられる。適切な酸化防止剤としては、アスコルビン酸およびそのエステル、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、ならびにＥＤＴＡおよびクエン酸のようなキレート剤が挙げられる。適切な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、およびプロピレングリコールが挙げられる。適切な緩衝剤としては、クエン酸緩衝液、塩酸緩衝液および乳酸緩衝液が挙げられる。適切な可溶化剤としては、第四級アンモニウムクロリド、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチンおよびポリソルベートが挙げられる。適切な皮膚保護剤としては、ビタミンＥ油、アラントイン、ジメチコン、グリセリン、ワセリン、および酸化亜鉛が挙げられる。

【００７４】

経皮製剤は、典型的には、経皮送達装置および経皮送達パッチを使用し、化合物は、親油性エマルションまたは緩衝水溶液中に製剤化され、ポリマーまたは接着剤中に溶解および／または分散される。パッチは、医薬品の連続的な、拍動性の、またはオンデマンドの送達のために構築され得る。化合物の経皮送達は、イオン導入パッチによって達成され得る。経皮パッチは、速度制御膜を使用することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル内に捕捉することによって吸収速度が遅くなる、化合物の制御送達を

提供し得る。吸収促進剤を使用して吸収を増加させることができ、その例には、皮膚を通過するのを助ける吸収性の薬学的に許容される溶媒が含まれる。

【００７５】

眼科用製剤には点眼剤が含まれる。

【００７６】

直腸投与のための製剤には、浣腸、直腸ゲル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、および停留浣腸が含まれ、これらは、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤、ならびにポリビニルピロリドン、ＰＥＧなどの合成ポリマーを含有し得る。直腸または膣投与用の組成物はまた、化合物を適切な非刺激性担体および賦形剤、例えばカカオバター、脂肪酸グリセリドの混合物、ポリエチレングリコール、坐剤ワックス、およびそれらの組み合わせと混合することによって調製することができる坐剤として製剤化することができ、これらはすべて周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または膣腔で融解し、化合物を放出する。

【００７７】

投与量

本明細書中で使用される場合、「治療有効量」という用語は、ＩＫＺＦ２（Ｈｅｌｉｏｓ）が関与する疾患または障害に罹患している患者において所望の治療応答を生じさせるのに有効であり、かつ、ＩＫＺＦ２分解から利益を得ると思われる、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体の量を指す。したがって、「治療有効量」という用語は、投与されると、治療される疾患もしくは障害の正の修飾を誘導するか、または疾患もしくは障害の発症もしくは進行を予防するか、もしくは対象において治療されている疾患もしくは障害の1種類またはそれ以上の症状をある程度緩和するのに十分であるか、または単に疾患細胞を死滅させるかもしくはその増殖を阻害するか、または疾患細胞におけるＩＫＺＦ２の量を減少させる、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体の量を含む。

【００７８】

化合物の総１日投与量およびその使用量は、標準的な医療慣行に従って、例えば主治医が健全な医学的判断を用いて決定することができる。任意の特定の対象に対する具体的な治療有効用量は、以下を含む様々な因子に依存する：治療される疾患または障害およびその重症度（例えば、その現在の状態）；使用される化合物の活性；使用される特定の組成；対象の年齢、体重、全般的な健康状態、性別および食事；使用される化合物の投与時間、投与経路および排泄速度；治療期間；使用される特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物；および医学分野で周知の同様の要因（例えば、Ｈａｒｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｐｒｅｓｓ，１５５－１７３，２００１を参照されたい）。

【００７９】

本発明の化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得る。いくつかの実施形態では、総１日投与量（例えば、成人の場合）は、約０．００１～約１６００ｍｇ、０．０１～約１０００ｍｇ、０．０１～約５００ｍｇ、約０．０１～約１００ｍｇ、約０．５～約１００ｍｇ、１日当たり１～約１００～４００ｍｇ、１日当たり約１～約５０ｍｇ、１日当たり約５～約４０ｍｇ、さらに他の実施形態では、１日当たり約１０～約３０ｍｇの範囲であり得る。個々の投与量は、１日当たりの化合物の投与回数に応じて所望の投与量を含むように製剤化され得る。例として、カプセルは、約１～約２００ｍｇの化合物（例えば、１、２、２．５、３、４、５、１０、１５、２０、２５、５０、１００、１５０および２００ｍｇ）で製剤化され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、約０．０１ｍｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲の用量で投与され得る。いくつかの実施形態では、１日当たり１回または複数回の投薬で、１日当たり０．１～１００、例えば１～３０ｍｇ

／ｋｇの用量が有効であり得る。例として、経口投与に適した用量は、１日当たり１～３０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲であり得、静脈内投与に適した用量は、１日当たり１～１０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲であり得る。

【００８０】

使用方法

いくつかの態様では、本発明は、ＩＫＺＦ２が関与する疾患または障害を治療する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）および／または（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体を、それを必要とする対象に投与することを伴う方法に関する。

【００８１】

概して、本発明の化合物による治療に適し得る疾患または障害は、ＩＫＺＦ２活性または非病的状態と比較して機能的に異常なＩＫＺＦ２活性を伴う。「疾患」は、一般に、対象が恒常性を維持することができず、疾患が改善されない場合、対象の健康が悪化し続ける対象の健康状態と見なされる。対照的に、対象における「障害」は、対象が恒常性を維持することができるが、対象の健康状態が障害の非存在下であるよりも好ましくない健康状態である。未治療のままでも、障害は必ずしも対象の健康状態のさらなる低下を引き起こさない。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）および（ＩＩ）の化合物は、細胞増殖性の疾患および障害（例えば、がんまたは良性新生物）の治療に有用であり得る。本明細書で使用される場合、「細胞増殖性の疾患または障害」という用語は、非がん性状態、例えば新生物、前がん性状態、良性腫瘍、およびがんを含む、調節解除されたまたは異常な細胞増殖、またはその両方を特徴とする状態を指す。

【００８２】

本明細書で使用される「対象」（または「患者」）という用語は、示された疾患または障害に罹患しやすい、または罹患している動物界のすべてのメンバーを含む。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物、例えばヒトまたは非ヒト哺乳動物である。この方法は、イヌやネコなどの愛玩動物、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜、およびその他の家畜や野生動物にも適用可能である。本発明による治療を「必要としている」対象は、特定の疾患または障害に「罹患しているかまたは罹患している疑いがある」と思われ、そうでなければ、医療専門家が対象が疾患または障害に罹患していると診断または疑い得るように、十分な数の危険因子または十分な数の徴候もしくは症状またはその組み合わせを積極的に診断されているか、または提示し得る。特定の疾患または障害に罹患している、または罹患している疑いがある対象は、必ずしも２つの別個の群ではない。

【００８３】

本発明の化合物による治療に適し得る例示的なタイプの非がん性（例えば、細胞増殖性）疾患または障害には、炎症性疾患および状態、自己免疫疾患、神経変性疾患、心臓疾患、ウイルス性疾患、慢性および急性の腎臓疾患または損傷、代謝性疾患、ならびにアレルギー性および遺伝性疾患が含まれる。

【００８４】

具体的な非がん性の疾患および障害の代表例としては、関節リウマチ、円形脱毛症、リンパ増殖性状態、自己免疫性血液障害（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、無汗性外胚葉異形成、真正赤血球性貧血および特発性血小板減少症）、胆嚢炎、先端巨大症、リウマチ性脊椎炎、変形性関節症、痛風、強皮症、敗血症、敗血症性ショック、涙腺炎、クリオピリン関連周期性症候群（ＣＡＰＳ）、内毒素性ショック、子宮内膜炎、グラム陰性敗血症、乾性角結膜炎、毒性ショック症候群、喘息、成人呼吸窮迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺炎、慢性移植片拒絶反応、化膿性汗腺炎、炎症性腸疾患、クローン病、ベーチェット症候群、全身性エリテマトーデス、糸球体腎炎、多発性硬化症、若年発症糖尿病、自己免疫性ブドウ膜網膜炎、自己免疫性血管炎、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、重症筋無力症、免疫グロブリンＡ腎症、橋本病、シェーグレン症候群、白斑、ウェゲナー肉芽腫症、肉芽腫性精巣炎、自己免疫性卵巣炎、サルコイドーシス、リウマチ性心炎、強直性脊椎炎、グ

レーブス病、自己免疫性血小板減少性紫斑病、乾癬、乾癬性関節炎、湿疹、疱疹状皮膚炎、潰瘍性大腸炎、膵臓線維症、肝炎、肝線維症、ＣＤ１４媒介性敗血症、非ＣＤ１４媒介性敗血症、急性および慢性腎疾患、過敏性腸症候群、発熱（ｐｙｒｅｓｉｓ）、再狭窄、子宮頸管炎、脳卒中および虚血性損傷、神経外傷、急性および慢性疼痛、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、慢性心不全、うっ血性心不全、急性冠動脈症候群、悪液質、マラリア、ハンセン病、リーシュマニア症、ライム病、ライター症候群、急性滑膜炎、筋変性、滑液包炎、腱炎、腱滑膜炎、ヘルニア、破裂、または脱出した椎間板症候群、大理石骨病、副鼻腔炎、血栓症、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収性疾患、例えば骨粗鬆症、線維筋痛症、ＡＩＤＳ、および他のウイルス性疾患、例えば帯状疱疹、単純ヘルペスＩまたはＩＩ、インフルエンザウイルスおよびサイトメガロウイルス、Ｉ型およびＩＩ型糖尿病、肥満、インスリン抵抗性および糖尿病性網膜症、２２ｑ１１．２欠失症候群、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー・マリー・トゥース病、色盲、Ｃｒｉ ｄｕ ｃｈａｔクリ・ドゥ・チャット症候群、ダウン症候群、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、血友病、クラインフェルター症候群（Ｋｌｉｎｅｆｌｅｔｅｒ’ｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、プラダー・ウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群、尿素サイクル障害、サラセミア、耳炎、膵炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、ブドウ膜炎、多発性筋炎、直腸炎、間質性肺線維症、皮膚筋炎、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、筋萎縮性側索硬化症、非社会性（ａｓｏｃｉａｌｉｔｙ）、静脈瘤、膣炎、うつ病、および乳児突然死症候群が挙げられる。

【００８５】

他の実施形態では、本方法は、がんを有する対象を治療することに関する。概して、本発明の化合物は、がん腫（原発性腫瘍および転移性腫瘍の両方を含む固形腫瘍）、肉腫、黒色腫、ならびに白血病、リンパ腫および多発性骨髄腫などの血液がん（リンパ球、骨髄および／またはリンパ節を含む血液に影響を及ぼすがん）の治療に有効であり得る。成人腫瘍／がんおよび小児腫瘍／がんが含まれる。がんは、血管新生した、またはまだ実質的に血管新生していない、または血管新生しない腫瘍であり得る。

【００８６】

がんの代表例としては、副腎皮質がん、ＡＩＤＳ関連がん（例えば、カポジおよびＡＩＤＳ関連リンパ腫）、虫垂がん、小児がん（例えば、小児小脳星細胞腫、小児大脳星細胞腫）、基底細胞がん、皮膚がん（非黒色腫）、胆管がん、肝外胆管がん、肝内胆管がん、膀胱がん、膀胱がん、脳がん（例えば、神経膠腫および神経膠芽腫、例えば、脳幹神経膠腫、妊娠性絨毛腫瘍神経膠腫、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視経路および視床下部神経膠腫）、乳がん、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、神経系がん（例えば、中枢神経系がん、中枢神経系リンパ腫）、子宮頸がん、慢性骨髄増殖性障害、結腸直腸がん（例えば、結腸がん、直腸がん）、真性赤血球増加症、リンパ系新生物、菌状息肉腫（ｍｙｃｏｓｉｓ ｆｕｎｇｏｉｄｓ）、セザリー症候群、子宮内膜がん、食道がん、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管がん、眼がん、眼内黒色腫、網膜芽腫、胆嚢がん、胃腸がん（例えば、胃がん、小腸がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ））、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、白血病、リンパ腫、多発性骨髄腫、肝細胞がん、下咽頭がん、眼球内黒色腫、眼がん、膵島細胞腫瘍（膵臓内分泌部）、腎がん（例えば、ウィルムス腫瘍、淡明細胞型腎細胞がん）、肝臓がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、黒色腫、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞がん、中皮腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部がん、多発性内分泌新生物（ＭＥＮ）、骨髄異形成症候群、本態性血小板血症、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、鼻咽頭がん、神経芽腫、口腔がん（例えば、口腔がん、口唇がん、口腔がん、舌がん、中咽頭がん、咽喉がん、喉頭がん）、卵巣がん（咽喉例えば、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍）、膵がん、膵島細胞膵がん、副鼻腔がんおよび鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、松果体芽腫、下垂体腫

瘍、形質細胞新生物、胸膜肺芽腫、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、子宮がん（子宮内膜子宮がん、子宮肉腫、子宮体がん）、扁平上皮がん、精巣がん、胸腺腫、胸腺がん、甲状腺がん、腎盂および尿管ならびに他の泌尿器の移行細胞がん、尿道がん、妊娠性絨毛腫瘍、膣がんおよび外陰がんが挙げられる。

【００８７】

本発明の化合物で治療可能であり得る肉腫には、同様に軟部組織および骨の両方のがんが含まれ、その代表例には、骨肉腫または骨原性肉腫（骨）（例えば、ユーイング肉腫）、軟骨肉腫（軟骨）、平滑筋肉腫（平滑筋）、横紋筋肉腫（骨格筋）、中皮肉腫または中皮腫（体腔の膜内層）、線維肉腫（線維組織）、血管肉腫または血管内皮腫（血管）、脂肪肉腫（脂肪組織）、神経膠腫または星細胞腫（脳に見られる神経原性結合組織）、粘液肉腫（原始胚性結合組織）および間葉腫瘍または混合性中胚葉腫瘍（混合結合組織型）が含まれる。

【００８８】

いくつかの実施形態では、本発明の方法は、血液系、肝臓、脳、肺、結腸、膵臓、前立腺、卵巣、乳房、皮膚および子宮内膜の細胞増殖性疾患または障害を有する対象の治療を伴う。

【００８９】

本明細書で使用される場合、「血液系の細胞増殖性疾患または障害」には、リンパ腫、白血病、骨髄性新生物、肥満細胞新生物、骨髄異形成、良性単クローン性ガンマグロブリン血症、リンパ腫様丘疹症、真性赤血球増加症、慢性骨髄性白血病、特発性骨髄化生、および本態性血小板血症が含まれる。したがって、血液のがんの代表例としては、多発性骨髄腫、リンパ腫（Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）およびＡＬＫ＋未分化大細胞リンパ腫（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（例えば、胚中心Ｂ細胞様びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫または活性化Ｂ細胞様びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）、バーキットリンパ腫／白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫／ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、転移性膵臓腺がん、難治性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、および再発性Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、小児リンパ腫、ならびにリンパ球性および皮膚起源のリンパ腫、例えば、小リンパ球性リンパ腫から選択されるＢ細胞非ホジキンリンパ腫）、白血病、小児白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄球性白血病、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病）、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、および肥満細胞白血病を含む白血病、骨髄性新生物および肥満細胞新生物を挙げることができる。

【００９０】

本明細書で使用される場合、「肝臓の細胞増殖性疾患または障害」は、肝臓に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。肝臓の細胞増殖性障害としては、肝臓がん（例えば、肝細胞がん、肝内胆管がんおよび肝芽腫）、肝臓の前がんまたは前がん状態、肝臓の良性増殖または病変、ならびに肝臓の悪性増殖または病変、ならびに肝臓以外の体内の組織および器官における転移性病変を挙げることができる。脳の細胞増殖性障害としては、過形成、化生、肝臓の異形成、肝細胞がん、肝内胆管がん（胆管がん）、血管肉腫（ａｎｇｉｏｓａｒｃｏｍａ）、血管肉腫（ｈｅｍａｎｇｉｏｓａｒｃｏｍａ）、肝芽腫、および続発性肝がん（転移性肝がん）を挙げることができる。

【００９１】

本明細書で使用される場合、「脳の細胞増殖性疾患または障害」は、脳に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。脳の細胞増殖性障害としては、脳がん（例えば、神経膠腫、神経膠芽腫、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、および原始神経外胚葉腫瘍（髄芽腫））、脳の前がんまたは前がん状態、脳の良性増殖または病変、ならびに脳の悪性増殖または病変、ならびに脳以外の体内の組織および器官における転移性病変を挙げる

ことができる。脳の細胞増殖性障害としては、脳の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【００９２】

本明細書で使用される場合、「肺の細胞増殖性疾患または障害」は、肺細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。肺の細胞増殖性障害には、肺がん、肺の前がんおよび前がん状態、肺の良性増殖または病変、肺の過形成、化生、および異形成、ならびに肺以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれる。肺がんには、すべての形態の肺のがん、例えば悪性肺新生物、上皮内がん、典型的なカルチノイド腫瘍および非定型カルチノイド腫瘍が含まれる。肺がんには、小細胞肺がん（「ＳＬＣＬ」）、非小細胞肺がん（「ＮＳＣＬＣ」）、扁平上皮がん、腺がん、小細胞がん、大細胞がん、扁平上皮がん、および中皮腫が含まれる。肺がんとしては、「瘢痕がん」、気管支肺胞上皮がん、巨細胞がん、紡錘細胞がん、および大細胞神経内分泌がんを挙げることができる。肺がんには、組織学的および超微細構造的不均一性（例えば、混合細胞型）を有する肺新生物も含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、非転移性または転移性肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ、ＡＬＫ陽性ＮＳＣＬＣ、ＲＯＳ　１再編成を有するＮＳＣＬＣ、肺腺がん、および扁平上皮肺がん）を治療するために使用することができる。

【００９３】

本明細書で使用される場合、「結腸の細胞増殖性疾患または障害」は、結腸細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含み、結腸がん、結腸の前がんまたは前がん状態、結腸の腺腫性ポリープ、および結腸の異時性病変を含む。結腸がんには、散発性および遺伝性結腸がん、悪性結腸新生物、上皮内がん、典型的なカルチノイド腫瘍、および非定型カルチノイド腫瘍、腺がん、扁平上皮がん、および扁平上皮がんが含まれる。結腸がんは、遺伝性非ポリープ性結腸直腸がん、家族性大腸ポリポーシス、ＭＹＨ関連ポリポーシス、ガードナー症候群、ポイツ・ジェガース症候群、ターコット症候群および若年性ポリポーシスなどの遺伝性症候群に関連し得る。結腸の細胞増殖性障害はまた、結腸の過形成、化生、または異形成によって特徴付けられ得る。

【００９４】

本明細書で使用される場合、「膵臓の細胞増殖性疾患または障害」は、膵臓細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。膵臓の細胞増殖性障害としては、膵臓がん、膵臓の前がんまたは前がん状態、膵臓の過形成、膵臓の異形成、膵臓の良性増殖または病変、ならびに膵臓の悪性増殖または病変、ならびに膵臓以外の体内の組織および器官における転移性病変を挙げることができる。膵臓がんには、すべての形態の膵臓のがんが含まれ、膵管腺がん、腺扁平上皮がん、多形性巨細胞がん、粘液腺がん、破骨細胞様巨細胞がん、粘液性嚢胞腺がん、腺房がん、未分類大細胞がん、小細胞がん、膵芽腫、乳頭状新生物、粘液性嚢胞腺腫、乳頭状嚢胞新生物、および漿液性嚢胞腺腫、ならびに組織学的および超微細構造的不均一性を有する膵臓新生物（例えば、混合細胞型）が含まれる。

【００９５】

本明細書で使用される場合、「前立腺の細胞増殖性疾患または障害」は、前立腺に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。前立腺の細胞増殖性障害としては、前立腺がん、前立腺の前がんまたは前がん状態、前立腺の良性増殖または病変、ならびに前立腺の悪性増殖または病変、ならびに前立腺以外の体内の組織および器官における転移性病変を挙げることができる。前立腺の細胞増殖性障害としては、前立腺の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【００９６】

本明細書で使用される場合、「卵巣の細胞増殖性疾患または障害」は、卵巣の細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。卵巣の細胞増殖性障害には、卵巣の前がんまたは前がん状態、卵巣の良性増殖または病変、卵巣がん、ならびに卵巣以外の体内の組織および器官における転移性病変が含まれ得る。卵巣の細胞増殖性障害としては、卵巣の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【００９７】

本明細書で使用される場合、「乳房の細胞増殖性疾患または障害」は、乳房細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。乳房の細胞増殖性障害としては、乳がん、乳房の前がんまたは前がん状態、乳房の良性増殖または病変、ならびに乳房以外の体内の組織および器官における転移性病変を挙げることができる。乳房の細胞増殖性障害としては、乳房の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【００９８】

本明細書で使用される場合、「皮膚の細胞増殖性疾患または障害」は、皮膚細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。皮膚の細胞増殖性障害としては、皮膚の前がんまたは前がん状態、皮膚の良性増殖または病変、黒色腫、悪性黒色腫または皮膚の他の悪性増殖もしくは病変、ならびに皮膚以外の体内の組織および器官における転移性病変を挙げることができる。皮膚の細胞増殖性障害としては、皮膚の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「子宮内膜の細胞増殖性疾患または障害」は、子宮内膜の細胞に影響を及ぼすすべての形態の細胞増殖性障害を含む。子宮内膜の細胞増殖性障害としては、子宮内膜の前がんまたは前がん状態、子宮内膜の良性増殖または病変、子宮内膜がん、ならびに子宮内膜以外の体内の組織および器官における転移性病変を挙げることができる。子宮内膜の細胞増殖性障害としては、子宮内膜の過形成、化生、および異形成を挙げることができる。

【０１００】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、Ｔ細胞白血病またはＴ細胞リンパ腫を治療するために使用することができる。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫を治療するために使用することができる。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、骨髄性白血病を治療するために使用することができる。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を治療するために使用することができる。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、黒色腫を治療するために使用することができる。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）を治療するために使用することができる。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、鼻咽頭がん（ＮＰＣ）を治療するために使用することができる。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、マイクロサテライト安定性結腸直腸がん（ｍｓｓＣＲＣ）を治療するために使用することができる。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、胸腺腫を治療するために使用することができる。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、カルチノイドを治療するために使用することができる。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）を治療するために使用することができる。

【０１１１】

本発明の化合物ならびにその薬学的に許容され得る塩および立体異性体は、単剤療法としてまたは併用療法によって患者、例えばがん患者に投与することができる。治療は、「フロントライン／第一選択療法」、すなわち、単独でまたは他の治療と組み合わせて、以前に抗がん治療レジメンを受けたことがない患者における初期治療であっても、または単独でまたは他の治療と組み合わせて、事前の抗がん治療レジメンを受けた患者の治療としての「第二選択療法」であっても、または単独でまたは他の治療と組み合わせて、「第三選択療法」、「第四選択療法」などであってもよい。治療はまた、失敗した、または部分的に成功したが特定の治療に対して不応答または不耐性になった治療を以前に受けたことがある患者にも施すことができる。治療はまた、アジュバント治療として、すなわち、現在検出可能な疾患を有さない患者または腫瘍の外科的除去後の患者のがんの再発を予防するために施すことができる。したがって、いくつかの実施形態では、化合物は、化学療法、放射免疫療法、外科的療法、免疫療法、放射線療法、標的療法またはそれらの任意の組み合わせなどの事前療法を受けたことがある患者に投与することができる。

【０１１２】

本発明の方法は、本発明の化合物またはその医薬組成物を単回用量または複数回用量（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、１０、１５、２０回またはそれを超える用量）で患者へ投与することを伴い得る。例えば、投与頻度は、１日１回から８週間ごとに１回程度までの範囲であり得る。いくつかの実施形態では、投与頻度は、１、２、３、４、５、または６週間にわたって１日に約１回の範囲であり、他の実施形態では、３週間（２１日間）の毎日の投与とそれに続く７日間の休薬期間とを含む少なくとも１回の２８日間のサイクルを伴う。他の実施形態では、化合物は、２日半のクールにわたって１日２回（ＢＩＤ）（合計５回用量）または２日のクールにわたって１日１回（ＱＤ）（合計２回用量）投与され得る。他の実施形態では、化合物は、５日間のクールで１日１回（ＱＤ）投与され得る。

【０１１３】

併用療法

本発明の化合物およびその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体または互変異性体は、疾患および障害を治療する際に、少なくとも１つの他の活性薬剤、例えば抗がん剤またはレジメンと組み合わせてまたは同時に使用することができる。この文脈における「組み合わせて」および「同時に」という用語は、薬剤が同時投与されることを意味し、これには、同一または別個の剤形による、および同一または異なる投与様式による実質的同時投与、または、例えば同じ治療レジメンの一部として、または連続治療レジメンによる連続投与が含まれる。したがって、連続的に与えられる場合、第２の薬剤の投与開始時に、２つの薬剤のうちの第１の薬剤は、場合によっては、治療部位において有効濃度で依然として検出可能である。連続する時間間隔は、それらが一緒に作用できるように決定されてもよい（例えば、別々に投与された場合よりも、相乗的に高い利益を提供する）。例えば、薬剤は、異なる時点で同時にまたは任意の順序で連続的に投与することができるが、同時に投与されない場合、それらは、相乗的な様式であり得る所望の治療効果を提供するように、十分に近い時間で投与され得る。したがって、これらの用語は、活性薬剤を正確に同時に投与することに限定されない。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、治療レジメンは、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体もしくは互変異性体を、疾患または障害（例えば、がん）の治療において使用が公知の１種類またはそれ以上の追加の治療薬と組み合わせて投与することを含み得る。追加の抗がん治療薬の投与量は、公知の用量または推奨される用量と同じであってもよく、またはそれより少なくてもよい。Ｈａｒｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，ｅｄｓ．，Ｇｏｏｄｍａｎ＆ｇｉｌｍａｎ’ｓ　Ｔｈｅ　Ｐｈａ

ｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｂａｓｉｓ Ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，１０ｔｈ ｅｄ．，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ ６０ｔｈ ｅｄ．，２００６を参照されたい。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用され得る抗がん剤は、当技術分野で公知である。例えば、米国特許第９，１０１，６２２号明細書（その第５．２節）および米国特許第９，３４５，７０５号明細書（その第１２欄～第１８欄）を参照されたい。追加の抗がん剤および治療レジメンの代表例としては、放射線療法、化学療法剤（例えば、有糸分裂阻害剤、血管新生阻害剤、抗ホルモン剤、オートファジー阻害剤、アルキル化剤、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、抗アンドロゲン剤、シグナル伝達経路阻害剤、抗微小管剤、白金配位錯体、ＨＤＡＣ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、およびトポイソメラーゼ阻害剤）、免疫調節剤、治療抗体（例えば、単一特異性抗体および二重特異性抗体）およびＣＡＲ－Ｔ療法が挙げられる。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物および追加の抗がん治療剤は、５分未満の間隔、３０分未満の間隔、１時間未満の間隔、約１時間の間隔、約１～約２時間の間隔、約２時間～約３時間の間隔、約３時間～約４時間の間隔、約４時間～約５時間の間隔、約５時間～約６時間の間隔、約６時間～約７時間の間隔、約７時間～約８時間の間隔、約８時間～約９時間の間隔、約９時間～約１０時間の間隔、約１０時間～約１１時間の間隔、約１１時間～約１２時間の間隔、約１２時間～１８時間の間隔、１８時間～２４時間の間隔、２４時間～３６時間の間隔、３６時間～４８時間の間隔、４８時間～５２時間の間隔、５２時間～６０時間の間隔、６０時間～７２時間の間隔、７２時間～８４時間の間隔、８４時間～９６時間の間隔、または９６時間～１２０時間の間隔投与することができる。２種類以上の抗がん治療薬を、同じ患者来院内で投与することができる。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物および追加の治療薬（例えば、抗がん治療薬）は、周期的に投与される。がん治療との関連での例として、サイクリング療法は、１つの抗がん剤治療薬を一定期間投与し、続いて第２の抗がん剤治療薬を一定期間投与し、この連続投与、すなわちサイクルを繰り返すことを含み、抗がん剤治療薬の一方もしくは両方に対する耐性の発生を減少させ、抗がん治療薬の一方もしくは両方の副作用を回避もしくは減少させ、および／または治療薬の有効性を改善する。一例として、サイクリング療法は、第１の抗がん剤治療薬を一定期間投与し、続いて第２の抗がん剤治療薬を一定期間投与し、任意選択的に、次いで第３の抗がん治療薬を一定期間投与するなどし、この連続投与、すなわちサイクルを繰り返すことを含み、抗がん剤治療薬のうちの１つに対する耐性の発生を減少させ、抗がん治療薬のうちの１つの副作用を回避もしくは減少させ、および／または治療薬の有効性を改善する。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、治療される特定のがんに応じて、本発明の化合物を、少なくとも１つの他の抗がん剤、例えば、パクリタキセル（例えば、卵巣がん、乳がん、肺がん、カポジ肉腫、子宮頸がん、および膵臓がん）、トポテカン（例えば、卵巣がんおよび肺がん）、イリノテカン（例えば、結腸がん、および小細胞肺がん）、エトポシド（例えば、精巣がん、肺がん、リンパ腫および非リンパ球性白血病）、ビンクリスチン（例えば、白血病）、ロイコボリン（例えば、結腸がん）、アルトレタミン（例えば、卵巣がん）、ダウノルビシン（例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ球性白血病（ＡＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、およびカポジ肉腫）、トラスツズマブ（例えば、乳がん、胃がん、および食道がん）、リツキシマブ（例えば、非ホジキンリンパ腫）、セツキシマブ（例えば、結腸直腸がん、転移性非小細胞肺がんおよび頭頸部がん）、ペルツズマブ（例えば、転移性ＨＥＲ２陽性乳がん）、アレムツズマブ（例えば、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）およびＴ細胞リンパ腫）、パニツムマブ（例えば、結腸直腸がん）、タモキシフェン（例えば、乳がん）、フルベストラント（例えば、乳がん）、レトラゾール（例えば、乳がん）、エクセメスタン（例えば、乳がん

）、アザシチジン（例えば、骨髄異形成症候群）、マイトマイシンＣ（例えば、胃腸がん、肛門がん、および乳がん）、ダクチノマイシン（例えば、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、絨毛性新生物、精巣がんおよび卵巣がん）、エルロチニブ（例えば、非小細胞肺がんおよび膵臓がん）、ソラフェニブ（例えば、腎臓がんおよび肝臓がん）、テムシロリムス（例えば、腎臓がん）、ボルテゾミブ（例えば、多発性骨髄腫およびマントル細胞リンパ腫）、ペガスパルガーゼ（例えば、急性リンパ芽球性白血病）、カボメティクス（例えば、肝細胞がん、甲状腺髄様がん、および腎細胞がん）、ペンブロリズマブ（例えば、子宮頸がん、胃がん、肝細胞がん、ホジキンリンパ腫、黒色腫、メルケル細胞腫、非小細胞肺がん、尿路上皮がん、および頭頸部の扁平上皮がん）、ニボルマブ（例えば、結腸直腸がん、肝細胞がん、黒色腫、非小細胞肺がん、腎細胞がん、小細胞肺がんおよび尿路上皮がん）、レゴラフェニブ（例えば、結腸直腸がん、消化管間質腫瘍、および肝細胞がん）、セミプリマブ（例えば、有棘細胞がん（ＣＳＣＣ））、アベルマブ（例えば、メルケル細胞がん、尿路上皮がん、および腎細胞がん）、デュルバルマブ（例えば、膀胱がん、および肺がん）、アテゾリズマブ（例えば、尿路上皮がん、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）、小細胞肺がん、および肝細胞がん（ＨＣＣ））、ならびにリピリムマブ（例えば、黒色腫、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、膀胱がん、および前立腺がん）と併用して使用することができる。

【０１１８】

医薬キット

本組成物は、キットまたは医薬システムに組み立てることもできる。本発明のこの態様によるキットまたは医薬システムは、本発明の化合物、または同じ容器に配置されても、または別個の容器に配置されていてもよい化合物と薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物を含有するバイアル、チューブ、アンプルまたはボトルなどの１つまたは複数の容器を内部に密接に詰め込んだ、箱、カートン、チューブなどの輸送担体またはパッケージを含む。本発明のキットまたは医薬システムは、化合物および組成物を使用するための印刷された説明書を含んでもよい。

【０１１９】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の実施例を考慮するとさらに理解されると思われ、これらは、本発明の特定の実施形態を例示することを意図しているが、特許請求の範囲によって定義されるその範囲を限定する意図のものではない。

【実施例】

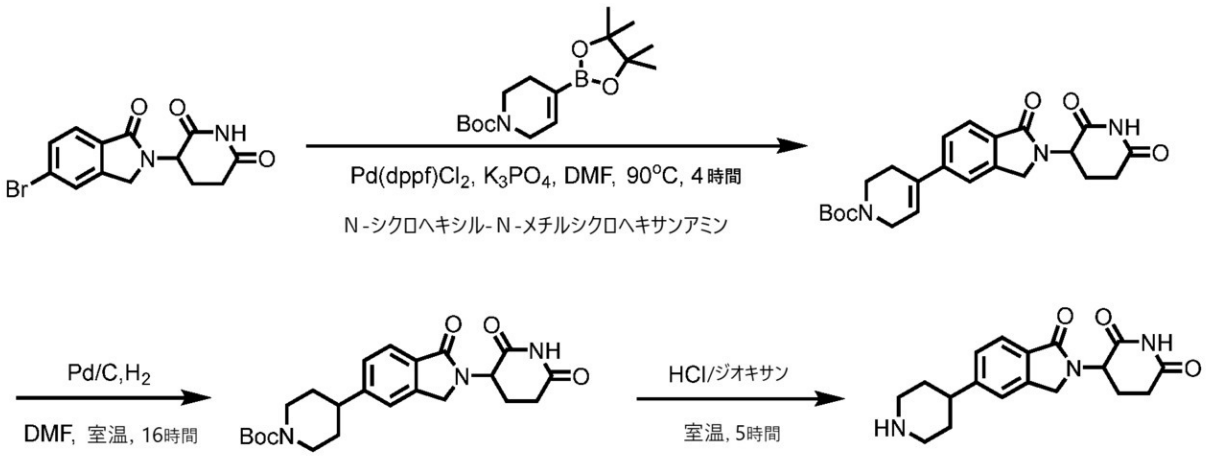
【０１２０】

本発明のこれらおよび他の態様は、以下の実施例を考慮するとさらに理解されると思われ、これらは、本発明の特定の実施形態を例示することを意図しているが、特許請求の範囲によって定義されるその範囲を限定する意図のものではない。

【０１２１】

実施例１：３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化４１】



【０１２２】

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート

【０１２３】

３－（６－ブロモ－３－オキソ－１Ｈ－イソインドール－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３．０ｇ、９．３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１１．５ｇ、３７．３ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（２．０ｇ、９．３ｍｍｏｌ）、［１，１”－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（０．７ｇ、１．９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中混合物を９０℃で４時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮して残留物を得、これを酢酸エチル（５００ｍＬ）に溶解した。水（５００ｍＬ）を添加し、層を分離した。固体ＮａＣｌを、ＮａＣｌが飽和に達するまで激しく撹拌しながら水層に添加した。未溶解のＮａＣｌを濾過により除去し、水相をテトラヒドロフラン（５００ｍＬ×２）でさらに抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１～１００％酢酸エチル）を使用して精製して、標記化合物を黄色固体として得た（１．１ｇ、３６％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２６．３。

【０１２４】

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０１２５】

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）および１０％　Ｐｄ／Ｃ（４００ｍｇ）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）を添加した。懸濁液を、室温（ｒｔ）で１６時間、水素雰囲気下で撹拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、濃縮して、標記化合物を黄色固体として得て（１．０ｇ、９１％）、これをさらに精製することなく使用した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４２８．３。

【０１２６】

３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【０１２７】

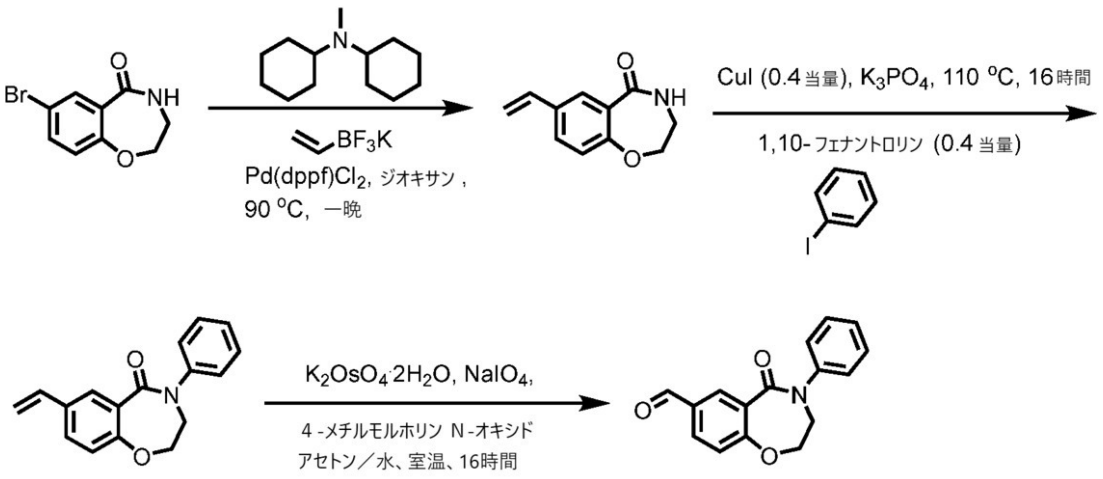
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソ

イソインドリン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．０ｇ、２．３ｍｍｏｌ）に、４．０Ｍ　ＨＣｌ／ジオキサン（６ｍＬ）を添加し、反応容器を密閉し、反応物を室温で５時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、標記化合物を黄色固体（１．０ｇ、１００％）として得て、これをさらに精製することなく使用した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３２８．３。

【０１２８】

実施例２：５－オキソ－４－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－７－カルバルデヒドの合成

【化４２】



【０１２９】

７－ビニル－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン

【０１３０】

７－ブロモ－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン（４．５ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）、トリフルオロ（ビニル）－ボランカリウム塩（５．０ｇ、３７．３ｍｍｏｌ）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチルシクロヘキサンアミン（７．３ｇ、３７．３ｍｍｏｌ）、［１，１”－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１．４ｇ、１．９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（５００ｍＬ）で洗浄した。層を分離し、飽和溶液が形成されるまでＮａＣｌを水層に添加した。次いで、水層をテトラヒドロフラン（５００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、次いで濾過した。濾液を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～５：１で溶出）によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（２．５ｇ、７１％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝１９０．２。

【０１３１】

４－フェニル－７－ビニル－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン

【０１３２】

７－ビニル－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン（２．４ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）、ヨードベンゼン（２．６ｇ、１２．７ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．７ｇ、３．２ｍｍｏｌ）、１，１０－フェナントロリン（０．９ｇ、５．１ｍｍｏｌ）、およびヨウ化銅（Ｉ）（１．０ｇ、５．１ｍｍｏｌ）のトルエン（２０ｍＬ）中混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈した。有機相を水（５００ｍＬ）で洗浄した。飽和溶液が

形成されるまでＮａＣｌを水層に添加し、テトラヒドロフラン（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝１０：１～５：１で溶出）によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（１．９ｇ、５６％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６６．２。

【０１３３】

５－オキソ－４－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－７－カルバルデヒド

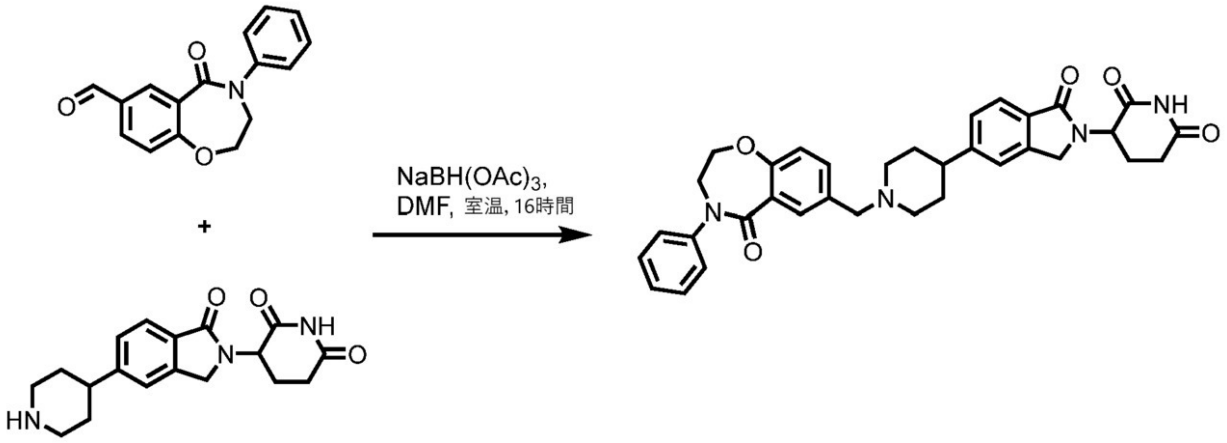
【０１３４】

４－フェニル－７－ビニル－３，４－ジヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－５（２Ｈ）－オン（６００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）、４－メチルモルホリンＮ－オキシド（７９６ｍｇ、６．８ｍｍｏｌ）および過ヨウ素酸ナトリウム（９６３ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）のアセトン／水（１５ｍＬ、３：２）中室温溶液に、オスミウム（ＶＩ）酸カリウム二水和物（４０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ）を添加し、有機層を水（５００ｍＬ）で洗浄した。ＮａＣｌを、飽和溶液が形成されるまで水層に添加した。水層をＴＨＦ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝５：１～３：１）によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（３００ｍｇ、５０％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６８．２。

【０１３５】

実施例３：３－（１－オキソ－５－（１－（（５－オキソ－４－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１）の合成

【化４３】



【０１３６】

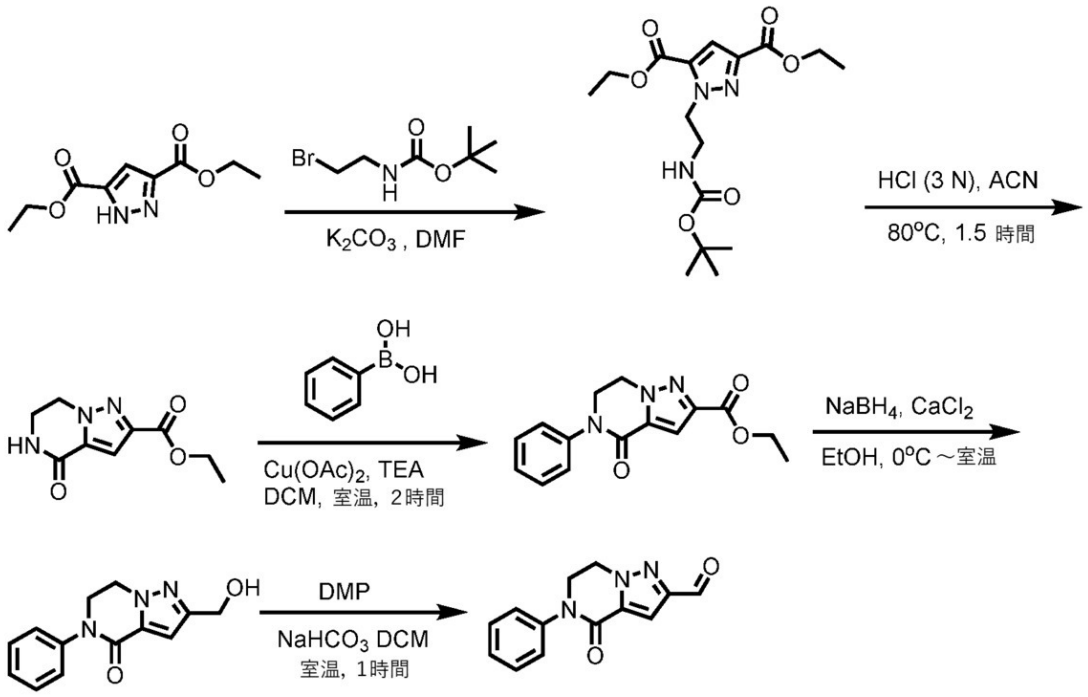
５－オキソ－４－フェニル－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－７－カルバルデヒド（８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１９１ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中混合物を、室温で１６時間撹拌した。懸濁液を濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、標記化合物を白色固体として得た（２９．９ｍｇ、１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．３９（ｍ，８Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝１

１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６７（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７９．８．

【０１３７】

実施例４：４－オキソ－５－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルバルデヒドの合成

【化４４】



【０１３８】

ジエチル１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレート

【０１３９】

ジエチル１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレート（２．０ｇ、９．４３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモエチル）カルバメート（２．７ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、K_2CO_3（２．６ｇ、１８．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を水（５０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、標記化合物を白色固体として得た（２．６ｇ、７８％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３５６．１７。

【０１４０】

エチル４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート

【０１４１】

ジエチル１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピラゾール－３，５－ジカルボキシレート（２．６ｇ、７．３ｍｍｏｌ）のCH_3CN（２０ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ水溶液（３Ｎ、５ｍＬ）を添加し、反応物を８０℃で１．５時間撹拌した。次いで、反応物を$NaHCO_3$水溶液でｐＨ＝７に中和して、水（５０ｍＬ）で希釈した。水溶液層をジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、残留物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、標記化合物を白色固体として得た

（１．１５ｇ、６２％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２１０．０８。

【０１４２】

エチル４－オキソ－５－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート

【０１４３】

窒素下で、エチル４－オキソ－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート（１．１５ｇ、５．５ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（１．０５ｇ、８．２５ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_{2}$（９９５ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．１ｇ、１１．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（１０ｍＬ）中溶液を、室温で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（５０ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して、残留物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１）によって精製して、標記化合物を白色固体として得た（７００ｍｇ、４４．６％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２８６．１０．

【０１４４】

２－（ヒドロキシメチル）－５－フェニル－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン

【０１４５】

エチル４－オキソ－５－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）およびＣａＣｌ$_{2}$（４３０ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間撹拌した。固体ＮａＢＨ$_{4}$（２８０ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物を白色固体として得た（２５０ｍｇ、８４％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４４．１０。

【０１４６】

４－オキソ－５－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルバルデヒド

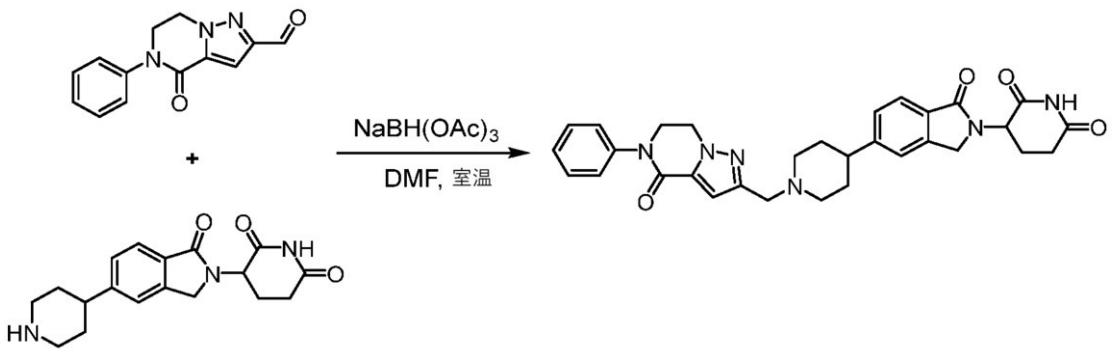
【０１４７】

２－（ヒドロキシメチル）－５－フェニル－６，７－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－４（５Ｈ）－オン（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、ＮａＨＣＯ$_{3}$（８６４ｍｇ、１０ｍｍｏｌ）およびデス－マーチンペルヨージナン（ＤＭＰ、８７５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）中懸濁液を室温で１時間撹拌した。次いで、水（２０ｍＬ）を添加し、水相を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、濃縮し、残留物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１５／１）によって精製して、標記化合物を白色固体として得た（１５０ｍｇ、６２％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２４２．１０。

【０１４８】

実施例５：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－５－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８）の合成

【化４５】



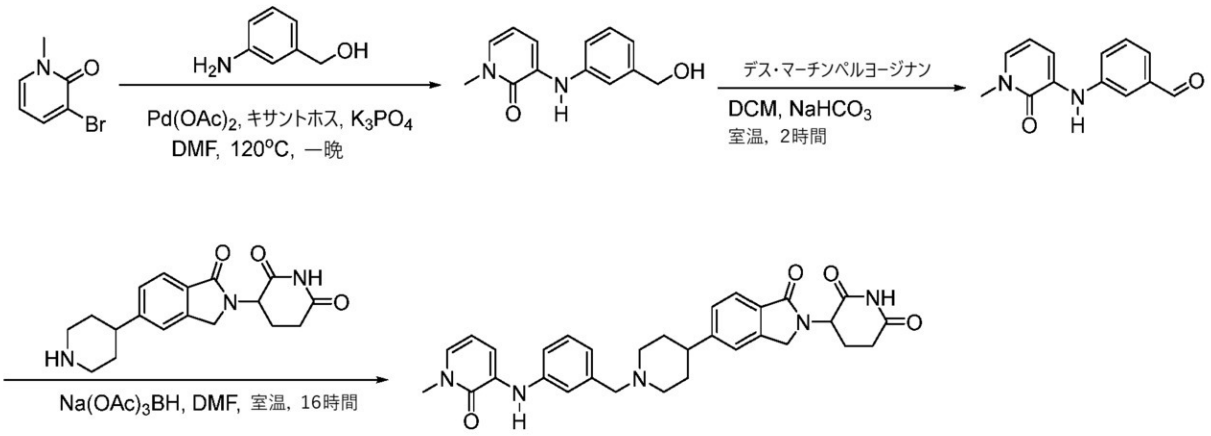
【０１４９】

４－オキソ－５－フェニル－４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－カルバルデヒド（１５０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）、３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０３ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２５４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を、室温で１６時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で脱水した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取ＨＰＬＣによって精製して、標記化合物を白色固体として得た（１２ｍｇ、３．５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），５．０９（ｓ，１Ｈ），４．５４－４．１４（ｍ，７Ｈ），３．０９－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．５９（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５５３．２０．

【０１５０】

実施例６：３－（５－（１－（３－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２）の合成

【化４６】



【０１５１】

３－（（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン

【０１５２】

３－ブロモ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（４００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ　１０ｍＬ中溶液を窒素雰囲気下で、（３－アミノフェニル）メタノール（３２０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、キサントホス（６４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（５５２ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）で処理して、反応混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）（５０ｍＬ）で抽出し、層を分離した。有機相を濃縮して粗生成物を得て、これを分取高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）によって精製して、標記化合物を黄色固体（３０ｍｇ、６％）として得た。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３１．０。

【０１５３】

３－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）ベンズアルデヒド

【０１５４】

３－（（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）アミノ）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（２０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（７４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ$_3$（３４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、粗標記化合物を黄色固体として得て（１０ｍｇ、４９％）、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．９８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄｔ，Ｊ＝２．３，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝７．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ）．

【０１５５】

３－（５－（１－（３－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２）

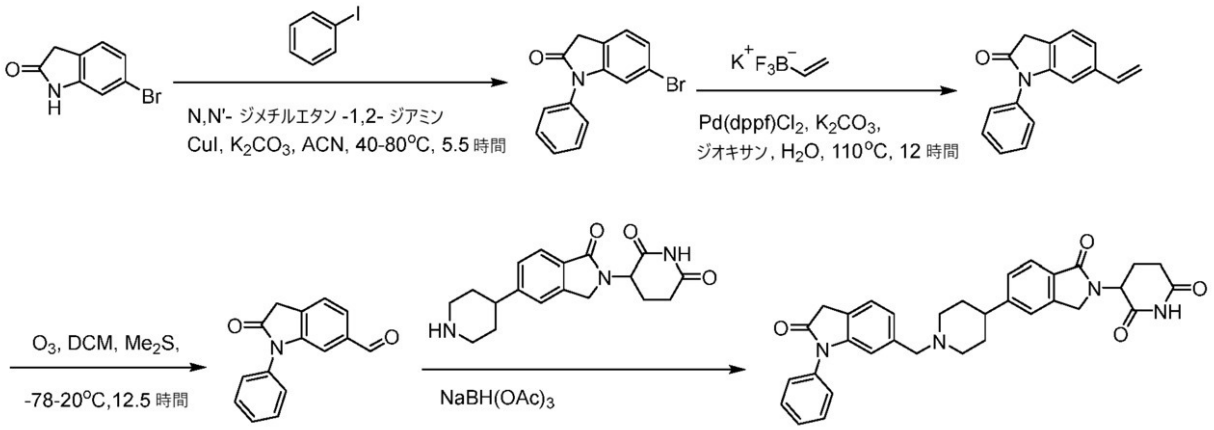
【０１５６】

３－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）アミノ）ベンズアルデヒド（１０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、Ｎａ（ＯＡｃ）$_3$ＢＨ（１７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗残留物を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物１２を淡黄色固体として得た（３．３ｍｇ、１５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，３Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．４８（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．６７－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．６８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４０．３．

【０１５７】

実施例７：３－［１－オキソ－５－［１－［（２－オキソ－１－フェニル－インドリン－６－イル）メチル］－４－ピペリジル］イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１８）の合成

【化４７】



【０１５８】

６－ブロモ－１－フェニル－インドリン－２－オン

【０１５９】

ヨードベンゼン（５．５３ｇ、２７．１２ｍｍｏｌ）を、６－ブロモインドリン－２－オン（５ｇ、２３．５８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（ＡＣＮ、７５ｍＬ）中懸濁液に窒素雰囲気下で添加した。懸濁液を４０℃に加熱し、３０分間撹拌しながら、窒素の一定流をバブリングした。K_2CO_3（７．１７ｇ、５１．８８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４４９．０８ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ’－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（４１５．７２ｍｇ、４．７２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下で５時間８０℃に加熱した。反応の完了後、これを室温に冷却し、１Ｍ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）を添加し、溶液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa_2SO_4で脱水し、溶媒を真空中で除去した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液：０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、標記化合物を橙色固体として得た（３．３ｇ、収率４９％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２８８．０。

【０１６０】

フェニル－６－ビニル－インドリン－２－オン

【０１６１】

６－ブロモ－１－フェニル－インドリン－２－オン（２．８ｇ、９．７２ｍｍｏｌ）のジオキサン（３２ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中溶液に、カリウムビニルトリフルオロボレート（２．６０ｇ、１９．４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７１１．０４ｍｇ、０．９７２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４．０３ｇ、２９．１５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。反応の完了後、これを室温に冷却し、H_2O（４０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して粗残留物を得た。残留物をＭＰＬＣ（SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０／１～１／１）によって精製して、標記化合物を赤色固体として得た（１．５ｇ、収率６６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．５４－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．２３－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０８－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．７９－６．６９（ｍ，１Ｈ），６．６３－６．４８（ｍ，１Ｈ），５．６３－５．４９（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ）．

【０１６２】

２－オキソ－１－フェニル－インドリン－６－カルバルデヒド

【０１６３】

オゾンを、１－フェニル－６－ビニル－インドリン－２－オン（１．５ｇ、６．３８ｍ

ｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中溶液に－７８℃で３０分間バブリングした。過剰のO_3をN_2でパージした後、Me_2S（７．９２ｇ、１２７．５１ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。反応物を２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得た。残留物をＭＰＬＣ（SiO_2、石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０／１～１／１）によって精製して、標記化合物を赤色固体として得た（３７０ｍｇ、収率２５％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２３８．１。

【０１６４】

３－［１－オキソ－５－［１－［（２－オキソ－１－フェニル－インドリン－６－イル）メチル］－４－ピペリジル］イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１８）

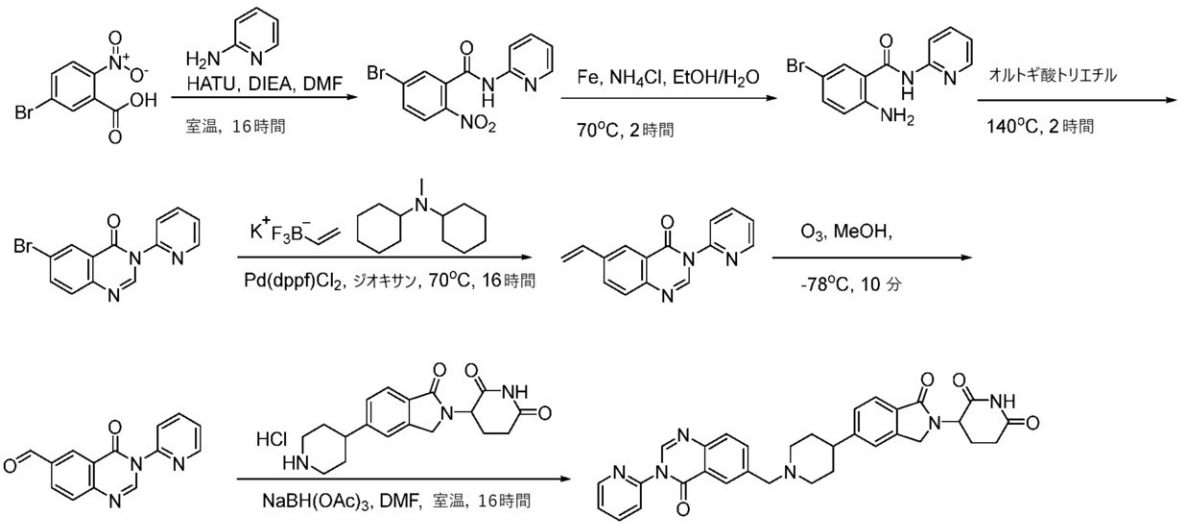
【０１６５】

化合物１８を、実施例６の化合物１２と同様に調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．０７－１０．９３（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｓ，０．５Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．５０－７．２２（ｍ，６Ｈ），７．０５－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．７１－６．６５（ｍ，１Ｈ），５．１４－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５４９．１．

【０１６６】

実施例８：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１）の合成

【化４８】



【０１６７】

５－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－（ピリジン－２－イル）ベンズアミド

【０１６８】

５－ブロモ－２－ニトロ安息香酸（５ｇ、２０．３２ｍｍｏｌ）、ピリジン－２－アミン（１．９１ｇ、２０．３２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７．８８ｇ、６０．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ　５０ｍＬ中溶液に、ＨＡＴＵ（９．３ｇ、２４．３８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。H_2O（２００ｍＬ）を添加し、水相をＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機相を合わせ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール（ＭｅＯＨ）：ＤＣＭ＝１／１００～３

／１００）によって精製して、標記化合物（３．６ｇ、５５％）を得た。
【０１６９】
２－アミノ－５－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－２－イル）ベンズアミド
【０１７０】
５－ブロモ－２－ニトロ－Ｎ－（ピリジン－２－イル）ベンズアミド（２．６０ｇ、８．０７ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（２．１６ｇ、４０．３６ｍｍｏｌ）のエタノール（ＥｔＯＨ）／H_2O（３０ｍＬ、ｖ：ｖ＝７／３）中溶液を、N_2雰囲気下、５０℃で３０分間撹拌した。Ｆｅ（２．２５ｇ、４０．３６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物をさらに２時間撹拌した。懸濁液を濾過して透明な有機相を得、これを濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１／１００～５／１００）によって精製して、標記化合物（０．８ｇ、３３．９％）を得た。
【０１７１】
６－ブロモ－３－（ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン
【０１７２】
２－アミノ－５－ブロモ－Ｎ－（ピリジン－２－イル）ベンズアミド（１．１ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）のオルトギ酸トリエチル（２２ｍＬ）中溶液を１４０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１／１００～３／１００）によって精製して、標記化合物（８００ｍｇ、７０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝４．９，１．９，０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．９Ｈｚ，０Ｈ），８．１０－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄｔ，Ｊ＝８．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄｄ，Ｊ＝７．５，４．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ）．
【０１７３】
３－（ピリジン－２－イル）－６－ビニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン
【０１７４】
６－ブロモ－３－（ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（３００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、カリウムビニルトリフルオロボレート（３５７．１３ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、およびＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチルシクロヘキサンアミン（５２０．８３ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中溶液に、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９７．１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2雰囲気下で７０℃において１６時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１／１００～３／１００）によって精製して、標記化合物（１８０ｍｇ、７３％）を得た。
【０１７５】
４－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－カルバルデヒド
【０１７６】
３－（ピリジン－２－イル）－６－ビニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ　６ｍＬ中溶液を－７８℃で５分間撹拌し、次いで、O_3を１０分間バブリングした。次いで、混合物を濃縮して粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、標記化合物（６０ｍｇ、４０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．１９（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６６（ｍ，２Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝７．０，５．３Ｈｚ，１Ｈ）．
【０１７７】

３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１）

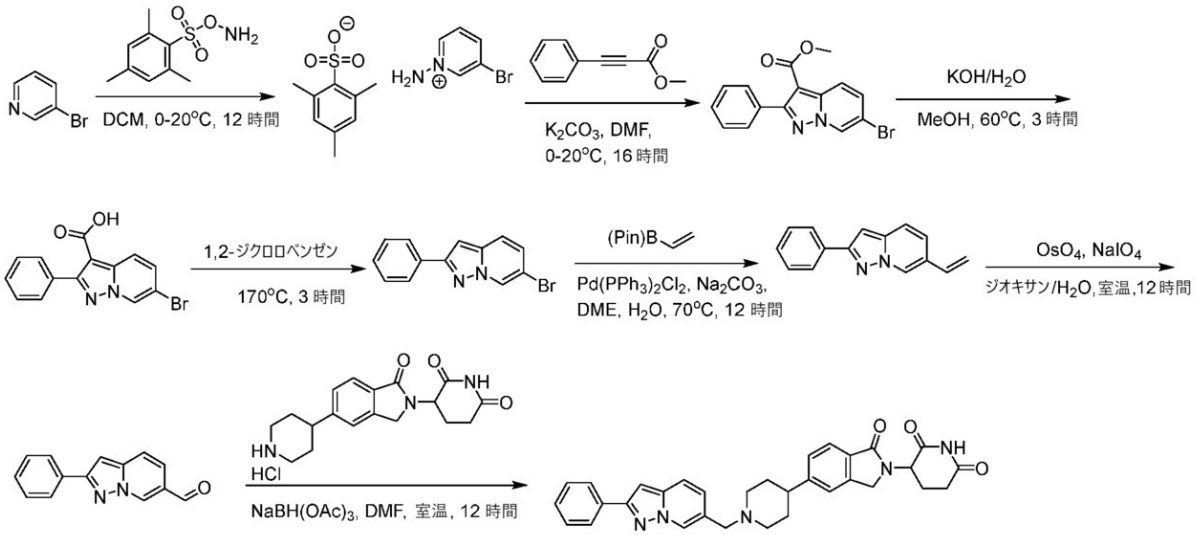
【０１７８】

化合物３１を、実施例６の化合物１２と同様にして収率１３％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．５，４．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，３Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６３．０．

【０１７９】

実施例９：３－［１－オキソ－５－［１－［（２－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）メチル］－４－ピペリジル］イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３８）の合成

【化４９】



【０１８０】

１－アミノピリジニウム塩

【０１８１】

アミノ２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（１７．０６ｇ、７９．２７ｍｍｏｌ）の０℃のＤＣＭ（２００ｍＬ）中混合物に、３－ブロモピリジン（１２ｇ、７５．９５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）中溶液を滴下した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。白色固体を濾過によって回収し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾過ケークを真空中で乾燥させ、標記化合物を白色固体として得て（２３．３ｇ、７８．７％）、これをさらに精製することなく使用した。

【０１８２】

メチル６－ブロモ－２－フェニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボキシ

レート
【０１８３】
１－アミノピリジニウム塩（２３．３０ｇ、６２．４３ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１００ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（２１．５７ｇ、１５６．０９ｍｍｏｌ）およびメチル３－フェニルプロパ－２－イノエート（６．２５ｇ、３９．０２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応物に水（３００ｍＬ）を添加し、水相を酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１５／１～４／１）によって精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た（５．２ｇ、３２％）。
【０１８４】
６－ブロモ－２－フェニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸
【０１８５】
メチル６－ブロモ－２－フェニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボキシレート（５．２ｇ、１５．７０ｍｍｏｌ）のH_2O（２６ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中溶液に、ＫＯＨ（４．４１ｇ、７８．５１ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を６０℃で３時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。水相を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝３に酸性化し、形成された白色固体を濾過し、水（２０ｍＬ）で洗浄した。濾過ケークを真空中で乾燥させ、標記化合物を白色固体として得て（４．６ｇ）、これをさらに精製することなく使用した。
【０１８６】
６－ブロモ－２－フェニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン
【０１８７】
６－ブロモ－２－フェニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－カルボン酸（４．６ｇ、１４．５０ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロベンゼン（３０ｍＬ）中懸濁液を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2下で、１７０℃において３時間撹拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製し、標記化合物を白色固体として得た（２．１ｇ、５３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．６３（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３７－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．１５－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ）．
【０１８８】
２－フェニル－６－ビニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン
【０１８９】
６－ブロモ－２－フェニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のジメトキシエタン（１．６ｍＬ）およびH_2O（０．８ｍＬ）中溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（１６９．１７ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２５６．１２ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（５１．４０ｍｇ、７３μｍｏｌ）を添加した。混合物を、N_2下で７０℃において１２時間撹拌した。次いで、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し水相を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝４：１）によって精製して、標記化合物を褐色固体として得た（１３０ｍｇ、８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．５１（ｍ，３Ｈ），７．３６－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．３４（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．６４－６．７２（ｍ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）．
【０１９０】
２－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルバルデヒド

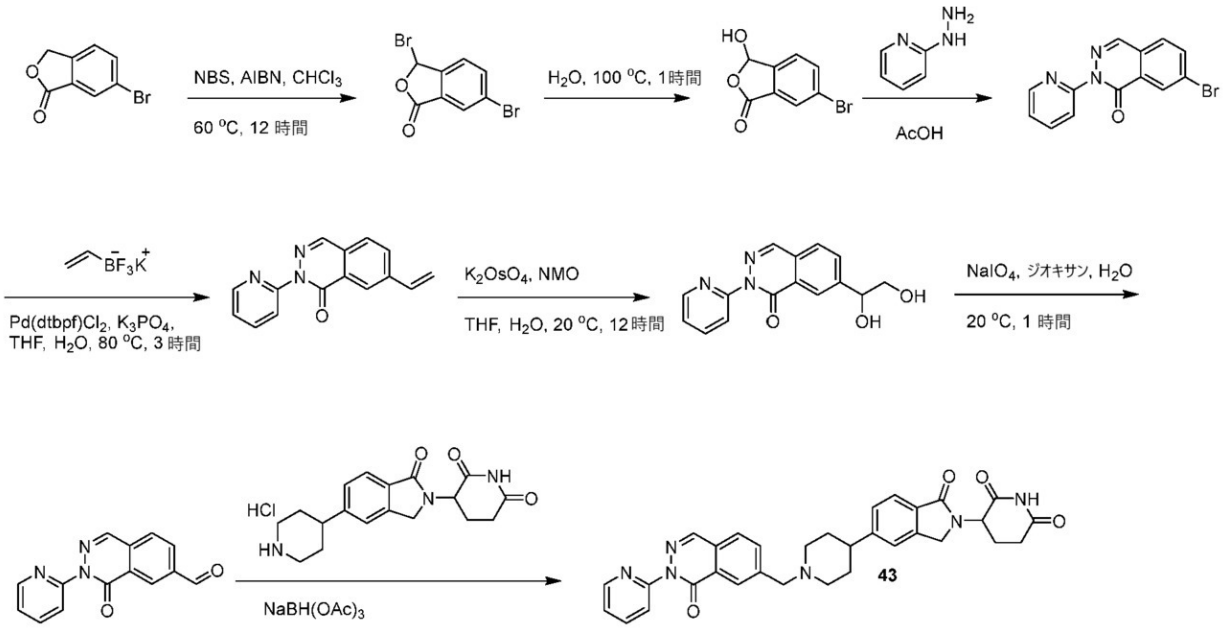
【０１９１】
２－フェニル－６－ビニル－ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン（７３０ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）中溶液を$NaIO_4$（１．７７ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）およびOsO_4（４２．１３ｍｇ、１６６μｍｏｌ）で２０℃において１２時間処理した。混合物を飽和Na_2SO_3（２０ｍＬ）でクエンチし、水相をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～０／１）によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（２００ｍｇ、２７％）。

【０１９２】
３－［１－オキソ－５－［１－［（２－フェニルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）メチル］－４－ピペリジル］イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３８）

【０１９３】
化合物３８を、実施例６の化合物１２と同様にして調製し、収率１８％で白色固体として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．００（ｓ，１Ｈ），１０．７１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．５２（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），５．０８－５．１３（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．４０－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．８６－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．６９－２．１２（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３４．３．

【０１９４】
実施例１０：３－［１－オキソ－５－［１－［［４－オキソ－３－（２－ピリジル）フタラジン－６－イル］メチル］－４－ピペリジル］イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４３）の合成

【化５０】



【０１９５】
３，６－ジブロモ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン

【０１９６】
６－ブロモ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（５．７ｇ、２６．７６ｍｍｏｌ）の

$CHCl_3$（６０ｍＬ）中溶液に、ＮＢＳ（５．２４ｇ、２９．４６ｍｍｏｌ）およびＡＩＢＮ（４３９．３７ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を濾過し、濾液を真空中で濃縮し、標記化合物を白色固体として得て（１０ｇ）、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．９２－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ）．

【０１９７】

６－ブロモ－３－ヒドロキシ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン

【０１９８】

３，６－ジブロモ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（５．７ｇ、１９．５３ｍｍｏｌ）のH_2O（３０ｍＬ）中懸濁液を脱気し、さらにN_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下で１００℃において１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）中に注ぎ、水相をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮し、標記化合物を白色固体として得て（６．８７ｇ）、これをさらに精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１１－７．９８（ｍ，３Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）．

【０１９９】

７－ブロモ－２－（２－ピリジル）フタラジン－１－オン

【０２００】

６－ブロモ－３－ヒドロキシ－３Ｈ－イソベンゾフラン－１－オン（１ｇ、４．３７ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（３０ｍＬ）溶液に、２－ピリジルヒドラジン（４７６．４９ｍｇ、４．３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１００℃で１２時間撹拌し、次いで、真空中で濃縮して粗残留物を得て、これをH_2O（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に懸濁した。水相をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して、標記化合物を黄色固体として得て（０．９４ｇ）、これをさらに精製することなく使用した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６２－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ）．

【０２０１】

２－（２－ピリジル）－７－ビニル－フタラジン－１－オン

【０２０２】

７－ブロモ－２－（２－ピリジル）フタラジン－１－オン（０．８４ｇ、２．７８ｍｍｏｌ）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（５５８．６３ｍｇ、４．１７ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（シクロペンチル）ホスファンジクロロパラジウム鉄（１８１．２０ｍｇ、２７８μｍｏｌ）およびK_3PO_4（１．１８ｇ、５．５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中混合物を脱気し、N_2で３回パージした。反応物を、N_2雰囲気下で８０℃において１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して粗残留物を得た。粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（０．５ｇ、７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６３（ｄｄ，Ｊ＝１．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝４．９，７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５

．５３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５０．２．

【０２０３】

７－（１，２－ジヒドロキシエチル）－２－（２－ピリジル）フタラジン－１－オン

【０２０４】

２－（２－ピリジル）－７－ビニル－フタラジン－１－オン（０．３ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（０．３ｍＬ）中溶液に、$K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$（４４．３５ｍｇ、１２０μｍｏｌ）およびＮＭＯ（４２２．９８ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。反応物を飽和Na_2SO_3水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、水相をＥｔＯＡｃ（２　ｘ１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、標記化合物（０．２７ｇ）が黄色液体として得て、これをさらに精製することなく使用した。

【０２０５】

４－オキソ－３－（２－ピリジル）フタラジン－６－カルバルデヒド

【０２０６】

７－（１，２－ジヒドロキシエチル）－２－（２－ピリジル）フタラジン－１－オン（０．２７ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中溶液に、$NaIO_4$（４０７．７２ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）中に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空中で濃縮して粗残留物を得た。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（０．０５ｇ、２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．２５（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｄｄ，Ｊ＝１．１，４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６６－８．６０（ｍ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝１．４，８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｔ，Ｊ＝１．９，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝５．０，６．８Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５２．１．

【０２０７】

３－［１－オキソ－５－［１－［［４－オキソ－３－（２－ピリジル）フタラジン－６－イル］メチル］－４－ピペリジル］イソインドリン－２－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４３）

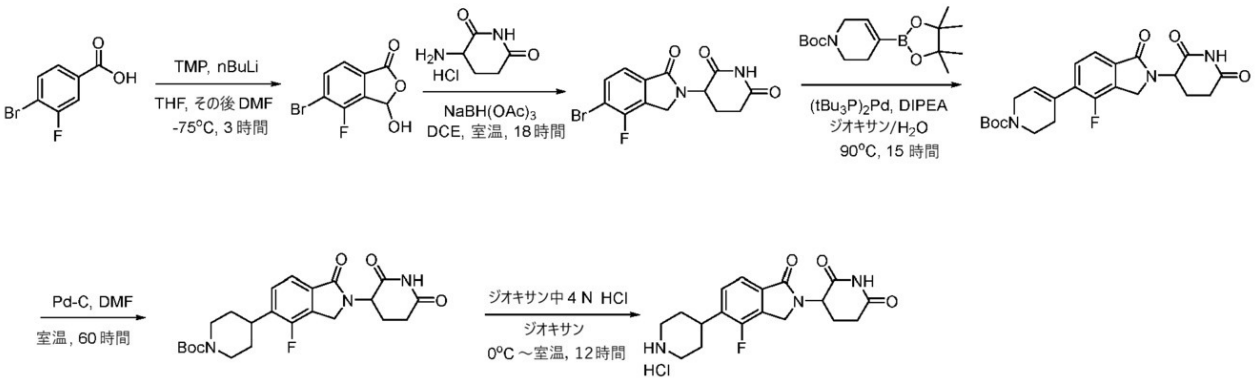
【０２０８】

化合物４３を、実施例６の化合物１２と同様にして収率２７％で調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１０．９８（ｓ，１Ｈ），８．６６－８．５９（ｍ，２Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄｄ，Ｊ＝１．５，８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｔ，Ｊ＝１．９，７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１３．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５８－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．４９－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．４８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６３．１．

【０２０９】

実施例１１：３－（４－フルオロ－１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩の合成

【化５１】



【０２１０】

５－ブロモ－４－フルオロ－３－ヒドロキシイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

【０２１１】

２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（４８．４ｇ、３４２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（シクロヘキサン中２Ｍ、１３７ｍＬ、２７４ｍｍｏｌ）を－７５℃で滴下し、混合物を０℃に加温し、２０分間撹拌した。次いで、反応混合物を－７５℃に冷却し、４－ブロモ－３－フルオロ安息香酸（１５．０ｇ、６８．５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中溶液を滴下した。反応混合物を４０分間撹拌し、次いで、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のＤＭＦ（１０．０ｇ、１３７ｍｍｏｌ）を－７５℃で滴加し、得られた混合物をさらに２時間撹拌した。反応混合物を５Ｍ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）でクエンチし、ブライン溶液（５０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗材料を、溶離液としてヘキサン中ＥｔＯＡｃ（６０～８０％）を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイト固体として得た（１４．０ｇ、７１％）。ＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^+$＝２４４．８。

【０２１２】

３－（５－ブロモ－４－フルオロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【０２１３】

５－ブロモ－４－フルオロ－３－ヒドロキシイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２．００ｇ、８．１０ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（ＤＣＥ、２０ｍＬ）中溶液に、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（２．００ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）をN_2雰囲気下で２５℃において添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５．１５ｇ、２４．３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をブライン（１５ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で除去して粗残留物を得て、これをＡＣＮ（５ｍＬ）／メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（ＭＴＢＥ、５ｍＬ）に溶解し、１０分間撹拌して、標記化合物を淡青色固体として得て、これを濾過によって単離し、過剰のＭＴＢＥで洗浄し、真空によって乾燥させた（１．３２ｇ、４８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２０－１０．７６（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝６．１，７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５９（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．４３（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｄｔｄ，Ｊ＝２．３，５．２，１２．７Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝３４０．９．

【０２１４】

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート

【０２１５】

３－（５－ブロモ－４－フルオロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．３２ｇ、３．８７ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）／水（２．２ｍＬ）中室温撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２．３９ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、１．００ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）および$Pd(tBu_3P)_2$（０．１９８ｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）を連続N_2バブリング下で２０分間添加した。反応混合物を１００℃で１５時間撹拌した。過剰の溶媒を減圧下で除去して粗残留物を得、これをＡＣＮ（５ｍＬ）／ＭＴＢＥ（５ｍＬ）に溶解し、１０分間撹拌して、標記化合物を白色固体として得て、これを濾過によって単離し、過剰のＭＴＢＥで洗浄し、真空によって乾燥させた（１．３０ｇ、７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．０１（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．３５（ｍ，２Ｈ），６．１１（ｂｒｓ，１Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｂｒｓ，２Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．４（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝４４４．２．

【０２１６】

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）－ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２１７】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（０．５００ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、N_2雰囲気下で室温においてＰｄ／Ｃ（１０～５０％湿潤品、０．１２０ｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）を添加して、混合物を水素雰囲気下で６０時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）を通して濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ×２）で洗浄した。溶媒を減圧下で除去して粗残留物を得、これをＡＣＮ（５ｍＬ）／ＭＴＢＥ（５ｍＬ）に溶解し、１０分間撹拌して、標記化合物を白色固体として得て、これを濾過によって単離し、過剰のＭＴＢＥで洗浄し、真空によって乾燥させた（０．３８０ｇ、７３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．００（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，２Ｈ），５．１４－５．０８（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．７８（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｄｄ，Ｊ＝４．６，１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．ＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^+$＝４４４．

【０２１８】

３－（４－フルオロ－１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩

【０２１９】

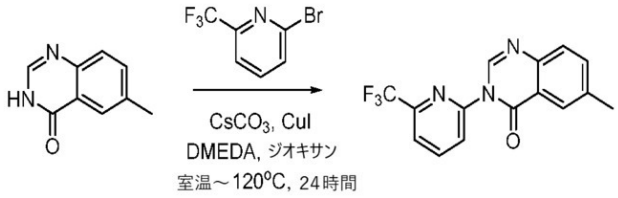
ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４５ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ、５．０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を１０分間撹拌し、次いで、１２時間室温に加温した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗残留物を得、これ

をＡＣＮ（５ｍＬ）／ＭＴＢＥ（５ｍＬ）に溶解し、１０分間撹拌して、標記化合物をオフホワイト固体として得て、これを濾過によって単離し、過剰のＭＴＢＥで洗浄し、真空によって乾燥させた（０．３２ｇ、９１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．３５－１０．６１（ｍ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４５（ｍ，１Ｈ），５．１６－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｂｒｓ，３Ｈ），２．８３（ｂｒｓ，３Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３４６．

【０２２０】

実施例１２：６－メチル－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オンの合成

【化５２】



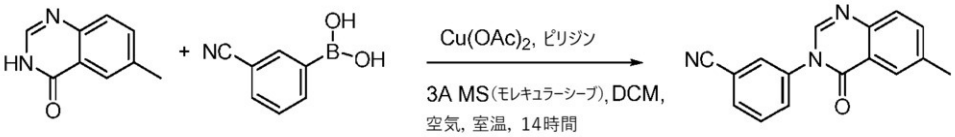
【０２２１】

６－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（０．５００ｇ、３．１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、２５℃で２－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）ピリジン（１．１３ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．０５ｇ、９．３６ｍｍｏｌ）および１，２－ジメチルエチレンジアミン（ＤＭＥＤＡ、０．５４９ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をN_{2}で１０分間脱気した後、ヨウ化銅（Ｉ）（０．２９７ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を１２０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。粗物質を、１０ｍＭ酢酸アンモニウム水溶液およびＡＣＮを使用して逆相クロマトグラフィー精製によって精製し、続いて凍結乾燥して、標記化合物をオフホワイト固体として得た（１３０ｍｇ、３３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５３（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．７７－７．５８（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３０６．

【０２２２】

実施例１３：３－（６－メチル－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ベンゾニトリルの合成

【化５３】



【０２２３】

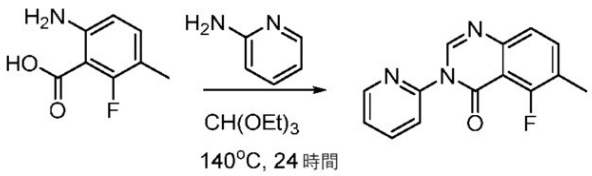
６－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１．００ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、３Åのモレキュラーシーブ（２．００ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）、（３－シアノフェニル）ボロン酸（１．８４ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）、ピリジン（１．０１ｍＬ、１２．５ｍｍｏｌ）および酢酸銅（ＩＩ）（１．１３ｇ、６．２４ｍｍｏｌ）を

２５℃で添加した。反応混合物を空気で満たしたバルーン下で室温において１４時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて固体（１．５ｇ）を得て、これを酢酸エチル－ヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物をオフホワイト固体として得た（０．３００ｇ、１７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４４－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｔ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄｄｄ，Ｊ＝１．１，２．１，８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２６２．１．

【０２２４】

実施例１４：５－フルオロ－６－メチル－３－（ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オンの合成

【化５４】



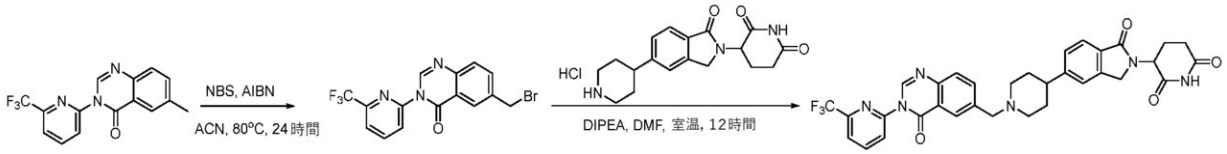
【０２２５】

６－アミノ－２－フルオロ－３－メチル安息香酸（０．５００ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）のオルトギ酸トリエチル（５ｍＬ）中溶液に、ピリジン－２－アミン（０．２７８ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物を１４０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗物質を得て、これを、溶離液としてヘキサン中ＥｔＯＡｃ（３０％）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物をオフホワイト固体として得た（０．１５０ｇ、１９％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５６．４。

【０２２６】

実施例１５：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６４）の合成

【化５５】



【０２２７】

６－（ブロモメチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン

【０２２８】

６－メチル－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（０．２５０ｇ、０．８１９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（ＮＢＳ、０．２９２ｇ、１．６４ｍｍｏｌ）およびアゾビスイソブチロニトリル（ＡＩＢＮ、０．０６７ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２４時間加熱還流した。反応混合物を減圧下で蒸発させて粗物質を得て、これをヘキサン中１５％の酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ーによって精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た（１００ｍｇ、２５％）。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝３８４．２。

【０２２９】

３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

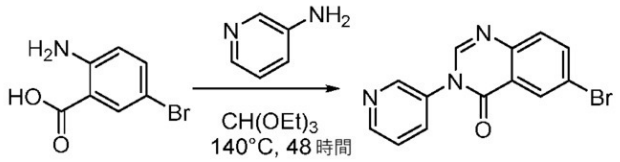
【０２３０】

３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（９０．０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２０９ｍＬ、１．２３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を１０分間撹拌した。６－（ブロモメチル）－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（９５．０ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させて粗固体を得て、これを分取ＨＰＬＣ［方法情報：カラム：Ｘ　ｓｅｌｅｃｔ（１５０ｍｍ＊１９）５μｍ、０．１％　ＨＣＯＯＨ　H_2O：ＡＣＮ、流量：１５ｍＬ／分］によって精製した。純粋な画分を凍結乾燥させて、標記化合物をオフホワイト固体として得た（５．８ｍｇ、４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９８（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．４６－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１５－８．０９（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．３６（ｍ，２Ｈ），６．５３（ｓ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．１７－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．３９（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１２．９Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７４（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６３１．１．

【０２３１】

実施例１６：６－ブロモ－３－（ピリジン－３－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オンの合成

【化５６】



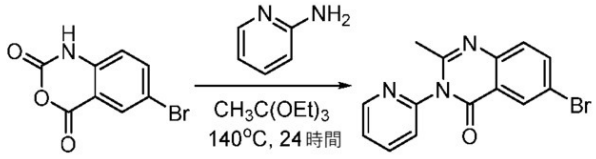
【０２３２】

２－アミノ－５－ブロモ安息香酸（１０．０ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）およびピリジン－３－アミン（４．３６ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）のオルトギ酸トリエチル（１００ｍＬ、６００ｍｍｏｌ）中溶液を１４０℃で４８時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗固体を得た。粗固体を２－プロパノールで洗浄し、固体を濾過して、標記化合物を淡褐色固体として得た（９．００ｇ、５２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６６－８．６３（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ，Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$＝３０２．０，３０４．０．

【０２３３】

実施例１７：６－ブロモ－２－メチル－３－（ピリジン－２－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オンの合成

【化５７】



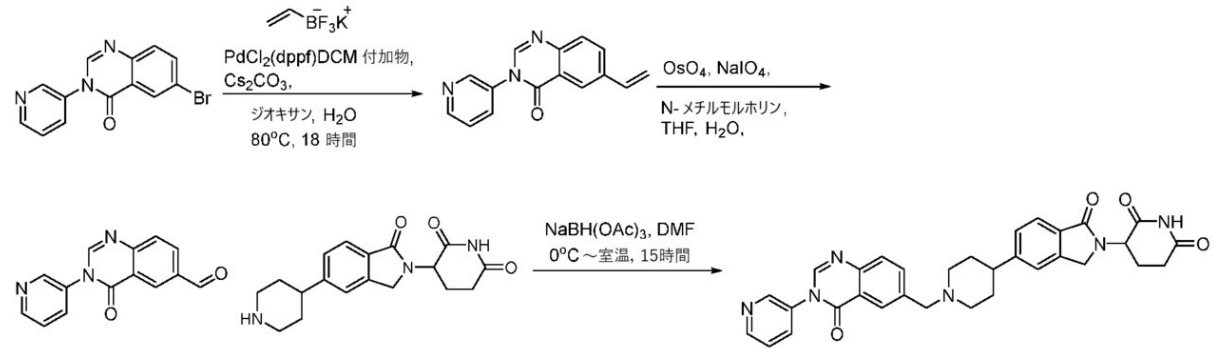
【０２３４】

６－ブロモ－２Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，３］オキサジン－２，４（１Ｈ）－ジオン（３．００ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、２－アミノピリジン（１．２８ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）およびオルト酢酸トリエチル（３．０２ｇ、１８．６ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で１４０℃において２４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、減圧下で濃縮して粗残留物を得た。粗残留物を、溶離液としてヘキサン中５０～９０％　ＥｔＯＡｃを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た（１．８０ｇ、４６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７６－８．６４（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｔ，Ｊ＝１．９，７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６０（ｍ，３Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ，Ｍ＋２Ｈ］$^+$＝３１６．２，３１８．２．

【０２３５】

実施例１８：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６７）の合成

【化５８】



【０２３６】

３－（ピリジン－３－イル）－６－ビニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン

【０２３７】

６－ブロモ－３－（ピリジン－３－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（７００ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（３１０ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を添加し、続いて炭酸セシウム（水中２Ｍ、１．１６ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）$_2$－CH_2Cl_2付加物（１．８９ｇ、２．３２ｍｍｏｌ）の溶液を室温において連続N_2バブリング下で添加した。反応混合物を８５℃で１８時間撹拌した。酢酸エチル（５０ｍＬ）を反応混合物に添加し、混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを溶出液として酢酸エチルおよびヘキサンを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た（４７５ｍｇ、７１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０５（

ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６６－８．６３（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５０．３．

【０２３８】

４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－カルバルデヒド

【０２３９】

０℃の３－（ピリジン－３－イル）－６－ビニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４７５ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（７ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）中溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（８１５ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）および４－メチルモルホリン（０．１０５ｍＬ、０．９５３ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いて０℃で酸化オスミウム（ＶＩＩＩ）（水中４重量％、１．５０ｍＬ、０．１９１ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を２５℃に加温し、３時間撹拌した。反応の進行中、大量の固体形成を観察した。反応混合物を濾過し、固体残留物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、粗残留物を得て、これを、溶離液としてヘキサン中酢酸エチル（４５～９５％）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た（２２５ｍｇ、４５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．１９（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．０７（ｍ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６８－６．６５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５２．１．

【０２４０】

３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【０２４１】

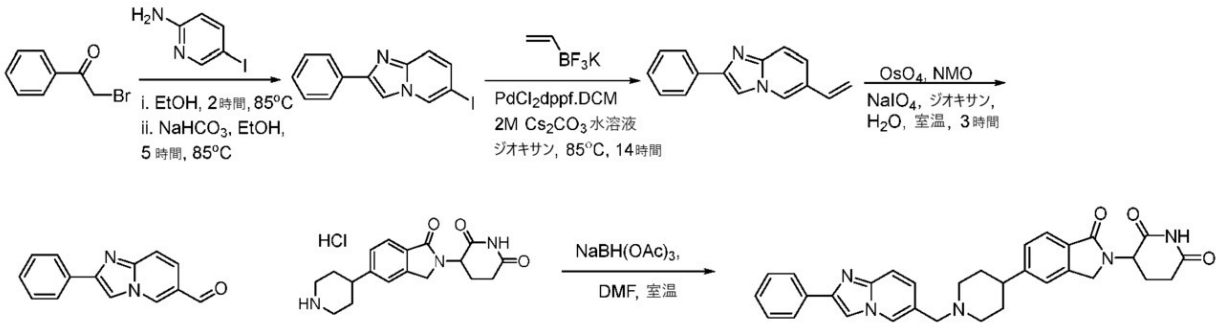
４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－カルバルデヒド（１２１ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）および３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（１７５ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液を、室温で１５分間撹拌した。この反応混合物に、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム（２５５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）をN_2下で室温において添加し、反応混合物を１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗固体を得て、これをＡＣＮ：水（１：１）に溶解し、Ｃ－１８カラムを使用する逆相カラムクロマトグラフィーで０．１％ギ酸を含む水中１０～５０％アセトニトリルを用いて溶出することによって精製した。画分を凍結乾燥させて、標記化合物をオフホワイト固体として得た（４０ｍｇ、１４％）。固体の一部（６．３ｍｇ、１１μｍｏｌ）をアセトニトリル（０．５０ｍＬ）および水（０．５０ｍＬ）に溶解した。懸濁液にギ酸（５．０μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた溶液を室温で１０分間撹拌し、次いで、凍結乾燥させて、３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンギ酸塩をオフホワイト固体として得た（６．０ｍｇ、９．９μｍｏｌ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ）８．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）８．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）８．３９（ｓ，１Ｈ）８．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）８．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）７．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）７．７５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）７．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）７．５１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）７．４１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）５．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）４．２４－４．５１（ｍ，２Ｈ）３．７０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）３．３

２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）２．８４－３．０４（ｍ，３Ｈ）２．５６－２．７２（ｍ，２Ｈ）２．３３－２．４５（ｍ，１Ｈ）２．１５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ）１．９３－２．０６（ｍ，１Ｈ）１．６７－１．８５（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝５６３．２．

【０２４２】

実施例１９：３－（１－オキソ－５－（１－（（２－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５４）の合成

【化５９】



【０２４３】

６－ヨード－２－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【０２４４】

２－ブロモ－１－フェニルエタン－１－オン（５．００ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）および５－ヨードピリジン－２－アミン（５．５３ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）のエタノール（１００ｍＬ）中混合物を２時間撹拌しながら還流した。重炭酸ナトリウム（４．６４ｇ、５５．３ｍｍｏｌ）を反応混合物に室温で添加し、混合物を５時間加熱還流した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、混合物を水（２×１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をヘキサンで研和し、濾過し、真空下で乾燥させて、標記化合物を淡褐色固体として得た（５．７０ｇ、６７％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４２（ｄｄ，Ｊ＝０．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．３，８．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝３２１．

【０２４５】

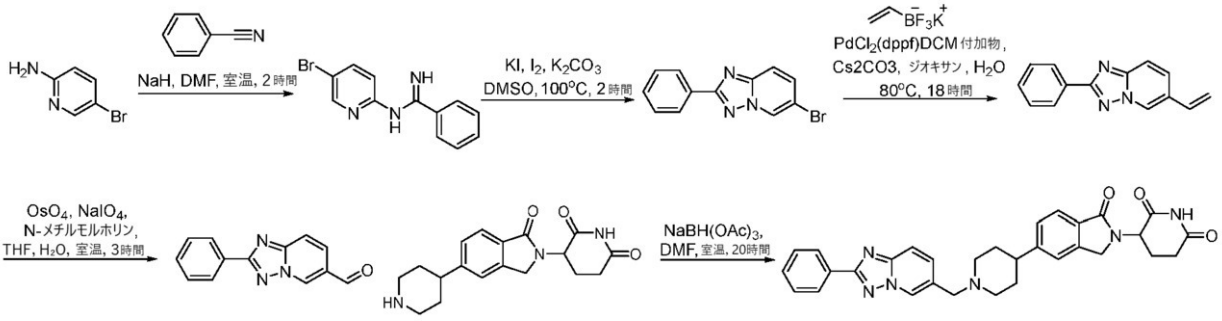
２－フェニル－６－ビニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン

【０２４６】

６－ヨード－２－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（５．７０ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５７ｍＬ）中撹拌溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム（２．３９ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１７．４ｇ、５３．４ｍｍｏｌ）を含む水（２６．７ｍＬ）を添加し、引き続いて連続Ｎ$_{2}$バブリング下で室温においてＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（１．４５ｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８５℃で１４時間撹拌した。反応混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で除去して、標記化合物を淡褐色固体として得た（３．５０ｇ、７９％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．０９（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，５Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，１７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋＝２２１．

【０２４７】
２－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルバルデヒド
【０２４８】
２－フェニル－６－ビニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（１．００ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２．５ｍＬ）／水（１．３ｍＬ）中溶液を０℃に冷却した後、過ヨウ素酸ナトリウム（１．９４ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（０．２３０ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いて同温度で四酸化オスミウム（水中４重量％、２．８９ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を氷冷ブライン（１００ｍＬ）でクエンチした後、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で除去して粗残留物を得て、これを、溶離液としてヘキサン中４０～６０％酢酸エチルを使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（２５０ｍｇ、２５％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　９．９８（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９４（ｍ，３Ｈ），７．７７－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２３．
【０２４９】
３－（１－オキソ－５－（１－（（２－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
【０２５０】
２－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－６－カルバルデヒド（１００ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１８０ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した後、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム（２３８ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物を１５時間撹拌した。反応混合物を冷水（２×３０ｍＬ）で希釈し、１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して粗残留物を得て、これを分取ＨＰＬＣ［（カラム：Ｘ　ｓｅｌｅｃｔ（１５０ｍｍ＊１９）５μＭ、移動相Ａ：H_2O中０．１％　ＨＣＯＯＨ、移動相Ｂ：アセトニトリル、流量：１５ｍＬ／分）］によって精製した。ＡＣＮ／水を凍結乾燥によって除去して、標記化合物を白色固体として得た（５１ｍｇ、２１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９８（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．００－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），３．０６－２．８４（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．６８（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３４．２．
【０２５１】
実施例２０：３－（１－オキソ－５－（１－（（２－フェニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５５）の合成

【化６０】



【０２５２】

Ｎ－（５－ブロモピリジン－２－イル）ベンズイミドアミド

【０２５３】

５－ブロモピリジン－２－アミン（２．００ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、水素化ナトリウム（０．５５５ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を０℃で３０分間撹拌した後、ベンゾニトリル（１．４３ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で室温において２時間撹拌した。重炭酸ナトリウム水溶液（５％、２０．０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させて粗残留物を得て、これを、溶離液としてヘキサン中酢酸エチル（８～１０％）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を白色固体として得た（１．００ｇ、２３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．４４（ｄｄ，Ｊ＝０．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ，Ｍ＋２Ｈ］$^+$＝２７６．０，２７８．０．

【０２５４】

６－ブロモ－２－フェニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン

【０２５５】

ヨウ化カリウム（０．８１２ｇ、４．８９ｍｍｏｌ）およびヨウ素（０．９９３ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中混合物を室温で１０分間撹拌した。Ｎ－（５－ブロモピリジン－２－イル）ベンズイミドアミド（０．９００ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．３５ｇ、９．７８ｍｍｏｌ）を室温で混合物に添加した。混合物を窒素雰囲気下で１００℃において２時間加熱した。反応混合物に、５％　$Na_2S_2O_3$水溶液（５ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）を添加した。混合物を酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これを、溶出液としてヘキサン中酢酸エチル（４～６％）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を白色固体として得た（０．５８０ｇ、６１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７７（ｄｄ，Ｊ＝０．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．５０（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ，Ｍ＋２Ｈ］$^+$＝２７３．８，２７５．８．

【０２５６】

２－フェニル－６－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン

【０２５７】

６－ブロモ－２－フェニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（０．５８０ｇ、２．１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中撹拌溶液に、ビニルト

リフルオロホウ酸カリウム（０．８５０ｇ、６．３５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２Ｍ、１．０６ｍＬ、２．１２ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（０．１７３ｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）を連続Ｎ$_2$バブリング下で室温において添加した。得られた混合物を８５℃で１８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これを、溶離液としてヘキサン中酢酸エチル（９～１０％）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を白色固体として得た（０．３４０ｇ、７２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２８（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝１１．２，１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２２．３．

【０２５８】

２－フェニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルバルデヒド

【０２５９】

２－フェニル－６－ビニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン（０．３４０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）：水（０．２ｍＬ）中撹拌溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（０．６５７ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）およびＮ－メチルモルホリン（０．０８４ｍＬ、０．７６８ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いて四酸化オスミウム（４重量％水、１．２１ｍＬ、０．１５４ｍｍｏｌ）を０℃で滴加した。得られた反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を氷冷ブライン（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。溶媒を減圧下で除去して粗残留物を得て、これを、溶離液としてヘキサン中酢酸エチル（２５～２８％）を使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を白色固体として得た（０．１２０ｇ、３２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．０７（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｄｄ，Ｊ＝０．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．０４－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５６（ｍ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝２２４．２．

【０２６０】

３－（１－オキソ－５－（１－（（２－フェニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

【０２６１】

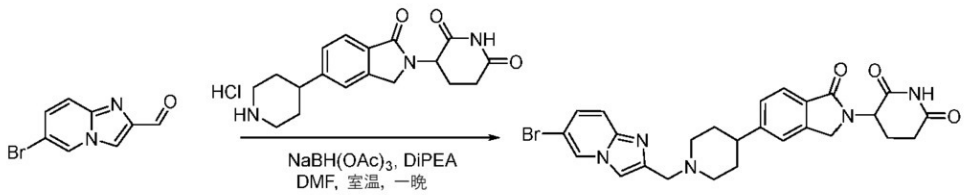
３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．１６０ｇ、０．４４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中撹拌溶液に、２－フェニル－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボアルデヒド（０．１１８ｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した後、０℃に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２４２ｇ、１．１４３ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下で室温において２０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これを、水：アセトニトリル中０．１％　ＨＣＯＯＨで溶出する逆相カラムクロマトグラフィーを使用して精製した。アセトニトリル／水を凍結乾燥によって除去し、標記化合物を白色固体として得た（０．０７４ｇ、３０％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．９２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．４１（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．０２－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．４２８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９８（ｍ，１Ｈ

），１．７９－１．７４（ｍ，２Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．２．

【０２６２】

実施例２１：３－（５－（１－（（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの合成

【化６１】



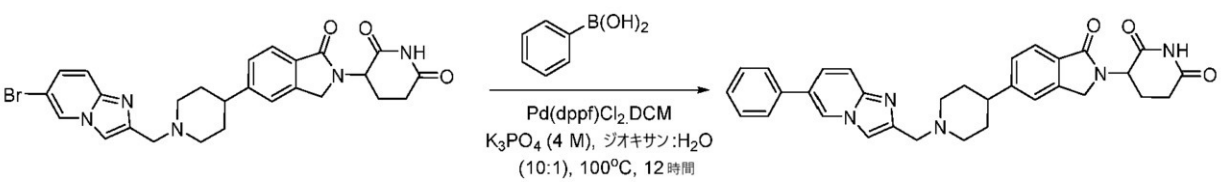
【０２６３】

３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（０．６２８ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、６－ブロモインドリジン－２－カルバルデヒド（０．３００ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．６０３ｍＬ、３．４５ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を１０分間撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．２２ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下で２５℃において１８時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これを、溶離液としてＤＣＭ中１２％　ＩＰＡの勾配を用いた順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を淡黄色固体として得た（０．２４０ｇ）。単離した化合物の一部（７０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）を分取ＨＰＬＣ［方法情報：カラム：Ｘ　ｓｅｌｅｃｔ（１５０ｍｍ×１９）５μｍ、H_2OおよびＡＣＮ中０．１％　ＨＣｌ、流量：１５ｍＬ／分］によってさらに精製した。収集した画分を凍結乾燥し、標記化合物をオフホワイト固体として得た（１７ｍｇ、１１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．０（ｓ，１Ｈ），１０．６５（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．５－７．４（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．１５－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９０（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$＝５３８．１．

【０２６４】

実施例２２：３－（１－オキソ－５－（１－（（６－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９６）の合成

【化６２】



【０２６５】

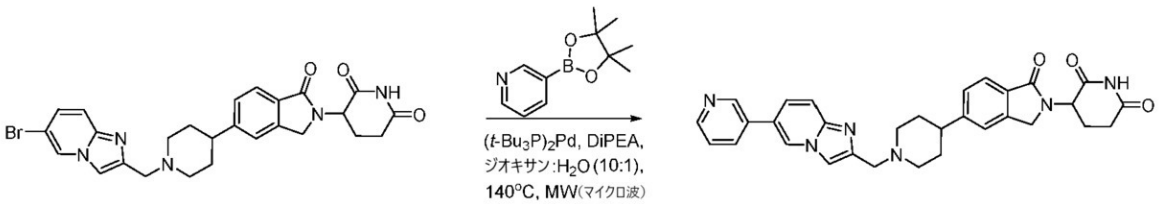
３－（５－（１－（（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）／水（０

．１５ｍＬ）中撹拌溶液に、H_2O中のフェニルボロン酸（３４．１ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ）および（４Ｍ、０．１４０ｍＬ、０．５５９ｍｍｏｌ）三塩基性K_3PO_4を添加し、続いて$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）をN_2の連続バブリング下で１０分間添加した。反応混合物をN_2雰囲気下で１００℃において１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これを、溶離液としてＤＣＭ中１６％　ＩＰＡの勾配を用いた順相カラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を淡褐色固体として得た（８０ｍｇ）。この物質を分取ＨＰＬＣ［方法情報：カラム：Ｘ　ｓｅｌｅｃｔ（１５０ｍｍ×１９）５μｍ、H_2OおよびＡＣＮ中０．１％　ＨＣｌ、流量：１５ｍＬ／分］によってさらに精製した。収集した画分を凍結乾燥し、３－（１－オキソ－５－（１－（（６－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩をオフホワイト固体として得た（６．５ｍｇ、６．４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９９（ｓ，１Ｈ），１０．５５（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．６５（ｍ，５Ｈ），７．６０－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３２（ｍ，３Ｈ），５．２０－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５１（ｍ，２Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９０（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$＝５３４．２．

【０２６６】

実施例２３：３－（１－オキソ－５－（１－（（６－（ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９７）の合成

【化６３】



【０２６７】

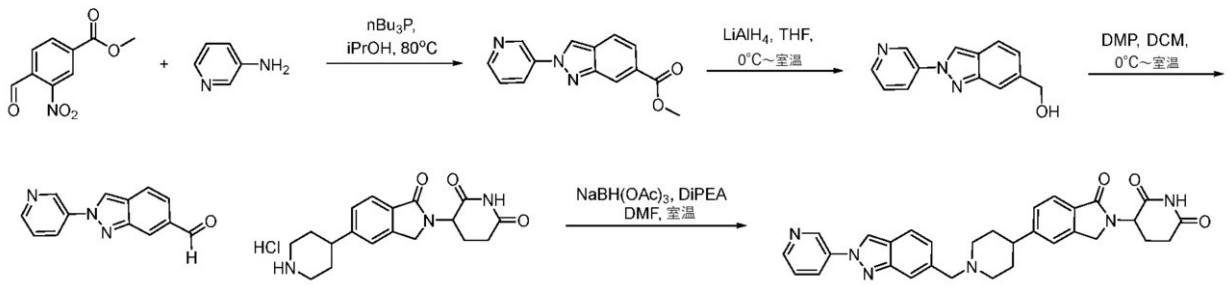
３－（５－（１－（（６－ブロモイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（０．１００ｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）／水（０．１５ｍＬ）中撹拌溶液に、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（０．０５７ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０７２ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、引き続いてビス（トリ－ｔ－ブチルホスフィン）パラジウム（０）（９．５０ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を、N_2の連続バブリング下で１０分間添加した。反応混合物にマイクロ波を１４０℃で４時間照射した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗残留物を得て、これを、溶離液として水中４％　ＡＣＮの逆相カラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を得た（３０ｍｇ）。単離した化合物を分取ＨＰＬＣ［方法情報：カラム：Ｘ　ｓｅｌｅｃｔ（１５０ｍｍ×１９）５μｍ、H_2OおよびＡＣＮ中０．１％　ＨＣｌ、流量：１５ｍＬ／分］によってさらに精製した。収集した画分を凍結乾燥し、３－（１－オキソ－５－（１－（（６－（ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩を淡黄色固体として得た（６．１ｍｇ、６％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１１．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），１１．０（ｓ，１Ｈ），９．４２（ｓ，１Ｈ），９．２１（ｓ，１Ｈ）

，８．８４（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．１２－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５０（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０５－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９０（ｍ，５Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．３．

【０２６８】

実施例２４：３－（１－オキソ－５－（１－（（２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９５）の合成

【化６４】



【０２６９】

メチル２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－カルボキシレート

【０２７０】

４－（メトキシカルボニル）－２－ニトロベンズアルデヒド（５００ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、イソプロパノール（６．０ｍＬ）、引き続いて３－アミノピリジン（２４７ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を添加した。バイアルに窒素を流し、次いで、８０℃で加熱した。４時間後、混合物を室温に冷却した後、トリ－ｎ－ブチルホスフィン（１．７７ｍＬ、７．１７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で１６時間一晩加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（４ｍＬ）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、Ｃ１８逆相カラムで０．１％ギ酸を含有する水中２０～１００％アセトニトリルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥させて、メチル２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－カルボキシレートホルメートを黄褐色固体として得た（２５５ｍｇ、４２％）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ９．１４－９．３０（ｍ，１Ｈ）８．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．０，４．８Ｈｚ，１ Ｈ）８．５８（ｓ，１Ｈ）８．５２（ｓ，１Ｈ）８．３１－８．４３（ｍ，１Ｈ）８．１１（ｓ，１Ｈ）７．７７（ｓ，２Ｈ）７．５７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ）３．９８（ｓ，３Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２５４．１．

【０２７１】

（２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）メタノール

【０２７２】

メチル２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－カルボキシレート（２５５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を０℃に冷却した。この溶液にＬｉＡｌＨ$_{4}$（ＴＨＦ中１Ｍ、３．００ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をゆっくりと室温まで加温した。混合物をＭｅＯＨ（滴加）でクエンチし、溶液を室温で３０分間撹拌した。混合物を、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。層

を分離し、水層を酢酸エチル×２で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸化ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して粗残留物を得て、これを、ヘキサン中４０～１００％酢酸エチル、次いで酢酸エチル中最大１０％メタノールで溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を黄色固体として得た（７８ｍｇ、３４％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_{4}$）δ　９．１８－９．２９（ｍ，１Ｈ）８．８６（ｓ，１Ｈ）８．６１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）８．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．４，８．５Ｈｚ，１Ｈ）７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）７．６８（ｓ，１Ｈ）７．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．９，８．２Ｈｚ，１Ｈ）７．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）４．７２（ｓ，２Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２６．１．

【０２７３】

２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒド

【０２７４】

（２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）メタノール（７５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．７ｍＬ）中溶液に、室温でＤＭＰ（０．１７ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物は、ＤＭＰを添加するとオレンジ色の均一な溶液になった。３０分間撹拌した後、溶液をシリンジフィルターに通し、ヘキサン中３０～１００％酢酸エチルで溶出したシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する分画を合わせ、濃縮して、標記化合物を得た（４３ｍｇ、５８％）。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　１０．０７－１０．１７（ｍ，１Ｈ）９．２２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）８．７２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）８．５４（ｓ，１Ｈ）８．２７－８．３６（ｍ，２Ｈ）７．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）７．６８（ｄｄ，Ｊ＝１．１，８．８Ｈｚ，１Ｈ）７．５４（ｄｄ，Ｊ＝４．７，８．２Ｈｚ，１Ｈ）．ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝２２４．１．

【０２７５】

３－（１－オキソ－５－（１－（（２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

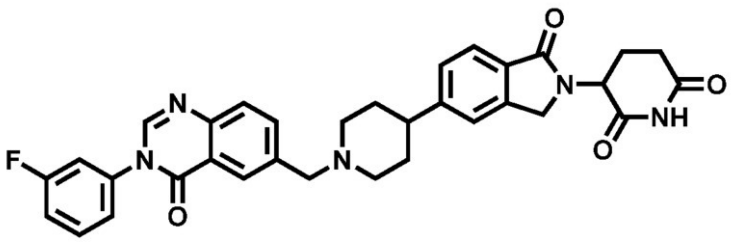
【０２７６】

３－（１－オキソ－５－（ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）および２－（ピリジン－３－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒド（４０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のジメチルアセトアミド（ＤＭＡ、４ｍＬ）中溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７８ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、続いてＤＩＰＥＡ（６４μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。１８時間撹拌した後、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物をブライン（２×３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残留物を、Ｃ１８カラムで０．１％ギ酸を含有する水中１０～１００％アセトニトリルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、標記化合物を白色固体として得た。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．３。

【０２７７】

実施例２５：３－（５－（１－（（３－（３－フルオロフェニル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２８）の合成

【化６５】



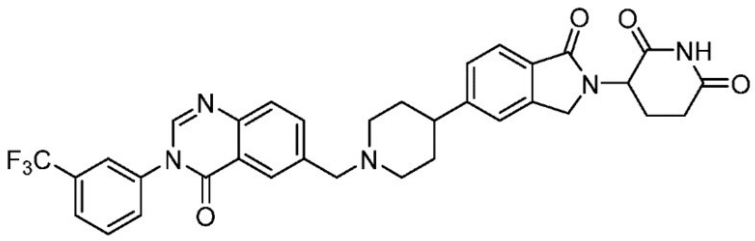
【０２７８】

化合物２８を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８０．２。

【０２７９】

実施例２６：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０）の合成

【化６６】



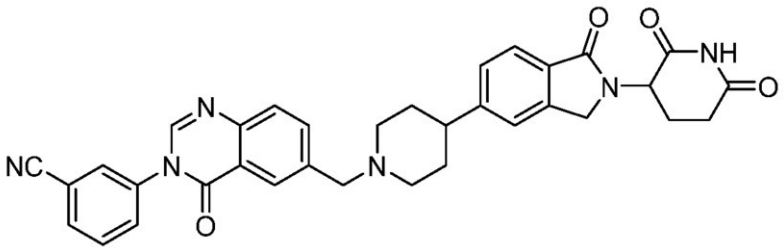
【０２８０】

化合物６０を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６３０．１。

【０２８１】

実施例２７：３－（６－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－１－イル）メチル）－４－オキソキナゾリン－３（４Ｈ）－イル）ベンゾニトリル（６１）の合成

【化６７】



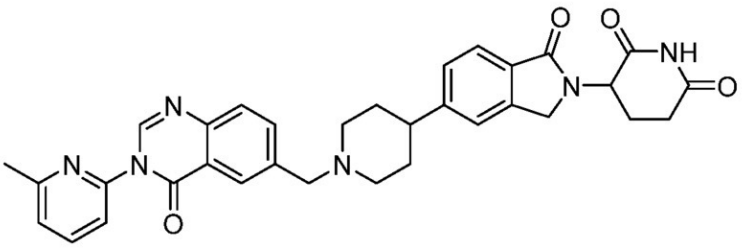
【０２８２】

化合物６１を、実施例１３および１５に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８７．２。

【０２８３】

実施例２８：３－（５－（１－（（３－（６－メチルピリジン－２－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６２）の合成

【化６８】



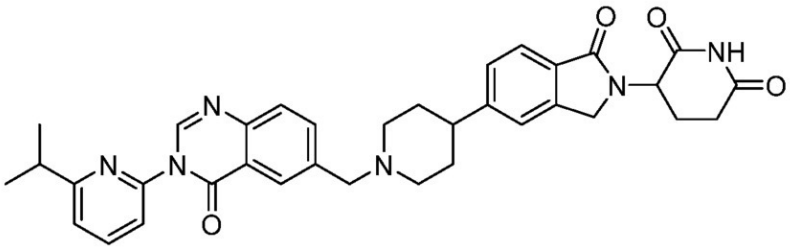
【０２８４】

化合物６２を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７７．１。

【０２８５】

実施例２９：３－（５－（１－（（３－（６－イソプロピルピリジン－２－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６３）の合成

【化６９】



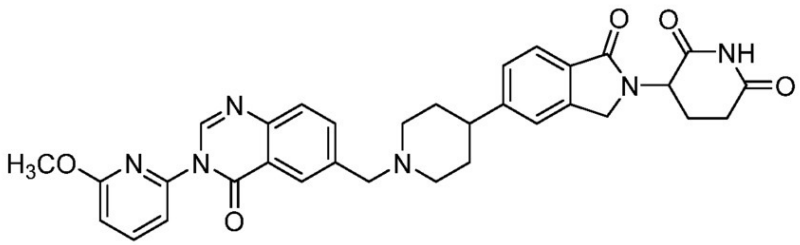
【０２８６】

化合物６３を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６０５．１。

【０２８７】

実施例３０：３－（５－（１－（（３－（６－メトキシピリジン－２－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６５）の合成

【化７０】



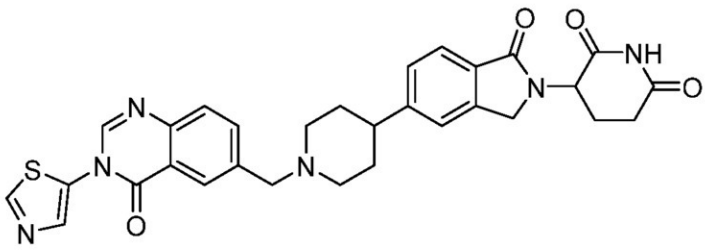
【０２８８】

化合物６５を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５９３．１。

【０２８９】

実施例３１：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（チアゾール－５－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６６）の合成

【化７１】



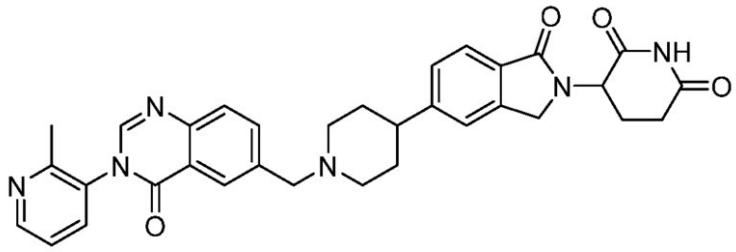
【０２９０】

化合物６６を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。

【０２９１】

実施例３２：３－（５－（１－（（３－（２－メチルピリジン－３－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６８）の合成

【化７２】



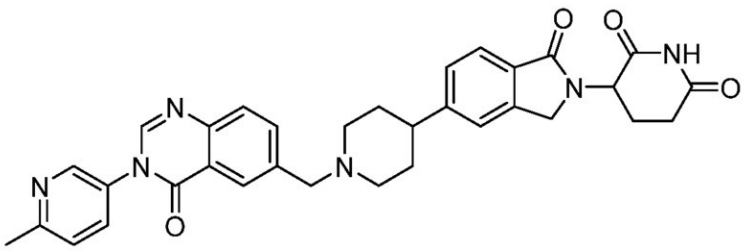
【０２９２】

化合物６８を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７７．４。

【０２９３】

実施例３３：３－（５－（１－（（３－（６－メチルピリジン－３－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６９）の合成

【化７３】



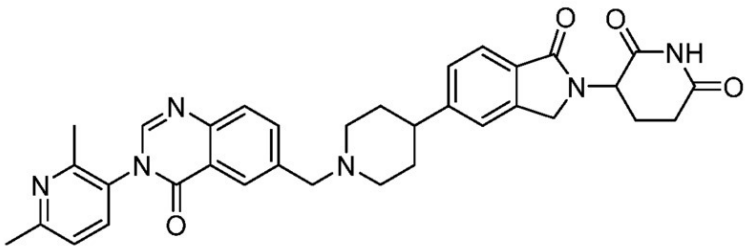
【０２９４】

化合物６９を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７７．３。

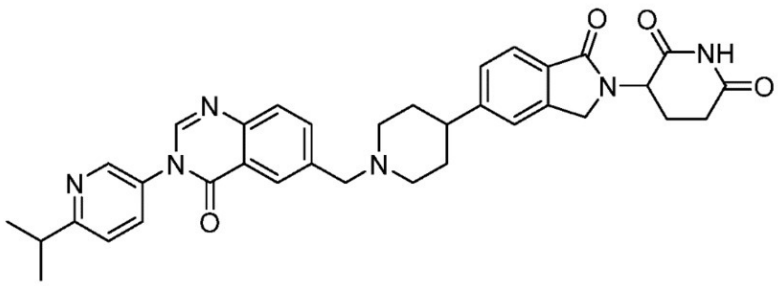
【０２９５】

実施例３４：３－（５－（１－（（３－（２，６－ジメチルピリジン－３－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０）の合成

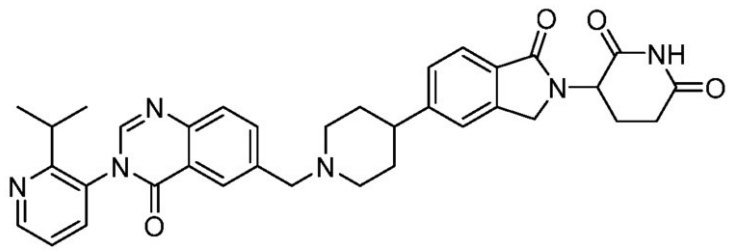
【化７４】



【０２９６】
化合物７０を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０２９７】
実施例３５：３－（５－（１－（（３－（６－イソプロピルピリジン－３－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７１）の合成
【化７５】

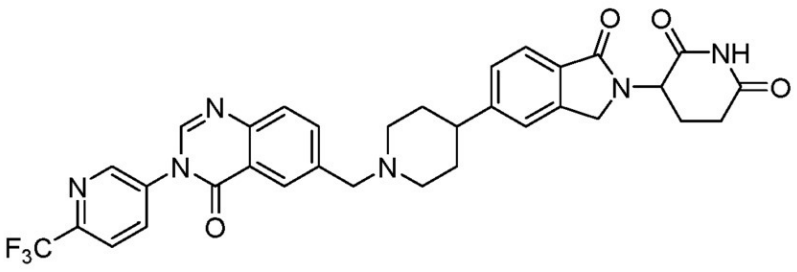


【０２９８】
化合物７１を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０２９９】
実施例３６：３－（５－（１－（（３－（２－イソプロピルピリジン－３－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７２）の合成
【化７６】

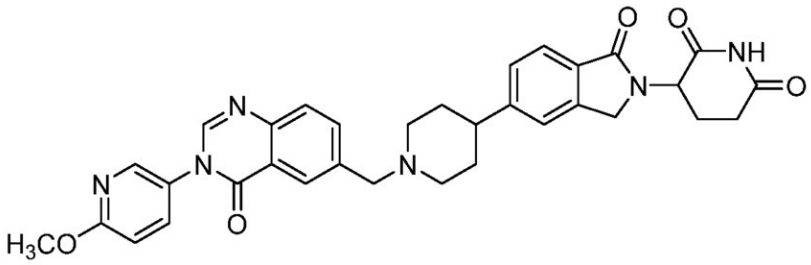


【０３００】
化合物７２を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０３０１】
実施例３７：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７３）の合成

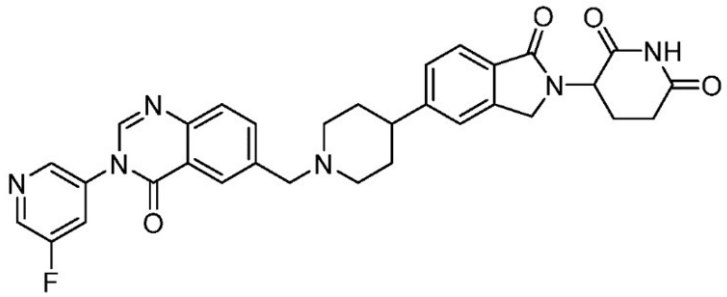
【化７７】



【０３０２】
化合物７３を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝６３１．１。
【０３０３】
実施例３８：３－（５－（１－（（３－（６－メトキシピリジン－３－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７４）の合成
【化７８】

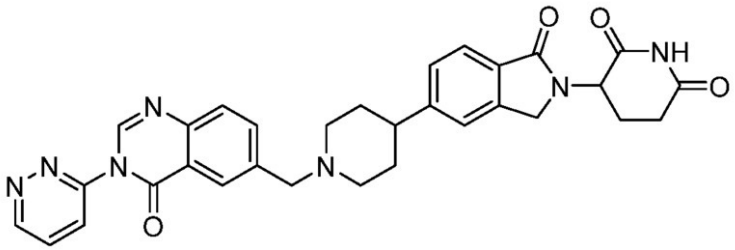


【０３０４】
化合物７４を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０３０５】
実施例３９：３－（５－（１－（（３－（５－フルオロピリジン－３－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７５）の合成
【化７９】

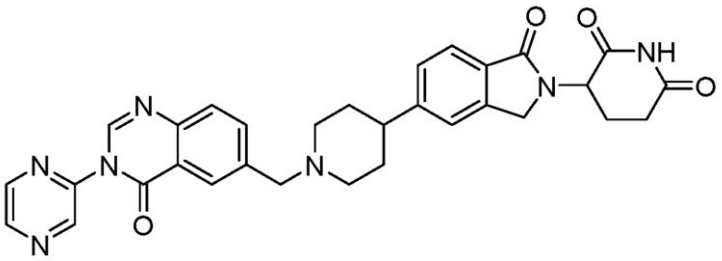


【０３０６】
化合物７５を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８１．３。
【０３０７】
実施例４０：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリダジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソ

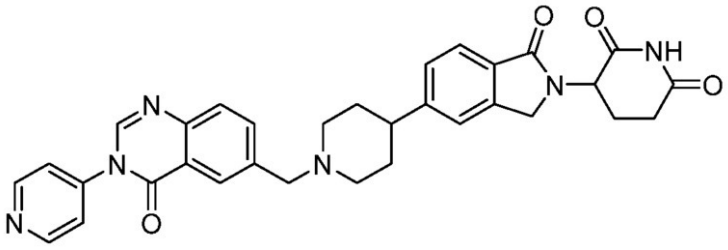
インドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７６）の合成
【化８０】



【０３０８】
化合物７６を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０３０９】
実施例４１：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７７）の合成
【化８１】

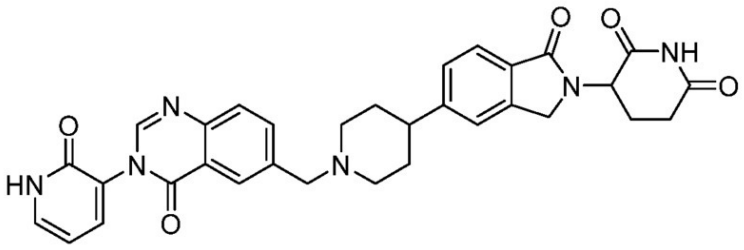


【０３１０】
化合物７７を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０３１１】
実施例４２：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７８）の合成
【化８２】



【０３１２】
化合物７８を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０３１３】
実施例４３：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７９）の合成

【化８３】



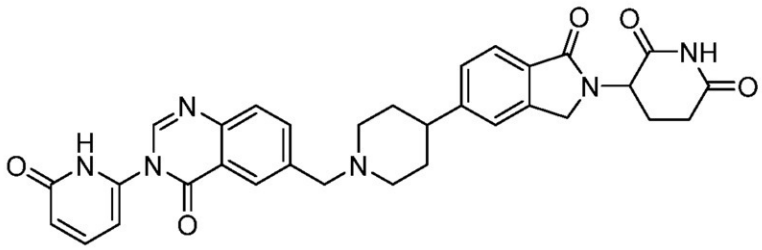
【０３１４】

化合物７９を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。

【０３１５】

実施例４４：３－（１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０）の合成

【化８４】



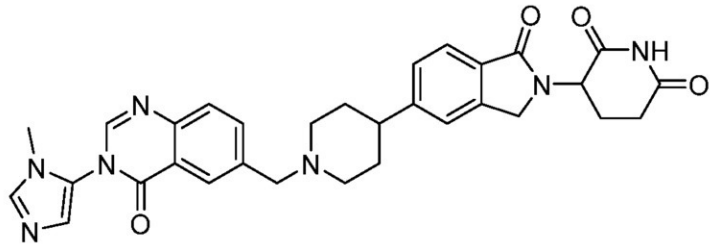
【０３１６】

化合物８０を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。

【０３１７】

実施例４５：３－（５－（１－（（３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８１）の合成

【化８５】



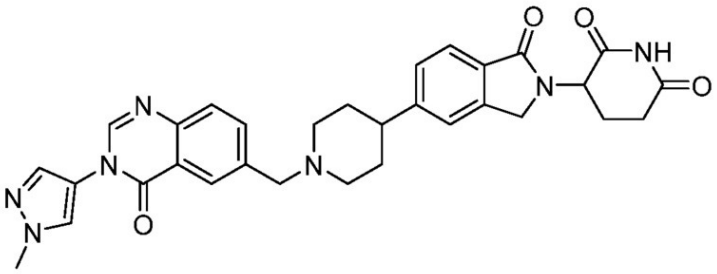
【０３１８】

化合物８１を、実施例８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。

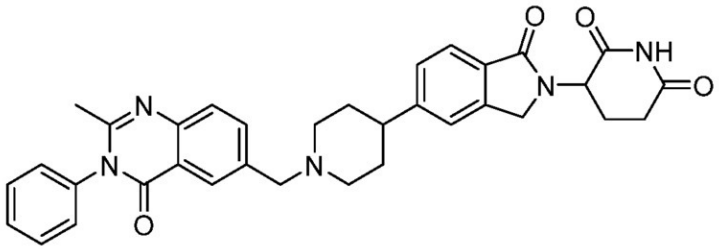
【０３１９】

実施例４６：３－（５－（１－（（３－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８２）の合成

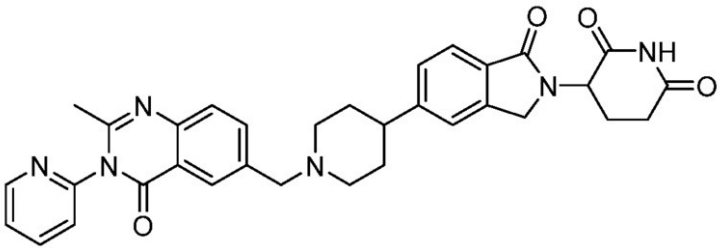
【化８６】



【０３２０】
化合物８２を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５６６．２。
【０３２１】
実施例４７：３－（５－（１－（（２－メチル－４－オキソ－３－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８３）の合成
【化８７】

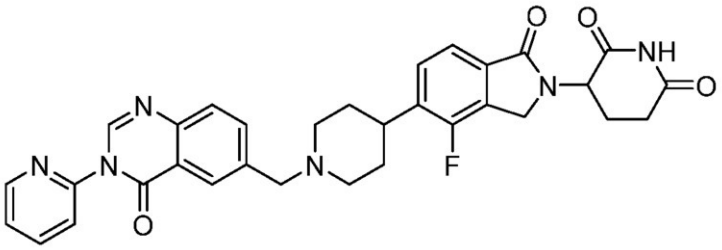


【０３２２】
化合物８３を、実施例１７および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７６．８。
【０３２３】
実施例４８：３－（５－（１－（（２－メチル－４－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８４）の合成
【化８８】

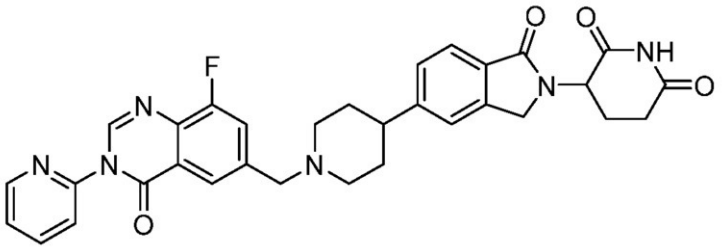


【０３２４】
化合物８４を、実施例１７および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５７７．３。
【０３２５】
実施例４９：３－（４－フルオロ－１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４

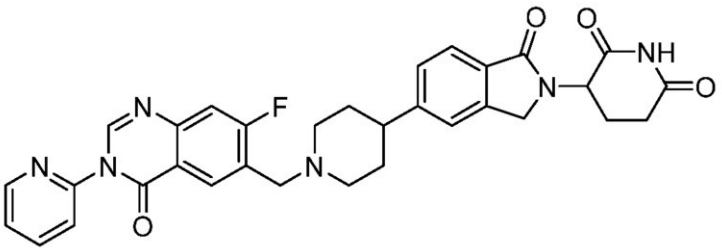
－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８５）の合成
【化８９】



【０３２６】
化合物８５を、実施例１１、１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８１．７。
【０３２７】
実施例５０：３－（５－（１－（（８－フルオロ－４－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８６）の合成
【化９０】



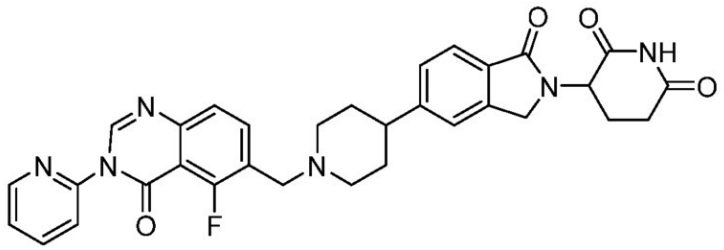
【０３２８】
化合物８６を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８１．０。
【０３２９】
実施例５１：３－（５－（１－（（７－フルオロ－４－オキソ－３－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８７）の合成
【化９１】



【０３３０】
化合物８７を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８１．４。
【０３３１】
実施例５２：３－（５－（１－（（５－フルオロ－４－オキソ－３－（ピリジン－２－

イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８８）の合成

【化９２】



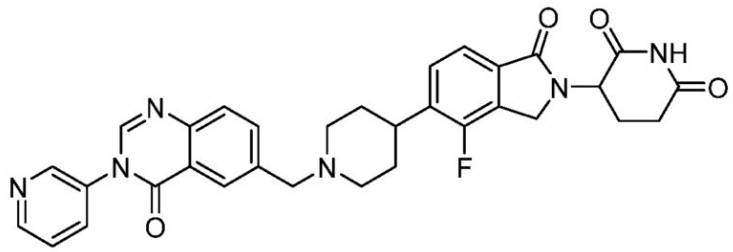
【０３３２】

化合物８８を、実施例１４および１５に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８１．２。

【０３３３】

実施例５３：３－（４－フルオロ－１－オキソ－５－（１－（（４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８９）の合成

【化９３】



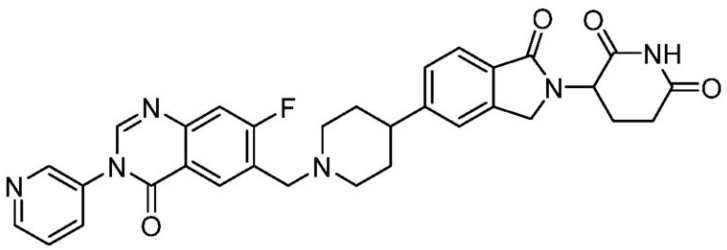
【０３３４】

化合物８９を、実施例１１、１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５８１．２。

【０３３５】

実施例５４：３－（５－（１－（（７－フルオロ－４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９０）の合成

【化９４】



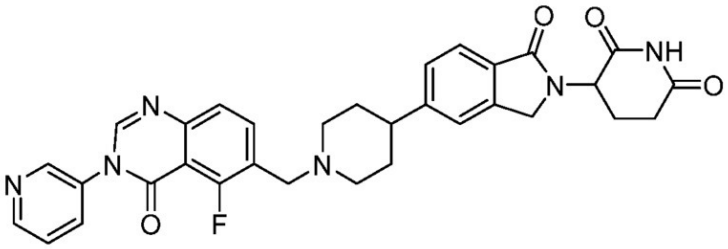
【０３３６】

化合物９０を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。

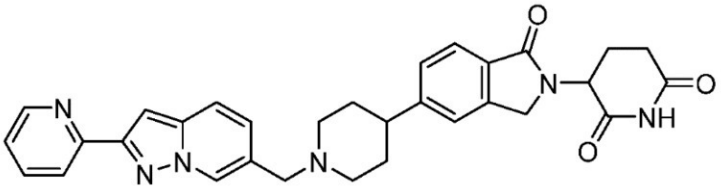
【０３３７】

実施例５５：３－（５－（１－（（５－フルオロ－４－オキソ－３－（ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－１

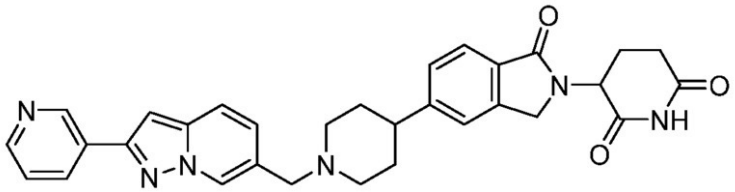
－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９１）の合成
【化９５】



【０３３８】
化合物９１を、実施例１６および１８に記載されるのと同様の手順に従って調製する。
【０３３９】
実施例５６：３－（１－オキソ－５－（１－（（２－（ピリジン－２－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９２）の合成
【化９６】

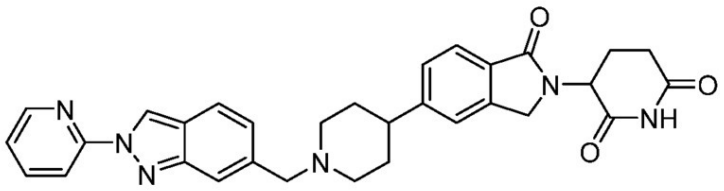


【０３４０】
化合物９２を、実施例９に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．４。
【０３４１】
実施例５７：３－（１－オキソ－５－（１－（（２－（ピリジン－３－イル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９３）の合成
【化９７】



【０３４２】
化合物９３を、実施例９に記載したのと同様の手順に従って調製する。
【０３４３】
実施例５８：３－（１－オキソ－５－（１－（（２－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９４）の合成

【化９８】



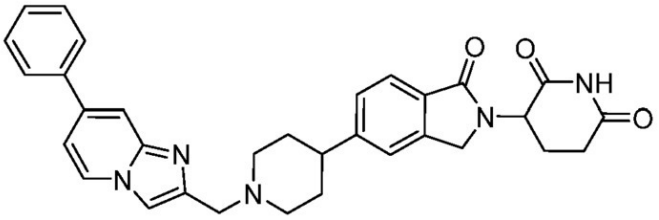
【０３４４】

化合物９４を、実施例２４に記載したのと同様の手順に従って調製する。

【０３４５】

実施例５９：３－（１－オキソ－５－（１－（（７－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９８）の合成

【化９９】



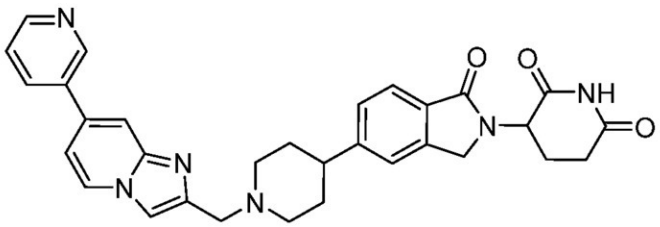
【０３４６】

化合物９８を、実施例２１および２２に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３４．２。

【０３４７】

実施例６０：３－（１－オキソ－５－（１－（（７－（ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９９）の合成

【化１００】



【０３４８】

化合物９９を、実施例２１および２３に記載されるのと同様の手順に従って調製した。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝５３５．３。

【０３４９】

実施例６１：液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）データ

【０３５０】

Ｌｕｎａ（登録商標）－Ｃ１８カラム（３μｍ、２．０×３０ｍｍ）を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－２０　ＡＤシリーズ（バイナリポンプおよびダイオードアレイ検出器）を使用して、反応モニタリングおよび最終化合物の特性評価を行った。移動相：Ａ：水中０．０４％　トリフルオロ酢酸（ｖ／ｖ）、Ｂ：ＭｅＣＮ中０．０２％　トリフルオロ酢酸（ｖ／ｖ）。流量：２５℃において１ｍＬ／分（０．００～１．８０分）および１．２

ｍＬ／分（１．８１～２．００分）。ＭＳ：２０２０、四重極ＬＣ／ＭＳ、イオン源：ＡＰＩ－ＥＳＩ、ＴＩＣ：１００～１０００ｍ／ｚ；乾燥ガス流量：１５　Ｌ／分；ネブライザー圧力：１．５　Ｌ／分；乾燥ガス温度：２５０℃、Ｖｃａｐ：１４００　Ｖ。

【表１】

表１．本発明の化合物のＬＣＭＳデータ

化合物番号	計算質量	実測質量（Ｍ＋Ｈ）	化合物番号	計算質量	実測質量（Ｍ＋Ｈ）
2	578.25	579.42	44	561.24	562.40
3	579.25	580.23	45	596.24	597.45
5	596.24	597.35	46	580.24	581.35
6	612.21	613.35	47	580.24	581.35
15	562.22	563.34	48	585.20	586.35
22	576.27	577.35	49	585.20	586.35
27	579.23	580.10	57	561.24	562.10
41	544.25	545.40	58	580.22	581.20
42	533.24	534.35	59	568.19	569.10

【０３５１】

実施例６２：追加のＬＣＭＳデータ

【０３５２】

Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｎ－Ｓｅｒｉｅｓ　ＵＰＬＣ－ＭＳシステム（ＬＣＭＳ－２０２０）を使用して、反応モニタリングおよび最終化合物の特性評価を収集した。報告されるすべての質量は、別途記録されない限り、プロトン化された親イオンのｍ／ｚである。サンプルをメタノール、アセトニトリルまたはＤＭＳＯなどの適切な溶媒に溶解し、自動サンプルハンドラを使用してカラムに直接注入した。分析は、Ｗａｔｅｒｓ（登録商標）Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＣＳＨ　Ｃ　１８　１．７μｍ、２．１×３０ｍｍ：流量：１．０ｍＬ／分；４０℃（カラム温度）溶媒Ａ：水中０．１％ギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリル中０．１％ギ酸、勾配：溶媒Ａ：０．０１分－３．０％、１．５～１．９分－９７．０％、２．０分－３．０％。Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｚｏｒｂａｘ　ｅｃｌｉｐｓｅ　ｐｌｕｓ　Ｃ１８　２．１×５０ｍｍ　１．８μｍ：流量：０．８ｍＬ／分：４０℃（カラム温度）溶媒Ａ：水中０．１％ギ酸、溶媒Ｂ：アセトニトリル中０．１％ギ酸、勾配：溶媒Ａ：０．０１～０．２５分－５．０％、２．５～３．０分－１００．０％、３．１～４．０分－５．０％。Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ８（５０×４．６）ｍｍ、３．５μｍ：流量０．８ｍＬ／分；４０℃（カラム温度）：溶媒Ａ：水中１０ｍＭ重炭酸アンモニウム、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：溶媒Ａ：０．０１分－５．０％、１．５～３．０分－９５．０％、３．５～４．０分－５．０％。Ｗａｔｅｒｓ　Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ８（５０×４．６）ｍｍ、３．５μｍ：流量０．８ｍＬ／分；４０℃（カラム温度）：溶媒Ａ：水中１０ｍｍ　酢酸アンモニウム、溶媒Ｂ：アセトニトリル、勾配：溶媒Ａ：０．０１分－５．０％、１．５～３．０分－９５．０％、３．５～４．０分－５．０％。

【表２】

表２．本発明の化合物のＬＣＭＳデータ

化合物番号	計算質量	実測質量（Ｍ＋Ｈ）	化合物番号	計算質量	実測質量（Ｍ＋Ｈ）
28	579.2	580.2	82	565.2	566.2
54	533.2	534.2	83	575.3	576.8
55	534.2	535.2	84	576.2	577.3
60	629.2	630.1	85	580.2	581.7
61	586.2	587.2	86	580.2	581.0
62	576.2	577.1	87	580.2	581.4
63	604.3	605.1	88	580.2	581.2
64	630.2	631.1	89	580.2	581.2
65	592.2	593.1	92	534.2	535.4
67	562.2	563.2	95	534.2	535.3
68	576.2	577.4	96	533.2	534.2
69	576.2	577.3	97	534.2	535.3
73	630.2	631.1	98	533.2	534.2
75	580.2	581.3	99	534.2	535.3

【０３５３】

実施例６３：ＨｉＢｉＴプロトコル

【０３５４】

ＨｉＢｉＴタンパク質タグ付けシステムを、ＨｉＢｉＴペプチドタグ（Ｐｒｏｍｅｇａ（商標））をＩＫＺＦ２遺伝子座のＮ末端にＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓを介して挿入することによって、ＭＯＬＴ４細胞に適用した（Ｎｅｏｎ（商標）Ｔｒａｎｓｆｅｃｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ）。得られたＨｉＢｉＴ－Ｈｅｌｉｏｓ安定細胞株を、１０μＭ～０．０００２６μＭの範囲の１３点濃度スキームに従って、以下の本発明の化合物で三連で処理した。示された時点で、Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉＴ Ｌｙｔｉｃ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎシステム（Ｐｒｏｍｅｇａ（商標））を、処理された細胞におけるＨｉＢｉＴタグの生物発光を検出するために利用した：タグの存在量は発光のレベルに比例する。ＤＭＳＯへの正規化後、用量応答曲線をプロットして（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ）、各化合物によってＨｉＢｉＴ－Ｈｅｌｉｏｓ分解の５０％が達成された濃度点を決定した。最高濃度点から最低濃度点までの分解の程度（発光の範囲）を計算してＤｍａｘを決定した。結果を表３に示す。

【表３】

表３．６時間の処理後の本発明の化合物の分解活性（HiBiT-IKZF2 アッセイ）

化合物番号	IKZF2 DC_{50} (M)
1	+++
2	++
3	++
5	+++
6	+++
8	++
12	++
18	+++
22	++
27	++
31	++
38	++
41	+
42	+++
43	++
44	++
45	+++
46	++
47	++
48	++
49	+++
57	+++
58	+++
59	++

“＋”は25超～100×10^{-9}M未満；“＋＋”は5超～25×10^{-9}M未満；
“＋＋＋”は5×10^{-9}M未満

【０３５５】
実施例６４：ＭＯＬＴ４　ＩＫＺＦ２　ＨｉＢｉｔアッセイプロトコル
【０３５６】
このプロトコルは、ＩＫＺＦ２コード配列のＮ末端にタグ付けされた、ＨｉＢｉｔのＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９媒介性ゲノム挿入を用いて操作されたＭＯＬＴ４細胞を使用する。１日目。Ｔｅｃａｎ　Ｄ３００ｅを使用して、３０μＭから開始して１ｎＭまでの１０点用量応答を作成した。次に、８，０００細胞／ウェルのＭＯＬＴ４　ＩＫＺＦ２　ＨｉＢｉｔ細胞を化合物プレートに添加した。２４時間インキュベートした。２日目。Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉｔ　Ｌｙｔｉｃ　Ｂｕｆｆｅｒ／Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉｔ　Ｌｙｔｉｃ基質／ＬｇＢｉｔ　Ｐｒｏｔｅｉｎ　ｍｉｘを各ウェルに添加し、１５分間インキュベートした。最後に、ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ　ＰＨＥＲＡｓｔａｒ（登録商標）ＦＳＸを使用して発光信号を読み取る。データをＤＭＳＯに対して正規化し、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを使用してグラフ化して、各化合物によって５０％のＨｉＢｉＴ－Ｈｅｌｉｏｓ分解が達成された濃度点を決定した。最高濃度点から最低濃度点までの分解の程度（発光の範囲）を計算してＤｍａｘを決定した。選択した化合物のデータを表４に提供する。

【表４】

表４．６時間の処理後の本発明の化合物の分解活性（HiBiT-IKZF2アッセイ）

化合物番号	IKZF2 DC_{50} (M)
28	++
54	+++
55	+
60	++
61	++
62	++
63	++
64	++
65	++
67	++
68	+++
69	+++
75	+++
82	++
83	+++
84	+++
85	+
87	+++
89	++
92	++
96	+
97	+
98	+
99	+

“＋”は25超～100×10^{-9}M未満；“＋＋”は5超～25×10^{-9}M未満；
“＋＋＋”は5×10^{-9}M未満

【０３５７】
すべての特許公報および非特許刊行物は、本発明が関係する当業者の技術レベルを示す。これらの刊行物はすべて、あたかも各個々の刊行物が具体的かつ個別に参照により組み込まれるものとして示されているのと同程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【０３５８】
本明細書において本発明を特定の実施形態を参照して説明したが、これらの実施形態は本発明の原理および用途の単なる例示であることを理解されたい。したがって、例示的な実施形態に多くの修正を加えることができ、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神および範囲から逸脱することなく他の構成を考案できることを理解されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/55186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/553; A61K 47/54; C07D 401/14; A61P 35/00 (2021.01)
CPC - A61K 31/553; A61K 47/54; C07D 401/14; A61P 35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/117759 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 11 June 2020 (11.06.2020) para [0016], [00395]	1
A	WO 2019/079569 A1 (NOVARTIS AG) 25 April 2019 (25.04.2019) pg 1, ln 20-31; pg 23, ln 10-20; pg 182, Table 29, Compound I-154, Compound I-156	1
A	WO 2019/038717 A1 (NOVARTIS AG) 28 February 2019 (28.02.2019) pg 2, ln 28 to pg 3, ln 2; pg 197, Example 22	1

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 December 2021	FEB 22 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/55186

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 17-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--Please see attached sheet--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/55186

Attachment to Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-16, directed to a compound having a structure represented by formula (I) or Formula (II), wherein the compound is further represented by Formula (IIa)-(IIe) or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, prodrug, stereoisomer, or tautomer thereof, and wherein the compound is selected from the compounds specified in claim 12 and in claim 16.

The compound will be searched to the extent that the compound encompasses the first species of claim 1, represented by formula I, wherein each of R1a, R1b, R1a', R1b', R2, R3, R4, R4', R5, R5' is hydrogen;
n1 is integer 1; and
R6 is an R7 substituted aryl, wherein R7 is the first moiety specified in claim 1, wherein Y is SO2; n3 is 1; R12 and R13 together with the carbon atoms to which they are attached, form a C6-aryl, which is unsubstituted; and wherein one R14 and R14' together with the same carbon atom to which they are attached, form C=(O) [see proviso in claim 1], and the other R14 and R14' are each hydrogen.

It is believed that claim 1 reads on this first named invention, and thus this claim will be searched without fee to the extent that it encompasses the first species of claim 1, described above.
Applicant is invited to elect additional compound(s) wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound comprising the first structure of claim 12, represented by Formula I, wherein
each of R1a, R1b, R1a', R1b', R2, R3, R4, R4', R5, R5' is hydrogen;
n1 is integer 1; and
R6 is the bicyclic structure specified in row 3, col 1 of claim 1, wherein n5 is 1; each Q is CR16, where each R16 is H; Y is C(O); n4 is 2 and each G is selected from C(R11)(R11'), wherein each R11 and R11' is H and O, such that at least one G is O, and wherein R8 is a C6-aryl, which is unsubstituted (i.e., claims 1-6 and 12).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical features of a compound having a structure represented by Formula I or Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, solvate, prodrug, stereoisomer, or tautomer thereof.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by WO 2019/079569 A1 to Novartis AG (hereinafter Novartis), which discloses a compound having a structure represented by Formula II, wherein
each of R1a, R1b, R1a', R1b', R2, R4, R4', R5, R5' is hydrogen;
n1 is integer 1; and
R21 is a 5-membered heteroaryl, that is substituted with a C6-aryl, wherein said aryl and heteroaryl are each unsubstituted (pg 182, Table, Compound No. I-154).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Groups I+, thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 17-32 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
A61P 15/00 (2006.01)	A61P	15/00	
A61P 11/04 (2006.01)	A61P	11/04	
A61K 31/4545(2006.01)	A61K	31/4545	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	
A61K 31/553 (2006.01)	A61K	31/553	
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	487/04	141
A61K 31/4985(2006.01)	A61K	31/4985	
A61K 31/517 (2006.01)	A61K	31/517	
A61K 31/502 (2006.01)	A61K	31/502	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	108K
C07D 417/14 (2006.01)	C07D	471/04	106A
	C07D	471/04	101
	C07D	417/14	

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

弁理士 中村 正展

(74)代理人 100147289

弁理士 佐伯 裕子

(72)発明者 ベア， ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２１ サンディエゴ， モアハウス ドライブ ５５９０， ネオモーフ， インコーポレイテッド内

(72)発明者 ペトリリ， ホイットニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２１ サンディエゴ， モアハウス ドライブ ５５９０， ネオモーフ， インコーポレイテッド内

(72)発明者 リウ， フー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４６０ ニュートン， ブレイク ストリート ２６

(72)発明者 ジャン， ティンフー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２４４５ ブルックライン， チェスナット ストリート ９１

(72)発明者 ジョーンズ， リン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０１８９０ ウィンチェスター， ラセット レーン ８

(72)発明者 チェ， ジャンウェイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２０６７ シャロン， モース ストリート １８３

Fターム（参考） 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 GG01 HH04

4C063 AA03 AA05 BB02 BB03 BB09 CC28 CC29 CC57 CC62 DD07 EE01

4C065 AA03 BB03 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH02 JJ01 KK06 LL01 PP09 QQ04

4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC41 BC46 BC75 CB05 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZB26 ZB27