

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-527577

(P2017-527577A)

(43) 公表日 平成29年9月21日(2017.9.21)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12	4C050
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14	4C063
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04	144
A61K 31/422 (2006.01)	A61K 31/422	4C086
A61K 31/4245 (2006.01)	A61K 31/4245	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-513208 (P2017-513208)	(71) 出願人	513137330 エピザイム、インコーポレイティド アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 139, ケンブリッジ、テクノロジー スクエア 400, フォース フロア
(86) (22) 出願日	平成27年9月9日 (2015.9.9)	(74) 代理人	100169904 弁理士 村井 康司
(85) 翻訳文提出日	平成29年5月1日 (2017.5.1)	(74) 代理人	100117422 弁理士 堀川 かおり
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/049219	(72) 発明者	メーガン アリーン クルーナン フォー リー <sup>リード</sup> アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 2144, サマヴィル、アルパイン スト リート 34
(87) 國際公開番号	W02016/040504		
(87) 國際公開日	平成28年3月17日 (2016.3.17)		
(31) 優先権主張番号	62/048,757		
(32) 優先日	平成26年9月10日 (2014.9.10)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/146,808		
(32) 優先日	平成27年4月13日 (2015.4.13)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

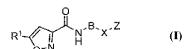
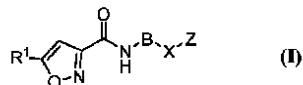
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】置換ピロリジン化合物

## (57) 【要約】

本開示は、式(I)：

【化1】



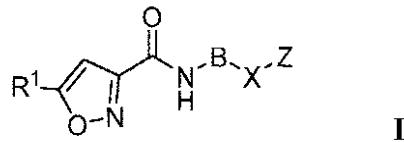
(式中、R<sup>1</sup>、B、X、およびZが、本明細書に記載されるように定義される)で表される置換ピロリジン化合物ならびにその薬学的に許容できる塩および溶媒和物を提供する。本開示は、SMYD3またはSMYD2などのSMYDタンパク質の遮断に反応性の疾患を治療するための式Iの化合物の使用にも関する。本開示の化合物は、癌を治療するのに特に有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】

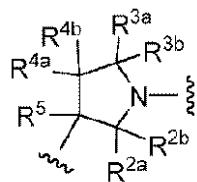


10

(式中：

B が：

## 【化 2】



20

であり；

X が、-S(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-S(=O)<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(H)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(=O)O-、および-C(=O)C(R<sup>7</sup>)(H)-からなる群から選択され；または X が存在せず；

Z が、水素、任意選択的に置換される C<sub>1~6</sub> アルキル、ハロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)アルキル、(アミノ)(アリール)アルキル、(ヒドロキシ)(アリール)アルキル、(アラルキルアミノ)アルキル、アルコキシアルキル、任意選択的に置換される C<sub>6~14</sub> アリール、任意選択的に置換される 4 員～14 員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される C<sub>5~14</sub> ヘテロアリール、任意選択的に置換される C<sub>3~12</sub> シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8</sup> からなる群から選択され；

R<sup>1</sup> が、水素、シアノ、C<sub>1~6</sub> アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換される 4 員～14 員ヘテロシクロ、アルキニル、および C<sub>3~6</sub> シクロアルキルからなる群から選択され；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4a</sup>、および R<sup>4b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub> アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換される C<sub>3~12</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換される C<sub>6~14</sub> アリール、任意選択的に置換される 4 員～14 員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される C<sub>5~14</sub> ヘテロアリール、アルコキシアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、カルボキサミド、-N(H)C(=O)R<sup>8a</sup>；および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup> からなる群から選択され；または

R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、カルボニルを形成し；R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4a</sup>、および R<sup>4b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub> アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C<sub>3~12</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換される C<sub>6~14</sub> アリール、アルコキシアルキル、アラルキル、-N(H)

30

40

50

) C (=O) R<sup>8a</sup>; および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択され; または

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、カルボニルを形成し; R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>4a</sup>、およびR<sup>4b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub>アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、アルコキシアルキル、-N(H)C(=O)R<sup>8a</sup>; および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択され; または

R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、カルボニルを形成し; R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、およびR<sup>3b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub>アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、アルコキシアルキル、-N(H)C(=O)R<sup>8a</sup>; および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択され; または

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3~6</sub>ヘテロシクロを形成し; R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4a</sup>、およびR<sup>4b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub>アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、アルコキシアルキル、アラルキル、-N(H)C(=O)R<sup>8a</sup>; および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択され; または

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3~6</sub>ヘテロシクロを形成し; R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>4a</sup>、およびR<sup>4b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub>アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、アルコキシアルキル、-N(H)C(=O)R<sup>8a</sup>; および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択され; または

R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、C<sub>3~6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>3~6</sub>ヘテロシクロを形成し; R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、およびR<sup>3b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub>アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、アルコキシアルキル、-N(H)C(=O)R<sup>8a</sup>; および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択され;

R<sup>5</sup>が、水素およびC<sub>1~4</sub>アルキルからなる群から選択され;

R<sup>6</sup>が、水素およびC<sub>1~4</sub>アルキルからなる群から選択され;

R<sup>7</sup>が、水素、C<sub>1~4</sub>アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択され;

R<sup>8a</sup>が、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3~12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され;

R<sup>8b</sup>が、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3~12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され;

R<sup>8c</sup>が、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール

10

20

30

40

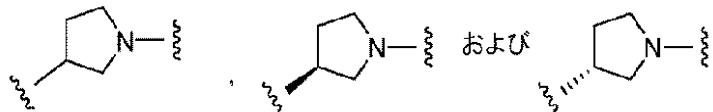
50

ル、任意選択的に置換される4員～14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員～14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択される)で表される化合物またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

## 【請求項2】

Bが：

## 【化3】



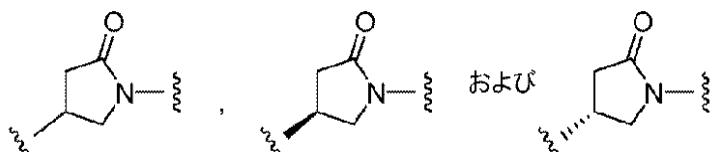
10

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

## 【請求項3】

Bが：

## 【化4】



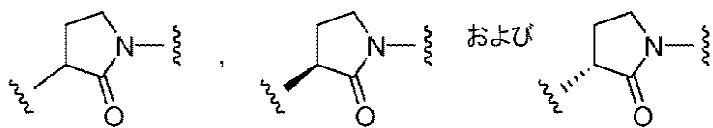
20

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

## 【請求項4】

Bが：

## 【化5】



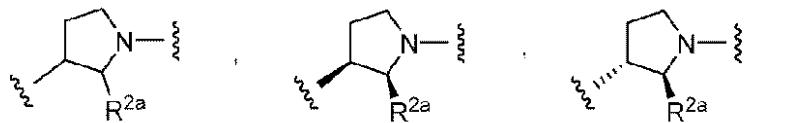
30

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

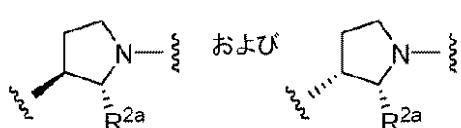
## 【請求項5】

Bが：

## 【化6】



40



からなる群から選択され；

R<sup>2a</sup>が、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、および任意選択的に置換されるC<sub>6</sub>～C<sub>14</sub>アリールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはそ

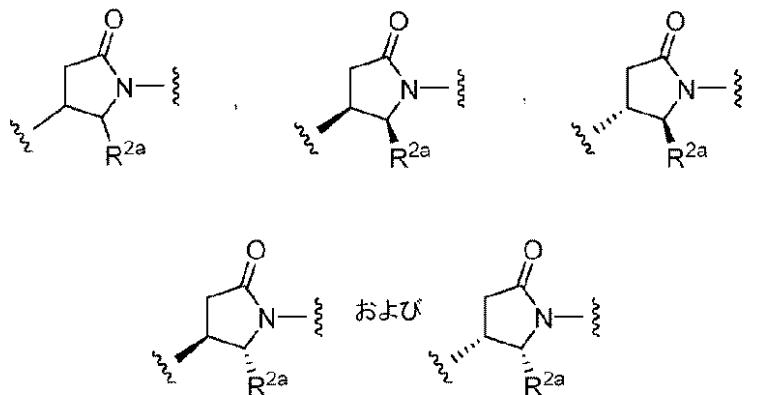
50

の薬学的に許容できる塩または水和物。

【請求項 6】

B が :

【化 7】



10

20

30

40

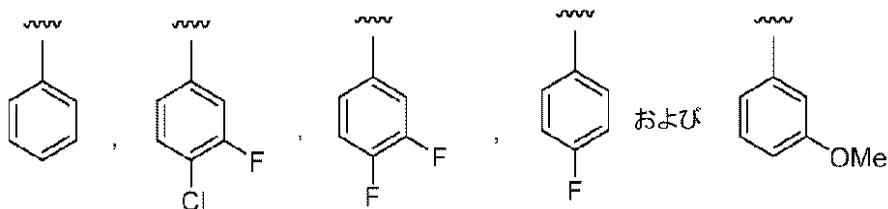
からなる群から選択され；

R<sup>2a</sup> が、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、および任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリールからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

【請求項 7】

R<sup>2a</sup> が :

【化 8】

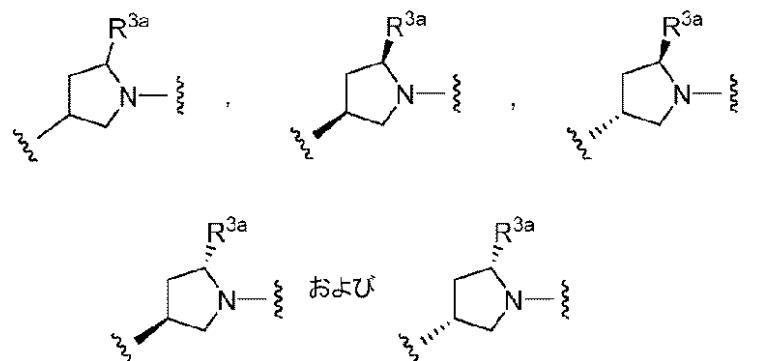


からなる群から選択される、請求項5または6に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

【請求項 8】

B が :

【化 9】



からなる群から選択され；

R<sup>3a</sup> が、C<sub>1~6</sub>アルキル、ヒドロキシアルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、アルコキシアルキル、および-CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学

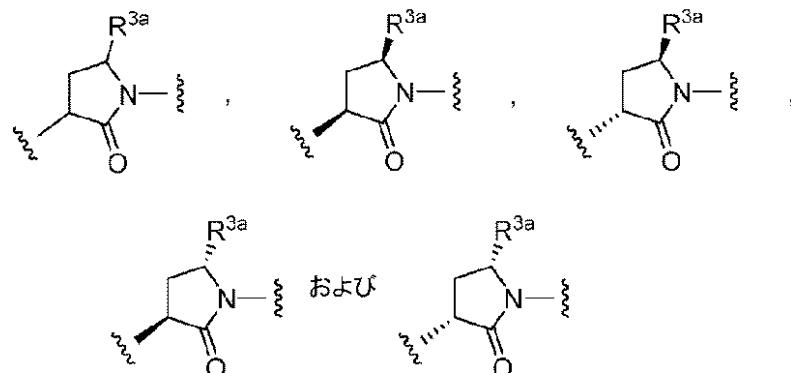
50

的に許容できる塩または水和物。

【請求項 9】

B が :

【化 1 0】



10

からなる群から選択され；

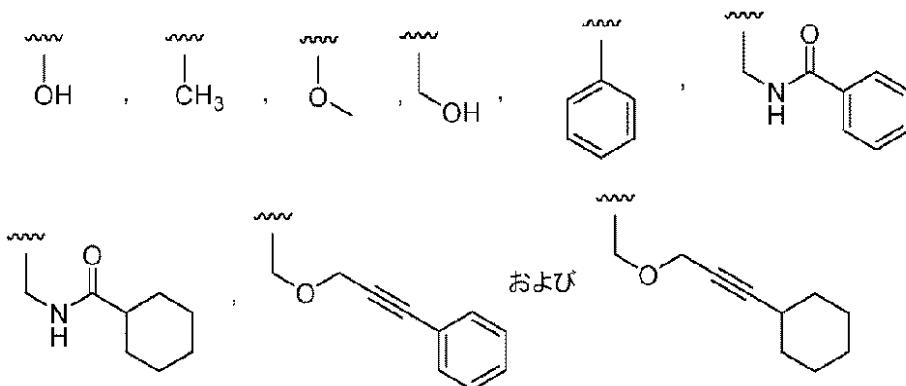
R<sup>3</sup>a が、C<sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub> ~ <sub>1</sub><sub>2</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6</sub> ~ <sub>1</sub><sub>4</sub> アリール、アルコキシアルキル、および -CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8</sup>b からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

20

【請求項 1 0】

R<sup>3</sup>a が :

【化 1 1】



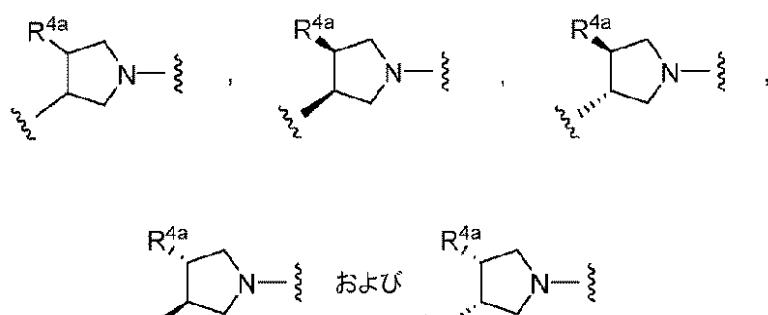
30

からなる群から選択される、請求項 8 または 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

【請求項 1 1】

B が :

【化 1 2】



40

50

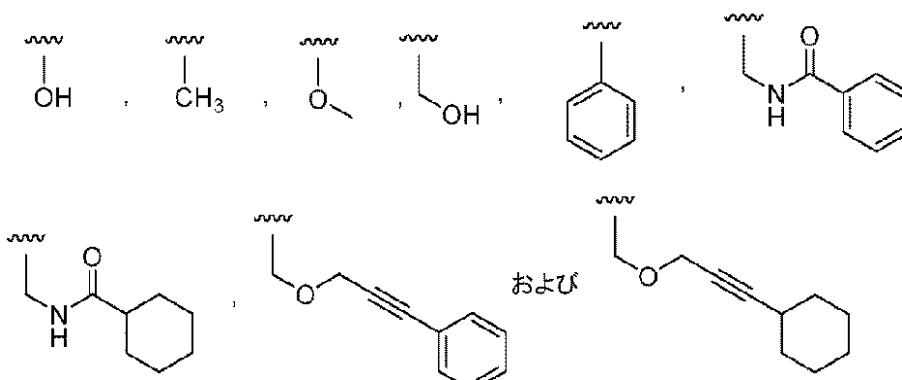
からなる群から選択され；

$R^{4a}$  が、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{6\sim 14}$ アリール、アルコキシアルキル、アラルキル、 $-N(H)C(=O)R^{8a}$ 、および $-CH_2N(H)C(=O)R^{8b}$ からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

【請求項12】

$R^{4a}$  が：

【化13】



10

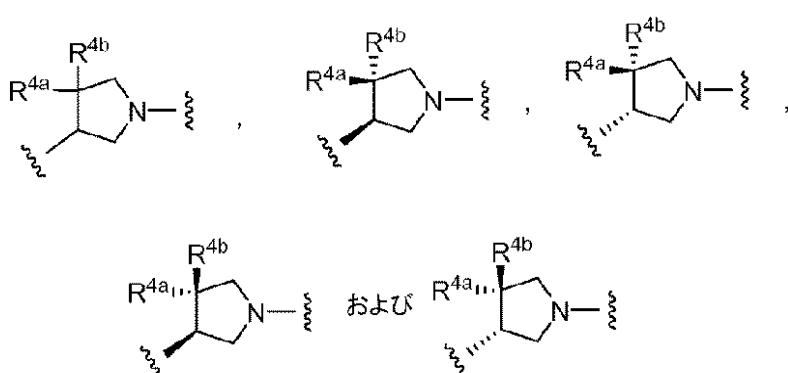
20

からなる群から選択される、請求項11に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

【請求項13】

$B$  が：

【化14】



30

からなる群から選択され；

$R^{4a}$  が  $C_{1\sim 4}$ アルキルであり； $R^{4b}$  がヒドロキシである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物。

【請求項14】

$X$  が、 $-S(=O)_2-$  および $-C(=O)-$  からなる群から選択され；または $X$  が存在しない、請求項1～13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できる塩または溶媒和物。

【請求項15】

$X$  が $-S(=O)_2-$  である、請求項1～14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できる塩または溶媒和物。

【請求項16】

$X$  が $-C(=O)-$  である、請求項1～14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できる塩または溶媒和物。

【請求項17】

40

50

X が存在しない、請求項 1 ~ 14 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できる塩または溶媒和物。

**【請求項 18】**

Z が、任意選択的に置換される C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換される C<sub>6 ~ 14</sub> アリール、任意選択的に置換される 4 員 ~ 14 員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される 5 員 ~ 14 員ヘテロアリール、任意選択的に置換される C<sub>3 ~ 12</sub> シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 17 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できる塩または溶媒和物。

10

**【請求項 19】**

Z が、任意選択的に置換される C<sub>1 ~ 6</sub> アルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換される C<sub>6 ~ 14</sub> アリール、任意選択的に置換される 4 員 ~ 14 員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される 5 員 ~ 14 員ヘテロアリール、任意選択的に置換される C<sub>3 ~ 12</sub> シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択される、請求項 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

**【請求項 20】**

R<sup>1</sup> がエチルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

20

**【請求項 21】**

R<sup>1</sup> がシクロプロピルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

**【請求項 22】**

X が、 -S(=O)<sub>2</sub>-、 -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>) -、 -S(=O)<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(H) -、 -C(=O)-、 -C(=O)N(R<sup>6</sup>) -、 -C(=O)O-、 および -C(=O)C(R<sup>7</sup>)(H) - からなる群から選択される、請求項 20 または 21 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

**【請求項 23】**

前記化合物が：

30

(±) -トランス - 5 -エチル - N - (1 - (2 - (メチルスルホニル)エチル) - 4 - プロピルピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド；  
 5 - エチル - N - ((3S, 5S) - 5 - (エチルカルバモイル) - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド；  
 5 - エチル - N - ((3R, 5S) - 1 - (フラン - 3 - イルメチル) - 5 - (イソプロピルカルバモイル) ピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド；  
 (±) -トランス - 5 - シクロプロピル - N - (4 - シクロプロピル - 1 - (3 - (メチルチオ)プロピル) ピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド；  
 (±) -トランス - 5 - シクロプロピル - N - (5 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - プロピルピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド；または  
 (±) -トランス - N - (1 - ベンジル - 4 - (2, 5 - ジメトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル) - 5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボキサミドでない、請求項 22 に記載の化合物。

40

**【請求項 24】**

表 1 または 2 に示される化合物のいずれか 1 つまたは複数から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

**【請求項 25】**

表 3 に示される化合物のいずれか 1 つまたは複数から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物。

**【請求項 26】**

50

請求項 1 ~ 25 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できる塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。

**【請求項 27】**

治療的に有効な量の請求項 1 ~ 25 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できる塩または水和物を患者に投与する工程を含む、前記患者を治療する方法であって、前記患者が癌に罹患している方法。

**【請求項 28】**

前記癌が、副腎癌、腺房細胞癌、聽神経腫、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性单球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドトイド腫瘍、B細胞性慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、プレナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髓性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮頸癌、大腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連T細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化管癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃癌、有毛細胞性白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髓様癌、甲状腺髓様癌、髓芽腫、黑色腫、髓膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髓腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膀胱癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髓様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォームーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髓腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、腔癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項27に記載の方法。

**【請求項 29】**

癌を治療するのに使用するための、請求項26に記載の医薬組成物。

**【請求項 30】**

10

20

30

40

50

前記癌が、副腎癌、腺房細胞癌、聽神経腫、末端黒子型黑色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドトイド腫瘍、B細胞性慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、ブレナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髓性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮頸癌、大腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連T細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化管癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃癌、有毛細胞性白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髄様癌、甲状腺髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、脾臓癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォームーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、膿瘍、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項29に記載の医薬組成物。

### 【請求項31】

癌の治療に使用するための、請求項1～25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できる塩または水和物。

### 【請求項32】

前記癌が、副腎癌、腺房細胞癌、聽神経腫、末端黒子型黑色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪

10

20

30

40

50

腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドトイド腫瘍、B細胞性慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、プレナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髄性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮頸癌、大腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連T細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎兒、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化管癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆囊癌、胃癌、有毛細胞性白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッシュ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、M A L Tリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髄様癌、甲状腺髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膀胱癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォームーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、腔癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項31に記載の化合物。

### 【請求項33】

癌の治療のための薬剤の製造のための、請求項1～25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できる塩または水和物の使用。

### 【請求項34】

前記癌が、副腎癌、腺房細胞癌、聴神経腫、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性单球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドトイド腫瘍、B細胞性慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、プレナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髄性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮頸癌、大腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮

10

20

30

40

50

腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連T細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化管癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃癌、有毛細胞性白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、M A L T リンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髄様癌、甲状腺髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髓腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膀胱癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォームーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、腫瘍、ワルデンストレームマクログロプリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項33に記載の使用。

### 【請求項35】

請求項1～25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できる塩または水和物と、前記化合物、またはその薬学的に許容できる塩または水和物を、癌に罹している患者に投与するための使用説明書とを含むキット。

### 【請求項36】

前記癌が、副腎癌、腺房細胞癌、聽神経腫、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性单球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人T細胞白血病／リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍、B細胞性慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、ブレナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髄性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞性リンパ腫、子宮頸癌、大腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連T細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化管癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線維芽腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃癌、有毛細胞性白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、M A L T リンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髄様癌、甲状腺髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髓腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膀胱癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォームーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、腫瘍、ワルデンストレームマクログロプリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項33に記載の使用。

10

20

30

40

50

部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髄様癌、甲状腺髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髓腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黒色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膀胱癌、咽頭癌、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫症、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、腫瘍、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群から選択される、請求項35に記載のキット。

10

20

30

40

### 【請求項 37】

S MYD タンパク質媒介性疾患を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、前記 S MYD タンパク質媒介性疾患を治療するのに有効な量で、請求項 1 ~ 25 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できる塩または水和物を投与する工程を含む方法。

### 【発明の詳細な説明】

#### 【技術分野】

#### 【0001】

本開示は、S MYD 3 および S MYD 2 阻害剤などの S MYD タンパク質阻害剤としての置換ピロリジン、および S MYD 3 および S MYD 2 などの S MYD タンパク質の阻害が利益をもたらす病態および疾病を治療する治療方法を提供する。

#### 【背景技術】

#### 【0002】

遺伝子発現のエピジェネティック制御は、タンパク質産生および細胞分化の重要な生物学的決定因子であり、多くのヒトの疾患においてかなりの病因的役割を担う。エピジェネティック制御は、そのヌクレオチド配列を変化させずに、遺伝物質の遺伝的修飾に関与する。典型的に、エピジェネティック制御は、クロマチンの転写的に活性な状態と不活性な状態との間で立体配座転移を制御するDNAおよびタンパク質（例えば、ヒストン）の選択的かつ可逆的な修飾（例えば、メチル化）によって媒介される。これらの共有結合修飾は、メチルトランスフェラーゼ（例えば、S MYD 3 および S MYD 2 などの S MYD タンパク質）などの酵素によって制御することができ、それらの多くは、増殖性疾患などのヒトの疾患を引き起こし得る遺伝子変化と関連している。したがって、S MYD 3 および S MYD 2 などの S MYD タンパク質の活性を阻害することが可能な小分子の開発が必要とされている。

### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0003】

50

一態様において、本開示は、以下の式 I によって表される置換ピロリジン化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩および溶媒和物（まとめて本明細書において「本開示の化合物」と呼ばれる）を提供する。

【0004】

別の態様において、本開示は、本開示の化合物および1つまたは複数の薬学的に許容できる担体を提供する。

【0005】

別の態様において、本開示は、哺乳動物におけるSMYD3またはSMYD2、またはその両方などのSMYDタンパク質を阻害する方法であって、哺乳動物に、有効量の本開示の少なくとも1つの化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

10

【0006】

別の態様において、本開示は、SMYD3またはSMYD2、またはその両方などのSMYDタンパク質の阻害に反応性の疾病、疾患、または病態、例えば、癌を治療するための方法であって、治療的に有効な量の本開示の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。

【0007】

別の態様において、本開示は、SMYD3の阻害剤としての本開示の化合物の使用を提供する。

【0008】

別の態様において、本開示は、SMYD2の阻害剤としての本開示の化合物の使用を提供する。

20

【0009】

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

【0010】

別の態様において、本開示は、SMYD3またはSMYD2、またはその両方などのSMYDタンパク質の阻害に反応性の疾病、疾患、または病態を治療するための医薬組成物であって、1つまたは複数の薬学的に許容できる担体との混合物中に治療的に有効な量の本開示の化合物を含む医薬組成物を提供する。

30

【0011】

別の態様において、本開示は、哺乳動物の癌、例えば、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、頭頸部癌、皮膚癌、膵臓癌、卵巣癌、食道癌、肺癌、および前立腺癌を治療するのに使用するための本開示の化合物を提供する。

【0012】

別の態様において、本開示は、哺乳動物の癌を治療するための薬剤の製造に使用するための本開示の化合物を提供する。

【0013】

別の態様において、本開示は、本開示の化合物を含むキットを提供する。

【0014】

本開示のさらなる実施形態および利点が、以下に続く本明細書に部分的に記載され、本明細書から導き出され、または本開示の実施によって理解され得る。本開示の実施形態および利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘される要素および組合せによって、実現および達成される。

40

【0015】

上記の概要および以下の詳細な説明はいずれも、あくまでも例示および説明のためのものであり、権利請求される本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

本開示の一態様は、SMYDタンパク質の阻害剤としての本開示の化合物の使用に基づくものである。この特性を考慮して、本開示の化合物は、SMYDタンパク質の阻害に反

50

応性の疾病、疾患、または病態、例えば、癌を治療するのに有用である。

【0017】

本開示の一態様は、SMYD3の阻害剤としての本開示の化合物の使用に基づくものである。この特性を考慮して、本開示の化合物は、SMYD3の阻害に反応性の疾病、疾患、または病態、例えば、癌を治療するのに有用である。

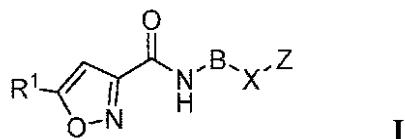
【0018】

本開示の一態様は、SMYD2の阻害剤としての本開示の化合物の使用に基づくものである。この特性を考慮して、本開示の化合物は、SMYD2の阻害に反応性の疾病、疾患、または病態、例えば、癌を治療するのに有用である。

【0019】

一実施形態において、本開示の化合物は、式I：

【化1】



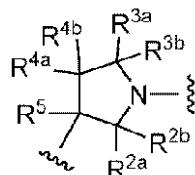
(式中：

Bが：

【化2】

10

20



であり；

Xが、-S(=O)₂-、-S(=O)₂N(R⁶)-、-S(=O)₂C(R⁷)(H)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R⁶)-、-C(=O)O-、および-C(=O)C(R⁷)(H)-からなる群から選択され；またはXが存在せず、すなわち、Zが、ピロリジン窒素原子とともに結合を形成し；

Zが、水素、任意選択的に置換されるC<sub>1~6</sub>アルキル、ハロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)アルキル、(アミノ)(アリール)アルキル、(ヒドロキシ)(アリール)アルキル、(アラルキルアミノ)アルキル、アルコキシアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員～14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員～14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3~12</sub>シクロアルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル、および-CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8</sup>からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>が、水素、シアノ、C<sub>1~6</sub>アルキル、ハロアルキル、任意選択的に置換される4員～14員ヘテロシクロ、アルキニル、およびC<sub>3~6</sub>シクロアルキルからなる群から選択され；

R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4a</sup>、およびR<sup>4b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、ハロ、ヒドロキシ、C<sub>1~6</sub>アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>3~12</sub>シクロアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員～14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員～14員ヘテロアリール、アルコ

30

40

50

キシアルキル、アラルキル、アルコキシカルボニル、スルホンアミド、カルボキサミド、  
- N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ; および - C H <sub>2</sub> N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>b</sup> からなる群から選択され ; または

R <sup>2</sup> <sup>a</sup> および R <sup>2</sup> <sup>b</sup> が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、カルボニルを形成し ; R <sup>3</sup> <sup>a</sup> 、 R <sup>3</sup> <sup>b</sup> 、 R <sup>4</sup> <sup>a</sup> 、 および R <sup>4</sup> <sup>b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C <sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>2</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換されるC <sub>6</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>4</sub> アリール、アルコキシアルキル、アラルキル、- N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ; および - C H <sub>2</sub> N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>b</sup> からなる群から選択され ; または

R <sup>3</sup> <sup>a</sup> および R <sup>3</sup> <sup>b</sup> が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、カルボニルを形成し ; R <sup>2</sup> <sup>a</sup> 、 R <sup>2</sup> <sup>b</sup> 、 R <sup>4</sup> <sup>a</sup> 、 および R <sup>4</sup> <sup>b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C <sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>2</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換されるC <sub>6</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>4</sub> アリール、アルコキシアルキル、- N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ; および - C H <sub>2</sub> N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>b</sup> からなる群から選択され ; または

R <sup>4</sup> <sup>a</sup> および R <sup>4</sup> <sup>b</sup> が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、カルボニルを形成し ; R <sup>2</sup> <sup>a</sup> 、 R <sup>2</sup> <sup>b</sup> 、 R <sup>3</sup> <sup>a</sup> 、 および R <sup>3</sup> <sup>b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C <sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>2</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換されるC <sub>6</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>4</sub> アリール、アルコキシアルキル、- N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ; および - C H <sub>2</sub> N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>b</sup> からなる群から選択され ; または

R <sup>2</sup> <sup>a</sup> および R <sup>2</sup> <sup>b</sup> が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、C <sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> シクロアルキルまたはC <sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> ヘテロシクロを形成し ; R <sup>3</sup> <sup>a</sup> 、 R <sup>3</sup> <sup>b</sup> 、 R <sup>4</sup> <sup>a</sup> 、 および R <sup>4</sup> <sup>b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C <sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>2</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換されるC <sub>6</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>4</sub> アリール、アルコキシアルキル、アラルキル、- N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ; および - C H <sub>2</sub> N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>b</sup> からなる群から選択され ; または

R <sup>3</sup> <sup>a</sup> および R <sup>3</sup> <sup>b</sup> が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、C <sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> シクロアルキルまたはC <sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> ヘテロシクロを形成し ; R <sup>2</sup> <sup>a</sup> 、 R <sup>2</sup> <sup>b</sup> 、 R <sup>4</sup> <sup>a</sup> 、 および R <sup>4</sup> <sup>b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C <sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>2</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換されるC <sub>6</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>4</sub> アリール、アルコキシアルキル、- N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ; および - C H <sub>2</sub> N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>b</sup> からなる群から選択され ; または

R <sup>4</sup> <sup>a</sup> および R <sup>4</sup> <sup>b</sup> が、それらが結合される炭素原子と一緒にになって、C <sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> シクロアルキルまたはC <sub>3</sub> ~ <sub>6</sub> ヘテロシクロを形成し ; R <sup>2</sup> <sup>a</sup> 、 R <sup>2</sup> <sup>b</sup> 、 R <sup>3</sup> <sup>a</sup> 、 および R <sup>3</sup> <sup>b</sup> がそれぞれ、独立して、水素、ヒドロキシ、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、C <sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>2</sub> シクロアルキル、任意選択的に置換されるC <sub>6</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>4</sub> アリール、アルコキシアルキル、- N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>a</sup> ; および - C H <sub>2</sub> N ( H ) C ( = O ) R <sup>8</sup> <sup>b</sup> からなる群から選択され ;

R <sup>5</sup> が、水素およびC <sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルからなる群から選択され ;

R <sup>6</sup> が、水素およびC <sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキルからなる群から選択され ;

R <sup>7</sup> が、水素、C <sub>1</sub> ~ <sub>4</sub> アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、およびヒドロキシアルキルからなる群から選択され ;

R <sup>8</sup> <sup>a</sup> が、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換されるC <sub>6</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>4</sub> アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC <sub>3</sub> ~ <sub>1</sub> <sub>2</sub> シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され ;

R <sup>8</sup> <sup>b</sup> が、C <sub>1</sub> ~ <sub>6</sub> アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルア

10

20

30

40

50

ミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6</sub>~<sub>14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3</sub>~<sub>12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され；

R<sup>8c</sup>が、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6</sub>~<sub>14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3</sub>~<sub>12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択される)で表される化合物ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

10

## 【0020】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Zが、水素、任意選択的に置換されるC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシアルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)(ヒドロキシ)アルキル、(アミノ)(アリール)アルキル、(ヒドロキシ)(アリール)アルキル、(アラルキルアミノ)アルキル、アルコキシアルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6</sub>~<sub>14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員~14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員~14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3</sub>~<sub>12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択される)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

20

## 【0021】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、R<sup>1</sup>が、水素、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、およびC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルからなる群から選択される)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

30

## 【0022】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Xが、-S(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-S(=O)<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(H)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(=O)O-、および-C(=O)C(R<sup>7</sup>)(H)-からなる群から選択され、すなわち、Xが存在しない)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

## 【0023】

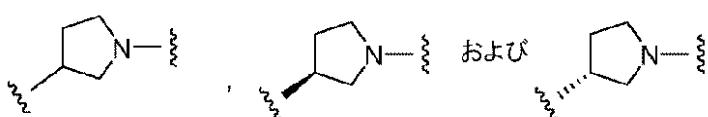
別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、R<sup>1</sup>が、エチル、シクロプロピル、およびシクロペンチルからなる群から選択される)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

40

## 【0024】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Bが：

## 【化3】



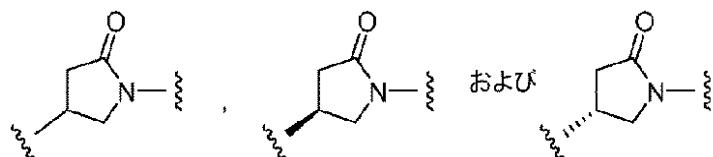
からなる群から選択され；

R<sup>1</sup>、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

## 【0025】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Bが：

【化4】



からなる群から選択され；

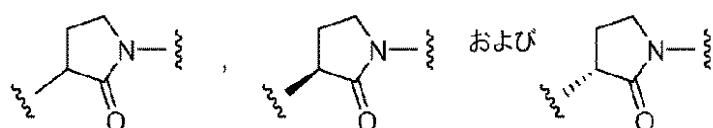
$R^1$ 、 $X$ 、および $Z$ が、式Iに関連して上に定義されるとおりである)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

【0026】

10

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Bが：

【化5】



からなる群から選択され；

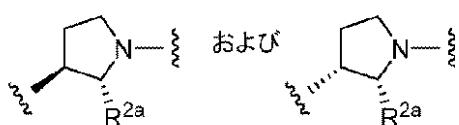
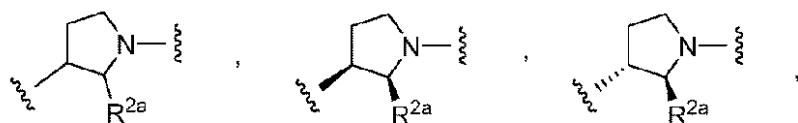
$R^1$ 、 $X$ 、および $Z$ が、式Iに関連して上に定義されるとおりである)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

20

【0027】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Bが：

【化6】



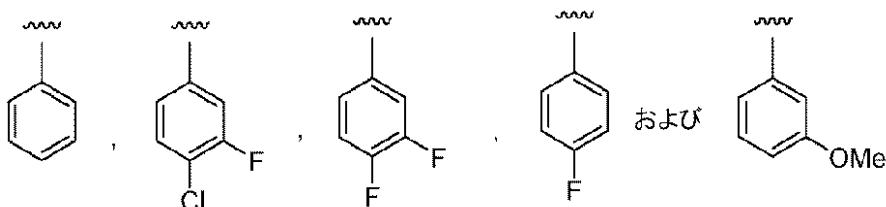
30

からなる群から選択され；

$R^{2a}$ が、C<sub>1~6</sub>アルキル、C<sub>3~12</sub>シクロアルキル、および任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリールからなる群から選択され； $R^1$ 、 $X$ 、および $Z$ が、式Iに関連して上に定義されるとおりである)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。別の実施形態において、 $R^{2a}$ が：

【化7】

40

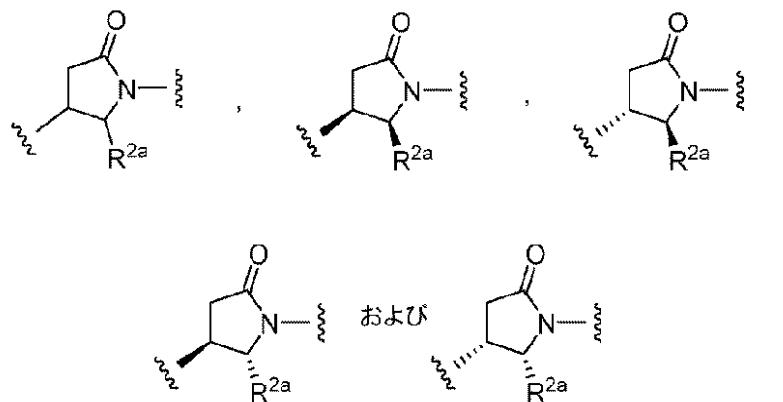


からなる群から選択される。

【0028】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Bが：

【化 8】

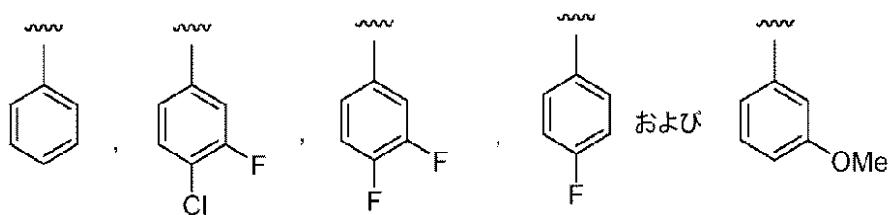


10

からなる群から選択され；

$R^{2a}$  が、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、 $C_{3\sim 12}$  シクロアルキル、および任意選択的に置換される $C_{6\sim 14}$  アリールからなる群から選択され； $R^1$ 、 $X$ 、および $Z$  が、式 I に関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。別の実施形態において、 $R^{2a}$  が：

【化 9】



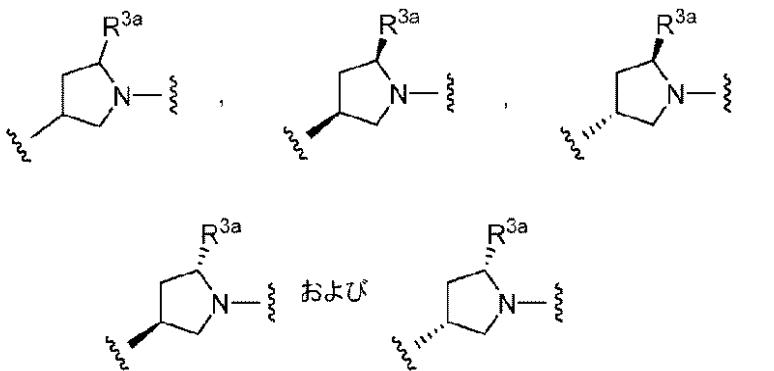
20

からなる群から選択される。

【0029】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式 I（式中、B が：

【化 10】



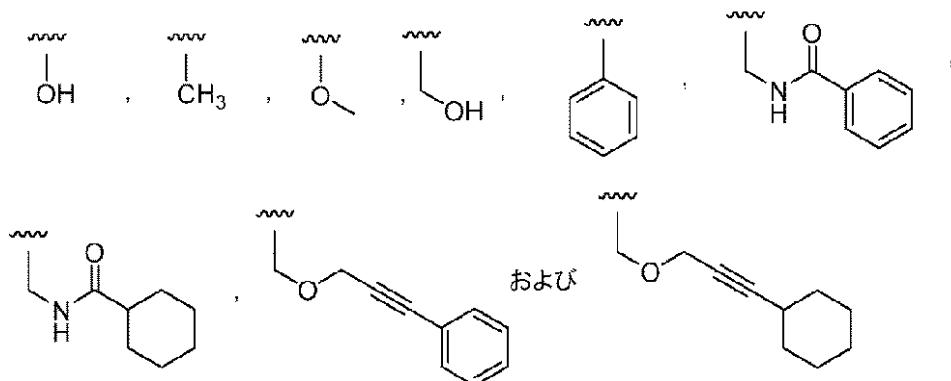
30

からなる群から選択され；

$R^{3a}$  が、 $C_{1\sim 6}$  アルキル、ヒドロキシアルキル、 $C_{3\sim 12}$  シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{6\sim 14}$  アリール、アルコキシアルキル、および $-CH_2N(H)C(=O)R^{8b}$  からなる群から選択され； $R^1$ 、 $X$ 、および $Z$  が、式 I に関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。別の実施形態において、 $R^{3a}$  が：

40

## 【化11】



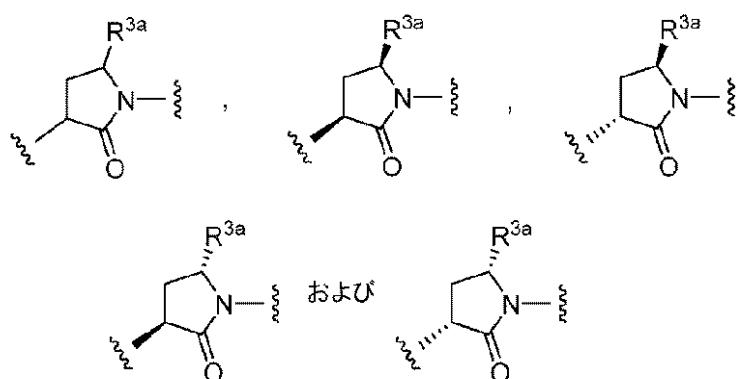
10

からなる群から選択される。

## 【0030】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、Bが：

## 【化12】



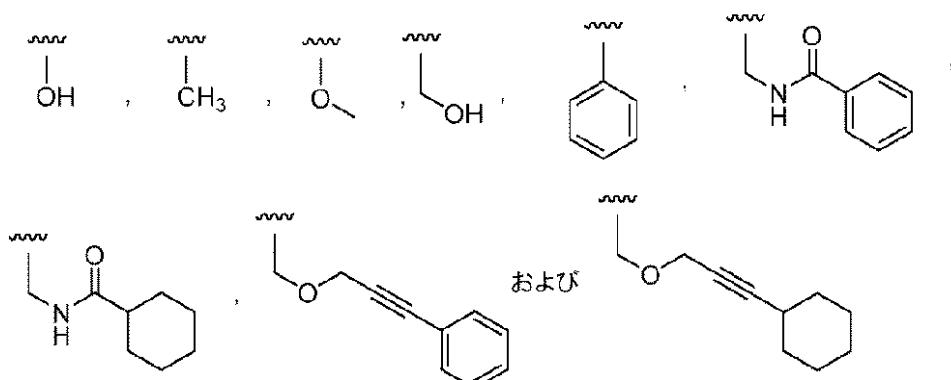
20

からなる群から選択され；

$R^{3a}$ が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシアルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_6 \sim C_{14}$ アリール、アルコキシアルキル、および $-CH_2N(H)C(=O)R^8$ <sup>b</sup>からなる群から選択され； $R^1$ 、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。別の実施形態において、 $R^{3a}$ が：

30

## 【化13】



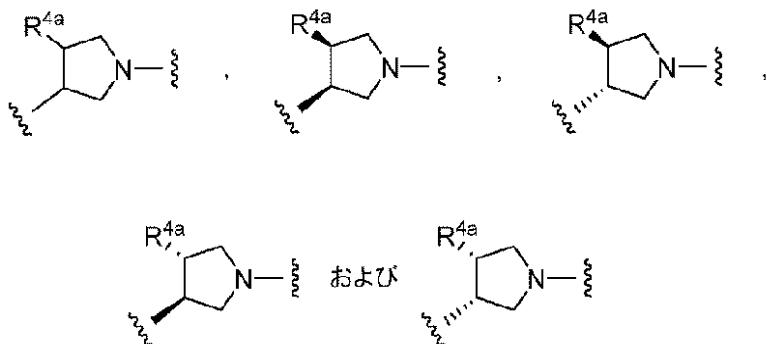
40

からなる群から選択される。

## 【0031】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、Bが：

## 【化14】



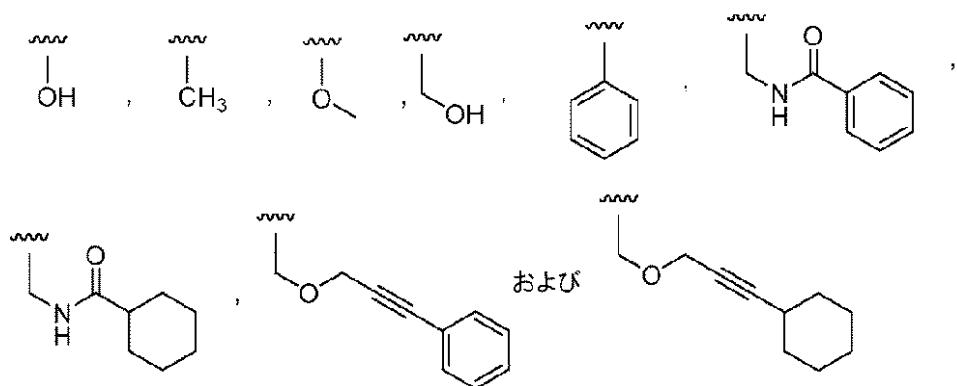
10

からなる群から選択され；

$R^{4a}$  が、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、アルコキシ、ヒドロキシアルキル、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル、任意選択的に置換される $C_{6\sim 14}$ アリール、アルコキシアルキル、アラルキル、-N(H)C(=O)R<sup>8a</sup>、および-CH<sub>2</sub>N(H)C(=O)R<sup>8b</sup>からなる群から選択され； $R^1$ 、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。別の実施形態において、 $R^{4a}$ が：

## 【化15】

20



30

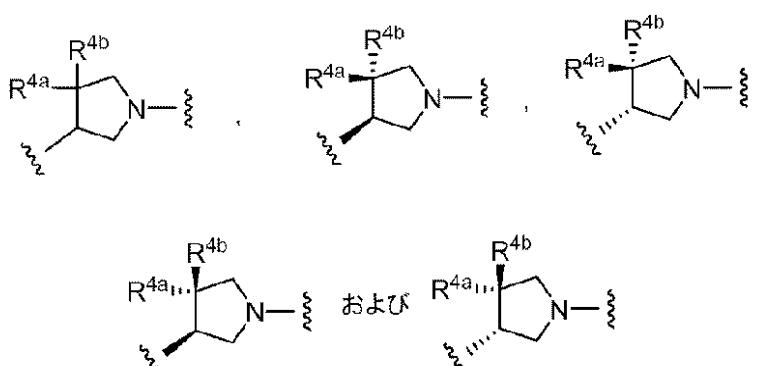
からなる群から選択される。

## 【0032】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I(式中、Bが：

## 【化16】

40



からなる群から選択され；

$R^{4a}$  が $C_{1\sim 4}$ アルキルであり； $R^{4b}$  がヒドロキシであり； $R^1$ 、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

50

## 【0033】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、Xが、-S(=O)<sub>2</sub>-および-C(=O)-からなる群から選択され；またはXが存在せず；R<sup>1</sup>、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。別の実施形態において、Xが-S(=O)<sub>2</sub>-である。別の実施形態において、Xが-C(=O)-である。別の実施形態において、Xが存在しない。

## 【0034】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、Zが、任意選択的に置換されるC<sub>1~6</sub>アルキル、ヒドロキシアルキル、（アミノ）アルキル、（アルキルアミノ）アルキル、（ジアルキルアミノ）アルキル、（シクロアルキルアミノ）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員～14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員～14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3~12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択され；R<sup>1</sup>、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。別の実施形態において、Zが、任意選択的に置換されるC<sub>1~6</sub>アルキル、（アミノ）アルキル、（アルキルアミノ）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、任意選択的に置換されるC<sub>6~14</sub>アリール、任意選択的に置換される4員～14員ヘテロシクロ、任意選択的に置換される5員～14員ヘテロアリール、任意選択的に置換されるC<sub>3~12</sub>シクロアルキル、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群から選択される。

10

20

30

40

## 【0035】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、R<sup>1</sup>がエチルであり；R<sup>1</sup>、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

## 【0036】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、R<sup>1</sup>がシクロプロピルであり；R<sup>1</sup>、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

30

## 【0037】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、R<sup>1</sup>がシクロペンチルであり；R<sup>1</sup>、X、およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

## 【0038】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、R<sup>1</sup>がエチルであり；Xが、-S(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-S(=O)<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(H)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(=O)O-、および-C(=O)C(R<sup>7</sup>)(H)-からなる群から選択され、すなわち、Xが存在せず；R<sup>1</sup>およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

## 【0039】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、R<sup>1</sup>がシクロプロピルであり；Xが、-S(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)-、-S(=O)<sub>2</sub>C(R<sup>7</sup>)(H)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R<sup>6</sup>)-、-C(=O)O-、および-C(=O)C(R<sup>7</sup>)(H)-からなる群から選択され、すなわち、Xが存在せず；R<sup>1</sup>およびZが、式Iに関連して上に定義されるとおりである）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

## 【0040】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式I（式中、R<sup>1</sup>がシクロペンチルであり

50

; X が、 - S ( = O )<sub>2</sub> - 、 - S ( = O )<sub>2</sub> N ( R<sup>6</sup> ) - 、 - S ( = O )<sub>2</sub> C ( R<sup>7</sup> ) ( H ) - 、 - C ( = O ) - 、 - C ( = O ) N ( R<sup>6</sup> ) - 、 - C ( = O ) O - 、 および - C ( = O ) C ( R<sup>7</sup> ) ( H ) - からなる群から選択され、すなわち、 X が存在せず； R<sup>1</sup> および Z が、式 I に関連して上に定義されるとおりである) で表される化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物である。

【 0 0 4 1 】

別の実施形態において、本開示の化合物は、表 1 ~ 3 の化合物、ならびにその薬学的に許容できる塩または溶媒和物、例えば、水和物、またはその異なる薬学的に許容できる塩である。

【 0 0 4 2 】

特定の実施形態における本開示の化合物が、遊離塩基、様々な塩、および水和物形態であり、表 1 ~ 3 に列挙される特定の塩に限定されないことが理解されるべきである。

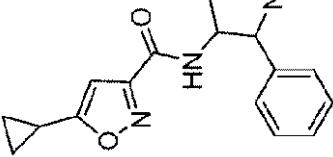
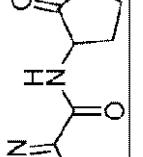
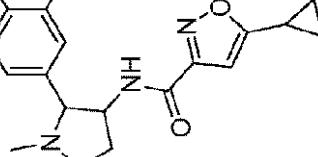
【 0 0 4 3 】

【表1】

化合物番号	構造	塩形態	化学名	LCMS M+H	SMYD2 生化学的 IC <sub>50</sub> (μM)*	SMYD3 生化学的 IC <sub>50</sub> (μM)*
1		なし	(S)-N-(1-((4-アセトアミドフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	419.4	>50	>100
2		なし	(R)-N-(1-((4-アセトアミドフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	419.3	>50	>100
3		HCl	(S)-5-シクロプロピル-N-(ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	222.05	48.59574	80.35
4		HCl	(R)-5-シクロプロピル-N-(ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	222	>50	83.67

【 0 0 4 4 】

【表2】

 <b>5</b>	<p>なし</p> <p>5-シクロプロピヨリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド</p>	<p>312.2</p>	<p>&gt;50</p>	<p>55.1</p>
 <b>6</b>	<p>なし</p> <p>5-シクロプロピヨリジン-3-イル)2-オキノピロリジン-3-イル)オキサゾール-3-カルボキサミド</p>	<p>330.2</p>	<p>&gt;50</p>	<p>&gt;200</p>
 <b>7</b>	<p>なし</p> <p>N-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピヨリジン-3-カルボキサミド</p>	<p>364.2</p>	<p>&gt;50</p>	<p>51.5</p>

10

20

30

40

【0045】

【表3】

8		なし	5-シクロプロピル-N-(5-フルオロフェニル)ビロジン-3-イル)オキサゾリール-3-カルボキサミド	374.3	>50	12.38
9		なし	5-シクロプロピル-N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルビロジン-3-イル)オキサゾリール-3-カルボキサミド	348.1	>50	67.23
10		TFA	5-シクロプロピル-N-(5-メチルフェニル)ビロジン-3-イル)オキサゾリール-3-カルボキサミド	312.1	>50	53.53
11		なし	5-シクロプロピル-N-(5-メチル-1-フェニルビロジン-3-イル)オキサゾリール-3-カルボキサミド	326.1	>50	78.07

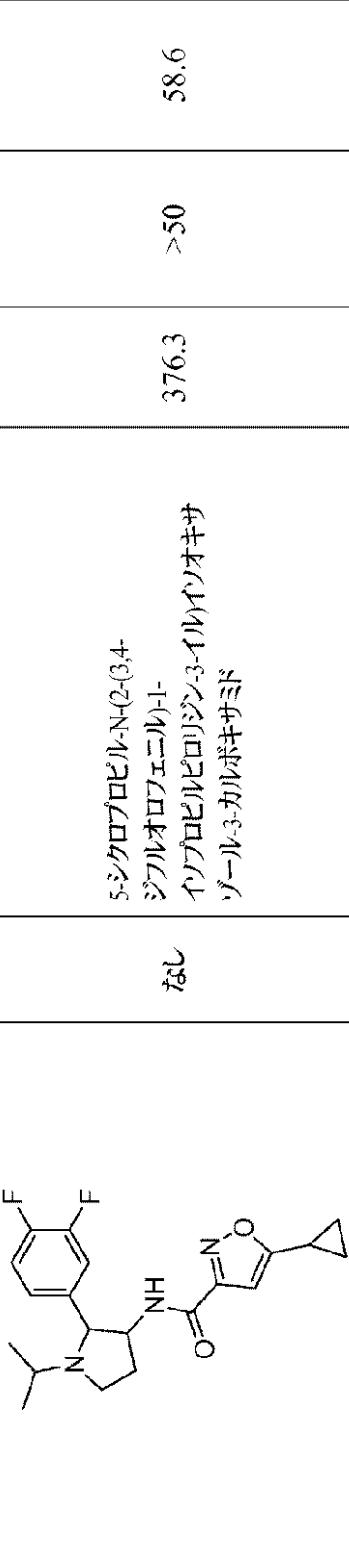
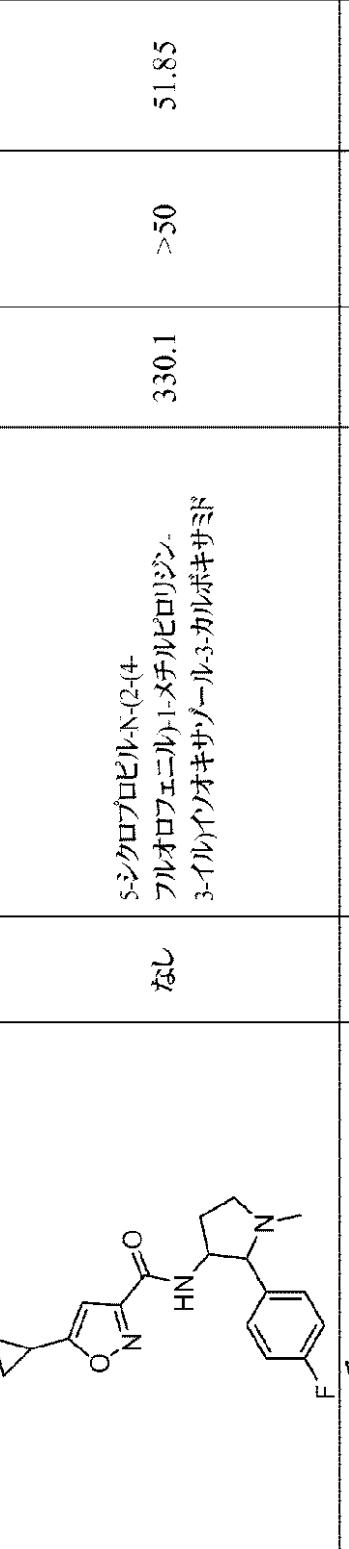
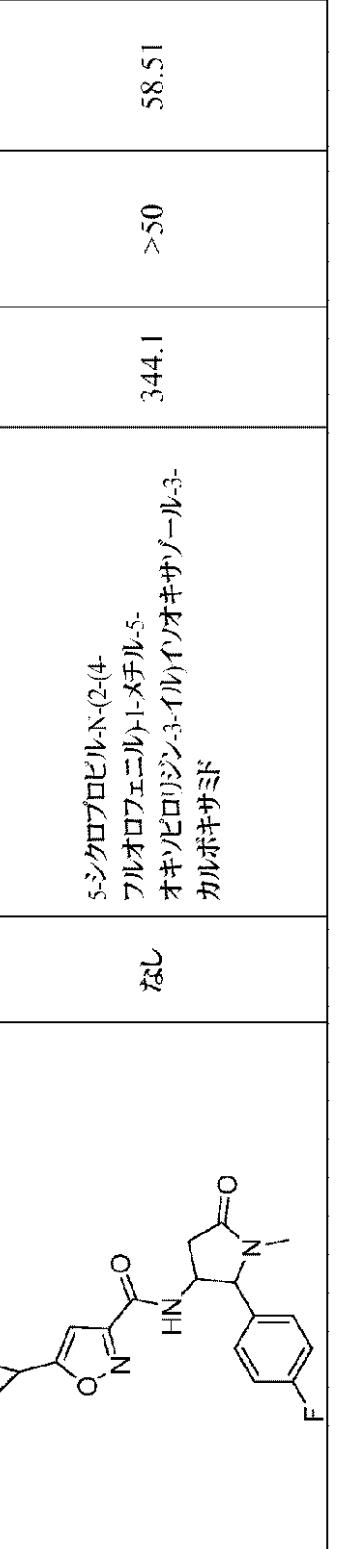
10

20

30

40

【表4】

 <p><b>12</b></p>	<p>なし</p> <p>5-シクロプロピル-N-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-イソプロピロビロリジン-3-イル)イミダゾリド</p>	<p>376.3</p> <p>&gt;50</p> <p>58.6</p>
 <p><b>13</b></p>	<p>なし</p> <p>5-シクロプロピル-N-(2-(4-フルオロフェニル)-1-メチルビロリジン-3-イル)イミダゾリド</p>	<p>330.1</p> <p>&gt;50</p> <p>51.85</p>
 <p><b>14</b></p>	<p>なし</p> <p>5-シクロプロピル-N-(2-(4-フルオロフェニル)-1-メチルビロリジン-3-カルボキサミド)カルボキサミド</p>	<p>344.1</p> <p>&gt;50</p> <p>58.51</p>

10

20

30

40

【0047】

【表5】

15		なし	5-シクロプロピル-N-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-オキビロリジン-3-イル)オキサゾール-3-カルボキサミド	316.1	>50	157.72
16		なし	5-シクロプロピル-N-(1-(シクロプロピル-2-(3-メトキシフェニル)ビロリジン-3-イル)オキサゾール-3-カルボキサミド	368.3	>50	77.42
17		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-((1-メチル-4-フェニルビロリジン-3-イル)オキサゾール-3-カルボキサミド	312.3	>50	56.23

10

20

30

40

【0048】

【表6】

18		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-メチル-4-フェニルピロリジン-3-イル)ノオキサノール-3-カルボキサミド	312.2	>50	50.39
19		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(5-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ノオキサノール-3-カルボキサミド	330.2	>50	>200
20		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(5-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)ノオキサノール-3-カルボキサミド	330.2	>50	>200
21		なし	N-(1-ベンジル-5-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルノオキサノール-3-カルボキサミド	326.1	44.50781	54.12
22		なし	5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-5-メチルピロリジン-3-イル)ノオキサノール-3-カルボキサミド	276.2	>50	47.06

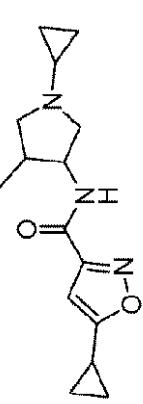
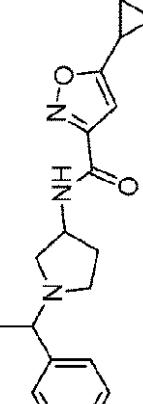
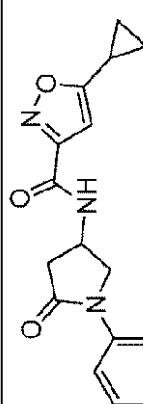
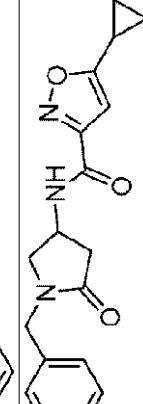
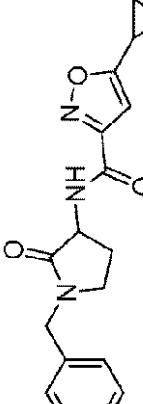
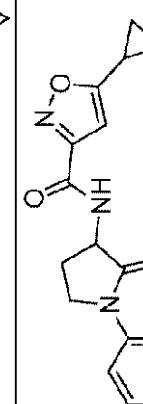
10

20

30

40

【表7】

23		なし	5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピルビニル-3-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	276.2	5.17947	48.48
24		なし	5-シクロプロピル-N-(1-(1-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	326.1	>50	38.36
25		なし	5-シクロプロピル-N-(5-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	312.2	>50	98.81
26		なし	N-(1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	326.3	>50	88.35
27		なし	N-(1-ベンジル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	326.1	>50	>200
28		なし	5-シクロプロピル-N-(2-オキソ-1-フェニルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	312.3	>50	94.16

【0050】

10

20

30

40

【表 8】

<b>29</b>		なし	5-シクロプロピル-N-(1-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	236.2	>50	84.04
<b>30</b>		HCl	(R)-N-((4-アミノブタノイル)ピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	307.1	>50	>10
<b>31</b>		HCl	N-((R)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>i</i> )-アミノシクロプロパニル)ヘキサン-1-カルボキサミド	347.2	>50	>10
<b>32</b>		HCl	(S)-N-((4-アミノブタノイル)ピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	307.1	>50	>10
<b>33</b>		HCl	N-((S)-1-((1 <i>r</i> ,4 <i>s</i> )-アミノシクロプロパニル)ヘキサン-1-カルボキサミド	347.15	>50	3.25
<b>34</b>		なし	(R)-N-((3-アミノブロピル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	343.2	>50	5.8

10

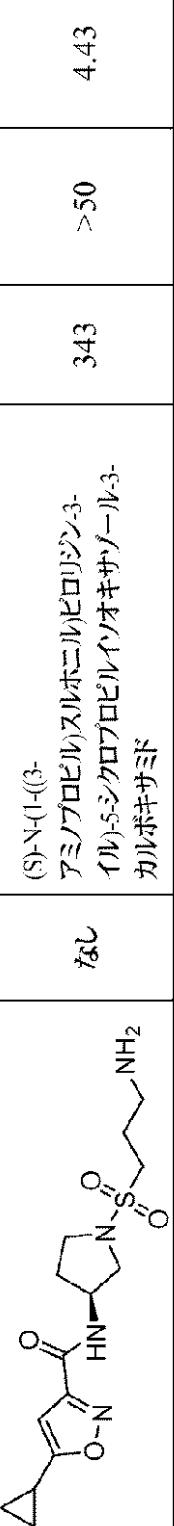
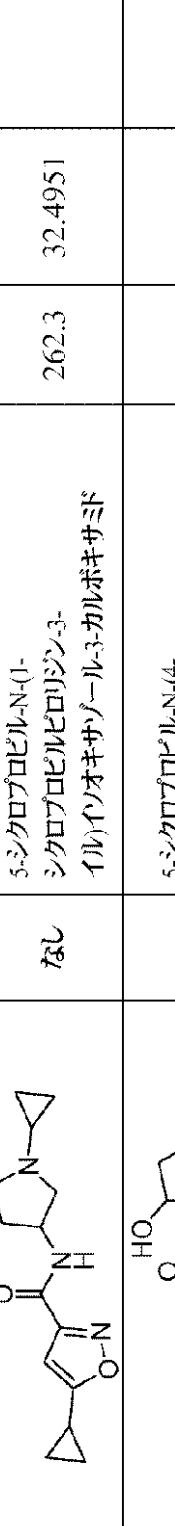
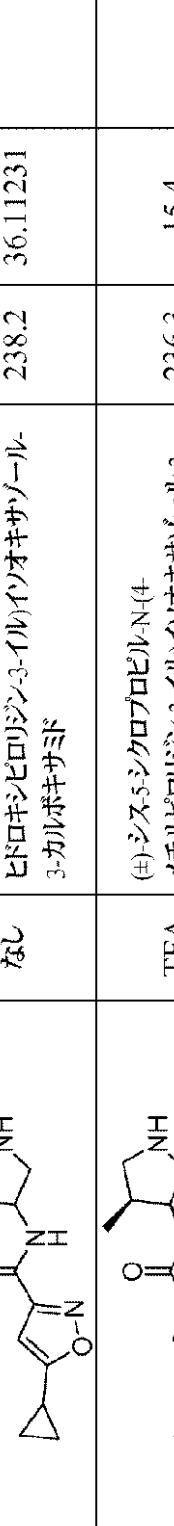
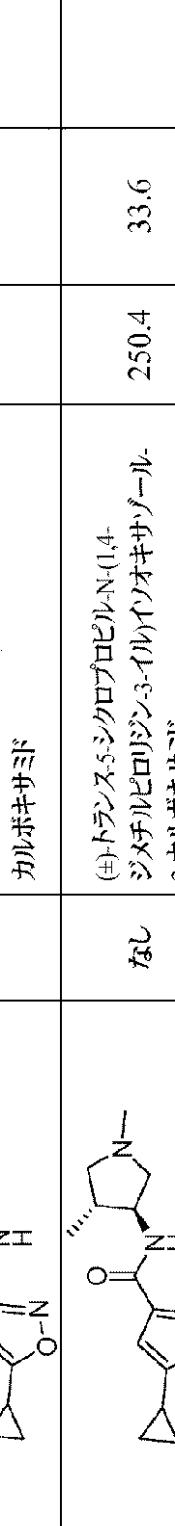
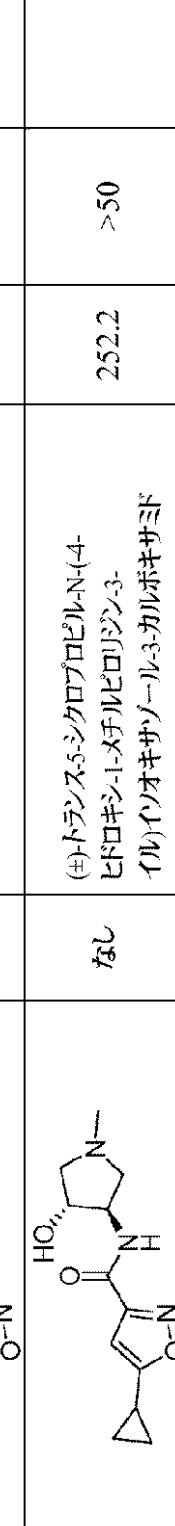
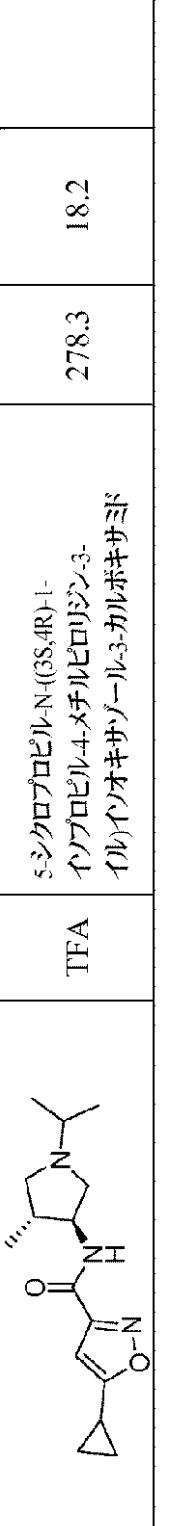
20

30

40

【0051】

【表9】

35		なし	(S)-N-((1-((3-aminopropyl)imino)propanoyl)oxy)carbonyl-3-oxo-3-oxiranecarbonyl	343	>50	4.43
36		なし	5-シクロプロピル-N-((1-シクロプロピルビロリジン-3-イル)イオキサゾール-3-カルボキサミド	262.3	32.4951	
37		なし	5-シクロプロピル-N-((4-ヒドロキシビロリジン-3-イル)イオキサゾール-3-カルボキサミド	238.2	36.11231	
38		TFA	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-((4-メチルビロリジン-3-イル)イオキサゾール-3-カルボキサミド	236.3	15.4	
39		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-((4-ジメチルビロリジン-3-イル)イオキサゾール-3-カルボキサミド	250.4	33.6	
40		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-((4-ヒドロキシ-1-メチルビロリジン-3-イル)イオキサゾール-3-カルボキサミド	252.2	>50	
41		TFA	5-シクロプロピル-N-((3S,4R)-1-ペノプロピル-4-メチルビロリジン-3-イル)イオキサゾール-3-カルボキサミド	278.3	18.2	

【0052】

【表10】

42		TFA	5-シクロプロピル-N-((3R,4S)-1-イソプロピル-4-メチルビロジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド	278.3	1.9	
43		TFA	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチルビロジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	236.4	>50	
44		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(1,4-ジメチルビロジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	249.9	4.6	
45		TFA	(±)-シス-5-シクロプロピル-4-メチルビロジン-3-イル)イソキサゾール-3-カルボキサミド	275.9	19.17286	
46		TFA	(±)-トランス-5-シクロプロピル-4-メチルビロジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	276.2	2.74789	
47		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-ヒドロキシビロジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	278.2	>50	

10

20

30

40

【表 1 1】

48		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	292.3	8.4585	
49		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	292.3	>50	
50		なし	(±)-トランス-3-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド	276.7	>50	
51		なし	(±)-シス-3-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド	276.3	7.9	
52		TFA	(±)-トランス-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)-エチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	264.3	>50	
53		TFA	(±)-トランス-5-シクロベンチル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	304.3	>50	

【0 0 5 4】

【表 1 2】

<b>54</b>		TFA	(±)-シス-5-シクロペンチル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	304	>50	
<b>112</b>		TFA	(±)-シスN-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-エチルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	264.3	9.4	

\* IC<sub>50</sub>値(は、n=1～n=50の平均である

10

20

30

40

【 0 0 5 5 】

【表13】

表2

化合物番号	構造	化学名	SMYD2 生化学的 $IC_{50} (\mu M)^*$
55		N-(4-(ベンズアミドメチル)-1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	10
56		N-(5-(ベンズアミドメチル)-1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	20
57		N-(4-(シクロヘキサンカルボキサミドメチル)-1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	
58		N-(5-(シクロヘキサンカルボキサミドメチル)-1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	30
59		5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-((3-フェニルプロパン-2-イン-1-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	40
60		5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-5-((3-フェニルプロパン-2-イン-1-イル)オキシ)メチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	

【0056】

【表14】

61		N-(4-((3-sikroheksilpropan-2-il)oksi)methyl)-1-sikropropilpiroruzin-3-il-5-sikropropilisokisazuer-3-kalbokisamid		
62		N-(5-((3-sikroheksilpropan-2-il)oksi)methyl)-1-sikropropilpiroruzin-3-il-5-sikropropilisokisazuer-3-kalbokisamid		10
63		(±)-Sikro-5-sikropropil-N-(5-methylpiroruzin-3-il)isokisazuer-3-kalbokisamid	> 50	
64		(±)-Sikro-5-sikropropil-N-(1,5-dimethylpiroruzin-3-il)isokisazuer-3-kalbokisamid	> 50	20
65		(±)-Sikro-5-sikropropil-N-(1-isopropyl-4-methylpiroruzin-3-il)isokisazuer-3-kalbokisamid	2.4	
66		(±)-Sikro-5-sikropropil-N-(4-methyl-1-(methylsulfonyl)butyl)piroruzin-3-ilisokisazuer-3-kalbokisamid	> 50	30
67		(±)-Sikro-5-sikropropil-N-(4-methyl-1-(2-piperidinyl)butyl)piroruzin-3-ilisokisazuer-3-kalbokisamid	> 50	
68		(±)-Sikro-5-sikropropil-N-(1-glycidyl-4-methylpiroruzin-3-il)isokisazuer-3-kalbokisamid	> 50	40
69		(±)-Sikro-5-sikropropil-N-(1-(2-hydroxyethyl)butyl)piroruzin-3-ilisokisazuer-3-kalbokisamid	> 50	

【表15】

70		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
71		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(2-(ピペリジン-4-イル)アセチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
72		(±)-シス-N-(1-シクロヘキシル-4メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	18.4
73		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	40.7
74		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	14.0
75		(±)-シス-N-(1-シクロペンチル-4メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	5.0
76		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	
77		(±)-シス-シクロプロピル-N-((3S)-4-メチル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
78		(±)-シス-N-(1-(2-アミノエチル)-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	27.5

【0058】

【表16】

79		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-ヒドロキシ-4-イソプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	
80		(±)-シス-tert-ブチル 4-(3-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド)-4-メチルピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシート	30.5
81		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
82		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(4-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
83		(±)-シス-N-(1-(4-アセチル-4-メチルシクロ pentyl)-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
84		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
85		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
86		5-シクロプロピル-N-((3R,4R)-4-メトキシ-1-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	
87		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50

【表17】

88		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-エチル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	34.2
89		(±)-トランス-N-(1-アセチル-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
90		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(メチルスルホニル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
91		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピペリジン-4-イルスルホニル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
92		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-グリシル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
93		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-(2-ヒドロキシアセチル)-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
94		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(4-カルボニル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
95		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(4-アセチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
96		(±)-トランス-N-(1-シクロヘキシル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50

【表18】

97		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50	10
98		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-(1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド		
99		(±)-トランス-N-(1-シクロペニチル)-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	48.7	20
100		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)エチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50	
101		(±)-トランス-N-(1-(2-アミノエチル)-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50	
102		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-ヒドロキシ-1-イソプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド		30
103		(±)-トランス-tert-ブチル 4-((3S,4R)-3-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド)-4-メチルピロリジン-1-イル)ピベリジン-1-カルボキシレート	> 50	40
104		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(3-(4-メチル-1-(ピベリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50	

【0061】

【表19】

105		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-((3S,4R)-4-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
106		(±)-トランス-N-(1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50
107		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	17.7
108		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピリジン-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	22.6
109		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	31.8
110		(+)-シス-5-シクロプロピル-N-(1-エチル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	3.0
111		(±)-シス-N-(1-アセチル-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド	> 50

\* IC<sub>50</sub> 値は、n=1~n=50の平均である

【0062】

【表 20】

表3

化合物番号	構造	輪形態	化學名	LCMS M+H	SMD2 生化学的 IC <sub>50</sub> (μM)*
113		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1,4-ジメチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	250	
114		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	236.1	
115		TFA	(±)-トランス-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-エチル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド		
116		TFA	(±)-シス-N-(1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	4.2	
117		TFA	(±)-トランス-N-(1-ベンジル-4-メチルピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	>50	

【表21】

118		なし	(±)-トランス-N-(1-ベンジル)-4-メチルピロリジン-3-イル-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	326.2	> 50.0
119		なし	5-シクロプロピル-N-[3S,4R]-4-(ヒドロキシメチル)-1-[1(R)-1-(フェニルエチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	38.2	
120		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	327.1	10.63005
121		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	327	15.66503
122		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	266.2	> 50
123		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	266.3	49.8
124		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	327.1	> 50

【表 2 2】

125		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル]-1-(ピリジン-2-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	327.1	> 50
126		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	290.1	> 50
127		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル]-1-(オキサン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	334.2	> 50
128		なし	トランス-エチル-3-[3-(5-シクロプロピル)-1,2-オキサゾール-3-アミド]-4-メチルピロリジン-1-イル]-2-メチルブロノエート	350.2	> 50
129		なし	トランス-エチル-2-{[3-(5-シクロプロピル)-1,2-オキサゾール-3-アミド]-4-メチルピロリジン-1-イル}-2-メチルブロノエート	362.1	
130		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[[(3S,4R)-1-(2,2-ジメチルブロピル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド]	306.2	> 50

【0 0 6 5】

10

20

30

40

【表23】

131		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-エチル-4-メチル-1H-imidazol-5-イル)メチル]V-4-メチルピロリジン-3-イルV]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	358.2	> 50.0
132		なし	(±)-トランス-tert-ブチル 4-[2-(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-アミド)-4-メチルピロリジン-1-イル]エチルピベリジン-1-カルボキシレート	447.2	> 50.0
133		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[2-(ピベリジン-4-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	347.2	> 50.0
134		なし	(±)-トランス-シクロプロピル-N-[1-[2,4-ジメチルピロリジン-3-イル]V-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	386.1	> 50.0
135		なし	(±)-トランス-N-[1-(2H-1,3-ベンゾジオキゾール-4-イルメチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]V-3-カルボキサミド	370.1	> 50.0

10

20

30

40

【0066】

【表24】

136		なし	(±)トランス-5-シクロプロピル-N-[1-[(2,4-ジクロロフェニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサブール-3-カルボキサミド	394.1	> 50.0
137		なし	(±)トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(オキソラーン-3-イル)-3-カルボキサミド]	320.1	> 50.0
138		なし	(±)トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサブール-3-カルボキサミド	304.3	48.07835
139		なし	(±)トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(1H-imidazol-2-イル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサブール-3-カルボキサミド	316.1	> 50.0
140		なし	(±)トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサブール-3-カルボキサミド	360.1	> 50.0
141		なし	(±)トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサブール-3-カルボキサミド	276.1	> 50.0

【表 25】

142		(±)-トランス-N-[1-[(2-クロロフェニル)メチル]4-メチルピロリジン-3-イル]5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	360.1	27.50903
143		(±)-トランス-5-シクロプロピロピル-N-[4-メチル-1-(3-メチルブチル)ピロリジン-3-イル]1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	306.2	> 50.0
144		(±)-トランス-N-[4-tert-ブチル-1-メチルピロリジン-3-イル]5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	292	> 50.0
146		(±)-トランス-N-[4-tert-ブチル-1-(ブロベン-2-イル)ピロリジン-3-イル]5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	320.2	> 50.0
148		(±)-トランス-5-シクロプロピロピル-N-[1-[(4-(ジメチルアミノ)フェニル)メチル]4-メチルピロリジン-3-イル]1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	369.2	36.97206
149		(±)-トランス-5-シクロプロピロピル-N-[1-[(4-メチルピロリジン-3-イル)1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド]	なし	356.2	45.59912

【0068】

10

20

30

40

【表26】

<b>150</b>		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-プロピルビロリジン-3-イル]-2-オキサノール-3-カルボキサミド	278.2	44.85866
<b>151</b>		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-プロピルビロリジン-3-イル]-2-オキサノール-3-カルボキサミド	306.2	>50.0
<b>152</b>		なし	(±)-トランス-N-[1-(4-(1-ベンゾフuran-2-イル)メチル)ビロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	382.1	>50.0
<b>153</b>		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-メチル-4-(2-メチルブロピル)ビロリジン-3-イル]-2-オキサノール-3-カルボキサミド	292.1	39.11627
<b>154</b>		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-(2-メチルブロピル)-1-(プロパン-2-イル)ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	320.2	>50.0

10

20

30

40

【表27】

155		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(オキソラン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	320.1	4.48876
156		なし	(±)-トランス-3-[1-(シクロプロピルメチル)-4-メチリピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	304.2	>50.0
157		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-エチル-1-メチリピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	264.2	45.27925
158		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-エチル-1-(1-メチルピベニル)ジン-4-イル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	347.2	>50.0
159		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(キノリン-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	377	>50.0

10

20

30

40

【0070】

【表28】

160		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(1H-インドール-3-イルメチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	365	> 50.0
161		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチルレ-1-(ピロリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	319.2	> 50.0
162		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	290.2	1.41532
163		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピロリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	319.2	> 50.0
164		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピロリジン-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	333.2	4.78469
165		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2,2-ジメチルプロピル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	306	11.26278

【表 2 9】

166		HCO OH	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(1,1-ジオキシドテトラビドロ-2H-チオピラン-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキサゾール-3-カルボキサミド	368	19.8	
168		OH	なし	5-シクロプロピルビニル-N-[3S,4R]-1-シクロプロピル-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	292.2	43.22971
169			なし	(±)-シス-4-[2-[3-(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-アミド)-4-メチルピロリジン-1-イル]エチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	447.2	6.92417
170			なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(オキサン-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	334	> 50.0
171			なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-[[5-(2,5-ジクロロフェニル)ブラン-2-イル]メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	460.1	> 50.0

【表 3 0】

<b>172</b>		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[(4-(ヒロ)ジソ-1-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	395.2	29.53714
<b>173</b>		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	330.2	> 50.0
<b>174</b>		(±)-トランス-N-[1-[(5-ブロモ-6-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ビロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	435.1	> 50.0
<b>175</b>		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(オキサン-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	334.2	3.95227
<b>176</b>		シス-エチル-2-[(3-(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-アミド)4-メチルピロリジン-1-イル)メチル]シクロプロパン-1-カルボキシレート	なし	362.2	5.28026
<b>177</b>		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-メチル-4-(ブロベン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	278.2	> 50.0

10

20

30

40

【0 0 7 3】

【表 3 1】

178		なし	(±)-トランス-1,4ビス(プロピル)-2-イルビロリジン-3-イル-5-シクロプロピルビル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	306.2	> 50.0
179		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピルビル-1-[1-[2-フルオロ-5-ニトロフェニル]メチル]-4-メチルビロリジン-3-イル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	389.2	> 50.0
180		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピルビル-1-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-メチルビロリジン-3-イル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	316.2	42.51127
181		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピルビル-1-[3,5-ジメチルフェニル]メチル-4-メチルビロリジン-3-イル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	386.3	> 50.0
182		なし	N-[3S,4R]-1-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)メチルビロリジン-3-イル-5-シクロプロピル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	368.1	> 50.0
183		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピルビル-1-[1,3-ジメチル-1H-ビラゾール-4-イル]メチル]-4-メチルビロリジン-3-イル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	344.2	> 50.0

10

20

30

40

【0074】

【表32】

<b>184</b>		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル]-1-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	330.1	> 50.0
<b>185</b>		なし	(+)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル]-1-(オキサン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	334.1	4.91521
<b>186</b>		なし	シス-エチル-3-[3-(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-アミド)4-メチルピロリジン-1-イル]-2-メチルプロパンオエート	350.1	20.83071
<b>187</b>		なし	(+)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-エチル]-1-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	264.1	18.111728
<b>188</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-エチル]-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	292.2	15.93961
<b>189</b>		なし	(±)-トランス-N-[1-シクロプロピル-5-[(フェニルホルムアミド)メチル]ピロリジン-3-イル]-5-(プロパン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	397.05	> 50

10

20

30

40

【0075】

【表33】

190		なし	(±)-トランスクロヘキシルホルムアミドメチル]-1-[シクロプロピルビロジン-3-イル]-5-(ブロバゾ-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	403.05	> 50
191		なし	(±)-トランスクロヘキシルビロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	278.05	40.3
192		なし	(±)-トランスクロヘキシルビロジン-3-イル]-5-(ブロバゾ-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	280.2	> 50.0
193		なし	(±)-トランスクロヘキシルビロジン-3-イル]-5-(ブロバゾ-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	280	7.85157
194		なし	(±)-シス5-シクロプロピル-N-[1-(1H-インドール-3-イルメチル)-4-メチルビロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	365	6.86265
195		なし	(±)-シス-N-[1-(1-ベンゾチオフェン-2-イルメチル)-4-メチルビロジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	381.9	33.4307

10

20

30

40

【表34】

<b>196</b>		なし	( $\pm$ )-シス-5-シクロプロピル-N-(1-[2-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	358.2	35.45364
<b>197</b>		なし	( $\pm$ )-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(キノリン-4-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	377	>50.0
<b>198</b>		なし	( $\pm$ )-シス-5-シクロプロピル-N-[1-{[5-(2,5-ジクロロフェニル)フラン-2-イル]メチル}-3-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	459.9	>50.0
<b>199</b>		なし	( $\pm$ )-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-エチル-1-(ブロバン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	292.2	25.7354
<b>200</b>		なし	( $\pm$ )-トランス-5-tert-ブチル-N-[4-メチル-1-(ブロバン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	294.2	>50.0

10

20

30

40

【0077】

【表35】

201		なし	(±)-ジス-5-tert-ブチル-N-[4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	294.2	> 50.0
202		なし	(±)-ジス-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	304.2	1.63077
203		なし	(±)-トランス-N-[1-[(6-クロロ-1H-インドール-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	399.1	48.27382
204		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	377.1	> 50.0
205		なし	(±)-ジス-tert-ブチル-4-[(3-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-アミド)-4-メチルピロリジン-1-イル]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート	433.3	7.69173
206		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[5-[(3-フェニルプロパン-2-イル)オキシ]メチル]-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	408	408

【表 3 6】

207		(±)-シス-N-[1-シクロプロピルビリジン-3-イル-5-(ブロパン-2-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	397.55
208		(±)-シス-N-[5-[(シクロヘキシルホルムアミド)メチル]ビリジン-2-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	403.05
209		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[5-[(3-フェニルプロパン-2-イン-1-イル)オキシ]メチル]-1-(ブロバン-2-イル)ビリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	408.05
210		(±)-シス-N-[1-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-メチルビリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	360.1 4.316 4
211		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-アビミジン-3-イルメチル)-4-メチルビリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	367.2 > 50.0
212		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-[(2,4-ジメチルヒキシフェニル)メチル]-4-カルボリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	386.1 5.23053

10

20

30

40

【表37】

213		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(3-メチルブチル)ピロリジン-3-イル]-1-オキサノール-3-カルボキサミド	306.2	1.61827
214		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1H-インドール-3-イル]メチルピロリジン-3-イル-3-カルボキサミド	379.1	29.51428
215		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(2,2-ジフルオロエチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1-2-オキサノール-3-カルボキサミド	300.1	> 50.0
216		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチルピロリジン-3-イル]-1-2-オキサノール-3-カルボキサミド	300.1	> 50.0
217		なし	(±)-シス-N-[4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-5-(1-メチルシクロプロピリ)オキサノール-3-カルボキサミド	292.2	22.25498
218		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-メチル-4-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1-オキサノール-3-カルボキサミド	278.1	37.43706

10

20

30

40

【表 3-8】

219		なし	(±)-シス-N-[1,4-ビス(プロピル)-2-イリ]ビロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	306.3	> 50.0
220		なし	(±)-トランス-メチル-2-[3-(5-シクロプロピル)-1,2-オキサゾール-3-アミド]-4-メチルビロリジン-1-イル]アセテート	308	> 50.0
221		なし	(±)-シス-メチル-2-[3-(5-シクロプロピル)-1,2-オキサゾール-3-アミド]-4-メチルビロリジン-1-イル]アセテート	308	> 50.0
222		なし	(±)-シス-N-[1-(2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-5-イル)メチル]-4-メチルビロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	368.1	41.62391
223		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-[3-メタキシフェニル]メチル]-4-メチルビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	356.1	4.9583
224		なし	(±)-シス-N-[5-[(シクロヘキシルホルムアミド)メチル]-1-シクロプロピルビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	403.3	> 50

10

20

30

40

【0081】

【表 3 9】

225		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(1,1-ジオキソ-1 <i>H</i> -チアノ-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	368	>50
226		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(1,1-ジオキジドテトラヒドロ-2 <i>H</i> -チオピラン-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	368	
227		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-メチルピロリジン-2-イル)-2,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	397.3	>50
228		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-[4-(4-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	356.1	3.62844
229		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[(4-(ビロ)ジン-1-イル)フェニル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	395.3	3.31567
230		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	369.2	4.08446

【 0 0 8 2 】

10

20

30

40

【表40】

231		なし	(±)-ジス-5-シクロプロピル-N-[1-[(3,5-ジブロモピリジン-4-イル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	485	> 50.0
232		なし	(±)-ジス-5-シクロプロピル-N-[1-[(2,3-ジクロロピリジン-3-イル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	395	36.14122
233		なし	(±)-ジス-5-シクロプロピル-N-[1-[(2,3-ジメチルピリエニル)メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	386.2	2.27393
234		なし	5-シクロプロピル-N-[1-[(3R,4R)-4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	278.2	0.68185
235		なし	5-シクロプロピル-N-[1-[(3R,4R)-1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	276.2	1.15216
236		なし	(±)-トランス-N-[5-((3-シクロヘキシルプロパン-2-イノ-1-イル)オキシ)メチル]-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	414.1	> 50

10

20

30

40

【表41】

237		なし	5-シクロプロピル-N-[4-[(フェニルホルムアミド)メチル]-1-(ブロバーブ-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	397.05	10.5
238		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[5-{[(3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)オキジ]メチル}-1-(ブロバーン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	408.05	39.7
239		なし	(±)-シス-5-[(3-シクロヘキシルプロパ-2-イン-1-イル)オキジ]メチル]-1-(ブロバーン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	414.3	>50.0
240		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[5-{[(3-フェニルプロパ-2-イン-1-イル)オキジ]メチル}-1-(ブロバーン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	408.3	>50.0
241		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-ヒドロキシ-4-メチル-1-(ブロバーン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	294	24.8

【0084】

10

20

30

40

【表42】

242		なし	(±)-トランス-N-[1-(シクロプロピル)ル-5-[(フェニルホルムアミド)メチル]ビロ]ジン-3-イル]-5-(プロパン-2-イル)-1-(2-オキサゾール-3-カルボキサミド)	397.05	> 50.0
243		なし	(±)-トランス-N-[5-[(シクロヘキシルホルムアミド)メチル]ル-1-(シクロプロピル)ビロ]ジン-3-イル]-5-(プロパン-2-イル)-1-(2-オキサゾール-3-カルボキサミド)	403.5	> 50.0
244		なし	(±)-トランス-N-[5-[(3-シクロヘキシルプロパン-2-イル)オキシ]メチル]ル-1-(プロパン-2-イル)ビロ]ジン-3-イル]-5-(シクロプロピル)-1-(2-オキサゾール-3-カルボキサミド)	414	> 50.0
245		なし	5-シクロプロピル-N-[3(R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ビロ]ジン-3-イル]-1-(2-オキサゾール-3-カルボキサミド)	294	6.8
246		なし	5-シクロプロピル-N-[3(S,4S)-4-ヒドロキシ-4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ビロ]ジン-3-イル]-1-(2-オキサゾール-3-カルボキサミド)	294	> 50.0
247		なし	トランス-5-シクロプロピル-N-[3(S,4R)-4-メチル-1-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ビロ]ジン-3-イル]-1-(2-オキサゾール-3-カルボキサミド)	332.2	> 50.0

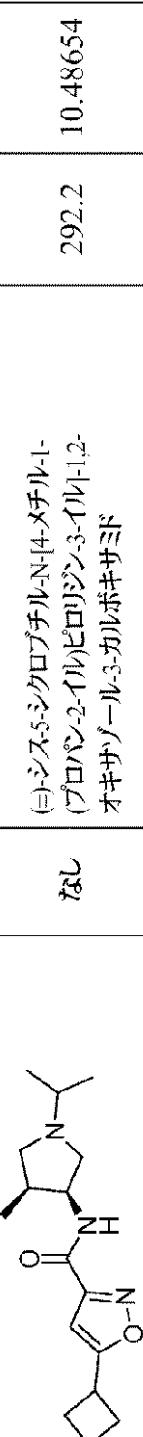
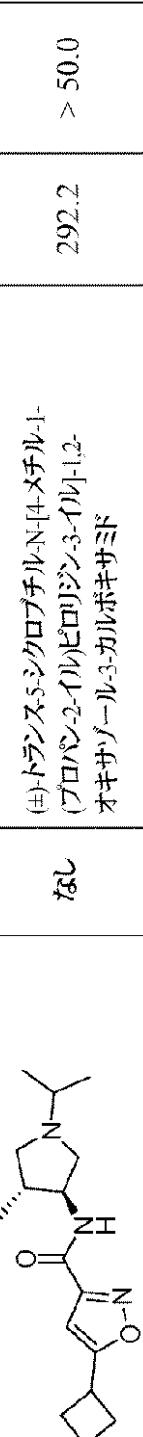
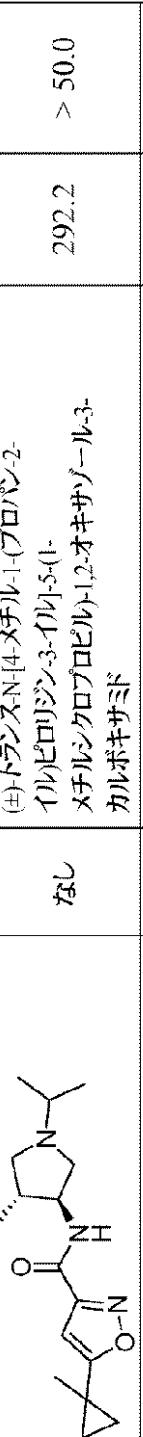
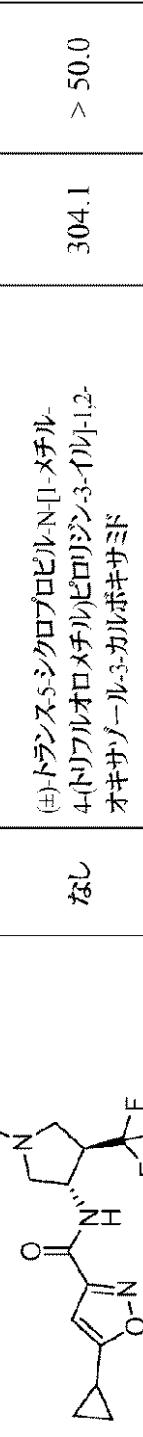
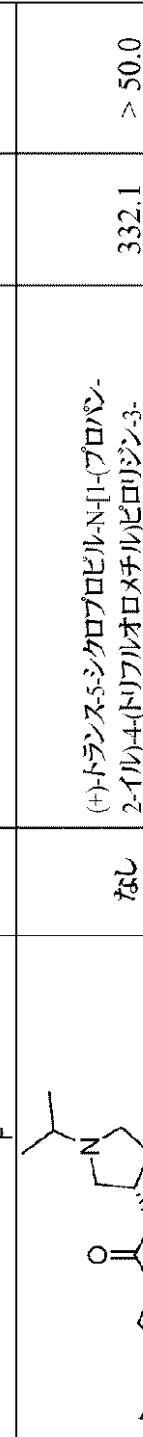
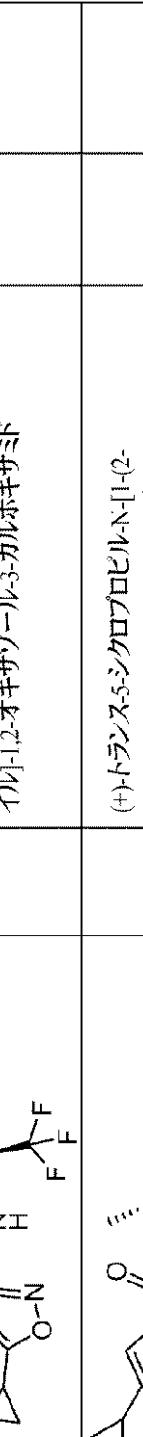
10

20

30

40

【表43】

248		なし	(=)-ジス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]V-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	292.2	10,48654
249		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]V-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	292.2	>50.0
250		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]V-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	292.2	>50.0
251		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル]V-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	304.1	>50.0
252		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(ブロバ)V-2-イル]V-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	332.1	>50.0
253		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-フルオロエチル)4-メチルピロリジン-3-イル]V-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	282.2	>50.0

10

20

30

40

【0086】

【表 4-4】

254		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-フルオロエチル)-4-メチルピロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	282.2	5.71585
255		なし	(±)-トランス-tert-ブチル-4-[(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-アミド)-4-イル]メチルピペリジン-1-カルボキシレート	433.4	> 50.0
256		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-(ピペリジン-4-イル)メチル]ピロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	333.2	> 50.0
257		なし	(±)-シス-N-[4-tert-ブチル-1-メチルピロジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	292.3	> 50.0
258		なし	(±)-シス-N-[4-tert-ブチル-1-(ブロバン-2-イル)ピロジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	320.3	> 50.0
259		なし	(±)-トランス-N-[4-メチル-1-(ブロバン-2-イル)ピロジン-3-イル]-5-(1-メチルシクロプロチル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	306.3	> 50.0

【表45】

<b>260</b>		なし	(±)-シス-5-[4-メチル-1-(プロパン-2-イリ)ピロジン-3-イル]-5-(1-メチルシクロプロチル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	306.3	>50.0
<b>261</b>		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(2,2,2-trifluoroethyl)ピロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	318.2	>50.0
<b>262</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(2,2,2-trifluoroethyl)ピロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	318.2	>50.0
<b>263</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ピロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	376.2	>50.0
<b>264</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[2-オキソ-2-(ピロジン-1-イル)エチル]ピロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	347.1	>50.0
<b>265</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(1H-インダノール-4-イルメチル)-4-メチルピロジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	365.9	4.89057

【表46】

<b>266</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(キノリン-8-イルメチル)ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	377.2	12.32177
<b>267</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-[(ジメチルカルバモイル)メチル]ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	321.1	>50.0
<b>268</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-[(4,5-ジメチルフラン-2-イル)メチル]-4-メチルビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	344.1	5.3002
<b>269</b>		なし	(±)-シス-N-[(2-クロロキノリジン-3-イル)メチル]ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	411.1	4.16657
<b>270</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(モルホリジン-4-イル)-2-オキソエチル]ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	363.1	>50.0
<b>271</b>		なし	(±)-トラン-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[2-(モルホリジン-4-イル)-2-オキソエチル]ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	363.1	>50.0

10

20

30

40

【表47】

272		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-フェニルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	312.3	> 50.0
273		なし	(±)-シス-N-[1-((4-クロロフェニル)-4-メチル-1-フェニルbutyl)amino]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	346.1	> 50.0
274		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-6-イル)-4-メチル-1-フェニルbutyl]amino]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	384.2	6.30276
275		なし	(±)-シス-N-[1-((2-クロロフェニル)-4-メチル-1-フェニルbutyl)amino]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	360.1	3.02348
276		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	280.1	5.85391
277		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-((ジメチルカルバモイル)メチル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	321.1	> 50.0

【0090】

【表 4 8】

278		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(4-アセトアミドフェニル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	369.2	> 50.0
279		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-メチルフェニル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	342.2	> 50.0
280		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(3-メチルフェニル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	342.1	> 50.0
281		なし	(±)-トランスク-5-(ジフルオロメチル)-N-[4-メチル-1-(フルオレン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	288.1	> 50.0
282		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	389.1	26.74083

10

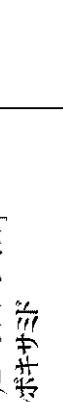
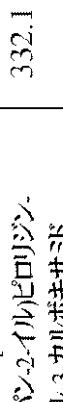
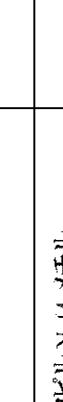
20

30

40

【0091】

【表 4 9】

283		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(チオフェン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	332.1	1.85244
284		(±)-シス-N-{1-[[(2S)-ブロモ-6-メトキビリジン-3-イル]メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル}-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	435.1	40.52054
285		トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	332.1	> 50.0
286		(±)-トランス-5-シクロプロピル-1-N-[4-メチル-1-(メチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	307.1	> 50.0
287		(+)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(メチルカルバモイル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	307.2	> 50.0
288		(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[(2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	なし	392.2	21.0547

【表 5 0】

289		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ペンゾオキサジン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	397	6.07589
290		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ペンゾオキサジン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	403.9	10.54803
291		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	340.1	2.45921
292		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	314.2	>50.0
293		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[2-オキソ-2-(ピロリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	347.1	>50.0
294		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	376.2	>50.0

10

20

30

40

【表 5 1】

295		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-アセトアミドフェニル)-4-メチルビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	369.2	> 50.0
296		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(4-メチル-1-フェニルビロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド]	312.1	> 50.0
297		なし	(±)-トランス-N-[1-(3-クロロフェニル)-4-メチルビロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	346.1	> 50.0
298		なし	(±)-トランス-N-[1-(4-クロロフェニル)-4-メチルビロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	346.2	> 50.0
299		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[1-(4-エキシフェニル)-4-メチルビロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	342.2	> 50.0

10

20

30

40

【0 0 9 4】

【表 5 2】

<b>300</b>		なし	(±)-シス-5-(ジフルオロメチル)-N-[4-メチル-1-(プロパン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	288.1	9.58991
<b>301</b>		なし	(±)-シス-N-[1-(2-クロロフェニル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	346.1	> 50.0
<b>302</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	314.2	> 50.0
<b>303</b>		なし	(±)-シス-N-[1-(カハモイルメチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	293.1	> 50.0
<b>304</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル]-[2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	362.1	> 50.0
<b>305</b>		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル]-[(1-メチル-1H-imidazol-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	330.2	41.08368

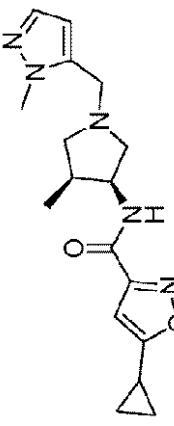
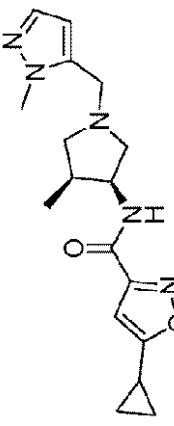
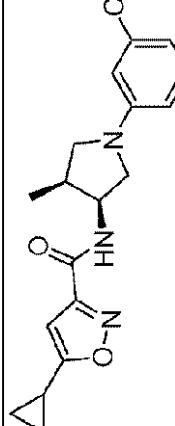
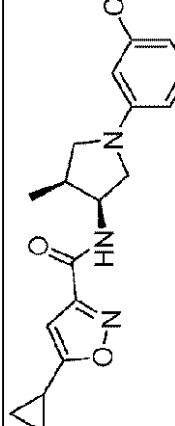
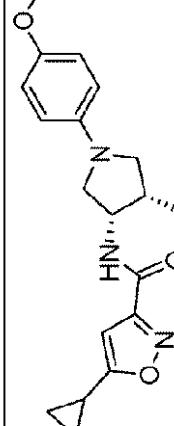
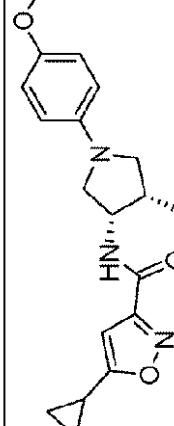
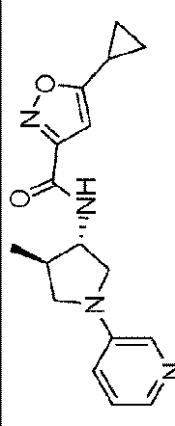
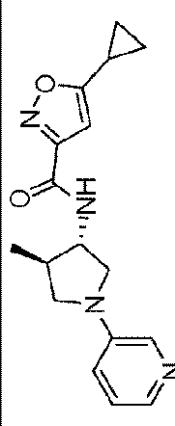
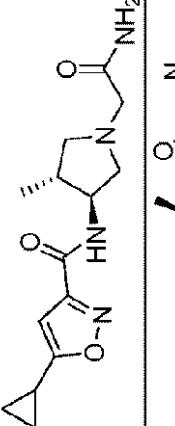
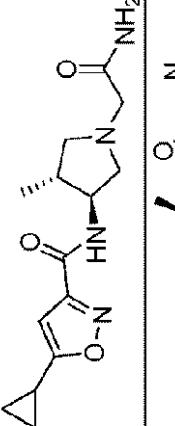
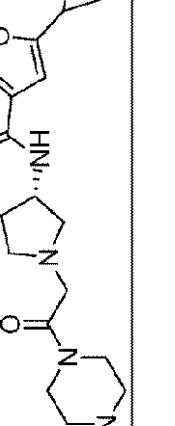
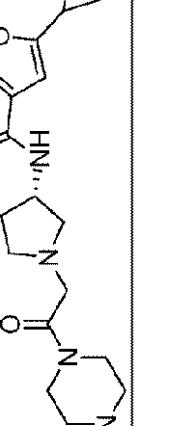
10

20

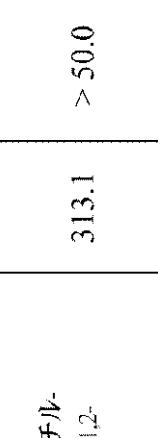
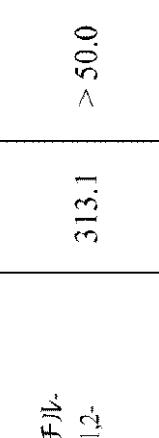
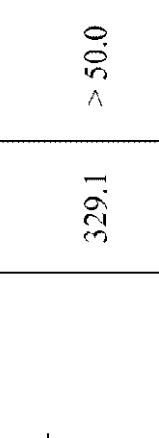
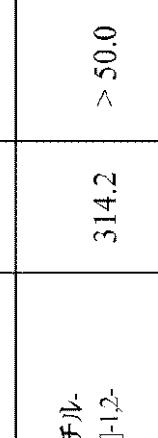
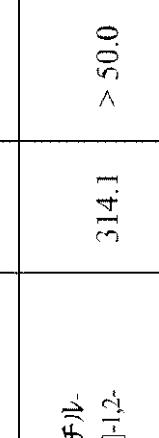
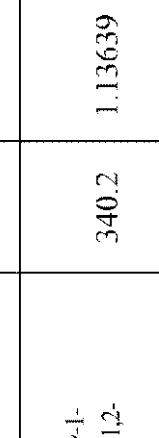
30

40

【表5-3】

		なし	(±)-ジス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	330.2	41.18263
		なし	(±)-ジス-N-[1-(3-クロロフェニル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	346.1	> 50.0
		なし	(±)-ジス-5-シクロプロピル-N-[1-(4-メチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド]	342.2	> 50.0
		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	313.2	> 50.0
		なし	(±)-トランス-N-[1-(カルバモイルメチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	293.1	> 50.0
		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[2-(オキソ-2-ヒドロピラジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	362.2	> 50.0

【表 5-4】

312		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	313.1	> 50.0
313		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	313.1	> 50.0
314		なし	(±)-トランス-N-[1-(2-アミノピリミジン-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	329.1	> 50.0
315		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	314.2	> 50.0
316		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	314.1	> 50.0
317		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(フェニルエチル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	340.2	1.13639

【表 5 5】

318		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	313.1	> 50.0
319		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	313.2	> 50.0
320		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-[4-メチル-1H-imidazol-5-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	330.2	11.64992
321		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-[2,4-ジクロロフェニル]メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	394.1	4.63779
322		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-[2,6-ジクロロフェニル]メチル]-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	394.1	> 50.0
323		なし	シス-N-{[2-(2H-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)メチル]プロピル}-4-メチルピロリジン-3-イル-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	412.2	9.31186

【表 5 6】

324		なし	(±)-シス-5-[[6-クロロ-2H-インドール-3-イル]メチル]4-メチルビロリジン-3-イソブチルボキサミド	399.2	9.33601
325		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(3-アセトアミドフェニル)-4-メチルビロリジン-3-イソブチル]1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	369.2	> 50.0
326		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-{[1,3-ジメチル-1H-ビラゾール-4-イル]メチル}-4-メチルビロリジン-3-イソブチル]1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	344.2	1.6713
327		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-4-メチルビロリジン-3-イソブチル]1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	316.2	49.70017
328		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-4-メチルビロリジン-3-イソブチル]1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	316.1	2.65204

10

20

30

40

【0099】

【表 5 7】

329		なし	シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(フェニルプロピル)ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	354.2	1.14896
330		なし	シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)-4-メチルビロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	356.2	9.44083
331		なし	(±)-シス-N-[1-(2)-1,3-ベンゾジオキソール-4-イルメチル)-4-メチルビロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	370.1	3.57432
332		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(キハリノ-6-イルメチル)ビロリジン-3-イル]-1,2-オキサノール-3-カルボキサミド	377.2	24.18657

【 0 1 0 0 】

10

20

30

40

【表 5-8】

333		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-[(3,5-ジメチルピロリジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド]	386.2	> 50.0
334		なし	(±)-シス-N-[1-(2-アミノピリジン-4-イル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	329.2	> 50.0
335		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[1-(2-アセトアミドフェニル)-4-メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	369.1	> 50.0
336		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	313.2	> 50.0
337		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ピペリジン-4-イル)エチリピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	347.2	10.59618
338		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)メチルピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	347.2	> 50.0

10

20

30

40

【0101】

【表 5 9】

339		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	314.2	> 50.0
340		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(ビリミジン-4-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	314.1	> 50.0
341		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-[4-メチル-1-(フロバン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	263.1	22.7502
342		なし	(+)-シス-5-(アセチジン-3-イル)-N-[4-メチル-1-(フロバン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	293.2	> 50.0
343		なし	(±)-シス-N-[4-メチル-1-(フロバン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-5-(1-メチルアセチジン-3-イル)-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	307.2	> 50.0
344		なし	シス-5-(1,3-ジカルボオロプロパン-2-イル)-N-[4-メチル-1-(フロバン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-1,2-オキサゾール-3-カルボキサミド	316.2	10.24088

【表 6 0】

345		なし	(±)-シス-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-N-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)propanoyl]imidazole	302.1	5.84333
346		なし	(±)-シス-5-(2-hydroxy-2,2,2-trifluoroethyl)-N-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)propanoyl]imidazole	310.2	> 50.0
347		なし	(±)-シス-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-N-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)propanoyl]imidazole	262.2	
348		なし	(±)-シス-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-N-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)propanoyl]imidazole	306.1	6.67878
349		なし	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-[4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)propanoyl]imidazole	236.2	
350		なし	(±)-シス-5-(1-イソプロピル-4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)propanoyl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazole		
351		なし	(±)-シス-5-(1-イソプロピル-4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)propanoyl)-2-(2,2,2-trifluoroethyl)imidazole		

【0 1 0 3】

10

20

30

40

【表 6 1】

352		なし	(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(4-メチル-1-(IH-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-3-イル)イノキサゾール-3-カルボキサミド	
-----	--	----	---	--

\* IC<sub>50</sub> 値は、n=1～n=50の平均である

10

20

30

40

## 【0 1 0 4】

別の実施形態において、本開示の化合物は、式 I で表される化合物であり、ただし、化合物は、以下のものではない：

## 【0 1 0 5】

50

【表 6 2】

構造	名称	
	(±)-トランス-5-エチル-N-(1-(2-メチルスルホニル)エチル)-4-プロピルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	10
	5-エチル-N-((3S,5S)-5-(エチルカルバモイル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	20
	5-エチル-N-((3R,5S)-1-(フラン-3-イルメチル)-5-(イソプロピルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	30
	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-シクロプロピル-1-(3-(メチルチオ)プロピル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	40
	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(5-(4-メトキシフェニル)-1-プロピルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド	

【0106】

【表63】

	(±)-トランス-N-(1-ベンジル-4-(2,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド
--	---

10

【0107】

ある実施形態において、本開示は、以下の化合物のうちの1つまたは複数と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物に関する。

【0108】

【表64】

構造	名称
	(±)-トランス-5-エチル-N-(1-(2-メチルスルホニルエチル)-4-プロピルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド
	5-エチル-N-((3S,5S)-5-(エチルカルバモイル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド
	5-エチル-N-((3R,5S)-1-(フuran-3-イルメチル)-5-(イソプロピルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド
	(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-シクロプロピル-1-(メチルチオ)プロピル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

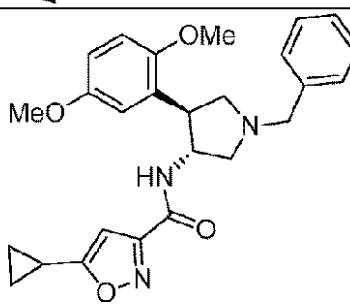
20

30

40

【0109】

【表 6 5】

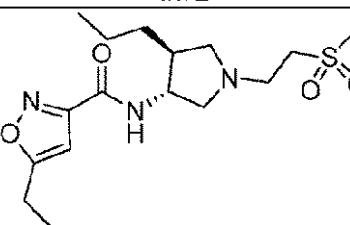
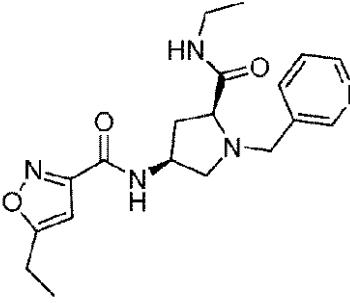
	$(\pm)$ -トランス-N-(1-ベンジル-4-(2,5-ジメトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)-5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド 20

【0 1 1 0】

ある実施形態において、本開示は、被験体においてSMYD3またはSMYD2、またはその両方などのSMYDタンパク質を阻害する方法であって、それを必要とする被験体に、有効量の以下の化合物の少なくとも1つを投与する工程を含む方法に関する。

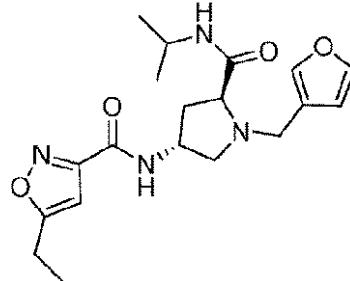
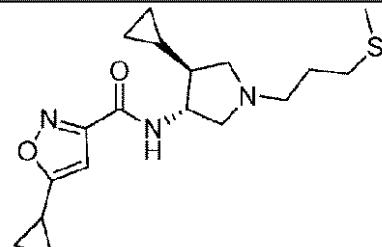
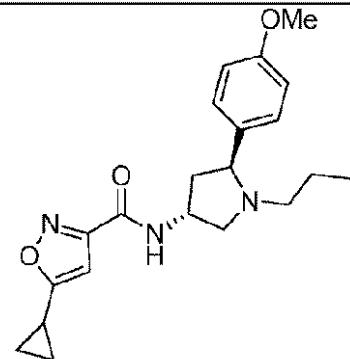
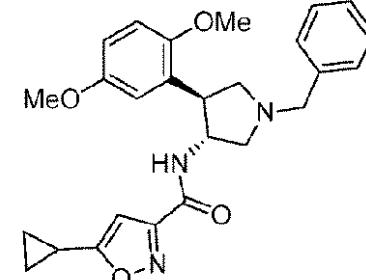
【0 1 1 1】

【表 6 6】

構造	名称
	$(\pm)$ -トランス-5-エチル-N-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4-プロピルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド 30
	5-エチル-N-((3S,5S)-5-(エチルカルバモイル)-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド 40

【0 1 1 2】

【表67】

10		5-エチル-N-((3R,5S)-1-(フラン-3-イルメチル)-5-(イソプロピルカルバモイル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド
		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(4-シクロプロピル-1-(3-メチルチオ)プロピル)ピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド
20		(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(5-(4-メキシフェニル)-1-プロピルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド
30		(±)-トランス-N-(1-ベンジル-4-(2,5-ジメキシフェニル)シクロプロピル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

## 【0113】

## 定義

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルキル」という用語は、1～12個の炭素原子（すなわち、C<sub>1</sub>～C<sub>12</sub>アルキル）または示される炭素原子数（すなわち、メチルなどのC<sub>1</sub>アルキル、エチルなどのC<sub>2</sub>アルキル、プロピルまたはイソプロピルなどのC<sub>3</sub>アルキル）を含有する直鎖状または分枝鎖状脂肪族炭化水素を指す。一実施形態において、アルキル基は、直鎖状C<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基から選択される。別の実施形態において、アルキル基は、分枝鎖状C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基から選択される。別の実施形態において、アルキル基は、直鎖状C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基から選択される。別の実施形態において、アルキル基は、分枝鎖状C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>アルキル基から選択される。別の実施形態において、アルキル基は、直鎖状C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される。別の実施形態において、アルキル基は、分枝鎖状C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される。別の実施形態において、アルキル基は、直鎖状または分枝鎖状C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>アルキル基から選択される。別の実施形態において、アルキル基は、部分的にまたは完全に重水素化され、すなわち、アルキル基の1つまたは複数の水素原子が、重水素原子で置換される。非限定的な例示的なC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>アルキル基としては、メチル（-CD<sub>3</sub>を含む）、エチル、プロピル、イ

ソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソ-ブチル、3-ペンチル、ヘキシリ、ヘプチル、オクチル、ノニル、およびデシルが挙げられる。非限定的な例示的なC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびイソ-ブチルが挙げられる。非限定的な例示的なC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびtert-ブチルが挙げられる。

## 【0114】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「任意選択的に置換されるアルキル」という用語は、上に定義されるアルキルが、非置換であるか、またはニトロ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、スルホニアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、およびカルボキシアルキルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されることを意味する。一実施形態において、アルキルは、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。一実施形態において、任意選択的に置換されるアルキルは、2つの置換基で置換される。別の実施形態において、任意選択的に置換されるアルキルは、1つの置換基で置換される。非限定的な例示的な任意選択的に置換されるアルキル基としては、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COPh、および-CH<sub>2</sub>CH<sub>6</sub>H<sub>11</sub>が挙げられる。

10

## 【0115】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「シクロアルキル」という用語は、3~12個の炭素原子（すなわち、C<sub>3</sub>~<sub>12</sub>シクロアルキル）または示される炭素数を有する1~3つの環を含有する飽和および部分的に不飽和の（1つまたは2つの二重結合を含有する）環状脂肪族炭化水素を指す。一実施形態において、シクロアルキル基は、2つの環を有する。一実施形態において、シクロアルキル基は、1つの環を有する。別の実施形態において、シクロアルキル基は、C<sub>3</sub>~<sub>8</sub>シクロアルキル基から選択される。別の実施形態において、シクロアルキル基は、C<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキル基から選択される。非限定的な例示的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロヘキセニル、およびスピロ[3.3]ヘプタンが挙げられる。

20

## 【0116】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「任意選択的に置換されるシクロアルキル」という用語は、上に定義されるシクロアルキルが、非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホニアミド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、任意選択的に置換されるヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、（アルキルアミノ）アルキル、（ジアルキルアミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキル、メルカプトアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、または（ヘテロアリール）アルキルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されることを意味する。別の実施形態において、任意選択的に置換されるシクロアルキルは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホニアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウ

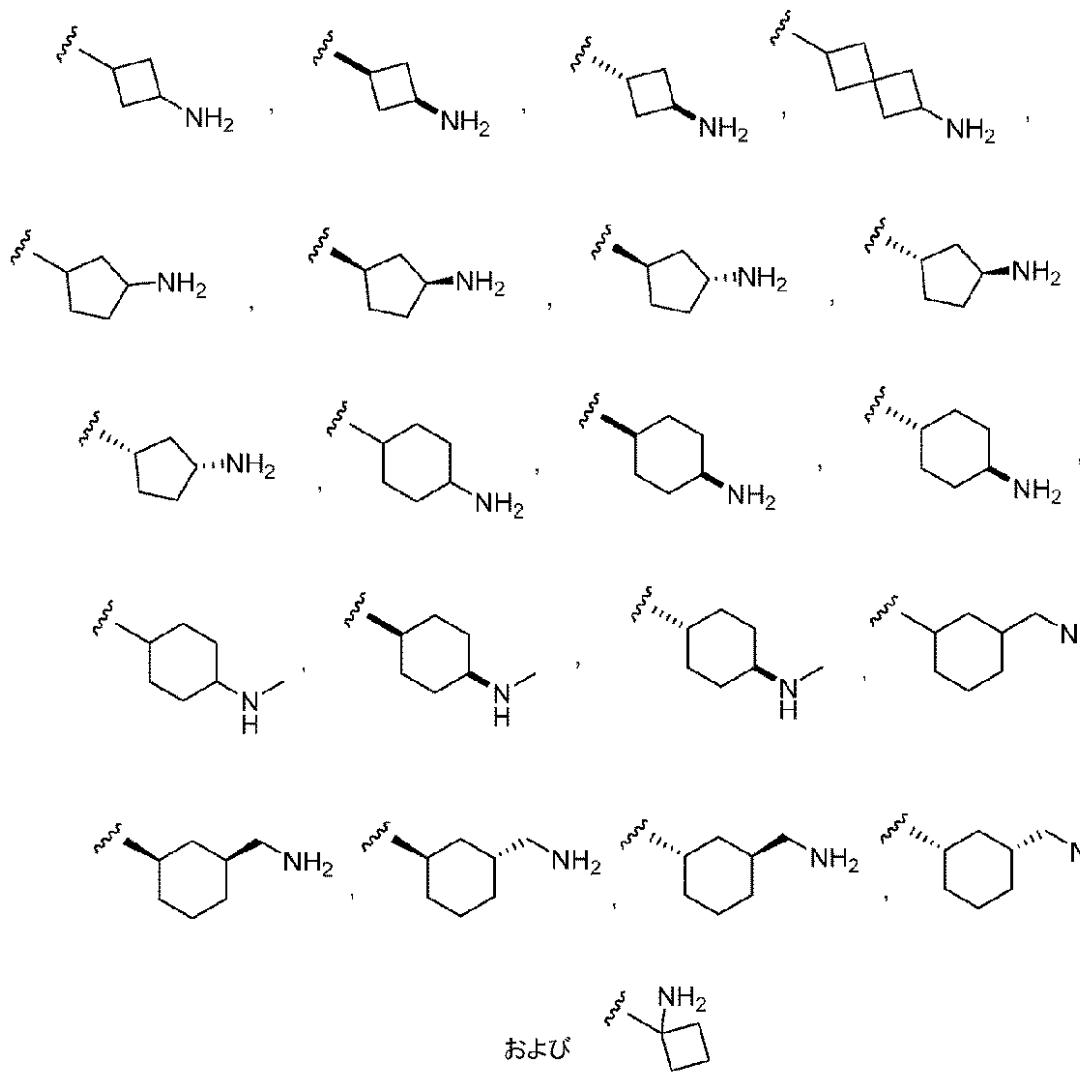
30

40

50

レイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、任意選択的に置換されるヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シアノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、または(ヘテロアリール)アルキルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換される。一実施形態において、任意選択的に置換されるシクロアルキルは、2つの置換基で置換される。別の実施形態において、任意選択的に置換されるシクロアルキルは、1つの置換基で置換される。一実施形態において、任意選択的に置換されるシクロアルキルは、少なくとも1つのアミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノ基で置換される。非限定的な例示的な任意選択的に置換されるシクロアルキル基としては：

【化 1 7】



が挙げられる。

【 0 1 1 7 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「シクロアルケニル」という用語は、上に定義される部分的に不飽和のシクロアルキル基を指す。一実施形態において、シクロアルケニルは、1つの炭素間二重結合を有する。別の実施形態において、シクロアルケニル基は、C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub>シクロアルケニル基から選択される。例示的なシクロアルケニル基としては、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。

【 0 1 1 8 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「任意選択的に置換されるシクロアルケニル」という用語は、上に定義されるシクロアルケニルが、非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、モノヒドロキシアルキル、ジヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シアノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、および(ヘテロアリール)アルキルから独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されることを意味する。一実施形態において、任意選択的に置換されるシクロアルケニルは、2つの置換基で置換される。別の実施形態において、任意選択的に置換されるシクロアルケニルは、1つの置換基で置換される。別の実施形態において、シクロアルケニルは非置換である。

10

## 【0119】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルケニル」という用語は、1つ、2つまたは3つの炭素間二重結合を含有する上に定義されるアルキル基を指す。一実施形態において、アルケニル基は、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルケニル基から選択される。別の実施形態において、アルケニル基は、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルケニル基から選択される。非限定的な例示的なアルケニル基としては、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、sec-ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。

20

## 【0120】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される際の「任意選択的に置換されるアルケニル」という用語は、上に定義されるアルケニルが、非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、または任意選択的に置換されるヘテロシクロから独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で置換することを意味する。

30

## 【0121】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルキニル」という用語は、1~3つの炭素間三重結合を含有する上に定義されるアルキル基を指す。一実施形態において、アルキニルは、1つの炭素間三重結合を有する。一実施形態において、アルキニル基は、C<sub>2</sub>~<sub>6</sub>アルキニル基から選択される。別の実施形態において、アルキニル基は、C<sub>2</sub>~<sub>4</sub>アルキニル基から選択される。非限定的な例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、2-ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニル基が挙げられる。

40

## 【0122】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される際の「任意選択的に置換されるアルキニル」という用語は、上に定義されるアルキニルが、非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウ

50

レイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、または任意選択的に置換されるヘテロシクロから独立して選択される1つ、2つまたは3つの置換基で置換されることを意味する。

#### 【0123】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ハロアルキル」という用語は、1つまたは複数のフッ素、塩素、臭素および/またはヨウ素原子で置換されるアルキル基を指す。一実施形態において、アルキル基は、1個、2個、または3個のフッ素および/または塩素原子で置換される。別の実施形態において、ハロアルキル基は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルキル基から選択される。非限定的な例示的なハロアルキル基としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、およびトリクロロメチル基が挙げられる。10

#### 【0124】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ヒドロキシアルキル」という用語は、1つまたは複数、例えば、1つ、2つまたは3つのヒドロキシ基で置換されるアルキル基を指す。一実施形態において、ヒドロキシアルキル基は、モノヒドロキシアルキル基であり、すなわち、1つのヒドロキシ基で置換される。別の実施形態において、ヒドロキシアルキル基は、ジヒドロキシアルキル基であり、すなわち、2つのヒドロキシ基で置換される。別の実施形態において、ヒドロキシアルキル基は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ヒドロキシアルキル基から選択される。非限定的な例示的なヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピルおよびヒドロキシブチル基（1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、および1,3-ジヒドロキシブロパ-2-イルなど）が挙げられる。20

#### 【0125】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルコキシ」という用語は、末端酸素原子に結合された、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、任意選択的に置換されるアルケニルまたは任意選択的に置換されるアルキニルを指す。一実施形態において、アルコキシ基は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルコキシ基から選択される。別の実施形態において、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合されたC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、およびtert-ブトキシから選択される。30

#### 【0126】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルキルチオ」という用語は、任意選択的に置換されるアルキル基で置換された硫黄原子を指す。一実施形態において、アルキルチオ基は、C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルチオ基から選択される。非限定的な例示的なアルキルチオ基としては、-SCH<sub>3</sub>、および-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>が挙げられる。40

#### 【0127】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指す。非限定的な例示的なアルコキシアルキル基としては、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、イソ-プロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、sec-ブトキシメチル、およびベンチルオキシメチルが挙げられる。

#### 【0128】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ハロアルコキシ

10

20

30

40

50

」という用語は、末端酸素原子に結合されたハロアルキルを指す。非限定的な例示的なハロアルコキシ基としては、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、および 2,2,2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

#### 【0129】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ヘテロアルキル」という用語は、1~10個の炭素原子と、O、N、またはSから選択される、同じかまたは異なり得る少なくとも2個のヘテロ原子とを含有する安定した直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を指し、ここで：1) 窒素原子および硫黄原子が任意選択的に酸化され得；および/または2) 窒素原子が任意選択的に四級化され得る。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置にまたはヘテロアルキル基が分子の残りの部分に結合された位置に配置され得る。一実施形態において、ヘテロアルキル基は、2個の酸素原子を含有する。一実施形態において、ヘテロアルキルは、1個の酸素および1個の窒素原子を含有する。一実施形態において、ヘテロアルキルは、2個の窒素原子を含有する。非限定的な例示的なヘテロアルキル基としては、 $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OC$   
 $H_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NHCH_2CH_2OCH_2$ 、 $-OCH_2CH_2NH_2$ 、 $-NHCH_2CH_2N(H)CH_3$ 、 $-NHCH_2CH_2OCH_3$ 、および $-OCH_2CH_2OCH_3$ が挙げられる。

10

#### 【0130】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アリール」という用語は、6~14個の炭素原子を有する单環式または二環式芳香環系（すなわち、C<sub>6</sub>~<sub>14</sub>アリール）を指す。非限定的な例示的なアリール基としては、フェニル（「Ph」と略記される）、ナフチル、フェナントリル、アントラシル（anthracyl）、インデニル、アズレニル、ビフェニル、ビフェニレニル、およびフルオレニル基が挙げられる。一実施形態において、アリール基は、フェニルまたはナフチルから選択される。一実施形態において、アリール基はフェニルである。

20

#### 【0131】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される際の「任意選択的に置換されるアリール」という用語は、上に定義されるアリールが、非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、任意選択的に置換されるヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シアノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(シクロアルキルアミノ)アルキル、(C<sub>1</sub>~<sub>4</sub>ハロアルコキシ)アルキル、(ヘテロアリール)アルキル、-N(R<sup>4</sup>)<sup>3</sup>(R<sup>4</sup>)<sup>4</sup>、および-N(H)C(=O)-R<sup>4</sup><sup>5</sup>からなる群から独立して選択される1~5つの置換基で置換されることを意味し、ここで、R<sup>4</sup><sup>3</sup>が、水素またはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルであり；R<sup>4</sup><sup>4</sup>が、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、または(ジアルキルアミノ)アルキルであり；R<sup>4</sup><sup>5</sup>が、アルキル、任意選択的に置換されるアリールまたは任意選択的に置換されるヘテロアリールである。一実施形態において、任意選択的に置換されるアリールは、任意選択的に置換されるフェニルである。一実施形態において、任意選択的に置換されるフェニルは、4つの置換基を有する。別の実施形態において、任意選択的に置換されるフェニルは、3つの置換基を有する。別の実施形態において、任意選択的に置換されるフェニルは、2つの置換基を有する。別の実施形態において、任意選択的に置換されるフェニルは、1つの置換基を有する。別の実施形態において、任意選択

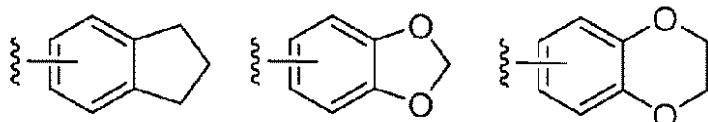
30

40

50

的に置換されるフェニルは、1つのアミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、(アミノ)アルキル、(アルキルアミノ)アルキル、または(ジアルキルアミノ)アルキル置換基を有する。非限定的な例示的な置換アリール基としては、2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジ-フルオロフェニル、2,6-ジ-クロロフェニル、2-メチル、3-メトキシフェニル、2-エチル、3-メトキシフェニル、3,4-ジ-メトキシフェニル、3,5-ジ-フルオロフェニル、3,5-ジ-メチルフェニル、3,5-ジメトキシ、4-メチルフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、および2-フェニルプロパン-2-アミンが挙げられる。任意選択的に置換されるアリールという用語は、縮合された任意選択的に置換されるシクロアルキルおよび縮合された任意選択的に置換されるヘテロシクロ環を有する基を含むことが意図される。例としては：

## 【化18】



が挙げられる。

## 【0132】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アリールオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合された任意選択的に置換されるアリールを指す。非限定的な例示的なアリールオキシ基は PhO-である。

## 【0133】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ヘテロアリールオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合された任意選択的に置換されるヘテロアリールを指す。

## 【0134】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アラルキルオキシ」または「アリールアルキルオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合されたアラルキル基を指す。非限定的な例示的なアラルキルオキシ基は PhCH<sub>2</sub>O-である。

## 【0135】

本開示の趣旨では、「ヘテロアリール」または「複素環式芳香族」という用語は、5~14個の環原子(すなわち、5員~14員ヘテロアリール)および酸素、窒素または硫黄から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有する单環式および二環式芳香環系を指す。一実施形態において、ヘテロアリールは、3個のヘテロ原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリールは、2個のヘテロ原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリールは、1個のヘテロ原子を有する。一実施形態において、ヘテロアリールは、5個の環原子を有し、例えば、チエニルであり、すなわち、4個の炭素原子および1個の硫黄原子を有する。別の実施形態において、ヘテロアリールは、6個の環原子を有し、例えば、ピリジルであり、すなわち、5個の炭素原子および1個の窒素原子を有する。非限定的な例示的なヘテロアリール基としては、チエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサンテニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、ブリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、ブテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、-カルボリニル、フェナント

10

20

30

40

50

リジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。一実施形態において、ヘテロアリールは、チエニル（例えば、チエン-2-イルおよびチエン-3-イル）、フリル（例えば、2-フリルおよび3-フリル）、ピロリル（例えば、1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル）、イミダゾリル（例えば、2H-イミダゾール-2-イルおよび2H-イミダゾール-4-イル）、ピラゾリル（例えば、1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、および1H-ピラゾール-5-イル）、ピリジル（例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-4-イル）、ピリミジニル（例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、およびピリミジン-5-イル）、チアゾリル（例えば、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、およびチアゾール-5-イル）、イソチアゾリル（例えば、イソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、およびイソチアゾール-5-イル）、オキサゾリル（例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、およびオキサゾール-5-イル）およびイソオキサゾリル（例えば、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、およびイソオキサゾール-5-イル）から選択される。「ヘテロアリール」という用語は、可能なN-オキシドも含むことが意図される。例示的なN-オキシドとしては、ピリジルN-オキシドが挙げられる。

10

## 【0136】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「任意選択的に置換されるヘテロアリール」という用語は、上に定義されるヘテロアリールが、非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アラルキル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、任意選択的に置換されるヘテロシクロ、アルコキシアルキル、（アミノ）アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、（アルキルアミノ）アルキル、（ジアルキルアミノ）アルキル、（シアノ）アルキル、（カルボキサミド）アルキル、メルカプトアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（ヘテロアリール）アルキル、-N(R<sup>4-3</sup>)(R<sup>4-4</sup>)、または-N(H)C(=O)-R<sup>4-5</sup>から独立して選択される1~4つの置換基、例えば、1つまたは2つの置換基で置換されることを意味し、ここで、R<sup>4-3</sup>が、水素またはC<sub>1~4</sub>アルキルであり；R<sup>4-4</sup>が、アルコキシアルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、（アミノ）アルキル、（アルキルアミノ）アルキル、または（ジアルキルアミノ）アルキルであり；R<sup>4-5</sup>が、アルキル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールである。一実施形態において、任意選択的に置換されるヘテロアリールは、1つの置換基を有する。一実施形態において、置換基は、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、（アミノ）アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、（アルキルアミノ）アルキル、（ジアルキルアミノ）アルキル、（ヘテロシクロ）アルキル、-N(R<sup>4-3</sup>)(R<sup>4-4</sup>)、または-N(H)C(=O)-R<sup>4-5</sup>である。一実施形態において、任意選択的に置換されるのは、任意選択的に置換されるピリジル、すなわち、2-、3-、または4-ピリジルである。任意の利用可能な炭素または窒素原子が置換され得る。

20

30

40

## 【0137】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「複素環」または「ヘテロシクロ」という用語は、3~14個の環員を有する1つ、2つ、または3つの環（すなわち、3員~14員ヘテロシクロ）および少なくとも1個のヘテロ原子を含有する飽和および部分的に不飽和の（例えば、1つまたは2つの二重結合を含有する）環式基を指す。各ヘテロ原子が、独立して、酸素、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄、およ

50

び／または四級化され得る窒素原子からなる群から選択される。「ヘテロシクロ」という用語が、イミダゾリジニル-2-オンなどの環状ウレイド基、-ラクタム、-ラクタム、-ラクタムおよび-ラクタムなどの環状アミド基、およびオキサゾリジニル-2-オンなどの環状カルバメート基を含むことが意図される。「ヘテロシクロ」という用語が、縮合された任意選択的に置換されるアリール基、例えば、インドリニル、インドリニル-2-オン、ベンゾ[d]オキサゾリル-2(3H)-オンを有する基を含むことも意図される。一実施形態において、ヘテロシクロ基は、1つの環および1個または2個の酸素および／または窒素原子を含有する4員、5員、6員、7員または8員環式基から選択される。一実施形態において、ヘテロシクロ基は、1つの環および1個または2個の窒素原子を含有する5員または6員環式基から選択される。一実施形態において、ヘテロシクロ基は、2つの環および1個または2個の窒素原子を含有する8員、9員、10員、11員、または12員環式基から選択される。ヘテロシクロは、炭素または窒素原子を介して分子の残りの部分に任意選択的に結合され得る。非限定的な例示的なヘテロシクロ基としては、2-オキソピロリジン-3-イル、2-イミダゾリジノン、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(ノルトロパン)、6-アザスピロ[2.5]オクタン、6-アザスピロ[3.4]オクタン、インドリニル、インドリニル-2-オン、1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-オンが挙げられる。

#### 【0138】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として本明細書において使用される際の「任意選択的に置換されるヘテロシクロ」という用語は、上に定義されるヘテロシクロが、非置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、任意選択的に置換されるシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、任意選択的に置換されるアリール、任意選択的に置換されるヘテロアリール、任意選択的に置換されるヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シアノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、および(ヘテロアリール)アルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換されることを意味する。別の実施形態において、任意選択的に置換されるヘテロシクロは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ウレイド、グアニジノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、ヒドロキシアルキルアミノ、(アルキルアミノ)アルキル、(ジアルキルアミノ)アルキル、(シアノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、および(ヘテロアリール)アルキルから独立して選択される1～4つの置換基で置換される。置換は、任意の利用可能な炭素または窒素原子上で起こり得、スピロ環を形成し得る。一実施形態において、任意選択的に置換されるヘテロシクロは、少なくとも1つのアミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノ基で置換される。非限定的な例示的な任意選択的に置換されるヘテロシクロ基としては：

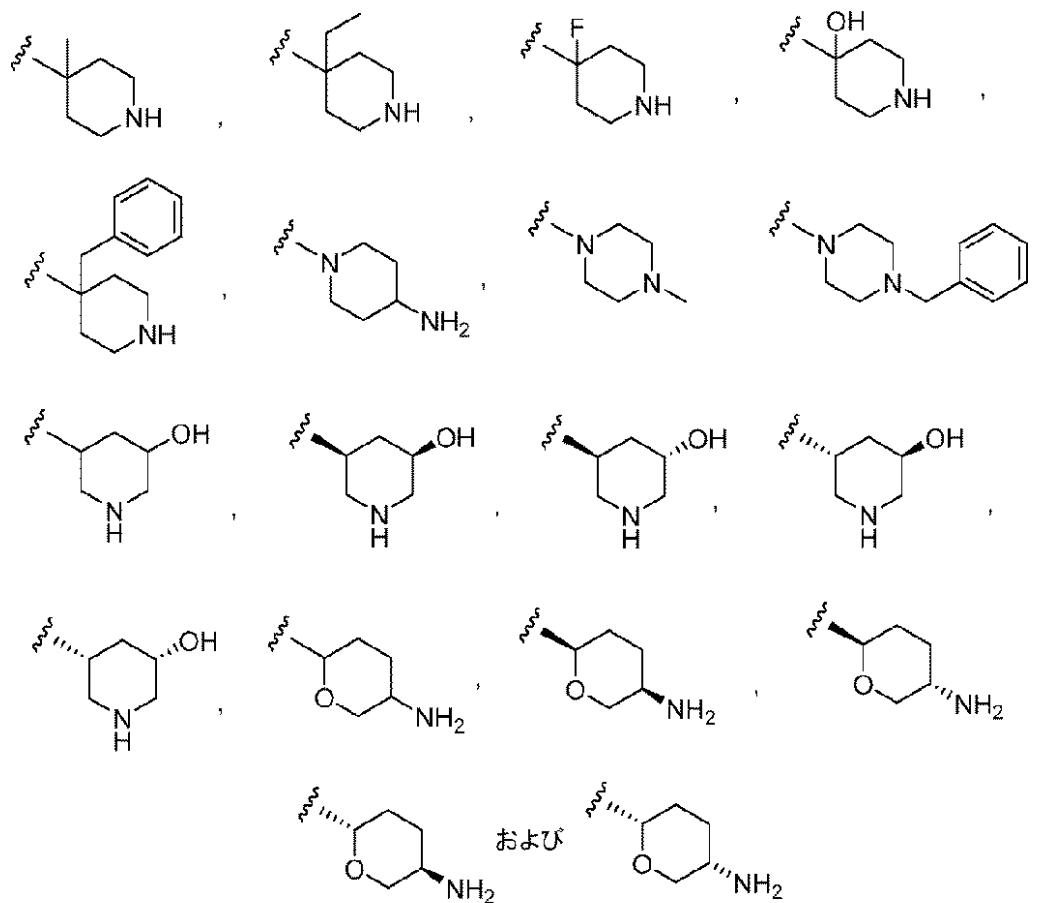
10

20

30

40

## 【化19】



が挙げられる。

## 【0139】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ を指す。

## 【0140】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルキルアミノ」という用語は、 $-NHR^{2\sim 2}$ （ここで、 $R^{2\sim 2}$ が $C_{1\sim 6}$ アルキルである）を指す。一実施形態において、 $R^{2\sim 2}$ が $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的なアルキルアミノ基としては、 $-N(H)CH_3$ および $-N(H)CH_2CH_3$ が挙げられる。

## 【0141】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ジアルキルアミノ」という用語は、 $-NR^{2\sim 3a}R^{2\sim 3b}$ （ここで、 $R^{2\sim 3a}$ および $R^{2\sim 3b}$ がそれぞれ、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキルである）を指す。一実施形態において、 $R^{2\sim 3a}$ および $R^{2\sim 3b}$ がそれぞれ、独立して、 $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的なジアルキルアミノ基としては、 $-N(CH_3)_2$ および $-N(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ が挙げられる。

## 【0142】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ヒドロキシアルキルアミノ」という用語は、 $-NHR^{2\sim 4}$ （ここで、 $R^{2\sim 4}$ がヒドロキシアルキルである）を指す。

## 【0143】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「シクロアルキルアミノ」という用語は、 $-NR^{2\sim 5a}R^{2\sim 5b}$ （ここで、 $R^{2\sim 5a}$ が、任意選択的に置換されるシクロアルキルであり、 $R^{2\sim 5b}$ が、水素または $C_{1\sim 4}$ アルキルである）を指す

10

20

30

40

50

。

#### 【0144】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アラルキルアミノ」という用語は、 $-NR^{2\sim 6}aR^{2\sim 6}b$ （ここで、 $R^{2\sim 6}a$ がアラルキルであり、 $R^{2\sim 6}b$ が、水素または $C_{1\sim 4}$ アルキルである）を指す。非限定的な例示的なアラルキルアミノ基としては、 $-N(H)CH_2Ph$ 、および $-N(CH_3)CH_2Ph$ が挙げられる。

。

#### 【0145】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(アミノ)アルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルは $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的な(アミノ)アルキル基としては、 $-CH_2NH_2$ 、 $-C(NH_2)(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(NH_2)(H)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、および $-CH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$ が挙げられる。

#### 【0146】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(アルキルアミノ)アルキル」という用語は、アルキルアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルは $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的な(アルキルアミノ)アルキル基は、 $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ である。

#### 【0147】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(ジアルキルアミノ)アルキル」という用語は、ジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルは $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的な(ジアルキルアミノ)アルキル基は、 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ である。

#### 【0148】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(シクロアルキルアミノ)アルキル」という用語は、シクロアルキルアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルは $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的な(シクロアルキルアミノ)アルキル基としては、 $-CH_2N(H)シクロプロピル$ 、 $-CH_2N(H)シクロブチル$ 、および $-CH_2N(H)シクロヘキシル$ が挙げられる。

#### 【0149】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(アラルキルアミノ)アルキル」という用語は、アラルキルアミノ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルは、 $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的な(アラルキルアミノ)アルキル基は、 $-CH_2CH_2CH_2N(H)CH_2Ph$ である。

#### 【0150】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(シアノ)アルキル」という用語は、1つまたは複数のシアノ基、例えば、 $-CN$ 基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルは $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的な(シアノ)アルキル基としては、 $-CH_2CH_2CN$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CN$ 、および $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$ が挙げられる。

#### 【0151】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(アミノ)(ヒドロキシ)アルキル」という用語は、1つのアミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノ基および1つのヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルは $C_{1\sim 6}$ アルキルである。別の実施形態において、アルキルは $C_{1\sim 4}$ アルキルである。非限定的な例示的な(アミノ)(ヒドロキシ)アルキル基としては：

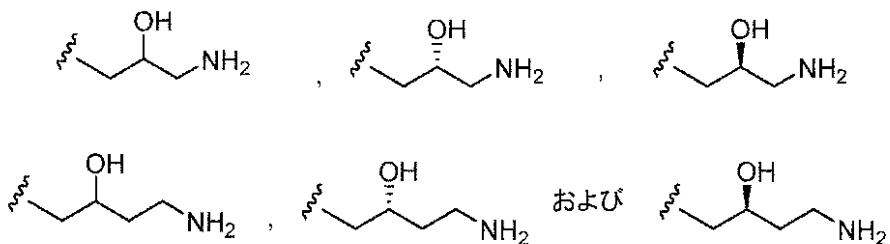
10

20

30

40

## 【化 2 0】



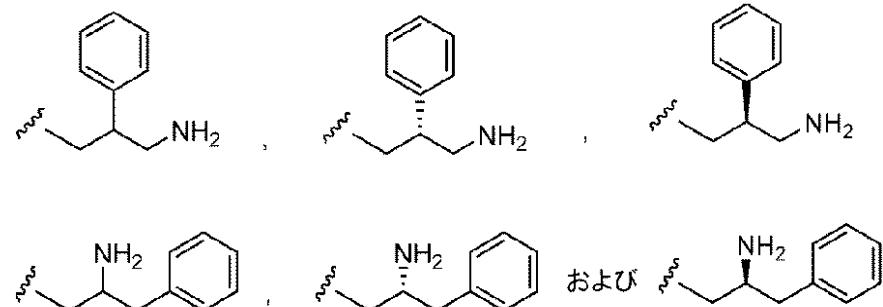
が挙げられる。

10

## 【0 1 5 2】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(アミノ)(アリール)アルキル」という用語は、1つのアミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノ基および1つの任意選択的に置換されるアリール基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。一実施形態において、任意選択的に置換されるアリール基は、任意選択的に置換されるフェニルである。非限定的な例示的な(アミノ)(アリール)アルキル基としては：

## 【化 2 1】



が挙げられる。

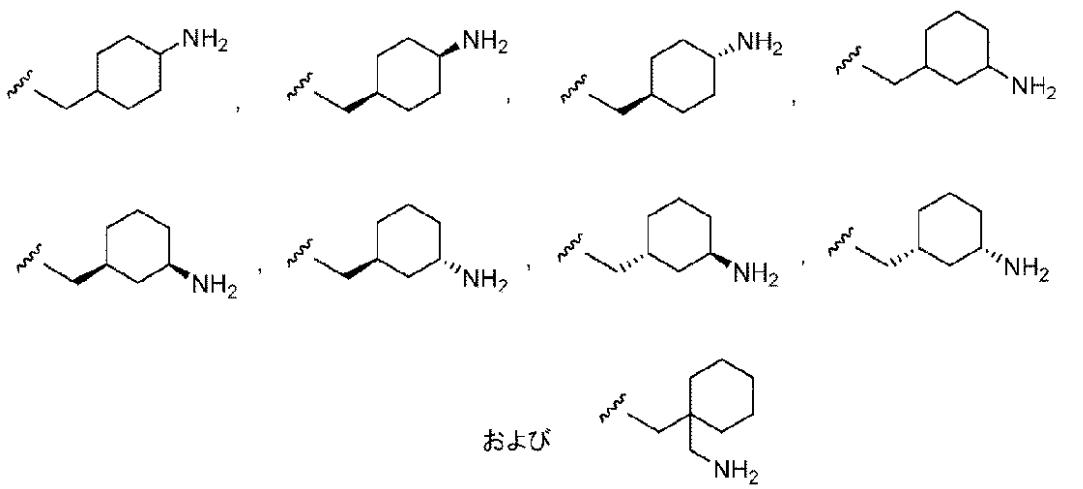
20

## 【0 1 5 3】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(シクロアルキル)アルキル」という用語は、1つの任意選択的に置換されるシクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。一実施形態において、シクロアルキルはC<sub>3</sub>~<sub>6</sub>シクロアルキルである。一実施形態において、任意選択的に置換されるシクロアルキル基は、アミノまたは(アミノ)アルキル基で置換される。非限定的な例示的な(シクロアルキル)アルキル基としては：

30

## 【化 2 2】



40

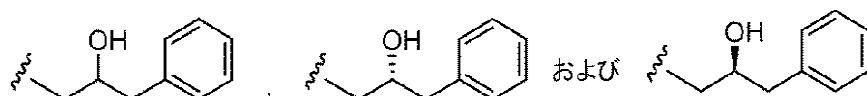
50

が挙げられる。

【0154】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(ヒドロキシ)(アリール)アルキル」という用語は、1つのヒドロキシ基および1つの任意選択的に置換されるアリール基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アルキルはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。一実施形態において、任意選択的に置換されるアリール基は、任意選択的に置換されるフェニルである。非限定的な例示的な(ヒドロキシ)(アリール)アルキル基としては：

【化23】



10

が挙げられる。

【0155】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「カルボキサミド」という用語は、式-C(=O)NR<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>a</sup>R<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>b</sup>(ここで、R<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、任意選択的に置換されるアリール、または任意選択的に置換されるヘテロアリールであり、またはR<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>b</sup>が、それらが結合される窒素と一緒にになって、3員~8員ヘテロシクロ基を形成する)の基を指す。一実施形態において、R<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sub>6</sub><sup>b</sup>がそれぞれ、独立して、水素または任意選択的に置換されるアルキルである。非限定的な例示的なカルボキサミド基としては、-CONH<sub>2</sub>、-CON(H)CH<sub>3</sub>、CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、および-CON(H)Phが挙げられる。

20

【0156】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(カルボキサミド)アルキル」という用語は、カルボキサミド基で置換されたアルキル基を指す。非限定的な例示的な(カルボキサミド)アルキル基としては、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-C(H)CH<sub>3</sub>-CONH<sub>2</sub>、および-CH<sub>2</sub>CON(H)CH<sub>3</sub>が挙げられる。

30

【0157】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「スルホンアミド」という用語は、式-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup><sub>7</sub><sup>a</sup>R<sup>2</sup><sub>7</sub><sup>b</sup>(ここで、R<sup>2</sup><sub>7</sub><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sub>7</sub><sup>b</sup>がそれぞれ、独立して、水素、任意選択的に置換されるアルキル、または任意選択的に置換されるアリールであり、またはR<sup>2</sup><sub>7</sub><sup>a</sup>およびR<sup>2</sup><sub>7</sub><sup>b</sup>が、それらが結合される窒素と一緒にになって、3員~8員ヘテロシクロ基を形成する)の基を指す。非限定的な例示的なスルホンアミド基としては、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>、および-SO<sub>2</sub>N(H)Phが挙げられる。

【0158】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルキルカルボニル」という用語は、カルボニル基、すなわち、アルキル基で置換された-C(=O)-を指す。非限定的な例示的なアルキルカルボニル基は-COCH<sub>3</sub>である。

40

【0159】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アリールカルボニル」という用語は、カルボニル基、すなわち、任意選択的に置換されるアリール基で置換された-C(=O)-を指す。非限定的な例示的なアリールカルボニル基は-COPhである。

【0160】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルキルスルホニル」という用語は、スルホニル基、すなわち、上記の任意選択的に置換されるアルキル基のいずれかで置換された-SO<sub>2</sub>-を指す。非限定的な例示的なアルキルスルホニル基

50

は - S O<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> である。

【 0 1 6 1 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アリールスルホニル」という用語は、スルホニル基、すなわち、上記の任意選択的に置換されるアリール基のいずれかで置換された - S O<sub>2</sub> - を指す。非限定的な例示的なアリールスルホニル基は - S O<sub>2</sub> P h である。

【 0 1 6 2 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「メルカプトアルキル」という用語は、 - S H 基で置換された上記のアルキル基のいずれかを指す。

【 0 1 6 3 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「カルボキシ」という用語は、式 - C O O H の基を指す。

【 0 1 6 4 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「カルボキシアルキル」という用語は、 - C O O H で置換された上記のアルキル基のいずれかを指す。非限定的な例示的なカルボキシアルキル基は - C H<sub>2</sub> C O<sub>2</sub> H である。

【 0 1 6 5 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルコキカルボニル」という用語は、カルボニル基、すなわち、アルコキシ基で置換された - C ( = O ) - を指す。非限定的な例示的なアルコキカルボニル基は、 - C O<sub>2</sub> M e および - C O<sub>2</sub> E t である。

【 0 1 6 6 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、1つ、2つ、または3つの任意選択的に置換されるアリール基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、アラルキル基は、1つの任意選択的に置換されるアリール基で置換された C<sub>1~4</sub> アルキルである。非限定的な例示的なアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、 - C H P h<sub>2</sub> 、 - C H<sub>2</sub> ( 4 - O H - P h ) 、および - C H ( 4 - F - P h )<sub>2</sub> が挙げられる。

【 0 1 6 7 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「ウレイド」という用語は、式 - N R<sup>3 0 a</sup> - C ( = O ) - N R<sup>3 0 b</sup> R<sup>3 0 c</sup> ( ここで、 R<sup>2 2 a</sup> が、水素、アルキル、または任意選択的に置換されるアリールであり、 R<sup>3 0 b</sup> および R<sup>3 0 c</sup> がそれぞれ、独立して、水素、アルキル、または任意選択的に置換されるアリールであり、または R<sup>3 0 b</sup> および R<sup>3 0 c</sup> が、それらが結合される窒素と一緒にになって、4員～8員ヘテロシクロ基を形成する ) の基を指す。非限定的な例示的なウレイド基としては、 - N H - C ( C = O ) - N H<sub>2</sub> および - N H - C ( C = O ) - N H C H<sub>3</sub> が挙げられる。

【 0 1 6 8 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「グアニジノ」という用語は、式 - N R<sup>2 8 a</sup> - C ( = N R<sup>2 9</sup> ) - N R<sup>2 8 b</sup> R<sup>2 8 c</sup> ( ここで、 R<sup>2 8 a</sup> 、 R<sup>2 8 b</sup> 、および R<sup>2 8 c</sup> がそれぞれ、独立して、水素、アルキル、または任意選択的に置換されるアリールであり、 R<sup>2 9</sup> が、水素、アルキル、シアノ、アルキルスルホニル、アルキルカルボニル、カルボキサミド、またはスルホンアミドである ) の基を指す。非限定的な例示的なグアニジノ基としては、 - N H - C ( C = N H ) - N H<sub>2</sub> 、 - N H - C ( C = N C N ) - N H<sub>2</sub> 、および - N H - C ( C = N H ) - N H C H<sub>3</sub> が挙げられる。

【 0 1 6 9 】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「( ヘテロシクロ ) アルキル」という用語は、1つ、2つ、または3つの任意選択的に置換されるヘテロシクロ基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、( ヘテロシクロ ) アルキルは、1つの任意選択的に置換されるヘテロシクロ基で置換された C<sub>1~4</sub> アルキルである。ヘテロシクロは、炭素または窒素原子を介してアルキル基に結合され得る。非限定的な

10

20

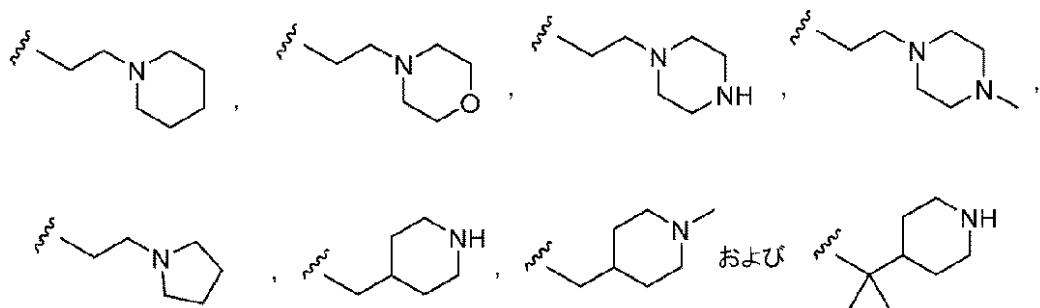
30

40

50

例示的な(ヘテロシクロ)アルキル基としては:

【化24】



10

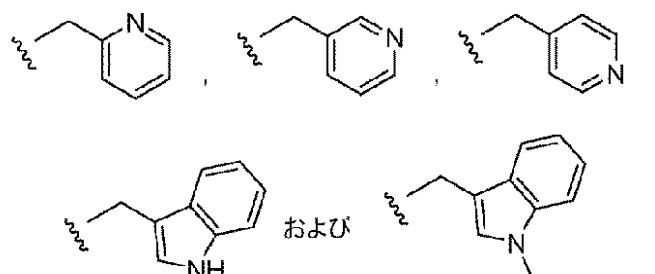
が挙げられる。

【0170】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「(ヘテロアリール)アルキル」または「ヘテロアラルキル」という用語は、1つ、2つ、または3つの任意選択的に置換されるヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。一実施形態において、(ヘテロアリール)アルキル基は、1つの任意選択的に置換されるヘテロアリール基で置換されたC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>アルキルである。非限定的な例示的な(ヘテロアリール)アルキル基としては:

20

【化25】



30

が挙げられる。

【0171】

本開示の趣旨では、単独でまたは別の基の一部として使用される際の「アルキルカルボニルアミノ」という用語は、アミノに結合されたアルキルカルボニル基を指す。非限定的な例示的なアルキルカルボニルアミノ基は-NHCOCH<sub>3</sub>である。

【0172】

本開示は、異なる原子質量または質量数を有する原子で置換された1つまたは複数の原子を有することによって同位体標識された(すなわち、放射性標識された)本開示の化合物のいずれかを包含する。開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ<sup>2</sup>H(または重水素(D))、<sup>3</sup>H、<sup>1</sup><sup>1</sup>C、<sup>1</sup><sup>3</sup>C、<sup>1</sup><sup>4</sup>C、<sup>1</sup><sup>5</sup>N、<sup>1</sup><sup>8</sup>O、<sup>1</sup><sup>7</sup>O、<sup>3</sup><sup>1</sup>P、<sup>3</sup><sup>2</sup>P、<sup>3</sup><sup>5</sup>S、<sup>1</sup><sup>8</sup>F、および<sup>3</sup><sup>6</sup>C<sub>1</sub>、例えば、<sup>3</sup>H、<sup>1</sup><sup>1</sup>C、および<sup>1</sup><sup>4</sup>Cなどの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられる。一実施形態において、本開示の化合物内の位置において原子の実質的に全てが、異なる原子質量または質量数を有する原子で置換された組成物が提供される。別の実施形態において、本開示の化合物内の位置において原子の一部が置換された、すなわち、本開示の化合物が、異なる原子質量または質量数を有する原子を有する位置において富化された組成物が提供される。同位体標識された本開示の化合物は、当該技術分野において公知の方法によって調製され得る。

40

【0173】

本開示の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含有していてもよく、したがって、鏡

50

像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性体を生じ得る。本開示は、全てのこのような可能な形態、ならびにそれらのラセミ体および分解形態（resolved form）およびそれらの混合物の使用を包含することが意図される。個々の鏡像異性体は、本開示を考慮して、当該技術分野において公知の方法にしたがって分離され得る。本明細書に記載される化合物が、オレフィン性二重結合または他の幾学的不斉中心を含有する場合、特に規定されない限り、それらはEおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。全ての互変異性体も、本開示によって包含されることが意図される。

## 【0174】

本明細書において使用される際、「立体異性体」という用語は、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の分子の全ての異性体の一般用語である。立体異性体は、1つの別の（ジアステレオマー）の鏡像でない2つ以上の不斉中心を有する化合物の鏡像異性体および異性体を含む。10

## 【0175】

「不斉中心」または「不斉炭素原子」という用語は、4つの異なる基が結合された炭素原子を指す。

## 【0176】

「鏡像異性体」および「鏡像異性(enantiomeric)」という用語は、その鏡像に重ね合わせることができず、したがって光学的に活性である分子を指し、ここで、鏡像異性体は、一方向に偏光面を回転させ、その鏡像化合物は、逆方向に偏光面を回転させる。20

## 【0177】

「ラセミ体(racemic)」という用語は、等量の鏡像異性体の混合物を指し、この混合物は、光学的に不活性である。

## 【0178】

「絶対配置」という用語は、キラル分子実体（または基）の原子の空間的配置およびその立体化学的記述、例えば、RまたはSを指す。

## 【0179】

本明細書において使用される立体化学的条件および慣例は、特に示されない限り、Pure & Appl. Chem. 68: 2193 (1996)に記載されているものと一致することが意図される。30

## 【0180】

「鏡像体過剰率」または「ee」という用語は、どのくらいの1つの鏡像異性体が他の鏡像異性体と比較して存在するかの尺度を指す。RおよびS鏡像異性体の混合物の場合、鏡像体過剰率パーセントは、 $R - S \times 100$ として定義され、式中、RおよびSが、 $R + S = 1$ であるような混合物中の鏡像異性体のそれぞれのモル分率または重量分率である。キラル物質の旋光度を認識した上で、鏡像体過剰率パーセントは、 $([\alpha]_{D,s} / [\alpha]_{m,a}) \times 100$ として定義され、式中、 $[\alpha]_{D,s}$ は、鏡像異性体の混合物の旋光度であり、 $[\alpha]_{m,a}$ は、純粋な鏡像異性体の旋光度である。鏡像体過剰率の決定は、NMR分光法、キラルカラムクロマトグラフィーまたは光学的な偏光分析法を含む様々な分析技術を用いて可能である。40

## 【0181】

「鏡像異性的に純粋な」または「エナンチオピュアな」という用語は、（検出限界の範囲内で）その分子の全てが同じキラリティーの意味を有するキラル物質の試料を指す。

## 【0182】

「鏡像異性体に富んだ(enantiomerically enriched)」または「鏡像異性体に富んだ(enantioenriched)」という用語は、鏡像異性体比率が50:50を超えるキラル物質の試料を指す。鏡像異性体に富んだ化合物は、鏡像異性的に純粋であり得る。

## 【0183】

単数形（「a」および「an」）の用語は、1つまたは複数を指す。50

## 【0184】

本明細書において使用される際の「約」という用語は、記載される数値±10%を含む。したがって、「約10」は、9~11を意味する。

## 【0185】

本開示は、非毒性の薬学的に許容できる塩を含む、本開示の化合物の塩の調製および使用を包含する。薬学的に許容できる付加塩の例としては、無機および有機酸付加塩および塩基性塩が挙げられる。薬学的に許容できる塩としては、限定はされないが、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシリルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩などの無機酸塩；クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；およびアルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩が挙げられる。本明細書において使用される際の「薬学的に許容できる塩」という用語は、例えば、標的患者（例えば、哺乳動物、例えば、ヒト）において生理学的に許容される本開示の化合物の、酸または塩基との反応によって得られる任意の塩を指す。

10

## 【0186】

酸付加塩は、本開示の特定の化合物の溶液を、塩酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、炭酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸などの薬学的に許容できる非毒性の酸の溶液と混合することによって形成され得る。塩基性塩は、本開示の化合物の溶液を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどの薬学的に許容できる非毒性の塩基の溶液と混合することによって形成され得る。

20

## 【0187】

本開示は、本開示の化合物の溶媒和物の調製および使用を包含する。溶媒和物は、典型的に、化合物の生理学的活性または毒性を実質的に変化させず、したがって、薬理学的な同等物として機能し得る。本明細書において使用される際の「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物と、例えば二溶媒和物、一溶媒和物または半溶媒和物(hemisolate)などの溶媒分子との組合せ、物理的結合および/または溶媒和であり、ここで、本開示の化合物に対する溶媒分子の比率は、それぞれ約2:1、約1:1または約1:2である。この物理的結合は、水素結合を含む、様々な程度のイオン結合および共有結合を含む。場合によっては、溶媒和物は、1つまたは複数の溶媒分子が、結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合などに単離され得る。したがって、「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本開示の化合物は、水、メタノール、エタノールなどの薬学的に許容できる溶媒とともに溶媒和形態として存在し得、本開示は、本開示の化合物の溶媒和および非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。1つのタイプの溶媒和物は、水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定の部分群に関する。溶媒和物は、典型的に、薬理学的な同等物として機能し得る。溶媒和物の調製は、当該技術分野において公知である。例えば、酢酸エチルおよび水を用いたフルコナゾールの溶媒和物の調製を記載しているM.Cairae et al., J.Pharmaceut.Sci., 93(3):601-611(2004)を参照されたい。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製が、E.C.van Tonder et al., AAPSPharm.Sci.Tech., 5(1):Article 12(2004)、およびA.L.Bingham et al., Chem.Commun. 603-604(2001)によって記載されている。典型的な非限定的な、溶媒和物を調製する方法は、20超~約25の温度で、本開示の化合物を所望の溶媒(有機、水、またはそれらの混合物)に溶解させる工程と、次に、溶液を、結晶を形成するのに十分な速度で冷却する工程と、公知の方法、例えば、ろ過によって結晶を単離する工程とを含み得る。赤外分光法などの分析技術を用いて、溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を確認することが

30

40

50

できる。

【0188】

本開示の化合物は、SMYD3およびSMYD2などのSMYDタンパク質の阻害剤であるため、SMYD3およびSMYD2などのSMYDタンパク質によって媒介されるいくつかの疾病、病態、または疾患が、これらの化合物を用いることによって治療され得る。したがって、本開示は、一般に、その疾患に罹患しているか、または罹患するリスクのある動物における、SMYD3およびSMYD2などのSMYDタンパク質の阻害に反応性の疾病、病態、または疾患を治療するための方法であって、この動物に、有効量の1つまたは複数の本開示の化合物を投与する工程を含む方法に関する。

【0189】

本開示はさらに、それを必要とする動物におけるSMYDタンパク質を阻害する方法であって、その動物に、治療的に有効な量の本開示の少なくとも1つの化合物を投与する工程を含む方法に関する。

【0190】

本開示はさらに、それを必要とする動物におけるSMYD3を阻害する方法であって、その動物に、治療的に有効な量の本開示の少なくとも1つの化合物を投与する工程を含む方法に関する。

【0191】

本開示はさらに、それを必要とする動物におけるSMYD2を阻害する方法であって、その動物に、治療的に有効な量の本開示の少なくとも1つの化合物を投与する工程を含む方法に関する。

【0192】

本明細書において使用される際、「治療する」、「治療すること」、「治療」などの用語は、疾病または病態、および／またはそれに関連する症状を取り除き、軽減し、または改善することを指す。除外されないが、疾病または病態の治療は、疾病、病態、またはそれに関連する症状が完全に取り除かれることを必要としない。本明細書において使用される際、「治療する」、「治療すること」、「治療」などの用語は、「予防的処置」を含んでいてもよく、これは、疾病または病態を再発していないが、再発するリスクがあるかまたは再発しやすい被験体における疾病または病態の再発、または以前に制御された疾病または病態の再発、または疾病または病態の再発の可能性を軽減することを指す。「治療する」という用語および同義語は、治療的に有効な量の本開示の化合物を、このような治療を必要とする個体に投与することを想定している。

【0193】

本開示の意味の範囲内で、「治療」は、再発予防またはフェーズ予防(phase prophylaxis)、ならびに急性または慢性の兆候、症状および／または機能不全の治療も含む。治療は、例えば、症状を抑制するために、症状に適応され得る(oriented symptomatically)。治療は、例えば維持療法の文脈の範囲内で、短期間にわたって行われ得、中期にわたって適応され得、または長期治療であり得る。

【0194】

本明細書において使用される際の「治療的に有効な量」または「有効量」という用語は、本開示の方法によって投与される場合、該当する病態または疾病的治療のために、それを必要とする個体に活性成分を有効に送達するのに十分な活性成分の量を指す。癌または他の増殖性疾患の場合、治療的に有効な量の薬剤は、望ましくない細胞増殖を軽減し(すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止させ)；癌細胞の数を減少させ；腫瘍サイズを縮小し；末梢器官への癌細胞浸潤を阻害し(すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止させ)；腫瘍転移を阻害し(すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは停止させ)；腫瘍増殖をある程度阻害し；標的細胞中のタンパク質メチル化を調節し；および／または癌に関連する症状の1つまたは複数をある程度軽減し得る。投与される化合物または組成物が増殖を防止し、および／または存在する癌細胞を死滅させる程度まで、それは、細胞増殖抑

10

20

30

40

50

制性および／または細胞傷害性であり得る。

【0195】

「容器（c o n t a i n e r）」という用語は、医薬品を貯蔵し、輸送し、分配し、および／または取り扱うのに好適な任意のレセプタクル（r e c e p t a c l e）およびクロージャ（c l o s u r e）を意味する。

【0196】

「挿入物（i n s e r t）」という用語は、医師、薬剤師、および患者に、製品の使用に関して十分な情報を得た上で判断を行わせるのに必要な安全性および有効性データとともに、製品を投与する方法の説明を提供する、医薬品に付属する情報を意味する。添付文書は、一般に、医薬品の「ラベル」とみなされる。

10

【0197】

「疾病」または「病態」または「疾患」という用語は、一般に、病的状態または機能とみなされる、特定の兆候、症状、および／または機能不全の形態でそれ自体現れ得る障害および／または異常を示す。以下に示されるように、本開示の化合物は、S M Y D 3 およびS M Y D 2などのS M Y D タンパク質を阻害し、S M Y D 3 およびS M Y D 2などのS M Y D タンパク質の阻害が利益をもたらす、増殖性疾患などの疾病および病態を治療するのに使用され得る。

20

【0198】

ある実施形態において、本開示の化合物は、「S M Y D タンパク質媒介性疾患」（例えば、S M Y D 3 媒介性疾患またはS M Y D 2 媒介性疾患）を治療するのに使用され得る。S M Y D タンパク質媒介性疾患は、S M Y D タンパク質が役割を果たすことが知られている任意の病的状態である。ある実施形態において、S M Y D 媒介性疾患は、増殖性疾患である。

20

【0199】

ある実施形態において、S M Y D 3 およびS M Y D 2などのS M Y D タンパク質の阻害は、S M Y D 3 およびS M Y D 2などのS M Y D タンパク質の1つまたは複数の活性の活性の阻害である。ある実施形態において、S M Y D 3 およびS M Y D 2などのS M Y D タンパク質の活性は、S M Y D 3 またはS M Y D 2などのS M Y D タンパク質が、メチル基を標的タンパク質（例えば、ヒストン）に移動させる能力である。S M Y D 3 およびS M Y D 2などの1つまたは複数のS M Y D タンパク質の活性が、インビトロまたはインビボで阻害され得ることが理解されるべきである。S M Y D 3 およびS M Y D 2などの1つまたは複数のS M Y D タンパク質の活性の阻害の例示的なレベルとしては、少なくとも10%の阻害、少なくとも20%の阻害、少なくとも30%の阻害、少なくとも40%の阻害、少なくとも50%の阻害、少なくとも60%の阻害、少なくとも70%の阻害、少なくとも80%の阻害、少なくとも90%の阻害、および最大で100%の阻害が挙げられる。

30

【0200】

リジンメチルトランスフェラーゼ（K M T）のS M Y D（S E T およびM Y N D ドメイン）ファミリーは、遺伝子発現調節およびD N A 損傷応答を含む、様々な細胞過程において極めて重要な役割を果たす。ヒトS M Y D タンパク質のファミリーは、S M Y D 1、S M Y D 2、S M Y D 3、S M Y D 4 およびS M Y D 5 からなる。S M Y D 1、S M Y D 2、およびS M Y D 3 は、高度の配列相同意を共有し、S M Y D 5 を除いて、ヒトS M Y D タンパク質は、少なくとも1つのC末端テトラトリコペプチド反復配列（T P R）ドメインを保有する（例えば、A b u - F a r h a e t a l . J M o l C e l l B i o l ( 2 0 1 1 ) 3 ( 5 ) 3 0 1 - 3 0 8 を参照）。S M Y D タンパク質は、様々な癌に関連があることが分かっている（例えば、H a m a m o t o e t a l . N a t C e l l B i o l . 2 0 0 4 , 6 : 7 3 1 - 7 4 0 を参照）、H u e t a l . C a n c e r R e s e a r c h 2 0 0 9 , 4 0 6 7 - 4 0 7 2 、およびK o m a t s u e t a l . C a r c i n o g e n e s i s 2 0 0 9 , 3 0 1 1 3 9 - 1 1 4 6 ）。

40

【0201】

50

S MYD3は、いくつかの様々な癌において高レベルで発現されることが分かっているタンパク質メチルトランスフェラーゼである(Hamamoto, R., et al., Nat. Cell Biol., 6(8):731-40(2004))。S MYD3は、乳癌、肝臓癌、前立腺癌および肺癌細胞株の生存に重要な遺伝子転写およびシグナル伝達経路の調節に役割を果たす可能性が高い(Hamamoto, R., et al., Nat. Cell Biol., 6(8):731-40(2004); Hamamoto, R., et al., Cancer Sci., 97(2):113-8(2006); Van Allen, G.S., et al., Epigenetics, 7(4):340-3(2012); Liu, C., et al., J. Natl. Cancer Inst., 105(22):1719-28(2013); Mazur, P.K., et al., Nature, 510(7504):283-7(2014))。

#### 【0202】

S MYD3の遺伝子ノックダウンが、様々な癌細胞株の増殖の減少につながる(Hamamoto, R., et al., Nat. Cell Biol., 6(8):731-40(2004); Hamamoto, R., et al., Cancer Sci., 97(2):113-8(2006); Van Allen, G.S., et al., Epigenetics, 7(4):340-3(2012); Liu, C., et al., J. Natl. Cancer Inst., 105(22):1719-28(2013); Mazur, P.K., et al., Nature, 510(7504):283-7(2014))。RNAiに基づく技術を用いるいくつかの研究により、肝細胞癌細胞株におけるS MYD3の除去が、細胞生存を非常に低下させ、その生存促進の規則(pro-survival role)が、その触媒活性に応じて決まることが示された(Hamamoto, R., et al., Nat. Cell Biol., 6(8):731-40(2004); Van Allen, G.S., et al., Epigenetics, 7(4):340-3(2012))。さらに、S MYD3はまた、癌遺伝子、マウスモデルにおける肺臓腺癌および肺腺癌のいずれの場合もKRASにおける機能獲得型突然変異に起因する形質転換の重要な伝達物質であることも示された。S MYD3に対するKRASの依存性はまた、その触媒活性に応じて決まることも示された(Mazur, P.K., et al., Nature, 510(7504):283-7(2014))。S MYD3機能はまた、大腸癌に関与しているとされており、S MYD3のRNAi媒介性ノックダウンは、結腸直腸細胞増殖を弱めることができている(Peserico et al., Cell Physiol. 2015 Feb 28. doi: 10.1002/jcp.24975 [冊子体に先行して電子版が公開されている(Epub ahead of print)])。

#### 【0203】

さらに、S MYD3機能はまた、免疫学および発達(development)に役割を果たすことも示されている。例えば、de Almeidaは、S MYD3が、誘導性制御性T細胞(iTreg)細胞の産生に役割を果たすことを報告した。呼吸器合胞体ウイルス(RSV)感染のマウスモデルにおいて、iTreg細胞が肺の病因を調節するのに重要な役割を果たすモデル、S MYD3-/-マウスは、肺内の増大した炎症反応および悪化した病因に関するRSVに誘発される疾病的悪化を示した(de Almeida et al. Mucosal Immunol. 2015 Feb 11. doi: 10.1038/mi.2015.4 [冊子体に先行して電子版が公開されている(Epub ahead of print)])。さらに、発達に関して、Prosperi oらは、骨格筋萎縮の調節におけるS MYD3の重要性を示した一方(Prosperi o et al. Genes Dev. 2013 Jun 1; 27(11):1299-312)、Fujiiらは、心筋および骨格筋の発達におけるS MYD3の役割を解明した(Fujii et al. PLoS One. 2011; 6(8):e23491)。

#### 【0204】

10

20

30

40

50

S M Y D 2 ( S E T および M Y N D ドメインを含有するタンパク質 2 ) を、基質タンパク質上へのメチル基の部位特異的な移動を触媒する S E T ドメイン含有タンパク質のサブファミリーの 1 つであるタンパク質としてまず特性評価した。 S M Y D 2 は、ヒストン H 3 上のリジン 3 6 ( H 3 K 3 6 ) に対してメチルトランスフェラーゼ活性を有することが最初に示されたが、その後、ヒストンおよび非ヒストンメチルトランスフェラーゼ活性の両方を有することが示された。

#### 【 0 2 0 5 】

S M Y D 2 は、多発性癌の病因に関与しているとされている。 S M Y D 2 は、対応する正常な試料と比較して、乳房、頸部、結腸、腎臓、肝臓、頭頸部、皮膚、肺臓、卵巣、食道および前立腺の腫瘍、ならびに A M L 、 B - および T - A L L 、 C L L および M C L などの血液悪性疾患において、過剰発現されることが示されており、このことは、これらの癌の生態における S M Y D 2 の役割を示唆している。より詳細には、 S M Y D 2 の遺伝子ノックダウンを用いた研究により、食道扁平上皮細胞癌 ( E S C C ) 、膀胱癌および子宮頸癌細胞株における抗増殖効果が実証された ( 例えは、 Komatsu et al . , Carcinogenesis 2009 , 30 , 1139 、および Cho et al . , Neoplasia . 2012 Jun ; 14 ( 6 ) : 476 - 86 を参照 ) 。さらに、 S M Y D 2 の高度発現が、 E S C C および小児 A L L の両方における不良の予後因子であることが示されている ( 例えは、 Komatsu et al . Br J Cancer . 2015 Jan 20 ; 112 ( 2 ) : 357 - 64 、および Sakamoto et al . , Leuk Res . 2014 Apr ; 38 ( 4 ) : 496 - 502 を参照 ) 。最近、 Nguyen らは、 S M Y D 2 の小分子阻害剤 ( L LY - 507 ) が、いくつかの食道、肝臓および乳癌細胞株の増殖を、用量依存的に阻害したことを示した ( Nguyen et al . J Biol Chem . 2015 Mar 30 . pii : jbc.M114.626861 [ 冊子体に先行して電子版が公開されている ( E pub ahead of print ) ] ) 。

10

20

30

40

50

#### 【 0 2 0 6 】

S M Y D 2 はまた、免疫学に関与しているとされている。例えは、 Xu らは、 S M Y D 2 が、インターロイキン - 6 および T N F - 産生を抑制することによるマクロファージ活性化の負の調節因子であることを示した ( Xu et al . , J Biol Chem . 2015 Feb 27 ; 290 ( 9 ) : 5414 - 23 ) 。

#### 【 0 2 0 7 】

一態様において、本開示は、患者における癌を治療する方法であって、治療的に有効な量の本開示の化合物を投与する工程を含む方法を提供する。特定の機構に限定されるものではないが、ある実施形態において、本開示の化合物は、 S M Y D 3 および S M Y D 2 などの S M Y D タンパク質を阻害することによって、癌を治療することができる。治療可能な癌の例としては、限定はされないが、副腎癌、腺房細胞癌、聴神経腫、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺癌、腺様囊胞癌、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮癌、脂肪組織腫瘍、副腎皮質癌、成人 T 細胞白血病 / リンパ腫、アグレッシブ N K 細胞白血病、 A I D S 関連リンパ腫、胞巣型横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル上皮線維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺癌、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星細胞腫、非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍、 B 細胞性慢性リンパ球性白血病、 B 細胞性前リンパ球性白血病、 B 細胞リンパ腫、基底細胞癌、胆道癌、膀胱癌、芽細胞腫、骨肉腫、ブレナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳癌、脳腫瘍、癌腫、上皮内癌、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント腫、骨髓性肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛腫、脈絡叢乳頭腫、腎明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞性リンパ腫、子宮頸癌、大腸癌、ドゴー病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胚性癌腫、内分泌腺腫瘍、内胚葉洞腫瘍、腸管症関連 T 細胞リンパ腫、食道癌、封入奇形胎兒、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺癌、神経節細胞腫、消化管癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛癌、巨細胞線

維芽腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢癌、胃癌、有毛細胞性白血病、血管芽腫、頭頸部癌、血管外皮細胞腫、悪性血液疾患、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉癌、腸癌、腎臓癌、喉頭癌、悪性黒子、致死性正中線癌、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝臓癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、M A L T リンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、肥満細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳腺髄様癌、甲状腺髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性尿路上皮癌、ミュラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髓腫、筋組織腫瘍、菌状息肉腫、粘液型脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻咽頭癌、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経纖維腫、神経腫、結節型黑色腫、眼癌、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、好酸性腺腫、視神経鞘膜腫、視神経腫瘍、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、パンコースト腫瘍、甲状腺乳頭癌、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体部腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系原発リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、原発性腹膜癌、前立腺癌、膀胱癌、咽頭癌（pharyngeal cancer）、腹膜偽粘液腫、腎細胞癌、腎髄様癌、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスマーメーション、直腸癌、肉腫、シュワン細胞腫瘍、精上皮腫、セルトリ細胞腫、性索・性腺間質性腫瘍、印環細胞癌、皮膚癌、小円形青色細胞腫瘍、小細胞癌、軟組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性いぼ、脊髄腫瘍、脾性辺縁帯リンパ腫、扁平上皮細胞癌、滑膜肉腫、セザリー病、小腸癌、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、卵胞膜細胞腫、甲状腺癌、移行上皮癌、咽頭癌（throat cancer）、尿膜管癌、泌尿生殖器癌、尿路上皮癌、ブドウ膜黒色腫、子宮癌、疣贅性癌、視経路神経膠腫、外陰癌、膣癌、ワルデンストレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍が挙げられる。

## 【0208】

別の実施形態において、癌は、乳癌、頸癌、結腸癌、腎臓癌、肝臓癌、頭頸部癌、皮膚癌、膀胱癌、卵巣癌、食道癌、または前立腺癌である。

## 【0209】

別の実施形態において、癌は、急性骨髓性白血病（AML）、B-およびT-急性リンパ芽球性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、またはマントル細胞リンパ腫（MCL）などの血液悪性腫瘍である。

## 【0210】

別の実施形態において、癌は、食道扁平上皮細胞癌（ESCC）、膀胱癌、または子宮頸癌である。

## 【0211】

別の実施形態において、癌は、白血病、例えば、急性单球性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ球性白血病および混合系統白血病（MLL）から選択される白血病である。別の実施形態において、癌はNUT正中線癌である。別の実施形態において、癌は多発性骨髓腫である。別の実施形態において、癌は、小細胞肺癌（SCLC）などの肺癌である。別の実施形態において、癌は神経芽細胞腫である。別の実施形態において、癌はバーキットリンパ腫である。別の実施形態において、癌は子宮頸癌である。別の実施形態において、癌は食道癌である。別の実施形態において、癌は卵巣癌である。別の実施形態において、癌は大腸癌である。別の実施形態において、癌は前立腺癌である。別の実施形態において、癌は乳癌である。

## 【0212】

別の実施形態において、本開示は、治療的に有効な量の本開示の化合物をこのような治療を必要とする被験体に投与することによって、上記の癌においてインビボでタンパク質メチル化、遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化および／またはアポトーシスを調節する治疗方法を提供する。

## 【0213】

本開示の化合物は、存在する他の成分なしに化学原料の形態で哺乳動物に投与され得る。本開示の化合物はまた、好適な薬学的に許容できる担体と組み合わされた化合物を含有する医薬組成物の一部として哺乳動物に投与され得る。このような担体は、薬学的に許容できる賦形剤および補助剤から選択され得る。「薬学的に許容できる担体」または「薬学的に許容できるビヒクル」という用語は、標準的な医薬担体、溶媒、界面活性剤、またはビヒクルのいずれかを包含する。好適な薬学的に許容できるビヒクルは、水性ビヒクルおよび非水性ビヒクルを含む。標準的な医薬担体およびそれらの製剤が、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995に記載されている。

10

## 【0214】

本開示の範囲内の医薬組成物は、本開示の化合物が1つまたは複数の薬学的に許容できる担体と組み合わされた全ての組成物を含む。一実施形態において、本開示の化合物は、その意図される治療目的を達成するのに有効な量で組成物中に存在する。個体の要求は様々であり得るが、各化合物の有効量の最適な範囲の決定は、当該技術分野の技能の範囲内である。典型的に、本開示の化合物は、特定の疾患を治療するために1日当たり、哺乳動物の体重のkg当たり約0.0025～約1500mg、または当量のその薬学的に許容できる塩または溶媒和物の用量で、哺乳動物、例えば、ヒトに、経口投与され得る。哺乳動物に投与される本開示の化合物の有用な経口用量は、哺乳動物の体重のkg当たり約0.0025～約500mg、または当量のその薬学的に許容できる塩または溶媒和物である。筋肉内注射の場合、用量は、典型的に、経口用量の約半分である。

20

## 【0215】

単位経口用量は、約0.01mg～約1gの本開示の化合物、例えば、約0.01mg～約500mg、約0.01mg～約250mg、約0.01mg～約100mg、0.01mg～約50mg、例えば、約0.1mg～約10mgの化合物を含み得る。単位用量は、例えば、約0.01mg～約1gの化合物、または当量のその薬学的に許容できる塩または溶媒和物をそれぞれが含有する1つまたは複数の錠剤またはカプセル剤として、1日に1回または複数回投与され得る。

30

## 【0216】

本開示の医薬組成物は、本開示の化合物の有益な効果を受け得る任意の患者に投与され得る。このような患者の中で一番先に挙げられるのは、哺乳動物、例えば、ヒトおよびコンパニオンアニマルであるが、本開示はそのように限定されることが意図されていない。一実施形態において、患者はヒトである。

40

## 【0217】

本開示の医薬組成物は、その意図される目的を達成する任意の手段によって投与され得る。例えば、投与は、経口、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、経皮、鼻腔内、経粘膜、直腸、膣内もしくは口腔経路によって、または吸入によって行うことができる。投与される用量および投与経路は、特定の被験体の状況に応じて、レシピエントの年齢、性別、健康状態、および体重、治療される病態または疾患、もしあれば併用療法の種類、治療の頻度、および所望の効果の性質などの要因を考慮に入れて変化し得る。

40

## 【0218】

一実施形態において、本開示の医薬組成物は、経口投与され得る。別の実施形態において、本開示の医薬組成物は、経口投与され得、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、または経口液体製剤へと製剤化される。一実施形態において、経口製剤は、本開示の化合物を含む押し出された多粒子(multiparticle)を含む。

## 【0219】

あるいは、本開示の医薬組成物は、直腸投与され得、坐薬中に製剤化される。

## 【0220】

あるいは、本開示の医薬組成物は、注入によって投与され得る。

## 【0221】

50

あるいは、本開示の医薬組成物は、経皮投与され得る。

【0222】

あるいは、本開示の医薬組成物は、吸入によって、または鼻腔内もしくは経粘膜投与によって投与され得る。

【0223】

あるいは、本開示の医薬組成物は、腔内経路によって投与され得る。

【0224】

本開示の医薬組成物は、約0.01～99重量パーセント、例えば、約0.25～75重量パーセントの本開示の化合物、例えば、約1重量%、約5重量%、約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、約40重量%、約45重量%、約50重量%、約55重量%、約60重量%、約65重量%、約70重量%、または約75重量%の本開示の化合物を含有し得る。10

【0225】

本開示の医薬組成物は、本開示を考慮してそれ自体が公知である方法で、例えば、従来の混合、造粒、糖衣作製(dragée-making)、溶解、押し出し、または凍結乾燥プロセスによって製造される。したがって、経口使用用の医薬組成物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせて、任意選択的に、得られた混合物を粉碎し、必要に応じてまたは必要な場合、好適な補助剤を加えた後、顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることによって得られる。20

【0226】

好適な賦形剤としては、サッカリド(例えば、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトール)、セルロース調製物、リン酸カルシウム(例えば、リン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム)などの充填剤、ならびにでんぶんペースト(例えば、トウモロコシでんぶん、コムギでんぶん、コメでんぶん、またはジャガイモでんぶんを用いた)、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドンなどの結合剤が挙げられる。必要に応じて、上記のでんぶんおよびさらにカルボキシメチルでんぶん、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの1つまたは複数の崩壊剤が加えられ得る。

【0227】

補助剤は、典型的に、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩(例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム)、およびポリエチレングリコールなどの、流動調節剤および潤滑剤である。糖衣錠コアには、胃液に耐性のある好適なコーティングが設けられる。このために、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液(laque solution)および好適な有機溶媒または溶媒混合物を任意選択的に含有し得る濃縮サッカリド溶液が使用され得る。胃液に耐性のコーティングを生成するために、酢酸フタル酸セルロース(acetyl cellulose phthalate)またはヒドロキシプロピルメチル-セルロースフタレートなどの好適なセルロース調製物の溶液が使用され得る。例えば、識別のため、または活性化合物用量の組合せを特徴付けるために、染料または顔料が、錠剤または糖衣錠コーティングに加えられ得る。40

【0228】

経口使用され得る他の医薬製剤の例としては、ゼラチンで作製された押し込み型カプセル(push-fit capsule)、またはゼラチンおよびグリセロールもしくはソルビトールなどの可塑剤で作製された密封された軟カプセル剤が挙げられる。押し込み型カプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、でんぶんなどの結合剤、および/またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤および、任意選択的に、安定剤と混合され得る顆粒の形態で、または押し出された多粒子の形態で、化合物を含有し得る。軟カプセルでは、活性化合物は、好ましくは、脂肪油または流動パラフィンなどの好適な液体に溶解または懸濁される。さらに、安定剤が加えられ得る。50

## 【0229】

直腸投与用の考えられる医薬製剤としては、例えば、1つまたは複数の活性化合物と、坐薬基剤との組合せからなる坐薬が挙げられる。好適な坐薬基剤としては、特に、天然および合成トリグリセリド、およびパラフィン炭化水素が挙げられる。活性化合物と、例えば、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコール、またはパラフィン系炭化水素などの基材との組合せからなるゼラチン直腸投与カプセル剤を使用することも可能である。

## 【0230】

非経口投与用の好適な製剤としては、例えば、水溶性塩、アルカリ性溶液、または酸性溶液などの水溶性形態の活性化合物の水溶液が挙げられる。あるいは、活性化合物の懸濁液は、油性懸濁液として調製され得る。懸濁液などのための好適な親油性溶媒またはビヒクルは、脂肪油（例えば、ゴマ油）、合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチル）、トリグリセリド、またはポリエチレングリコール-400（PEG-400）などのポリエチレングリコールを含み得る。水性懸濁液は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトール、および／またはデキストランを含む、懸濁液の粘度を高めるための1つまたは複数の物質を含有し得る。懸濁液は、安定剤を任意選択的に含有し得る。

10

## 【0231】

別の実施形態において、本開示は、本開示の方法を実施するためにそれらの使用を容易にする方法で包装された本開示の化合物（または本開示の化合物を含む組成物）を含むキットを提供する。一実施形態において、キットは、容器（container）に貼られるかまたは本開示の方法を実施するために化合物または組成物の使用を説明するキットに含まれるラベルとともに、密封された瓶または容器（vessel）などの容器中に包装された本開示の化合物（または本開示の化合物を含む組成物）を含む。一実施形態において、化合物または組成物は、単位剤形中に包装される。キットは、意図される投与経路にしたがって、組成物を投与するのに好適なデバイスをさらに含み得る。

20

## 【0232】

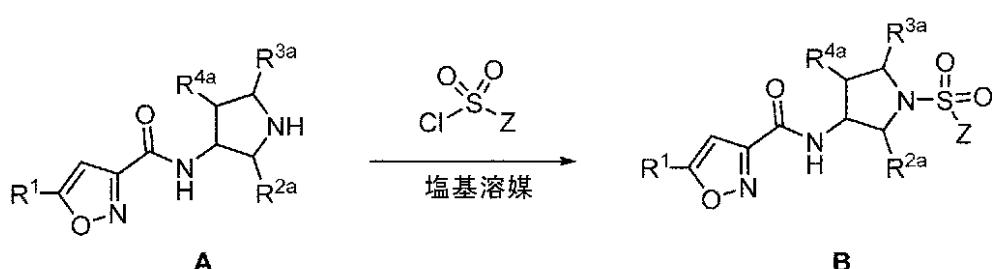
## 化合物の一般的な合成

本開示の化合物は、本開示を考慮して当業者に公知の方法を用いて、または以下の一般的なスキームに示される例示的な方法によって調製される。一般的なスキーム中、特に示されない限り、式A～DのR<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>4a</sup>、およびZが、式Iに関連して定義されるとおりである。一般的なスキームのいずれかにおいて、例えば、Zが、（アミノ）アルキルまたは保護を必要とし得る基であり得る任意の他の基である場合、好適な保護が、合成に用いられ得る。（Wuets, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007を参照）。

30

## 【化26】

一般的なスキーム1



40

## 【0233】

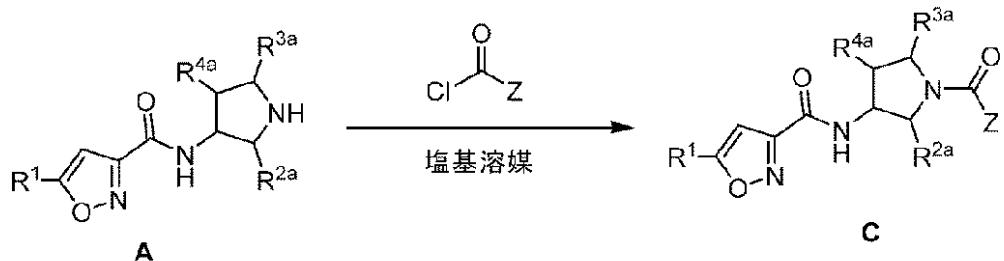
化合物Aが、ジクロロメタン、アセトニトリル、またはDMFなどの好適な溶媒中で、TEAまたはDIPAなどの好適な塩基の存在下で、好適な塩化スルホニル（Z-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>）

50

$\text{C}_1\text{Cl}_2$  ) と結合することによって、化合物 B ( すなわち、式 I ( 式中、 $\text{R}^2\text{b}$ 、 $\text{R}^3\text{b}$ 、 $\text{R}^4\text{b}$ 、および $\text{R}^5$  がそれぞれ水素であり、X が  $-\text{S}(\text{=O})_2-$  である ) で表される化合物 ) に転化される。

### 【化 27】

一般的なスキーム2



10

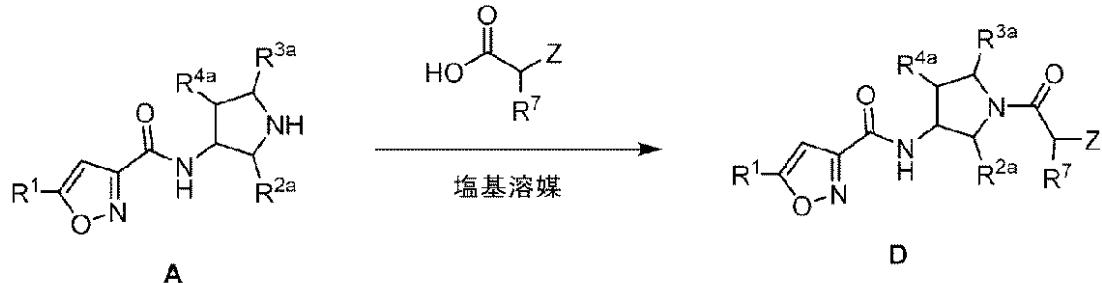
### 【0234】

化合物 A が、ジクロロメタン、アセトニトリル、または DMF などの好適な溶媒中で、TEA または DIPEA などの好適な塩基の存在下で、好適な酸塩化物 ( $\text{Z}-\text{COCl}$ ) と結合することによって、またはジクロロメタン、アセトニトリル、または DMF などの好適な溶媒中で、HATU などの好適なカップリング試薬および TEA または DIPEA などの好適な塩基の存在下で、好適なカルボン酸 ( $\text{Z}-\text{CO}_2\text{H}$ ) と結合することによって、化合物 C ( すなわち、式 I ( 式中、 $\text{R}^2\text{b}$ 、 $\text{R}^3\text{b}$ 、 $\text{R}^4\text{b}$ 、および $\text{R}^5$  がそれぞれ水素であり、X が  $-\text{C}(=\text{O})-$  である ) で表される化合物 ) に転化される。

20

### 【化 28】

一般的なスキーム3



30

### 【0235】

化合物 A が、ジクロロメタン、アセトニトリル、または DMF などの好適な溶媒中で、HATU などの好適なカップリング試薬および TEA または DIPEA などの好適な塩基の存在下で、好適なカルボン酸 ( $\text{Z}-\text{C}(\text{H})\text{R}^7-\text{CO}_2\text{H}$ ) と結合することによって、化合物 D ( すなわち、式 I ( 式中、 $\text{R}^2\text{b}$ 、 $\text{R}^3\text{b}$ 、 $\text{R}^4\text{b}$ 、および $\text{R}^5$  がそれぞれ水素であり、X が  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{R}^7)(\text{H})-$  である ) で表される化合物 ) に転化される。

40

### 【実施例】

#### 【0236】

##### 一般的な合成方法

表 1 ~ 3 の化合物を調製し、特性評価するための一般的な方法および実験手順が、上記の一般的なスキームおよび以下の実施例に記載されている。必要なときはいつでも、反応物を、従来の加熱板装置または加熱マントルまたはマイクロ波照射機器を用いて加熱した。反応を、開放容器または閉鎖容器のいずれかの中で、大気圧または高圧下で、攪拌しながらまたは攪拌せずに行った。反応の進行を、以下に記載される計測器および方法を用いて、TLC、HPLC、UPLC、または LCMS などの従来の技術を用いて監視した。反応をクエンチし、粗化合物を、提供される特定の実施例に記載されるように、従来の方

50

法を用いて単離した。溶媒除去を、ロータリーエバボレータまたは遠心エバボレータのいずれかを用いて、大気圧または減圧下で、加熱しながらまたは加熱せずに行った。

【0237】

化合物精製を、限定はされないが、順相もしくは逆相HPLCまたはフラッシュカラムまたは分取TLCプレートのいずれかを用いた、酸性、中性、または塩基性条件下における、分取クロマトグラフィーを含む様々な従来の方法を必要に応じて用いて行った。化合物の純度および質量の確認を、標準的なHPLCおよび/またはUPLCおよび/またはMS分光計および/またはLCMSおよび/またはGC機器（すなわち、限定はされないが、以下の計測器：ZQ検出器およびESI源と接続された2996PDA検出器を備えたWaters Alliance 2695；Shimadzu LDMS-2020；SQ検出器およびESI源と接続されたPDA検出器を備えたWaters Acuity H Class；PDA検出器を備えたAgilent 1100 Series；2998 PDA検出器を備えたWaters Alliance 2695；ESI源を備えたAB SCIEX API 2000；Agilent 7890 GCを含む）を用いて行った。10

【0238】

化合物構造の確認を、必要なときはいつでもnOeとともに行われる標準的な300または400MHzのNMR分光計を用いて行った。

【0239】

以下の略語が、本明細書において使用される：

【0240】

【表 6.8】

略語	意味
ACN	アセトニトリル
atm.	気圧
DCM	ジクロロメタン
DHP	ジヒドロビラン
DIBAL	水素表ジイソブチルアルミニウム
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMF-DMA	ジメチルホルムアミドジメチル アセタール
DMSO	ジメチルスルホキシド
Dppf	1,1'- ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EA	酢酸エチル
ESI	エレクトロスプレーイオン化
EtOH	エタノール
FA	ギ酸
GC	ガスクロマトグラフィー
H	時間
Hex	ヘキサン
HMDS	ヘキサメチルジシラジド
HPLC	高速液体 クロマトグラフィー
IPA	イソプロパノール
LCMS	液体クロマトグラフィー/質量 分析法
MeOH	メタノール
Min	分間
NBS	N-ブロモスクシンイミド
NCS	N-クロロスクシンイミド
NIS	N-ヨードスクシンイミド
NMR	核磁気共鳴
nOe	核オーバーハウザー効果
Prep.	分取
PTSA	パラトルエンスルホン酸
Rf	遅延係数
rt	室温
RT	保持時間
sat.	飽和
SGC	シリカゲルクロマトグラフィー
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
UPLC	超高速液体 クロマトグラフィー

10

20

30

40

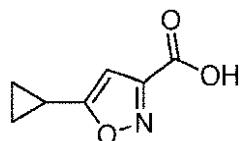
【0241】

## 実施例 1

5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸の合成

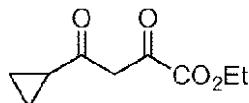
50

【化 2 9】



工程 1：エチル 4 - シクロプロピル - 2 , 4 - ジオキソブタノエートの合成

【化 3 0】



10

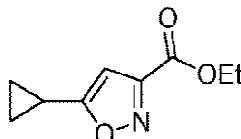
窒素 N a の不活性雰囲気 (164 g、1.20 当量) でバージされ、維持された 10 L の 3 口丸底フラスコ中に、エタノール (5 L) を少しずつ加えた。( $\text{CO}_2\text{Et}$ )<sub>2</sub> (869 g、1.00 当量) および 1 - シクロプロピルエタン - 1 - オン (500 g、5.94 mol、1.00 当量) の溶液を、0 ~ 20 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を、20 ~ 30 で 1 時間、次に 80 でさらに 1 時間攪拌した。得られた混合物を、15 L の H<sub>2</sub>O で希釈した。塩酸 (12 N) を用いて、pH を 2 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせて、NaHCO<sub>3</sub> (飽和水溶液) で洗浄した。抽出物を減圧下で濃縮したところ、820 g (粗生成物) のエチル 4 - シクロプロピル - 2 , 4 - ジオキソブタノエートが黄色の油として得られた。TLC (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 / 5) : R<sub>f</sub> = 0.5。

20

【0242】

工程 2：エチル 5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボキシレートの合成

【化 3 1】



30

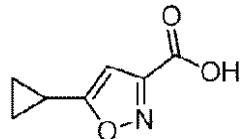
10 L の丸底フラスコ中に、エタノール (1.1 L) および NH<sub>2</sub>OH - HCl (200 g) 中のエチル 4 - シクロプロピル - 2 , 4 - ジオキソブタノエート (177 g) の溶液を入れた。得られた溶液を 20 ~ 30 で 1 時間攪拌した。得られた溶液を、80 でさらに 1 時間にわたって、攪拌しながら反応させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 10) を用いたシリカゲルカラム上で精製した。これにより、143 g (2 工程収率は 66.3 % であった) のエチル 5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボキシレートが黄色の油として得られた。TLC (酢酸エチル / 石油エーテル = 1 / 5) : R<sub>f</sub> = 0.2。

40

【0243】

工程 3：5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸の合成

【化 3 2】



10 L の丸底フラスコ中に、エチル 5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボキシレート (280 g、1.55 mol、1.00 当量) および水 (4 L) 中の水酸化ナトリウム (74.3 g、1.20 当量) の溶液を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物をエーテルで洗浄した。塩酸 (12 N) を用いて、水溶液の pH

50

値を2~3に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、220g(93%)の5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸がオフホワイトの固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz CDCl<sub>3</sub>) : 8.42(b r s, 1H)、6.37(s, 1H)、2.16-2.05(m, 1H)、1.29-1.12(m, 2H)、1.12-0.99(m, 2H); LCMS m/z = 153.9 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0244】

##### 実施例2

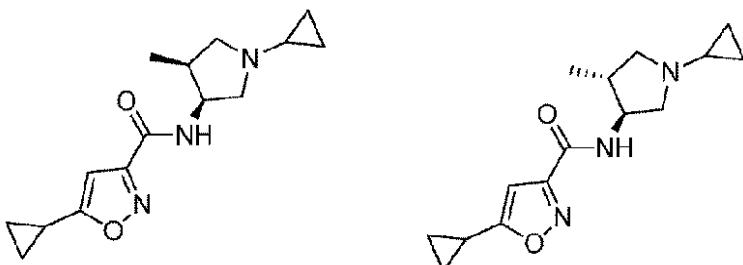
(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(化合物番号45)

10

および

(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(化合物番号46)の合成

#### 【化33】



20

DMF(2ml)中の5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸(100mg、0.653mmol)の溶液に、HATU(370mg、0.980mmol)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌し、次に、0℃に冷却した。1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-アミン(109mg、0.781mmol)を加えた後、DPEA(252mg、1.960mmol)を加えた。反応物を周囲温度で2時間攪拌した。反応の完了の後、反応混合物を50mlの水に注いだ。水相を酢酸エチル(3×25ml)で抽出した。組み合わされた有機抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。材料を、カラムクロマトグラフィーを用いて精製した。生成物をDCM中2%のMeOHで溶離した。適切な画分を組み合わせて、減圧下で濃縮したところ、150mg(83.79%)の5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドが、鏡像異性体とジアステレオマーとの混合物として得られた。シスおよびトランス異性体を、移動相としてヘキサン/イソプロパノール中0.1%のTFAを用いたキラル分取HPLCによって分離して取り出したところ、35mgの(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(画分-1)および49mgの(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(画分-2)が得られた。

30

#### 【0245】

(±)-シス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロリジン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド: 1H NMR(400MHz MeOD) : 6.41(s, 1H)、4.33(b s, 1H)、3.94-3.66(m, 3H)、3.15-3.00(m, 2H)、2.56-2.53(m, 1H)、2.22-2.15(m, 1H)、1.37-1.33(d, J = 18.4Hz, 3H)、1.23(d, J = 6.8Hz, 2H)、1.00-0.99(m, 5H); LCMS: m/z = 277.23 [M + H]<sup>+</sup>。

40

#### 【0246】

(±)-トランス-5-シクロプロピル-N-(1-シクロプロピル-4-メチルピロ

50

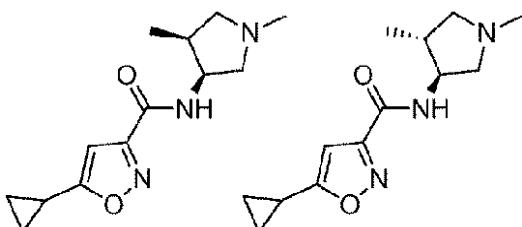
リジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) : 6.42 (s, 1H), 4.15 (bs, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 3.04 (bs, 2H), 2.62 (bs, 1H), 2.22 - 2.26 (m, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 2H), 1.09 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 - 0.98 (m, 5H), 0.97 - 0.90 (m, 2H); LCMS: m/z = 276.18 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0247】

## 実施例3

( $\pm$ ) - シス5 - シクロプロピル - N - (1,4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミドおよび( $\pm$ ) - トランス - 5 - シクロプロピル - N - (1,4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド(化合物番号39および44)の合成

## 【化34】



10

20

30

40

D M F (3 mL) 中の 5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボン酸 (300 mg, 1.9 mmol) の溶液に、HATU (1.117 g, 2.9 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 20 分間攪拌した。0 に冷却した後、1,4 - ジメチルピロリジン - 3 - アミン (250 mg, 2.1 mmol) および DIPEA (380 mg, 2.9 mmol) を反応混合物に加えた。それを室温で 2 時間攪拌した。反応の完了を TLC によって確認した。完了した後、水 (30 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、粗生成物が得られ、それを、DCM 中 1% の MeOH を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分の蒸留により、392 mg の、ジアステレオマーと鏡像異性体との混合物が得られた。シスおよびトランス異性体を、移動相として n - ヘプタン : IPA 中 0.1% のジエチルアミンを用いたキラル分取 HPLC によって分離した。純粋な画分の蒸発により、純粋なジアステレオマーが得られた。異性体の収量は、28 mg (5.73%) および (54 mg, 11.06%) であった。異性体の NMR スペクトルおよびLC/MS は、以下のとおりであった。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) : 6.39 (s, 1H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 7.2, 10.4 Hz, 1H), 2.98 - 2.94 (dd, J = 7.6, 9.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.00 - 0.98 (m, 5H); LCMS: m/z = 249.9 [M + H]<sup>+</sup>、および  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD) : 6.38 (s, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 7.6, 8.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 7.6, 10.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 5.2, 10 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.15 (m, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 5H), 1.00 - 0.97 (m, 2H); LCMS: m/z = 250.4 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0248】

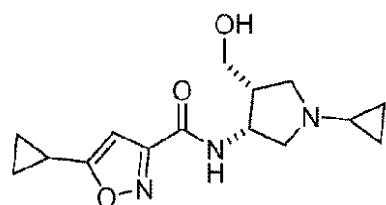
## 実施例4

( $\pm$ ) - シス - 5 - シクロプロピル - N - (1 - シクロプロピル - 4 - (ヒドロキシメチル)ピロリジン - 3 - イル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド(化合物番号48)

50

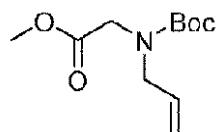
の合成

【化35】



工程1：メチルN - アリル - N - (tert - プトキシカルボニル) グリシネートの合成 10

【化36】

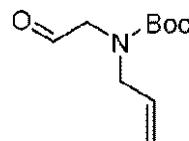


窒素下で、-10℃でN,N-ジメチルホルムアミド(250mL)中のBOC-Gly-OMe(25g、132mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%)(13g、198mmol)を、30分間の期間にわたって少しづつ加えた。溶液を-10℃で15分間攪拌させ、次に、臭化アリル(24g、198mmol)を10分間の期間にわたって加えた。次に、反応混合物を0~5℃で3時間攪拌し、その時点で、TLC(30%の酢酸エチルヘキサン)により、出発材料の完全な消費が示された。反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)でゆっくりとクエンチし、次に、水(500mL)でさらに希釈し、ジエチルエーテル(3×500mL)で抽出した。組み合わされた有機層を水(3×500mL)で洗浄して、DMFを除去し、次に、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させたところ、メチルN - アリル - N - (tert - プトキシカルボニル) グリシネート(25g、82.64%)が淡黄色の油として得られた。材料をさらに精製せずに使用した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>)：5.85-5.74(m, 1H)、5.19-5.07(m, 2H)、3.97-3.82(m, 4H)、3.74(s, 3H)、1.48-1.45(d, J = 12Hz, 9H)。

【0249】

工程-2：tert - ブチルアリル(2 - オキソエチル)カルバメートの合成

【化37】



-78℃でn-ヘキサン(40mL)とジエチルエーテル(10mL)との混合物中のメチルN - アリル - N - (tert - プトキシカルボニル) グリシネート(2g、8.7mmol)の溶液に、内部温度を-65℃未満に保ちながら、DIBAL-H(シクロヘキサン中1M(0.185g、13mmol))を加えた。反応物を-78℃で1時間さらに攪拌した。TLCによって反応が完了したように見えた後(30%の酢酸エチル/n-ヘキサン)、反応混合物を、メタノール(2mL)、続いて200mLの酒石酸カリウムナトリウムの飽和水溶液でクエンチした。混合物を室温で1時間攪拌した。有機層を除去し、水層をジエチルエーテルで抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させたところ、tert - ブチルアリル(2 - オキソエチル)カルバメート(1.8g、定量的)が淡黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

【0250】

工程3：(E) - ベンズアルデヒドオキシムの合成

10

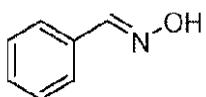
20

30

40

50

## 【化38】



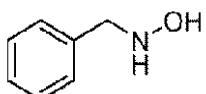
エタノール(450 mL)中のベンズアルデヒド(15 g、141 mmol)とヒドロキシルアミン・HCl(29.5 g、420 mmol)との混合物を含有する溶液に、水酸化ナトリウム(50 g、1270 mmol、20%の水溶液)を加えた。反応混合物を、室温で30分間、次に75°で1時間攪拌した。反応物を室温に冷却させ、次に、水と濃HClとの混合物でクエンチした。反応物を濃縮して、エタノールを除去し、残っている材料をDCM(3×250 mL)で抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮したところ、(E)-ベンズアルデヒドオキシム(16 g、94%)が油として得られた。材料をさらに精製せずに使用した。

10

## 【0251】

## 工程4：N-ベンジルヒドロキシルアミンの合成

## 【化39】



20

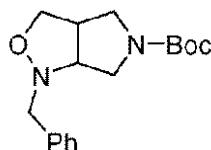
0°でメタノール(200 mL)中の(E)-ベンズアルデヒドオキシム(16 g、130 mmol)およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(15 g、190 mmol)の溶液に、濃HCl(20 mL、260 mmol)を滴下して加えた。添加が完了した後、反応混合物を室温で3時間攪拌した。6NのNaOHを用いて、反応混合物をpH9にし、減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。所望の生成物をDCM中で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮したところ、油が得られた。材料を、酢酸エチルおよびヘキサンを用いて研和したところ、N-ベンジルヒドロキシルアミンが白色の固体として得られた。(8 g、49%) <sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.35 - 7.20 (m, 5 H)、5.99 (s, 1 H)、3.861 (s, 2 H)。LCMS: m/z = 124.0 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0252】

## 工程5：tert-ブチル1-ベンジルテトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]イソオキサゾール-5(3H)-カルボキシレートの合成

## 【化40】



40

DCM(40 mL)中のN-ベンジルヒドロキシルアミン(1.33 g、10 mmol)の懸濁液に、MgBr<sub>2</sub>(2 g、10 mmol)を加えた。混合物を15分間攪拌した後、2-プロパノール(0.65 g、10 mmol)を加え、さらに10分間攪拌した後、DCM(10 mL)中のtert-ブチルアリル(2-オキソエチル)カルバメート(1.8 g、9 mmol)の溶液を加えた。混合物を35°で3時間攪拌し、5%のNaHC<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/氷の水溶液に注ぎ、DCMで抽出した。組み合わされた有機抽出物を、水、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、酢酸エチル-ヘキサン1:4で溶離しながら、シリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、tert-ブチル1-ベンジルテトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]イソオキサゾール-5(3H)-カルボキシレートが油(1.8 g、66%)として得

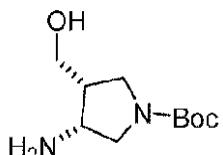
50

られた。<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.40 - 7.30 (m, 5 H)、4.25 (s, 1 H)、4.15 - 3.24 (m, 9 H)、1.46 (s, 9 H); LCMS: m/z = 305.2 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0253】

工程6: (±)-シス-tert-ブチル-3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化41】



10

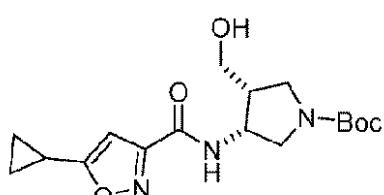
メタノール (50 mL) 中の tert-ブチル 1-ベンジルテトラヒドロ-1H-ピロロ[3,4-c]イソオキサゾール-5 (3 H) - カルボキシレート (1.8 g, 5.9 mmol) の溶液に、20重量%の Pd(OH)<sub>2</sub>炭素 (500 mg) を加えた。TLC によって判断した際に出発材料が消費されるまで、水素ガスを溶液に通してバーリングした。反応混合物を Celite のパッドに通してろ過し、ろ液を減圧下で蒸発させたところ、(±)-シス-tert-ブチル-3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートが油として得られた (1.4 g、定量的)。<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.83 - 3.81 (m, 2 H)、3.68 (s, 1 H)、3.58 - 3.48 (m, 1 H)、3.46 - 3.41 (m, 2 H)、3.30 - 3.19 (m, 2 H)、2.39 - 2.31 (m, 1 H)、1.46 (s, 9 H); LCMS: m/z = 217.1 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0254】

工程7: (±)-シス-tert-ブチル-3-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

## 【化42】



30

0 で DMF (2.0 mL) 中の 5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸 (420 mg, 2.7 mmol) の溶液に、HATU (1.31 g, 3.4 mmol) を加えた。反応物を室温で 20 分間攪拌した。0 に冷却した後、tert-ブチル(シス-ラセミ体)-3-アミノ-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (500 mg, 2.3 mmol) および DIP EA (1.5 g, 11 mmol) を反応混合物に加えた。それを室温で 2 時間さらに攪拌した。反応の完了を TLC によって確認した。完了した後、水 (50 mL) を加え、生成物を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、粗生成物が得られ、それを、溶離剤系として 70 ~ 80% の EA : Hex を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによってさらに精製したところ、(±)-シス-tert-ブチル-3-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボキサミド)-4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレートが油として得られた (500 mg, 61%)。<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.23 - 7.09 (m, 1 H)、6.36 (s, 1 H)、4.68 - 4.61 (m, 1 H)、3.49 - 3.71 (m, 6 H)、2.98 - 2.82 (m, 1 H)、2.72 - 2.50

40

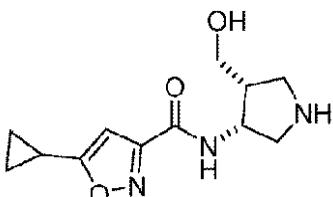
50

8 ( b s , 1 H ) 、 2 . 1 5 - 2 . 0 6 ( m , 1 H ) 、 1 . 4 5 ( s , 9 H ) 、 1 . 1 8 - 1 . 1 2 ( m , 2 H ) 、 1 . 0 4 - 1 . 0 1 ( m , 2 H ) ; L C M S : m / z = 3 5 2 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

#### 【 0 2 5 5 】

工程 - 8 : ( ± ) - シス - 5 - シクロプロピル - N - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミドの合成

#### 【 化 4 3 】



10

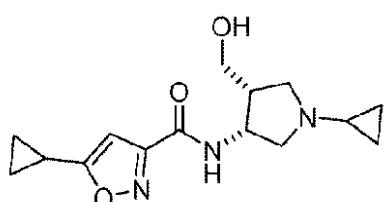
DCM ( 4 mL ) 中の ( ± ) - シス - t e r t - プチル - 3 - ( 5 - シクロプロピルイソオキサゾール - 3 - カルボキサミド ) - 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 2 5 0 m g 、 0 . 7 1 m m o l ) の溶液に、トリフルオロ酢酸 ( 8 1 1 m g 、 7 . 1 m m o l ) を加えた。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、残渣をさらに精製せずに使用した ( 8 0 0 m g ) 。

#### 【 0 2 5 6 】

工程 - 9 : ( ± ) - シス - 5 - シクロプロピル - N - ( 1 - シクロプロピル - 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミドの合成

20

#### 【 化 4 4 】



メタノール ( 5 mL ) 中の ( ± ) - シス - 5 - シクロプロピル - N - ( 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド ( 2 5 0 m g 、 0 . 6 8 m m o l ) の溶液に、( 1 - エトキシシクロプロポキシ ) トリメチルシラン ( 1 3 1 m g 、 0 . 7 5 m m o l ) 、酢酸 ( 0 . 3 mL ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 2 1 0 m g 、 3 . 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を、一晩、 6 0 に加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、 DCM 中で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、粗生成物が得られ、それを、シリカゲルおよび溶離剤系として 2 % の MeOH : DCM を用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製にかけたところ、 ( ± ) - シス - 5 - シクロプロピル - N - ( 1 - シクロプロピル - 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 3 - イル ) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミドが油として得られた ( 1 2 0 m g 、 6 0 % ) 。 <sup>1</sup>

30

H NMR ( 4 0 0 M H z 、 C D C 1 3 ) : 7 . 3 8 ( s , 1 H ) 、 6 . 3 4 ( s , 1 H ) 、 4 . 7 5 - 4 . 7 0 ( m , 1 H ) 、 3 . 6 4 - 3 . 5 5 ( m , 2 H ) 、 2 . 9 7 - 2 . 8 7 ( m , 2 H ) 、 2 . 7 6 - 2 . 7 4 ( m , 2 H ) 、 2 . 6 5 - 2 . 5 9 ( m , 1 H ) 、 2 . 1 2 - 2 . 0 6 ( m , 1 H ) 、 1 . 7 3 - 1 . 6 9 ( m , 1 H ) 、 1 . 1 6 - 1 . 1 1 ( m , 2 H ) 、 1 . 0 2 - 0 . 9 8 ( m , 2 H ) 、 0 . 4 7 - 0 . 3 8 ( m , 4 H ) ; L C M S : m / z = 2 9 2 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> 。

40

#### 【 0 2 5 7 】

S M Y D 3 生化学的アッセイ

一般的な材料

S - アデノシルメチオニン ( S A M ) 、 S - アデノシルホモシステイン ( S A H ) 、トリス、 T w e e n 2 0 、ジメチルスルホキシド ( D M S O ) 、ウシ皮膚ゼラチン ( B S G

50

)、およびトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩溶液(TCEP)を、可能な限り高いレベルの純度でSigma-Aldrichから購入した。80 Ci/mmolの比活性を有する<sup>3</sup>H-SAMを、American Radiolabeled Chemicalsから購入した。384ウェル乳白色OptiPlatesおよびSPAビーズ(Perkin Elmer、カタログ番号RPNQ0013)を、Perkin Elmerから購入した。

#### 【0258】

##### 基質

参照配列AAF63496.3に対応するN末端GSTタグ化MEKK2(MAP3K2)タンパク質を、Life Technologies(カタログ番号PV4010)から購入した。このタンパク質をHigh Five昆虫細胞中で発現させ、85%を超える純度になるまで精製した。タンパク質の同一性をタンパク質分解後のMS/MS分析によって確認した。使用されるタンパク質配列は以下のものであった:

##### 【化45】

MAPILGYWKIKGLVQPTRLLEEKYEEHLYERDEGDKWRNK  
 KFELGLEFPNLPPYYIDGDVKLTQSMAIRYIADKHNMLGGCPKERA  
 EISMLEGAVLDIYGVSRAYSKDFETLKVDLFLSKLPEMLKMFEDR  
 LCHKTYLNGDHVTPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCF  
 KKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDLVPRH  
 NQTSLYKKAGTMDDQQALNSIMQDLAVLHKASRPALSQETRKA  
 KSSSPKKQNDVRVKFEHRGEKRILQFPRPVKLEDLRSKAKIAFGQS  
 MDLHYTNNEVIPLTTQDDLDKALELLDRSIHMKSLKILLVINGST  
 QATNLEPLPSLEDLDNTVFGAERKKRLSIIGPTSRDRSSPPPGYIPDE  
 LHQVARNGSFTSINSEGEFIPESMEQMLDPLSLSSPENSGSGCPSL  
 DSPLDGESYPKSRRMPRAQSYPDNHQEFSDYDNPIFEKFGKGTYPR  
 RYHVSYHHQEYNDGRKTFPRARRTQGNQLTSPVSFSPTDHSLSTSS  
 GSSIIFTPEYDDSRRRGSDIDNPTLTVMidisPPSRSPRAPTNWRLG  
 KLLGQGAFGRVYLCYDVTGRELAVKQVQFDPPSPETSKEVNAL  
 ECEIQLLKNLLHERIVQYYGCLRDPQEKTLSIFMEYMPGGSIKDQL  
 KAYGALTENVTRKYTRQILEGVHYLHSNMIVHRDIKGANILRDST  
 GNVKLGDFGASKRLQTICLSGTGMKSVTGTPYWMSPVISGQGYG  
 RKADIWSVACTVVEMLTEKPPWAEEFAAMAAIFKIATQPTNPKLPP  
 HVSDYTRDFLKRIFVEAKLRPSADELLRHMFVHYH.

10

20

30

40

(配列番号1)

#### 【0259】

##### 分子生物学

完全長ヒトSMYD3アイソフォーム1(BAB86333)を、His6タグおよびTEVおよびSUMO切断部位を含有する修飾されたpET21bプラスミド中に挿入した。SMYD3の2つの一般的な変異体が集団に存在するため、その後、部位特異的な突然変異生成を行って、アスパラギンからリジンまでのアミノ酸13を変更して、プラスミドpEPZ533を得た。位置13におけるリジンが、より一般的に存在する配列(NP

50

\_001161212)に一致する。

### 【0260】

#### タンパク質発現

大腸菌(E. coli)(BL21 codon plus RIL菌株、Stratagene)を、コンピテント細胞およびプラスミドDNAを混合し、30分間にわたって氷上でインキュベートした後、42で1分間にわたって熱ショックを与え、2分間にわたって氷上で冷却することによって、プラスミドpEPZ553を用いて形質転換した。形質転換された細胞を成長させ、37で一晩、100μg/mLのアンピシリンおよび17μg/mLのクロラムフェニコールを含むLB寒天上で選択した。単一クローニングを用いて、100μg/mLのアンピシリンおよび17μg/mLのクロラムフェニコールを含む200mLのLB培地を接種し、180rpmで、オービタルシェーカー上で、37

でインキュベートした。対数増殖期になったら、培養物を2LのLB培地中で1:10に希釈し、OD<sub>600</sub>が約0.3になるまで増殖させ、その後、培養物を15および160rpmでインキュベートした。OD<sub>600</sub>が約0.4に達したら、IPTGを0.1mMの最終濃度になるまで加え、細胞を15および160rpmで一晩増殖させた。細胞を、4で4分間にわたる、8000rpmにおける遠心分離によって採取し、精製のために-80で貯蔵した。

### 【0261】

#### タンパク質精製

発現された完全長ヒトHisタグ化SMYD3タンパク質を、緩衝液A(25mMのトリス、200mMのNaCl、5%のグリセロール、5mMの-メルカプトエタノール、pH7.8)による樹脂の平衡化後に、ニッケル親和性クロマトグラフィーによって細胞ペーストから精製した。カラムを、緩衝液B(緩衝液Aおよび20mMのイミダゾール)で洗浄し、Hisタグ化SMYD3を、緩衝液C(緩衝液Aおよび300mMのイミダゾール)で溶離した。Hisタグ、TEVおよびSUMO切断部位を除去し、1:200(ULP1:SMYD3)の比率におけるULP1タンパク質の添加によって、天然SMYD3を生成した。イミダゾールを、緩衝液A中で一晩、透析によって除去した。透析された溶液を第2のニッケルカラムに加え、天然SMYD3タンパク質を、カラムフロースル-(flow-through)から収集した。フロースルーを、緩衝液D(25mMのトリス、5%のグリセロール、5mMの-メルカプトエタノール、50mMのNaCl、pH7.8)中で透析し、ULP1を、Q-sepharose fast flowカラムを用いて除去した。SMYD3を、緩衝液Aで溶離し、緩衝液Aにより平衡化されたS200サイズ排除カラムを用いてさらに精製した。SMYD3を、89%の最終純度で2mg/mLになるまで濃縮した。

### 【0262】

予測される翻訳：

10

20

30

## 【化46】

SMYD3 (Q9H7B4)

MEPLKVEKFATAKRGNGLRAVTPLRPGEELLFRSDPLAYTVCKGSR  
 GVVCDRCLLGKEKLMRCSQCRVAKYCSAKCQKKAWPDHKRECK  
 CLKSCKPRYPPDSVRLLGRVFKLMDGAPSESEKLYSFYDLESNIN  
 KLTEDKKEGLRQLVMTFQHFMREEIQLDASQLPPAFDLFEAFAKVIC  
 NSFTICNAEMQEVGVLGLYPSISLLNHSCDPNCSIVFNGPHLLLRAV  
 RDIEVGEELTICYLDMLMTSEERRKQLRDQYCFCDCFRCQTQDK  
 DADMLTGDEQVWKEVQESLKKIEELKAHWKWEQVLAMCQAISS  
 NSERLPDINIYQLKVLDACINLGLLEEALFYGTRTMEPYRIFF  
 PGSHPVRGVQVMKVGKLQLHQGMFPQAMKNRLAFCIDMRVTHG  
 REHSLIEDLILLLEEDANIRAS. (配列番号2)

10

## 【0263】

M E K K 2 タンパク質基質に対する S M Y D 3 酵素アッセイの一般的手順

アッセイは全て、使用当日に調製された、25 mMのトリス-C1(pH 8.0)、1 mMのT C E P、0.005%のB S G、および0.005%のT w e e n 20からなる緩衝液中で行った。100%のD M S O (1 u l) 中の化合物を、384チャネルヘッド(Agilent Technologies)が装着されたBravo自動液体処理プラットフォームを用いて、384ウェル乳白色OptiPlate中にスポットティングした。D M S O (1 u l) を、最大シグナル対照のために列11、12、23、24、行A～Hに加え、公知の生成物であり、S M Y D 3 の阻害剤である1 u lのS A Hを、最小シグナル対照のために列11、12、23、24、行I～Pに加えた。S M Y D 3 酵素を含有する反応混液(cocktail)(40 u l)を、Multi drop Comb i (Thermo-Fisher)によって加えた。化合物を、S M Y D 3とともに、室温で30分間インキュベートさせ、次に、反応を開始させるために、S A MおよびM E K 2を含有する反応混液(10 u l)を加えた(最終容量=51 u l)。成分の最終濃度は以下のとおりであった：S M Y D 3 は0.4 n Mであり、<sup>3</sup>H-S A Mは8 n Mであり、M E K K 2は12 n Mであり、最小シグナル対照ウェル中のS A Hは1 mMであり、D M S O濃度は2%であった。<sup>3</sup>H-S A Mを、M E K K 2へのその取り込みが検出されないレベルまで希釈する100 u Mの最終濃度まで放射性標識されていないS A M(10 u l)を加えることによって、アッセイを停止した。放射性標識されたM E K K 2を、シンチレーション近接アッセイ(S P A)を用いて検出した。0.5 Mのクエン酸中のS P Aビーズの10 u Lの10 mg / m Lの溶液を加え、プレートを1分間にわたって600 r p mで遠心分離して、放射性標識されたM E K K 2をS P Aビーズ上に沈殿させた。次に、壊変毎分(d p m)として、あるいはカウント毎分(c p m)と呼ばれる、<sup>3</sup>H標識M E K K 2の量を測定するために、PerkinElmer Top Countプレートリーダーにおいてプレートを読み取った。

20

30

40

## 【0264】

阻害%計算

## 【数1】

$$\text{阻害\%} = 100 - \left( \frac{\text{dpm}_{\text{sample}} - \text{dpm}_{\text{min}}}{\text{dpm}_{\text{max}} - \text{dpm}_{\text{min}}} \right) \times 100$$

ここで、d p m = 壊変毎分、c p m = アッセイウェル中のシグナル、m i n およびm a xはそれぞれ最小および最大シグナル対照である。

50

【0265】

4 パラメータ I C<sub>50</sub> フィット

【数2】

$$Y = \text{ボトム} \div \frac{(トッピ-ボトム)}{\left(1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)\right) \text{ヒル係数}}$$

ここで、トップおよびボトムは、通常、変動されるが、3パラメーターフィットではそれ 100 または0に固定され得る。ヒル係数は、通常、変動されるが、3パラメーターフィットでは同様に1に固定され得る。Yは、阻害%であり、Xは、化合物濃度である。

10

【0266】

本開示のそれぞれの化合物についてのSMYD3生化学的アッセイデータが、表1中の、「SMYD3生化学的I C<sub>50</sub>(μM)」という表題の列に示される。

【0267】

実施例9

## SMYD3細胞アッセイ

## トリメチル-MEK2-In-Cell Westernアッセイ

293T/17接着細胞を、ATCC(米国培養細胞系統保存機関(American Type Culture Collection))(Manassas, VA, USA)から購入した。MEM/Glutamax培地、Optimem Reduced Serum培地、ペニシリン-ストレプトマイシン、0.05%のトリプシンおよび1×D-PBSを、Life Technologies(Grand Island, NY, USA)から購入した。PBS-10Xを、Ambion、Life Technologies(Grand Island, New York, USA)から購入した。Tween 20を含むPBS(PBST(10x))を、KPL(Gaithersburg, Maryland, USA)から購入した。Tet System FBSに承認されたFBS US Sourceを、Clontech(Mountain View, California, USA)から購入した。Odysseyブロッキング緩衝液、800CWヤギ抗ウサギIgG(H+L)抗体、680CWヤギ抗マウスIgG(H+L)およびLicor Odyssey赤外線スキャナを、Licor Biosciences(Lincoln, NE, USA)から購入した。トリ-メチル-リジン[A260]-MEK2抗体、MEK2およびSMYD3プラスミドは、Epizymeで作製された。抗flagモノクローナルマウス抗体を、Sigma(St. Louis, MO, USA)から購入した。メタノールを、VWR(Franklin, MA, USA)から購入した。10%のTween 20を、KPL, Inc.(Gaithersburg, Maryland, USA)から購入した。Fugeneを、Promega(Madison, WI, USA)から購入した。Bioteck ELX405を、Bioteck(Winooski, Vermont, USA)から購入した。multidrop combiを、Thermo Scientific(Waltham, Massachusetts, USA)から購入した。

20

【0268】

293T/17接着細胞を、増殖培地(10%のv/vのTet System FBSが補充されたMEM/Glutamax培地において維持し、5%のCO<sub>2</sub>下で、37で培養した。

30

【0269】

トリメチル-リジン-MEK2およびMEK2の検出のための細胞処理、In Cell Western(ICW)

293T/17細胞を、T150フラスコ当たり30mLの培地中のcm<sup>2</sup>当たり33,333個の細胞の濃度のアッセイ培地中で播種し、5%のCO<sub>2</sub>下で、37でインキュベートした。滅菌したEppendorf中で1350μLのOpti-MEMを、F

40

50

ugene (81 μL) とまず混合することによって、プラスミドを、細胞への送達のために調製し、室温 (RT) で5分間インキュベートした。C - 3 X F 1 ag を含むMEKK2 - f 1 ag (13.6 ug / T150) MEKK2 p3X F 1 ag - CMV - 14 および C - 3 X F 1 ag プラスミドを含まないSMYD3 (0.151 ug / T150) SMYD3 p3X F 1 ag - CMV - 14 を、1.7 mL の滅菌した微量遠心管に等分した。MEKK2 および SMYD3 の遺伝子IDは、それぞれNM\_006609.3 および Q9H7B4 である。次に、Opti-MEM/Fugene 混合物の全体積を、DNA プラスミドを含有する微量遠心管に加え、混合し、次に、室温で15分間インキュベートした。293T / 17 細胞上の培地を新しくし、DNA / Fugene 複合体を各フラスコに無菌で加え、穏やかに揺すり、37°Cで5時間インキュベートした。次に、培地を除去し、細胞を、フラスコ中で、PBSで1回洗浄した。トリプシン0.05% (3 mL) を加え、細胞を3分間インキュベートした。室温のMEM + 10%のTet system FBS を加え、細胞を穏やかに混合し、Vi - 細胞を用いてカウントした。細胞を、DMEMで希釈された試験薬剤を含有する384ウェル黒色 / 透明ポリ - D - リジン被覆プレートに、50 μL のMEM / 10%のTet FBS / Pen / Strep 中で、100,000個の細胞 / mL で播種した。試験化合物の最終的な最高濃度は40 μM であった。DMEMの総濃度は、0.2% (v/v) を超えなかった。プレートを、低空気流領域 (low-airflow area) で、室温で30分間インキュベートした後、24時間にわたって、5%のCO<sub>2</sub>下で、37°でインキュベートした。10分間にわたる氷冷 (-20°) メタノール (90 μL / ウェル) による固化および透過化の前に、アッセイプレートの全てのウェルから培地を吸引した。プレートを、Bioteck EL × 405 上で、PBSで3回すすいだ。PBSを、最後の吸引によって除去し、Odyssey ブロッキング緩衝液 (50 μL / ウェル) を各ウェルに加え、室温で1時間インキュベートした。一次抗体溶液を調製し (希釈剤 (Odyssey ブロッキング緩衝液 + 0.1%のTween 20) 中の、1:600の希釈率の抗トリメチル - MEKK2 および 1:10,000の希釈率のマウス抗f 1 ag 抗体)、ウェル当たり20 μL を、Multidrop Combi を用いて分配した。次に、アッセイプレートを箔で密封し、4°で一晩インキュベートした。プレートを、Bioteck EL × 405 上で、PBS - Tween (1X) で5回洗浄し、ペーパータオルで拭き取って、過剰な試薬を除去した。検出抗体溶液 (希釈剤 (Odyssey ブロッキング緩衝液 + 0.1%のTween 20) 中で 1:400 に希釈されたIRDye 800 CW ヤギ抗ウサギ IgG および 希釈剤 (Odyssey ブロッキング緩衝液 + 0.1%のTween 20) 中で 1:500 のIRDye 680 CW ヤギ抗マウス IgG を加え (20 μL / ウェル)、室温で1時間にわたって暗所でインキュベートした。次に、プレートを、EL × 405 上で、PBS-T (1X) で4回洗浄した。水による最後のすすぎを行った (115 μL / ウェルで、EL × 405 上で3回洗浄)。次に、プレートを、200 × g で、ペーパータオル上で逆さにして遠心分離して、過剰な試薬を除去した。プレートを、1時間にわたって暗所で乾燥させた。84 μm の解像度、中程度の品質 (medium quality)、フォーカスオフセット (focus offset) 4.0、MEKK2 - f 1 ag シグナルを測定するための700チャネル強度 = 3.5、各ウェルのトリメチル - MEKK2 シグナルを測定するための800チャネル強度 = 5 で、Odyssey Imager を用いて、700 および 800 の波長の積分強度を測定した。

【0270】

計算：

まず、各ウェルの比率を、下式によって求めた：

【数3】

$$\left( \frac{\text{トリメチルMEKK2 } 800\text{nm値}}{\text{flagタグ化MEKK2 } 700\text{nm値}} \right)$$

【0271】

10

20

30

40

50

各プレートは、DMSOのみの処理（最小阻害）の14の対照ウェルならびに最大阻害の14の対照ウェル（バックグラウンド）を含んでいた。各対照タイプの比率値の平均を計算し、それを用いて、プレート中の各試験ウェルについての阻害パーセントを求めた。対照化合物を、40 μMから開始して全部で9つの試験濃度に対してDMSO中で2倍に連続希釈した。阻害パーセントを（以下で）計算した。

#### 【数4】

$$\text{阻害パーセント} = 100 - \left( \frac{\frac{(\text{個別の試験のサンプル比}) - (\text{バックグラウンド平均比})}{(\text{最小阻害比}) - (\text{バックグラウンド平均比})}}{100} \right) * 100$$

非線形回帰曲線を生成して、化合物の濃度につき3組のウェルを用いてIC<sub>50</sub>および用量反応関係を計算した。

#### 【0272】

実施例 10

S MYD 2 生化学的アッセイ

一般的な材料

S-アデノシルメチオニン(SAM)、S-アデノシルホモシステイン(SAH)、ビシン、Tween 20、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ウシ皮膚ゼラチン(BSG)、およびトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩(TCEP)を、可能な限り高いレベルの純度でSigma-Aldrichから購入した。80 Ci/mmolの比活性を有する<sup>3</sup>H-SAMを、American Radiolabeled Chemicalsから購入した。384ウェルストレプトアビジンFlash platesを、PerkinElmerから購入した。

#### 【0273】

基質

ペプチドは、21<sup>st</sup> Century BiochemicalsによってN末端リンカー-親和性タグモチーフおよびC末端アミドキャップを用いて合成された。ペプチドを、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により95%超の純度になるまで精製し、液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS)によって確認した。配列は、ARTKQTARKSTGGKAPRKQLATKAARKSA(K-Biot)-アミド(配列番号3)であった。

#### 【0274】

生化学的酵素活性アッセイのための組み換えS MYD 2 酵素の生成

完全長S MYD 2(NP\_064582.2)を、TEVプロテアーゼ切断部位が前にある、N末端His6タグおよびFLAGタグを有するpFastbac-Htb-1icベクターにクローニングした。タンパク質を、Sf9昆虫細胞中で発現させた。細胞を、溶解緩衝液(25 mMのHEPES-NaOH、pH 7.5、200 mMのNaCl、5%のグリセロール、および5 mMの-ME)中で再懸濁させ、超音波処理によって溶解させた。タンパク質を、Ni-NTA(Qiagen)によって精製した後、His6タグを除去するためのTEV切断、減法的Ni-NTA(Qiagen)、およびS20カラム(GE Healthcare)を用いたゲルろ過クロマトグラフィーを行った。精製されたタンパク質を、20 mMのトリス-HCl、pH 8.0、100 mMのNaCl、および1 mMのTCEP中で貯蔵した。

#### 【0275】

ペプチド基質に対するS MYD 2 酵素アッセイの一般的手順

アッセイは全て、使用当日に調製された、20 mMのビシン(pH=7.6)、1 mMのTCEP、0.005%のウシ皮膚ゼラチン、および0.002%のTween 20からなる緩衝液中で行った。100%のDMSO(1 uL)中の化合物を、384チャネルヘッド(Thermo Scientific)が装着されたPlatemate Plusを用いて、ポリプロピレン384ウェルV底プレート(Greiner)中にスポットティングした。DMSO(1 uL)を、最大シグナル対照のために列11、12、23、

10

20

30

30

40

50

50

24、行A～Hに加え、公知の生成物であり、SMYD2の阻害剤である1u1のSAHを、最小シグナル対照のために列11、12、23、24、行I～Pに加えた。SMYD2酵素を含有する反応混液(40u1)を、Multi drop Combi(Thermo-Fisher)によって加えた。化合物を、SMYD2とともに、室温で30分間インキュベートさせ、次に、反応を開始させるために、<sup>3</sup>H-SAMおよびペプチドを含有する反応混液(10u1)を加えた(最終容量=51u1)。成分の最終濃度は以下のとおりであった:SMYD2は1.5nMであり、<sup>3</sup>H-SAMは10nMであり、ペプチドは60nMであり、最小シグナル対照ウェル中のSAHは1000uMであり、DSO濃度は2%であった。<sup>3</sup>H-SAMを、ペプチド基質へのその取り込みが検出されないレベルまで希釈する600uMの最終濃度まで非放射標識SAM(10u1)を加えることによって、アッセイを停止した。次に、384ウェルポリプロピレンプレート中の50u1の反応物を、384ウェルFlash plateに移し、ビオチン化ペプチドを、 streptavidin表面に少なくとも1時間結合させてから、Bioteck ELx405プレート洗浄装置において0.1%のTween 20で3回洗浄した。次に、壞変毎分(dpm)として測定されるかあるいはカウント毎分(cpm)と呼ばれる、Flash plate表面に結合された<sup>3</sup>H標識ペプチドの量を測定するために、PerkinElmer TopCountプレートリーダーにおいてプレートを読み取った。

【0276】

阻害%計算

【数5】

$$\text{阻害\%} = 100 - \left( \frac{\text{dpm}_{\text{sample}} - \text{dpm}_{\text{min}}}{\text{dpm}_{\text{max}} - \text{dpm}_{\text{min}}} \right) \times 100$$

ここで、dpm=壞変毎分、cpd=アッセイウェル中のシグナル、minおよびmaxはそれぞれ最小および最大シグナル対照である。

【0277】

4パラメータIC<sub>50</sub>フィット

【数6】

$$\text{阻害\%} = \text{ボトム} + \frac{\text{トップ-ボトム}}{(1 + (\text{IC}_{50}/[\text{I}])) \text{ヒル係数}}$$

ここで、トップおよびボトムは、通常、変動されるが、3パラメータフィットではそれぞれ100または0に固定され得る。ヒル係数は、通常、変動されるが、3パラメータフィットでは同様に1に固定され得る。Iは、化合物濃度である。

【0278】

本開示の代表的な化合物についてのSMYD2生化学的アッセイデータが、表1～3中の、「SMYD2生化学的IC<sub>50</sub>(μM)」という表題の列に示される。

【0279】

これまで本発明を十分に記載してきたが、本発明が、本発明またはその任意の実施形態の範囲に影響を与えるに、条件、配合、および他のパラメータの広い同等の範囲内で実施され得ることが当業者によって理解されよう。

【0280】

本発明の他の実施形態は、本明細書の検討および本明細書に開示される本発明の実施から当業者に明らかであろう。本明細書および実施例はあくまでも例示であるものとみなされることが意図され、本発明の真の範囲および趣旨は以下の特許請求の範囲によって示される。

【0281】

本明細書に引用される全ての特許および刊行物は、全体が参照により本明細書に完全に援用される。

10

20

30

40

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/49219
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/80 (2016.01) CPC - C07D 261/08; A61K 31/42; C07D 413/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A01N 43/80 (2016.01) CPC: C07D 261/08; A61K 31/42; C07D 413/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/378, 548/248		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubBase; Keyword limited: SMYD; SMYD blockade; Smyd treatment cancer; Smyd treating cancer; Smyd2; Smyd3; Smyd2 treat cancer; Smyd3 treat cancer; Smyd2 treating cancer; Smyd3 treating cancer; Smyd proteins; Substituted pyrrolidine smyd; Pyrrolidine carboxamide smyd; Isoxazole carboxamide; Isoxazole carboxamide smyd; Isoxazole carboxamide treat cancer		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PubChem-62378974 Create Date: 22 October 2012 (22.10.2012), pg 3, Fig	1-2
Y	PubChem-58952603 Create Date: 19 August 2012 (19.08.2012), pg 3, Fig	1-2
A	PubChem-72928190 Create Date: 28 February 2014 (28.02.2014), pg 3, Fig	1-2
A	PubChem-49668186 Create Date: 27 November 2010 (27.11.2010), pg 3, Fig	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  19 January 2016	Date of mailing of the international search report  04 FEB 2016	
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: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT DSP: 571-272-7774	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US 15/49219

**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.: 14-19, 26-37 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:  
-See attached extra 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.: 1-2

**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 15/49219

**-Box III - Lack of Unity of Invention-**

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.

**Group I+:** Claims 1-13 and 20-25 directed to a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein B is the indicated substructure; X is -S(=O)2-; Z is hydrogen; R1 is hydrogen; R2a, R2b, R3a, R3b, R4a and R4b are hydrogen; R5 is hydrogen.

It is believed that claims 1-2 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1.

Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (I), 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 of claim 1, wherein B is the indicated substructure; X is -S(=O)2-; Z is hydrogen; R1 is hydrogen; R2a and R2b taken together with the carbon atom to which they are attached form a carbonyl; R3a, R3b, R4a and R4b are hydrogen; and R5 is hydrogen (i.e. claims 1 and 4).

The groups 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 of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

**Common technical features:**

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the core structure of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by PubChem-CID-66630893 ("PubChem-893"). PubChem-893 teaches a compound having Formula I: wherein: B is the indicated substructure; X is absent; Z is hydrogen; R1 is C1 alkyl; and R2a, R2b, R3a, R3b, R4a, R4b and R5 are hydrogen (pg 3, Fig).

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 Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 14-19 and 26-37 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)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ケヴィン ウェイン クンツ

アメリカ合衆国,マサチューセッツ州 01801,ウーバン,ニュー ヴィレッジ ロード 8

(72)発明者 ローナ ヘレン ミッチエル

アメリカ合衆国,マサチューセッツ州 02138,ケンブリッジ,ニコルス プレイス 1

(72)発明者 マイケル ジヨン マンチホフ

アメリカ合衆国,コネチカット州 06420,セイラム,ウエスト ロード 266

(72)発明者 ダレン マーティン ハーヴィー

アメリカ合衆国,マサチューセッツ州 01720,アクトン,バーカー ロード 3

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

4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB03 BB09 CC51 CC54 CC58 CC72

CC73 CC75 CC78 CC81 CC82 CC92 CC94 CC95 DD02 DD03

EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC71 CB05 GA02 GA04 GA07 GA08

GA09 GA12 MA01 MA04 ZB26 ZB27 ZC20