

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-539156
(P2024-539156A)

(43)公表日 令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 263/32 (2006.01)		C 0 7 D 263/32		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00			
A 6 1 P 37/02 (2006.01)		A 6 1 P 37/02			
審査請求		未請求	予備審査請求	未請求	(全149頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-523661(P2024-523661)	(71)出願人	520366581		
(86)(22)出願日	令和4年10月21日(2022.10.21)		カーモット セラピューティクス インコ		
(85)翻訳文提出日	令和6年5月15日(2024.5.15)		ーポレイテッド		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/047438		アメリカ合衆国 9 4 7 1 0 カリフォル		
(87)国際公開番号	WO2023/069721		ニア州 バークレー ヘインズ アベニュー		
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)		7 4 0		
(31)優先権主張番号	63/271,097	(74)代理人	100078282		
(32)優先日	令和3年10月22日(2021.10.22)		弁理士 山本 秀策		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		弁理士 森下 夏樹		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(74)代理人	100181674		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		弁理士 飯田 貴敏		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR	(74)代理人	100181641		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		弁理士 石川 大輔		
	最終頁に続く	(74)代理人	230113332		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 U S P 2 8 阻害のためのオキサゾール、オキサジアゾール、及びインドール誘導体

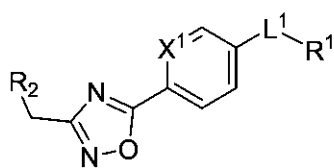
(57)【要約】
本明細書では、U S P 2 8 阻害剤、医薬組成物、それらの調製方法、ならびに処置及び／または診断におけるそれらの使用方法が提供される。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

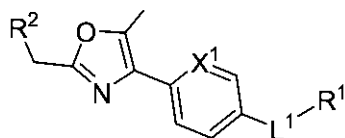
式 (I)、式 (II)、または式 (III) の化合物：

【化 1】



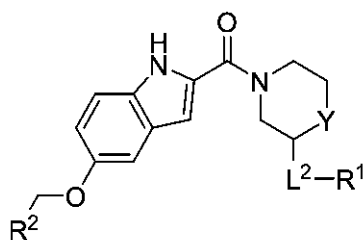
I

10



II

20



III

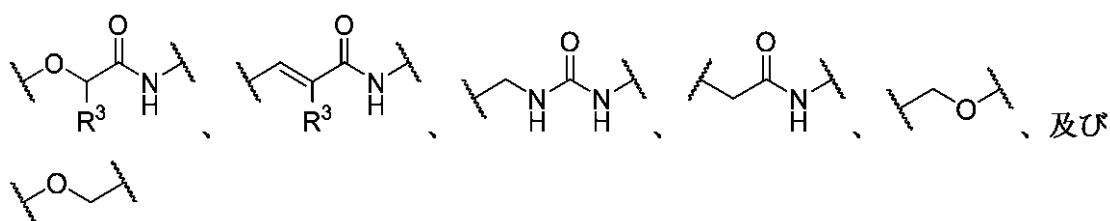
またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体

(式中、

L¹は、

【化 2】

30

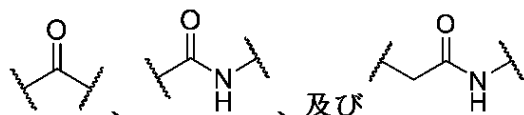


から選択され、

L²は、

【化 3】

40



から選択され、

R¹は、1、2、3、または4つのR^{4a}基で置換されたアリール；1、2、3、または4つのR^{4a}基で置換されたシクロアルキル；1、2、3、または4つのR^{4a}基で置

50

換されたヘテロアリール；及び 1、2、3、または 4 つの R^{4a} 基で置換された複素環から選択され、前記ヘテロアリール及び複素環は、少なくとも 1 つの窒素、酸素、または硫黄を含有し、前記複素環の前記窒素は、 R^{4b} で置換されており、

R^2 は、任意に 1、2、3、または 4 つの R^5 基で置換されたアリール；任意に 1、2、3、または 4 つの R^5 基で置換されたヘテロアリール；任意に 1、2、3、または 4 つの R^5 基で置換されたシクロアルキル、及び、任意に 1、2、3、または 4 つの R^5 基で置換された複素環から選択され、

R^3 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{4a} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノアルキル、 C_{1-6} ジアルキルアミノアルキル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-CH_2C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ 、及び $-C(O)R^9$ から選択され、

各 R^{4b} は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ、 $-CH_2NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-CH_2C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ 、及び $-C(O)R^9$ から選択され、

各 R^5 は、存在する場合、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノアルキル、 C_{1-6} ジアルキルアミノアルキル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-CH_2C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ 、及び $-C(O)R^9$ から選択され、

R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、複素環、及びヘテロシクロ C_{1-6} アルキルから選択され、水素を除く、 R^6 及び R^7 は、独立して、任意に 1 または 2 つの R^{10} 基で置換され得るか、

または、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に 1 または 2 つの R^{10} 基で置換された複素環または二複素環を形成し、

R^8 は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NR^6R^7$ 、または $-C(O)R^9$ であり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、複素環、ヘテロシクロ C_{1-6} アルキル、または $-NR^{11}R^{12}$ であり、

R^{10} は、独立して、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOH$ 、アミノ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ 、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、及びヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択されるか、

または、2 つの R^{10} 基は、同じ炭素上にある場合、一緒になって、オキソ基を形成し得、

R^{11} 及び R^{12} は、独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{15} は、水素、 $-C(O)R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり、

R^{16} 及び R^{17} は、独立して、水素、 $-C(O)R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、

Y は、 NR^{15} 、 $CR^{16}R^{17}$ 、または酸素であり、

X^1 は、CH または N であり、

a 及び b は、独立して 1、2、3、及び 4 から選択される整数である）。

【請求項 2】

式 (I)：

10

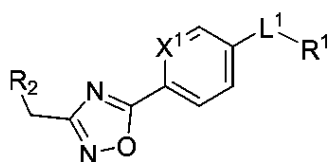
20

30

40

50

【化 4】



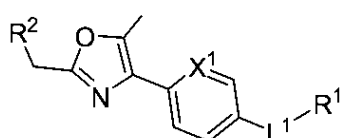
またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体の、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

式 (I I) :

【化 5】



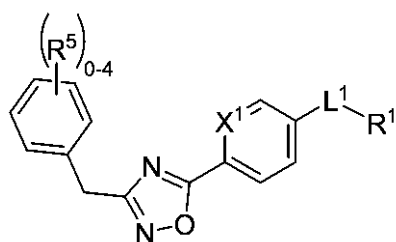
またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体の、請求項 1 に記載の化合物。

20

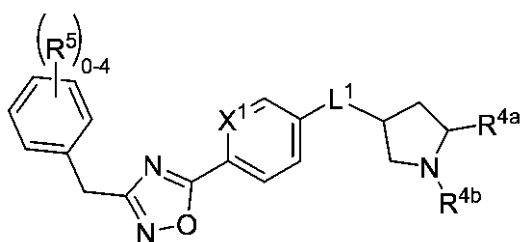
【請求項 4】

式 (I a) もしくは式 (I b) :

【化 6】



I a



I b

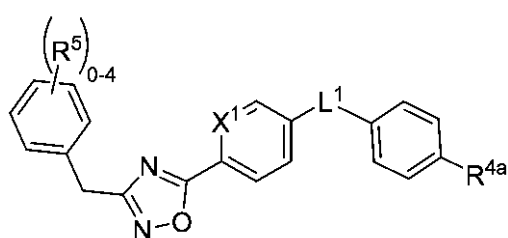
30

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体の、請求項 2 に記載の化合物。

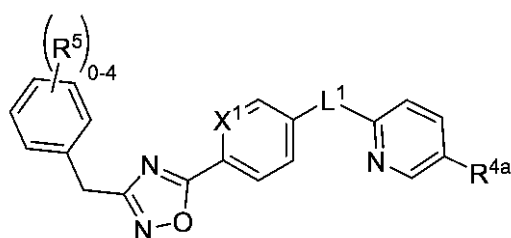
【請求項 5】

式 (I c) もしくは式 (I d) :

【化 7】



I c



I c

40

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体の、請求項

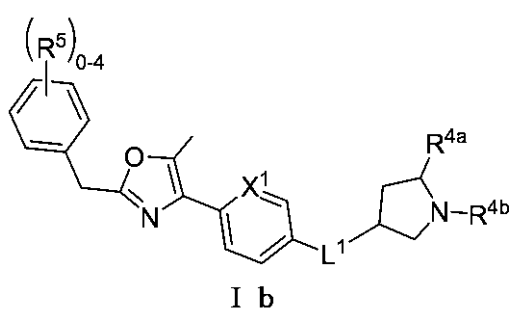
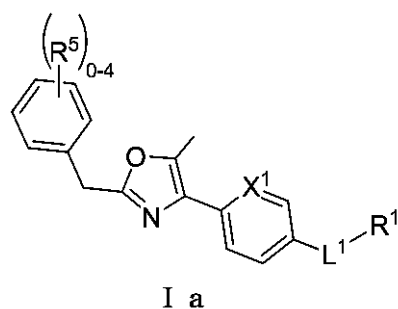
50

2 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (I I a) もしくは式 (I I b) :

【化 8】



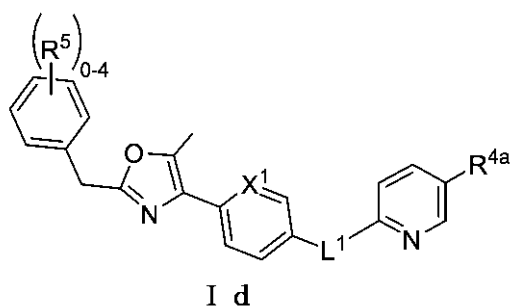
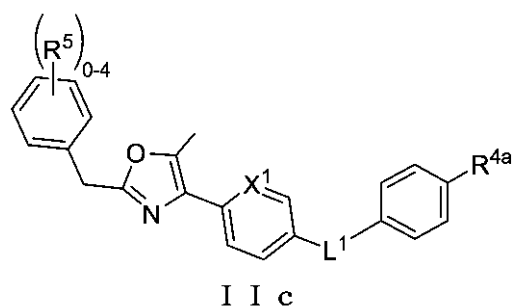
10

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体の、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 7】

式 (I I c) もしくは式 (I I d) ;

【化 9】



20

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体の、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ が、1つの R^{4a} 基で置換されたアリールである、請求項 1 ~ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ が、1つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールである、請求項 1 ~ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R¹ が、1つの R^{4a} 基で置換された複素環であり、前記複素環が、少なくとも 1つの窒素を含有し、前記窒素が、R^{4b} で置換されている、請求項 1 ~ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 11】

前記 1つの R^{4a} 基が、-NR⁶R⁷、-CH₂NR⁶R⁷、及び -C(O)NR⁶R⁷ から選択される、請求項 1 ~ 4、6、及び 8 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R⁶ 及び R⁷ が、独立して、水素、C₁-6 アルキル、及びヘテロシクロ C₁-6 アルキルから選択される、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁶ 及び R⁷ が、一緒に結合して、任意に R¹⁰ で置換された複素環を形成する、請求項 11 に記載の化合物。

40

50

【請求項 14】

R^{10} が、 $COOH$ 、アミノ、または $NR^{11}R^{12}$ である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{11} 及び R^{12} が、独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{4b} が、シアノである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{4b} が、水素である、請求項 10 に記載の化合物。

10

【請求項 18】

R^2 が、任意に 1 つの R^5 基で置換されたアリールである、請求項 1～3 及び 8～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^2 が、任意に 1 つの R^5 基で置換されたヘテロアリールである、請求項 1～3 及び 8～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^2 が、任意に 1 つの R^5 基で置換された複素環である、請求項 1～3 及び 8～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

前記 1 つの R^5 基が、ハロゲンである、請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 22】

前記ハロゲンが、クロロである、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

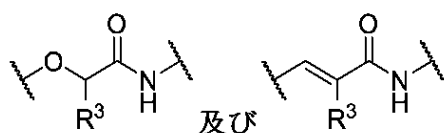
前記 1 つの R^5 基が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及びシアノから選択される、請求項 18～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

L^1 が、

【化 10】

30



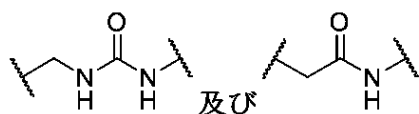
から選択される、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

L^1 が、

【化 11】

40



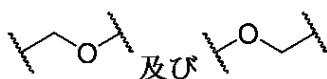
から選択される、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

L^1 が、

50

【化 1 2】



から選択される、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

X^1 が、 CH である、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 8】

X^1 が、 N である、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R^5 が、クロロである、請求項 4 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 0】

R^{4a} が、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、または $-CH_2NR^6R^7$ である、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R^6 及び R^7 が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、及びヘテロシクロ C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 2 9 または 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R^{4a} が、 C_{1-6} アルキルであり、 R^{4b} が、シアノである、請求項 2 9 に記載の化合物。

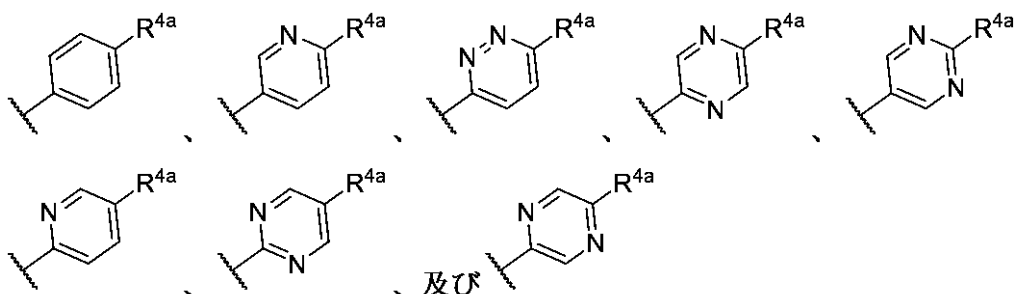
【請求項 3 3】

R^{4a} が、メチルである、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R^1 が、

【化 1 3】



から選択され、

R^{4a} が、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、及び $-CH_2NR^6R^7$ から選択され、

R^6 及び R^7 が、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、及びヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択されるか、

または、 R^6 及び R^7 が、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換された複素環または二複素環を形成し、

R^{10} が、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、及びヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 1 ～ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^1 が、

10

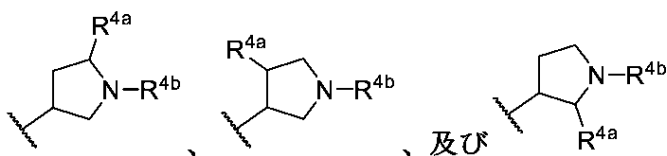
20

30

40

50

【化 1 4】

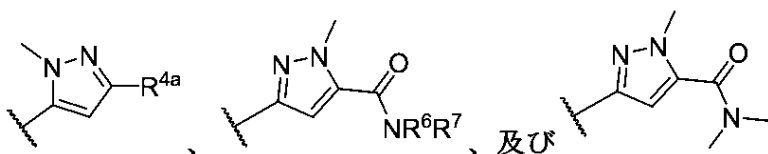


から選択される、請求項 1 ～ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R¹ が、

【化 1 5】

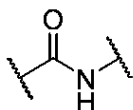


から選択される、請求項 1 ～ 4 及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

L² が、

【化 1 6】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

Y が、NR¹⁵ である、請求項 1 または 3 7 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R¹⁵ が、-C(O)R⁹ である、請求項 1 及び 3 7 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

10

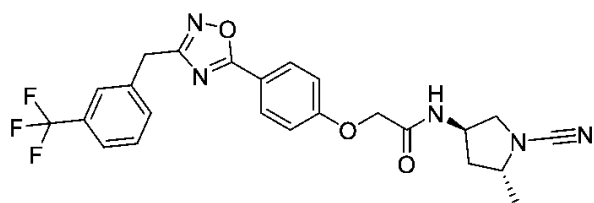
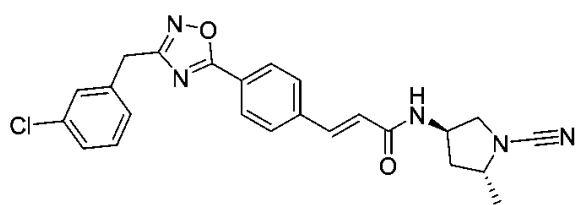
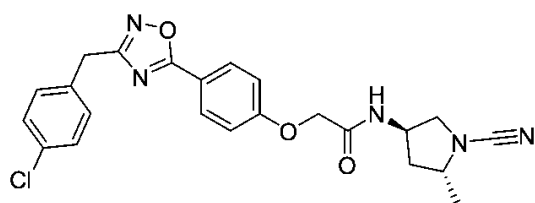
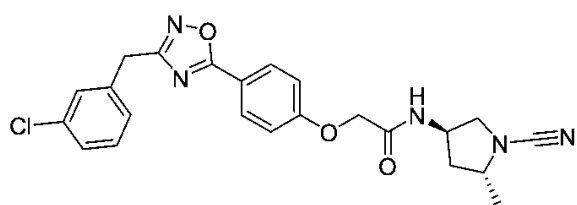
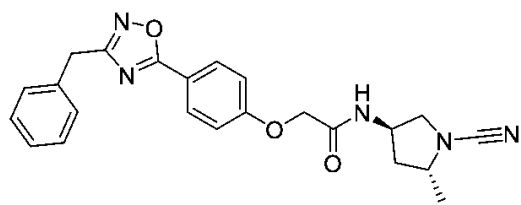
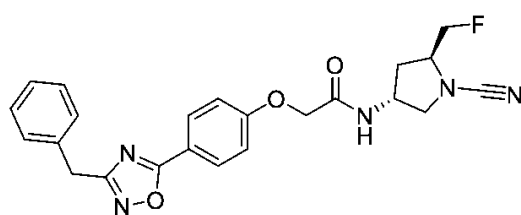
20

30

40

50

【化 1 7 - 1】



10

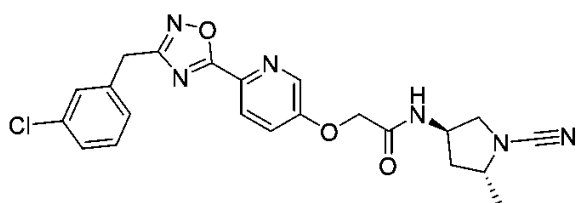
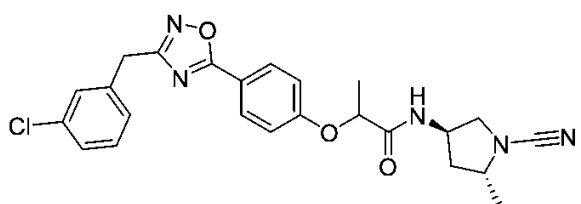
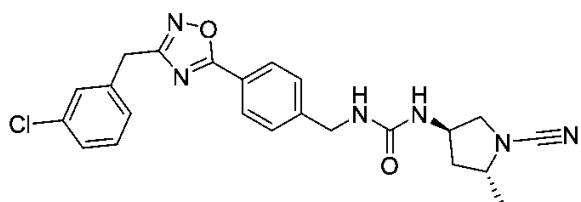
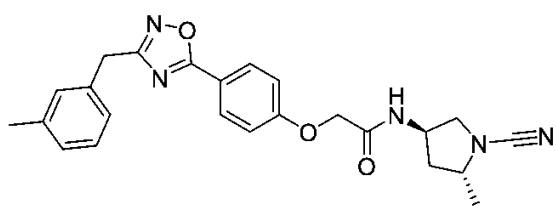
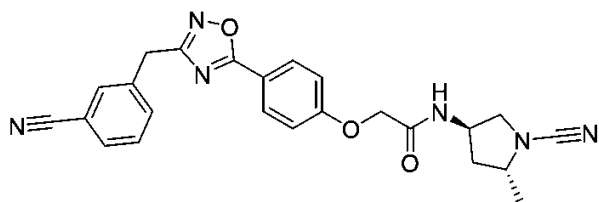
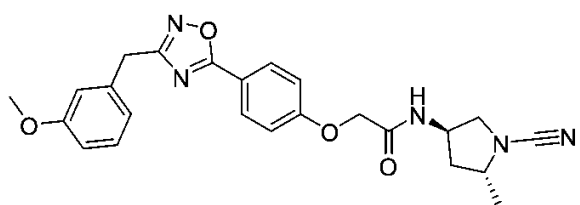
20

30

40

50

【化 1 7 - 2】



10

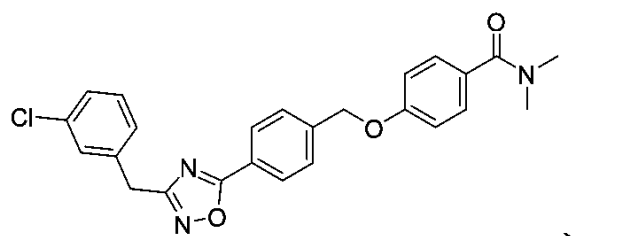
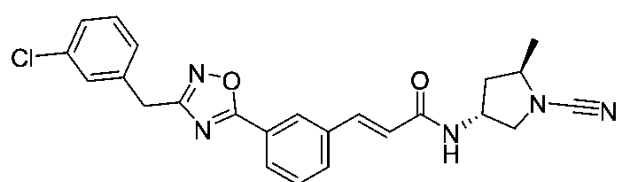
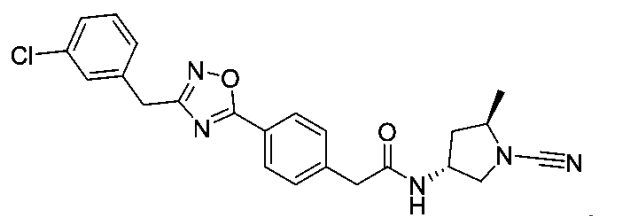
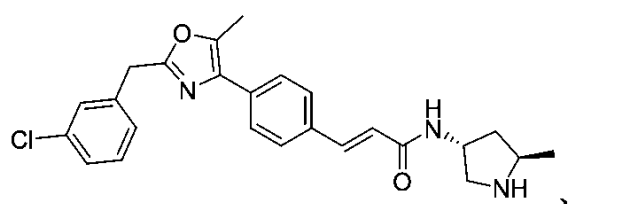
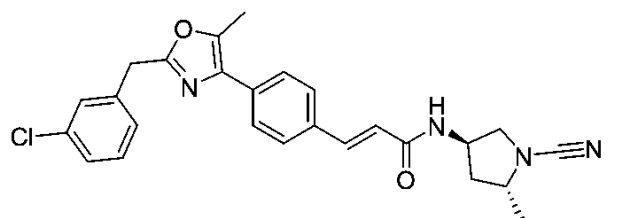
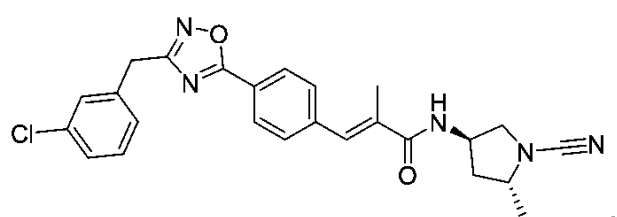
20

30

40

50

【化 1 7 - 3】



10

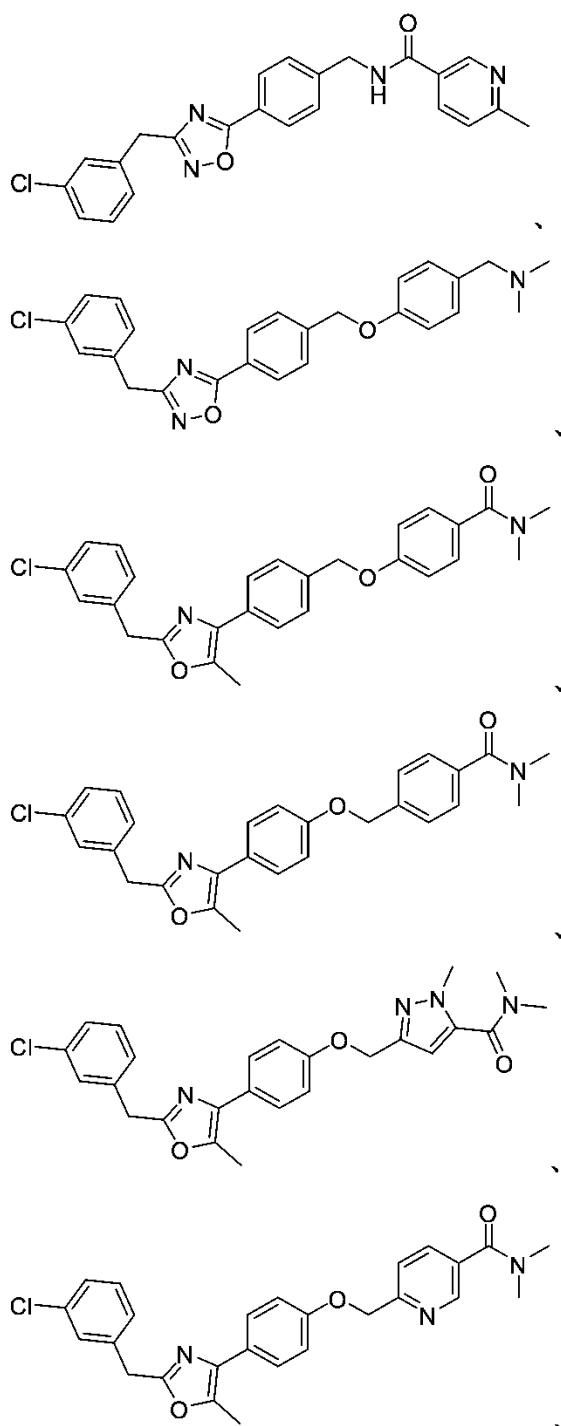
20

30

40

50

【化 1 7 - 4】



10

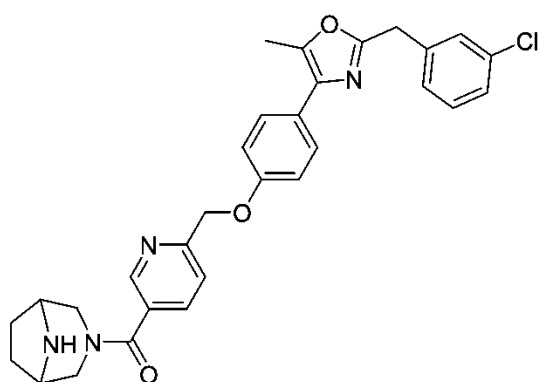
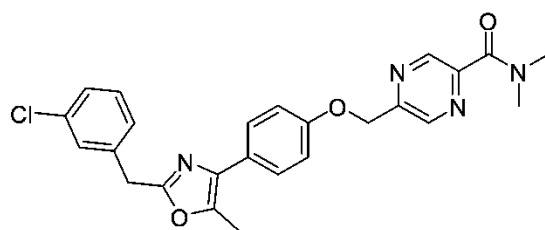
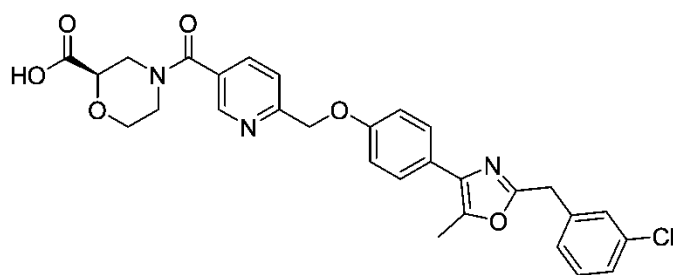
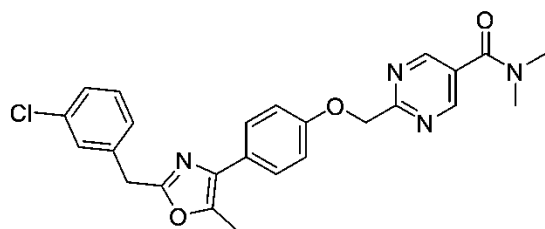
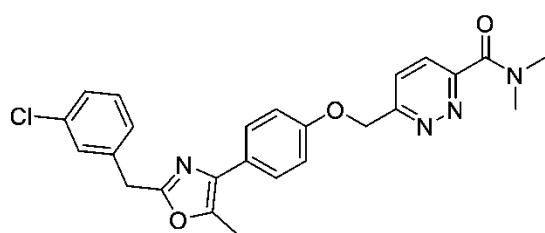
20

30

40

50

【化 17 - 5】



10

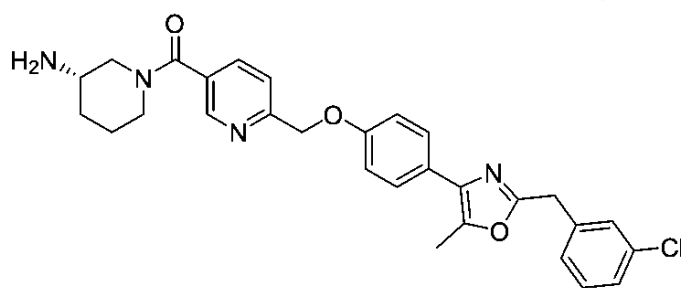
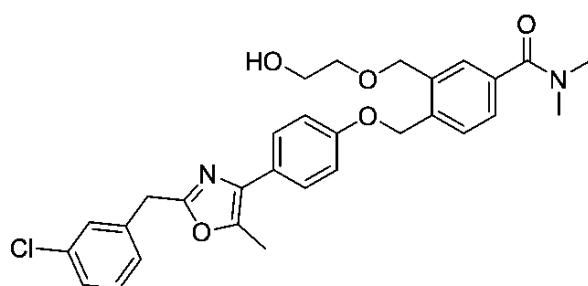
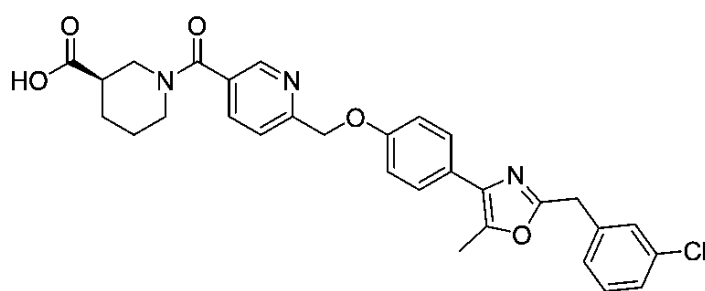
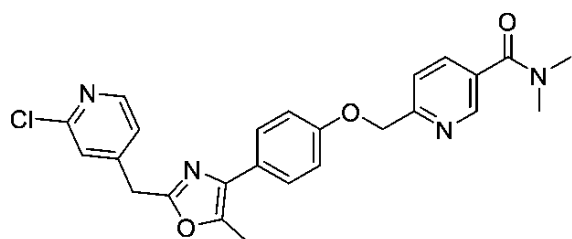
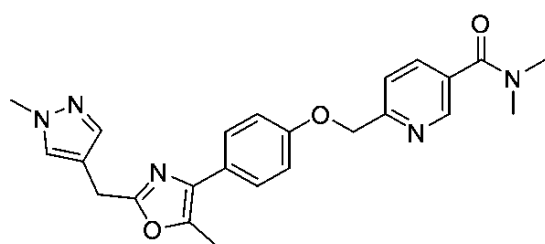
20

30

40

50

【化 17 - 6】



10

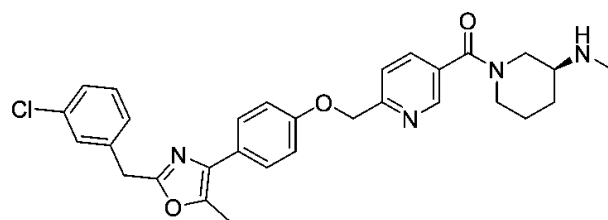
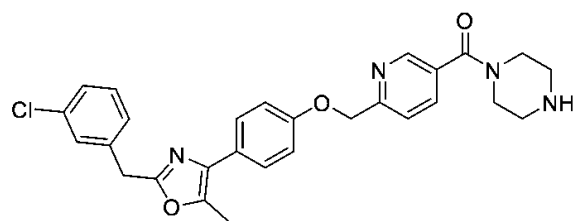
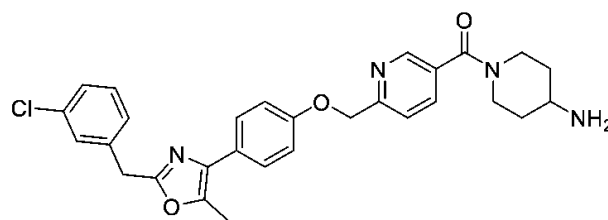
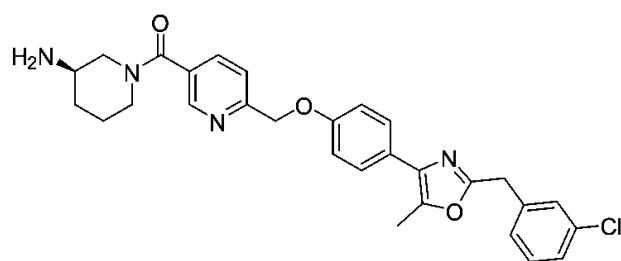
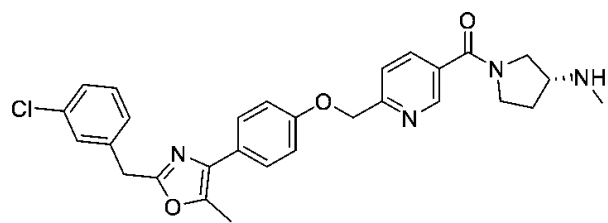
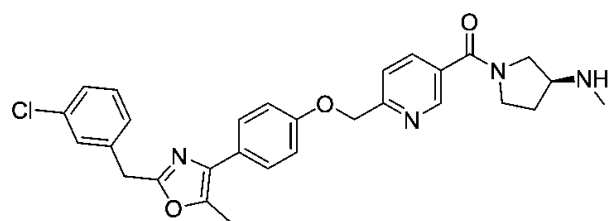
20

30

40

50

【化 1 7 - 7】



10

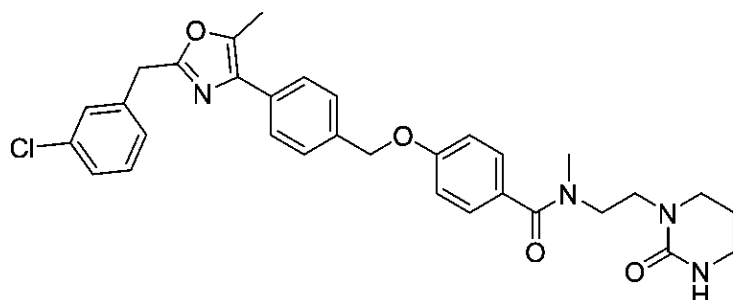
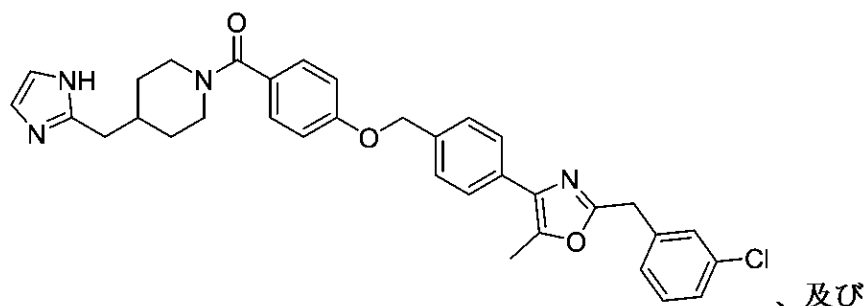
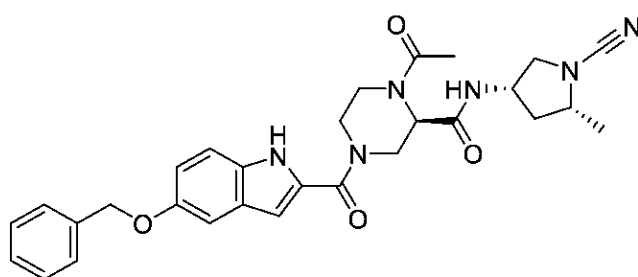
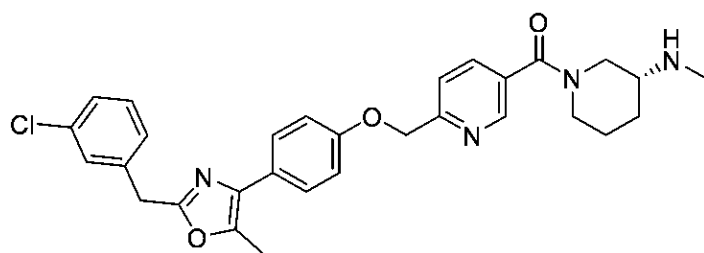
20

30

40

50

【化 1 7 - 8】



またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

請求項 1 ～ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体、賦形剤、または希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 42】

USP 28の阻害が治療効果をもたらす障害または状態を処置する方法であって、請求項1～40のいずれか1項に記載の化合物または請求項41に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 43】

前記疾患または状態が、がんである、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記がんが、非小細胞肺癌、乳癌、腸癌、及び膀胱癌から選択される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記疾患または状態が、自己免疫疾患、炎症、または感染症である、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 46】

USP 28 の阻害が治療効果をもたらす障害または状態の処置に使用される、請求項 1 ～ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物または請求項 41 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

USP 28 の阻害が治療効果をもたらす障害または状態の処置のための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 40 の 1 項に記載の化合物または請求項 41 に記載の医薬組成物の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2021 年 10 月 22 日に提出された U. S. S. N. 63 / 271, 097 の優先権及び利益を主張し、あらゆる目的で全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書では、脱ユビキチン化酵素ユビキチン特異的ペプチダーゼ 28 (USP 28) を阻害するための化合物及び医薬組成物が提供される。化合物及び組成物は、例えば、限定されないが、がん、炎症、自己免疫疾患、及び感染症を含む疾患または状態の処置及び予防の方法に有用である。

20

【背景技術】

【0003】

重要な翻訳後修飾は、ユビキチン化、すなわち、標的タンパク質をユビキチンに結合させるプロセスである。これは、ユビキチンの C 末端及び標的タンパク質のリジン残基間の共有結合により達成される。タンパク質がユビキチンでタグ付けされると、そのタンパク質は、通常、分解ためにマークされる。最近の研究は、ユビキチン化がタンパク質の細胞内局在の調整、タンパク質の活性化及び不活性化、ならびに／またはタンパク質間相互作用の調節に役立つことも示す。

【0004】

脱ユビキチン化酵素 (DUB) は、ユビキチン及び標的タンパク質間の共有結合を切断して、ユビキチン化を逆転させることにより、ユビキチン化プロセスの調節に重要な役割を果たす。約 100 のヒト DUB が特定されており、これらは、システインプロテアーゼ及びメタロプロテアーゼの 2 つの主要なクラスに分けられる。システインプロテアーゼの中で、最大のファミリーは、ユビキチン特異的プロテアーゼ (USP / UBP) ファミリーであり、これは、ユビキチン特異的ペプチダーゼ 28 (USP 28) を含む 50 以上のプロテアーゼからなる。

30

【0005】

USP 28 は、USP 25 の相同性検索で最初に同定された (Valero, et al. Genome Biol. 2001; 2 (10): research0043. 1 - research0043. 10)。USP 25 と同様に、USP 28 は、N 末端領域にユビキチン関連ドメイン及びユビキチン相互作用モチーフを含有する。同定されて以来、USP 28 が、腫瘍性タンパク質の安定性の促進、アポトーシスの下方調節、血管新生及び転移の上方調節、ならびに細胞周期停止及び DNA 修復の維持に関与していることを、研究は示す (Wang et al. Cell Death and Disease 2018; 9: 186)。このため、USP 28 は、がん、自己免疫疾患、炎症、及び感染症を含む多くの疾患及び障害に関与している。

40

【0006】

例えば、USP 28 は、非小細胞肺癌で上方調節されることが示されており、高レベルの USP 28 は、疾患の予後不良に関連している。(Zhang et al., J. C

50

ell. Mol. Med. 2015; 19: 799)。USP 28は、多くの場合、結腸癌 (Diefenbacher et al., J. Clin. Invest. 2014; 124: 3407) 及び膀胱癌 (Guo et al. Tumour Biol. 2014; 35: 4017) でも過剰発現される。乳癌において、USP 28は、エピジェネティック調節因子であるLSD 1の脱ユビキチン化酵素である。USP 28の破壊が、LSD 1の不安定化につながり得、それにより腫瘍形成を阻害し得ることを、研究は示している。(Cao et al. Oncogene 2017; 36: 133)。

【0007】

USP 25を含む脱ユビキチン化酵素も炎症に関与している。例えば、USP 25は、炎症誘発性タンパク質であるインターロイキン17 (IL-17) を負に制御する。USP 25の過剰発現も、IL-17誘導シグナル伝達を阻害した (Zhong et al. Nat Immunol. 2012; 13: 1110-7)。

USP 28を阻害し、USP 28の過剰発現及び／または機能不全に起因する疾患 (癌、自己免疫疾患、炎症、及び感染症を含む) を処置するための追加の治療が必要とされている。USP 28を標的とする小分子は、安全、安定、及び投与が容易な治療薬を提供するはずである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Valero, et al. Genome Biol. 2001; 2 (10): research0043. 1-research0043. 10

【非特許文献2】Wang et al. Cell Death and Disease 2018; 9: 186

【非特許文献3】Zhang et al., J. Cell. Mol. Med. 2015; 19: 799

【非特許文献4】Diefenbacher et al., J. Clin. Invest. 2014; 124: 3407

【非特許文献5】Guo et al. Tumour Biol. 2014; 35: 4017

【非特許文献6】Cao et al. Oncogene 2017; 36: 133

【非特許文献7】Zhong et al. Nat Immunol. 2012; 13: 1110-7

【発明の概要】

【0009】

本開示は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、及び(III)の化合物、または、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体を含む。さらに、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、及び(III)の部分式、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、及び(III)の化合物を含む組成物、ならびに化合物の製造方法が、本明細書で提供される。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、及び(III)の化合物、ならびに、その部分式及び実施形態は、ユビキチン特異的ペプチダーゼ 28 (USP 28) の阻害に有用である。特定の実施形態では、化合物は、がん、自己免疫疾患、炎症、及び感染症を含む、USP 28の阻害が治療効果をもたらす疾患または状態の処置に使用することができる。

【0010】

一態様では、式 (I) もしくは (II) の化合物、または、その薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が提供される：

10

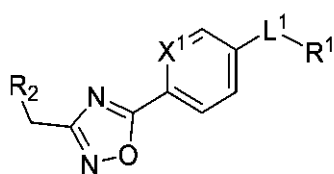
20

30

40

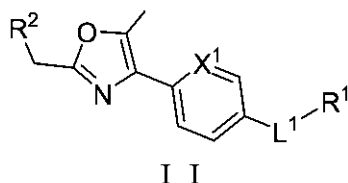
50

【化 1】



I

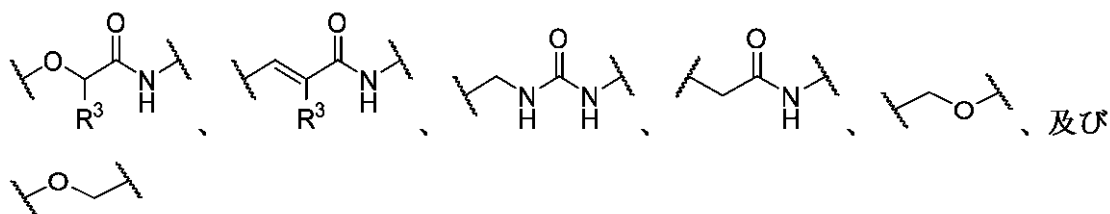
10



II

(式中、
L¹は、
【化 2】

20



から選択され、

R¹は、1、2、3、または4つのR⁴ᵃ基で置換されたアリール；1、2、3、または4つのR⁴ᵃ基で置換されたシクロアルキル；1、2、3、または4つのR⁴ᵃ基で置換されたヘテロアリール、及び1、2、3、または4つのR⁴ᵃ基で置換された複素環から選択され、ヘテロアリール及び複素環は、少なくとも1つの窒素、酸素、または硫黄を含有し、複素環の窒素は、R⁴ᵇで置換されており、

30

R²は、任意に1、2、3、または4つのR⁵基で置換されたアリール；任意に1、2、3、または4つのR⁵基で置換されたヘテロアリール；任意に1、2、3、または4つのR⁵基で置換されたシクロアルキル；及び任意に1、2、3、または4つのR⁵基で置換された複素環から選択され、

R³は、水素またはC₁-6アルキルであり、

各R⁴ᵃは、独立して、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコキシ、ヒドロキシC₁-6アルキル、アミノC₁-6アルキル、C₁-6アルキルアミノアルキル、C₁-6ジアルキルアミノアルキル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、-NR⁶R⁷、-CH₂NR⁶R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-CH₂C(O)NR⁶R⁷、-(CH₂)ₐ-O-(CH₂)ᵇR⁸、及び-C(O)R⁹から選択され、

40

各R⁴ᵇは、独立して、水素、C₁-6アルキル、C₃-6シクロアルキル、C₁-6ハロアルキル、シアノ、-CH₂NR⁶R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-CH₂C(O)NR⁶R⁷、-(CH₂)ₐ-O-(CH₂)ᵇR⁸、及び-C(O)R⁹から選択され、

各R⁵は、存在する場合、独立して、C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-6シクロアルキル、C₁-6ハロアルキル、C₁-6アルコキシ、ヒドロキシC₁-6アルキル、アミノC₁-6アルキル、C₁-6アルキルアミノアルキル、C

50

$1-6$ ジアルキルアミノアルキル、アミノ、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ハロゲン、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-CH_2C(O)NR^6R^7$ 、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ 、及び $-C(O)R^9$ から選択され、

R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、アリール C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、複素環、及びヘテロシクロ C_{1-6} アルキルから選択され、水素を除く、 R^6 及び R^7 は、独立して、任意に1または2つの R^{10} 基で置換され得るか、

または、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に1または2つの R^{10} 基で置換された複素環または二複素環を形成し、

R^8 は、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲン、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-NR^6R^7$ 、または $-C(O)R^9$ であり、

R^9 は、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、アリール、アリールオキシ、アリール C_{1-6} アルキル、アリールオキシ C_{1-6} アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_{1-6} アルキル、複素環、ヘテロシクロ C_{1-6} アルキル、または $-NR^{11}R^{12}$ であり、

R^{10} は、独立して、 $-C(O)R^9$ 、 $-COOH$ 、アミノ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{12}$ 、アリール、ヘテロアリール、アリール C_{1-6} アルキル、及びヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択されるか、

または、2つの R^{10} 基は、同じ炭素上にある場合、一緒になって、オキソ基を形成し得、

R^{11} 及び R^{12} は、独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択され、

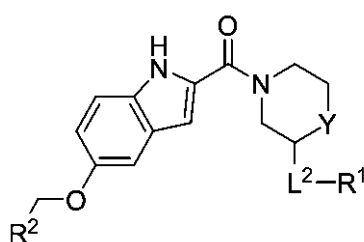
X^1 は、 CH または N であり、

a 及び b は、独立して1、2、3、及び4から選択される整数である)。

【0011】

一態様では、式(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が提供される：

【化3】

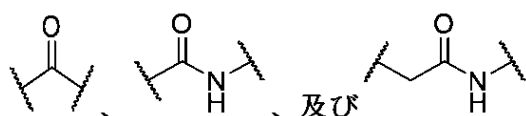


(III)

(式中、

L^2 は、

【化4】



から選択され、

Y は、 NR^{15} 、 $CR^{16}R^{17}$ 、または酸素であり、

R^{15} は、水素、 $-C(O)R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、または C_{3-6} シクロアルキルであり、

10

20

30

40

50

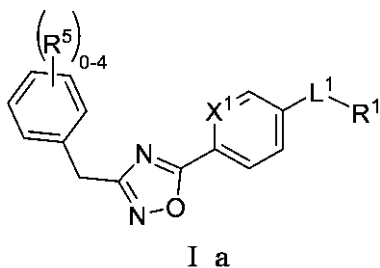
R^{16} 及び R^{17} は、独立して、水素、 $-C(O)R^9$ 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、

R^1 及び R^2 は、本明細書で定義される通りである）。

【0012】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I a) の化合物：

【化5】



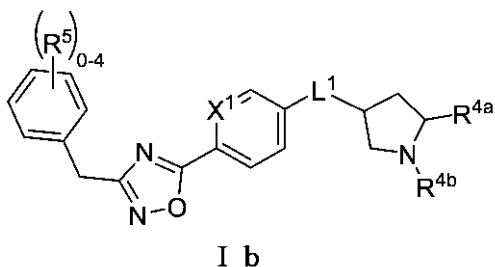
10

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である
(式中、 R^1 、 R^5 、 X^1 、及び L^1 は、本明細書で定義される通りである)。

【0013】

一実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I b) の化合物：

【化6】



30

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である
(式中、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 、 X^1 、及び L^1 は、本明細書で定義される通りである)。

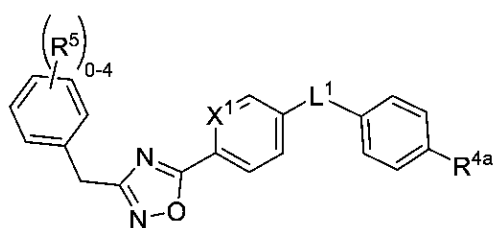
【0014】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I c) または式 (I d) の化合物：

40

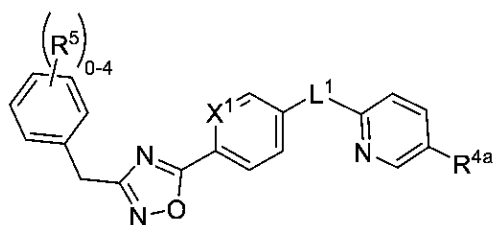
50

【化 7】



I c

10



I d

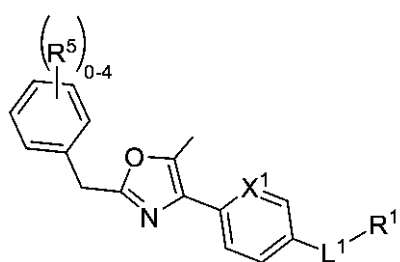
20

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である（式中、 R^{4a} 、 R^5 、 X^1 、及び L^1 は、本明細書で定義される通りである）。

【0015】

一実施形態では、式（II）の化合物は、式（II a）の化合物：

【化 8】



II a

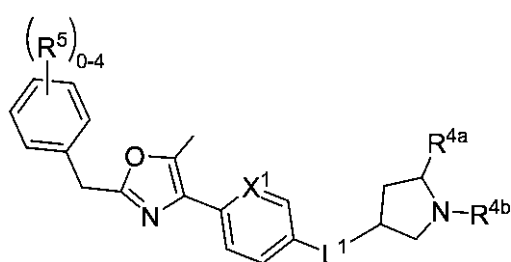
30

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である（式中、 R^1 、 R^5 、 X^1 、及び L^1 は、本明細書で定義される通りである）。

【0016】

一実施形態では、式（II）の化合物は、式（II b）の化合物：

【化 9】



II b

40

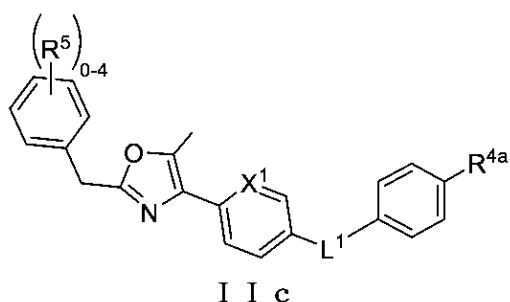
50

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である
(式中、 R^{4a} 、 R^5 、 X^1 、及び L^1 は、本明細書で定義される通りである)。

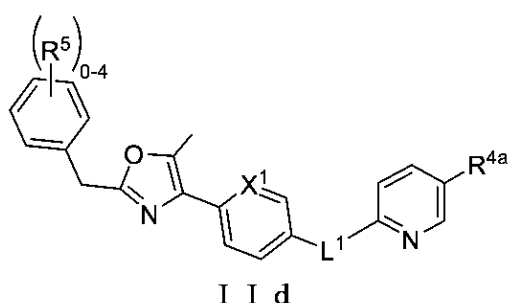
【0017】

特定の実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (IIc) または (IId) の化合物
:

【化10】



10



20

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体である
(式中、 R^{4a} 、 R^5 、 X^1 、及び L^1 は、本明細書で定義される通りである)。

【0018】

特定の態様では、化合物は、USP 28の阻害が治療上有益である疾患の処置及び予防
の方法、USP 28の阻害が治療上有益である疾患及び状態の検出の方法、USP 28の
阻害が治療上有益である疾患及び状態の診断の方法に有用である。

30

【0019】

別の態様では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、または(III)の化合物を含む組成物
が提供される。いくつかの実施形態では、本組成物は、医薬組成物である。任意の好適な
医薬組成物が使用され得る。さらなる態様では、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)
)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、もしくは
(III)の化合物、またはその実施形態、あるいはその医薬組成物を含むキットが本明
細書で提供される。

40

【0020】

別の態様では、本明細書では、本明細書に記載の化合物または組成物を用いる方法が提
供される。いくつかの実施形態では、方法は、処置用である。いくつかの実施形態では、
方法は、診断方法である。いくつかの実施形態では、方法は、分析方法である。いくつか
の実施形態では、本明細書に記載の化合物または組成物は、USP 28の阻害が治療上有
益である疾患または状態を処置するために使用される。いくつかの態様では、疾患は、限
定されないが、非小細胞肺癌、乳癌、腸癌、及び膀胱癌を含むがんである。いくつかの態
様では、疾患は、炎症性疾患、自己免疫疾患、及び感染症から選択される。

【0021】

本明細書では、USP 28の阻害が治療上有益である疾患または状態の処置のための、

50

本明細書に記載の化合物及びその組成物の使用も提供される。本明細書では、限定されないが、非小細胞肺癌、乳癌、腸癌、及び膀胱癌を含むがんの処置のための、本明細書に記載の化合物及びその組成物の使用も提供される。

【0022】

例示的な実施形態の記載

本明細書では、USP 28の阻害が治療上有益である疾患または症状の処置に有用なUSP 28阻害剤が記載される。

【0023】

定義

別途定義のない限り、本明細書で使用される、全ての技術用語、表記法、及び他の科学的専門用語は、それらが本開示が関連する当業者らに一般的に理解される意味を有するものとする。いくつかの場合では、一般に理解されている意味を持つ用語が、明確化及び／またはすぐに参照できるように、本明細書で定義されている。本明細書に記載または言及される手法及び手順は一般によく理解されており、当業者により、従来の方法論を使用して一般に使用される。必要に応じて、市販のキット及び試薬の使用を伴う手順は、一般に、別途記載のない限り、製造業者が定めたプロトコル及び条件に従って実行される。

10

【0024】

本明細書で使用される場合、別途文脈に明示のない限り、「a」、「an」、及び「the」という単数形は、複数の指示対象を含む。

20

【0025】

「約」という用語は、示された値、及びその値の上下の範囲を示し、且つ包含する。特定の実施形態では、「約」という用語は、指定された値 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、または $\pm 1\%$ を示す。特定の実施形態では、「約」という用語は、指定された値 $\pm$ その値の1標準偏差を示す。特定の実施形態では、例えば、対数スケール（例えば、pH）において、「約」という用語は、指定された値 ± 0.3 、 ± 0.2 、または ± 0.1 を示す。

【0026】

本明細書で提供される化合物に言及する場合、以下の用語は、別途指示のない限り、以下の意味を有する。別途定義のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者により一般的に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書の用語に複数の定義が存在する場合、別段の記載のない限り、本項の定義を優先する。

30

【0027】

「アルコキシ」及び「アルコキシル」は、 $-OR$ 基を指し、 R はアルキルまたはシクロアルキルである。アルコキシ基としては、特定の実施形態では、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシ、 n -ヘキソキシ、1,2-ジメチルブトキシなどが挙げられる。

【0028】

本明細書で使用する「アルキル」という用語は、別途明示のない限り、飽和直鎖または分岐炭化水素を指す。特定の実施形態では、アルキル基は、一級、二級、または三級の炭化水素である。特定の実施形態では、アルキル基は、1~10個の炭素原子を含む（すなわち、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル）。特定の実施形態では、アルキルは、低級アルキル、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルなどである。特定の実施形態では、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 sec ブチル、 t -ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、3-メチルペンチル、2,2-ジメチルブチル、及び2,3-ジメチルブチルからなる群から選択される。特定の実施形態では、「置換アルキル」は、独立して、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、プロモ（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、及びアルコキシから選択される1,2、または3つの基で置換されたアルキルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、非置換である。

40

【0029】

本明細書で使用する「アルキレン」という用語は、別途明示のない限り、本明細書で

50

定義する二価のアルキル基を指す。「置換アルキレン」は、アルキルについて本明細書に記載されるように置換されたアルキレン基を指す。いくつかの実施形態では、アルキレンは、非置換である。

【0030】

特定の実施形態では、「アルケニル」は、直鎖状または分枝鎖状であり得る、最大約11個の炭素原子、または2～6個の炭素原子を有し（例えば、「低級アルケニル」）、且つ少なくとも1つ、または1～2つのオレフィン性不飽和部位を有する、オレフィン性不飽和炭化水素基を指す。「置換アルケニル」は、アルキルについて本明細書に記載されるように置換されたアルケニル基を指す。

【0031】

「アルケニレン」は、本明細書で定義される二価のアルケニルを指す。低級アルケニレンは、例えば、 $C_2 - C_6$ アルケニレンである。

【0032】

「アルキニル」は、特定の実施形態では、直鎖状または分枝鎖状であり得る、最大約11個の炭素原子、または2～6個の炭素原子を有し（例えば、「低級アルキニル」）、且つ少なくとも1つ、または1～2つのアセチレン性不飽和部位を有する、アセチレン性不飽和炭化水素基を指す。アルキニル基の非限定例としては、アセチレン（ $-C \equiv CH$ ）、プロパルギル（ $-CH_2C \equiv CH$ ）などが挙げられる。「置換アルキニル」は、アルキルについて本明細書に記載されるように置換されたアルキニル基を指す。

【0033】

「アルキニレン」は、本明細書で定義される二価のアルキニルを指す。低級アルケニレンは、例えば、 $C_2 - C_6$ アルキニレンである。

【0034】

「アミノ」は、 $-NH_2$ を指す。

【0035】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、別途明示のない限り、基 $-NHR$ を指し、 R は、例えば、本明細書で定義する C_{1-10} アルキルである。特定の実施形態では、アルキルアミノは、 C_{1-6} アルキルアミノである。

【0036】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、別途明示のない限り、基 $-NR^2R^3$ を指し、各 R^2 は、独立して、本明細書で定義する C_{1-10} アルキルである。特定の実施形態では、ジアルキルアミノは、 C_{1-6} アルキルアミノである。

【0037】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換された本明細書に記載のアルキル基を指す。

【0038】

本明細書で使用される「アルキルアミノアルキル」という用語は、本明細書に記載のアルキルアミノ基で置換された本明細書に記載のアルキル基を指す。

【0039】

本明細書で使用される「ジアルキルアミノアルキル」という用語は、本明細書に記載のジアルキルアミノ基で置換された本明細書に記載のアルキル基を指す。

【0040】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、別途明示のない限り、フェニル、ビフェニル、またはナフチルを指す。用語は、置換部分と非置換部分の両方を含む。アリール基は、限定されないが、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、硫酸塩、ホスホン酸、リン酸塩、及びホスホン酸塩からなる群から選択される1つ以上の部分（例えば、いくつかの実施形態では、1、2、または3つの部分）を含む任意の記載された部分で置換されてもよく、当業者には理解されるように、各部分は独立して

10

20

30

40

50

必要に応じて保護されていないかまたは保護されており（例えば、Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991）；また、アリールアミノ及びアリールオキシ置換基中のアリールはさらに置換されていない。

【0041】

本明細書で使用される「アリールアルキル」という用語は、本明細書に記載の「アリール」基で置換された本明細書に記載の「アルキル」基を指す。

【0042】

本明細書で使用される「アリールアミノ」という用語は、別途明示のない限り、 $-NR'$ 基を指し、 R' は、水素または C_6 アルキルであり； R'' は、本明細書で定義されるアリールである。

【0043】

本明細書で使用される「アリールオキシ」という用語は、別途明示のない限り、 $-OR$ を指し、 R は、本明細書で定義されるアリールである。

【0044】

本明細書で使用される「アリールオキシアルキル」という用語は、別途明示のない限り、 $-OR$ 基で置換された本明細書に記載のアルキル基を指し、 R は、本明細書で定義されるアリールである。

【0045】

「カルボキシル」または「カルボキシ」は、 $-C(O)OH$ または $-COOH$ を指す。

【0046】

本明細書に使用される「シクロアルキル」という用語は、別途明示のない限り、飽和環状炭化水素を指す。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、飽和、及び／または架橋、及び／または非架橋、及び／または縮合二環式基であり得る。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、3～10個の炭素原子を含む（すなわち、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、3～15個の炭素（ C_{3-15} ）、3～10個の炭素（ C_{3-10} ）、3～7個の炭素（ C_{3-7} ）、または3～6個の炭素（ $C_3 \sim C_6$ ）を有する（すなわち、「低級シクロアルキル」）。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、デカリニル、またはアダマンチルである。

【0047】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、 $-C(O)OR$ 、または $-COOR$ を指し、 R は、本明細書で定義されるアルキルである。

【0048】

「ハロアルキル」という用語は、独立して選択される1つ以上のハロゲン原子（例えば、いくつかの実施形態では、1、2、3、4、または5つ）で置換された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。

【0049】

本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、クロロ、ブロモ、ヨード、またはフルオロを指す。

【0050】

「ヘテロアルキル」という用語は、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子で置換されている、本明細書で定義されるアルキルを指す。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルケニル」は、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子により置換されている、本明細書で定義されるアルケニルを指す。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキニル」は、1つ以上の炭素原子がヘテロ原子で置換されている、本明細書で定義されるアルキニルを指す。好適なヘテロ原子としては、窒素（N）、酸素（O）、及び硫黄（S）原子が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、及びヘテロアルキニルは、任

10

20

30

40

50

意に置換されている。ヘテロアルキル部分の例としては、アミノアルキル、スルホニルアルキル、及びスルフィニルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアルキル部分の例としては、メチルアミノ、メチルスルホニル、及びメチルスルフィニルも挙げられるが、これらに限定されない。「置換ヘテロアルキル」は、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、及びアルコキシから独立して選択される1、2または3つの基で置換されたヘテロアルキルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、1、2、3、または4つのヘテロ原子を含んでもよい。当業者であれば、4員ヘテロアルキルは一般に1または2個のヘテロ原子を含んでもよく、5または6員ヘテロアルキルは一般に1、2または3個のヘテロ原子を含んでもよく、7～10員のヘテロアルキルは、一般に、1、2、3、または4個のヘテロ原子を含んでもよいことを認識するであろう。

10

【0051】

「複素環式」または「複素環」という用語は、一価、単環式、または多環式の非芳香族環系を指し、環原子の1つ以上が、独立して酸素（O）、硫黄（S）、及び窒素（N）から選択されるヘテロ原子であり（例えば、窒素または硫黄原子は、任意に酸化され得、窒素原子は、任意に四級化され得る）、非芳香族環の残りの環原子は、炭素原子である。特定の実施形態では、複素環は、一価、単環式、または多環式の完全飽和環系である。特定の実施形態では、複素環式基は、3～20、3～15、3～10、3～8、4～7、4～11、または5～6個の環原子を有する。複素環は、任意のヘテロ原子または炭素原子でコア構造に結合していることがあり、これは、安定した化合物の生成をもたらす。特定の実施形態では、複素環は、単環式、二環式（二複素環式）、三環式（三複素環式）、または四環式（四複素環式）の環系であり、これは、縮合または架橋環系を含み得、窒素または硫黄原子は、任意に酸化され得、及び／または窒素原子は、任意に四級化され得る。いくつかの実施形態では、複素環式ラジカルとしては、2，5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタニル、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、デカヒドロイソキノリニル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジオキサニル、1，4-ジチアニル、フラノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、インドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、オキサゾリジノニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、チアモルホリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロキノリニル、及び1，3，5-トリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、複素環は、また、本明細書に記載されるように任意に置換され得る。特定の実施形態では、複素環は、独立して、ハロゲン（例えば、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、またはヨード（I））、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、及びアルコキシから選択される1つ、2つ、または3つの基で置換される。いくつかの実施形態では、複素環基は、1、2、3、または4個のヘテロ原子を含んでもよい。4員環複素環基が、一般に、1または2個のヘテロ原子を含んでもよく、5または6員環複素環基は、一般に、1、2、または3個のヘテロ原子を含んでもよく、7～10員環複素環基は、一般に、1、2、3、または4個のヘテロ原子を含んでもよいことを、当業者らは認識するであろう。

20

30

40

【0052】

「二複素環」は、環が少なくとも1つの原子を共有する、2つの環を形成する複素環式環系を指す。二複素環基は、縮合、架橋、またはスピロ環式であり得る。

【0053】

「ヘテロシクロアルキル」は、本明細書で使用される1または2つのヘテロ環式基で置

50

換された、本明細書で使用されるアルキル基を指す。

【0054】

「ヘテロアリアル」という用語は、一価の単環式芳香族基、及び／または多環式芳香族基を指し、少なくとも1つの芳香環は、環内に酸素、硫黄、及び窒素から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む。ヘテロアリアル基の各環は、各環のヘテロ原子の総数が4以下であり、各環が少なくとも1つの炭素原子を含む条件下で、1または2つの酸素原子、1または2つの硫黄原子、及び／または1～4個の窒素原子を含有し得る。特定の実施形態では、ヘテロアリアルは、5～20、5～15、または5～10個の環原子を有する。ヘテロアリアルは、窒素原子または炭素原子を介して分子の残りの部分に結合していてもよい。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロアリアル基としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラジニル、ピラゾール、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、トリアゾール、チアジアゾール、チアゾール、チエニル、テトラゾール、及びトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。二環式ヘテロアリアル基の例としては、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾピラニル、ベンゾチアジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾール、ベンゾオキサゾール、フロピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾール、インドリジニル、インドリル、インダゾール、イソベンゾフラン、イソベンゾチエニル、イソインドリル、イソキノリニル、ナフチリジニル、オキサゾロピリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピリドピリジニル、ピロロピリジニル、キノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チアジアゾロピリミジニル、及びチエノピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。三環式ヘテロアリアル基の例としては、アクリジニル、ベンズインドリル、カルバゾール、ジベンゾフラン、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナントリジニル、フェナルサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、及びキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、ヘテロアリアルは、また、本明細書に記載のように任意に置換されていてもよい。「置換ヘテロアリアル」は、アリアルについて定義したように置換されたヘテロアリアルである。

10

20

【0055】

本明細書で使用される「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、本明細書に記載の「ヘテロアリアル」基で置換された本明細書に記載の「アルキル」基を指す。

30

【0056】

「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ を指す。

【0057】

本明細書で使用される「ヒドロキシアリル」という用語は、ヒドロキシル基で置換された本明細書に記載のアルキル基を指す。

【0058】

「シアノ」という用語は、

【化11】



40

である。

【0059】

「ニトロ」という用語は、 $-NO_2$ を指す。

【0060】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、ケト基 ($C=O$) を指す。非芳香族炭素の置換基であるオキソ基は、 $-CH_2-$ から $-C=O$ への変換をもたらす。芳香族炭素の置換基であるオキソ基は、 $-CH-$ から $-C=O$ への変換をもたらす。置換基がオキソの場合、原子の2つの水素が置換される。オキソ基が芳香族部分を置換する場合、対応す

50

る部分不飽和環が、芳香族環を置換する。例えば、オキソ基で置換されたピリジル基は、ピリジンである。いくつかの実施形態では、そのような基（例えば、ピリジン）が、互変異性形態（例えば、ヒドロキシピリジン）で存在し得ることを、当業者は理解するであろう。

【0061】

本明細書で使用される「保護基」という用語は、別途明示のない限り、酸素、窒素、またはリン原子のさらなる反応を防止するため、または他の目的で酸素、窒素、またはリン原子に付加される基を指す。多種多様な酸素及び窒素保護基が、有機合成の当業者に公知である。（例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Fourth Edition, 2006を参照のこと）。

10

【0062】

「薬学的に許容される塩」は、本明細書において提供される化合物の任意の塩であって、その生物学的特性を保持し、毒性でもなく、または薬学的使用のために別様に望ましくないこともない塩を指す。そのような塩は、当該分野で周知の様々な有機及び無機対イオンから誘導され得る。そのような塩としては、（１）有機酸もしくは無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、スルファミン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンチルプロピオン酸、グリコール酸、グルタル酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、ソルビン酸、アスコルビン酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、ピクリン酸、ケイ皮酸、マンデル酸、フタル酸、ラウリン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、４－メチルピシクロ〔２．２．２〕－オクタ－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、tert-ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、キナ酸、ムコン酸などと形成される酸付加塩；あるいは、（２）親化合物中に存在する酸性プロトンが、（a）金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオン、またはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化亜鉛、及び水酸化バリウム、アンモニアで置き換えられているか、または（b）有機塩基、例えば、脂肪族、脂環式、または芳香族の有機アミン、例えば、限定するものではないが、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、N-メチルグルカミンピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）－アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウムなどと配位する場合に形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【0063】

薬学的に許容される塩としては、さらに、例としてであり、限定するものでないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、及びテトラアルキルアンモニウム塩など、また化合物が塩基性官能基を含有する場合は、無毒性の有機酸もしくは無機酸の塩、例えば、ハロゲン化水素酸塩、例えば、塩酸塩、及び臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、プロピオン酸塩、ヘキサ酸塩、シクロペンチルプロピオン酸塩、グリコール酸塩、グルタル酸塩、ビルビン酸塩、乳酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、ソルビン酸塩、アスコルビン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香

50

酸塩、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸塩、ピクリン酸塩、ケイ皮酸塩、マンデル酸塩、フタル酸塩、ラウリン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、エタンスルホン酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、4-クロロベンゼンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクター-2-エン-1-カルボン酸塩、グルコヘプトン酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、トリメチル酢酸塩、tert-ブチル酢酸塩、ラウリル硫酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸塩、ムコン酸塩などが挙げられる。

10

【0064】

組成物に関して「実質的に含まない」または「実質的に不存在で」という用語は、少なくとも重量85%、または90重量%、特定の実施形態では、95重量%、98重量%、99重量%、または100重量%；あるいは、特定の実施形態では、化合物の指定されたエナンチオマーまたはジアステレオマーの95%、98%、99%、または100%を含む組成物を指す。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法及び化合物において、化合物は2つのエナンチオマーのうちの1つを実質的に含まない。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法及び化合物において、化合物は2つのジアステレオマーのうちの1つを実質的に含まない。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法及び化合物において、化合物はエナンチオマーを実質的に含まない(すなわち、ラセミ体、または化合物の50:50混合物)。

20

【0065】

同様に、組成物に関する「単離された」という用語は、少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、または99重量%~100重量%の化合物を含み、残りが他の化学種、エナンチオマーまたはジアステレオマーを含む組成物を指す。

【0066】

「溶媒和物」は、本明細書において提供される化合物またはその塩であって、非共有結合分子間力により結合した溶媒を化学量論的または非化学量論的な量でさらに含む化合物を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は、水和物である。

【0067】

「同位体組成」は、所与の原子について存在する各同位体の量を指し、「天然の同位体組成」は、所与の原子について天然に存在する同位体組成または存在量を指す。天然の同位体組成を含む原子は、本明細書では「非濃縮」原子とも呼ばれ得る。特に指定のない限り、本明細書に記載の化合物の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。例えば、別段の記載がない限り、位置が特に水素(H)として指定される場合、その位置は、その天然同位体組成で水素を有するものと理解される。

30

【0068】

「同位体濃縮」は、分子内の所定の原子における、その原子の自然同位体存在量の代わりに、ある量の特定の同位体に取り込まれる割合を指す。例えば、所定の位置での重水素(D)濃縮が1%であるということは、所定のサンプル内の分子の1%が特定の位置に重水素を含んでいることを意味する。天然に存在する重水素の分布は約0.0156%であるので、濃縮されていない出発物質を使用して合成された化合物の任意の位置での重水素濃縮度は約0.0156%である。本明細書で提供される化合物の同位体濃縮は、質量分析法及び核磁気共鳴分光法を含む、当業者に公知の従来の分析方法を使用して決定され得る。

40

【0069】

「同位体濃縮された」は、その原子の天然同位体組成物以外の同位体組成物を有する原子を指す。「同位体濃縮された」は、その原子の天然同位体組成物以外の同位体組成物を有する少なくとも1つの原子を含む化合物も指し得る。

【0070】

50

本明細書において、「アルキル」、「アルキレン」、「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「シクロアルキル」、「アリール」、「アリーレン」、「アルコキシ」、「アミノ」、「カルボキシル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、水素（H）原子が存在する1つ以上の位置に重水素（D）を任意に含み、原子（複数可）の重水素組成は、天然同位体組成以外である。

【0071】

また、本明細書で使用される「アルキル」、「アルキレン」、「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「シクロアルキル」、「アリール」、「アリーレン」、「アルコキシ」、「アミノ」、「カルボキシル」、「ヘテロシクロアルキル」、「ヘテロアリール」、「カルボキシル」、及び「アミノ酸」基は、天然同位体組成以外の量の炭素13（¹³C）を任意に含む。

10

【0072】

本明細書で使用される場合、「EC₅₀」という用語は、特定の試験化合物で誘導、誘発、または増強される特定の反応の最大発現の50%で用量依存的反応を誘発する、特定の試験化合物の用量、濃度、または量を指す。

【0073】

本明細書で使用される場合、別途明示のない限り、「IC₅₀」という用語は、そのような反応を測定するアッセイにおいて最大反応の50%阻害を達成する特定の試験化合物の量、濃度、または投薬量を指す。

【0074】

20

本明細書で使用される場合、「対象」、「患者」及び「宿主」という用語は、互換的に使用される。「対象（単数及び複数）」という用語は、動物、例えば、非霊長類（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ラット、及びマウス）及び霊長類（例えば、カニクイザル等のサル、チンパンジー、及びヒト）を含む哺乳類、ならびに特定の実施形態では、ヒトを指す。特定の実施形態では、対象は家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタなど）、またはペット（例えば、イヌまたはネコ）である。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

【0075】

本明細書で使用される場合、「治療薬（複数可）」という用語は、障害、またはその1つ以上の症状の処置または予防に使用することができる任意の薬剤（複数可）を指す。特定の実施形態では、「治療薬」という用語は、本明細書で提供される化合物を含む。特定の実施形態では、治療薬は、障害またはその1つ以上の症状の処置または予防に有用であることが既知であるか、または使用されているか、または現在使用中である薬剤である。

30

【0076】

「治療的有効量」は、状態を処置するために対象に投与されるときに、その状態のためのそのような処置の効果に十分である、化合物または組成物の量を意味する。「治療的有効量」は、とりわけ、化合物、疾患または障害及びその重症度ならびに処置されるべき対象の年齢、体重などに依存して変動し得る。

【0077】

任意の疾患または障害の「処置すること」または「処置」は、特定の実施形態では、対象に存在する疾患または障害を改善することを指す。別の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、対象が見分けにくいことのある、少なくとも1つの身体パラメータの改善することを含む。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、物理的に（例えば、識別可能な症状の安定化）、または生理的に（例えば、生理的パラメータの安定化）のいずれか、またはその両方で、疾患、または障害を調節することを含む。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、疾患もしくは障害の発症を遅延もしくは予防すること、または疾患もしくは障害の再発を遅延もしくは予防することを含む。さらに別の実施形態では、「処置すること」または「処置」は、疾患もしくは障害のいずれかの軽減もしくは排除、または疾患もしくは障害の進行、あるいは疾患もしくは障害の1つ以上の症状の遅延、あるいは疾患もしくは障害の重症度、または疾

40

50

患もしくは障害の1つ以上の症状の重症度を軽減することを含む。

【0078】

本明細書で使用される場合、「予防薬（複数可）」という用語は、障害またはその1つ以上の症状の予防に使用できる任意の薬剤（複数可）を指す。特定の実施形態では、「予防薬」という用語は、本明細書で提供される化合物を含む。特定の他の実施形態では、「予防薬」という用語は、本明細書で提供される化合物を指すものではない。例えば、予防薬は、障害の発現、発症、進行、及び／または重篤度を予防または妨害するために有用であることが知られているか、または障害の発現、発症、進行、及び／または重症度を阻止するために使用されてきたか、または現在使用されている薬剤である。

【0079】

本明細書で使用される場合、「予防的有効量」という表現は、障害に関連する1つ以上の症状の発症、再発、または発症の予防または軽減をもたらすか、あるいは別の治療（例えば、別の予防薬）の予防効果（複数可）を強化または改善するために十分な治療（例えば、予防薬）の量を指す。

【0080】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、及び(III)の化合物

本明細書では、USP 28の阻害が治療上有益である疾患に有用なUSP 28阻害薬が提供される。化合物は、本明細書に記載されるように調製され、治療または診断に使用することができる。特定の実施形態では、治療は、限定されないが、非小細胞肺癌、乳癌、腸癌、及び膀胱癌を含むがんの処置である。特定の実施形態では、治療は、限定されないが、腸の炎症性疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び関節リウマチを含む自己免疫疾患の処置である。特定の実施形態では、治療は、炎症の処置である。特定の実施形態では、治療は、限定されないが、ウイルス感染及び細菌感染を含む感染症の処置である。特定の実施形態では、治療は、神経変性疾患の処置である。

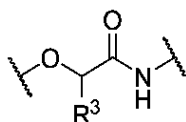
【0081】

本明細書に記載の実施形態は、列挙された化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、ジアステレオマー、互変異性体、及び／または混合物を含む。

【0082】

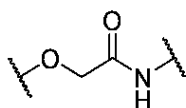
特定の実施形態では、 L^1 は、

【化12】



である。特定の実施形態では、 L^1 は、

【化13】



である。特定の実施形態では、 L^1 は、

10

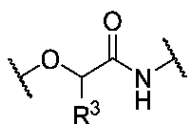
20

30

40

50

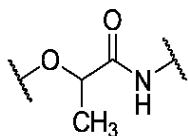
【化 1 4】



であり、 R^3 は、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 L^1 は、

【化 1 5】

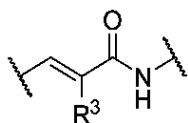
10



である。特定の実施形態では、 L^1 は、

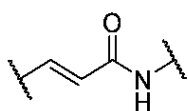
【化 1 6】

20



である。特定の実施形態では、 L^1 は、

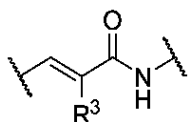
【化 1 7】



30

である。特定の実施形態では、 L^1 は、

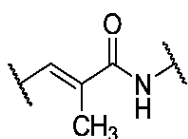
【化 1 8】



であり、 R^3 は、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 L^1 は、

【化 1 9】

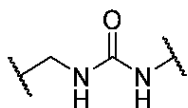
40



である。特定の実施形態では、 L^1 は、

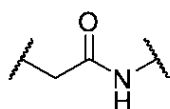
50

【化 2 0】



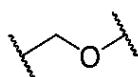
である。特定の実施形態では、 L^1 は、

【化 2 1】



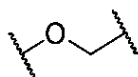
である。特定の実施形態では、 L^1 は、

【化 2 2】



である。特定の実施形態では、 L^1 は、

【化 2 3】



である。

【0083】

特定の実施形態では、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、2つの R^{4a} 基で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(Me)_2$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、メチルで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2NR^6R^7$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2N(Me)_2$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたアリールであり、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、ヘテロシクロ C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたアリールであり、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換された複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたアリールであり、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換された二複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-N(Me)_2$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NH_2$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NHMe$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ で置換されたアリールであり、 R^8 は、ヒドロキシである。特定の実施形態

では、 R^1 は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ で置換されたアリールであり、 a は、1であり、 b は、2である。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ で置換されたアリールであり、 a は、1であり、 b は、2であり、 R^8 は、ヒドロキシである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ 及び第2の R^{4a} で置換されたアリールである。一実施形態では、 R^{4a} 基は、 $-C(O)NR^6R^7$ である。

【0084】

特定の実施形態では、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、2つの R^{4a} 基で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(Me)_2$ で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルで置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、メチルで置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2NR^6R^7$ で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2N(Me)_2$ で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-N(Me)_2$ で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NH_2$ で置換されたシクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NHMe$ で置換されたシクロアルキルである。

【0085】

特定の実施形態では、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)N(Me)_2$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、メチルで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2NR^6R^7$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-CH_2N(Me)_2$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたヘテロアリールであり、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、ヘテロシクロ C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたヘテロアリールであり、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換された複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-C(O)NR^6R^7$ で置換されたヘテロアリールであり、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換された二複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NR^6R^7$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-N(Me)_2$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NH_2$ で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $-NHMe$ で置換されたヘテロアリールである。

【0086】

特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの窒素を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、2つの窒素原子を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、3つの窒素原子を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘ

テロアリールまたは複素環は、1つの窒素及び1つの酸素を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの窒素及び1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、2つの窒素原子及び1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、2つの窒素原子及び1つの酸素原子を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの酸素及び1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^1 は、1つまたは2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は1つの酸素を含有する。

10

【0087】

特定の実施形態では、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、水素である。特定の実施形態では、 R^1 は、2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、水素である。特定の実施形態では、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、シアノである。特定の実施形態では、 R^1 は、2つの R^{4a} 基で置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、シアノである。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} ハロアルキルで置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、水素である。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} ハロアルキルで置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、シアノである。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルで置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、水素である。特定の実施形態では、 R^1 は、 C_{1-6} アルキルで置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、シアノである。特定の実施形態では、 R^1 は、メチルで置換されたヘテロシクロアルキルであり、 R^{4b} は、シアノである。

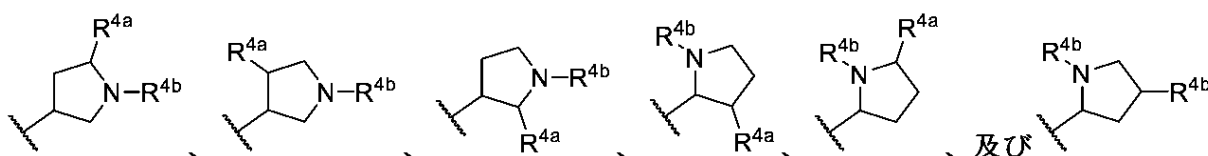
20

【0088】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化24】

30



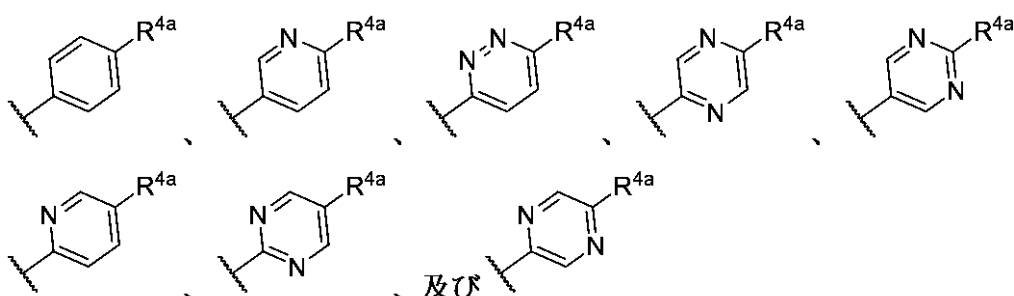
から選択される。

【0089】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化25】

40



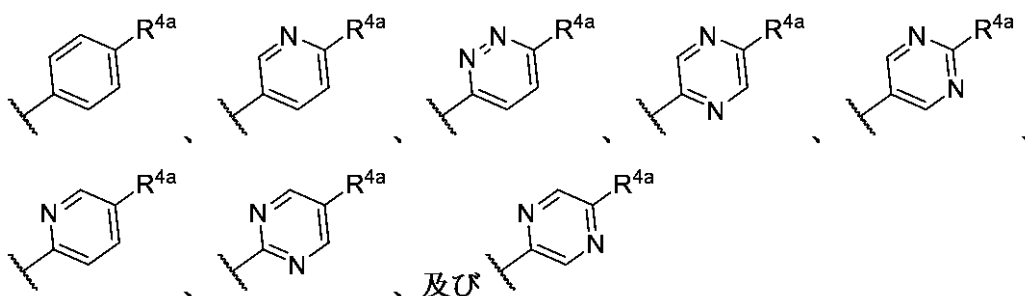
50

から選択される。

【0090】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化26】



10

から選択され、

R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 C_{1-6} アルキル、及び $-CH_2NR^6R^7$ から選択され、

R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、及びヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択されるか、

または、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換された複素環または二複素環を形成し、

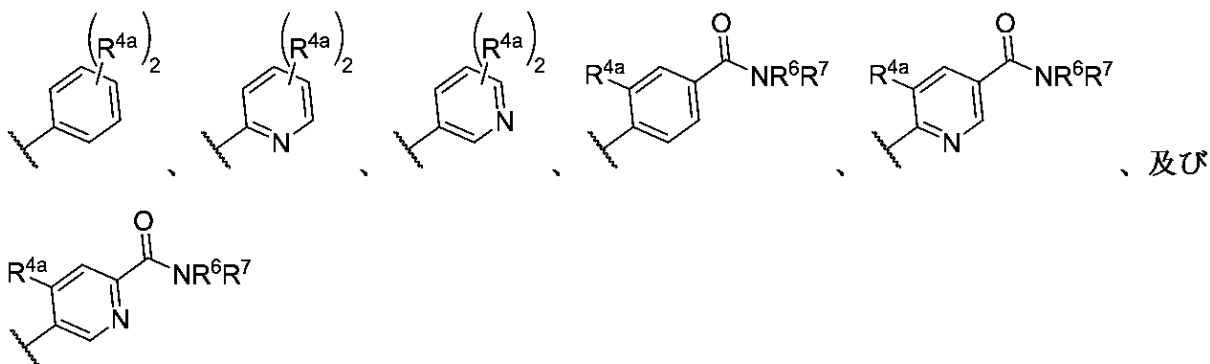
20

R^{10} は、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、及びヘテロアリール C_{1-6} アルキルから選択される。

【0091】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化27】



30

から選択される。

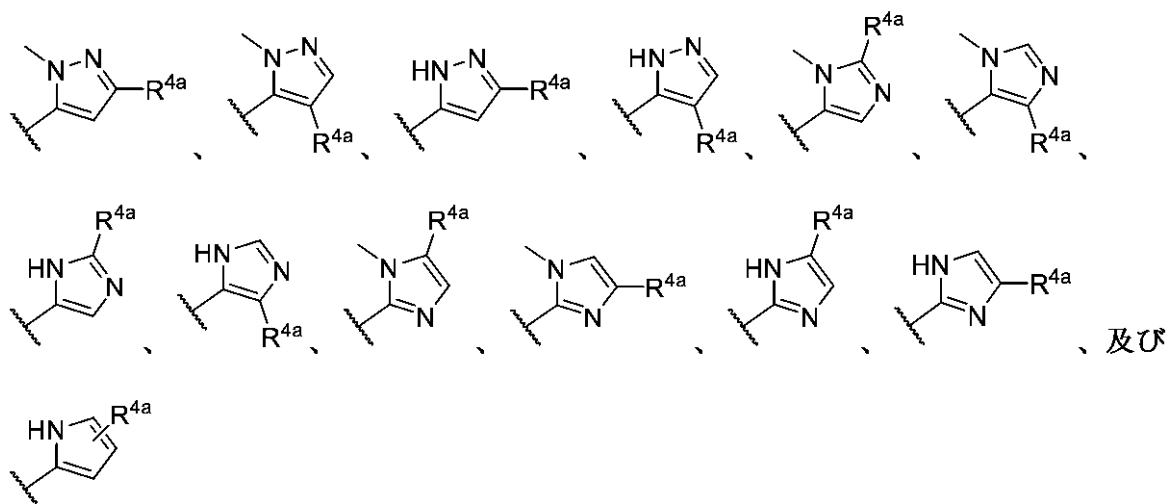
【0092】

特定の実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 2 8】



10

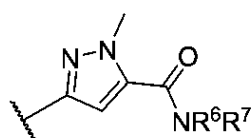
から選択される。

【0093】

特定の実施形態では、 R^1 は、

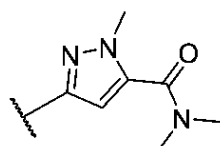
20

【化 2 9】

である。特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 3 0】

30



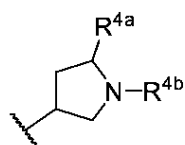
である。

【0094】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 3 1】

40



である。特定の実施形態では、 R^{4b} は、シアノである。特定の実施形態では、 R^{4b} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{4b} は、シアノであり、 R^{4a} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{4b} は、シアノであり、 R^{4a} は、 C_{1-6} アルキルである。ある場合には、 R^{4b} は、シアノであり、 R^{4a} は、メチルである。特定の実施形態では、

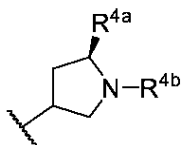
50

R^{4b} は、シアノであり、 R^{4a} は、 C_{1-6} ハロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{4b} は、シアノであり、 R^{4a} は、 CH_2F である。特定の実施形態では、 R^{4b} は、水素であり、 R^{4a} は、メチルである。

【0095】

特定の実施形態では、 R^1 は、

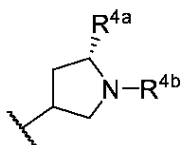
【化32】



10

である。特定の実施形態では、 R^1 は、

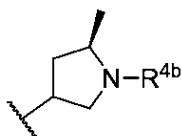
【化33】



20

である。特定の実施形態では、 R^1 は、

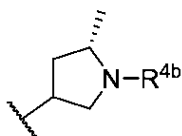
【化34】



30

である。特定の実施形態では、 R^1 は、

【化35】



である。

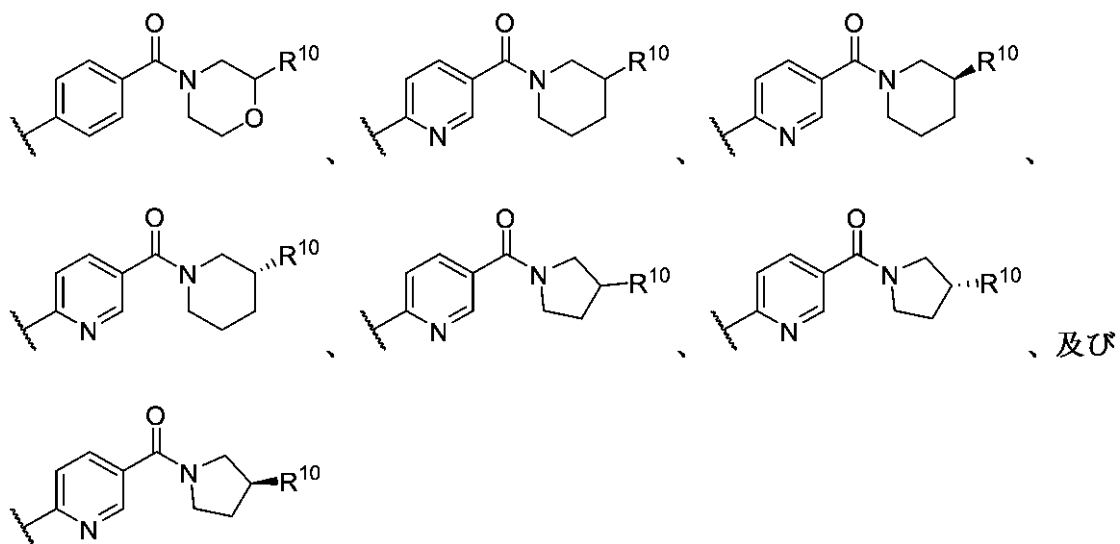
【0096】

特定の実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 3 6】



10

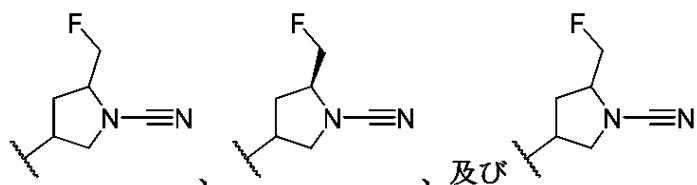
から選択される。

20

【0097】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 3 7】



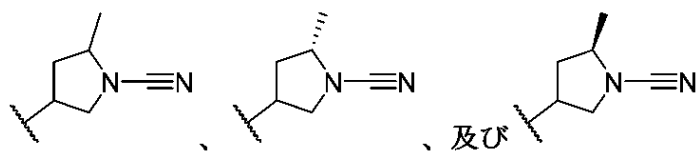
から選択される。

30

【0098】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 3 8】



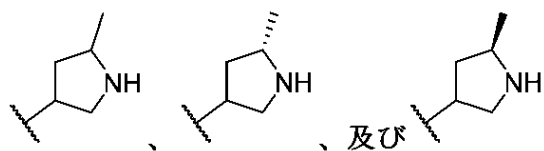
から選択される。

40

【0099】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 3 9】



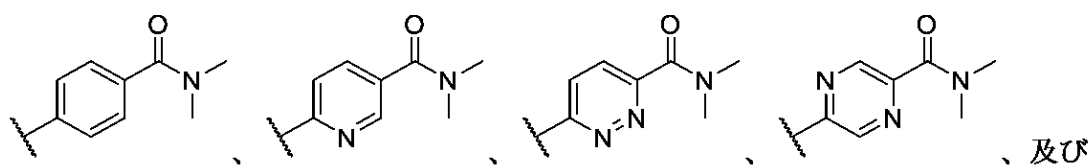
から選択される。

50

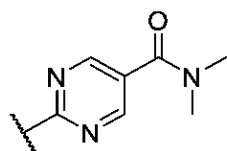
【0100】

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化40】



10

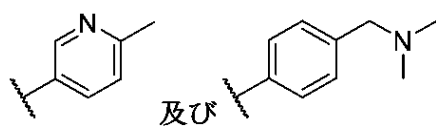


から選択される。

【0101】

特定の実施形態では、 R^1 は、

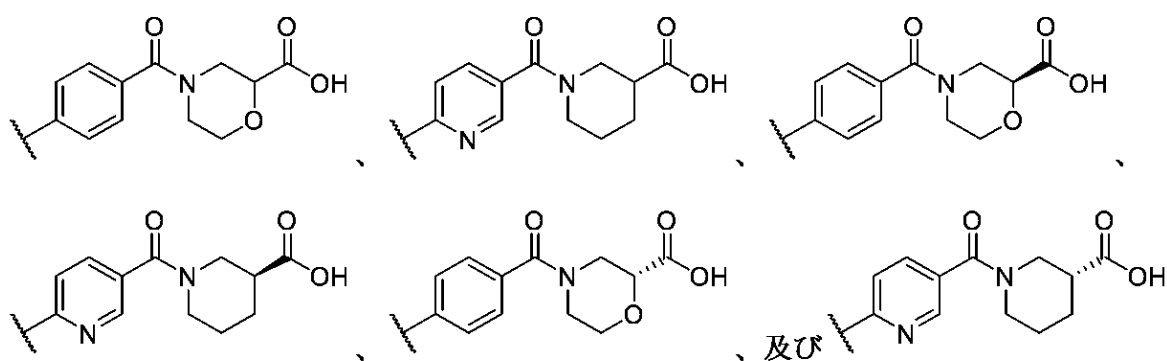
【化41】



20

から選択される。特定の実施形態では、 R^1 は、

【化42】



30

から選択される。

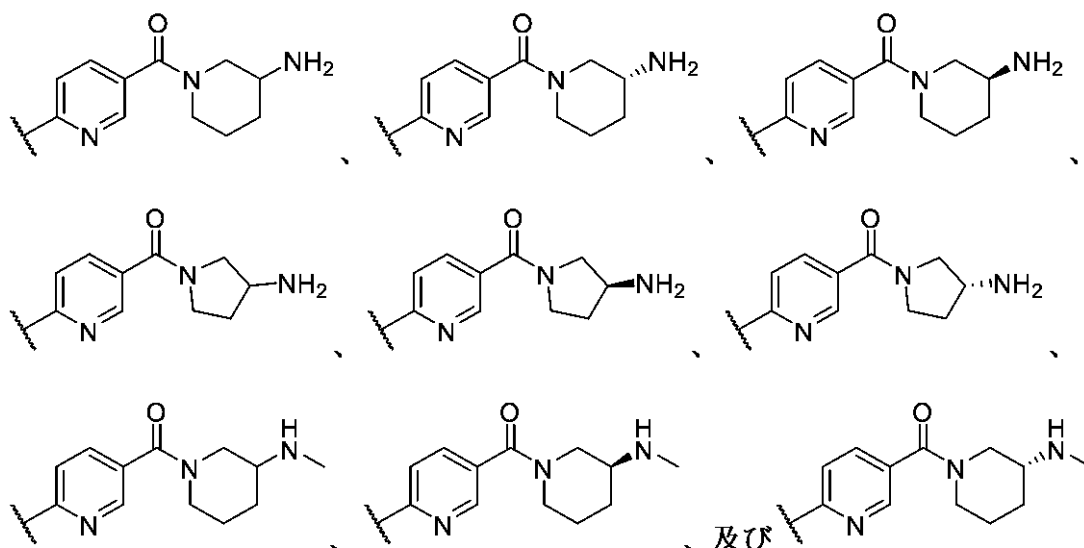
【0102】

特定の実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 4 3】



10

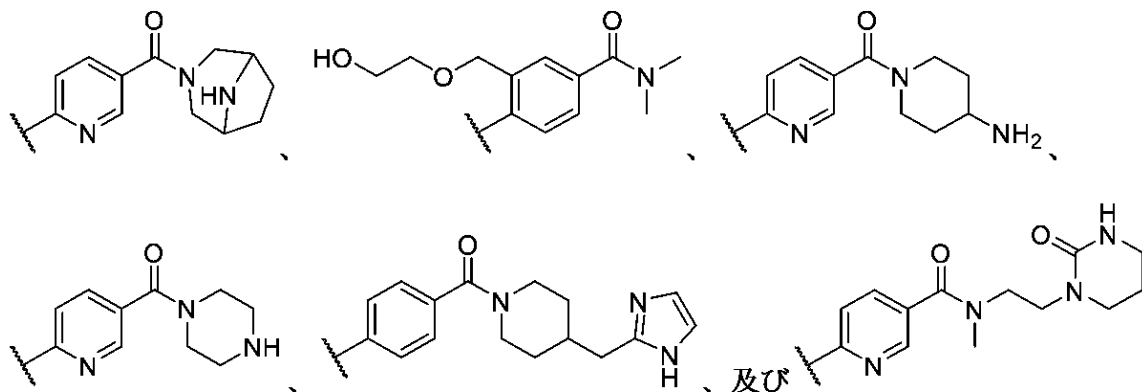
から選択される。

【0103】

20

特定の実施形態では、 R^1 は、

【化 4 4】



30

から選択される。

【0104】

特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの窒素を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、2つの窒素原子を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの窒素及び1つの酸素を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの窒素及び1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、2つの窒素原子及び1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、2つの窒素原子及び1つの酸素を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは

40

50

複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの酸素及び1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの硫黄を含有する。特定の実施形態では、 R^2 は、1つまたは2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールまたは複素環であり、ヘテロアリールまたは複素環は、1つの酸素を含有する。

【0105】

特定の実施形態では、 R^2 は、1つの R^5 基で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、2つの R^5 基で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、ハロゲンで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、塩素で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} アルキルで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、メチルで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} ハロアルキルで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 CF_3 で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} アルコキシで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、メトキシで置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、シアノで置換されたアリールである。

10

【0106】

特定の実施形態では、 R^2 は、1つの R^5 基で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、2つの R^5 基で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、ハロゲンで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、塩素で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} アルキルで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、メチルで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} ハロアルキルで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 CF_3 で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} アルコキシで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、メトキシで置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、シアノで置換されたヘテロアリールである。

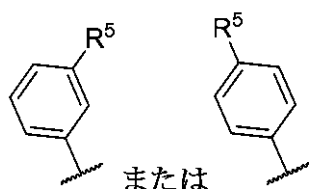
20

【0107】

特定の実施形態では、 R^2 は、

【化45】

30



である。

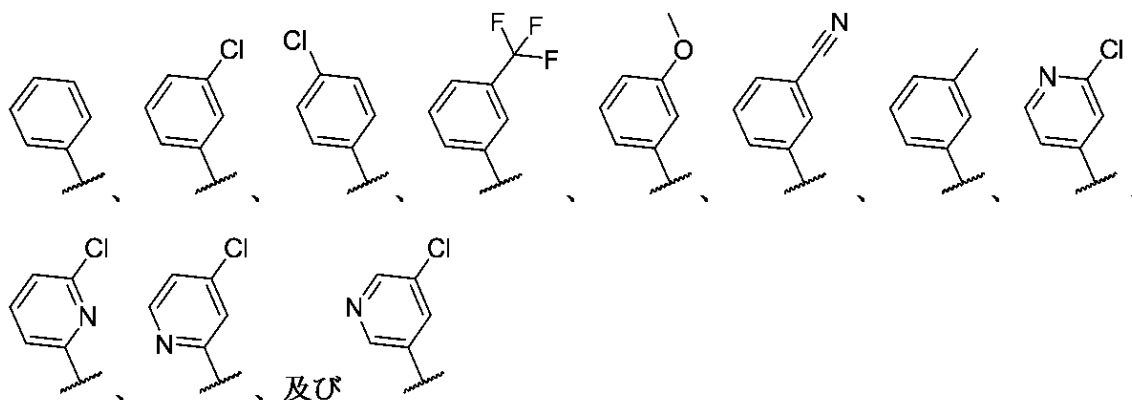
【0108】

特定の実施形態では、 R^2 は、

40

50

【化 4 6】



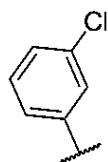
10

から選択される。

【0109】

特定の実施形態では、 R^2 は、

【化 4 7】



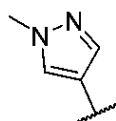
20

である。

【0110】

特定の実施形態では、 R^2 は、

【化 4 8】



30

である。

【0111】

特定の実施形態では、 R^2 は、任意に1つの R^5 基で置換されたアリールであり、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換された複素環である。特定の実施形態では、 R^2 は、任意に1つの R^5 基で置換されたアリールであり、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、任意に1つの R^5 基で置換されたアリールであり、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、任意に1つの R^5 基で置換されたヘテロアリールであり、 R^1 は、1つの R^{4a} 基で置換されたヘテロアリールである。

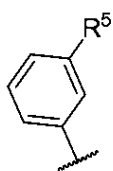
40

【0112】

特定の実施形態では、 R^2 は、

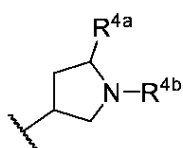
50

【化 4 9】



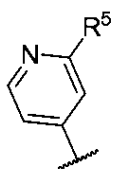
であり、 R^1 は
【化 5 0】

10



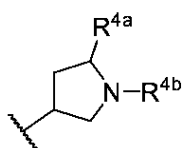
である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 5 1】

20



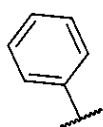
であり、 R^1 は
【化 5 2】

30



である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 5 3】

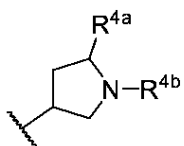
40



であり、 R^1 は

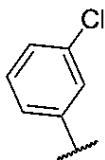
50

【化 5 4】



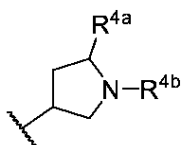
である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 5 5】

10



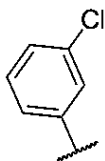
であり、 R^1 は
【化 5 6】

20



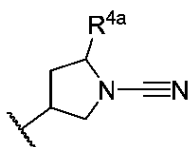
である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 5 7】

30



であり、 R^1 は
【化 5 8】

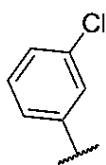
40



である。特定の実施形態では、 R^2 は、

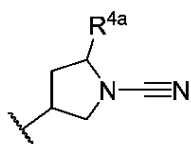
50

【化 5 9】



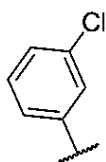
であり、 R^1 は
【化 6 0】

10



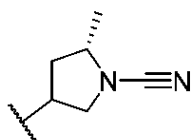
である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 6 1】

20



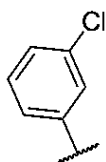
であり、 R^1 は
【化 6 2】

30



である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 6 3】

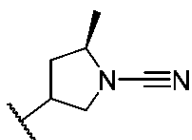
40



であり、 R^1 は

50

【化 6 4】



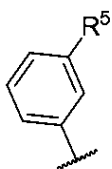
である。

【0 1 1 3】

特定の実施形態では、 R^2 は、

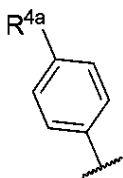
10

【化 6 5】

であり、 R^1 は

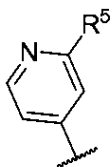
【化 6 6】

20

である。特定の実施形態では、 R^2 は、

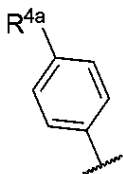
【化 6 7】

30

であり、 R^1 は

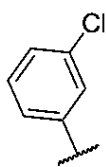
【化 6 8】

40

である。特定の実施形態では、 R^2 は、

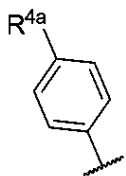
50

【化 6 9】



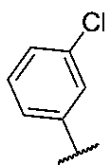
であり、 R^1 は
【化 7 0】

10



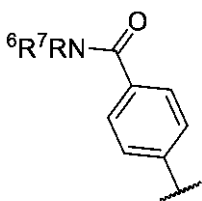
である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 7 1】

20



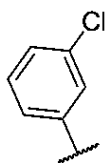
であり、 R^1 は
【化 7 2】

30



である。特定の実施形態では、 R^2 は、
【化 7 3】

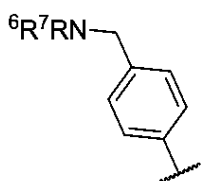
40



であり、 R^1 は

50

【化 7 4】



である。

【0114】

特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、または $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、 R^6 及び R^7 が結合している窒素を含む少なくとも1つの酸素、窒素、または硫黄を含有する二複素環を形成する。特定の実施形態では、二複素環は、架橋複素環である。特定の実施形態では、架橋複素環は、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である1つの窒素を含有する。特定の実施形態では、架橋複素環は、2つの窒素原子を含み、このうちの1つは、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である。特定の実施形態では、架橋複素環は、キヌクリジン、アダマンタン、8-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン、及び1,4-ジアザビスシクロ[2.2.2]オクタンから選択される。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、または $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、 R^6 及び R^7 が結合している窒素を含む少なくとも1つの酸素、窒素、または硫黄を含有する複素環を形成する。特定の実施形態では、複素環は、1つの窒素及び1つの酸素を含有する。特定の実施形態では、複素環は、1つの窒素を含有する。特定の実施形態では、複素環は、2つの窒素原子を含有する。特定の実施形態では、複素環は、3つの窒素原子を含有する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換されたモルホリンを形成する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換されたピペリジンを形成する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換されたピロリジンを形成する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、任意に R^{10} で置換されたピペラジンを形成する。特定の実施形態では、 R^{10} は、 $COOH$ である。特定の実施形態では、 R^{10} は、アミノである。特定の実施形態では、 R^{10} は、 $-NHMe$ である。特定の実施形態では、 R^{10} は、ヘテロシクロ C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、ヘテロシクロ C_{1-6} アルキルは、ピラゾール、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピロール、ピロリン、及びピロリジンから選択される。

【0115】

特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-NR^6R^7$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 、または $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 及び R^7 は、独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 及び R^7 は、独立して、水素及び C_{1-6} アルキルから選択される。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 及び R^7 は、双方ともに、 C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 及び R^7 は、双方ともに、メチルである。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^7 は、ヘテロシクロ C_{1-6} アルキルである。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^7 は、ヘテロシクロ C_2 アルキルである。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 は、メチルであり、 R^7 は、ヘテロシクロ C_2 アルキルである。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-C(O)NR^6R^7$ であり、 R^6 は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^7 は、2つの R^{10} 基で置換されたヘテロシクロ C_2 アルキルであり、2つの R^{10} 基は、一緒になって、オキソ基を形成する。

【0116】

特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ であり、 a は、1であり、 b は、1である。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ であり、 a は、1であり、 b は、2である。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ であり、 a は、1であり、 b は、3または4である。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-(CH_2)_a-O-(CH_2)_bR^8$ であり、 a は、2であり、 b は、1である。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-(CH_2)_a-O-O-(CH_2)_bR^8$ であり、 a は、2であり、 b は、2である。特定の実施形態では、 R^{4a} は、 $-(CH_2)_a-O-O-(CH_2)_bR^8$ であり、 a は、2であり、 b は、3または4である。特定の実施形態では、 R^8 は、 OH である。特定の実施形態では、 R^8 は、 $COOH$ である。特定の実施形態では、 R^8 は、アミノである。

10

【0117】

特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、 R^6 及び R^7 が結合している窒素を含む少なくとも1つの酸素、窒素、または硫黄を含有する複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は一緒に結合して、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である1つの窒素を含有する複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は結合して、2つの窒素原子を含有する複素環を形成し、このうちの1つは、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は一緒に結合して、1つの窒素及び1つの酸素を含有する複素環を形成し、窒素は、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、 R^6 及び R^7 が結合している窒素を含む少なくとも1つの酸素、窒素、または硫黄を含有する二複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である1つの窒素を含有する二複素環を形成する。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、少なくとも2つの窒素原子を含有する二複素環を形成し、これらのうちの1つは、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である。特定の実施形態では、 R^6 及び R^7 は、一緒に結合して、1つの窒素及び1つの酸素を含有する二複素環を形成し、窒素は、 R^6 及び R^7 が結合している窒素である。

20

【0118】

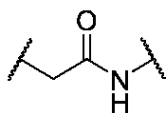
特定の実施形態では、 X^1 は、 N である。特定の実施形態では、 X^1 は、 CH である。

【0119】

式(III)の特定の実施形態では、 L^2 は、

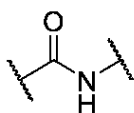
30

【化75】



である。式(III)の特定の実施形態では、 L^2 は、

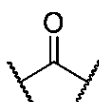
【化76】



40

である。式(III)の特定の実施形態では、 L^2 は、

【化77】



50

である。

【0120】

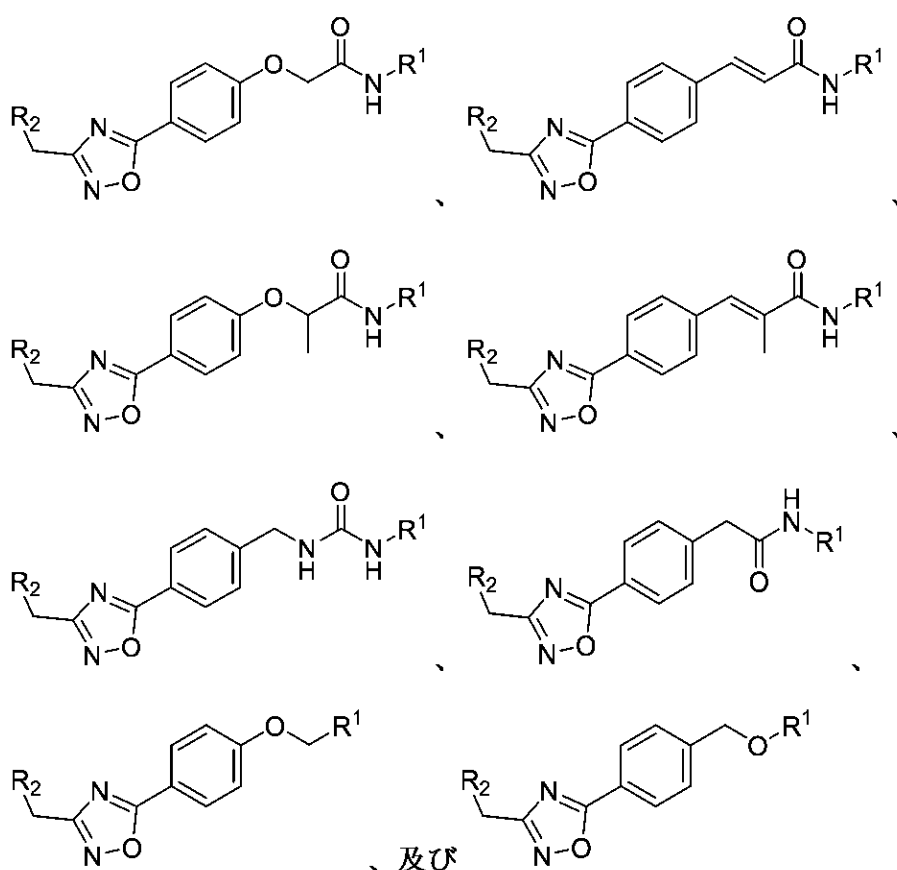
式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 NR^{15} である。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 NR^{15} であり、 R^{15} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ である。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 NR^{15} であり、 R^{15} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ であり、 R^9 は、 C_{1-6} アルキルである。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 NR^{15} であり、 R^{15} は、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ であり、 R^9 は、メチルである。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 NR^{15} であり、 R^{15} は、水素である。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 NR^{15} であり、 R^{15} は、 C_{1-6} アルキルである。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 NR^{15} であり、 R^{15} は、メチルである。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、Oである。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 $\text{CR}^{16}\text{R}^{17}$ である。式(I II)の特定の実施形態では、Yは、 CH_2 である。

10

【0121】

式(I)の非限定例としては、

【化78】



20

30

40

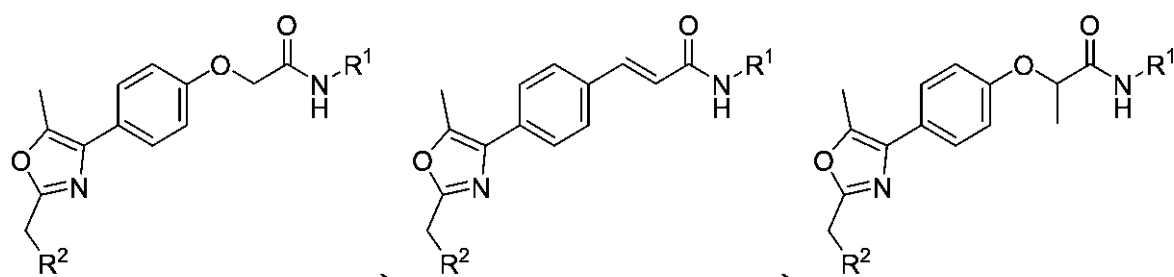
またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

【0122】

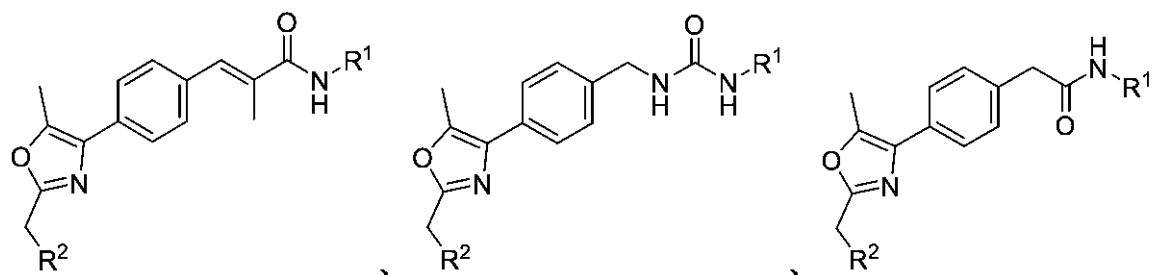
式(I I)の非限定例としては、

50

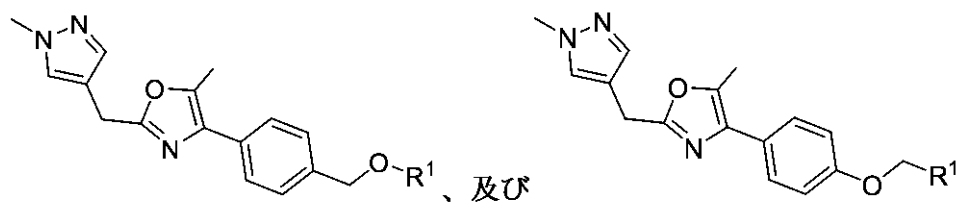
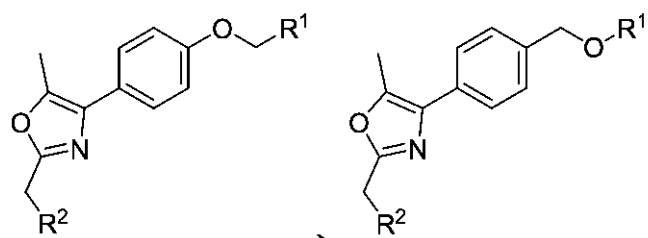
【化 7 9】



10



20



30

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

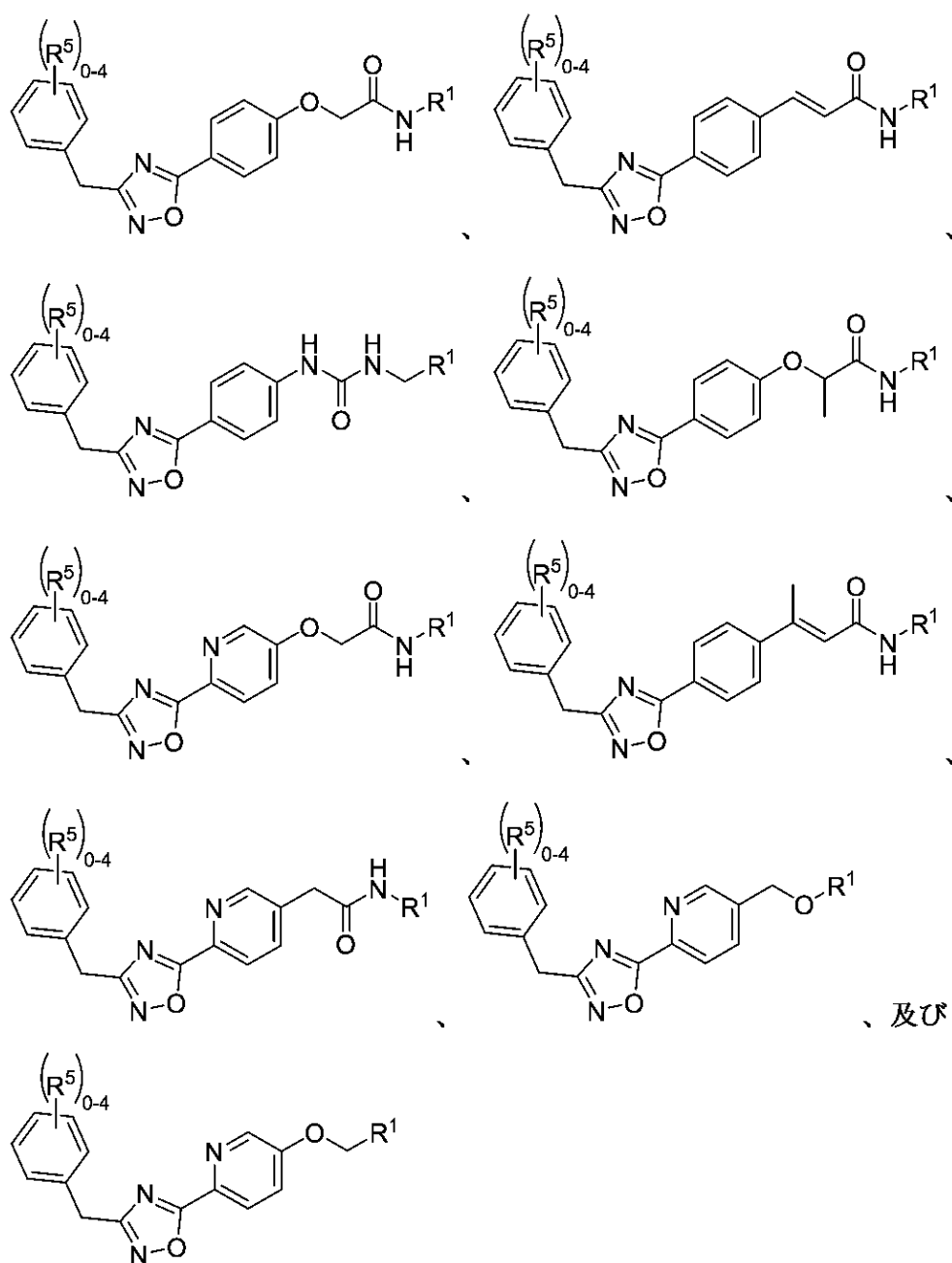
【0123】

式(I a)の非限定例としては、

40

50

【化 8 0】



10

20

30

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

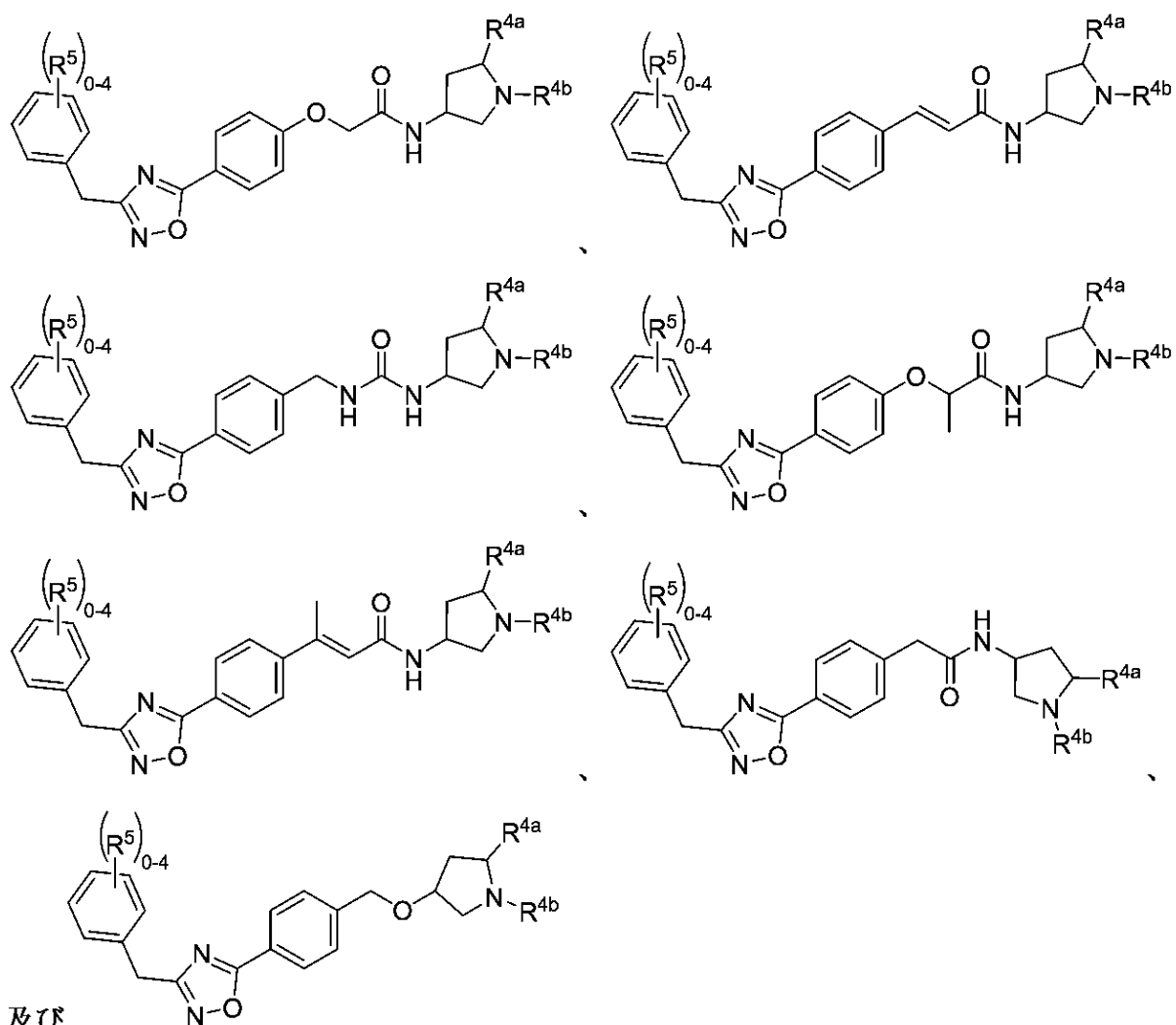
40

【0124】

式 (I b) の非限定例としては、

50

【化 8 1】



またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

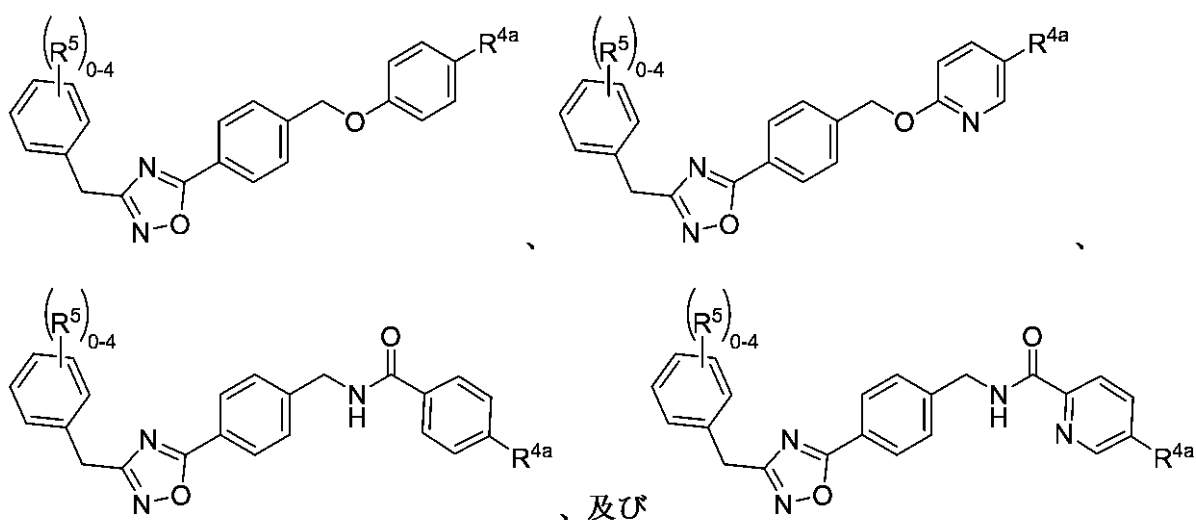
【 0 1 2 5 】

式 (I b) の特定の実施形態では、 R^{4b} は、シアノである。式 (I b) の特定の実施形態では、 R^{4b} は、水素である。式 (I b) の特定の実施形態では、 R^{4a} は、メチルである。式 (I b) の特定の実施形態では、 R^{4b} は、シアノであり、 R^{4a} は、メチルである。式 (I b) の特定の実施形態では、 R^5 は、クロロである。

【 0 1 2 6 】

式 (I c) または式 (I d) の非限定例としては、

【化 8 2】



10

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

【0127】

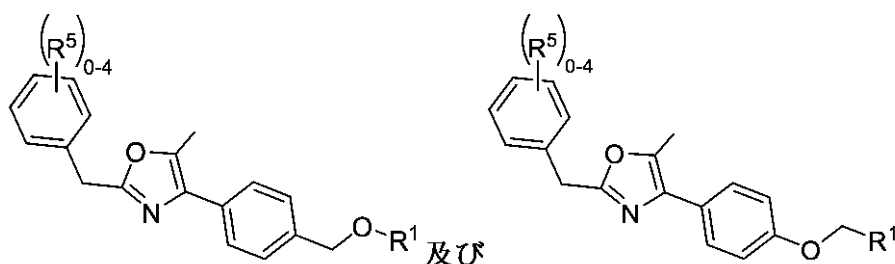
式 (I c) または式 (I d) の特定の実施形態では、 R^{10} は、 $C(O)NR^6R^7$ である。式 (I c) または式 (I d) の特定の実施形態では、 R^{10} は、 $-CH_2NR^6R^7$ である。式 (I c) または式 (I d) の特定の実施形態では、 R^{10} は、 C_{1-6} アルキルである。式 (I c) または式 (I d) の特定の実施形態では、 R^{10} は、メチルである。

20

【0128】

式 (II a) 及び (II b) の非限定例としては、

【化 8 3】



30

またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

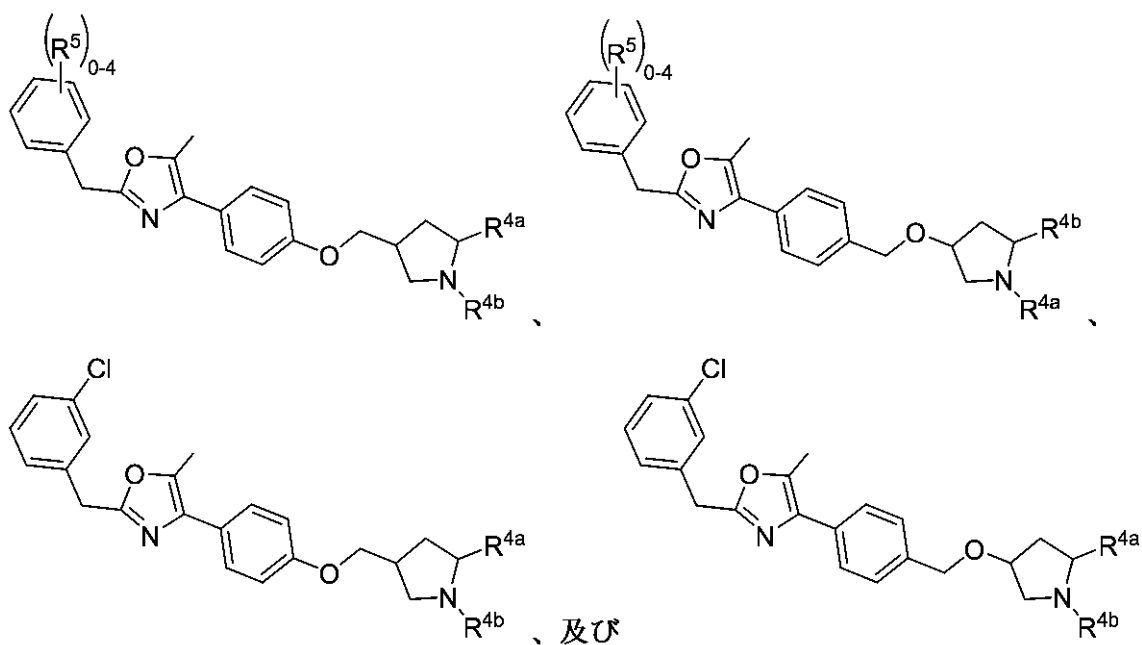
【0129】

式 (II b) の非限定例としては、

40

50

【化 8 4】

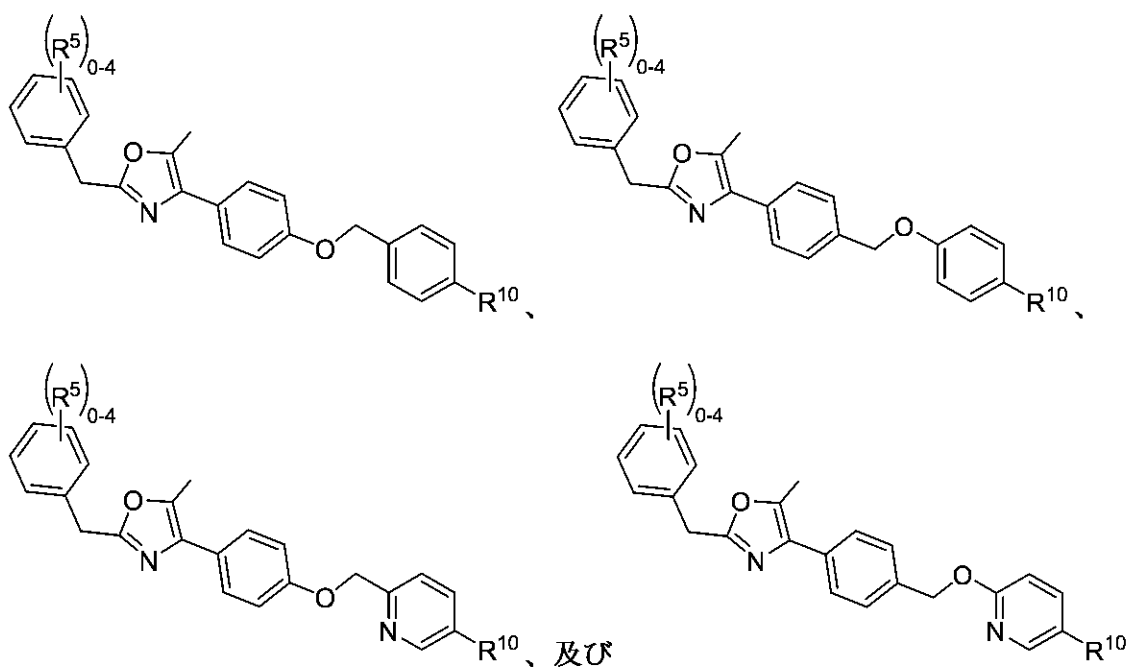


またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

【0130】

式 (I I c) または式 (I I d) の非限定例としては、

【化 8 5】



またはその薬学的に許容される塩、ジアステレオマー、もしくは立体異性体が挙げられる。

【0131】

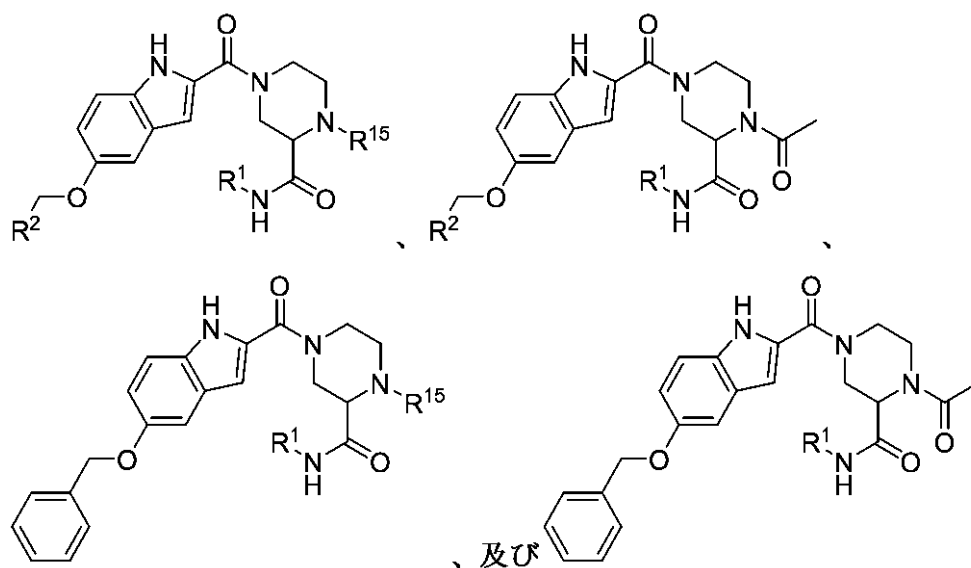
式 (I I c) または式 (I I d) の特定の実施形態では、 R^{10} は、 $-C(O)NR^6$ R^7 である。式 (I I c) または式 (I I d) の特定の実施形態では、 R^{10} は、 $-CH$

$2NR^6R^7$ である。式(IIc)または式(IId)の特定の実施形態では、 R^{10} は、 C_{1-6} アルキルである。式(IIc)または式(IId)の特定の実施形態では、 R^{10} は、メチルである。

【0132】

式(III)の非限定例としては、

【化86】



が挙げられる。

【0133】

特定の実施形態では、以下の表1の化合物、またはその薬学的塩、ジアステレオマー、立体異性体、及び／または混合物が提供される。

30

40

50

【表 1 - 1】

構造及び名称
1 2-[4-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ]-N-[(3R,5S)-1-シアノ-5-(フルオロメチル)ピロリジン-3-イル]アセトアミド
2 2-[4-(3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ]-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]アセトアミド
3 2-(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェノキシ)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]アセトアミド
4 2-(4-{3-[(4-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェノキシ)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

構造及び名称
5 (2E)-3-(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド
6 N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]-2-[4-{3-[(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]フェノキシ]アセトアミド
7 N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]-2-[4-{3-[(3-メトキシフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェノキシ]アセトアミド
8 N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]-2-[4-{3-[(3-シアノフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェノキシ]アセトアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

構造及び名称
9 N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]-2-(4-{3-[(3-メチルフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェノキシ)アセトアミド
10 1-[(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)メチル]-3-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]尿素
11 2-(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェノキシ)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]プロパンアミド
12 2-[(6-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}ピリジン-3-イル)オキシ]-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]アセトアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

構造及び名称
13 (2E)-3-(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]-2-メチルプロパ-2-エンアミド
14 (2E)-3-(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェニル)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド
15 (2E)-3-(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェニル)-N-[(3R,5R)-5-メチルピロリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド
16 2-(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]アセトアミド

10

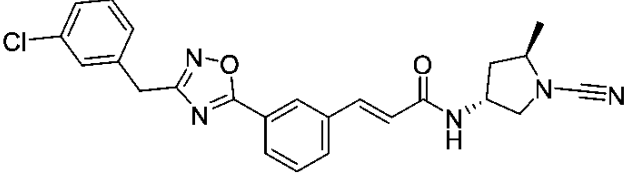
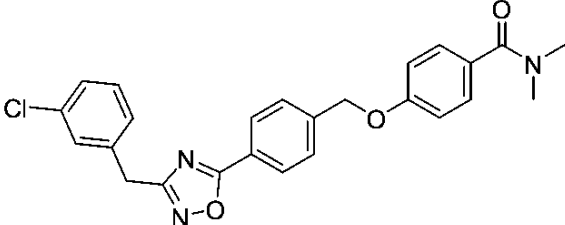
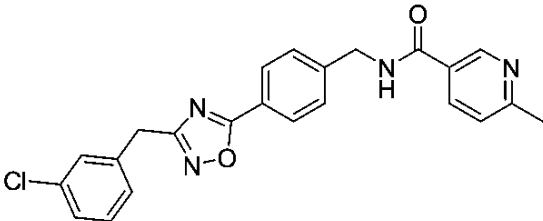
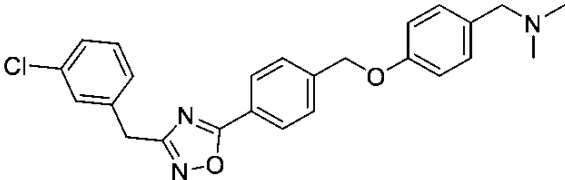
20

30

40

50

【表 1 - 5】

構造及び名称
 17 (2E)-3-(3-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)-N-[(3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド
 18 4-[(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)メトキシ]-N,N-ジメチルベンズアミド
 19 N-[(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)メチル]-6-メチルピリジン-3-カルボキサミド
 20 ({4-[(4-{3-[(3-クロロフェニル)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}フェニル)メトキシ]フェニル}メチル)ジメチルアミン

【表 1 - 6】

構造及び名称
21 4-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェニル)メトキシ]-N,N-ジメチルベンズアミド
22 4-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-N,N-ジメチルベンズアミド
23 3-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-N,N,1-トリメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
24 6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-N,N-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

構造及び名称
25 6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-N,N-ジメチルピリダジン-3-カルボキサミド
26 2-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-N,N-ジメチルピリミジン-5-カルボキサミド
27 (2R)-4-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}モルホリン-2-カルボン酸
28 5-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-N,N-ジメチルピラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

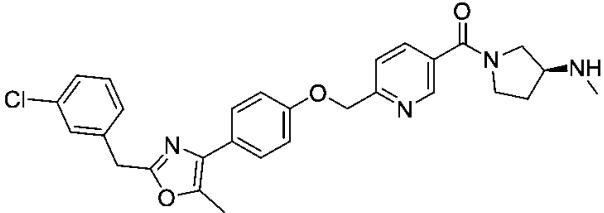
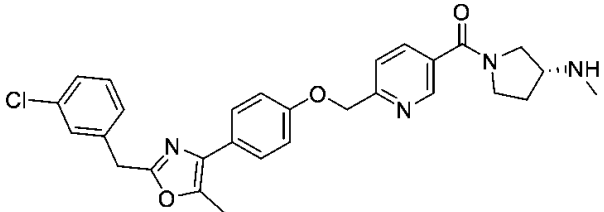
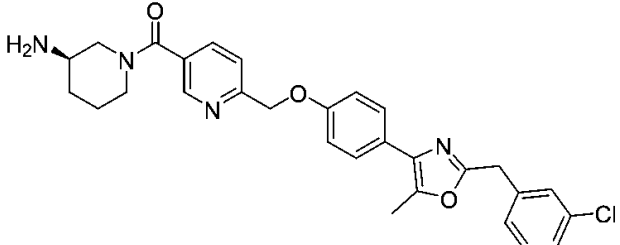
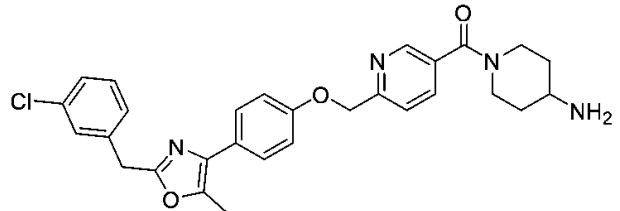
【表 1 - 8】

構造及び名称
29 3-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン
30 N,N-ジメチル-6-[(4-{5-メチル-2-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボキサミド
31 6-[(4-{2-[(2-クロロピリジン-4-イル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-N,N-ジメチルピリジン-3-カルボキサミド

【表 1 - 9】

構造及び名称
32 (3R)-1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}ピペリジン-3-カルボン酸
33 4-{[4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]-3-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-N,N-ジメチルベンズアミド
34 (3S)-1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}ピペリジン-3-アミン

【表 1 - 1 0】

構造及び名称	
 35 (3S)-1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}-N-メチルピロリジン-3-アミン	10
 36 (3R)-1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}-N-メチルピロリジン-3-アミン	20
 37 (3R)-1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}ピペリジン-3-アミン	30
 38 1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}ピペリジン-4-アミン	40

【表 1 - 1 1】

構造及び名称
39 1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}ピペラジン
40 (3S)-1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}-N-メチルピペリジン-3-アミン
41 (3R)-1-{6-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェノキシ)メチル]ピリジン-3-カルボニル}-N-メチルピペリジン-3-アミン
42 (2R)-1-アセチル-4-[5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル]-N-[(3S,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル]ピペラジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

構造及び名称
43 1-{4-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェニル)メトキシ]ベンゾイル}-4-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピペリジン
44 4-[(4-{2-[(3-クロロフェニル)メチル]-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル}フェニル)メトキシ]-N-メチル-N-[2-(2-オキソ-1,3-ジアジナン-1-イル)エチル]ベンズアミド

10

20

【0134】

光学活性化合物

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、いくつかのキラル中心を有してもよく、光学活性なラセミ形態で存在して、単離されてもよい。特定の実施形態では、いくつかの化合物は、多型を示し得る。当業者は、本明細書に提供される化合物が、任意のラセミ形、光学活性形、ジアステレオマー形、多形形、もしくは立体異性形、及び／またはそれらの混合物で存在し得ることを理解するであろう。当業者は、本明細書に記載される有用な特性を有する本明細書に記載されるそのような化合物が本開示の範囲内であることも理解するであろう。例えば、再結晶手法によるラセミ形態の分割による、光学活性出発物質からの合成による、キラル合成による、またはキラル固定相を使用したクロマトグラフィー分離による、本明細書に記載の化合物の光学活性形態を調製する方法を、当業者は、さらに理解するであろう。さらに、ほとんどのアミノ酸は、キラル（すなわち、L-またはD-と呼ばれ、L-エナンチオマーが天然に存在する立体配置である）であり、別個のエナンチオマーとして存在し得る。

30

40

【0135】

光学活性材料を得る方法の例は、当該技術分野で知られており、少なくとも以下のものを含む：

i) 結晶の物理的分離—個々のエナンチオマーの巨視的結晶を手動で分離する手法。この手法は、別々のエナンチオマーの結晶が存在する（すなわち、材料が集合体であり、結晶が視覚的に区別される）場合に使用することができる、

ii) 同時結晶化—ラセミ化合物が固体状態で集合体である場合にのみ、個々のエナンチオマーをラセミ化合物の溶液から別々に結晶化させる手法、

50

i i i) 酵素分割－酵素の存在下でエナンチオマーの異なる反応速度を利用してラセミ体の部分的または完全な分離を達成する手法、

i v) 酵素的不斉合成－合成の少なくとも1つのステップで酵素反応を使用して、所望のエナンチオマーの鏡像異性体的に純粋な、または濃縮された合成前駆体を得る合成手法、

v) 化学的不斉合成－生成物に不斉（すなわち、キラリティー）を生じさせるために、キラル触媒またはキラル補助剤を使用してアキラル前駆体から所望のエナンチオマーを合成する合成手法、

v i) ジアステレオマー分離－ラセミ化合物を、個々のエナンチオマーをジアステレオマーに変換する鏡像異性的に純粋な試薬（キラル補助剤）で処理する手法。次に、得られたジアステレオマーは、クロマトグラフィーまたはより明確なジアステレオマーの違いによる結晶化で分離され、次に、キラル補助基が除去されて、各エナンチオマーが得られる。

v i i) 一次及び二次不斉変換－ラセミ体のジアステレオマーが溶液中で平衡して、所望のエナンチオマーのジアステレオマーが優勢になる手法、または所望のエナンチオマーのジアステレオマーの速度論的または熱力学的結晶化が平衡を混乱して、その結果、最終的に原則として全ての物質が所望のエナンチオマーの結晶性ジアステレオマーに変換される手法。次に、所望のエナンチオマーが、ジアステレオマーから誘導される。

v i i i) 速度論的分割－この手法は、エナンチオマーとキラルまたは非ラセミ体試薬、または触媒との反応速度が反応速度条件下で異なるため、ラセミ体の部分的または完全な分割（または部分的に分割された化合物のさらなる分割）を達成することを指す。

i x) 非ラセミ前駆体からのエナンチオ特異的合成－所望のエナンチオマーがキラル出発物質から得られ、合成の過程で立体化学的完全性が損なわれないか、または損なわれるのが最小限に限られる合成手法；

x) キラル液体クロマトグラフィー－ラセミ体のエナンチオマーを、固定相との異なる相互作用により液体移動相中で分離する手法。固定相は、キラル物質で作成することができ、または、移動相は、様々な相互作用を引き起こす追加のキラル物質を含有し得る。

x i) キラルガスクロマトグラフィー－固定された非ラセミ吸着剤相を含むカラムを使用して、ガス移動相中での異なる相互作用により、ラセミ体を揮発させ、エナンチオマーを分離する手法、

x i i) キラル溶媒による抽出－特定のキラル溶媒への1つのエナンチオマーの速度論的または熱力学的溶解によりエナンチオマーを分離する手法、

x i i i) キラル膜を通過する輸送－ラセミ体を薄い膜バリアと接触させて配置する手法。障壁は、通常、ラセミ体を含む2つの混和性流体を分離し、濃度または圧力差などの駆動力により、膜障壁を越えた優先的な輸送が引き起こされる。分離は、ラセミ体の一方のエナンチオマーのみを通過させる膜の非ラセミ性の結果として生じる。

【0136】

いくつかの実施形態では、式(I)～(III)のいずれかの化合物の組成物（その化合物の指定された立体異性体を実質的に含まないもの）が本明細書に提供される。特定の
実施形態では、本開示の方法及び化合物において、化合物は、他のジアステレオマー（複
数可）を含む他のジアステレオマーを実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成
物は、化合物の少なくとも85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、または9
9重量%～100重量%の化合物を含み、残りは、他の化学種またはエナンチオマーを含
む。いくつかの実施形態では、式(I)～(III)のいずれかの化合物の組成物（その
化合物の指定されたエナンチオマーを実質的に含まないもの）が本明細書に提供される。
特定の
実施形態では、本開示の方法及び化合物において、化合物は、他のエナンチオマー
を実質的に含まない。いくつかの実施形態では、組成物は、化合物の少なくとも85重量
%、90重量%、95重量%、98重量%、または99重量%～100重量%の化合物を
含み、残りは、他の化学種、またはエナンチオマーを含む。

【0137】

同位体濃縮化合物

限定されないが、式 (I) ~ (III) のいずれかの同位体濃縮化合物を含む、同位体濃縮化合物も本明細書で提供される。

【0138】

薬物動態 (「PK」)、薬力学 (「PD」)、及び／または毒性プロファイルを改善するために医薬品の同位体濃縮 (例えば、重水素化) は、いくつかのクラスの薬物で以前に実証されている。例えば、以下を参照のこと: Lijinsky et al., Food Cosmet. Toxicol., 20:393 (1982); Lijinsky et al., J. Nat. Cancer Inst., 69:1127 (1982); Mangold et al., Mutation Res. 308:33 (1994); Gordon et al., Drug Metab. Dispos., 15:589 (1987); Zello et al., Metabolism, 43:487 (1994); Gately et al., J. Nucl. Med., 27:388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117:191 (1999)。

10

【0139】

薬物の同位体濃縮は、例えば、(1) 望ましくない代謝産物を減少または取り除くために、(2) 親薬物の半減期を増加させるために、(3) 所望の効果を達成するために必要とされる投薬回数を減少するために、(4) 所望の効果を達成するために必要な投与量を減少するために、(5) いずれかの活性代謝産物が形成される場合、活性代謝産物の形成を増加するために、及び／または(6) 特定の組織における有害な代謝産物の生成を減少するために、使用することができる。薬物の同位体濃縮は、また、併用治療が意図的であるか否かに関係なく、併用治療用のより効果的及び／または安全な薬物を作成するために使用することができる。

20

【0140】

原子のその同位体のうちの1つへの置換により、多くの場合、化学反応の反応速度に変化がもたらされるであろう。この現象は、速度論的同位体効果 (「KIE」) として既知である。例えば、C-H結合が化学反応の律速ステップ (すなわち、最高の遷移状態エネルギーを有するステップ) 中に破壊される場合、その反応性水素から (より重い) 同位体への置換は、反応速度の減少を引き起こす。重水素速度論的同位体効果 (「DKIE」) は、KIEの最も一般的な形式である。(例えば、以下を参照のこと: Foster et al., Adv. Drug Res., vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., vol. 77, pp. 79-88 (1999))。

30

【0141】

DKIEの規模は、C-H結合が破壊される所与の反応の速度と、重水素が水素と置換され、C-D結合が破壊される同じ反応の速度との比率として表すことができる。DKIEは、約1 (同位体効果なし) ~非常に大きい数、例えば、50以上の範囲に及び得、反応は、水素が重水素に置換されている場合、50倍以上遅い場合があることを意味する。

【0142】

トリチウム (「T」) の水素との置換は、重水素よりもさらにより強い結合を結果的に生じ、数の上でより大きな同位体効果を付与する。同様に、限定されないが、炭素に関して ^{13}C 、または ^{14}C ; 硫黄に関して ^{33}S 、 ^{34}S 、または ^{36}S ; 窒素に関して ^{15}N ; 及び酸素に関して ^{17}O 、または ^{18}O を含む他の元素での同位体置換により、同様の速度論的同位体効果がもたらされ得る。

40

【0143】

動物の体は、治療薬などの異物をその循環系から排除する目的で、様々な酵素を発現している。そのような酵素の例としては、これらの外来物質と反応して、これらの異物をより極性の中間体、または腎排泄のための代謝産物に変換する、シトクロムP450酵素 (「CYP」)、エステラーゼ、プロテアーゼ、レダクターゼ、デヒドロゲナーゼ、及びモ

50

ノアミノオキシダーゼが挙げられる。医薬品化合物の最も一般的な代謝反応のいくつかとしては、炭素－水素（C－H）結合の炭素－酸素（C－O）または炭素－炭素（C＝C）パイ結合のいずれかへの酸化を含む。得られる代謝産物は、生理学的条件下で安定である場合もあれば不安定であることがあり、親化合物と比べて実質的に異なるPK/PD、及び急性、及び長期毒性プロファイルを有し得る。多くの薬物では、そのような酸化は、急速である。従って、これらの薬物は、多くの場合、1日あたり複数回または高用量の投与を必要とする。

【0144】

従って、本明細書に提供される化合物の特定の位置における同位体濃縮は、天然同位体組成を有する同様の化合物と比較して、本明細書に提供される化合物の薬理的、PK、PD、及び／または毒物学的プロファイルに影響を与える検出可能なKIEを生成するであろう。

10

【0145】

組成物及び使用

医薬組成物及び投与方法

本明細書に提供される化合物は、当該技術分野で利用可能な方法及び本明細書に開示される方法を使用して、医薬組成物に製剤化され得る。本明細書で提供される化合物のいずれも、適切な医薬組成物として提供し、好適な投与経路で投与することができる。

【0146】

本明細書で提供される方法は、本明細書で提供される少なくとも1つの化合物と、1つ以上の適合性があり薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を投与することを包含する。これに関連して、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府もしくは州政府の規制当局により承認されているか、または動物での使用、及び特定の実施形態ではヒトでの使用について米国薬局方もしくは他の一般に認められている薬局方に収載されていることを意味する。「担体」という用語は、治療薬が投与される希釈剤、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント（完全及び不完全））、賦形剤、またはビヒクルを含む。そのような医薬用担体は、無菌液体、例えば、水、及び石油性、動物性、植物性または合成由来の油、例えば、ピーナツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などであり得る。医薬組成物が静脈内投与されるとき、水を担体として使用することができる。生理食塩水及び水性デキストロース及びグリセロール溶液を、特に注射液のための液体担体として使用することもできる。好適な医薬担体の例は、Martin, E. W., Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。

20

30

【0147】

臨床実践において、本明細書で提供される医薬組成物または化合物は、当該技術分野で既知の任意の経路で投与され得る。例示的な投与経路としては、吸入、動脈内、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、鼻、非経口、肺、経口、及び皮下経路が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物または化合物は、非経口投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される医薬組成物または化合物は、経口投与される。

【0148】

非経口投与用の組成物は、エマルジョンまたは滅菌溶液であり得る。非経口組成物は、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、及び注射可能な有機エステル（例えば、オレイン酸エチル）を含んでもよい。これらの組成物は、湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤、及び安定化剤も含有し得る。滅菌は、細菌学的フィルターの使用、放射線照射によるもの、または加熱によるものなど、いくつかの方法で実行することができる。非経口組成物は、使用時に滅菌水または他の任意の注射可能な滅菌媒体に溶解され得る滅菌固体組成物の形態で調製することもできる。

40

【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される組成物は、医薬組成物、または単一の単位剤形である。本明細書で提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防的または治

50

療的有効量の1つ以上の予防的または治療用化合物を含む。

【0150】

医薬組成物は、1つ以上の医薬賦形剤を含んでもよい。任意の好適な医薬賦形剤が使用され得、当業者は好適な医薬賦形剤を選択することが可能である。好適な賦形剤の非限定例としては、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョコク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどが挙げられる。特定の賦形剤が医薬組成物または剤形に組み込むのに適しているか否かは、その剤形が対象に投与される方法及びその剤形での特定の化合物を含むがこれらに限定されない、当該技術分野で周知の様々な要因に依存する。組成物または単一の単位剤形は、必要に応じて、少量の湿潤剤、または乳化剤、またはpH緩衝剤も含有し得る。従って、以下に提供される医薬賦形剤は、例示的なものであり、限定するものではない。追加の医薬賦形剤としては、例えば、全体が参照により本明細書に組み込まれる、*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, *Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009)*に記載されているものが挙げられる。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、消泡剤を含む。任意の好適な消泡剤が使用され得る。いくつかの態様では、消泡剤は、アルコール、エーテル、油、ワックス、シリコーン、界面活性剤、及びそれらの組み合わせから選択される。いくつかの態様では、消泡剤は、鉱油、植物油、エチレンビスステアリン酸アミド、パラフィンワックス、エステルワックス、脂肪アルコールワックス、長鎖脂肪アルコール、脂肪酸石鹸、脂肪酸エステル、シリコングリコール、フルオロシリコーン、ポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコール共重合体、ポリジメチルシロキサン・二酸化ケイ素、エーテル、オクチルアルコール、カプリルアルコール、トリオレイン酸ソルビタン、エチルアルコール、2-エチルヘキサノール、ジメチコン、オレイルアルコール、シメチコン、及びそれらの組み合わせから選択される。

20

【0152】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、共溶媒を含む。共溶媒の具体例としては、エタノール、ポリ(エチレン)グリコール、ブチレングリコール、ジメチルアセトアミド、グリセリン、及びプロピレングリコールが挙げられる。

30

【0153】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、緩衝液を含む。緩衝液の具体例としては、酢酸塩、ホウ酸塩、炭酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、水酸化物、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、グリシン、メチオニン、グアーガム、及びグルタミン酸ナトリウムが挙げられる。

【0154】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、担体または充填剤を含む。担体または充填剤の具体例としては、ラクトース、マルトデキストリン、マンニトール、ソルビトール、キトサン、ステアリン酸、キサンタンガム、及びグアーガムが挙げられる。

40

【0155】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤を含む。界面活性剤の具体例としては、d- α トコフェロール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、ドキュセートナトリウム、ベヘン酸グリセリル、モノオレイン酸グリセリル、ラウリン酸、ヒドロキシステアリン酸マクロゴール15、ミリスチルアルコール、リン脂質、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシシルグリセリド、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンエステル、及びビタミンEポリエチレン(グリコール)コハク酸塩が挙げられる。

【0156】

50

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凝固阻止剤を含む。凝固阻止剤の具体例としては、リン酸カルシウム（三塩基性）、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、及び酸化マグネシウムが挙げられる。

【0157】

医薬組成物と共に使用され得る他の賦形剤としては、例えば、アルブミン、抗酸化剤、抗菌剤、抗真菌剤、生体吸収性ポリマー、キレート剤、放出制御剤、希釈剤、分散剤、溶解促進剤、乳化剤、ゲル化剤、軟膏基剤、浸透促進剤、防腐剤、可溶化剤、溶剤、安定化剤、及び糖類が挙げられる。これらの薬剤のそれぞれの具体例は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009) に記載されている。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、溶媒を含む。いくつかの態様では、溶媒は、滅菌等張食塩水またはブドウ糖溶液などの生理食塩水である。いくつかの態様では、溶媒は、注射用水である。

【0159】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、微粒子またはナノ粒子などの粒子形態である。マイクロ粒子及びナノ粒子は、ポリマーまたは脂質などの任意の好適な材料から形成され得る。いくつかの態様では、微粒子またはナノ粒子は、ミセル、リポソーム、またはポリマーソームである。

20

【0160】

いくつかの実施形態では、さらに、水はいくつかの化合物の変質を促進し得るので、化合物を含む無水の医薬組成物及び剤形が本明細書で提供される。

【0161】

本明細書に提供される無水医薬組成物及び剤形は、無水または低水分含有成分、及び低水分または低湿度条件を使用して調製することができる。ラクトース、及び第一級または第二級アミンを含む少なくとも1つの活性成分を含む医薬組成物及び剤形は、製造、包装、及び／または保管時に、蒸気及び／または湿気との実質的接触が予想される場合、無水であり得る。

【0162】

無水の医薬組成物は、無水性が維持されるように調製及び保管することができる。従って、無水組成物は、好適な定式のキットに含まれ得るように、水への曝露を阻止するために公知の材料を使用して包装することができる。好適な包装の例としては、密封のシールフォイル、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、プリスターパック、及びストリップパックが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0163】

本明細書で提供される乳糖不含組成物は、当該技術分野で周知であり、例えば、米国薬局方（USP）SP（XXI）／NF（XVI）に列挙されている賦形剤を含み得る。一般に、乳糖不含組成物は、活性成分、結合剤／充填剤、及び潤滑剤を、薬学的に適合し、薬学的に許容される量で含む。例示的な乳糖を不含剤形は、有効成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

40

【0164】

化合物の分解速度を低下させる1つ以上の賦形剤を含む医薬組成物及び剤形も提供される。本明細書では「安定剤」と呼ばれる、そのような賦形剤は、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、pH緩衝剤、または塩緩衝剤を含むが、これらに限定されない。

【0165】

非経口剤形

特定の実施形態では、非経口剤形が提供される。非経口剤形は、限定されないが、皮下、静脈内（ボラス注射を含む）、筋肉内、及び動脈内を含む様々な経路で対象に投与することができる。それらの投与は、通常、汚染物質に対する対象の自然な防御を回避する

50

ので、非経口剤形は通常、無菌であるか、または対象への投与前に滅菌可能である。非経口剤形の例としては、すぐに注射できる溶液、注射用の薬学的に許容されるビヒクルにすぐに溶解または懸濁される乾燥製品、すぐに注射できる懸濁液、及びエマルジョンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0166】

非経口剤形を提供するために使用することができる好適なビヒクルは、当業者らに周知である。例としては、USP注射用水；水性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、デキストロース注射液、デキストロース及び塩化ナトリウム注射液、及び乳酸リンガー注射液；水混和性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、エチルアルコール、ポリエチレングリコール、及びポリプロピレングリコール；ならびに非水性ビヒクル、例えば、限定するものではないが、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、及び安息香酸ベンジルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0167】

本明細書に開示される1つ以上の抗体の溶解度を増加させる賦形剤も、非経口剤形に組み込むことができる。

【0168】

経口剤形

特定の実施形態では、経口剤形が提供される。本明細書に記載の化合物は、化合物を無溶媒化学物質（例えば、粉末、モルフィック形態、非晶質形態、もしくは油）として製剤化すること、または化合物を薬学的に許容される賦形剤と混合することを含む、任意の所望の手法を使用して製剤化することができる。得られた経口送達薬学的に許容される組成物は、有効量の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含有する。

20

【0169】

経口投与用の代表的な剤形は、丸剤、タブレット、カプセル、ジェルカプセル、溶液、懸濁液、または乳剤を含む。剤形は、コンパートメント化も考慮され得る。例えば、剤形は、丸剤、タブレット、またはカプセルである場合、異なる賦形剤または異なる賦形剤濃度を有する異なる材料層を有し得る。例えば、腸溶性コーティング経口錠剤は、経口投与経路における化合物の生物学的利用能を高めるために使用され得る。腸溶性コーティングは、錠剤が胃酸に耐えられるようにする賦形剤の層となるであろう。特定の実施形態では、経口剤形は、本明細書に記載の1つ以上の追加の活性薬を含有する。特定の実施形態では、第2の活性薬は、本発明の化合物とは別に投与される。

30

【0170】

別の実施形態では、1つの剤形は、特性を良好に改善するように別の剤形に変換され得る。例えば、固体の薬学的に許容される組成物を製造する場合、好適な液体製剤を、凍結乾燥することができる。固体は、投与前に適切な担体または希釈剤で再構成することができる。経口医薬組成物は、所望の結果を達成する任意量の活性化合物、例えば、0.1～99重量%（wt.%）の化合物、通常は、少なくとも約5重量%の化合物を含有し得る。

40

【0171】

いくつかの実施形態は、少なくとも約10重量%、15重量%、20重量%、25重量%～約50重量%、または約5重量%～約75重量%の化合物を含有する。経口剤形は、必要に応じて、例えば、1日1回（q.d.）、1日2回（b.i.d.）、1日3回（t.i.d.）、1日4回（q.i.d.）、2日ごとに1回（Q2d）、3日ごとに1回（Q3d）、または本明細書に記載の障害の処置を提供する任意の投薬スケジュールで投与することができる。

【0172】

投薬量及び単位剤形

ヒトの治療では、医師は、予防的または治療的処置に応じて、ならびに処置されるべき

50

対象に特異的な年齢、体重、状態、その他の要因に応じて、最も適切と考える薬理学を決定するであろう。

【0173】

特定の実施形態では、本明細書で提供される組成物は、医薬組成物、または単一の単位剤形である。本明細書で提供される医薬組成物及び単一単位剤形は、予防的もしくは治療的有効量の1つ以上の予防的もしくは治療的抗体、またはその抗原結合フラグメントを含む。

【0174】

障害またはその1つ以上の症状の予防または処置に有効な化合物または組成物の量は、疾患または症状の性質、及び重症度、ならびにその化合物が投与される経路により変動するであろう。頻度及び投薬量は、また、施される特定の治療（例えば、治療薬または予防薬）、障害、疾患、または状態の重症度、投与経路、ならびに対象の年齢体重、反応、及び過去の病歴次第で、各対象に特有の要因に応じて変動するであろう。有効用量は、*in vitro*または動物モデル試験系から誘導された用量反応曲線から外挿され得る。

10

【0175】

特定の実施形態では、組成物の例示的な用量としては、対象1キログラム当たり、またはサンプル重量当たりの化合物のミリグラムまたはマイクログラム量（例えば、1キログラム当たり約10マイクログラム～1キログラム当たり約50ミリグラム、1キログラム当たり約100マイクログラム～1キログラム当たり約25ミリグラム、または1キログラム当たり約100マイクログラムから1キログラム当たり約10ミリグラム）が挙げられる。特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物の投薬量は、対象における障害またはその1つ以上の症状を予防、処置、管理、または改善するために投与される、化合物の重量に基づいて、対象の体重の0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、または15mg/kg以上である。別の実施形態では、対象における障害またはその1つ以上の症状を予防、処置、管理、または改善するために投与される、組成物、または本明細書で提供される組成物の投薬量は、0.1mg～200mg、0.1mg～100mg、0.1mg～50mg、0.1mg～25mg、0.1mg～20mg、0.1mg～15mg、0.1mg～10mg、0.1mg～7.5mg、0.1mg～5mg、0.1～2.5mg、0.25mg～20mg、0.25～15mg、0.25～12mg、0.25～10mg、0.25mg～7.5mg、0.25mg～5mg、0.25mg～2.5mg、0.5mg～20mg、0.5～15mg、0.5～12mg、0.5～10mg、0.5mg～7.5mg、0.5mg～5mg、0.5mg～2.5mg、1mg～20mg、1mg～15mg、1mg～12mg、1mg～10mg、1mg～7.5mg、1mg～5mg、または1mg～2.5mgである。

20

30

【0176】

用量は、好適なスケジュールに従って、例えば、週に1回、2回、3回、または4回投与することができる。いくつかの場合では、当業者らには明らかなように、本明細書に開示される範囲外の化合物の用量を使用することが必要なことがある。さらに、臨床医または処置を行う医師は、対象の反応に応じて、治療をいつどのように中断、調整、または終了するかを知ることになることに留意されたい。

40

【0177】

当業者らには容易に知られるように、異なる治療的有効量が異なる疾患及び状態に適用可能であり得る。同様に、そのような障害を予防、管理、処置、または改善するのに十分であるが、本明細書に提供される化合物に関連する悪影響を引き起こすには不十分であるか、または低減するのに十分な量も、本明細書に記載の投薬量及び投与頻度スケジュールに包含される。さらに、対象が本明細書で提供される組成物の複数回投与される場合、全ての投与量が同じである必要はない。例えば、対象に投与される投薬量を、組成物の予防効果もしくは治療効果を改善するために増加させても、特定の対象が経験している1つ以上の副作用を低減させるために減少させてもよい。

50

【0178】

特定の実施形態では、処置または予防は、本明細書で提供される化合物または組成物の1つ以上の負荷用量、続いて、1つ以上の維持用量で開始してもよい。

【0179】

特定の実施形態では、本明細書で提供される化合物または組成物の用量は、対象の血液または血清中の化合物の定常状態濃度を達成するために投与することができる。定常状態の濃度は、当業者らが利用可能な手法に従って測定することにより決定され得るか、または身長、体重、及び年齢などの対象の身体的特徴に基づき得る。

【0180】

特定の実施形態では、同じ組成物の投与を繰り返してもよく、投与を、少なくとも1日、2日、3日、5日、10日、15日、30日、45日、2ヶ月、75日、3ヶ月、または6ヶ月隔ててもよい。

【0181】

治療用途

治療用途の場合、化合物は、当該技術分野で公知のもの、及び本明細書で考察するものなどの投与形態に適した薬学的に許容される投薬量で、ボラスとして静脈内に、または一定期間にわたる持続注入により、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、滑膜内、くも膜下腔内、または腫瘍内の経路により、哺乳動物、特定の実施形態ではヒトに投与される。化合物は、また、局所的及び全身的な治療効果を発揮するために、腫瘍周囲、病変内、または病変周辺経路により好適に投与される。特定の実施形態では、化合物は、当該技術分野で公知のもの、及び本明細書で考察するものなどの経口投与形態に適した薬学的に許容される投薬量で、哺乳動物、特定の実施形態ではヒトに投与される。例えば、本開示の化合物は、液体または固体の形態としてヒトに経口投与され得る。固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、及び顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形では、化学物質は、1つ以上の医薬的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム及び／または：a) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシア等、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のシリケート、及び炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、4級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイトクレイ、ならびにi) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びこれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及びピルの場合、剤形は、緩衝剤も含んでもよい。類似種類の固形組成物は、また、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量のポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。

【0182】

本明細書で提供される化合物は、本明細書に記載のあらゆる疾患または状態（例えば、USP28の阻害が有益な、あらゆる疾患または状態）の処置に有用であり得る。特定の実施形態では、疾患または状態は、USP28の阻害から利益を受ける任意の疾患または状態である。一実施形態では、疾患または状態は、USP28で媒介される異常な細胞増殖の障害である。増殖性疾患の例としては、良性腫瘍、新生物、腫瘍、がん、自己免疫障害、炎症性疾患、移植片対宿主拒絶反応、及び線維性障害が挙げられるが、これらに限定されない。異常な細胞増殖、特に、過剰増殖は、遺伝子変異、感染、毒素への曝露、自己免疫障害、及び良性または悪性の腫瘍誘発を含む、様々な要因の結果として生じ得る。

【0183】

一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、腫瘍、がん（固形癌、非固形癌、びまん

10

20

30

40

50

性癌、血液癌など）、異常な細胞増殖、免疫障害、炎症性疾患、血液疾患、骨髄またはリンパ増殖性障害、例えば、B細胞またはT細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、乳癌、前立腺癌、AML、ALL、ACL、肺癌、膵臓癌、結腸癌、皮膚癌、黒色腫、ワルデンストレーママクログロブリン血症、ウィスコット・アルドリッチ症候群、または移植後リンパ増殖性障害；自己免疫障害、例えば、狼瘡、クローン病、アジソン病、セリアック病、皮膚筋炎、バセドウ病、甲状腺炎、多発性硬化症、悪性貧血、または反応性関節炎、を処置するために、ヒトを含む宿主に有効量投与される。一実施形態では、本明細書に記載の化合物は、感染症（ウイルス及び／または細菌感染を含む）、炎症性疾患（喘息、慢性消化性潰瘍、結核、関節リウマチ、歯周炎、潰瘍性大腸炎、または肝炎を含む）を処置するために、ヒトを含む宿主に有効量投与される。

10

【0184】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は、がんである。がんの非限定例としては、乳癌（例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌）、膵臓癌（例えば、膵管癌）、胃癌（例えば、乳頭腺癌、粘液腺癌、腺扁平上皮癌）、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫）、結腸癌（例えば、消化管間質腫瘍）、直腸癌（例えば、消化管間質腫瘍）、結腸直腸癌（例えば、家族性結腸直腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、消化管間質腫瘍）、小腸癌（例えば、非ホジキンリンパ腫、消化管間質腫瘍）、食道癌、十二指腸癌、舌癌、咽頭癌（例えば、上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌）、唾液腺癌、脳腫瘍（例えば、松果体星状細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、びまん性星状細胞腫、未分化星状細胞腫）、神経鞘腫、肝癌（例えば、原発性肝癌、肝外胆管癌）、腎癌（例えば、腎細胞癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌）、胆管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、上皮性卵巣癌）、性腺外生殖細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、悪性度の低い卵巣腫瘍）、膀胱癌、尿道癌、皮膚癌（例えば、眼内（眼）黒色腫、メルケル細胞癌）、血管腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、甲状腺癌（例えば、甲状腺髄様癌）、副甲状腺癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、骨腫瘍（例えば、骨肉腫、ユーイング腫瘍、子宮肉腫、軟部肉腫）、血管線維腫、網膜肉腫、陰茎癌、精巣腫瘍、小児固形腫瘍（例えば、ウィルムス腫瘍、小児腎腫瘍）、カポジ肉腫、AIDSによるカポジ肉腫、上顎洞腫瘍、線維性組織球腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、ならびに白血病（例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病）が挙げられる。

20

30

【0185】

がんのさらなる非限定例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：聴神経腫、腺癌、副腎癌、肛門癌、血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、血管肉腫）、虫垂癌、良性モノクローナル免疫グロブリン血症、胆道癌（例えば、胆管癌）、膀胱癌、乳癌（例えば、乳房の腺癌、乳頭癌、乳癌、乳腺髄様癌）、脳癌（例えば、髄膜腫、神経膠腫、例えば、星状細胞腫、希突起膠腫、髄芽腫）、気管支癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌（例えば、子宮頸腺癌）、絨毛癌、脊索腫、頭蓋咽頭腫、大腸癌（例えば、結腸癌、直腸癌、大腸腺癌）、上皮癌、上衣腫、内皮肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）、子宮体癌（例えば、子宮癌、子宮肉腫）、食道癌（例えば、食道腺癌、バレット腺癌）、ユーイング肉腫、眼癌（例えば、眼内黒色腫、網膜芽腫）、家族性好酸球増多症、胆嚢癌、胃癌（例えば、胃腺癌）、消化管間質腫瘍（GIST）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔癌（例えば、口腔扁平上皮癌（OSCC））、咽頭癌（例えば、喉頭癌、咽頭癌、上咽頭癌、口腔咽頭癌））、造血癌（例えば、白血病、例えば、急性リンパ性白血病（ALL）—以下としても既知、急性リンパ芽球性白血病または急性リンパ性白血病（例えば、B細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例えば、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えば、B細胞CML、T細胞CML）、及び慢性リンパ性白血病（CLL）（例えば、B細胞CLL、T細胞CLL）；リンパ腫、例えば、ホジキンリンパ腫（HL）（例えば、B細胞HL、T細胞HL）及び非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えば、B細胞NHL、例えば、びまん性大細胞リンパ腫（DLCL）（例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（

40

50

D L B C L))、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病／小リンパ球性リンパ腫 (C L L / S L L)、マントル細胞リンパ腫 (M C L)、辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (例えば、粘膜関連リンパ組織 (M A L T) リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯 B 細胞リンパ腫)、原発性縦隔 B 細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫 (すなわち、「ワルデンシュトレームマクログロブリン血症」)、有毛細胞白血病 (H C L)、免疫芽球性大細胞リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性リンパ腫、及び原発性中枢神経系 (C N S) リンパ腫；ならびに T 細胞 N H L、例えば、前駆 T リンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢 T 細胞リンパ腫 (P T C L) (例えば、皮膚 T 細胞リンパ腫 (C T C L) (例えば、菌状息肉症、セザリー症候群)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー T 細胞リンパ腫、腸管症関連 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫)；上記の 1 つ以上の白血病／リンパ腫の混合；及び多発性骨髄腫 (M M)、重鎖病 (例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病)、血管芽細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、免疫細胞性アミロイドーシス、腎臓癌 (例えば、ウィルムス腫瘍としても知られる腎芽細胞腫、腎細胞癌)、肝臓癌 (例えば、肝細胞癌 (H C C)、悪性肝癌)、肺癌 (例えば、気管支癌、小細胞肺癌 (S C L C)、非小細胞肺癌 (N S C L C)、肺腺癌)、平滑筋肉腫 (L M S)、肥満細胞症 (例えば、全身性肥満細胞症)、骨髄異形成症候群 (M D S)、中皮腫、骨髄増殖性疾患 (M P D) (例えば、真性赤血球増加症 (P V)、本態性血小板増多症 (E T)、原因不明の骨髄異形成症 (A M M)、別名骨髄線維症 (M F)、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性好中球性白血病 (C N L)、好酸球増多症候群 (H E S))、神経芽腫、神経線維腫 (例えば、神経線維腫症 (N F) 1 型または 2 型、神経鞘腫症)、神経内分泌癌 (例えば、胃腸膵神経内分泌腫瘍 (G E P - N E T)、カルチノイド腫瘍)、骨肉腫、卵巣癌 (例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌)、乳頭腺癌、膵臓癌 (例えば、膵臓腺癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (I P M N)、島細胞腫)、陰茎癌 (例えば、陰茎及び陰囊のパジェット病)、松果体腫、原始神経外胚葉性腫瘍 (P N T)、前立腺癌 (例えば、前立腺腺癌)、直腸癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌 (例えば、扁平上皮癌 (S C C)、ケラトアカントーマ (K A)、黒色腫、基底細胞癌 (B C C))、小腸癌 (例えば、虫垂癌)、軟部肉腫 (例えば、悪性線維性組織球腫 (M F H)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍 (M P N S T)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫)、皮脂腺癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌 (例えば、精上皮腫、精巣胎児性癌)、甲状腺癌 (例えば、甲状腺乳頭癌、甲状腺乳頭癌 (P T C)、甲状腺髄様癌)、尿道癌、膣癌、及び外陰癌 (例えば、外陰パジェット病)。

10

20

30

【0186】

いくつかの実施形態では、がんは、U S P 2 8 阻害に感受性のあるがんである。

【0187】

がんは、任意の臓器の任意のがん、例えば、神経膠腫、甲状腺癌、乳癌、小細胞肺癌、非小細胞癌、胃癌、結腸癌、消化管間質癌、膵臓癌、胆管癌、C N S 癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、腎癌、未分化大細胞リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、中皮腫、及び黒色腫、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択されるがんであり得る。

【0188】

特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。本明細書で使用される固形腫瘍は、通常、嚢胞または液体領域を含まない異常な組織塊を指す。様々な種類の固形腫瘍は、それを形成する細胞の種類について名前が付けられる。固形腫瘍のクラスの例としては、本明細書で上述した肉腫、癌腫、及びリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。固形腫瘍のさらなる例としては、扁平上皮癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、肝臓癌、膵臓癌、及び黒色腫が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0189】

いくつかの実施形態では、がんは、遺伝子増幅、ならびに／または、組織適合発現と比較した、U S P 2 8、U S P 2 5、M Y C、L S D 1、N I C D 1、c - J U N、N o t c h - 1、C l a s p i n、C H K 2、5 3 B P 1、M D C 1、及び／もしくは H I F - 1 α 腫瘍発現の上昇、ならびに／または F B X W 7 の発現の低減を特徴とする。

50

【0190】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は、自己免疫障害である。自己免疫障害の非限定例としては、多発性硬化症、実験的自己免疫脳脊髄炎、免疫拒絶に関連する自己免疫障害、移植片対宿主病、ブドウ膜炎、視神経症、視神経炎、横断性脊髄炎、炎症性腸疾患、関節リウマチ、強直性脊椎炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、及びバセドウ病が挙げられる。

【0191】

さらなる自己免疫障害は、腸の炎症性疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、及び多発性関節炎、局所性及び全身性強皮症、円板状エリテマトーデス、皮膚狼瘡、皮膚エリテマトーデス（凍瘡性エリテマトーデスを含む）、ループス腎炎、円板状ループス、亜急性皮膚エリテマトーデス、皮膚筋炎、多発性筋炎、特発性粘液水腫、橋本病、ギランバレー症候群、バセドウ病、シェーグレン症候群、結節性汎動脈炎、自己免疫性腸症、自己免疫性卵巣炎、慢性免疫血小板減少性紫斑病、大腸炎、糖尿病、尋常性天疱瘡、増殖性糸球体腎炎、ウィスコット・アルドリッチ症候群、自己免疫性リンパ増殖症候群、慢性関節炎、炎症性慢性鼻副鼻腔炎、大腸炎、セリアック病、バレット食道、炎症性胃炎、自己免疫性腎炎、自己免疫性血管炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性心炎、自己免疫性脳炎、及び自己免疫介在性血液疾患を含む。

【0192】

一実施形態では、自己免疫障害は、乾癬（一般に、厚くなった鱗屑で覆われたプラークを特徴とするヒトの皮膚の良性疾患）である。疾患は、原因不明の表皮細胞の増殖の増加により引き起こされる。慢性湿疹は、表皮の著しい過剰増殖にも関連する。皮膚細胞の過剰増殖により引き起こされる他の疾患は、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、イボ、尋常性天疱瘡、日光角化症、基底細胞癌、及び扁平上皮癌を含む。他の過剰増殖性細胞障害は、血管増殖障害、線維性障害、自己免疫障害、移植片対宿主拒絶反応、腫瘍、及びがんを含む。

【0193】

血管増殖性疾患は、血管新生及び血管形成性疾患を含む。血管組織におけるプラークの発達過程における平滑筋細胞の増殖は、例えば、再狭窄、網膜症、及びアテローム性動脈硬化を引き起こす。細胞の移動及び細胞増殖は、双方ともに、アテローム性動脈硬化病変の形成に関与している。

【0194】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は、炎症性障害である。炎症性障害の非限定例としては、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、術後または外傷後の炎症、膨満感、神経痛、喉頭咽頭炎、膀胱炎、肺炎、脾炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、肝臓、脂肪、脾臓、腎臓、及び腸などの代謝的に重要な組織の炎症、ならびに炎症誘発性状態（例えば、血中の炎症誘発性サイトカインまたは炎症様C反応性タンパク質のマーカーのレベルの上昇）が挙げられる。

【0195】

いくつかの実施形態では、疾患または状態は、神経障害（例えば、神経変性障害）、または精神障害である。神経障害の非限定例としては、脳インスリン抵抗性、軽度認知障害（MCI）、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、不安、認知症（例えば、老人性認知症）、外傷性脳損傷、ハンチントン病、遅発性ジスキネジア、多動症、躁病、パーキンソン病（Morbus Parkinson）、スティーブル・リチャード症候群、ダウン症、重症筋無力症、神経外傷、脳外傷、血管アミロイドーシス、アミロイドーシスを伴う脳出血I、脳炎症、フリードリヒ失調症、急性混乱障害、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、緑内障、及び中枢神経系のアポトーシス媒介変性疾患（例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病、牛海綿状脳症（狂牛病）、慢性消耗症候群）が挙げられる。

【0196】

特定の実施形態では、疾患または状態は、ウイルス感染症、例えば、限定されないが、AIDS/HIV（後天性免疫不全症候群）、アメーバ症、鳥類インフルエンザ（鳥イン

10

20

30

40

50

フルエンザ)、バベシア症、鳥インフルエンザ(鳥類インフルエンザ)、ボツリヌス中毒症、ブルセラ症、カンピロバクター感染症、軟性下疳、水痘(水痘)、クラミジア感染症、シガテラ中毒、コクシジオイデス症、コロラドダニ熱、(2019年新型コロナウイルス)(COVID-19)、クリプトスポリジウム症、囊虫症、デング熱、ジフテリア、ドーモイ酸中毒(記憶喪失性貝毒)、大腸菌感染症、エボラウイルス(ウイルス性出血熱、エーリキア症、インフルエンザ(インフルエンザ)、胃腸炎、ウイルス性風疹(風疹)、ジアルジア症、鼻疽、淋菌感染症(淋病)、ヘモフィルスインフルエンザ菌血清型B型疾患(Hib)、手足口病、ハンタウイルス感染症、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV/AIDS)、インフルエンザ(インフルエンザ)、ラッサ熱、レジオネラ症(レジオネラ病)、ハンセン病(ハンセン病)、レプトスピラ症、リステリア症、鼠径リンパ肉芽腫(LGV)、マラリア、マールブルグウイルス出血熱、類鼻疽、麻疹、髄膜炎、髄膜炎菌性疾患、中東呼吸器症候群コロナウイルス(MERS-CoV)、おたふく風邪、ノロウイルス感染症(ノーウォーク及びノーウォーク様ウイルス感染症)、非淋菌性尿道炎、麻痺性貝中毒、百日咳(百日咳)、肺炎球菌感染症、ポリオ、オウム病、狂犬病、回帰熱、ロッキー山紅斑熱、呼吸器合胞体ウイルス(RSV)、サルモネラ症、スコンブroid魚中毒、細菌性赤痢、天然痘、梅毒、破傷風、トキソプラズマ症、旋毛虫症(旋毛虫症)、結核(TB)、野兔病、腸チフス、発疹チフス、水痘(水疱瘡)、ウイルス性胃腸炎及びノロウイルス、西ナイルウイルス、黄熱病、エルシニア症(腸炎エルシニア)、及びジカウイルスである。

10

20

【0197】

特定の実施形態では、本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を投与することを含む処置方法が提供される。特定の実施形態では、方法は、疾患または状態の処置に有効な量の本明細書に記載の化合物を、疾患または状態の処置または予防に有効な第2の薬剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与するステップを含む。特定の実施形態では、化合物は、本明細書の他の箇所に記載されている、医薬組成物の形態または剤形である。

【0198】

特定の実施形態では、対象は、処置されていない対象である。さらなる実施形態では、対象は、以前に治療を受けている。例えば、特定の実施形態では、対象は、単剤処置レジメンに反応しなかった。

30

【0199】

特定の実施形態では、対象は、他の治療を、その治療に関連する1つ以上の有害事象のために中止した対象である。特定の実施形態では、対象は、他の何らかの治療を受けており、本明細書で提供される方法の投与前にその治療を中止している。さらなる実施形態では、対象は、治療を受けており、本明細書で提供される化合物の投与と共にその治療を受け続ける。本明細書に記載の化合物は、当業者の判断に従って、疾患または状態の処置のための他の治療と併用することができる。特定の実施形態では、本明細書で提供される方法または組成物は、疾患または状態の処置のための他の治療の減量用量と併用することができる。

【0200】

診断用途

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、診断用途に使用される。これらの用途は、疾患または症状(例えば、代謝性疾患または代謝障害)の診断及び/または予後判定を行う際に有用であり得る。

40

【0201】

いくつかの診断及び予後判定の用途または実施形態では、化合物は、検出可能な部分で標識され得る。好適な検出可能部分としては、放射性同位元素、蛍光標識、及び酵素基質標識が挙げられるが、これらに限定されない。別の実施形態では、化合物は、標識される必要はなく、化合物の存在は、化合物に特異的に結合する標識抗体またはその抗原結合フラグメントを使用して検出することができる。

50

【0202】

キット

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、キット（すなわち、所定量の試薬と手順を実行するための説明書との組み合わせをパッケージ化したもの）の形態で提供される。いくつかの実施形態では、手順は、診断アッセイである。特定の実施形態では、手順は、治療手順である。

【0203】

いくつかの実施形態では、キットは、さらに、化合物を再構成するための溶媒を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、医薬組成物の形態で提供される。

【0204】

いくつかの実施形態では、キットは、本明細書で提供される化合物または組成物と、任意の第2の薬剤または組成物と、障害を処置するための使用法に関する情報を医療提供者に提供する説明書を含み得る。説明書は、印刷形式、またはフロッピーディスク、CD、もしくはDVDなどの電子媒体の形式、またはそのような説明書を入手できるウェブサイトアドレスの形式で提供され得る。本明細書で提供される化合物もしくは組成物、または第2の薬剤もしくは組成物の単位用量は、対象に投与された場合に、化合物または組成物の治療上または予防上有効な血漿レベルをその対象において少なくとも1日維持し得るような投薬量を含み得る。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、滅菌水性医薬組成物、または乾燥粉末（例えば、凍結乾燥）組成物として含まれ得る。

【0205】

いくつかの実施形態では、好適な包装が提供される。本明細書で使用される場合、「包装」としては、固体マトリックス、またはシステムで慣例的に使用され、本明細書で提供される化合物及び／または対象への投与に適した第2の薬剤を一定の制限内に保持し得る材料が挙げられる。そのような材料としては、ガラス及びプラスチック（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、及びポリカーボネート）ボトル、バイアル、紙、プラスチック、プラスチック箔を積層した包装材料（envelope）などが挙げられる。電子ビーム滅菌手法を用いる場合、包装は、内容物の滅菌を可能にするのに十分な低密度でなければならない。

【0206】

調製及び合成手順

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、スキーム1～5に概説されるように調製される。本出願における化合物の合成は、本明細書に示された一般的な反応スキームに限定されない。個々の化合物の詳細な合成については、実施例のセクションを確認されたい。

【実施例】

【0207】

化合物の調製

本明細書に記載の反応に使用される化合物は、当業者らに既知の有機合成手法に従って、市販の化学薬品及び／または化学文献に記載されている化合物から出発して作成される。「市販の化学薬品（Commercially available chemicals）」は、Acros Organics（Pittsburgh, PA）、Advanced ChemBlocks, Inc（Burlingame, CA）、Aldrich Chemical（Milwaukee, WI、例としては、Sigma Chemical及びFluka）、AK Scientific（Union City, CA）、AstaTech, Inc.（Bristol, PA）、Aurum Pharmatech LLC（Franklin Park, NJ）、Combi-Blocks, Inc.（San Diego, CA）、Enamine（Monmouth Jct., NJ）、Fisher Scientific Co.（Pittsburgh, PA）、Frontier Scientific（Logan, UT）、TCI America（Portland, OR）、及びVWR（Radnor, PA）から入手され

10

20

30

40

50

る。特定の反応物及び類似の反応物は、米国化学会 (Chemical Abstract Service) の化学抄録サービスにより作成された公知の化学物質のインデックスを通じて任意に特定され、これらのインデックスは、ほとんどの公立及び大学の図書館、ならびにオンラインデータベースで入手可能である。

【0208】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物質の合成を詳述するか、またはそれらの調製を説明する論文への参考文献を提供する好適な参考の書籍としては、例えば、以下が挙げられる: “Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; “T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; 及び J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992; R. C. Larock “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 及び “Chemistry of Functional Groups” John Wiley & Sons, in 73 volumes。一部の化合物は、保護基の適用が必要である。そのような保護の必要性は、当該分野の技術の範囲内である。保護基及びそれらの使用の一般的な説明は、以下を参照のこと: T. W. Greene, P. G. M. Nuts, and Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1999。

【0209】

分析方法及び器具

【0210】

プロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、BrukerまたはVarian分光計により、400または600 MHzで得た。NMRスペクトルは、化学シフト δ (ppm)、多重度、結合定数 J (Hz)、及び積分として残留溶媒シグナルと比較して報告される。いくつかの場合では、テトラメチルシラン (TMS) を内部標準として使用した。次の2つのシステムのいずれかを使用して、質量スペクトルデータを測定した: システムA: Acquity フォトダイオードアレイ検出器、Acquity 蒸発光散乱検出器 (ELSD)、及び Waters ZQ 質量分析計を備えた、Waters Acquity i クラス超高性能液体クロマトグラフィー (UPLC) システム。データは、Waters Mass Lynx 4.1 ソフトウェアを使用して取得され、純度は、UV 波長 220 nm、蒸発光散乱検出 (ELSD) 及びエレクトロスプレー陽イオン (ESI) で特性評価された (カラム: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 $\times$ 50 mm)。システムB: 1200 シリーズ LC 及び 6140 四重極 MS 検出器で構成される Agilent LC/MS (カラム: Agilent USG YL01131、HPLC C18 2.7 μ m、2.1 $\times$ 50 mm)。使用溶媒: アセトニトリル/水、0.1% ギ酸を含む。流量 0.7 mL/分。分取 HPLC 精製は、流速 15 mL/分、UV 波長 214 nm 及び 254 nm で検出して実施した (カラム: Jupiter (登録商標) 10 μ m Proteo 90 Å、250 $\times$ 21.2 mm A、溶媒: アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸、ギ酸、または酢酸などの修飾剤を含む))。化合物の純度は、流速 0.5 mL/分 (Acquity BEH C18、50 $\times$ 2.1 mm カラム) の分析 HPLC (Waters Acquity UPLC H-Class 装置) で

チェックした。

【表 2 - 1】

略語

略語	名称
CH ₃ CN	アセトニトリル
aq.	水性
atm	雰囲気
BINAP	(1, 1' - ビナフタレン - 2, 2' - ジイル) ビス (ジフェニルホスフィン)
Boc	t - ブトキシカルボニル
CCl ₄	四塩化炭素
CDCl ₃	重水素化クロロホルム
CO	一酸化炭素ガス
CO ₂	二酸化炭素
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム
CuBr	臭化銅 (I)
Cu(OAc) ₂	酢酸銅 (II)
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCM	ジクロロメタン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシラート
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et ₃ N	トリエチルアミン
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
H ₂ O	水
HATU	1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロリン酸
HCl	塩酸
HOAc	酢酸
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム
KI	ヨウ化カリウム
KOH	水酸化カリウム

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

略語	名称
KOtBu	カリウム t e r t -ブトキシド
LiAlH ₄	リチウムアルミニウム水素化物
LiOH	水酸化リチウム
MeOH	メタノール
min	分
N ₂	窒素
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NaH	水素化ナトリウム
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム
NaN ₃	アジ化ナトリウム
NaOH	水酸化ナトリウム
NBS	N-プロモコハク酸イミド
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム
NH ₄ HCO ₃	重炭酸アンモニウム
NMR	核磁気共鳴
Pd ₂ (dba) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)
Pd(dppf)Cl ₂	[1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II)
Pd/C	パラジウム炭素
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム (II)
Prep-TLC	分取薄層クロマトグラフィー
RuPhos-Pd-G2	クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II)
sat.	飽和
t-BuOH	t e r t -ブタノール
T ₃ P	プロピルホスホン酸無水物
TBAI	テトラ-n-ブチルアンモニウムヨウ化物
TBD	1, 5, 7-トリアザビシクロ [4. 4. 0] デカ-5-エン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン

10

20

30

40

【0211】

一般的なスキーム

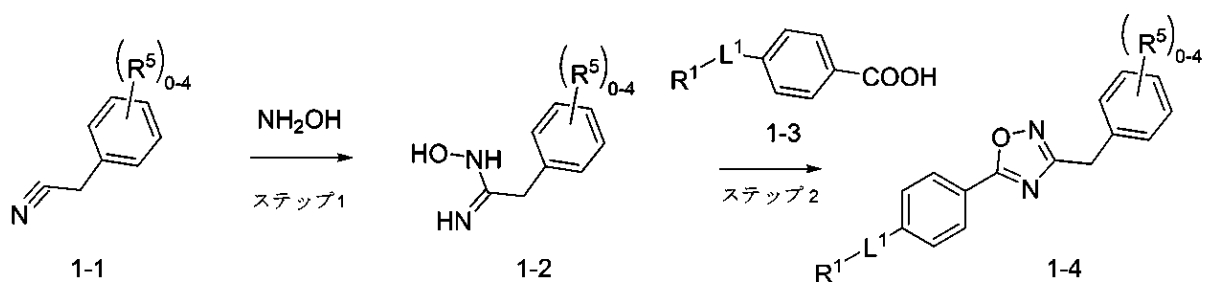
別途記載のない限り、試薬及び溶媒を、商業供給元から受け取ったまま使用した。水分及び／または酸素に敏感な合成変換に、無水溶媒及びオープン乾燥ガラス器具を使用した。反応時間及び収率は、最適化されていない。実施例番号及び化合物番号は、同じである。

【0212】

一般的なスキーム 1.

50

【化 8 7】



10

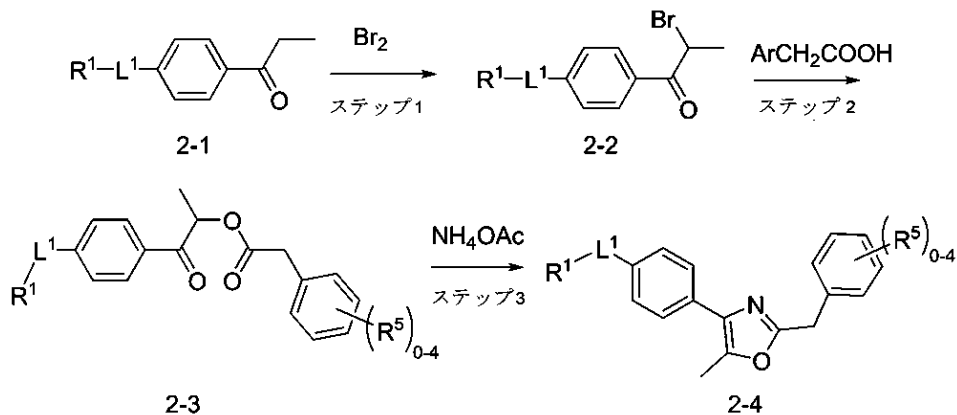
【 0 2 1 3】

ステップ1では、ヒドロキシラミンを使用して、0～4個の R^5 基で置換された2-フェニルアセトニトリル中間体1-1を、対応するN-ヒドロキシ-2-フェニルアセトイミドアミド中間体1-2に変換する。ステップ2では、N-ヒドロキシ-2-フェニルアセトイミドアミド中間体1-2が、カルボン酸含有化合物1-3と反応して、式(I)の1, 2, 4-オキサジアゾール化合物1-4を得る。

【 0 2 1 4】

一般的なスキーム2.

【化 8 8】



30

【 0 2 1 5】

ステップ1では、ケトン含有中間体2-1を酸の存在下で Br_2 で処理して、中間体2-2を形成し、これを、2-フェニル酢酸と反応させて、中間体2-3を形成する。次に、ステップ3では、中間体2-3を、酢酸アンモニウムと反応させて、式(II)のオキサゾール化合物2-4を形成する。

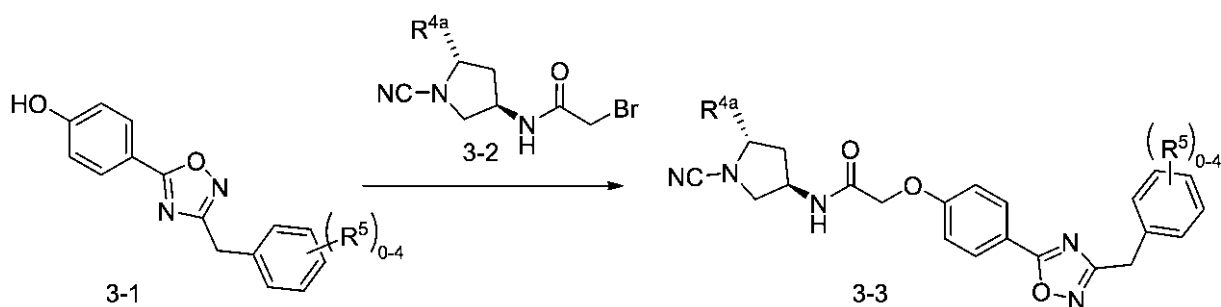
【 0 2 1 6】

一般的なスキーム3.

40

50

【化 8 9】



10

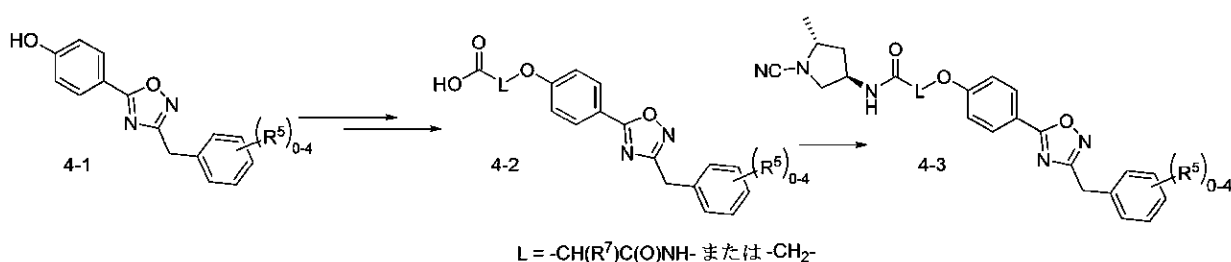
【0 2 1 7】

1, 2, 4-オキサジアゾール中間体 3-1 を、 S_N2 反応条件下で、プロモアセトアミド中間体 3-2 と反応させて、式 (I) の 1, 2, 4-オキサジアゾール化合物 3-3 を形成する。

【0 2 1 8】

一般的なスキーム 4.

【化 9 0】



20

【0 2 1 9】

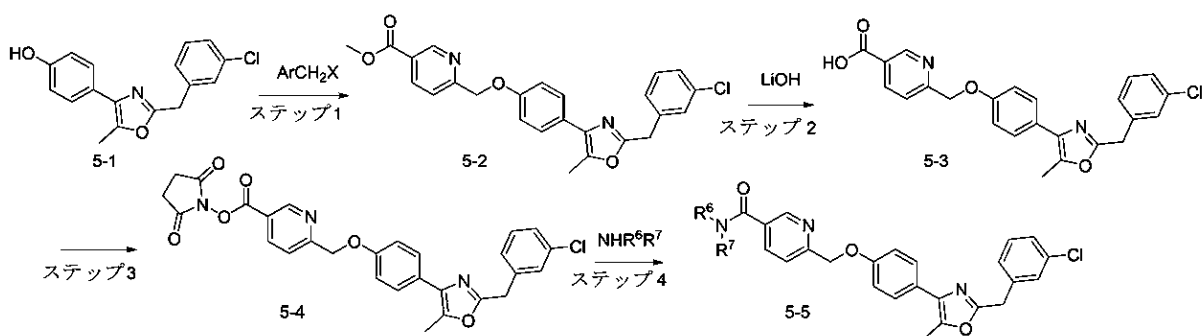
まず、1, 2, 4-オキサジアゾール中間体 4-1 を、適切な条件にかけて、カルボン酸で終結させるリンカーを導入する。最終段階では、中間体 4-2 は、(2R, 4R)-4-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボニトリルとの縮合反応を受け、式 (I) の化合物 4-3 を得る。

30

【0 2 2 0】

一般的なスキーム 5.

【化 9 1】



40

【0 2 2 1】

ステップ 1 では、中間体 5-1 をハロゲン置換ベンジル化合物と反応させて、中間体 5-2 を得、次に、これを加水分解条件にかけて、中間体 5-3 を得る。ステップ 3 では、中間体 5-3 をスクシンイミドと反応させて、中間体 5-4 を得、これを、適切なアミン

50

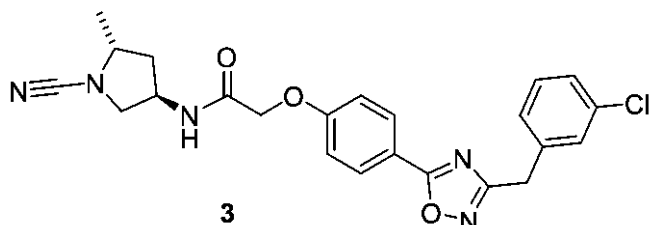
と反応させて、式 (I I) の化合物 5-5 を得る。

【0222】

代表的な化合物の調製

実施例 1. 2-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ)-N-((3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル)アセトアミド (化合物 3)

【化92】

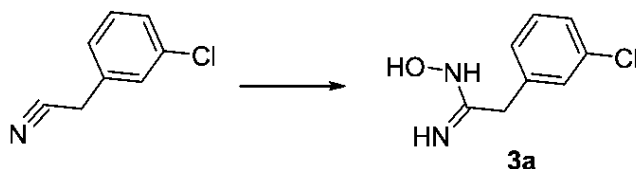


10

【0223】

ステップ A. 2-(3-クロロフェニル)-N-ヒドロキシアセトイミドアミド (3a)

【化93】



20

【0224】

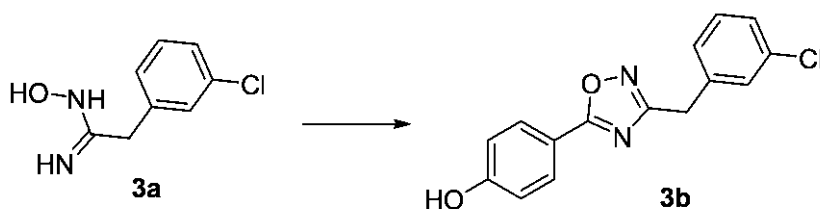
2-(3-クロロフェニル)アセトニトリル (0.5 g、3.3 mmol) の EtOH (20 mL) 溶液に、 K_2CO_3 (685 mg、4.9 mmol) 及び $NH_2OH \cdot HCl$ (343 mg、4.9 mmol) を添加した。反応物を 80°C で 18 時間攪拌した。完了後、反応物を濾過し、濃縮して、粗表題生成物 (3a) (0.4 g) を白色固体として得、これを、さらに、精製することなく次のステップに使用した。m/z (ESI、+ve イオン) = 185.1 [M+H]⁺。

30

【0225】

ステップ B. 4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノール (3b)

【化94】



40

【0226】

4-ヒドロキシ安息香酸 (0.4 g、2.9 mmol) の NMP (20 mL) 溶液に、CDI (563 mg、3.4 mmol) を添加した。50°C で 1 時間攪拌した後、3a (515 mg、2.8 mmol) を添加し、反応物を、120°C で 18 時間攪拌した。完了後、混合物を、水 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。

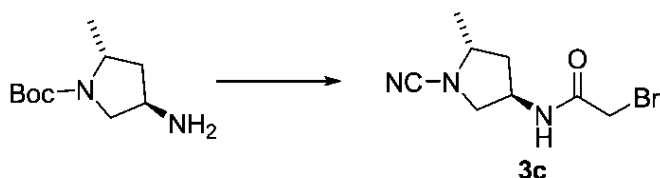
50

合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル： EtOAc ＝１：１）で精製して、表題生成物（３ｂ）（１０６．１ｍｇ、１３％）を白色固体として得た。 m/z （ ESI 、 $+$ v e イオン）＝２８７．１ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【０２２７】

ステップＣ．２－ブromo－ N －（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シアノ－５－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（３ｃ）

【化９５】



10

【０２２８】

０℃の t er t -ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．２０ｍｍol）の DCM （２ｍL）溶液に、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（３３ μL 、０．２０ｍｍol）及び臭化プロモアセチル（１９ μL 、０．２２ｍｍol）を添加した。０℃で３０分間撹拌した後、５ｍLの水を添加した。水層を反応物から分離した。有機層に TFA （１ｍL）を添加し、層を３０分間撹拌し、濃縮した。残留物を DCM （２ｍL）に再溶解させた。 DIPEA （０．１ｍL、０．５７ｍｍol）を添加し、次に、臭化シアン（２５ｍｇ、０．２４ｍmol）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌し、濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（グラジエント溶出、ヘキサン中５０～８０％の EtOAc ）で精製して、表題生成物（３ｃ）（３３ｍｇ、６７％）を無色油として得た。 m/z （ ESI 、 $+$ v e イオン）＝２４８．１ [$\text{M}+2+\text{H}$] $^+$ 。

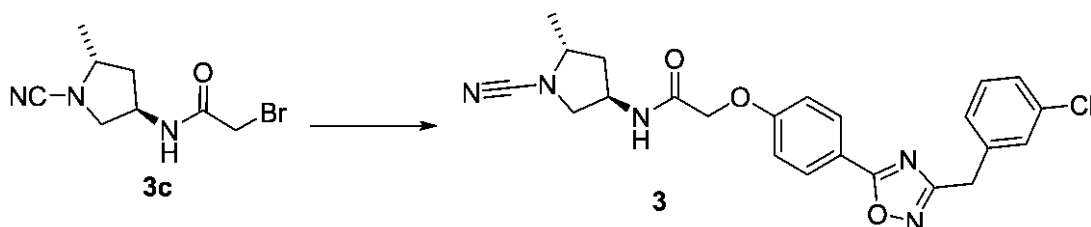
20

【０２２９】

ステップＤ．２－（４－（３－（３－クロロベンジル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）フェノキシ）－ N －（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シアノ－５－メチルピロリジン－３－イル）アセトアミド（３）

30

【化９６】



40

【０２３０】

３ｂ（３．４ｍｇ、０．０１２ｍｍol）の DMF （０．３ｍL）溶液に、 K_2CO_3 （３．３ｍｇ、０．０２４ｍｍol）を添加し、次に、３ｃの０．１Ｍ DMF 溶液（０．１２ｍL、０．０１２ｍｍol）を添加した。反応物を室温で１．５時間撹拌し、逆相 HPLC （水中 CH_3CN 、０．１％の HOAc を修飾剤として使用）で直接精製して、表題生成物（３）（４．２ｍｇ、７７％）を白色固体として得た。 m/z （ ESI 、 $+$ v e イオン）＝４５２．２ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

【０２３１】

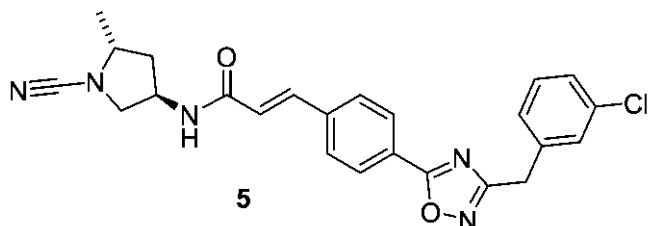
化合物１、２、４、６、７、９、及び１２は、実施例１の化合物３の合成についての記載と同様の手順で合成した。

50

【0232】

実施例2. (E)-3-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N-((3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル)アクリルアミド (化合物5)

【化97】

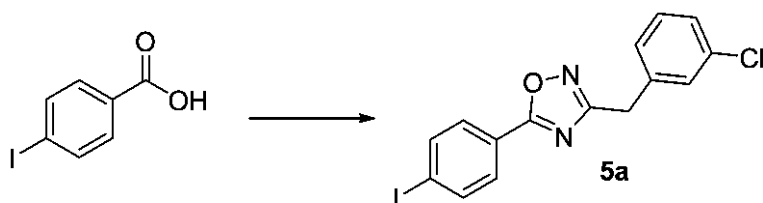


10

【0233】

ステップA. 3-(3-クロロベンジル)-5-(4-ヨードフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール (5a)

【化98】



20

【0234】

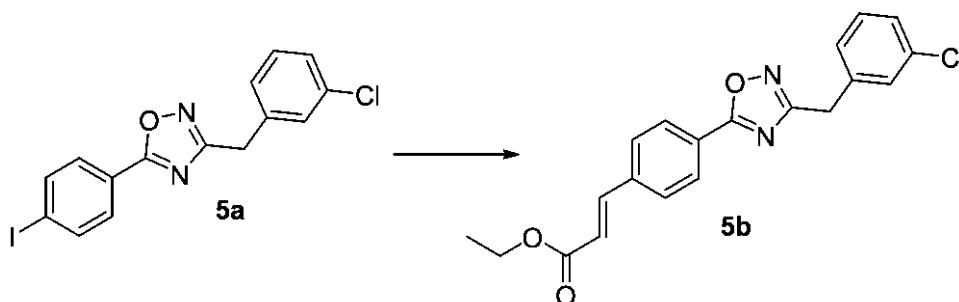
4-ヨード安息香酸 (50 mg、0.2 mmol) のNMP (2 mL) 溶液に、CDI (33 mg、0.24 mmol) を添加した。50℃で30分間攪拌した後、3a (37 mg、0.20 mmol) を添加し、反応物を120℃に18時間加熱した。完了後、水 (10 mL) を添加し、反応物をEtOAc (20 mL) で抽出した。有機層をH₂O (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油: EtOAc = 1:2) で精製して、表題生成物 (5a) (20 mg, 18.6%) を黄色固体として得た。m/z (ESI、+veイオン) = 397.1 [M+H]⁺。

30

【0235】

ステップB. エチル (E)-3-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)アクリラート (5b)

【化99】



40

【0236】

5a (250 mg、0.63 mmol) のDMF (10 mL) 攪拌溶液に、N₂下で、

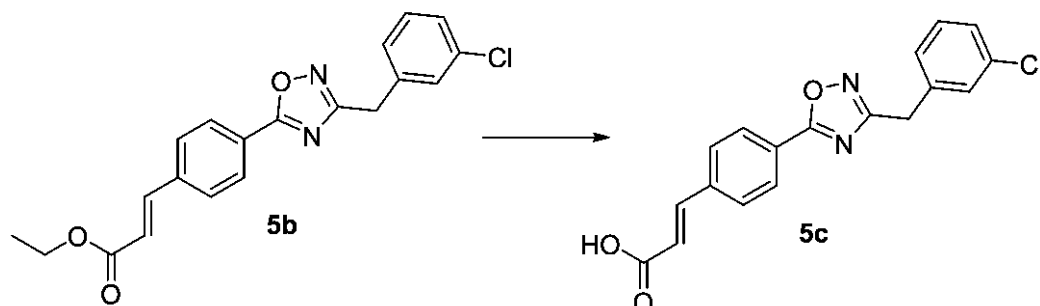
50

エチルアクリレート (63 mg、0.63 mmol)、Pd(OAc)₂ (25 mg、0.063 mmol)、PPh₃ (16.5 mg、0.063 mmol)、及び Et₃N (190 mg、1.89 mmol) を添加した。反応物を 100 °C に加熱し、14 時間撹拌した。完了後、得られた混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 10 : 90) で精製して、表題生成物 (5b) (230 mg、95%) を黄色油として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 369.0 [M+H]⁺。

【0237】

ステップ C. (E)-3-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)アクリル酸 (5c)

【化100】



10

20

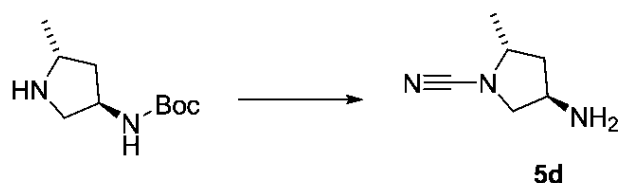
【0238】

5b (200 mg、0.54 mmol) の THF (4 mL) 及び水 (4 mL) 溶液に、NaOH (55 mg、2.75 mmol) を添加した。反応混合物を 25 °C で 2 時間撹拌し、次に、EtOAc (20 mL) 及び氷水 (20 mL) で希釈した。有機層を水 (10 mL × 3)、塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過、濃縮し、分取 TLC (DCM : MeOH = 20 : 1) で精製して、表題生成物 (5c) (111.4 mg、60%) を白色固体として得た。m/z (ESI、-ve イオン) = 339.0 [M-H]⁻。

【0239】

ステップ D. (2R, 4R)-4-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボニトリル (5d)

【化101】



30

40

【0240】

tert-ブチル ((3R, 5R)-5-メチルピロリジン-3-イル)カルバマート (100 mg、0.050 mmol)、DIPEA (0.13 mL、0.75 mmol)、及びジクロロメタン (1.0 mL) の撹拌溶液に、0 °C のジクロロメタン (0.5 mL) 中の臭化シアン (58 mg、0.055 mmol) を添加した。室温で 25 分間撹拌した後、混合物を水 (2.0 mL) でクエンチした。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (2 mL) で抽出した。合わせた有機層を、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、HCl (3.0 mL、1,4-ジオキサン中 4 N) に再溶解させた。反応物を室温で 1 時間撹拌した。固体が沈殿した。上清をデカントした。残った固体に、1,4-ジオキサン (3 mL) を添加し、反応バイアルを、超音波処理し、次に、濃縮した。同じ手順を、CH₃CN (2 mL) で繰り返した。得られた固体を凍結乾燥させて、粗表題生成物 (5d) (HC

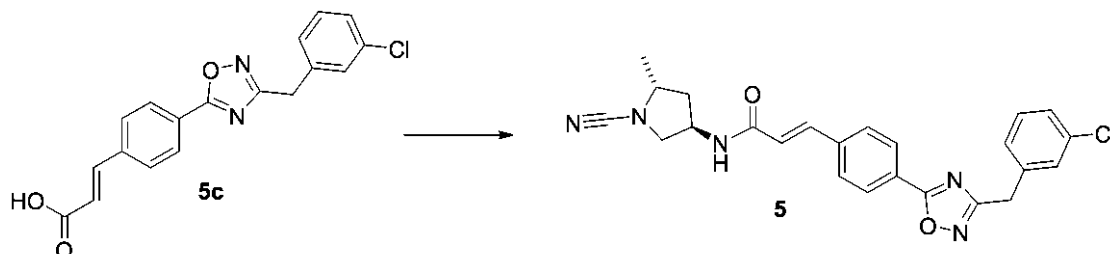
50

し塩)を得、これを、さらに精製せずに次のステップに使用した。 m/z (ESI、+ve イオン) = 126.3 $[M+H]^+$ 。

【0241】

ステップE. (E)-3-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N-((3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル)アクリルアミド (5)

【化102】



10

【0242】

5c (4.1 mg、0.012 mmol)、5d (3 mg、粗)、HATU (6.8 mg、0.018 mmol)、及びDIPEA (0.0063 mL、0.036 mmol)のDMF (0.3 mL)溶液を、室温で3時間撹拌した。混合物を逆相HPLC (水中CH₃CN、0.1%のHOAcを修飾剤として使用)で直接精製して、表題生成物 (5) (4.7 mg、87%)を白色固体として得た。 m/z (ESI、+ve イオン) = 448.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (d, J = 6.60 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.28 - 7.59 (m, 5H), 6.77 (d, J = 15.89 Hz, 1H), 4.38 (qt, J = 5.97, 2.90 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.66 - 3.92 (m, 2H), 3.26 (dd, J = 9.90, 2.57 Hz, 1H), 2.01 (dddd, J = 12.90, 6.17, 2.93 Hz, 1H), 1.74 (dddd, J = 12.96, 8.80, 6.11 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.11 Hz, 3H)。

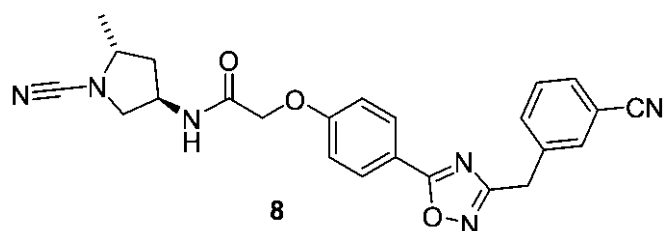
20

30

【0243】

実施例3. N-((3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル)-2-(4-(3-(3-シアノベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェノキシ)アセトアミド (化合物8)

【化103】



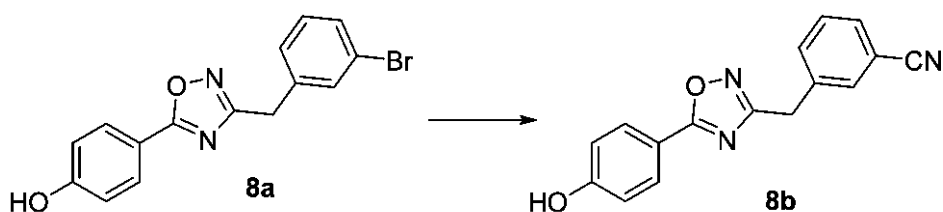
40

【0244】

ステップA. 3-((5-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ベンズニトリル (8b)

50

【化 1 0 4】



【 0 2 4 5】

10

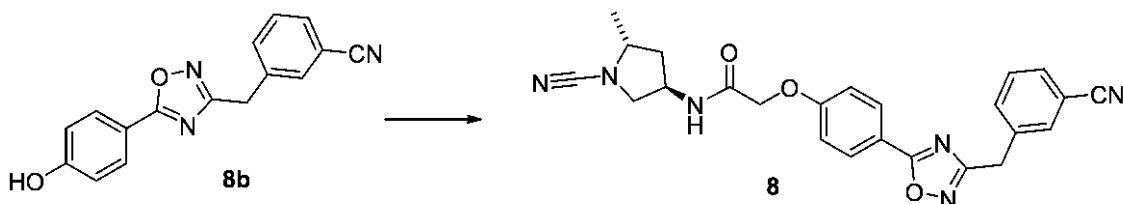
8 a (3 b と同様の手順に従って調製、8 0 0 m g、2 . 4 2 m m o l) の N M P (1 5 m L) 溶液に、シアン化銅 (6 4 9 m g、7 . 2 5 m m o l) を添加した。反応物を、1 8 0 ° C で 0 . 5 時間加熱した。冷却後、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、塩水 (5 0 m L × 3) で洗浄した。有機層を乾燥、濾過させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 2 : 1) で精製して、表題生成物 (8 b) (7 5 m g、1 0 . 7 %) を黄色固体として得た。m / z (E S I、+ v e イオン) = 2 7 8 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 2 4 6】

ステップ B . N - ((3 R , 5 R) - 1 - シアノ - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) - 2 - (4 - (3 - (3 - シアノベンジル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) フェノキシ) アセトアミド (8)

20

【化 1 0 5】



30

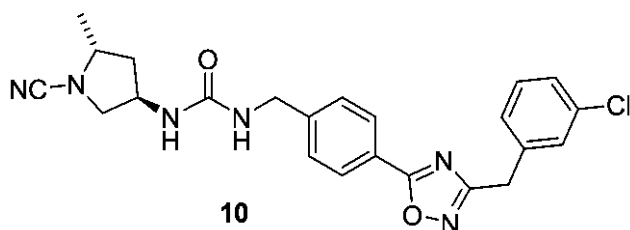
【 0 2 4 7】

表題生成物 (化合物 8) を、実施例 1 のステップ D の化合物 3 の合成についての記載と同様の手順で合成した。m / z (E S I、+ v e イオン) = 4 4 3 . 3 [M + H] ⁺。

【 0 2 4 8】

実施例 4 . 1 - (4 - (3 - (3 - クロロベンジル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 3 - ((3 R , 5 R) - 1 - シアノ - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) 尿素 (化合物 1 0)

【化 1 0 6】



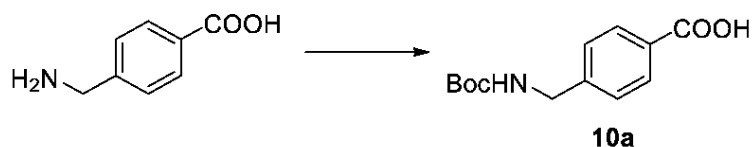
40

【 0 2 4 9】

ステップ A . 4 - (((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) メチル) 安息香酸 (1 0 a)

50

【化 1 0 7】



【0 2 5 0】

4-（アミノメチル）安息香酸（0.5 g、3.31 mmol）の1,4-ジオキサン及び水（1：1、6 mL）溶液に、0℃で（BOC）₂O（0.938 g、4.30 mmol）及びNaOH（0.265 g、6.62 mmol）を添加した。反応混合物を15℃で12時間攪拌した。次に、溶媒を真空中で蒸発させて、粗表題生成物（10a）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。m/z（ESI、+veイオン）= 196.1 [M+H]⁺。

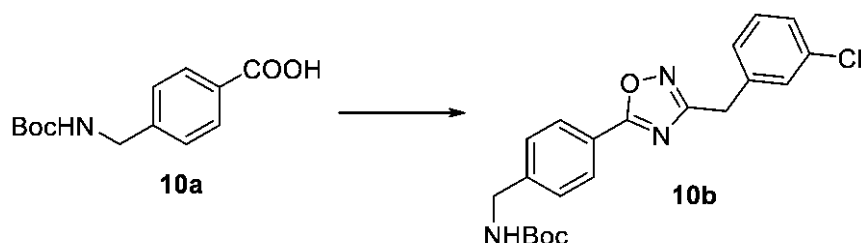
10

【0 2 5 1】

ステップB. tert-ブチル（4-（3-（3-クロロベンジル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）ベンジル）カルバマート（10b）

【化 1 0 8】

20



【0 2 5 2】

フラスコに、10a（300 mg、1.19 mmol）及びCDI（202.2 mg、1.43 mmol）を入れた。NMP（5 mL）を添加し、反応物を50℃で0.5時間攪拌した。次に、3a（329.55 mg、1.785 mmol）を添加し、反応混合物を120℃で16時間加熱した。冷却後、反応を水（10 mL）でクエンチし、DCM（30 mL）で抽出した。有機層を水（30 mL）で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題生成物（10b）（300 mg）を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。m/z（ESI、+veイオン）= 400.0 [M+H]⁺。

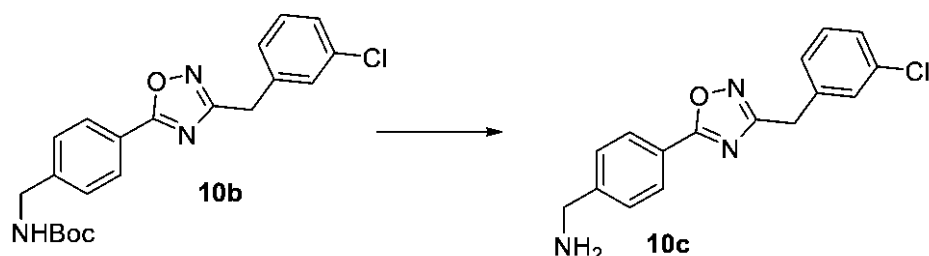
30

【0 2 5 3】

ステップC. （4-（3-（3-クロロベンジル）-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル）フェニル）メタンアミン（10c）

【化 1 0 9】

40



【0 2 5 4】

50

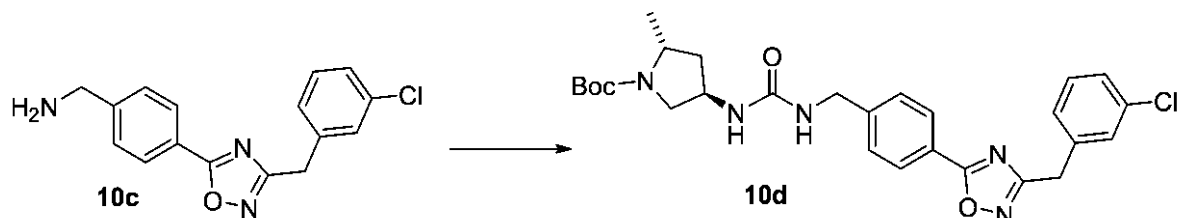
TFA (2 mL) を、10b (300 mg、0.75 mmol) のDCM溶液に添加した。反応混合物を、15℃で2時間撹拌した。次に、溶媒を真空中で蒸発させ、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=10:1) で精製して、表題生成物 (10c) (85.5 mg、37%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 300.1 [M+H]⁺。

【0255】

ステップD. tert-ブチル (2R, 4R) - 4 - (3 - (4 - (3 - (3 - クロロベンジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ベンジル) ウレイド) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラート (10d)

【化110】

10



【0256】

tert-ブチル (2R, 4R) - 4 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシラート (6.0 mg、0.030 mmol) のDMF (0.3 mL) 溶液に、DIPEA (0.01 mL、0.060 mmol) 及びCDI (4.9 mg、0.030 mmol) を添加した。反応物を室温で20分間撹拌した (溶液A)。溶液Aに、10c (6.0 mg、0.020 mmol) を添加し、得られた混合物を、一晚撹拌した。しかし、反応物は、不完全な変換を示した。別の溶液Aを調製し、反応に添加した。3時間撹拌した後、反応物を逆相HPLC (水中CH₃CN、0.1%のHOAcを修飾剤として使用) で精製し、表題生成物 (10d) (10.8 mg、定量的) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 426.2 [M-Boc+H]⁺。

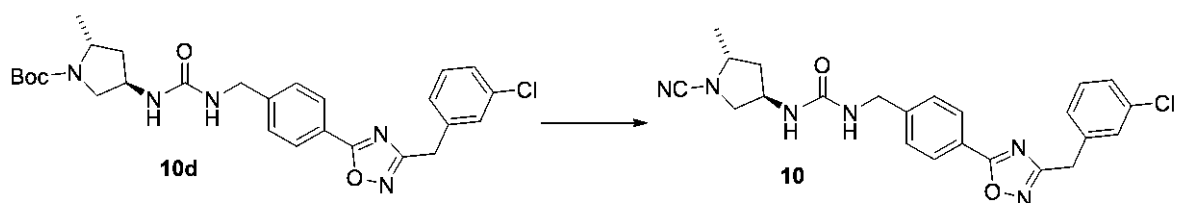
20

【0257】

ステップE. 1 - (4 - (3 - (3 - クロロベンジル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 3 - ((3R, 5R) - 1 - シアノ - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) 尿素 (10)

30

【化111】



40

【0258】

10d (10.8 mg、0.02 mmol) のDCM (0.4 mL) 溶液に、TFA (0.4 mL) を添加し、反応物を室温で40分間撹拌した。反応物を減圧濃縮し、DCM (0.3 mL) に再溶解させた。DIPEA (0.01 mL、0.060 mmol) を添加し、次に、臭化シアン (2.5 mg、0.024 mmol) を添加した。得られた混合物を15分間撹拌し、次に、逆相HPLC (水中CH₃CN、0.1%のHOAcを修飾剤として使用) で精製して、表題生成物 (10) (6.3 mg、70%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 451.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.00 - 8.06 (m, 2

50

H), 7.43 – 7.50 (m, 3H), 7.30 – 7.41 (m, 3H), 6.52 (d, J = 6.60 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.11 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 6.11 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.09 – 4.17 (m, 1H), 3.78 (dt, J = 8.07, 6.36 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 9.78, 5.62 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 9.66, 3.30 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 12.90, 6.42, 3.67 Hz, 1H), 1.65 (ddd, J = 12.84, 8.19, 6.11 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.11 Hz, 3H)。

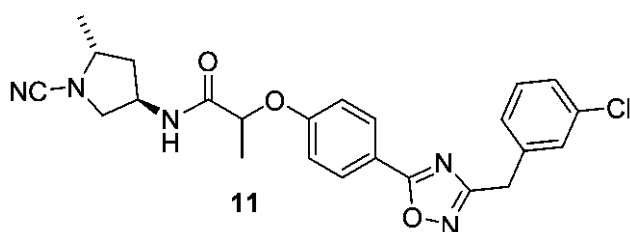
【0259】

10

実施例 5. 2 – (4 – (3 – (3 – クロロベンジル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) フェノキシ) – N – ((3R, 5R) – 1 – シアノ – 5 – メチルピロリジン – 3 – イル) プロペンアミド (化合物 11)

【化 112】

20

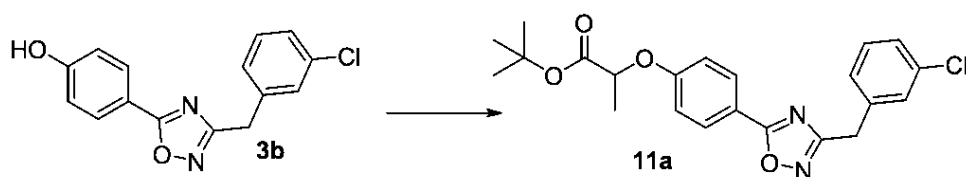


【0260】

ステップ A. tert-ブチル 2 – (4 – (3 – (3 – クロロベンジル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) フェノキシ) プロパノアート (11a)

【化 113】

30



【0261】

3b (7.2 mg、0.025 mmol) の DMF (0.3 mL) 溶液に、K₂CO₃ (6.9 mg、0.050 mmol) 及び tert-ブチル 2 – ブロモプロパノアート (6.3 mg、0.030 mmol) を添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、逆相 HPLC (水中 CH₃CN、0.1% の HOAc を修飾剤として使用) で精製して、表題生成物 (11a) (10 mg、96%) を白色固体として得た。

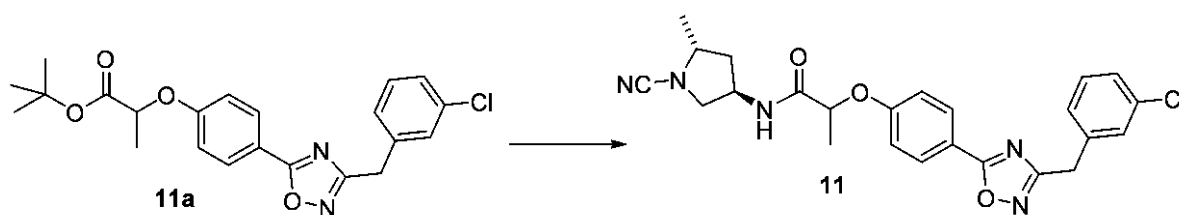
【0262】

40

ステップ B. 2 – (4 – (3 – (3 – クロロベンジル) – 1, 2, 4 – オキサジアゾール – 5 – イル) フェノキシ) – N – ((3R, 5R) – 1 – シアノ – 5 – メチルピロリジン – 3 – イル) プロペンアミド (11)

50

【化 1 1 4】



【0 2 6 3】

11a (5 mg、0.012 mmol) の溶液を、DCM (0.15 mL) に溶解させ、TFA (0.15 mL) を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応物を濃縮し、DMF (0.3 mL) に再溶解させた。DIPEA (0.0063 mL、0.036 mmol)、HATU (6.8 mg、0.018 mmol)、及び5d (3.3 mg、粗) を添加し、反応物を室温で10分間攪拌した。粗物質を逆相HPLC (水中CH₃CN、0.1%のHOAcを修飾剤として使用) で直接精製して、表題生成物 (11) (4.0 mg、68%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+veイオン) = 466.2 [M+H]⁺。

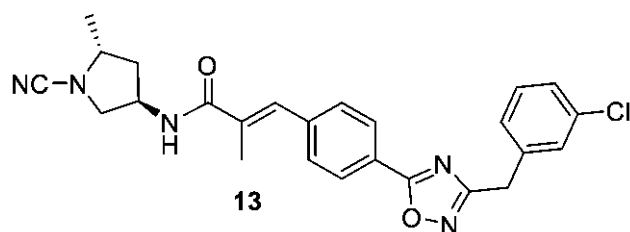
10

【0 2 6 4】

実施例6. (E)-3-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)-N-((3R,5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル)-2-メチルアクリルアミド (化合物13)

20

【化 1 1 5】

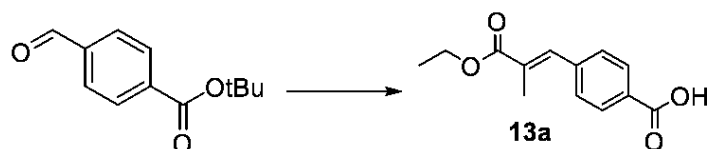


30

【0 2 6 5】

ステップA. (E)-4-(3-エトキシ-2-メチル-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)安息香酸 (13a)

【化 1 1 6】



40

【0 2 6 6】

エチル2-(ジエトキシホスホリル)プロパノアート (1.4 g、5.88 mmol) の乾燥THF (20 mL) 溶液に、0℃でNaH (235 mg、5.88 mmol、鉱油中60%の分散液) を少しずつ添加した。0℃で0.5時間攪拌した後、tert-ブチル4-ホルミルベンゾアート (1.0 g、4.85 mmol) を添加し、反応物を20℃で4時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を塩水 (50 mL×2) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1

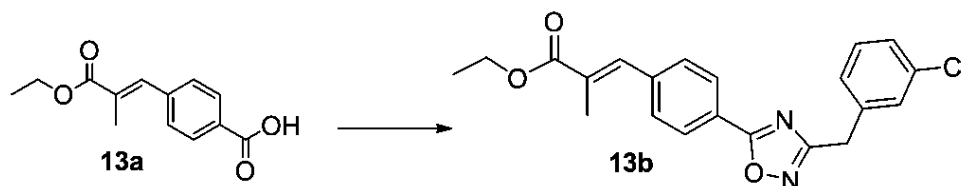
50

：１）で精製して、表題生成物（１３ａ）（４５０ｍｇ、３９．８％）を白色固体として得た。 m/z （ESI、+veイオン）＝２３５．１〔M+H〕⁺。

【０２６７】

ステップＢ．エチル（Ｅ）－３－（４－（３－（３－クロロベンジル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）フェニル）－２－メチルアクリレート（１３ｂ）

【化１１７】



10

【０２６８】

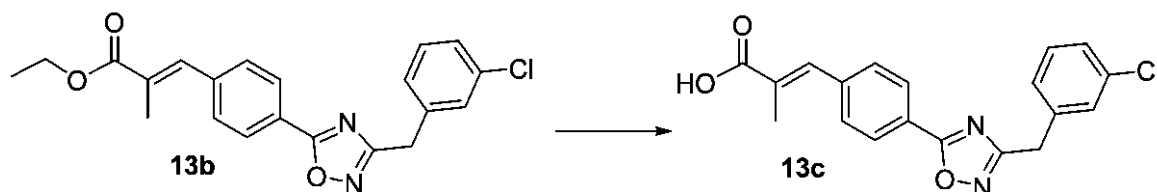
１３ａ（４００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）のNMP（５ｍＬ）溶液に、CDI（３３２ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）を添加した。５０℃で０．５時間攪拌した後、３ａ（３１５ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１２０℃で２時間攪拌した。次に、反応物をEtOAc（３０ｍＬ）で希釈し、塩水（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc＝５：１）で精製して、表題生成物（１３ｂ）（２６０ｍｇ、３９．７％）を黄色固体として得た。 m/z （ESI、+veイオン）＝３８３．１〔M+H〕⁺。

20

【０２６９】

ステップＣ．（Ｅ）－３－（４－（３－（３－クロロベンジル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）フェニル）－２－メチルアクリル酸（１３ｃ）

【化１１８】



30

【０２７０】

１３ｂ（１３０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）のTHF／H₂O（５ｍＬ、１：１）溶液に、NaOH（２０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２０℃で２時間攪拌し、１NのHClでpH＝４に調整し、EtOAc（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮し、残留物を分取TLC（石油エーテル：EtOAc＝１：１）で精製し、表題生成物（１３ｃ）（５５ｍｇ、４５．６％）を白色固体として得た。 m/z （ESI、-veイオン）＝３５３．０〔M-H〕⁻。

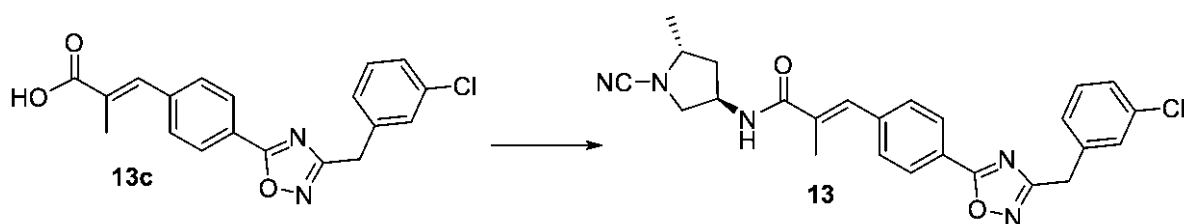
40

【０２７１】

ステップＤ．（Ｅ）－３－（４－（３－（３－クロロベンジル）－１，２，４－オキサジアゾール－５－イル）フェニル）－N－（（３R，５R）－１－シアノ－５－メチルピロリジン－３－イル）－２－メチルアクリルアミド（１３）

50

【化 1 1 9】



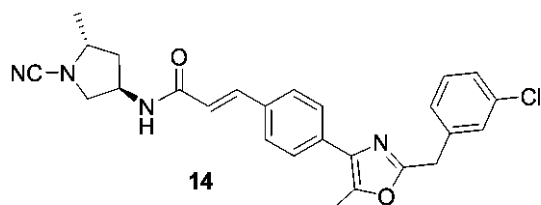
【0 2 7 2】

表題生成物（13）を、実施例2のステップEの化合物5の合成についての記載と同様の手順で合成した。 m/z （ESI、+veイオン）= 462.3 $[M+H]^+$ 。

【0 2 7 3】

実施例7. (E)-3-(4-(2-(3-(4-chlorobenzyl)-5-methylisoxazol-4-yl)phenyl)propanoic acid derivative) - N - ((3R, 5R)-1-cyano-5-methylpyrrolidin-3-yl) acrylamide (化合物14)

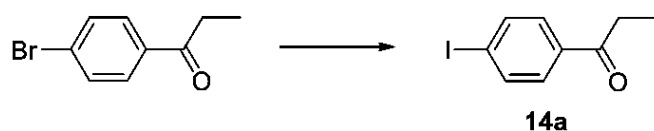
【化 1 2 0】



【0 2 7 4】

ステップA. 1-(4-ヨードフェニル)プロパン-1-オン (14a)

【化 1 2 1】



【0 2 7 5】

1-(4-ブロモフェニル)プロパン-1-オン (2 g、9.39 mmol)、CuI (0.179 g、0.94 mmol)、及びKI (6.23 g、37.6 mmol) の1, 4-ジオキサン (25 mL) 攪拌溶液に、窒素雰囲気下、20℃で、N₁, N₂-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.17 g、1.88 mmol) を添加した。反応物を24時間加熱還流した。完了後、混合物を濾過した。濾液を回収して、濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 6) で精製し、表題生成物 (14a) (2.1 g、86%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 261.0 $[M+H]^+$ 。

【0 2 7 6】

ステップB. 2-ブロモ-1-(4-ヨードフェニル)プロパン-1-オン (14b)

10

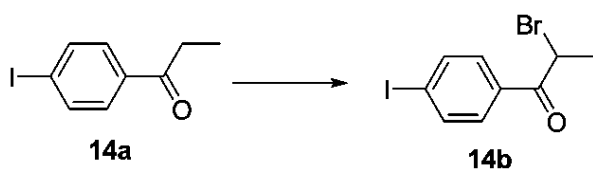
20

30

40

50

【化 1 2 2】



【0 2 7 7】

14a (1 g、3.85 mmol) の DCM (30 mL) 溶液に、Br₂ (614.5 mg、3.85 mmol) を 20℃ で添加し、12 時間攪拌した。完了後、混合物を飽和 Na₂SO₃ (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 8) で精製して、表題生成物 (14b) (450 mg、34.6%) を淡黄色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 338.9 [M+H]⁺。

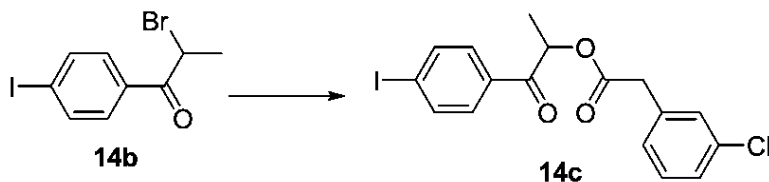
10

【0 2 7 8】

ステップ C. 1-(4-ヨードフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル 2-(3-クロロフェニル) 酢酸塩 ((14c))

【化 1 2 3】

20



【0 2 7 9】

20℃ の 14b (400 mg、1.18 mmol) 及び (3-クロロフェニル) 酢酸 (201 mg、1.18 mmol) のアセトン (20 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (457 mg、3.54 mmol) を添加した。3 時間攪拌した後、反応物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 6) で精製して、表題生成物 (14c) (450 mg、88%) を無色油として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 429.0 [M+H]⁺。

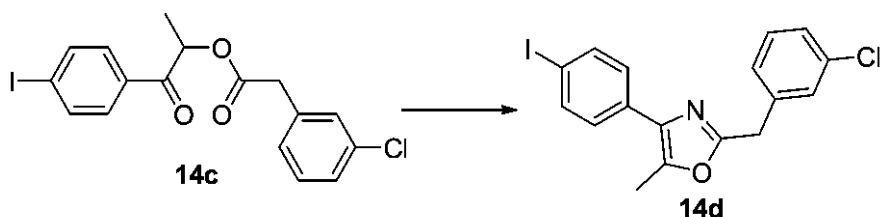
30

【0 2 8 0】

ステップ D. 2-(3-クロロベンジル)-4-(4-ヨードフェニル)-5-メチルオキサゾール (14d)

【化 1 2 4】

40



【0 2 8 1】

14c (450 mg、1.05 mmol) 及び NH₄OAc (405 mg、5.26 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液を、120℃ で 4 時間加熱した。完了後、混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水 N

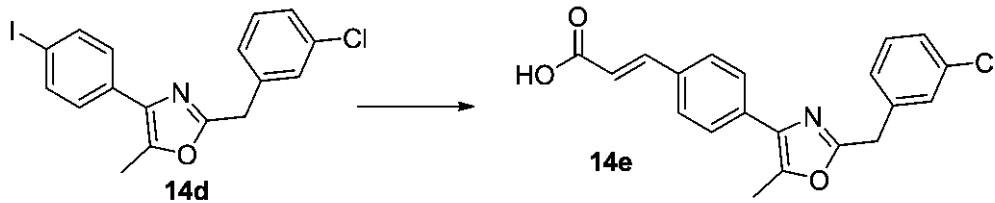
50

a₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（EtOAc：石油エーテル＝1：6）で精製して、表題生成物（14d）（390 mg、85%）を白色固体として得た。 m/z （ESI、+veイオン）＝410.0 [M+H]⁺。

【0282】

ステップE. (E)-3-(4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェニル)アクリル酸（14e）

【化125】



10

【0283】

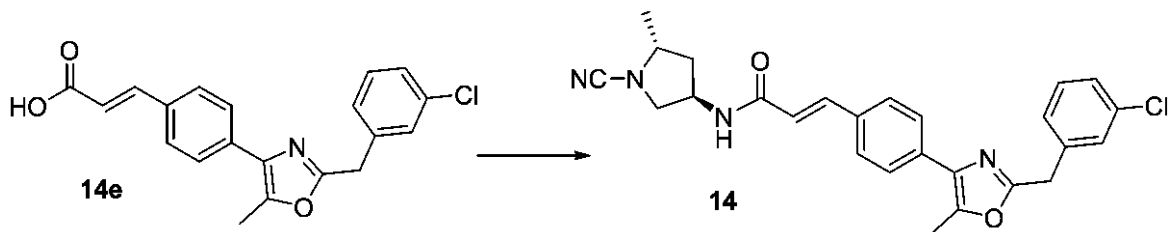
表題生成物（14e）を、実施例2のステップB及びCに記載の化合物5の合成と同様の手順を使用して合成した。 m/z （ESI、+veイオン）＝354.0 [M+H]⁺。

20

【0284】

ステップF. (E)-3-(4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェニル)-N-((3R, 5R)-1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル)アクリルアミド（14）

【化126】



30

【0285】

表題生成物（14）を、実施例2のステップD～Eの化合物5の合成についての記載と同様の手順を使用して合成した。 m/z （ESI、+veイオン）＝461.3 [M+H]⁺。

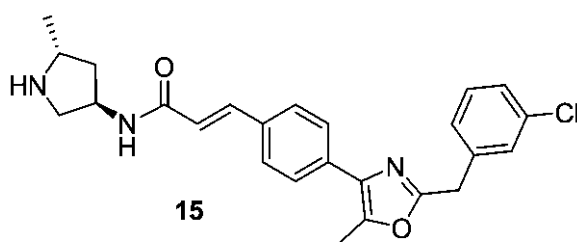
【0286】

実施例8. (E)-3-(4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェニル)-N-((3R, 5R)-5-メチルピロリジン-3-イル)アクリルアミド（化合物15）

40

50

【化 1 2 7】

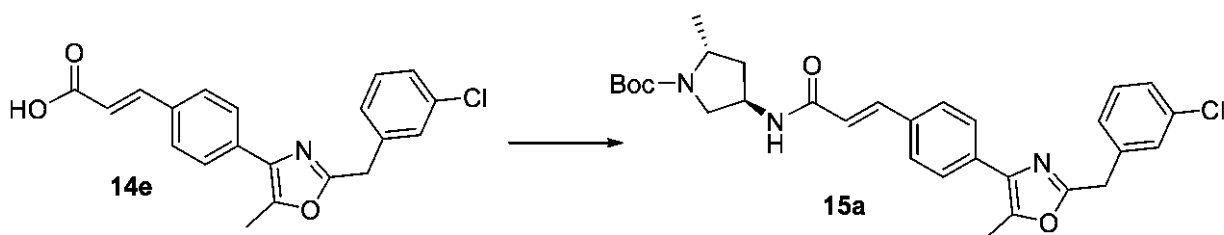


10

【0 2 8 7】

ステップA. *tert*-ブチル (2*R*, 4*R*) - 4 - ((*E*) - 3 - (4 - (2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) フェニル) アクリルアミド) - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 5 a)

【化 1 2 8】



20

【0 2 8 8】

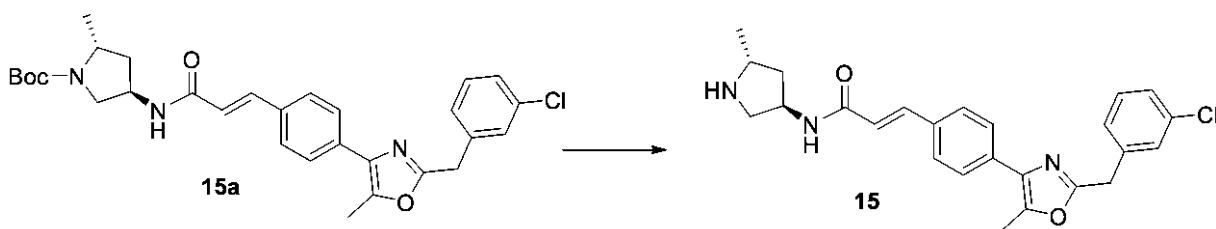
1 4 e (2 4 . 7 m g 、 0 . 0 7 m m o l) 、 *tert*-ブチル (2 *R* , 4 *R*) - 4 - アミノ - 2 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 6 . 8 m g 、 0 . 0 8 4 m m o l) 、 H A T U (3 5 m g 、 0 . 0 9 2 m m o l) 、 D I P E A (0 . 0 2 4 m L 、 0 . 1 4 m m o l) の D M F (0 . 5 m L) 溶液を、室温で 1 時間攪拌した。混合物を逆相 H P L C (水中 C H ₃ C N 、 0 . 1 % の H O A c を修飾剤として使用) で直接精製し、表題生成物 (1 5 a) (2 4 m g 、 6 4 %) を白色固体として得た。 m/z (E S I 、 + v e イオン) = 4 8 0 . 3 [M - t B u] ⁺。

30

【0 2 8 9】

ステップB. (*E*) - 3 - (4 - (2 - (3 - クロロベンジル) - 5 - メチルオキサゾール - 4 - イル) フェニル) - N - ((3 *R* , 5 *R*) - 5 - メチルピロリジン - 3 - イル) アクリルアミド (1 5)

【化 1 2 9】



40

【0 2 9 0】

1 5 a (2 1 . 4 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の D C M (1 m L) 溶液に、 T F A (1 m L) を添加した。室温で 5 0 分間攪拌した後、反応物を濃縮し、凍結乾燥させて、表題生成物 (1 5) (1 8 . 8 m g 、 8 6 % 、 T F A 塩) を白色固体として得た。 m/z (E S I 、 + v e イオン) = 4 3 6 . 2 [M + H] ⁺。

50

【0291】

実施例6のステップB～Dに記載の化合物13の合成について同様の手順を使用して、3a及び4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)安息香酸から、化合物16を合成した。最後のステップでは、HATUの代わりに、T₃Pをカップリング試薬として使用した。

【0292】

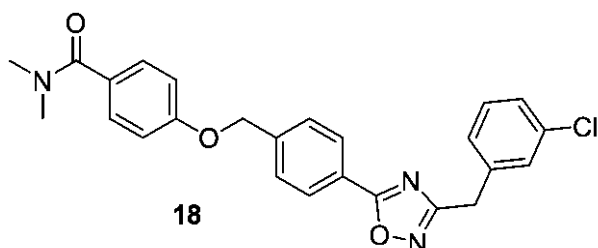
3-ヨード安息香酸を使用して、実施例2の化合物5の合成についての記載と同様の手順で、化合物17を合成した。

【0293】

実施例9. 4-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンジル)オキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド(化合物18)

10

【化130】

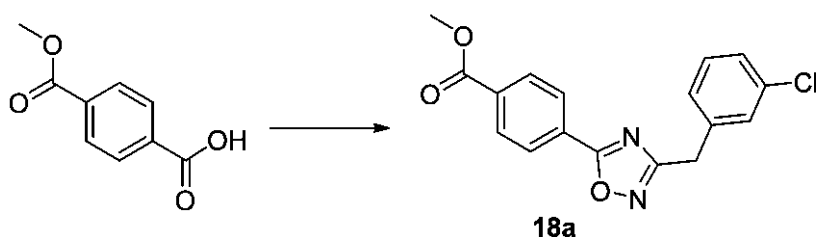


20

【0294】

ステップA. メチル4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンゾアート(18)

【化131】



30

【0295】

4-(メトキシカルボニル)安息香酸(5.0g、27.8mmol)のNMP(100mL)溶液に、CDI(5.0g、30.5mmol)を添加した。50℃で2時間加熱した後、3a(5.1g、27.8mmol)を上記溶液に添加した。混合物を120℃で16時間攪拌した。冷却後、反応物をEtOAc(200mL)で希釈し、H₂O(500mL)で洗浄した。水層をEtOAc(200mL)で抽出した。合わせた有機層を、H₂O(100mL×2)、塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗残留物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc:石油エーテル=1:5)で精製して、表題生成物(18a)(4.9g、53.6%)を白色固体として得た。m/z(ESI、+veイオン)=329.7[M+H]⁺。

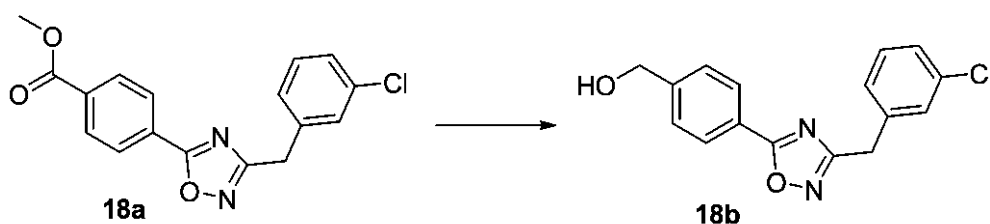
40

【0296】

ステップB. (4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル)メタノール(18b)

50

【化 1 3 2】



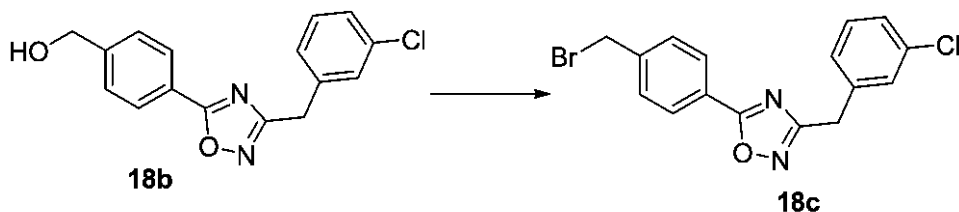
【0 2 9 7】

18a (2.0 g、6.1 mmol) の THF (30 mL) 溶液に、 -78°C で 1 M のジイソブチルアルミニウムヒドリド (18.3 mL、0.3 mmol) を徐々に添加した。同じ温度で 4 時間攪拌した後、1 N の HCl で反応をクエンチして、 $\text{pH} = 4 \sim 5$ に調整し、EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。有機層を、 H_2O (20 mL)、塩水 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して粗残留物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 1 : 1) で精製して、表題生成物 (18b) (1.2 g, 62.3%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+ve イオン) = 301.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 2 9 8】

ステップ C. 5-(4-(ブロモメチル)フェニル)-3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール (18c)

【化 1 3 3】



【0 2 9 9】

POBr_3 (571 mg、2.0 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、 0°C で DMF (5.0 mL) を添加した。混合物を 0°C で 0.25 時間攪拌し、次に、18b (500 mg、1.66 mmol) を添加した。 0°C で 1 時間攪拌した後、混合物を 5% の NaHCO_3 水溶液でクエンチして、 $\text{pH} = 7 \sim 8$ に調整し、EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (15 mL $\times$ 2)、塩水 (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗残留物を得、これを、逆相 HPLC (H_2O 中 70% の CH_3CN 、0.05% のギ酸を修飾剤として含む) で精製して、表題生成物 (18c) (350 mg、57.3%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+ve イオン) = 365.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【0 3 0 0】

ステップ D. 4-((4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンジル)オキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド (18)

10

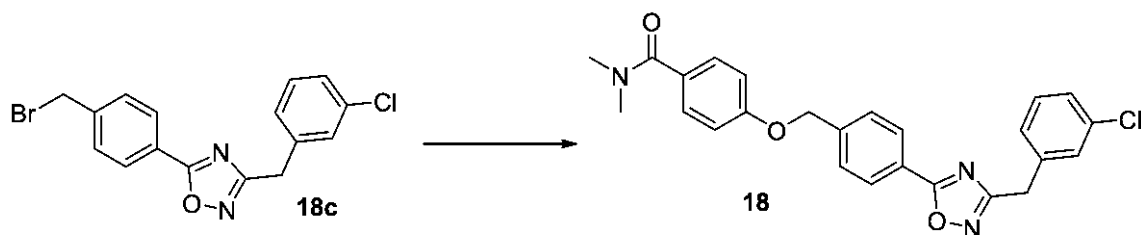
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 3 0 1】

DMF (1.3 mL) 中の 4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルベンズアミド (9.1 mg、0.055 mmol) 及び K_2CO_3 (22.8 mg、0.17 mmol) の混合物に、18c (20 mg、0.055 mmol) を添加した。反応物を 50℃で 2 時間攪拌し、 H_2O 及び EtOAc で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を、水、塩水 (×2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 1:1) で精製して、表題生成物 (18) (22 mg、89%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 448.1 [M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.39 – 7.43 (m, 3H), 7.21 – 7.33 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.07 (br s, 6H)。

20

【0 3 0 2】

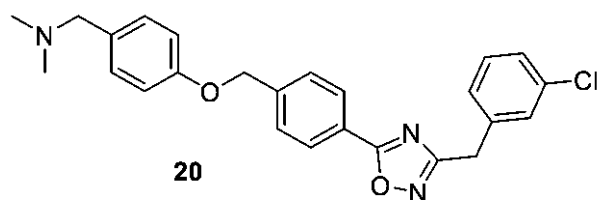
化合物 19 を、実施例 8 のステップ A の化合物 15 の合成についての記載と同様の手順で 10c から合成した。

【0 3 0 3】

実施例 10. 1-(4-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンジル)オキシ)フェニル)-N, N-ジメチルメタンアミン (化合物 20)

30

【化 1 3 5】



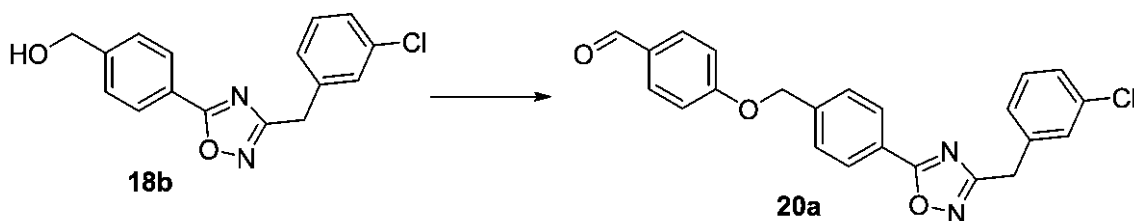
40

【0 3 0 4】

ステップ A. 4-(4-(4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド (20a)

50

【化 1 3 6】



【0305】

10

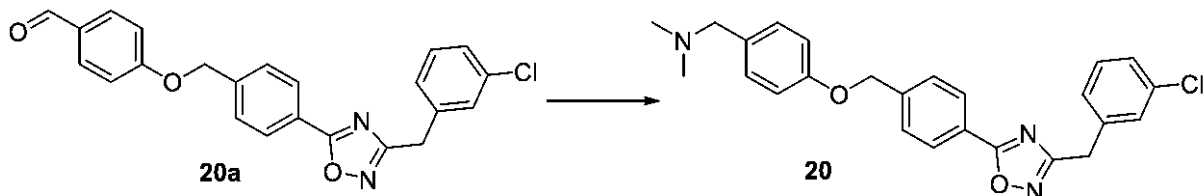
18b (200mg、0.55mmol) 及び 4-ヒドロキシベンズアルデヒド (67mg、0.55mmol) の DMF (10mL) 溶液に、25℃で K_2CO_3 (152mg、1.1mmol) を添加した。反応物を 55℃に加熱し、1時間攪拌した。完了後、水 (50mL) で反応をクエンチし、EtOAc (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (50mL×2)、塩水 (30mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗残留物を得、これを、逆相 HPLC (水中 65% の CH_3CN 、0.05% ギ酸を修飾剤として含む) で精製して、表題生成物 (20a) (150mg、67%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 405.0 [M+H]⁺。

【0306】

20

ステップ B. 1-((4-((4-(3-(3-クロロベンジル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ベンジル)オキシ)フェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (20)

【化 1 3 7】



30

【0307】

DCM (3mL) 中の 20a (20mg、0.05mmol)、ジメチルアミン塩酸塩 (2.7mg、0.06mmol)、及び Et_3N (15mg、0.15mmol) の混合物に、 N_2 下で 0℃で $NaBH(OAc)_3$ (16mg、0.075mmol) を添加した。0℃で 1時間攪拌した後、反応物を室温まで昇温させ、12時間攪拌した。完了後、混合物を H_2O (10mL) でクエンチし、EtOAc (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層を H_2O (10mL)、塩水 (10mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗残留物を得、これを、逆相 HPLC (H_2O 中 65% の CH_3CN 、0.05% のギ酸を修飾剤として含む) で精製して、表題生成物 (20) (4.3mg、19.8%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 434.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.10 - 7.35 (m, 5H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.46 (s, 6H)。

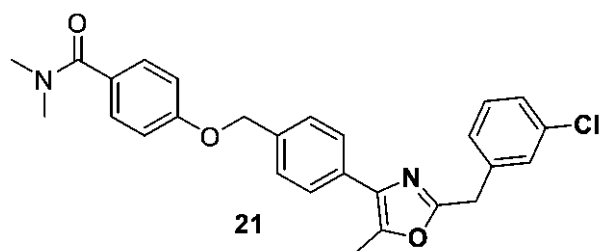
40

【0308】

実施例 11. 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-

50

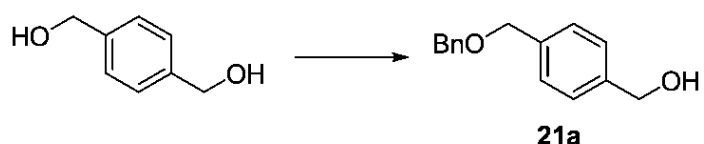
4-イル)ベンジル)オキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド(化合物21)
【化138】



10

【0309】

ステップA. (4-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)メタノール
【化139】



20

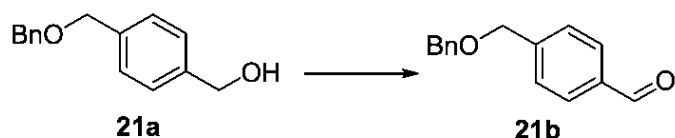
【0310】

[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]メタノール(50g、0.36mol)のTHF(350mL)溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(17.6g、0.44mol、鉱油中60%分散液)を添加した。0℃で1時間攪拌した後、TBAI(8.02g、21.7mmol)及びBnBr(51.4mL、0.43mol)を添加した。得られた混合物を25℃で18時間攪拌し、氷水(100mL)で反応をクエンチし、EtOAc(100mL×3)で抽出した。合わせた有機層を、水(15mL)、塩水(150mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗残留物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc:石油エーテル=1:10)で精製して、表題生成物(21a)(38g、90%)を黄色油として得た。m/z(E⁺SI、+veイオン)=251.1[M+Na]⁺。

30

【0311】

ステップB. 4-((ベンジルオキシ)メチル)ベンズアルデヒド(21b)
【化140】



40

【0312】

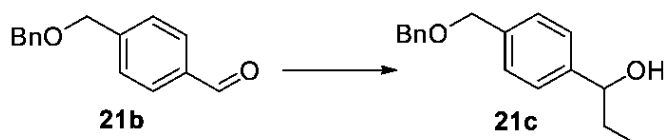
21a(20.0g、0.088mol)のTHF(250mL)混合物に、25℃でMnO₂(53g、0.61mol)を添加した。反応物を70℃で4時間攪拌し、冷却し、濾過した。濾液を真空濃縮して、表題生成物(21b)(14.6g、74%)を黄色油として得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。m/z(E⁺SI、+veイオン)=227.1[M+H]⁺。

【0313】

ステップC. 1-(4-((ベンジルオキシ)メチル)フェニル)プロパン-1-オール(21c)

50

【化 1 4 1】



【0 3 1 4】

無水THF（70 mL）中の21b（14.5 g、64.1 mmol）の混合物に、0℃でエチルマグネシウムブロミド（35.3 mL、70.5 mmol）を添加した。0℃で1.5時間攪拌した後、氷冷飽和NH₄Cl（200 mL）で反応をクエンチし、EtOAc（150 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を、水（100 mL）、塩水（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc＝4：1）で精製し、表題生成物（21c）（11.9 g、85%）を黄色油として得た。m/z（ESI、+veイオン）＝279.1 [M+Na]⁺。

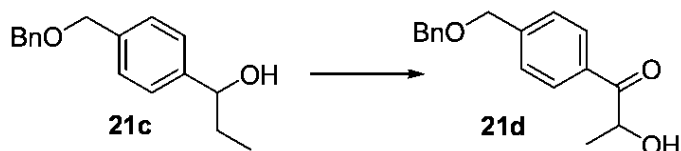
10

【0 3 1 5】

ステップD. 1-（4-（（ベンジルオキシ）メチル）フェニル）-2-ヒドロキシプロパン-1-オン（21d）

【化 1 4 2】

20



【0 3 1 6】

21c（5.0 g、19.5 mmol）のDMSO／ジオキサン（100 mL、2：1）溶液に、25℃でI₂（1.98 g、7.8 mmol）を添加した。1時間攪拌した後、IBX（16.38 g、58.5 mmol）を添加し、反応物を80℃で24時間加熱した。冷却後、反応混合物を水（50 mL）に注ぎ、EtOAc（25 mL×2）で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc＝10：1）で精製して、表題生成物（21d）（1.74 g、29.7%）を無色油として得た。m/z（ESI、+veイオン）＝271.1 [M+H]⁺。

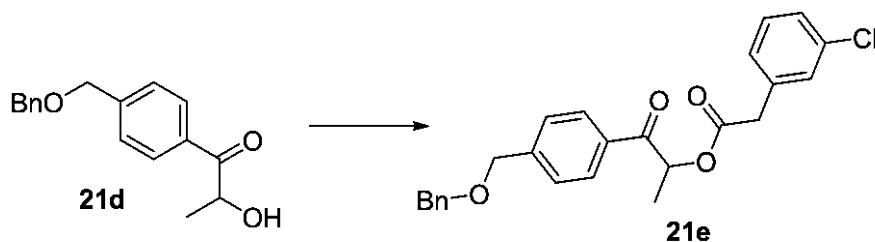
30

【0 3 1 7】

ステップE. 1-（4-（（ベンジルオキシ）メチル）フェニル）-1-オキソプロパン-2-イル 2-（3-クロロフェニル）酢酸塩（21e）

【化 1 4 3】

40



【0 3 1 8】

50

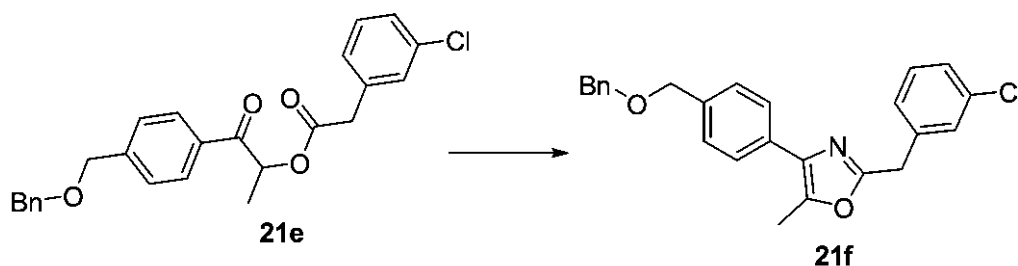
21d (3.1 g、11.4 mmol)、(3-クロロフェニル)酢酸 (3.9 g、22.8 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (1.4 g、11.4 mmol)、及び N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.84 g、14.8 mmol) の DCM (25 mL) 溶液を 25℃ で 5 時間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 50) で精製して、表題生成物 (21e) (3 g、56%) を無色油として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 445.0 [M+Na]⁺。

【0319】

ステップ F. 4-(4-(ベンジルオキシ)メチル)フェニル)-2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール (21f)

10

【化144】



20

【0320】

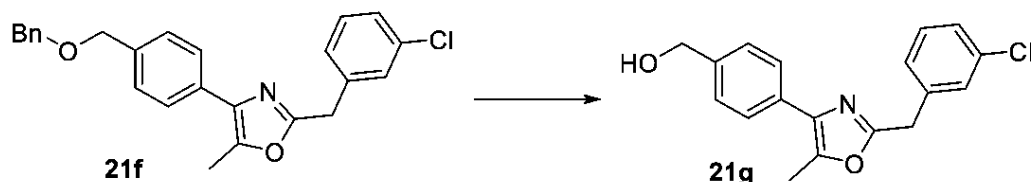
21e (2.3 g、5.4 mmol) の酢酸 (40 mL) 攪拌溶液に、NH₄OAc (6.24 g、81 mmol) を添加した。反応物を 120℃ で 2 時間攪拌した。完了後、反応物を H₂O (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 20) で精製して、表題生成物 (21f) (1.6 g、67%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 404.1 [M+H]⁺。

【0321】

ステップ G. (4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェニル)メタノール (21g)

30

【化145】



40

【0322】

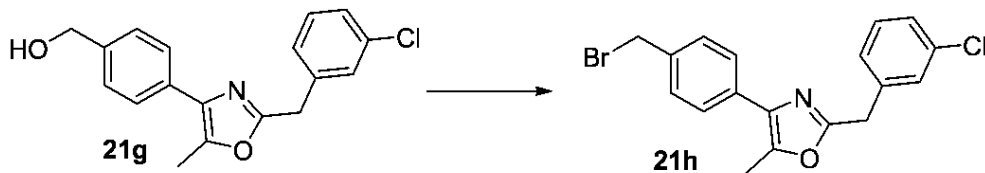
21f (1.5 g、3.7 mmol) の DCM (20 mL) 攪拌溶液に、0℃ で BCl₃ (DCM 中 1 M、7.5 mL) を滴加した。反応混合物を 25℃ でさらに 2 時間攪拌し、EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 50) で精製して、表題生成物 (21g) (0.61 g、49%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 314.1 [M+H]⁺。

【0323】

ステップ H. 4-(4-(ブロモメチル)フェニル)-2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール (21h)

50

【化 1 4 6】



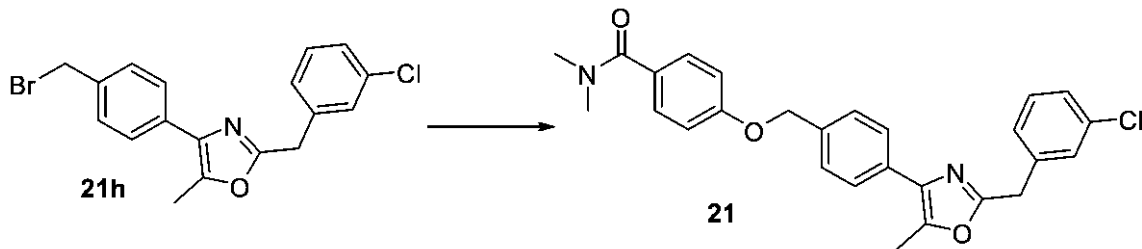
【0 3 2 4】

21 g (1 g、4.2 mmol) の DCM (50 mL) 溶液に、0℃で PBr₃ (0.57 g、2.1 mmol) を滴加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応物を濃縮して、粗表題生成物 (21h) (1 g) を得、これを、さらに精製することなく次のステップに直接使用した。m/z (ESI、+ve イオン) = 376.0 [M+H]⁺。

【0 3 2 5】

ステップ I. 4-((4-(2-(3-chlorobenzyl)-5-methylisoxazol-4-yl)phenyl)oxy)-N,N-dimethylbenzamide (21)

【化 1 4 7】



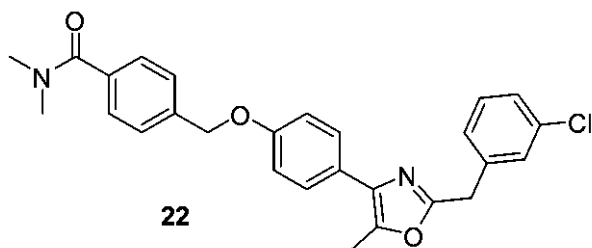
【0 3 2 6】

4-ヒドロキシ-N,N-ジメチルベンズアミド (7.9 mg、0.048 mmol) の DMF (1 mL) 攪拌溶液に、K₂CO₃ (19.8 mg、0.14 mmol) 及び 21h (18 mg、0.048 mmol) を室温で添加した。反応物を、50℃で 2 時間加熱した。冷却後、反応物を、水及び EtOAc で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を、水、塩水 (×2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、ヘキサン中の 20~90% の EtOAc) で精製して、不純な物質を得、これを、再度精製 (グラジエント溶出、アセトン中 10~60% の EtOAc) して、表題生成物 (21) (15 mg、68%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 461.4 [M+H]⁺。

【0 3 2 7】

実施例 12. 4-((4-(2-(3-chlorobenzyl)-5-methylisoxazol-4-yl)phenyl)oxy)-N,N-dimethylbenzamide (化合物 22)

【化 1 4 8】



10

20

30

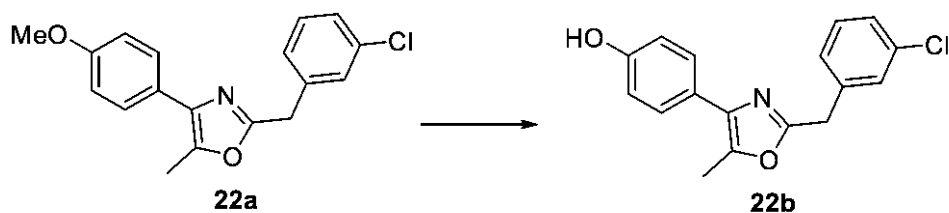
40

50

【0328】

ステップA. 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノール(22b)

【化149】



10

【0329】

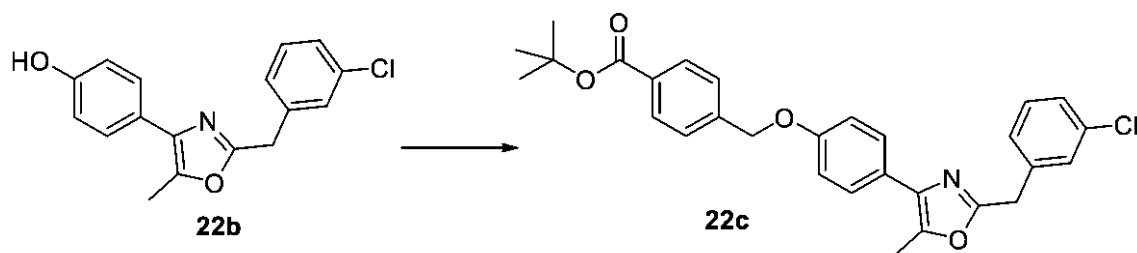
22a (420 mg、1.34 mmol) の無水DCM (5 mL) 溶液に、 -78°C で三臭化ホウ素 (1.68 g、6.71 mmol) を窒素下で添加した。混合物を 20°C に温め、3時間攪拌した。完了後、水 (5 mL) で反応をクエンチし、EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残留物を得、これを、逆相HPLC (H_2O 中40~45%の CH_3CN 、0.1%のギ酸を修飾剤として含む) で精製して、表題生成物(22b) (105 mg、26%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 300.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0330】

ステップB. tert-ブチル 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ベンゾアート(22c)

【化150】



30

【0331】

22b (50 mg、0.17 mmol) のDMF (0.5 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (70.7 mg、0.22 mmol) 及びtert-ブチル 4-(ブロモメチル)ベンゾアート (49.8 mg、0.18 mmol) を添加した。1時間後、追加の Cs_2CO_3 (71 mg) 及び臭化ベンジル (49.8 mg) を添加し、さらに1時間攪拌した後、添加を繰り返した。完了後、飽和 NH_4Cl で反応をクエンチし、EtOAc ($\times$ 3) で抽出し、水及び塩水 ($\times$ 2) で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、ヘキサン中0~20%のEtOAc) で精製して、表題生成物(22c) (73.6 mg、90%) を無色ガムとして得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 490.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

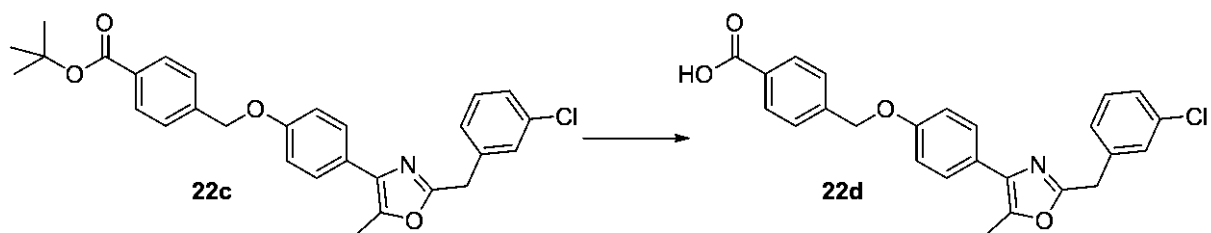
40

【0332】

ステップC. 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)安息香酸(22d)

50

【化 1 5 1】



10

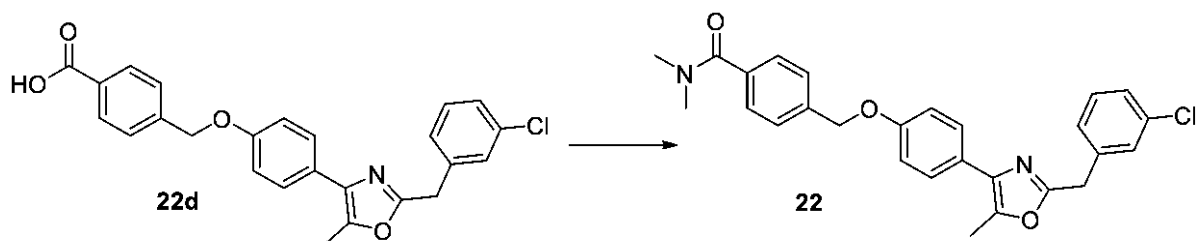
【0 3 3 3】

22c (73.6 mg、0.15 mmol) の DCM (2.5 mL) 攪拌溶液に、TFA (1 mL) を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応物を減圧濃縮した。粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、DCM 中 1~5% の MeOH) で精製して、表題生成物 (22d) (76 mg、定量的) をオフホワイト固体として得た。 m/z (ESI、+ve イオン) = 434.2 [M+H]⁺。

【0 3 3 4】

ステップ D. 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)-N,N-ジメチルベンズアミド (22)

【化 1 5 2】



20

【0 3 3 5】

22d (35 mg、0.081 mmol) 及びジメチルアミン (0.048 mL、0.097 mmol) の DMF (1.0 mL) 攪拌溶液に、DIPEA (0.042 mL、0.24 mmol) 及び HATU (36.8 mg、0.097 mmol) を添加した。3時間攪拌した後、反応物を水で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層を、水、塩水 (×2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、DCM 中 0.5~2.5% の MeOH) で精製して、表題生成物 (22) (11.6 mg、31%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+ve イオン) = 461.2 [M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.53 – 7.61 (m, 2H), 7.43 – 7.51 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.22 – 7.30 (m, 3H), 7.00 – 7.04 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.13 (br s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。

30

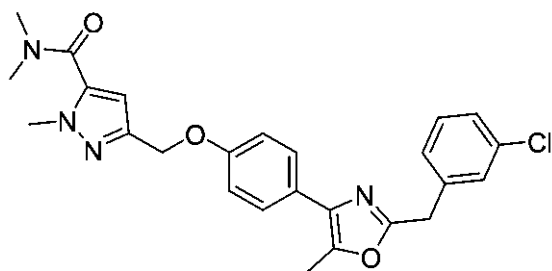
40

【0 3 3 6】

実施例 13. 3-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)-N,N,1-トリメチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド (化合物 23)

50

【化 1 5 3】

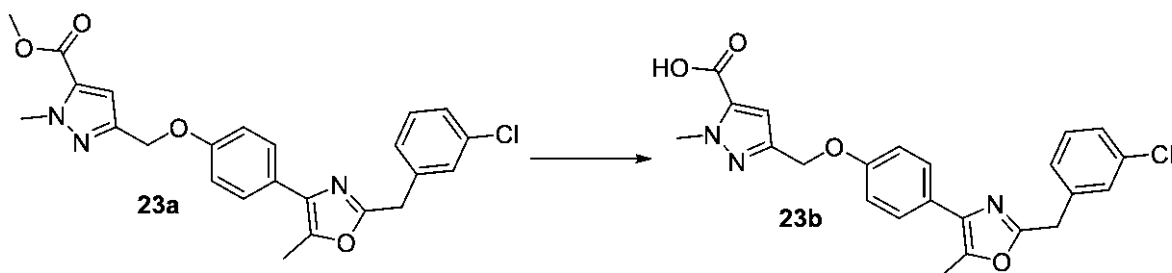


10

【0 3 3 7】

ステップA. 3-((4-((2-(3-chlorobenzyl)-5-methylisoxazol-4-yl)phenoxy)methyl)-1H-pyrazol-5-yl)フェノキシ)メチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (23b)

【化 1 5 4】



20

【0 3 3 8】

23a (22cと同様の手順で調製、66mg、0.15mmol)のTHF/水/MeOH(1.0mL、2:1:1)白濁溶液に、LiOH水和物(12.3mg、0.29mmol)を室温で添加した。1時間攪拌した後、反応物をDCM及び水で希釈し、1NのHClで酸性化し、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、DCM中2~5%のMeOH)で精製し、表題生成物(23b)(61mg、95%)を白色固体として得た。m/z(E SI、+veイオン)=438.3[M+H]⁺。

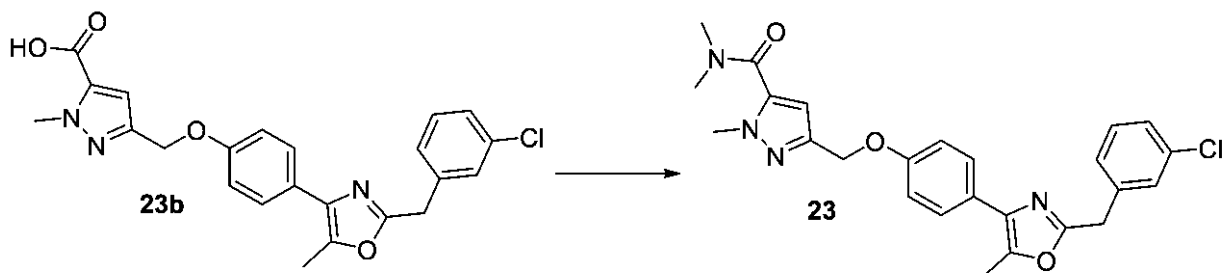
30

【0 3 3 9】

ステップB. 3-((4-((2-(3-chlorobenzyl)-5-methylisoxazol-4-yl)phenoxy)methyl)-N,N,1-トリメチル-1H-ピラゾール-5-yl)カルボキサミド(23)

【化 1 5 5】

40



50

【0340】

表題化合物(23)は、実施例12のステップDに記載の化合物22の合成と同様の手順で23bから合成した。 m/z (ESI、+veイオン) = 465.1 [M+H]⁺。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54 – 7.64 (m, 2H), 7.32 – 7.38 (m, 1H), 7.22 – 7.31 (m, 3H), 6.99 – 7.06 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

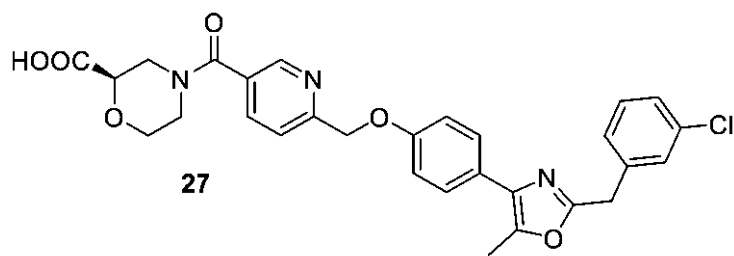
【0341】

化合物24、25、26(メチル2-(クロロメチル)ピリミジン-5-カルボキシレートを使用)、及び28を、実施例13の化合物23の合成についての記載と同様の手順で合成した。

【0342】

実施例14. (R)-4-(6-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ニコチノイル)モルホリン-2-カルボン酸(化合物27)

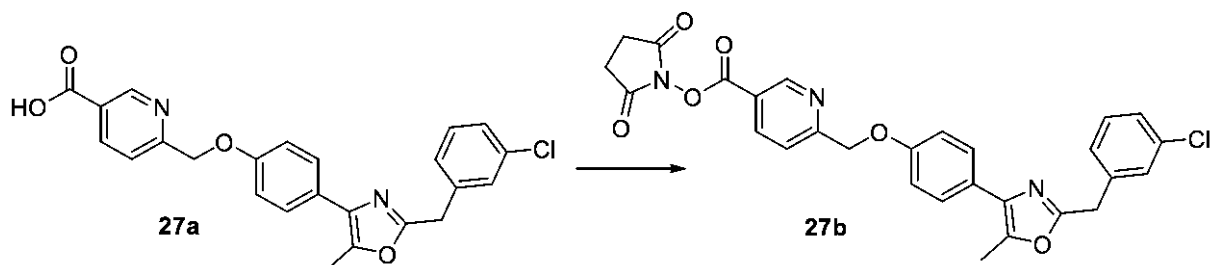
【化156】



【0343】

ステップA. 2,5-ジオキソピロリジン-1-イル6-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ニコチン酸塩(27b)

【化157】



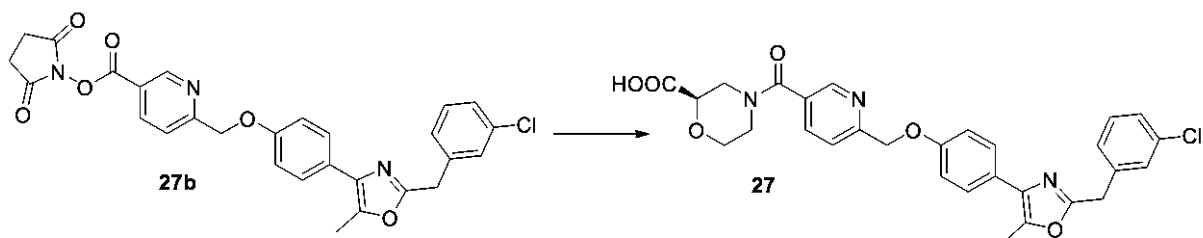
【0344】

27a(267mg、0.61mmol)及び1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(91.9mg、0.80mmol)のDMF(3.1mL)溶液に、室温でEDCI HClを添加した。3時間攪拌した後、追加の1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン(36.7mg)及びEDCI(61mg)を添加し、反応物をさらに20分間攪拌した。反応物を水で希釈し、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層を、水、塩水(×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、ヘキサン中20~100%のEtOAc)で精製して、表題生成物(27b)(304mg、93%)をオフホワイト固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 532.2 [M+H]⁺。

【0345】

ステップB. (R)-4-(6-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ニコチノイル)モルホリン-2-カルボン酸(27)

【化158】



10

【0346】

(2R)-モルホリン-2-カルボン酸塩酸塩(15.8mg、0.094mmol)のDMF(0.25mL)溶液に、DIPEA(0.049mL、0.28mmol)を室温で添加し、反応物を10分間攪拌した。27b(20mg、0.038mmol)のDMF(0.25mL)溶液を添加し、得られた混合物を50℃で3時間加熱した。冷却後、反応物を水及びEtOAcで希釈し、1NのHClで酸性化し、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機層を、水、塩水(×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。粗残留物を、逆相HPLC(水中40~80%のMeCN、0.1%のTFAを修飾剤として使用)で精製して、表題生成物(27)(13.9mg、56%)を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン)=548.3[M+H]⁺。¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.69 (br s, 1H), 7.97 - 8.03 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 7.13 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.26 (br dd, J = 8.44, 3.30 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.94 - 4.08 (m, 2H), 3.69 - 3.83 (m, 2H), 3.51 - 3.64 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)。

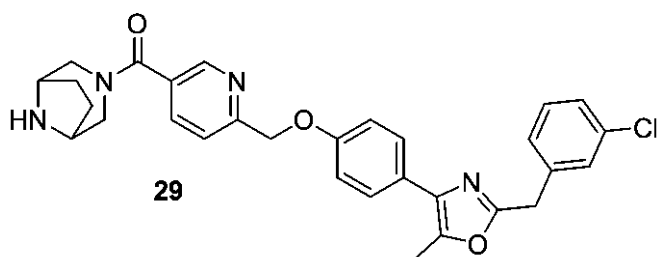
20

30

【0347】

実施例15. (3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)(6-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノン(化合物29)

【化159】



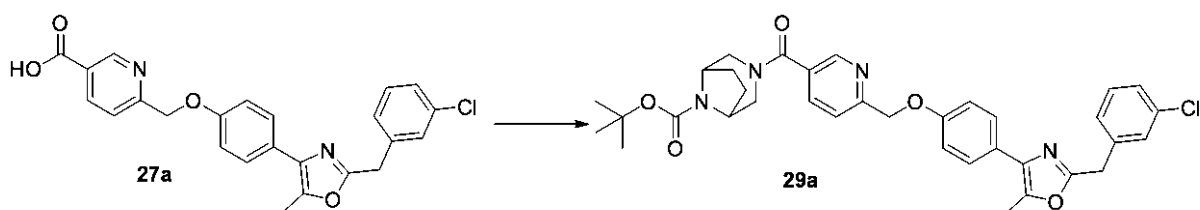
40

【0348】

ステップA. tert-ブチル3-(6-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ニコチノイル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシラート(29)

50

【化 1 6 0】



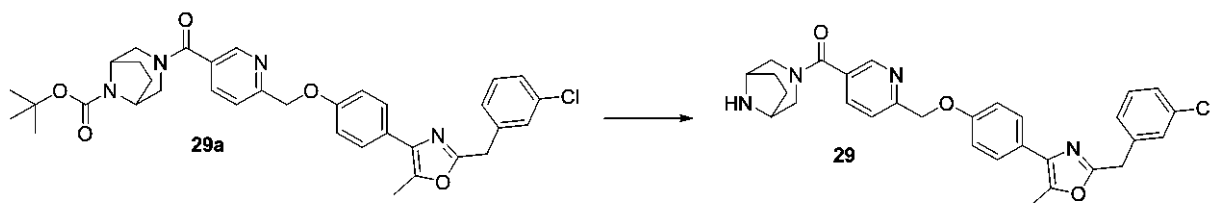
【0 3 4 9】

表題化合物 29a を、実施例 12 のステップ D の化合物 22 の合成について記載されるように、27a 及び tert-ブチル 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートから合成した。m/z (ESI、+ve イオン) = 629. 2 [M + H]⁺。

【0 3 5 0】

ステップ B. tert-ブチル 3-(6-(4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ニコチノイル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (29)

【化 1 6 1】



【0 3 5 1】

29a (24. 5 mg、0. 039 mmol) の DCM 攪拌溶液に、室温で 1, 4-ジオキサン中の 4 N HCl を添加した。2 時間後、生成物は、反応フラスコの底に、粘性油として形成された。上清をデカントして除去した。油を DCM で希釈し、超音波処理した。上清を除去し、残った残留物を凍結乾燥させて、表題生成物 (29) (18. 3 mg、83%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 529. 3 [M + H]⁺。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ ppm 8. 75 (d, J = 1. 83 Hz, 1 H), 8. 09 (dd, J = 8. 07, 2. 20 Hz, 1 H), 7. 82 (d, J = 8. 07 Hz, 1 H), 7. 55 - 7. 58 (m, 2 H), 7. 23 - 7. 38 (m, 4 H), 7. 11 - 7. 14 (m, 2 H), 5. 34 (s, 2 H), 4. 53 - 4. 76 (m, 1 H), 3. 94 - 4. 32 (m, 5 H), 3. 59 - 3. 85 (m, 2 H), 2. 46 (s, 3 H), 1. 85 - 2. 20 (m, 4 H)。

【0 3 5 2】

実施例 16. 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-オキソプロパン-2-イル 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸塩 (化合物 30)

10

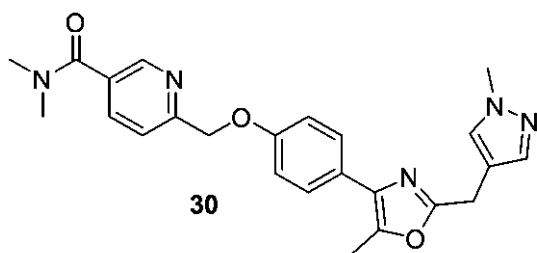
20

30

40

50

【化 1 6 2】

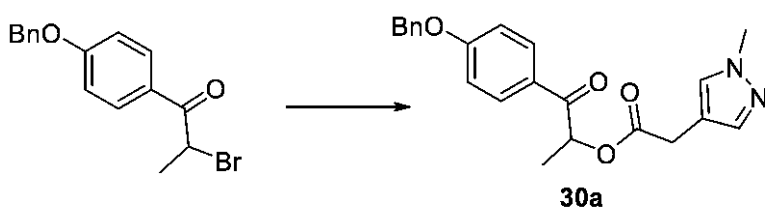


10

【0 3 5 3】

ステップA．1－（4－（ベンジルオキシ）フェニル）－1－オキソプロパン－2－イル 2－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）酢酸塩（3 0 a）

【化 1 6 3】



20

【0 3 5 4】

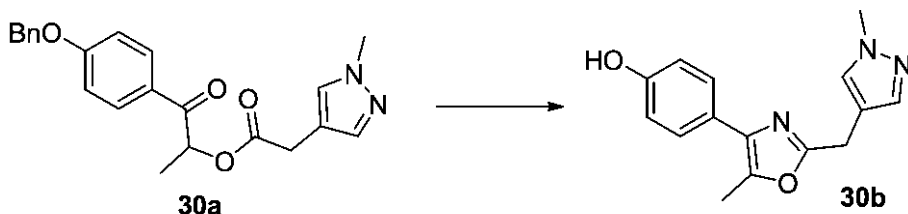
DMF（1 0 m L）中の1－（4－（ベンジルオキシ）フェニル）－2－ブロモプロパン－1－オン（7 6 0 m g、2．4 m m o l）、2－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）酢酸（3 3 4 m g、2．4 m m o l）、及びC s₂C O₃（4 7 0 m g、1．4 m m o l）の混合物を2 0℃で4時間攪拌した。完了後、反応物を水（5 0 m L）で希釈し、E t O A c（5 0 m L×3）で抽出した。合わせた有機層を、水（2 0 m L）、塩水（2 0 m L）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題生成物（3 0 a）（1．2 g）を黄色油として得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。m/z（E S I、+ v e イオン）= 3 7 9．2 [M+H]⁺。

30

【0 3 5 5】

ステップB．1－（4－ヒドロキシフェニル）－1－オキソプロパン－2－イル 2－（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）酢酸塩（3 0 b）

【化 1 6 4】



40

【0 3 5 6】

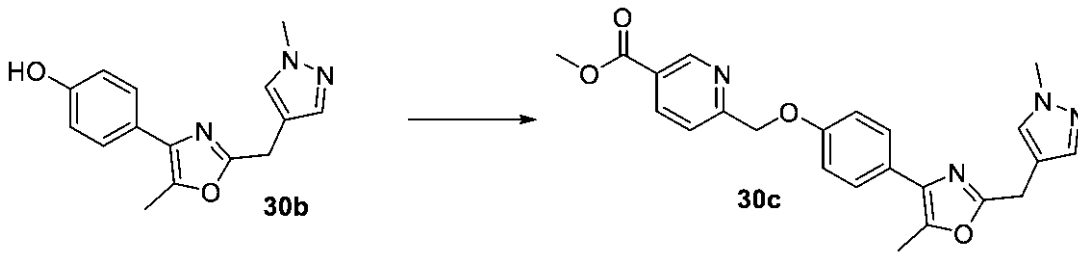
表題化合物を、実施例 1 1 のステップ F 及び G の化合物 2 1 の合成についての記載と同様の手順で合成した。m/z（E S I、+ v e イオン）= 2 7 0．1 [M+H]⁺。

【0 3 5 7】

ステップC．メチル 6－（（4－（5－メチル－2－（（1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）メチル）オキサゾール－4－イル）フェノキシ）メチル）ニコチン酸塩（3 0 c）

50

【化 1 6 5】



10

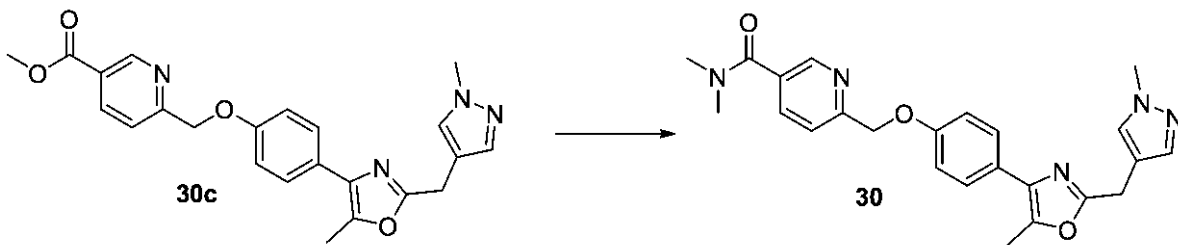
【0 3 5 8】

表題化合物（30c）を、実施例12のステップBの化合物22の合成についての記載と同様の手順で30bから合成した。 m/z （ESI、+veイオン）= 419.1 $[M+H]^+$ 。

【0 3 5 9】

ステップD. 1-（4-（ベンジルオキシ）フェニル）-1-オキソプロパン-2-イル2-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）酢酸塩（30）

【化 1 6 6】



20

【0 3 6 0】

表題化合物（30）を、実施例13の化合物23の合成についての記載と同様の手順で30cから合成した。 m/z （ESI、+veイオン）= 432.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ ppm 8.64（d, J = 2.19 Hz, 1H），7.94（dd, J = 8.11, 1.97 Hz, 1H），7.70（d, J = 7.89 Hz, 1H），7.49 – 7.60（m, 3H），7.42（s, 1H），7.05 – 7.12（m, 2H），5.27（s, 2H），3.97（s, 2H），3.85（s, 3H），3.13（s, 3H），3.04（s, 3H），2.45（s, 3H）。

30

【0 3 6 1】

実施例16で記載の化合物30の合成について同様の手順を使用して、化合物31を合成した。但し、TFA中で45℃で1時間加熱することによりベンジル基を除去した。 m/z （ESI、+veイオン）= 432.2 $[M+H]^+$ 。

40

【0 3 6 2】

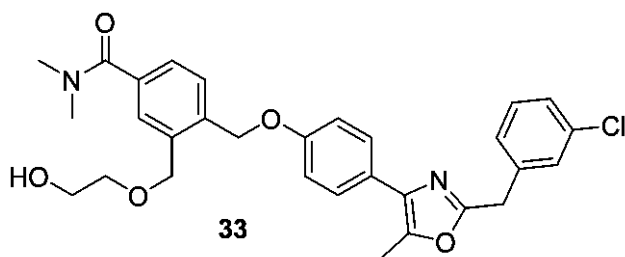
実施例14の化合物27の合成についての記載と同様の手順を使用して、化合物32を合成した。

【0 3 6 3】

実施例17. 4-（（4-（2-（3-クロロベンジル）-5-メチルオキサゾール-4-イル）フェノキシ）メチル）-3-（（2-ヒドロキシエトキシ）メチル）-N,N-ジメチルベンズアミド（化合物33）

50

【化 1 6 7】

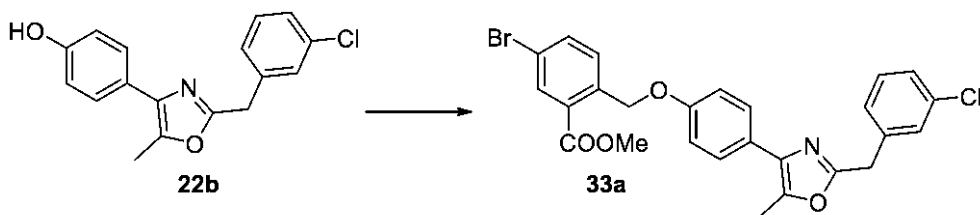


10

【 0 3 6 4】

ステップ A. メチル 5-ブロモ-2-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ベンゾアート (33)

【化 1 6 8】



20

【 0 3 6 5】

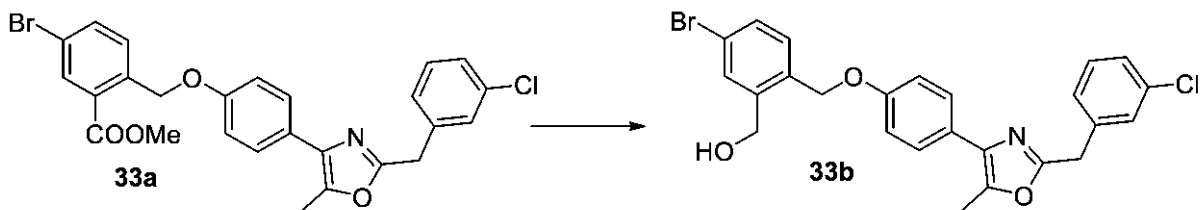
メチル 5-ブロモ-2-(プロモメチル)ベンゾアート (1.4 g、4 mmol)、22b (1.35 g、4 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、20℃で K_2CO_3 (1.24 g、9 mmol) を添加した。45℃で 16 時間攪拌した後、反応物を EtOAc (10 mL) 及び H_2O (10 mL) で希釈した。有機相を分離し濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc : 石油エーテル = 1 : 5) で精製し、表題生成物 (33a) (1.8 g、71.1%) を油として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 528.0 [M+H]⁺。

30

【 0 3 6 6】

ステップ B. (5-ブロモ-2-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)フェニル)メタノール (33b)

【化 1 6 9】



40

【 0 3 6 7】

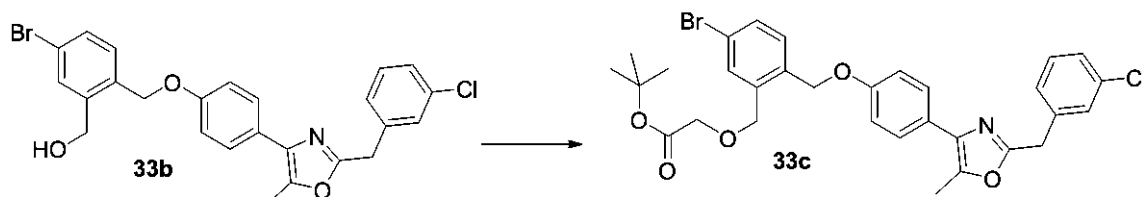
33a (650 mg、1.2 mmol) の THF (2 mL) 溶液に、0℃で水素化アルミニウムリチウム (23.4 mg、0.6 mmol) を添加した。混合物を 20℃で 1 時間攪拌した。完了後、0℃で H_2O (5 mL) を添加して反応をクエンチした。混合物を濾過し、濾液を EtOAc (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相 HPLC (グラジエント溶出、 H_2O 中 0 ~ 50% の CH_3CN) で精製して、表題生成物 (33b) (450 mg、69.5%) を黄色油として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 500.0 [M+H]⁺。

50

【0368】

ステップC. *tert*-ブチル 2-((5-ブromo-2-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ベンジル)オキシ)酢酸塩 (33c)

【化170】



10

【0369】

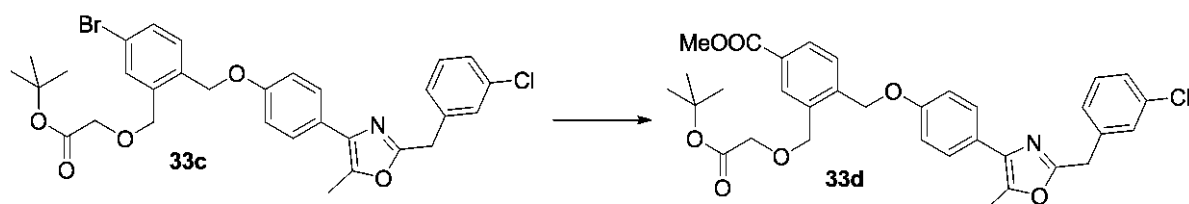
33b (450 mg、0.9 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、0℃でNaOH (180 mg、50%溶液)、テトラブチルアンモニウムブロミド (29 mg、0.09 mmol)、及び*tert*-ブチル 2-ブromoアセタート (352 mg、1.8 mmol) を添加した。20℃で16時間攪拌した後、反応をH₂O (5 mL) でクエンチし、EtOAc (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (2 mL)、塩水 (2 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、粗残留物を得、これを、逆相HPLC (グラジエント溶出、H₂O中0~40%のCH₃CN) で精製して、表題生成物 (33c) (370 mg、63.6%) を油として得た。m/z (ESI、+veイオン) = 636.0 [M+Na]⁺。

20

【0370】

ステップD. メチル 3-((2-((*tert*-ブトキシ)-2-オキソエトキシ)メチル)-4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ベンゾアート (33d)

【化171】



30

【0371】

33c (430 mg、0.70 mmol) のMeOH/DMSO (2 mL、1:1) 溶液に、20℃でPd(dppf)Cl₂ (114.5 mg、0.14 mmol) 及びEt₃N (800 mg、7.0 mmol) を添加した。反応物をCO雰囲気下で80℃で16時間攪拌した。完了後、溶媒を除去し、得られた残留物にH₂O (2 mL) を添加し、EtOAc (2 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取TLC (EtOAc:石油エーテル=1:5) で精製して、表題生成物 (33d) (270 mg、58.5%) を油として得た。m/z (ESI、+veイオン) = 592.3 [M+H]⁺。

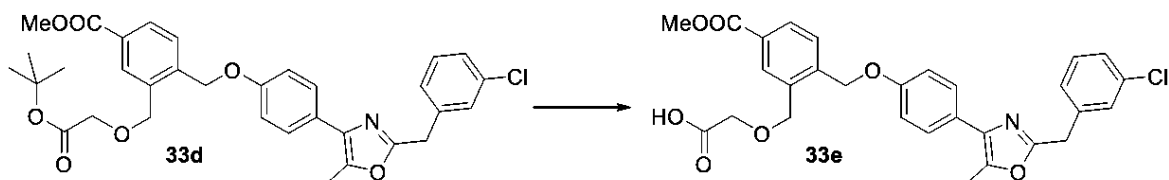
40

【0372】

ステップE. 2-((2-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)-5-(メトキシカルボニル)ベンジル)オキシ)酢酸 (33e)

50

【化 1 7 2】



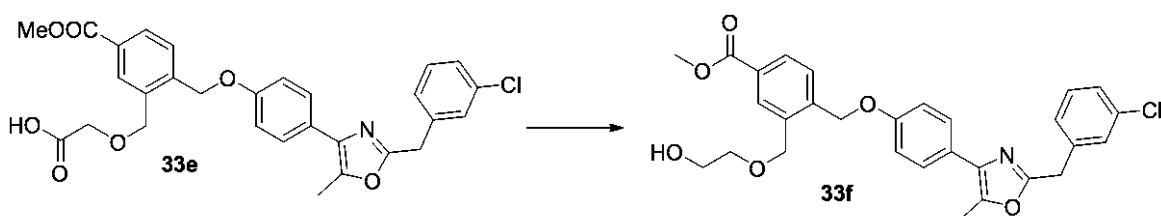
【0 3 7 3】

33d (270mg、0.456mmol) のDCM (2mL) 溶液に、0℃でTFA (519mg、4.56mmol) を添加し、混合物を20℃で2時間攪拌した。完了後、混合物を蒸発させて、粗表題生成物 (33e) (180mg、70%) を油として得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。 m/z (ESI、+veイオン) = 536.2 [M+H]⁺。

【0 3 7 4】

ステップF. メチル 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)-3-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)ベンゾアート (33f)

【化 1 7 3】



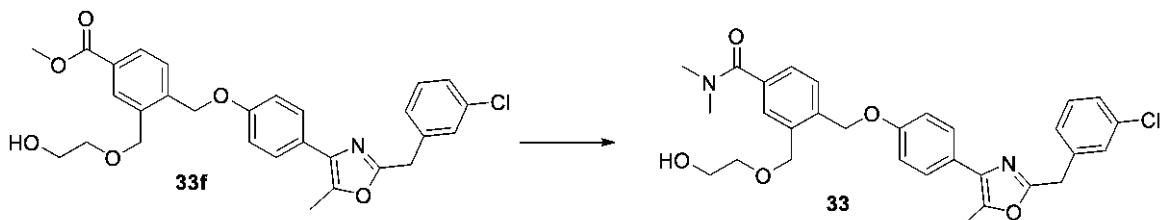
【0 3 7 5】

33e (180mg、0.34mmol) のTHF (2mL) 溶液に、0℃でBH₃-Me₂S (THF中2N、0.5mL、1.0mmol) を添加した。40℃で1時間加熱した後、反応物を0℃まで冷却し、MeOH (10mL) でクエンチした。混合物を濃縮し、残留物を分取TLC (EtOAc：石油エーテル=1：1) で精製して、表題生成物 (33f) (120mg、79.2%) を油として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 522.2 [M+H]⁺。

【0 3 7 6】

ステップG. 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)-3-((2-ヒドロキシエトキシ)メチル)-N,N-ジメチルベンズアミド (33)

【化 1 7 4】



【0 3 7 7】

ジメチルアミン塩酸塩 (18mg、0.4mmol) のトルエン (2mL) 溶液に、0℃でトリメチルアルミニウム (0.2mL、0.4mmol、ヘキサン中2M) を添加し

た。20℃で30分間攪拌した後、33f (70mg、0.13mmol) を添加し、混合物を100℃で1時間加熱した。完了後、混合物を0℃まで冷却し、1NのHCl (0.5mL) を添加した。反応物を濃縮し、粗残留物を逆相HPLC (グラジエント溶出、H₂O中0~50%のCH₃CN) で精製して、表題生成物 (33) (16.4mg、22.6%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 535.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.55–7.58 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20–7.27 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.73–3.78 (m, 2H), 3.58–3.64 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H)。

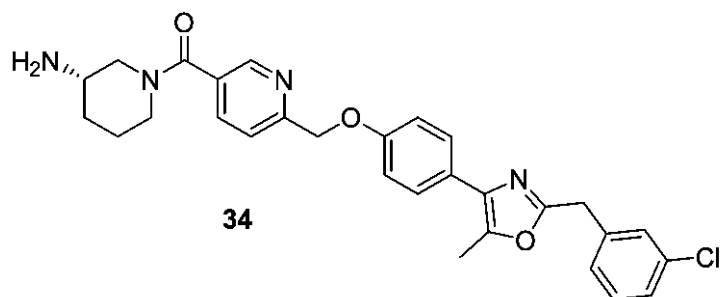
10

【0378】

実施例18. (S)–(3–アミノピペリジン–1–イル) (6–((4–(2–(3–クロロベンジル)–5–メチルオキサゾール–4–イル)フェノキシ)メチル)ピリジン–3–イル)メタノン (化合物34)

【化175】

20

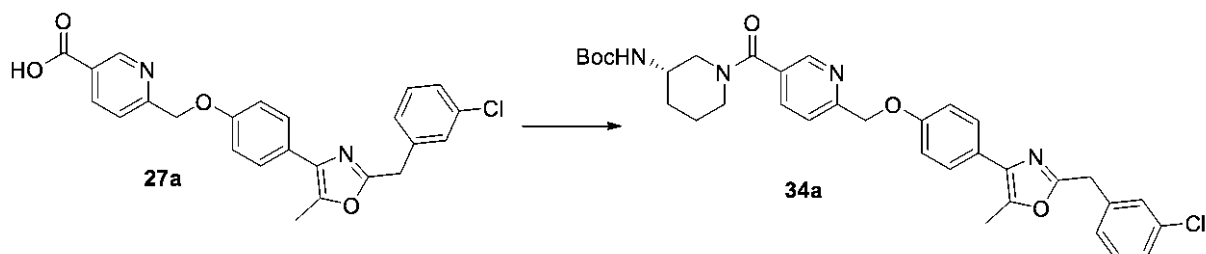


【0379】

ステップA. tert–ブチル (S)–(1–(6–((4–(2–(3–クロロベンジル)–5–メチルオキサゾール–4–イル)フェノキシ)メチル)ニコチノイル)ピペリジン–3–イル)カルバマート (34a)

30

【化176】



40

【0380】

27a (90mg、0.21mmol)、tert–ブチル (3S)–ピペリジン–3–イルアミノホルマート (125mg、0.62mmol) のDCM (5mL) 混合物に、DIPEA (80mg、0.62mmol)、及びT₃P (172mg、0.27mmol、EtOAc中50%) を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌した。H₂O (50mL) を添加することにより反応をクエンチし、酢酸エチル (50mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、粗表題生成物 (34a) (110mg) を得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した

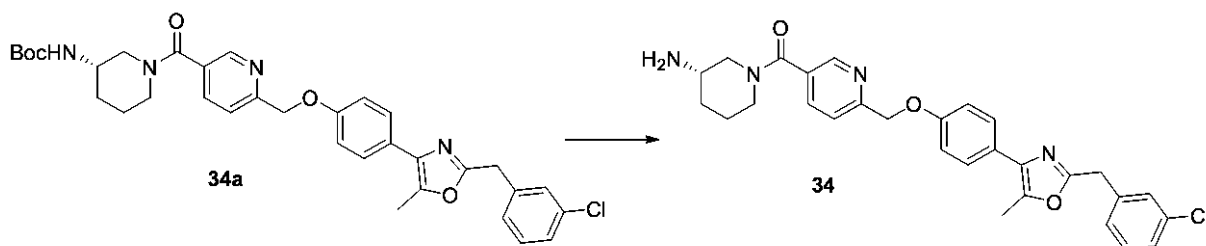
50

。 m/z (ESI、+veイオン) = 617.2 [M+H]⁺。

【0381】

ステップB. (S) - (3-アミノピペリジン-1-イル) (6-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)フェノキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノン (34)

【化177】



10

【0382】

34a (120 mg、0.19 mmol) の DCM (4 mL) 溶液に、0 °C で TFA (1 mL) を添加した。反応物を 25 °C で 2 時間攪拌した。次に、H₂O (50 mL) を添加し、反応物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮して、粗残留物を得た。残留物を逆相 HPLC (H₂O 中の 85 % の CH₃CN、0.1 % の NH₄OH を修飾剤として含む) で精製し、表題生成物 (34) (45 mg、44.3 %) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン) = 517.2 [M+H]⁺。H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.63 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.89, 2.19 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.77 Hz, 2H), 7.21 – 7.38 (m, 4H), 7.11 (br d, J = 14.47 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.30 – 4.49 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.49 – 3.76 (m, 1H), 2.98 – 3.22 (m, 1H), 2.69 – 2.97 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.97 – 2.08 (m, 1H), 1.69 – 1.92 (m, 1H), 1.50 – 1.65 (m, 1H), 1.34 – 1.49 (m, 1H)。

20

30

【0383】

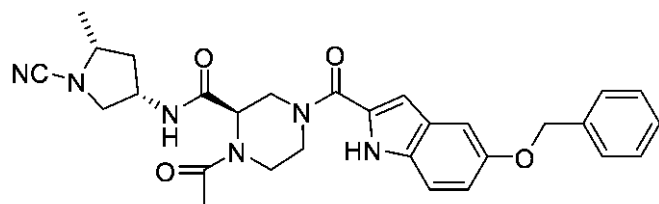
実施例 18 の化合物 34 の合成についての記載と同様の手順を使用して、化合物 35、36、37、38、39、40、41 を合成した。

【0384】

実施例 19. (3S, 5R) - 1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル (R) - 1-アセチル-4-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-2-カルボキシレート (化合物 42)

40

【化178】



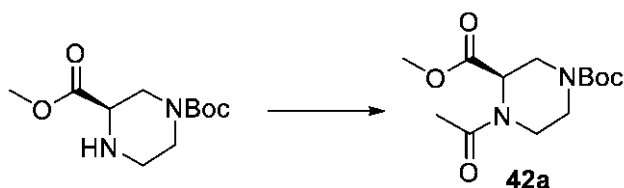
42

50

【0385】

ステップA．1-(tert-ブチル)3-メチル(R)-4-アセチルピペラジン-1,3-ジカルボキシレート(42a)

【化179】



10

【0386】

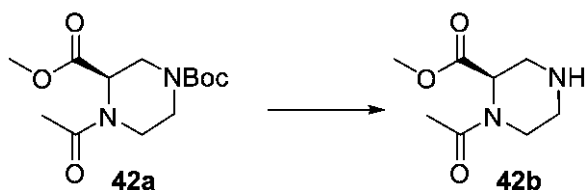
1-tert-ブチル3-メチル(3R)-ピペラジン-1,3-ジカルボキシレート(4g、16.4mmol)のDCM(50mL)溶液に、0℃で、Et₃N(4.96g、49.1mmol)を添加し、次に、アセチルクロリド(1.41g、18mmol)を滴加した。反応物を0℃で6時間攪拌し、H₂O(10mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=10:1)で精製して、表題生成物(42a)(3.9g、77%)を白色固体として得た。m/z(ESI、+veイオン)=287.1[M+H]⁺。

20

【0387】

ステップB．メチル(R)-1-アセチルピペラジン-2-カルボキシレート(42b)

【化180】



30

【0388】

42a(2.65g、9mmol)のTHF(2mL)溶液に、10mLのHCl(EtOAc中2N)を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応物を濃縮して、粗表題生成物(42b)(1.9g、91%)を白色固体として得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。m/z(ESI、+veイオン)=187.1[M+H]⁺。

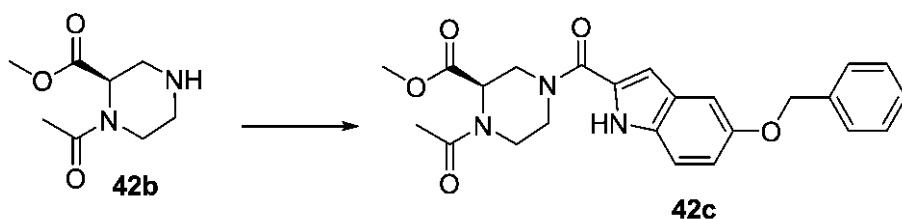
【0389】

ステップC．メチル(R)-1-アセチル-4-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-2-カルボキシレート(42c)

40

50

【化 1 8 1】



【0 3 9 0】

10

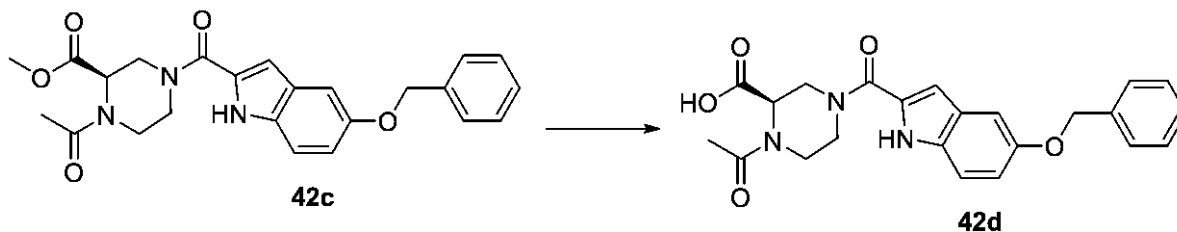
42b (300mg、1.05mmol) のDMF (5mL) 溶液に、Et₃N (424.2mg、4.2mmol)、T₃P (EtOAc中50%、1.6g、4.2mmol) 及び5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボン酸 (360mg、1.45mmol) を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。反応物をH₂O (10mL) で希釈し、EtOAc (10mL×3) で抽出した。合わせた有機層をNaSO₄ で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM:MeOH=10:1) で精製して、表題生成物 (42c) (250mg、44.6%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+veイオン) = 436.1 [M+H]⁺。

【0 3 9 1】

20

ステップD. (R)-1-アセチル-4-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸 (42d)

【化 1 8 2】



30

【0 3 9 2】

42c (250mg、0.57mmol) のTHF (5mL) 及びH₂O (3mL) 溶液に、NaOH (34.5mg、0.86mmol) を添加した。反応物を25℃で2時間攪拌し、1NのHClでクエンチし、pH=4に調整し、次に、EtOAc (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗表題生成物 (42d) (210mg、78.9%) を白色固体として得、これを、さらに精製することなく次のステップに使用した。m/z (ESI、+veイオン) = 422.1 [M+H]⁺。

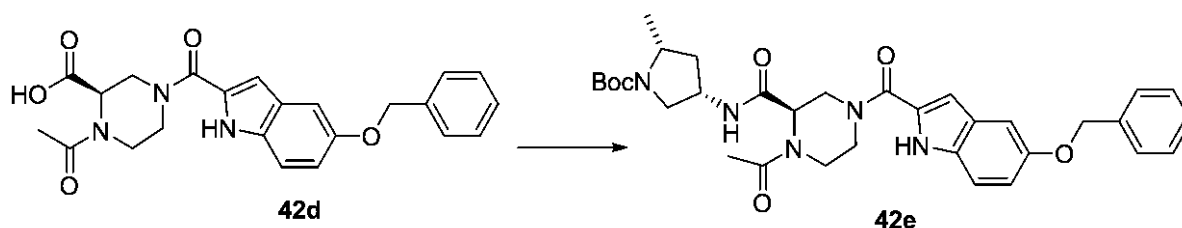
【0 3 9 3】

40

ステップE. tert-ブチル (2R, 4S)-4-((R)-1-アセチル-4-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル)ピペラジン-2-カルボキسامイド)-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (42e)

50

【化 1 8 3】



【0 3 9 4】

10

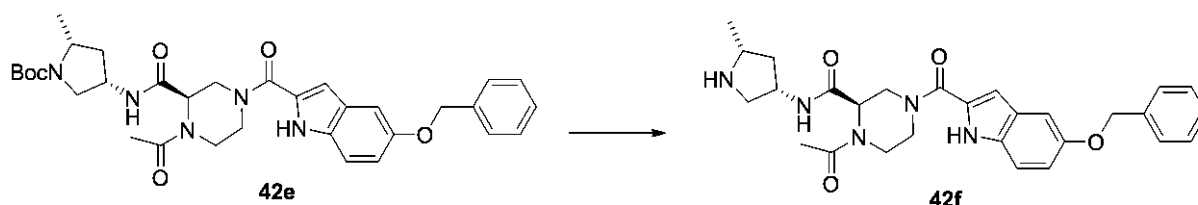
42d (120mg、0.28mmol) の DCM (2mL) 溶液に、Et₃N (84.84mg、0.84mmol)、HATU (319.2mg、0.84mmol)、及び tert-ブチル (2R, 4S) - 4-アミノ-2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート (56.08mg、0.28mmol) を添加した。反応物を 25℃で 4 時間攪拌し、DCM (5mL×2) で希釈し、H₂O (5mL×2) で洗浄した。合わせた有機層を、乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相 HPLC (H₂O 中 CH₃CN) で精製して、表題生成物 (42e) (50mg、34%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 504.2 [M-Boc+H]⁺。

【0 3 9 5】

20

ステップ F. (R) - 1-アセチル-4-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル)-N-((3S, 5R)-5-メチルピロリジン-3-イル) ピペラジン-2-カルボキサミド (42f)

【化 1 8 4】



30

【0 3 9 6】

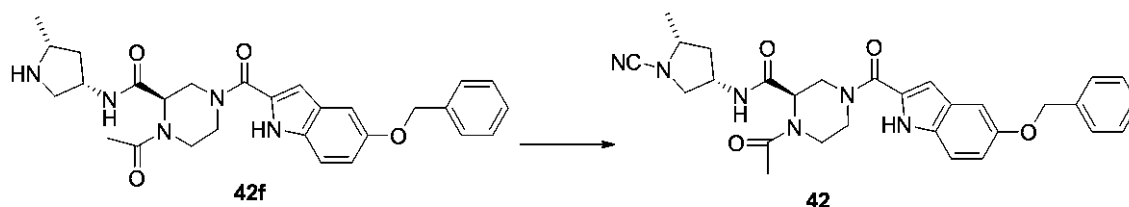
42e (50mg、0.08mmol) の THF (2mL) 溶液に、HCl (EtOAc 中 2N、0.1mL) を添加した。25℃で 2 時間攪拌した後、反応物を濃縮し、逆相 HPLC (H₂O 中 CH₃CN) で精製して、表題生成物 (42f) (40mg、95%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+ve イオン) = 504.2 [M+H]⁺。

【0 3 9 7】

ステップ G. (3S, 5R) - 1-シアノ-5-メチルピロリジン-3-イル (R) - 1-アセチル-4-(5-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-2-カルボニル) ピペラジン-2-カルボキシレート (42)

40

【化 1 8 5】



【0 3 9 8】

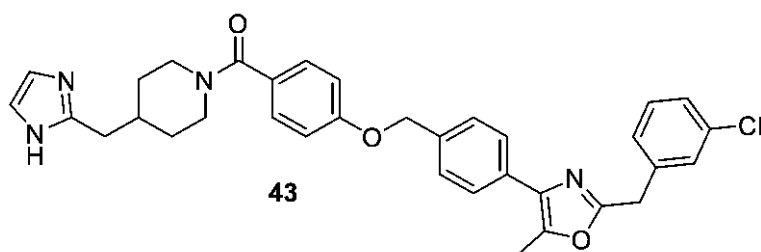
50

42f (30 mg、0.06 mmol) の DCM (0.5 mL) 溶液に、DIPEA (39 mg、0.3 mmol) 及び BrCN (7 mg、0.066 mmol) を添加した。25℃で2時間攪拌した後、反応物を H₂O (5 mL) で希釈し、DCM (5 mL×3) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 TLC (DCM: MeOH = 20:1) で精製して、表題生成物 (42) (8 mg、24.2%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+ve イオン) = 529.2 [M+H]⁺。

【0399】

実施例 20. (4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)(4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)フェニル)メタノン (化合物 43)

【化186】



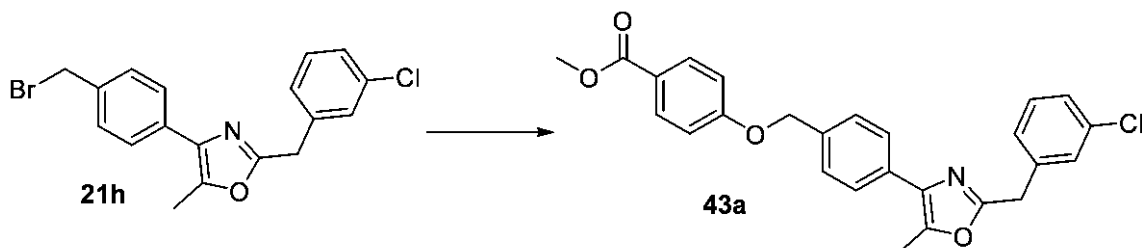
10

20

【0400】

ステップ A. メチル 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾアート (43a)

【化187】



30

【0401】

21h (70 mg、0.19 mmol)、メチル 4-ヒドロキシベンゾアート (35 mg、0.23 mmol)、及び炭酸カリウム (53 mg、0.38 mmol) の DMF (2 mL) 溶液を、55℃で1時間攪拌した。完了後、反応物を H₂O (15 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc: 石油エーテル = 1:5) で精製して、表題生成物 (43a) (78 mg、87%) を白色固体として得た。 m/z (ESI、+ve イオン) = 448.1 [M+H]⁺。

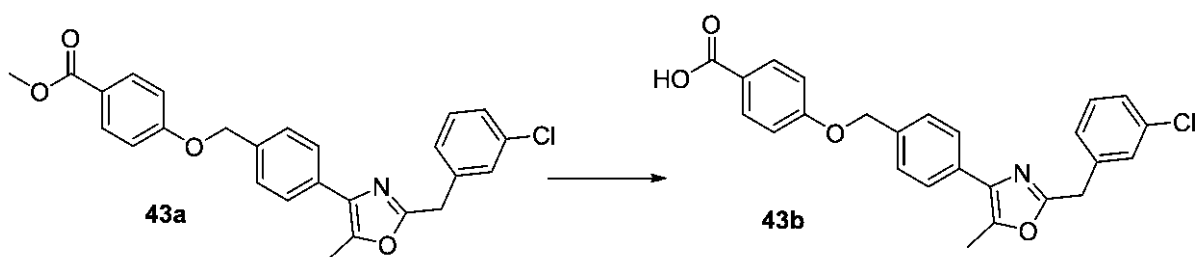
40

【0402】

ステップ B. 4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)安息香酸 (43b)

50

【化 1 8 8】



10

【0 4 0 3】

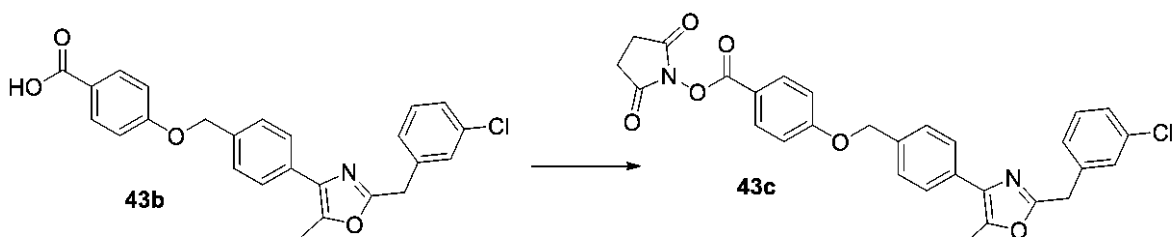
43a (350mg、3.15mmol) の MeOH (10mL) 攪拌溶液に、H₂O (10mL) 中の水酸化ナトリウム (125mg、12.6mmol) 溶液を添加した。反応混合物を 50℃で2時間加熱した。完了後、氷浴中で、1NのHClを反応物に添加して、pH=5に調整し、反応物を、EtOAc (5mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (グラジエント溶出、石油エーテル中20~30%のEtOAc) で精製して、表題生成物 (43b) (280mg、93%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+veイオン) = 434.1 [M+H]⁺。

【0 4 0 4】

ステップC. 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)ベンゾアート (43c)

20

【化 1 8 9】



30

【0 4 0 5】

43b (280mg、0.655mmol)、1-ヒドロキシピロリジン-2, 5-ジオン (96mg、1.852mmol) 及び DCC (173.2mg、0.84mmol) の DCM (10mL) 溶液を 20℃で2時間攪拌した。完了後、反応物を H₂O (10mL) で希釈し、EtOAc (20mL×3) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカゲルカラム (EtOAc:石油エーテル=1:6) で精製して、表題生成物 (43c) (160mg、70%) を白色固体として得た。m/z (ESI、+veイオン) = 531.1 [M+H]⁺。

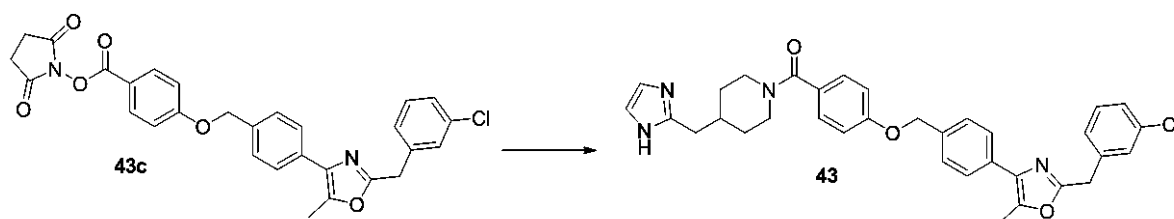
40

【0 4 0 6】

ステップD. (4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)(4-((4-(2-(3-クロロベンジル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)ベンジル)オキシ)フェニル)メタノン (43)

50

【化 1 9 0】



4-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピペリジン二塩酸塩(8.1mg、0.034mmol)のDMF(0.15mL)攪拌溶液にDIPEA(0.015mL、0.085mmol)を添加した。10分後、DMF(0.15mL)中の43c(15mg、0.028mmol)を添加した。6時間攪拌した後、さらに4-[(1H-イミダゾール-2-イル)メチル]ピペリジン二塩酸塩(4mg)及びDIPEA(0.008mL)を添加し、混合物を40℃で一晩加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAc(×3)で抽出し、水及び塩水(×2)で洗浄した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、DCM中0~15%のMeOH)で精製して、表題生成物(43)(5mg、30%)を白色固体として得た。 m/z (ESI、+veイオン)=581.3[M+H]⁺。¹H NMR(600 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.58 – 7.70 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 7.30 – 7.40 (m, 4H), 7.25 – 7.30 (m, 2H), 7.03 – 7.11 (m, 2H), 6.92 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.51 – 4.64 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.75 – 3.89 (m, 1H), 3.03 – 3.16 (m, 1H), 2.78 – 2.90 (m, 1H), 2.62 – 2.71 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.96 – 2.08 (m, 1H), 1.55 – 1.79 (m, 2H), 1.16 – 1.33 (m, 2H)。

【0407】

化合物44を、実施例20の化合物43の合成についての記載と同様に合成した。

【0408】

実施例21. USP28 IC₅₀を決定するユビキチン-ローダミン110アッセイ

【0409】

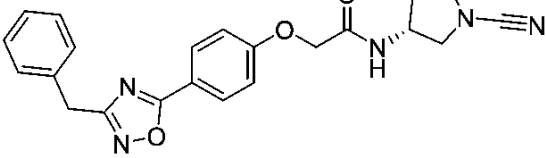
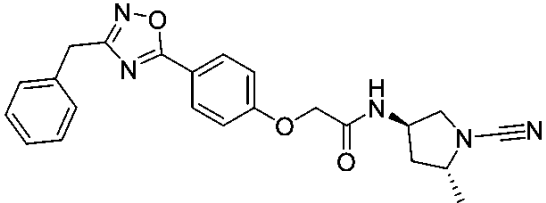
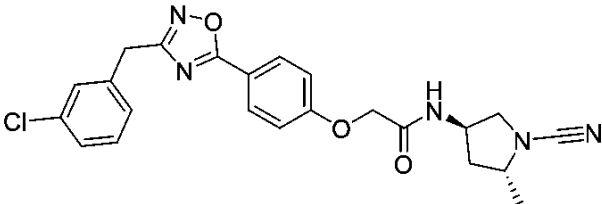
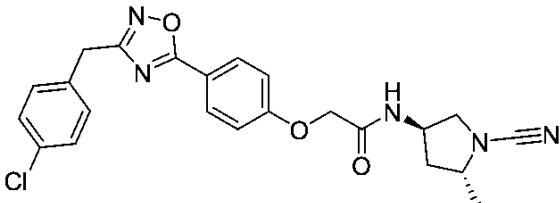
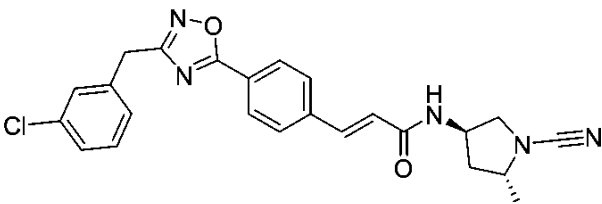
10mMのHEPES pH7.3(1M、pH7.3の溶液、(VWR J848)、100mMのNaCl(5M、Corning 46-032-CV)、0.01%のTriton(登録商標)X-100(Sigma#T8787)、3.5mMのDTT(1M、Sigma#43819)及び0.00375%のBSA(10%、Calbiochem、#126609))を含有するアッセイバッファー中最終体積8 μ lで、各アッセイを実施した。1NのNaOH(JTBaker、#5000-03)を使用して、アッセイバッファーのpHを7.5に調整した。ストック化合物を、25mMのDMSO溶液として、それぞれの20ポイントの2倍連続希釈液と共に、-80℃で保存した。用量反応では、ストック化合物プレートをアッセイ当日に室温に戻した。連続希釈系列10nlを、アッセイプレート(黒、ハイベース、中結合、Greiner#782076)にプレスタンプし、最終的な最高スクリーニング濃度を125 μ M(DMSO最終濃度=0.5%)にした。固定された基質濃度で初期速度条件を維持しながら、最大信号対バックグラウンドになるように、酵素(His6 USP28、BostonBiochem、#E-570)の濃度及びインキュベーション時間を最適化した。アッセイにおける酵素の最終濃度は、150pMであった。最終基質(Ub-Rho110、ユビキチン-ローダミン110、UBPBio、#M3020)濃度は、41nMであった。2 μ lの4Xの酵素を、アッセイプレート(化合物がプレスタンプされた)に添加し、室温

で2時間インキュベートした。次に、6 μ l の4 X 基質を、アッセイプレートに添加し、室温で2時間インキュベートした。次に、Envision（励起485 nm、発光535 nm、Perkin Elmer）で、蛍光を読み取った。

【0410】

結果は、下の表1に示される。表において、 IC_{50} 値は++++ < 0.05 μ M < ++ < 0.5 μ M < ++ < 1 μ M < + である。分子量を、標準的手法で計算し、質量分析の結果は、上記の例に従って報告される。

【表3-1】

例示的な化合物	IC_{50} (μ M)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 1	+	435.46	436.2
 2	+	417.47	418.3
 3	+++	451.91	452.2
 4	+++	451.91	452.2
 5	+++	447.92	448.2

10

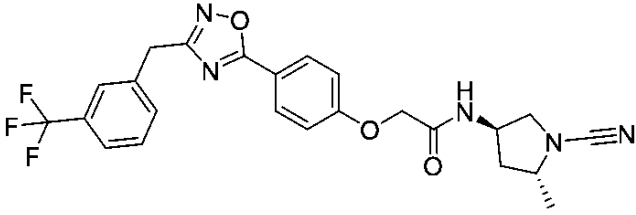
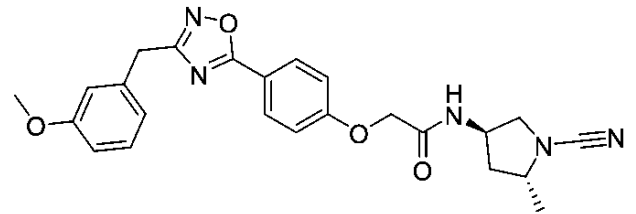
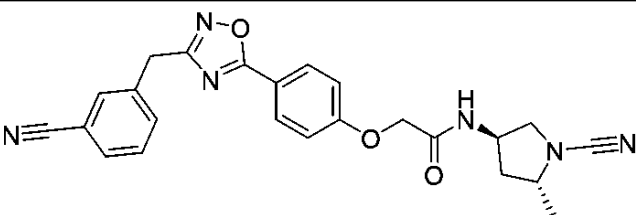
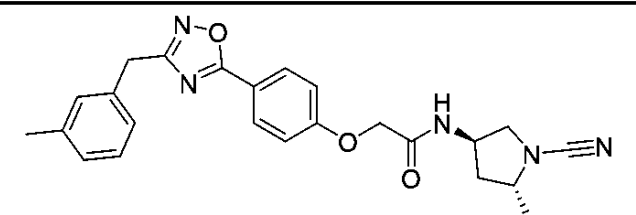
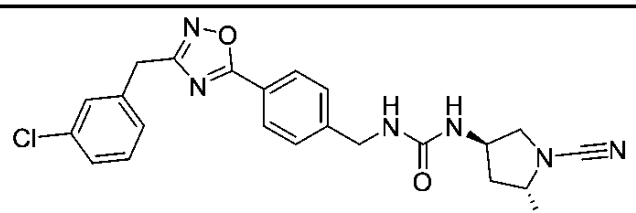
20

30

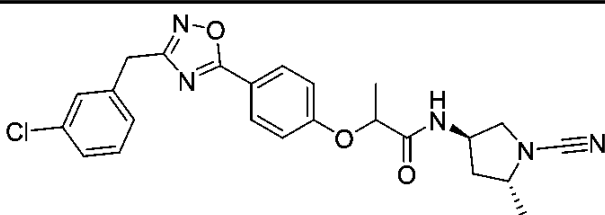
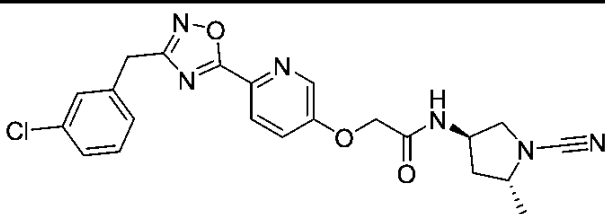
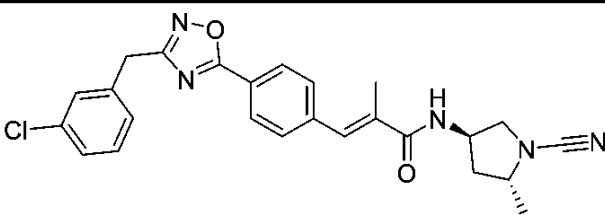
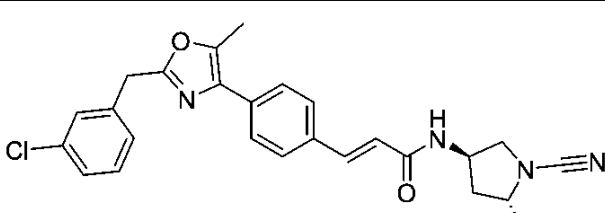
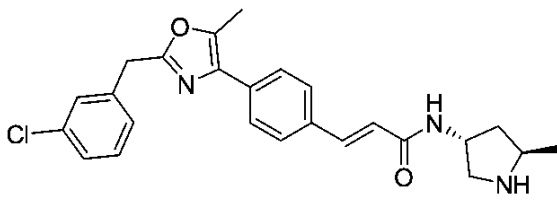
40

50

【表 3 - 2】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μM)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 6	+++	485.47	486.1
 7	+	447.50	448.2
 8	++	442.48	443.3
 9	+++	431.496	432.3
 10	+++	450.93	451.2

【表 3 - 3】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μM)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 11	+	465.94	466.2
 12	+	452.9	453.3
 13	++	461.95	462.3
 14	+++	460.96	461.3
 15	+++	435.95	436.2

10

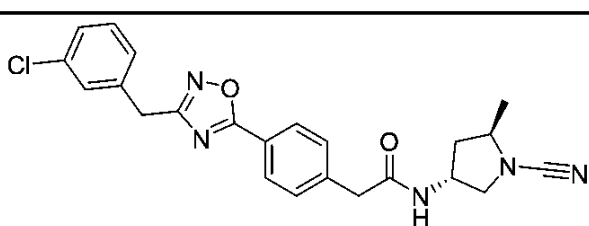
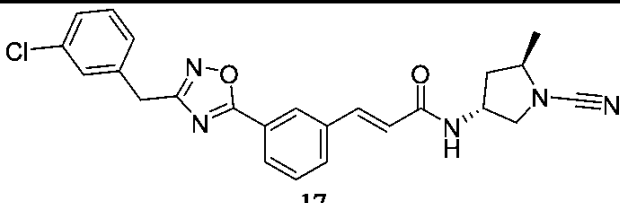
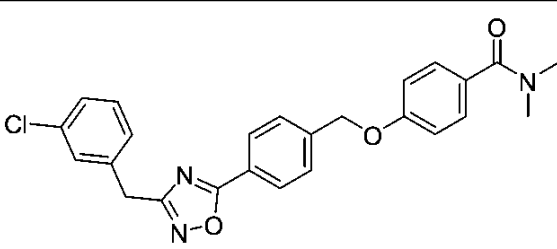
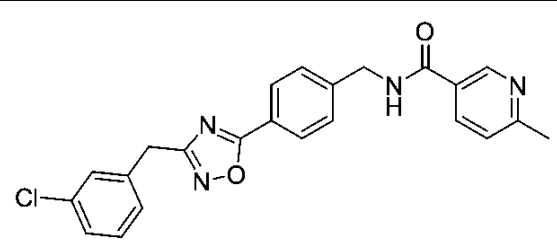
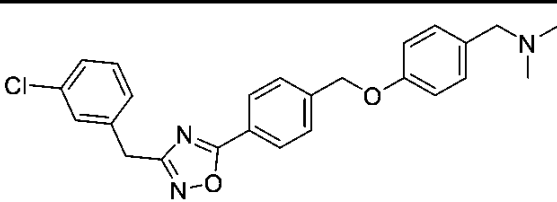
20

30

40

50

【表 3 - 4】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μ M)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 16	+	435.91	436.1
 17	+	447.92	448.1
 18	+++	447.92	448.1
 19	++	418.88	419.1
 20	++++	433.94	434.2

10

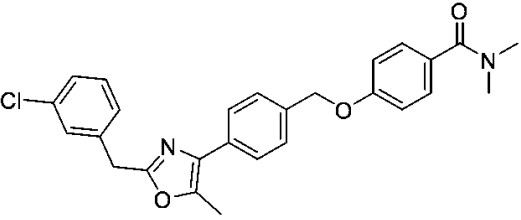
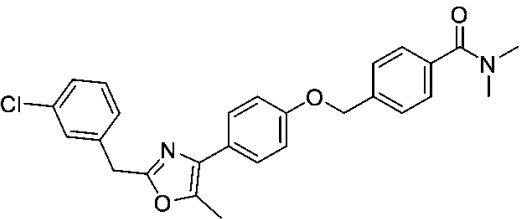
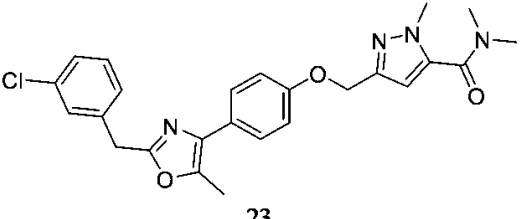
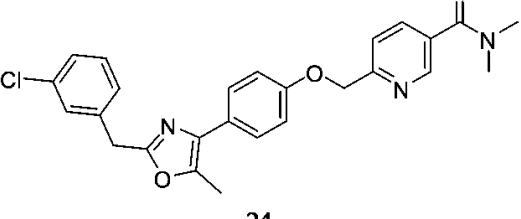
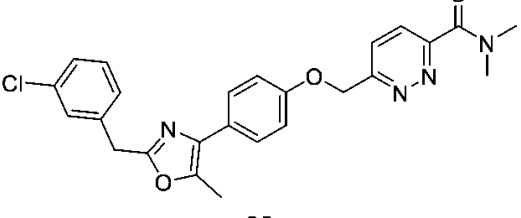
20

30

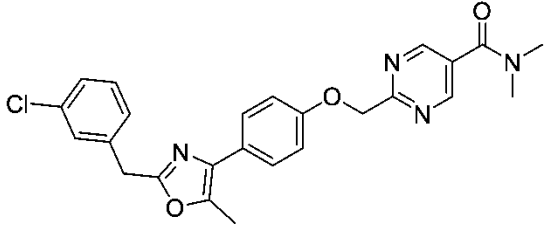
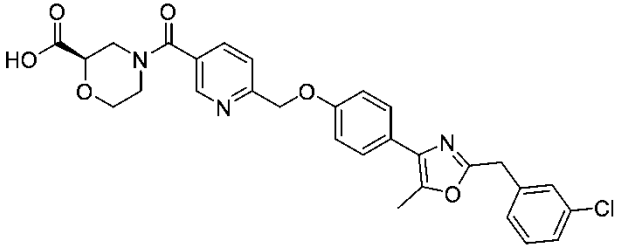
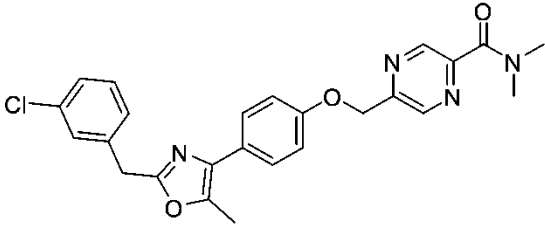
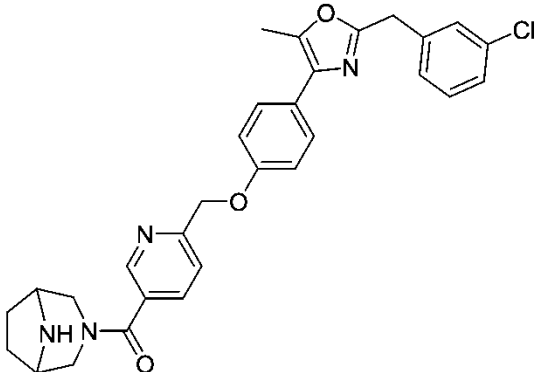
40

50

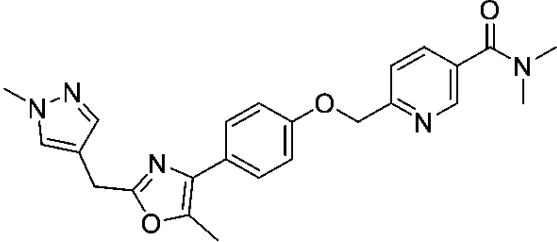
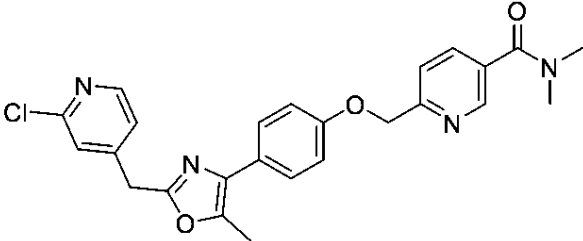
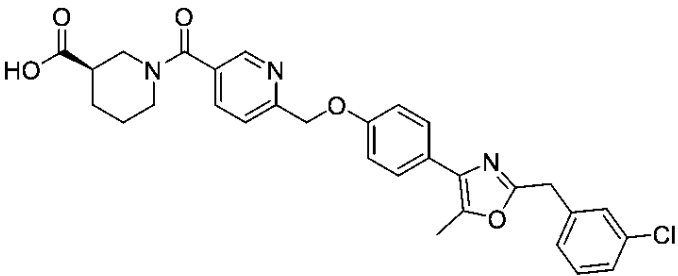
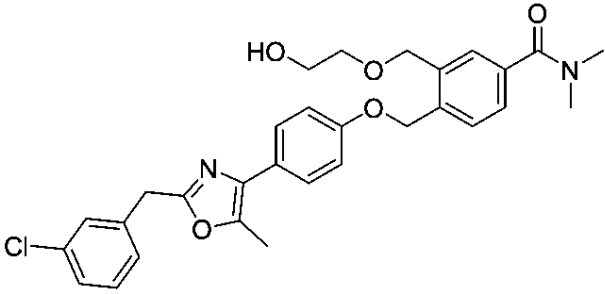
【表 3 - 5】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μM)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 21	++++	460.96	461.3
 22	++++	460.96	461.2
 23	+++	464.95	465.1
 24	++++	461.95	462.1
 25	++++	462.93	463.4

【表 3 - 6】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μM)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 26	++++	462.93	463.4
 27	++++	547.99	548.3
 28	++++	462.93	463.1
 29	++++	529.04	529.3

【表 3 - 7】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μ M)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 30	+++	431.50	432.2
 31	+++	462.93	463.1
 32	++++	546.02	546.3
 33	++++	535.04	535.2

10

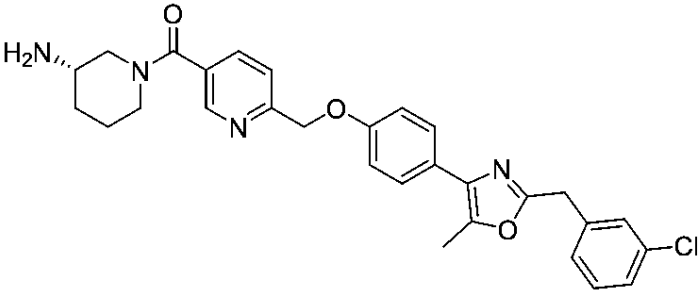
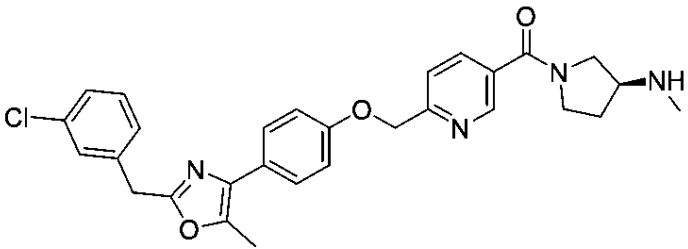
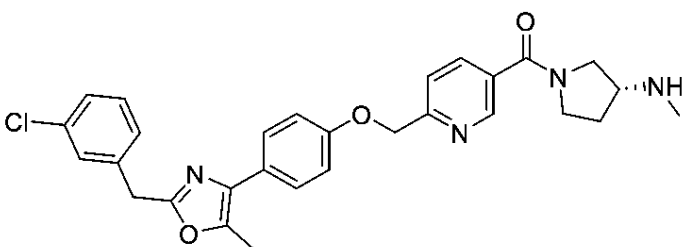
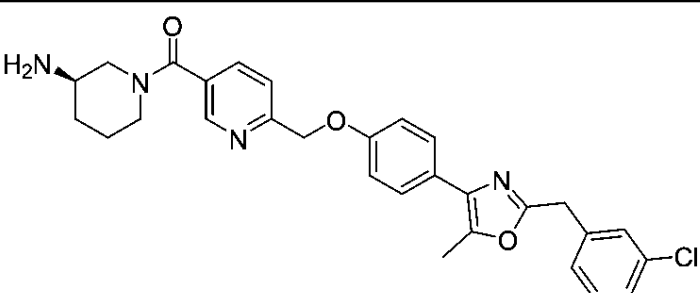
20

30

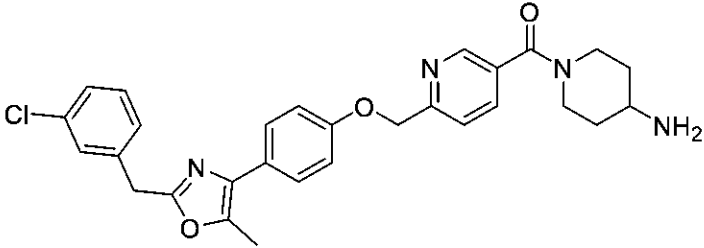
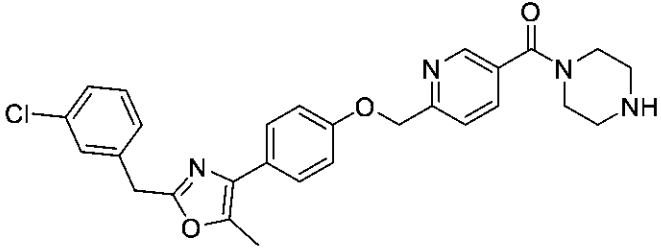
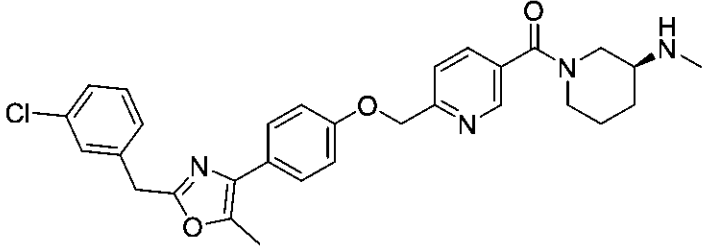
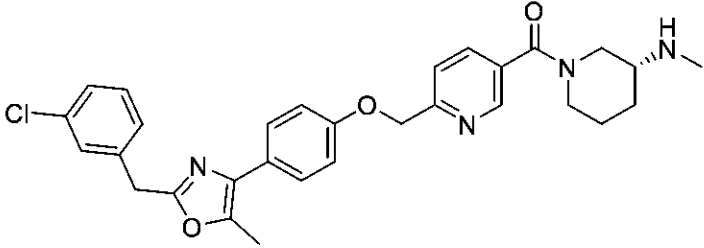
40

50

【表 3 - 8】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μ M)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 34	++++	517.03	517.2
 35	++++	517.03	517.2
 36	++++	517.03	517.2
 37	++++	517.03	517.2

【表 3 - 9】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μ M)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 38	++++	517.03	517.2
 39	++++	503	503.1
 40	++++	531.05	531.2
 41	++++	531.05	531.2

10

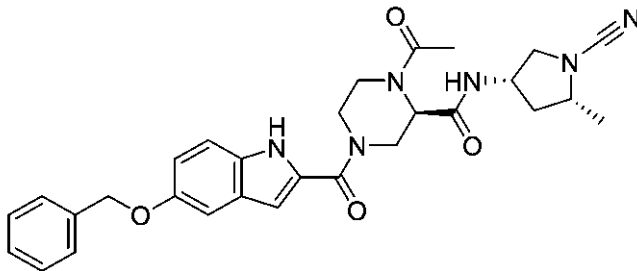
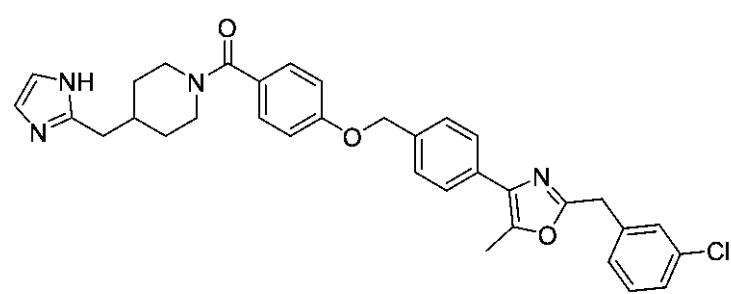
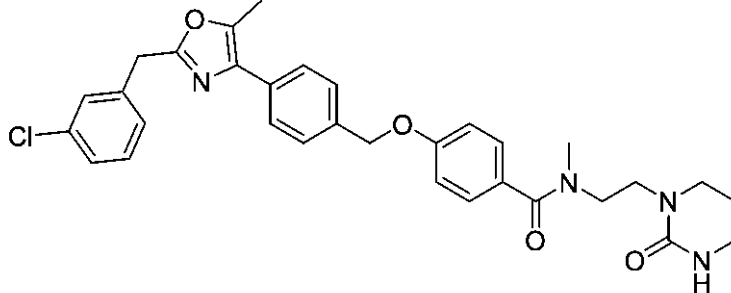
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

例示的な化合物	IC ₅₀ (μ M)	MW 計算値 (g/mol)	[M+H] ⁺ 実測値
 42	+++	528.61	529.2
 43	++++	581.11	581.3
 44	++++	573.09	573.3

10

20

30

【0 4 1 1】

等価物

上述の開示は、独立した有用性を有する複数の異なる実施形態を包含し得る。これらの実施形態のそれぞれが開示されているが、多くの変形が可能であるため、本明細書に開示及び図示されている特定の実施形態は限定的な意味で考慮されるべきではない。本実施形態の主題は、本明細書に開示される様々な要素、特徴、機能、及び／または特性の全ての新しく且つ非自明の組み合わせ及び部分的組み合わせを含む。以下の特許請求の範囲は、新規且つ自明ではないとみなされる特定の組み合わせ及び部分組み合わせを特に指摘している。特徴、機能、要素、及び／または特性の他の組み合わせ及び部分組み合わせのような代替実施形態は、本出願、本出願の優先権を主張する出願、または関連出願において主張され得る。そのような特許請求の範囲は、異なる実施形態を対象とするか、または同じ実施形態を対象とするかに関わらず、及び元の請求項と比較して範囲が広い、狭い、等しいかもしくは異なるかに関わらず、本開示の主題内に含まれるものとみなされる。

40

【0 4 1 2】

本明細書または図面に記載される任意の実施形態の1つ以上の特徴は、本開示の範囲か

50

ら逸脱することなく、本明細書または図面に記載される任意の他の実施形態の1つ以上の特徴と組み合わせられ得る。

【0413】

本明細書で引用された全ての刊行物、特許及び特許出願は、あたかも個々の刊行物または特許出願が明確に及び個々に参照により援用されているかのように、参照により本明細書に援用される。理解の明瞭化のために図示及び例を用いてある程度詳しく前述の開示を記載しているが、本開示の教示に照らして、添付の特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、特定の変更及び改変をそれに対してなし得ることが、当業者らには容易に明らかであろう。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D263/32 C07D271/07 C07D413/12 C07D413/14 C07D487/08
A61K31/4245 A61K31/422 A61K31/44 A61P35/00

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/054973 A2 (NOVO NORDISK AS [DK]) 1 July 2004 (2004-07-01) page 16; examples 23-26, 28-33 -----	1, 2, 4, 5, 8-36, 40-47
X	SERGIO VALENTE ET AL: "1,3,4-Oxadiazole-Containing Histone Deacetylase Inhibitors: Anticancer Activities in Cancer Cells", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 14, 24 July 2014 (2014-07-24) , pages 6259-6265, XP055416600, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm500303u figure 1, compounds 3a-i; scheme 1, compounds 3a-d; abstract ----- -/--	1, 2, 4, 5, 8-36, 40-47

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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

15 February 2023

Date of mailing of the international search report

26/04/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/047438

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/154612 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HOFFMANN LA ROCHE [US]) 2 October 2014 (2014-10-02) claims; example 5 -----	1, 2, 4, 5, 8-36, 40-47
X	CHEN DANQI ET AL: "Fragment-based drug discovery of triazole inhibitors to block PDE[delta]-RAS protein-protein interaction", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 163, 11 December 2018 (2018-12-11), pages 597-609, XP085576275, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2018.12.018 abstract; tables 3, 4 -----	1, 2, 4, 5, 8-36, 40-47
X	CN 109 666 022 A (SHANGHAI INST MATERIA MEDICA CAS) 23 April 2019 (2019-04-23) paragraphs [0070] - [0073]; claims -----	1, 2, 4, 5, 8-36, 40-47
X	WO 2017/148787 A1 (GALAPAGOS NV [BE]) 8 September 2017 (2017-09-08) paragraphs [0067], [0068]; claims; compound 55 -----	1, 2, 4, 5, 8-36, 40-47
X	WO 2017/161045 A1 (PLEXXIKON INC [US]) 21 September 2017 (2017-09-21) claims; examples -----	1, 2, 4, 5, 8-36, 40-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/047438**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.:
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 additional 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 an 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.:
2, 4, 5 (completely); 1, 8-36, 40-47 (partially)

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 Application No. PCT/US2022 /047438

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 4, 5(completely); 1, 8-36, 40-47(partially)

A compound of Formula (I)

2. claims: 3, 6, 7(completely); 1, 8-36, 40-47(partially)

A compound of Formula (II)

3. claims: 37-39(completely); 1, 8-23, 29-36, 40-47(partially)

A compound of Formula (III)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/047438

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004054973 A2	A2	01-07-2004	AT 442846 T	15-10-2009
			AU 2003287914 A1	09-07-2004
			EP 1585515 A2	19-10-2005
			JP 4619945 B2	26-01-2011
			JP 2006514105 A	27-04-2006
			US 2005107434 A1	19-05-2005
			US 2008113995 A1	15-05-2008
			WO 2004054973 A2	01-07-2004

WO 2014154612 A1	A1	02-10-2014	AR 095721 A1	04-11-2015
			AU 2014243190 A1	30-07-2015
			BR 112015024272 A2	18-07-2017
			CA 2899168 A1	02-10-2014
			CL 2015002835 A1	20-05-2016
			CN 105121436 A	02-12-2015
			CR 20150440 A	08-10-2015
			DK 2978755 T3	05-03-2018
			EA 201591567 A1	29-01-2016
			EP 2978755 A1	03-02-2016
			ES 2661737 T3	03-04-2018
			HK 1211938 A1	03-06-2016
			HR P20180371 T1	06-04-2018
			HU E036934 T2	28-08-2018
			JP 6500010 B2	10-04-2019
			JP 2016516737 A	09-06-2016
			KR 20150135458 A	02-12-2015
			LT 2978755 T	12-03-2018
			MA 38404 A1	31-01-2017
			MX 365921 B	20-06-2019
			MY 174000 A	03-03-2020
			NO 2978755 T3	02-06-2018
			PE 20151559 A1	05-11-2015
			PH 12015501933 A1	11-01-2016
			PL 2978755 T3	30-05-2018
			PT 2978755 T	26-02-2018
			SG 11201507994Q A	29-10-2015
			SI 2978755 T1	30-03-2018
			TW 201518287 A	16-05-2015
			UA 116239 C2	26-02-2018
			US 2016016968 A1	21-01-2016
			US 2019248803 A1	15-08-2019
			WO 2014154612 A1	02-10-2014
			ZA 201505251 B	27-07-2016

CN 109666022 A	A	23-04-2019	CN 109666022 A	23-04-2019
			CN 111875583 A	03-11-2020

WO 2017148787 A1	A1	08-09-2017	AR 107798 A1	06-06-2018
			AU 2017227900 A1	25-10-2018
			BR 112018067312 A2	26-12-2018
			CA 3016185 A1	08-09-2017
			CN 108699037 A	23-10-2018
			CO 2018009876 A2	10-10-2018
			EP 3423445 A1	09-01-2019
			IL 261444 A	31-10-2018
			JP 2019507766 A	22-03-2019
			KR 20180118752 A	31-10-2018
			PH 12018501849 A1	28-01-2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/047438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		RU 2018134780 A	06-04-2020
		SG 11201807540U A	27-09-2018
		TW 201734005 A	01-10-2017
		US 2019388421 A1	26-12-2019
		WO 2017148787 A1	08-09-2017
		ZA 201805601 B	26-06-2019

WO 2017161045 A1	21-09-2017	AU 2017232610 A1	04-10-2018
		CA 3017972 A1	21-09-2017
		EP 3430005 A1	23-01-2019
		ES 2904615 T3	05-04-2022
		JP 6921846 B2	18-08-2021
		JP 6921846 B6	15-09-2021
		JP 2019512505 A	16-05-2019
		US 2017267660 A1	21-09-2017
		WO 2017161045 A1	21-09-2017

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245(2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 C 0 7 D 271/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/421 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4995(2006.01)
 A 6 1 K 31/444 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545(2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/00
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/4245
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/422
 C 0 7 D 271/06
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/501
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/497
 C 0 7 D 487/08
 A 6 1 K 31/4995
 A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 403/14
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 35/02

C S P

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
 E,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,
 CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
 T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
 MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
 SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者

ドウ, シャオファイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークレー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ
 ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

フチャーニ, レイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークレー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ
 ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

イウィッグ, ジェフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークレー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ
 ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

河合 洋幸

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークレー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ
 ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

ジョン, ジュン ウォン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークレー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ
 ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

エルランソン, ダニエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークレー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ
 ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者

ハンセン, ステイグ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 1 0, バークレー, ヘインズ アベニュー 7 4 0, カ
 ーモット セラピューティクス, インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 BC69 BC71 BC73 CB05 GA07 GA08 GA09

GA12 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33

F ターム (参考)

ZB35 ZC20