(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-518497
(P2024-518497A)
(43)公表日　令和6年5月1日(2024.5.1)

| (51)国際特許分類 | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *A61K* | *31/53* | *(2006.01)* | A61K | 31/53 | | 4C084 |
| *A61P* | *35/00* | *(2006.01)* | A61P | 35/00 | | 4C086 |
| *A61P* | *35/02* | *(2006.01)* | A61P | 35/02 | | 4C206 |
| *A61P* | *43/00* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 121 | |
| *A61K* | *45/06* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | 111 | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全224頁）　最終頁に続く

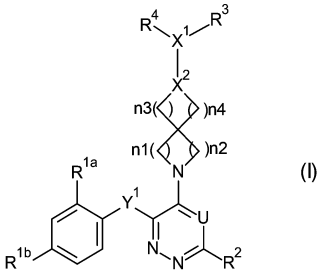
(21)出願番号　特願2023-569789(P2023-569789)
(86)(22)出願日　令和4年5月9日(2022.5.9)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月15日(2023.11.15)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/091679
(87)国際公開番号　WO2022/237720
(87)国際公開日　令和4年11月17日(2022.11.17)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/093036
(32)優先日　令和3年5月11日(2021.5.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/100523
(32)優先日　令和3年6月17日(2021.6.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/086004
最終頁に続く

(71)出願人　397060175
ヤンセン ファーマシューティカ エヌ．ベー．
ベルギー国 ベー．－２３４０ ベルセトルンハウッサーヴェヒ ３０
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100093676
弁理士　小林 純子
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100194423
弁理士　植竹 友紀子
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　併用療法

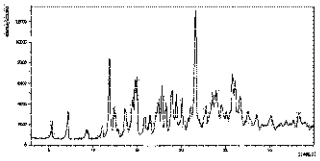
(57)【要約】
治療有効量の式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、治療有効量のＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、治療有効量の少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせが開示される。また、そのような組み合わせを使用して造血障害と診断された対象を治療する方法も開示される。化合物は、以下の式（Ｉ）によって表され：

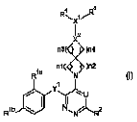
【化１】



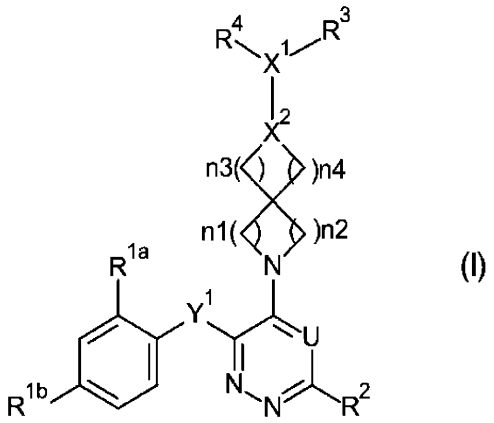
(I)

式中、$R^{1a}$、$R^{1b}$、$R^{2}$、$R^{3}$、$R^{4}$、U、$Y^{1}$、$X^{1}$、$X^{2}$、ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、本明細書に定義されている。



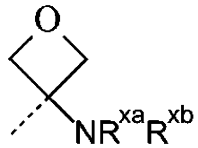


【特許請求の範囲】
【請求項１】
組み合わせであって、
・治療有効量の式（Ｉ）のメニン混合系統白血病１（ＭＬＬ）阻害剤、又はその互変異体若しくは立体異性形態、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、
・治療有効量のＢ細胞リンパ腫２（ＢＣＬ－２）阻害剤と、
・任意選択的に、治療有効量の少なくとも１種の他の抗新生物剤と、を含み、
式（Ｉ）の前記メニン－ＭＬＬ阻害剤が、構造：
【化１】



(I)

を有し、
式中、$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$、Ｈｅｔ、又は
【化２】



を表し、
Ｈｅｔは、１、２又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環を表し、前記５又は６員単環式芳香環は、任意選択的に、$C_{3\sim6}$シクロアルキル及び$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１又は２個の置換基で置換され、
$R^{xa}$及び$R^{xb}$は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{1b}$は、Ｆ又はＣｌを表し、
$Y^1$は、－$CR^{5a}R^{5b}$－、－Ｏ－、又は－$NR^{5c}$－を表し、
$R^2$は、水素、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、及び、－$NR^{7a}R^{7b}$からなる群から選択され、
Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^{5a}$、$R^{5b}$、$R^{5c}$、$R^{7a}$及び$R^{7b}$は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^3$は、－$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$、－$C_{1\sim6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{9a}R^{9b}$、－$C_{1\sim6}$アルキル－ＯＨ、又は－$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{11}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルを表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim4}$アルキル又は$C_{1\sim6}$アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、

シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、

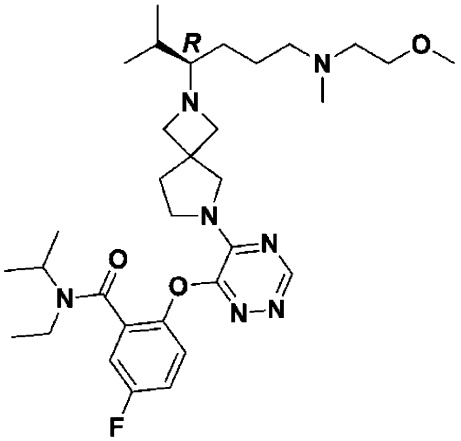
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{12a}$Ｒ$^{12b}$、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、

Ｒ$^{9a}$、Ｒ$^{9b}$、Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、Ｒ$^{10c}$、Ｒ$^{11}$、Ｒ$^{12a}$、及びＲ$^{12b}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される、組み合わせ。

【請求項２】

式（Ｉ）の前記メニン－ＭＬＬ阻害剤が、化合物Ａ：

【化３】

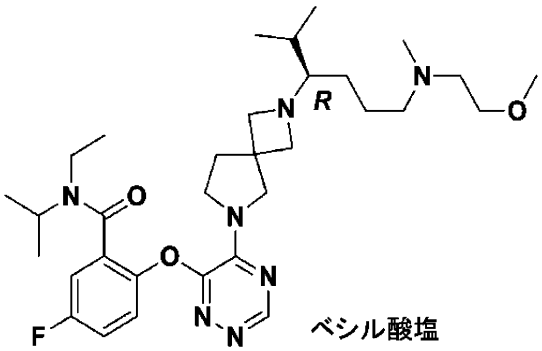


又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項１に記載の組み合わせ。

【請求項３】

式（Ｉ）の前記メニン－ＭＬＬ阻害剤が、化合物Ａ４－ａ：

【化４】



ベシル酸塩

又はその溶媒和物である、請求項１に記載の組み合わせ。

【請求項４】

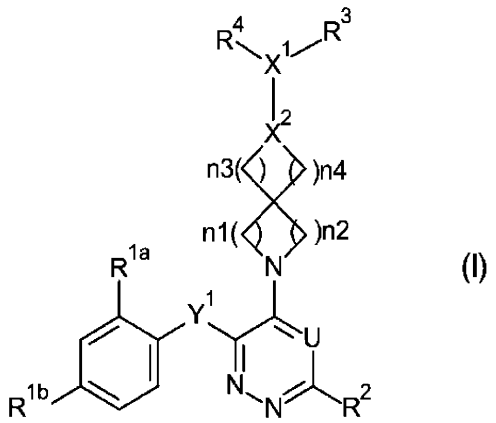
前記ＢＣＬ－２阻害剤が、オバトクラックス、ＨＡ１４－１、ナビトクラックス、ＡＢＴ－７３７、ＴＷ－３７、ＡＴ１０１、サブトクラックス、ガンボギン酸、ベネトクラクス、及びそれらの医薬的に許容される塩又は溶媒和物から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の組み合わせ。

【請求項５】

前記ＢＣＬ－２阻害剤が、ベネトクラクス、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項４に記載の組み合わせ。

【請求項６】
前記少なくとも１種の他の抗新生物剤が、低メチル化剤、ＤＮＡ挿入剤、ピリミジン類似体、プリン類似体、キナーゼ阻害剤、ＣＤ２０阻害剤、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、免疫調節性抗新生物剤又はジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項１～５のいずれか一項に記載の組み合わせ。
【請求項７】
前記少なくとも１つの他の抗新生物剤が低メチル化剤である、請求項６に記載の組み合わせ。
【請求項８】
前記低メチル化剤が、アザシチジン、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項７に記載の組み合わせ。
【請求項９】
前記メニン－ＭＬＬ阻害剤が化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、前記ＢＣＬ－２阻害剤がベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物であり、前記少なくとも１つの他の抗新生物剤が低メチル化剤である、請求項１に記載の組み合わせ。
【請求項１０】
前記低メチル化剤が、アザシチジン、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項９に記載の組み合わせ。
【請求項１１】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の組み合わせと、医薬的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項１２】
医薬品として使用するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組み合わせ、又は請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
造血障害の予防又は治療、特に治療に使用するための、請求項１～１０のいずれか一項に記載の組み合わせ、又は請求項１１に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
前記造血障害が、ヌクレオフォスミン１（ＮＰＭ１）変異型白血病又はＭＬＬ再構成白血病である、請求項１３に記載の使用のための組み合わせ又は医薬組成物。
【請求項１５】
前記造血障害が、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）又は急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）である、請求項１３に記載の使用のための組み合わせ又は医薬組成物。
【請求項１６】
造血障害と診断された対象を治療するための方法であって、前記対象に、
・治療有効量の式（Ｉ）のメニン混合系統白血病１（ＭＬＬ）阻害剤、又はその互変異体若しくは立体異性形態、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、
・治療有効量のＢＣＬ－２阻害剤と、
・任意選択的に、治療有効量の少なくとも１種の他の抗新生物剤と、を投与することを含み、
式（Ｉ）の前記メニン－ＭＬＬ阻害剤が、構造：

【化５】

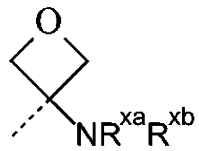


(I)

を有し、

式中、$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$、Ｈｅｔ、又は

【化６】



を表し、

Ｈｅｔは、１、２又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環を表し、前記５又は６員単環式芳香環は、任意選択的に、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１又は２個の置換基で置換され、

Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

$R^{1b}$は、Ｆ又はＣｌを表し、

$Y^1$は、－ＣＲ$^{5a}$Ｒ$^{5b}$－、－Ｏ－、又は－ＮＲ$^{5c}$－を表し、

$R^2$は、水素、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－ＮＲ$^{7a}$Ｒ$^{7b}$からなる群から選択され、

Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、

ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、

$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、

$R^4$は、イソプロピルを表し、

Ｒ$^{5a}$、Ｒ$^{5b}$、Ｒ$^{5c}$、Ｒ$^{7a}$及びＲ$^{7b}$は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

$R^3$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{9a}$Ｒ$^{9b}$又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＯＨ、又は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{11}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、ここで、$R^3$の定義におけるＣ$_{1～4}$アルキル又はＣ$_{1～6}$アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、

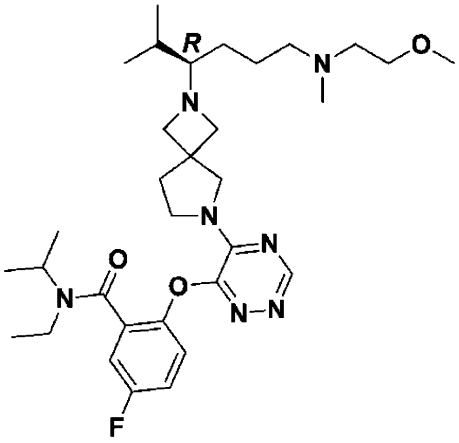
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{12a}$Ｒ$^{12b}$、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、

Ｒ９ａ、Ｒ９ｂ、Ｒ１０ａ、Ｒ１０ｂ、Ｒ１０ｃ、Ｒ１１、Ｒ１２ａ、及びＲ１２ｂは、水素及びＣ１～６アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される、方法。

【請求項１７】

式（Ｉ）の前記メニン－ＭＬＬ阻害剤が、化合物Ａ：

【化７】

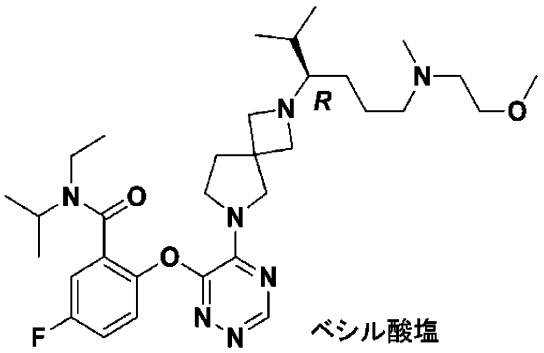


又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項１６に記載の方法。

【請求項１８】

式（Ｉ）の前記メニン－ＭＬＬ阻害剤が、化合物Ａ４－ａ：

【化８】



ベシル酸塩

又はその溶媒和物である、請求項１１に記載の方法。

【請求項１９】

前記ＢＣＬ－２阻害剤が、ベネトクラクス、オバトクラックス、ＨＡ１４－１、ナビトクラックス、ＡＢＴ－７３７、ＴＷ－３７、ＡＴ１０１、サブトクラックス、ガンボギン酸、及びそれらの医薬的に許容される塩又は溶媒和物から選択される、請求項１６～１８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０】

前記ＢＣＬ－２阻害剤が、ベネトクラクス、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記少なくとも１種の他の抗新生物剤が、低メチル化剤、ＤＮＡ挿入剤、ピリミジン類似体、プリン類似体、キナーゼ阻害剤、ＣＤ２０阻害剤、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ阻害剤、免疫調節性抗新生物剤又はジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害剤である、請求項１６～２０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２２】

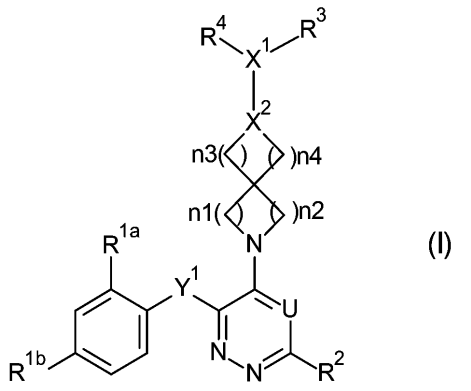
前記少なくとも１つの他の抗新生物剤が低メチル化剤である、請求項２１に記載の方法。

【請求項２３】

前記低メチル化剤が、アザシチジン、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記造血障害が、ヌクレオフォスミン１（ＮＰＭ１）変異型白血病又はＭＬＬ再構成型白血病である、請求項１６～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記造血障害が、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）又は急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）である、請求項１６～２３のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、式（Ｉ）の治療有効量のメニン混合系統白血病１（メニン－ＭＬＬ）阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、治療有効量のＢ細胞リンパ腫２（ＢＣＬ－２）阻害剤と、任意選択的に、治療有効量の少なくとも１つの他の抗新生物剤と、を含む新規な組み合わせに関し、また、造血障害と診断された対象を治療するための方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
２０２０年にＧＬＯＢＯＣＡＮによって記録された１０００万人のがんによる死亡のうち、７．１％が造血障害に起因する。したがって、以下に更に詳述するように、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）及び急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）などの造血障害のために新しい治療法が緊急に必要とされている。
【０００３】
ＡＭＬは、その発生率が若年成人の３：１００，０００から高齢成人の２０：１００，０００超に上昇する一般的な血液悪性腫瘍である。６０歳未満の患者では、全生存（ＯＳ）は４０～５０％であるが、６０歳を超える患者ではわずか５％である。新たにＡＭＬと診断された患者の大部分は６０歳超である。この患者集団において、標準的な導入化学療法は、年齢及び共存症の結果としての治療関連死亡率の増加のために選択肢ではないことが多い。併用化学療法に適さないＡＭＬ患者の標準治療は、低メチル化剤（アザシチジン又はデシタビン）又は低用量シタラビンによる治療である。これらの最先端の治療にもかかわらず、ＯＳ中央値はわずか約１０ヶ月である。全てのタイプのＡＭＬにおいて、疾患再発は、初期の治療応答にもかかわらず一般的であり、死亡の最も一般的な理由である。標準的な化学療法及び同種異系幹細胞移植（それが使用される場合）は、多くの場合、全ての腫瘍増殖細胞を根絶することができず、化学療法耐性白血病増殖サブクローンを選択することができない。サルベージ療法に不応性の患者は、現在の治療選択肢が極めて限定されているので、緩和的に治療される。これらの患者の生存期間中央値は２ヶ月である。更に、新たに診断された中程度又はより高いリスクのＭＤＳを有する患者及び標準的なケアの後に再発する患者は、予後不良及びＡＭＬへの進行の高いリスクを有する。したがって、再発性／難治性（Ｒ／Ｒ）ＡＭＬ及びＭＤＳ患者、年齢及び共存症に基づいて導入化学療法に不適格であると新たに診断されたＡＭＬ患者、並びに新たに診断された中リスク／高リスク／超高リスクＭＤＳ患者のための新たな治療法が緊急に必要とされている。
【０００４】
ＡＬＬは、骨髄及び／又は髄外部位におけるリンパ系前駆細胞の分化障害、増殖、及び蓄積によって伝播される血液悪性腫瘍である。ＡＬＬは、全白血病症例の１２％に相当し、最も一般的な小児急性白血病であり、世界的な発生率は１００，０００人当たり１～４．７５人であると予測されている。ＡＬＬは成人白血病の約２０％に相当する。現在の療法による高い完全寛解（ＣＲ）率（８０％～９０％）にもかかわらず、ＡＬＬを有する成人患者の大部分は再発する。５年全生存率は、成人及び高齢患者において約３０～４０％である。
【発明の概要】

【０００５】
したがって、特に成人及び特に高齢の患者の再発性／難治性ＡＬＬのための新しい治療法が緊急に必要とされている。
【０００６】
本発明の実施形態は、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、少なくとも１つの他の抗新生物剤との新規な組み合わせに関する。
【０００７】
本発明の実施形態は、本明細書に記載されるメニン－ＭＬＬ阻害剤を、ＢＣＬ－２阻害剤及び、任意選択的に少なくとも１つの他の抗新生物剤と組み合わせて使用して、限定するものではないが血液がんなどの造血障害と診断された対象を治療するためのそのような組み合わせの使用に関する。
【０００８】
本発明の実施形態は、そのような組み合わせを使用して造血障害と診断された対象を治療するための新規方法に関する。新規方法の実施形態は、対象に、治療有効量の本明細書に記載のメニン－ＭＬＬ阻害剤と、治療有効量のＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、治療有効量の少なくとも１つの他の抗新生物剤とを投与することを含み、ここで、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物である。
【０００９】
本発明の実施形態は、そのような組み合わせを使用して造血障害と診断された対象を治療するための新規方法に関する。新規方法の実施形態は、対象に、治療有効量の本明細書に記載のメニン－ＭＬＬ阻害剤と、治療有効量のＢＣＬ－２阻害剤と、治療有効量の少なくとも１つの他の抗新生物剤とを投与することを含み、ここで、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物である。
【００１０】
いくつかの実施形態では、本発明は、造血障害と診断された対象を治療する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、治療有効量のベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、治療有効量のアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、を対象に投与することを含む方法に関する。
【００１１】
いくつかの実施形態では、本発明は、造血障害と診断された対象を治療する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、治療有効量のベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、治療有効量のアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、を対象に投与することを含み、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、メニン－ＭＬＬ阻害剤の投与前に、又はその投与と同時に、又はその投与後に対象に投与され、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、メニン－ＭＬＬ阻害剤の投与前に、又はその投与と同時に、又は投与後に対象に投与される、方法に関する。
【００１２】
実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は：
【００１３】

【化１】



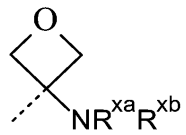
(I)

、

のもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
Ｒ１ａは、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲｘａＲｘｂ、Ｈｅｔ、又は

【００１４】

【化２】



を表し、
Ｈｅｔは、１、２又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環を表し、
当該５又は６員単環式芳香環は、任意選択的に、Ｃ３～６シクロアルキル及びＣ１～４アルキルからなる群から選択される１又は２個の置換基で置換され、
Ｒｘａ及びＲｘｂは、水素、Ｃ１～４アルキル及びＣ３～６シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ１ｂは、Ｆ又はＣｌを表し、
Ｙ１は、－ＣＲ５ａＲ５ｂ－、－Ｏ－、又は－ＮＲ５ｃ－を表し、
Ｒ２は、水素、ハロ、Ｃ１～４アルキル、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、及び－ＮＲ７ａＲ７ｂからなる群から選択され、
Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
Ｘ１はＣＨを表し、Ｘ２はＮを表し、
Ｒ４は、イソプロピルを表し、
Ｒ５ａ、Ｒ５ｂ、Ｒ５ｃ、Ｒ７ａ及びＲ７ｂは、水素、Ｃ１～４アルキル及びＣ３～６シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ３は、－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ８ａＲ８ｂ、－Ｃ１～６アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ９ａＲ９ｂ、－Ｃ１～６アルキル－ＯＨ、又は－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ１１－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１～４アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを表し、ここで、Ｒ３の定義におけるＣ１～４アルキル又はＣ１～６アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、
Ｒ８ａ及びＲ８ｂは、水素、Ｃ１～６アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ１２ａＲ１２ｂ、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）２－Ｃ１～４アルキル、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ１０ａＲ１０ｂ及び－ＮＲ１０ｃ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ１～６アルキ

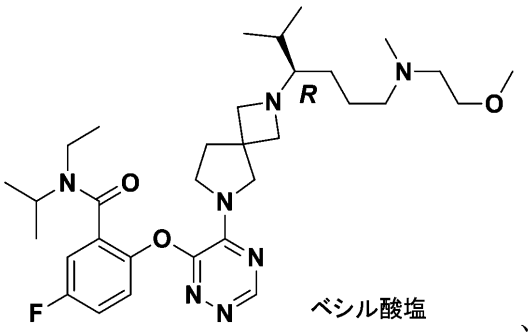
ル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{9a}$、$R^{9b}$、$R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$、$R^{11}$、$R^{12a}$、及び$R^{12b}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【００１５】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドベシル酸塩（ベンゼンスルホン酸塩）：

【００１６】

【化３】




ベシル酸塩

、

及びその溶媒和物である。

【００１７】

当業者は、「及びその溶媒和物」が、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドのベシル酸塩を指すことを理解するであろう。

【００１８】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドベシル酸塩又はその水和物である。

【００１９】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビス－ベシル酸塩又はその溶媒和物である。

【００２０】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩又はその水和物である。

【００２１】

特に、本発明は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３

－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩０．５～２．０当量水和物に関する。

【００２２】

特に、本発明は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩２．０当量水和物に関する。

【００２３】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物の結晶形態Ａである。

【００２４】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩０．５～２．０当量水和物の結晶形態Ａである。

【００２５】

より詳細には、本発明は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩２．０当量水和物の結晶形態Ａに関する。

【００２６】

以下の「発明を実施するための形態」から、及び本発明の実践を通して、本発明の追加の実施形態、特徴、及び利点が明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００２７】

【図１】図１は、化合物Ａ４：（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物の結晶形態ＡのＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンである。

【図２】図２は、対照群及び種々の量の化合物Ａ３を含むレジメンで処置した処置群についての、腫瘍体積の比較を時間の関数として示す。

【図３】図３は、対照群及び様々な量の化合物Ａ３を含むレジメンで処置した処置群についての、腫瘍生存パーセントの比較を時間の関数（例えば、カプラン・マイヤー生存曲線）として示す。

【図４Ａ】図４Ａは、ビヒクル、ベネトクラクス、アザシチジン若しくは化合物Ａ１のいずれかによる単剤療法、ベネトクラクス及びアザシチジン、若しくは化合物Ａ１及びベネトクラクスのいずれかの二重併用、又は化合物Ａ１、ベネトクラクス及びアザシチジンの三重併用による処置後に確立されたＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍を有するマウスの生存パーセントの比較を時間の関数として示す。

【図４Ｂ】図４Ｂは、ビヒクル、ベネトクラクス、アザシチジン若しくは化合物Ａ１のいずれかによる単剤療法、ベネトクラクスとアザシチジン若しくは化合物Ａ１とベネトクラクスのいずれかの二重併用、又は化合物Ａ１、ベネトクラクス及びアザシチジンの三重併用による処置後に確立されたＭＯＬＭ－１３腫瘍を有するマウスの生存パーセントの比較

を時間の関数として示す。
【図５Ａ】図５Ａは、インビトロでのＭＯＬＭ－１３細胞の増殖に対するベネトクラクスと組み合わせた化合物Ａ３の効果を示すｍａｘＲの等高線プロットである。
【図５Ｂ】図５Ｂは、インビトロでのＭＯＬＭ－１３細胞の増殖に対するアザシチジン及びベネトクラクスと組み合わせた化合物Ａ３の効果を示すｍａｘＲの等高線プロットである。
【図６Ａ】図６Ａは、インビトロでのＭＯＬＭ－１３細胞の増殖に対するデシタビンと組み合わせた化合物Ａ４の効果を示すｍａｘＲの等高線プロットである。
【図６Ｂ】図６Ｂは、インビトロでのＭＯＬＭ－１３細胞の増殖に対するデシタビン及びベネトクラクスと組み合わせた化合物Ａ４の効果を示すｍａｘＲの等高線プロットである。
【図７Ａ】図７Ａは、インビトロでのＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞の増殖に対するデシタビンと組み合わせた化合物Ａ４の効果を示すｍａｘＲの等高線プロットである。
【図７Ｂ】図７Ｂは、インビトロでのＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞の増殖に対するデシタビン及びベネトクラクスと組み合わせた化合物Ａ４の効果を示すｍａｘＲの等高線プロットである。
【発明を実施するための形態】
【００２８】
本明細書で使用するとき、「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを表す。
【００２９】
本明細書で使用するとき、接頭辞「Ｃ$_{x}$～$_{y}$」（ｘ及びｙが整数である場合）は、所与の基における炭素原子の数を指す。すなわち、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル基は、１～６個の炭素原子を含有する、といった具合である。
【００３０】
基又は基の一部として本明細書で使用するとき、「Ｃ$_{1}$～$_{4}$アルキル」という用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチルなど、１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素ラジカルを表す。
【００３１】
基又は基の一部として本明細書で使用するとき、「Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル」という用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシルなど、１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素ラジカルを表す。
【００３２】
基又は基の一部として本明細書で使用するとき、「Ｃ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルなど、３～６個の炭素原子を有する飽和環状炭化水素ラジカルを定義する。
【００３３】
Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$又はＳＯ$_{2}$がスルホニル部分を表すことは、当業者にとって明らかであろう。
【００３４】
ＣＯ又はＣ（＝Ｏ）がカルボニル部分を表すことは、当業者にとって明らかであろう。
【００３５】
－ＣＲＲ－のような基が
【００３６】
【化４】



を表すことは、当業者にとって明らかであろう。そのような基の例は、－ＣＲ$^{5a}$Ｒ$^{5}$

$^{b}$－である。
【００３７】
－ＮＲ－のような基が
【００３８】
【化５】



を表すことは、当業者にとって明らかであろう。そのような基の例は、－ＮＲ$^{5\,c}$－である。
【００３９】
「１個、２個又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する単環式５員又は６員芳香環」の非限定的な例としては、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル又は１，２－ジヒドロ－２－オキソ－４－ピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００４０】
当業者は、１、２又は３個の窒素原子及びカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環として、
【００４１】
【化６】



、 及び

が挙げられるが、これらに限定されないことを理解するであろう。
【００４２】
任意の変数が任意の構成要素において２回以上発生する場合、各定義は独立している。
【００４３】
任意の変数が任意の式（例えば、式（Ｉ））において２回以上発生する場合、各定義は独立している。
【００４４】
一般に、「置換された」という用語が本発明において使用される場合は常に、文脈から特に指示がないか、又はそれから明らかでない限り、「置換」を使用して発現中に示される原子又はラジカル上の１個以上の水素、特に１～４個の水素、より具体的に１～３個の水素、好ましくは１又は２個の水素、より好ましくは１個の水素が、正常な原子価を超えないという条件で、示された基からの選択で置き換えられること、及びその置換が、化学的に安定な化合物、すなわち、反応混合物からの有用な純度への単離（反応後の単離、例えば、シリカゲルクロマトグラフィによる精製）に耐えるのに充分に堅牢な化合物をもたらすことを示すことを意味する。特定の実施形態では、置換基の数が明示的に特定されていない場合、置換基の数は１である。
【００４５】
置換基及び／又は変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化学的に安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。「安定な化合物」は、この文脈において、反応混合物からの有用な程度の純度への単離（反応後の単離、例えば、シリカゲルクロマトグラフィによる精製）に耐えるのに充分に堅牢である化合物を示すことを意味する。
【００４６】

当業者は、「任意選択的に置換された」という用語が、「任意選択的に置換された」を使用して表現中に示される原子又はラジカルが置換されていてもよいか、又は置換されていなくてもよい（これは、それぞれ置換又は非置換を意味する）ことを意味することを理解するであろう。

【００４７】

２つ以上の置換基が部分上に存在する場合、それらは、別段の指示がないか、又は文脈から明らかでない限り、同じ原子上の水素を置き換えることができるか、又はそれらは、その部分における異なる原子上の水素原子を置き換えることができる。

【００４８】

本発明の文脈内で、「飽和」は、特に明記しない限り、「完全飽和」を意味する。

【００４９】

別途記載のない限り、又は文脈から明らかではない限り、芳香環基は、任意の利用可能な環炭素原子（Ｃ結合）又は窒素原子（Ｎ結合）によって、式（Ｉ）の分子の残部に結合することができる。

【００５０】

別段の定めのない限り、又は文脈から明らかでない限り、芳香環基は、可能であれば、実施形態による炭素及び／又は窒素原子上で任意選択的に置換されていてもよい。

【００５１】

本明細書で使用される「含む」という用語は、「からなる」及び「から本質的になる」という用語を包含する。「含む」という用語を使用して本明細書に記載される全ての実施形態は、「含む」という用語が「からなる」に限定される本発明の実施形態にも適用可能である。同様に、「含む」という用語を使用して本明細書に記載される全ての実施形態は、「含む」という用語が「から本質的になる」に限定される本発明の実施形態にも適用可能である。

【００５２】

本明細書で使用するとき、「対象」という用語は、治療、観察、若しくは実験の対象であるか、又は対象であったことがある、動物、好ましくは哺乳類（例えば、ネコ、イヌ、霊長類、又はヒト）、より好ましくはヒトを指す。

【００５３】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用するとき、研究者、獣医、医師、又は他の臨床医により求められている、治療されている疾患又は障害の症状の緩和若しくは逆転を含む、組織系、動物、又はヒト内で生体学的反応又は医薬反応を引き出す活性化合物又は医薬的薬剤の量を意味する。

【００５４】

「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む製品、及び特定の量の特定の成分の組み合わせから直接的又は間接的に得られる任意の製品を包含することを意図する。

【００５５】

本明細書で使用される「治療」及び「治療すること」という用語は、障害の進行の減速、中断、停止若しくは停止、又はその１つ以上の症状の改善があり得る全てのプロセスを指すことを意図しているが、必ずしも全ての症状の完全な排除を示すものではない。

【００５６】

本明細書で使用するとき、実線としてのみ示され、実線のくさび状の結合若しくはハッシュ化されたくさび状の結合として示されないか、又はそうでなければ１つ以上の原子の周囲に特定の配置（例えば、Ｒ、Ｓ）を有するものとして示される結合を有する任意の化学式は、各可能な立体異性体、又は２つ以上の立体異性体の混合物を企図する。

【００５７】

上記及び下記において、「式（Ｉ）の化合物」という用語は、その互変異体及びその立体異性形態を含むことを意味する。

【００５８】

上記及び下記において、「式（Ｚ）の化合物」という用語は、その互変異体及びその立

体異性形態を含むことを意味する。

【００５９】

上記及び下記の「立体異性体（stereoisomer）」、「立体異性形態（stereoisomeric form）」又は「立体化学的異性形態」という用語は、互換的に使用される。

【００６０】

本発明は、純粋な立体異性体としてか、又は２つ以上の立体異性体の混合物としてのいずれかの、本発明の化合物の全ての立体異性体を含む。

【００６１】

エナンチオマーは、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体である。１対のエナンチオマーの１：１混合物は、ラセミ体又はラセミ混合物である。

【００６２】

アトロプ異性体（又はアトロポ異性体）は、大きな立体障害に起因して、単結合の周りの束縛回転から生じる、特定の空間配置を有する立体異性体である。式（Ｉ）の化合物の全てのアトロプ異性体は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。

【００６３】

ジアステレオマー（又はジアステレオ異性体）は、エナンチオマーではない立体異性体であり、すなわち、それらは、鏡像として関連していない。化合物が二重結合を含有する場合、置換基は、Ｅ又はＺ配置にあり得る。

【００６４】

二価の環状飽和又は部分飽和ラジカル上の置換基は、シス構成又はトランス配置のいずれかを有し得、例えば、化合物が二置換シクロアルキル基を含有する場合、置換基は、シス又はトランス配置にあり得る。

【００６５】

したがって、本発明は、化学的に可能な場合は常に、エナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体、及びそれらの混合物を含む。

【００６６】

全ての用語の意味、すなわち、エナンチオマー、アトロプ異性体、ジアステレオマー、ラセミ体、Ｅ異性体、Ｚ異性体、シス異性体、トランス異性体、及びそれらの混合物は、当業者に知られている。

【００６７】

絶対配置は、Ｃａｈｎ－Ｉｎｇｏｌｄ－Ｐｒｅｌｏｇシステムに従って特定される。非対称原子における配置は、Ｒ又はＳのいずれかによって特定される。絶対配置が知られていない分解された立体異性体は、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、（＋）又は（－）に指定することができる。例えば、絶対配置が知られていない分解されたエナンチオマーは、それらが平面偏光を回転させる方向に応じて、（＋）又は（－）に指定され得る。

【００６８】

特定の立体異性体が特定される場合、これは、当該立体異性体が他の立体異性体を実質的に含まない、すなわち、他の立体異性体の５０％未満、好ましくは２０％未満、より好ましくは１０％未満、更により好ましくは５％未満、特に２％未満、最も好ましくは１％未満と関連していることを意味する。したがって、式（Ｉ）の化合物が、例えば、（Ｒ）として特定される場合、これは、化合物が（Ｓ）異性体を実質的に含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が、例えば、Ｅとして特定される場合、これは、化合物がＺ異性体を実質的に含まないことを意味し、式（Ｉ）の化合物が、例えば、シスとして特定される場合、これは、化合物がトランス異性体を実質的に含まないことを意味する。

【００６９】

式（Ｉ）に従う化合物のいくつかはまた、それらの互変異性形態で存在し得る。そのような形態は、それらが存在し得る限りにおいて、上記式（Ｉ）に明示的に示されていなくても、本発明の範囲内に含まれることが意図される。したがって、単一の化合物が立体異

性形態及び互変異性形態の両方で存在し得ることになる。

【００７０】

医薬的に許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。そのような塩は、従来の手段によって、例えば、遊離酸形態又は遊離塩基形態を、適切な塩基又は酸の１つ以上の等価物と、任意選択的に溶媒中で、又は塩が不溶性である媒体中で反応させ、続いて標準的な技術を使用して（例えば、真空で、凍結乾燥法によって、又は濾過によって）、当該溶媒又は当該媒体を除去することによって形成され得る。塩はまた、例えば、好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本開示の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製されてもよい。

【００７１】

上記及び下記で言及される医薬的に許容される塩は、式（Ｉ）の化合物及びその溶媒和物が形成可能である治療的に活性な非毒性酸及び塩基の塩形態を含むことを意味する。

【００７２】

適切な酸は、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば、塩酸若しくは臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの酸などの無機酸、又は例えば、酢酸、プロパン酸、ヒドロキシ酢酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸（すなわち、エタン二酸）、マロン酸、コハク酸（すなわち、ブタン二酸）、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、シクラム酸、サリチル酸、ｐ－アミノサリチル酸、パモン酸などの酸などの有機酸を含む。逆に、上記塩形態は、適切な塩基で処理することによって、遊離塩形態に変換されることができる。

【００７３】

酸性プロトンを含有する式（Ｉ）の化合物又はその溶媒和物は、適切な有機塩基及び無機塩基での処理によって、それらの非毒性金属又はアミン塩形態に変換されてもよい。

【００７４】

適切な塩基塩形態は、例えば、アンモニウム塩、アルカリ及びアルカリ土類金属塩、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウム、マグネシウム、カルシウム塩など、有機塩基、例えば、一級、二級及び三級脂肪族アミン及び芳香族アミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、４つのブチルアミン異性体、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、ジプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ－ｎ－ブチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、キヌクリジン、ピリジン、キノリン、及びイソキノリンを有する塩、ベンズアチン、Ｎ－メチル－グルカミン、ヒドラバミン塩、及びアミノ酸、例えばアルギニン、リジンなどを有する塩を含む。逆に、塩基形態は、酸で処理することによって、遊離塩基形態に変換されることができる。

【００７５】

「プロドラッグ」という用語は、経口又は非経口投与後、特に経口投与後に、に代謝されて、実験的に検出可能な量で、かつ所定の時間内に（例えば、０．５～２４時間の投与間隔内に、又は例えば、６～２４時間の投与間隔内（すなわち、１日１回～４回）に）、（より）活性な形態になる任意の化合物を含む。誤解を避けるために言えば、「非経口」投与という用語は、経口投与以外の全ての投与形態、特に、静脈内（ＩＶ）、筋肉内（ＩＭ）、及び皮下（ＳＣ）注射を含む。

【００７６】

プロドラッグは、このようなプロドラッグが哺乳動物対象に投与された場合に、修飾がインビボで切断されるように、化合物上に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。修飾は、典型的には、プロドラッグ置換基を有する親化合物を合成することによって達成される。一般に、プロドラッグとしては、ヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基又はカルボニル基が、インビボで開裂されて、遊離ヒドロキシル基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基、又はカルボニル基をそれぞれ再生成し得る、任意の基に結合されている化合物が挙げられる。

【００７７】

プロドラッグの例としては、ヒドロキシ官能基のエステル及びカルバメート、カルボキシル官能基のエステル基、Ｎ－アシル誘導体及びＮ－マンニッヒ塩基が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグに関する一般的な情報は、例えば、Ｂｕｎｄｅｇａａｒｄ，Ｈ.「Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」ｐ．ｌ－９２，Ｅｌｅｓｅｖｉｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ－Ｏｘｆｏｒｄ（１９８５）に見出すことができる。

【００７８】

溶媒和物という用語は、式（Ｉ）の化合物が形成することができる、溶媒付加形態、並びにその塩を含む。そのような溶媒付加形態の例は、例えば、水和物、アルコラートなどである。

【００７９】

以下に記載されるプロセスで調製される本発明の化合物は、エナンチオマーの混合物、特にエナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得、これは、技術分野で既知の分解手順に従って互いに分離され得る。式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物のエナンチオマー形態を分離する方法は、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィを含む。当該純粋な立体化学的異性体はまた、反応が立体特異的に起こるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導されてもよい。好ましくは、特定の立体異性体が所望される場合、当該化合物は、立体特異的な調製方法によって合成されるであろう。これらの方法は、有利には、エナンチオマー的に純粋な出発物質を採用するであろう。

【００８０】

本明細書で使用されるとき、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、製品が、少なくとも８０重量％の１つのエナンチオマー及び２０重量％以下の他のエナンチオマーを含有することを意味する。好ましくは、製品は、少なくとも９０重量％の１つのエナンチオマー及び１０重量％以下の他のエナンチオマーを含有する。最も好ましい実施形態では、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、組成物が、少なくとも９９重量％の１つのエナンチオマー及び１％以下の他のエナンチオマーを含有することを意味する。

【００８１】

本発明はまた、本明細書に列挙されるものと同一である同位体標識された化合物を包含するが、それは、１つ以上の原子が、通常天然に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子（又は天然に見出される最も豊富な原子）によって置き換えられるという事実のためである。

【００８２】

本明細書で特定される任意の特定の原子又は元素の全ての同位体及び同位体混合物は、天然存在度で、又は同位体濃縮形態でのいずれかで天然に存在しても、合成的に生成されても、本発明の範囲内で企図される。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられ、$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{11}$Ｃ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{13}$Ｎ、$^{15}$Ｏ、$^{17}$Ｏ、$^{18}$Ｏ、$^{32}$Ｐ、$^{33}$Ｐ、$^{35}$Ｓ、$^{18}$Ｆ、$^{36}$Ｃｌ、$^{122}$Ｉ、$^{123}$Ｉ、$^{125}$Ｉ、$^{131}$Ｉ、$^{75}$Ｂｒ、$^{76}$Ｂｒ、$^{77}$Ｂｒ、及び$^{82}$Ｂｒなどがある。好ましくは、同位体は、$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{11}$Ｃ、$^{13}$Ｃ、及び$^{18}$Ｆの群から選択される。好ましくは、同位体は、$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{11}$Ｃ、及び$^{18}$Ｆの群から選択される。より好ましくは、同位体は、$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ又は$^{13}$Ｃである。より好ましくは、同位体は$^{2}$Ｈ又は$^{13}$Ｃである。より好ましくは、同位体は、$^{2}$Ｈである。特に、重水素化化合物及び$^{13}$Ｃ富化化合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図される。特に、重水素化合物は、本発明の範囲内に含まれるものとする。

【００８３】

特定の同位体標識された化合物（例えば、$^{3}$Ｈ及び$^{14}$Ｃで標識されたもの）は、例えば、基質組織分布アッセイにおいて有用であり得る。トリチウム化（$^{3}$Ｈ）及び炭素－１４（$^{14}$Ｃ）同位体は、調製及び検出可能性の容易さのために有用である。更に、より重い同位体、例えば、重水素（すなわち、$^{2}$Ｈ）等による置換を行うと、代謝安定性がより高くなり（例えば、インビボにおける半減期が増大し、又は必要な投与量が減少する）、

その結果、ある特定の治療的利点が得られ、したがって、状況次第で好ましい場合がある。例えば、$^{15}$Ｏ、$^{13}$Ｎ、$^{11}$Ｃ、及び$^{18}$Ｆはなどの陽電子放出同位体は、陽電子放出断層撮影（positron emission tomography、ＰＥＴ）研究に有用である。がんにおけるＰＥＴイメージングは、腫瘍の位置特定及び識別、疾患の段階、並びに好適な治療を決定するのに役立つ有用性を見出す。ヒトがん細胞は、潜在的な疾患特異的分子標的である多くの受容体又はタンパク質を過剰発現する。腫瘍細胞上にあるそのような受容体又はタンパク質に、高い親和性及び特異性で結合する放射性標識されたトレーサは、診断イメージング及び標的放射性核種療法（Ｃｈａｒｒｏｎ，Ｃａｒｌｉｅ Ｌ．ｅｔ ａｌ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２０１６，５７（３７），４１１９－４１２７）の大きな可能性を有する。更に、標的特異的ＰＥＴ放射線トレーサは、例えば、標的発現及び治療応答を測定することによって、病理を調査及び評価するためのバイオマーカーとして使用され得る（Ａｕｓｔｉｎ Ｒ．ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｌｅｔｔｅｒｓ（２０１６），ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｃａｎｌｅｔ．２０１６．０５．００８）。

【００８４】

本明細書に記載の１つ以上の化合物を含有する固体経口剤形、例えば、錠剤又はカプセルは、必要に応じて、少なくとも１つの剤形で一度に投与してよい。持続放出性製剤で化合物を投与することも可能である。

【００８５】

本明細書に記載の化合物が投与され得る追加の経口形態としては、エリキシル剤、液剤、シロップ剤、及び懸濁剤が挙げられ、各々任意選択的に香味剤及び着色剤を含有する。

【００８６】

あるいは、１つ以上の本明細書に記載の化合物は、吸入（気管内又は鼻腔内）により、又は坐剤若しくはペッサリーの形態で投与してもよく、あるいは、ローション、溶液、クリーム、軟膏、又は散布剤の形態で局所的に適用してもよい。例えば、当該化合物は、ポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性エマルジョンを含む、それからなる、かつ／又はそれから本質的になるクリームに添加することができる。当該化合物は、クリームの約１重量％～約１０重量％の濃度で、必要に応じて任意の安定剤及び保存剤と共にワックス又は軟パラフィン基剤を含む、それからなる、かつ／又はそれから本質的になる軟膏に添加することもできる。投与の代替手段としては、皮膚又は経皮貼付剤を使用することによる経皮投与が挙げられる。

【００８７】

本発明の方法で使用される医薬組成物（並びに本化合物単独）は、非経口的に、例えば、陰茎海綿体内、静脈内、筋肉内、皮下、皮内、又は髄腔内に注入することができる。この場合、本組成物は、好適な担体、好適な賦形剤、及び好適な希釈剤のうちの少なくとも１つも含む。

【００８８】

非経口投与について、本発明の医薬組成物は、例えば、溶液を血液と等張にするうえで充分な塩及び単糖などの他の物質を含んでもよい滅菌水溶液の形態で最もよく使用される。

【００８９】

口腔又は舌下投与では、本発明の医薬組成物を錠剤又はトローチ剤の形態で投与してもよく、これは従来法で製剤化することができる。

【００９０】

更なる例として、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、活性成分としての少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含有する医薬組成物は、従来の医薬的配合技術に従って、本化合物を医薬的に許容される担体、医薬的に許容される希釈剤、及び／又は医薬的に許容される賦形剤と混合することによって調製することができる。担体、賦形剤、及び希釈剤は、所望の投与経路（例えば、経口、非経口など）に応じ、広範な形態をとることができる。それゆえに、懸濁液、シロップ剤、エリキシル剤、及び溶液などの液体経口製剤の場合、好適な担体、賦形

剤、及び希釈剤としては、水、グリコール、油、アルコール、着香剤、防腐剤、安定剤、着色剤などが挙げられる。散剤、カプセル剤、及び錠剤などの固体経口製剤の場合、好適な担体、賦形剤、及び希釈剤としては、デンプン、糖類、希釈剤、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などが挙げられる。吸収及び崩壊の主要部位を調節するために、固体経口製剤を糖などの物質によりで任意選択的にコーティングするか、又は腸溶性コーティングを施すことができる。非経口投与の場合、担体、賦形剤及び希釈剤は、通常、滅菌水を含み、組成物の溶解度及び保存性を高めるために他の成分を添加してもよい。注射用懸濁剤又は溶剤はまた、水性担体を、適切な添加剤、例えば、可溶化剤及び保存剤と共に使用して、調製することもできる。

【００９１】

特定の実施形態によれば、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に少なくとも１つの他の抗新生物剤とを使用する方法は、平均（７０ｋｇ）ヒトについて１日当たり約１～約（４×）のレジメンで、約０．１ｍｇ～約３０００ｍｇの用量範囲、又はその中の任意の特定の量若しくは範囲、特に約１ｍｇ～約１０００ｍｇの用量範囲、又はその中の任意の特定の量若しくは範囲の活性成分を含み得るが、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物、ＢＣＬ－２阻害剤、及び任意選択的に少なくとも１つの他の抗新生物剤についての治療有効量は、治療する疾患、症候群、状態及び障害に応じて変動することが当業者には明らかである。

【００９２】

本発明の一実施形態は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの量の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物を含む、経口投与のための医薬組成物を使用する方法に関する。有利には、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物は、１日１回投与で投与され得るか、又は１日の総投与量が、１日２、３及び（４×）の分割投与で投与され得る。

【００９３】

投与される式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の最適な投与量は、容易に決定することができ、使用される特定の化合物、投与様式、調製物の強度、及び造血障害の進行に従って変動する。加えて、治療される特定の対象に関連する要因、例えば、対象の性別、年齢、体重、食事、及び投与時間により、適切な治療レベル及び所望の治療効果を達成するために用量を調節する必要が生じる。したがって、上記の投与量は平均的な場合の例である。言うまでもなく、これより高い又は低い投与量範囲が有効である個々の事例が存在する可能性があり、これらも本発明の範囲内に含まれる。

【００９４】

式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物の使用がそれを必要とする対象に投与されるときはいつでも、前述の組成物及び投与レジメンのいずれかで、又は当技術分野で確立された組成物及び投与レジメンによって投与することができる。

【００９５】

本発明の一実施形態は、約１ｍｇ～約５００ｍｇの量のＢＣＬ－２阻害剤を含む、静脈内又は皮下投与用の医薬組成物を使用する方法に関する。有利には、ＢＣＬ－２阻害剤は、１日１回の用量で投与され得るか、又は１日の総用量を、１日に２、３及び（４×）の分割用量で投与することができる。

【００９６】

投与されるＢＣＬ－２阻害剤の最適用量は容易に決定することができ、使用される特定の化合物、投与形態、製剤の強度、及び疾患、症候群、病状、又は障害の進行状態によって異なる。加えて、治療される特定の対象に関連する要因、例えば、対象の性別、年齢、体重、食事、及び投与時間により、適切な治療レベル及び所望の治療効果を達成するために用量を調節する必要が生じる。したがって、上記の投与量は平均的な場合の例である。言うまでもなく、これより高い又は低い投与量範囲が有効である個々の事例が存在する可

能性があり、これらも本発明の範囲内に含まれる。

【００９７】

ＢＣＬ－２阻害剤は、それを必要とする対象にＢＣＬ－２阻害剤の使用を施す場合にはいつでも、上記の組成物及び投与レジメンのいずれかにおいて、又は当技術分野において確立されている組成物及び投与レジメンを用いて投与することができる。

【００９８】

本明細書で使用される場合、「メニン－ＭＬＬ阻害剤」という用語は、メニンと混合系統白血病１（ＭＬＬ１）（科学分野ではヒストン－リジンＮ－メチルトランスフェラーゼ２Ａ（ＫＭＴ２Ａ）タンパク質としても知られている（ＵｎｉＰｒｏｔアクセッション番号Ｑ０３１６４））との間のタンパク質間相互作用の阻害剤であって、メニン－ＭＬＬ１活性を阻害又は減少させる阻害剤を指す。本明細書に記載されるメニン－ＭＬＬ阻害剤は、国際出願第ＣＮ２０２０／１３７２６６号（２０２１年６月２４日に国際公開第２０２１／１２１３２７号として公開された）に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれ、対応する合成スキーム及び分析的キャラクタライゼーションも開示している。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「ＢＣＬ－２阻害剤」という用語は、ＢＣＬ－２活性を阻害又は低下させる薬剤を指す。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「抗新生物剤」という用語は、がんを治療する任意の薬剤をいう。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「低メチル化剤」という用語は、ＤＮＡメチル化を阻害又は低減する薬剤を指す。

【０１０２】

本明細書で使用される場合、「キナーゼ阻害剤」という用語は、少なくとも１つのキナーゼ（例えば、ｆｍｓ様受容体チロシンキナーゼ－３（ＦＬＴ３）、ブルトンチロシンキナーゼ（ＢＴＫ）、アベルソンチロシンキナーゼ１（ＡＢＬ）、オーロラセリン／チロシンキナーゼなどのチロシン及び／又はセリンキナーゼ）の活性を阻害又は低減する薬剤を指す。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「ＦＬＴ－３阻害剤」という用語は、ｆｍｓ様受容体チロシンキナーゼ－３（ＦＬＴ３）及びそれらの関連する下流標的に対するそれらの効力及び特異性に基づいて第１世代及び次世代阻害剤に分類されるチロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）を指す。

【０１０４】

本明細書中で使用される場合、「ＣＤ２０阻害剤」という用語は、ＣＤ２０の活性を低下させる任意の作用物質を指す。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、「イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＤＨ）阻害剤」という用語は、トリカルボン酸（ＴＣＡ）サイクルにおけるイソクエン酸のα－ケトグルタル酸（α－ＫＧ）への変換を妨げる任意の薬剤を指す。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「免疫調節性抗新生物剤」という用語は、抗腫瘍免疫細胞活性を増強する任意の薬剤を指す。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「プログラム細胞死タンパク質１（ＰＤ－１）阻害剤」という用語は、ＰＤ－１活性を阻害又は低減する任意の薬剤を指す。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、「ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ（ＤＨＯＤＨ）阻害

剤」という用語は、ジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ活性を阻害又は低減する任意の薬剤を指す。

【０１０９】

本明細書で使用される場合、特に明記しない限り、「影響を受ける」又は「影響を受ける」という用語は、（メニン－ＭＬＬ活性の阻害又は変化によって影響を受ける疾患、障害又は医学的状態を指す場合）上記造血障害の１つ以上の症状又は徴候の頻度及び／又は重症度の低下を含み、かつ／あるいは、上記造血障害の１つ以上の症状若しくは徴候の発症の予防又は造血障害の発症の予防を含む。

【０１１０】

本明細書で使用される場合、「造血障害」という用語は、限定するものではないが、血液がんなどの血液及び血漿の細胞成分の産生に関連する任意の障害を指す。

【０１１１】

一実施形態によれば、本発明は、本明細書に記載の組み合わせを提供する。

【０１１２】

一実施形態によれば、本発明は、医薬品として使用するための、本明細書に記載の組み合わせを提供する。

【０１１３】

一実施形態によれば、本発明は、医薬品の製造のための本明細書に記載の組み合わせを提供する。

【０１１４】

一実施形態によれば、本発明は、本明細書で言及する疾患状態のいずれか１つを治療又は予防するための医薬品を製造するための、本明細書に記載の組み合わせを提供する。

【０１１５】

一実施形態によれば、本発明は、本明細書に記載の疾患の予防又は治療、特に治療における使用のための、本明細書に記載の組み合わせを提供する。

【０１１６】

一実施形態によれば、本発明は、造血障害、例えば、限定するものではないが、血液のがん、例えば、限定するものではないが、リンパ腫、骨髄腫及び白血病の予防又は治療、特に治療に使用するための本明細書に記載の組み合わせを提供する。

【０１１７】

一実施形態によれば、本発明は、造血障害の予防又は治療、特に治療に使用するための、本明細書に記載の組み合わせを提供する。

【０１１８】

一実施形態によれば、造血障害は、リンパ腫、骨髄腫、骨髄異形成、及び白血病から選択されるが、これらに限定されない。

【０１１９】

一実施形態によれば、造血障害は、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択されるリンパ腫である。

【０１２０】

一実施形態によれば、リンパ腫腫は、バーキットリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、肝脾Ｔ細胞リンパ腫又は血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＬＴ）である非ホジキンリンパ腫である。

【０１２１】

一実施形態によれば、造血障害は骨髄腫である。一実施形態によれば、造血障害は、多発性骨髄腫、ワルデンストロームマクログロブリン血症又は形質細胞腫である。

【０１２２】

一実施形態によれば、造血障害は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を含むが、これに限定されない骨髄異形成である。

【０１２３】

一実施形態によれば、造血障害は白血病である。

【０１２４】
一実施形態によれば、造血障害は、急性白血病及び慢性白血病から選択される白血病である。一実施形態によれば、白血病は急性白血病である。一実施形態によれば、白血病は慢性白血病である。
【０１２５】
一実施形態によれば、造血障害は、骨髄性白血病、骨髄性白血病、リンパ芽球性白血病、又はリンパ球性白血病である。一実施形態によれば、造血障害は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性白血病（ＳＬＬ）、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）、慢性特発性骨髄線維症（ＭＦ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、Ｔ細胞前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病（Ｂ－ＰＬＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）、有毛細胞白血病（ＨＣＬ）、Ｔ細胞大顆粒リンパ球性白血病（Ｔ－ＬＧＬ）、及び急速進行型ＮＫ細胞白血病から選択されるが、これらに限定されない白血病である。一実施形態によれば、ＡＭＬは急性巨核芽球性白血病（ＡＭＫＬ）である。
【０１２６】
一実施形態によれば、白血病は、ＭＤＳ、ＣＬＬ、ＳＬＬ、ＡＬＬ又はＡＭＬである。一実施形態によれば、白血病は、ＣＬＬ、ＳＬＬ又はＡＭＬである。一実施形態によれば、白血病はＣＬＬ又はＳＬＬである。いくつかの実施形態では、ＣＬＬ又はＳＬＬはＣＤ２０発現がんである。一実施形態によれば、白血病はＡＬＬ又はＡＭＬである。一実施形態によれば、白血病はＡＬＬである。一実施形態によれば、白血病はＡＭＬである。一実施形態によれば、造血障害は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。
【０１２７】
一実施形態によれば、造血障害は、ＭＬＬ再構成白血病、ＭＬＬ部分縦列重複（ＰＴＤ）白血病、ＭＬＬ増幅白血病、ＭＬＬ陽性白血病、又はＨＯＸ／ＭＥＩＳ１遺伝子発現シグネチャの上昇を示す白血病である。
【０１２８】
一実施形態によれば、白血病は、ＭＬＬ再構成白血病及び／又はヌクレオフォスミン１（ＮＰＭ１）変異型白血病である。一実施形態によれば、造血障害は、ＭＬＬ再構成白血病である。
【０１２９】
一実施形態によれば、造血障害は、ヌクレオフォスミン１（ＮＰＭ１）変異型白血病（例えば、ＮＰＭ１ｃ）である。
【０１３０】
一実施形態によれば、本発明は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）又は慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である造血障害を治療する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に少なくとも１つの他の抗新生物剤とを、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。
【０１３１】
一実施形態によれば、造血障害は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）又は骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）である。
【０１３２】
一実施形態によれば、造血障害は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）である。
【０１３３】
一実施形態によれば、造血障害は、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）である。
【０１３４】
一実施形態によれば、造血障害は、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）又は慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）である。
【０１３５】

一実施形態によれば、造血障害は、ＳＬＬ又はＣＬＬであり、ここで、ＳＬＬ又はＣＬＬは、ＣＤ２０発現がんである。

【０１３６】

一実施形態によれば、造血障害は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）である。

【０１３７】

一実施形態によれば、造血障害は、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）である。

【０１３８】

一実施形態によれば、造血障害は、ＦＬＴ３変異を有するＮＰＭ１変異型白血病である。

【０１３９】

一実施形態によれば、造血障害は、ＦＬＴ３依存性白血病である。

【０１４０】

一実施形態によれば、造血障害は、ＭＥＦ２Ｇ依存性白血病である。

【０１４１】

一実施形態によれば、造血障害は、１つ以上のＭＬＬ１（ＫＭＴ２Ａ）遺伝子再配列若しくは変化（例えば、複製若しくは増幅）及び／又はＮＰＭ１変異を有する。

【０１４２】

一実施形態によれば、造血障害は、（ｉ）１つ以上のＭＬＬ１（ＫＭＴ２Ａ）遺伝子再構成若しくは変化（例えば、複製若しくは増幅）及び／又はＮＰＭ１変異に加えて（ｉｉ）ＦＬＴ３変異を有する。

【０１４３】

一実施形態によれば、造血障害は、ＭＬＬ再構成白血病である。

【０１４４】

一実施形態によれば、造血障害は、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）である。

【０１４５】

一実施形態によれば、造血障害は、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）である。

【０１４６】

一実施形態によれば、造血障害は、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）である。

【０１４７】

一実施形態によれば、造血障害は、急性白血病、慢性白血病、骨髄性白血病、骨髄性白血病、リンパ芽球性白血病、リンパ性白血病、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞性前リンパ球性白血病（Ｔ－ＰＬＬ）、大顆粒リンパ球性白血病、ヘアリーセル白血病（ＨＣＬ）、ＭＬＬ再構成白血病、ＭＬＬ－ＰＴＤ白血病、ＭＬＬ増幅白血病、ＭＬＬ陽性白血病、又はＨＯＸ／ＭＥＩＳ１遺伝子発現シグネチャの上昇を示す白血病である。

【０１４８】

一実施形態によれば、造血障害は、ＡＭＬ、具体的にはヌクレオフォスミン（ＮＰＭ１）変異ＡＭＬ（すなわち、ＮＰＭ１$^{mut}$ＡＭＬ）、より具体的には抽象ＮＰＭ１変異ＡＭＬである。

【０１４９】

一実施形態によれば、造血障害は、ＭＬＬ再構成白血病、特に、ＭＬＬ再構成ＡＭＬ又はＡＬＬである。

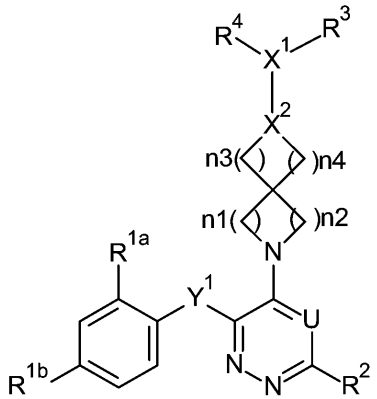
【０１５０】

一実施形態によれば、造血障害は、ＭＬＬ遺伝子変化を含み、特に造血障害は、ＭＬＬ遺伝子変化を伴うＡＭＬ又はＡＬＬである。特定の実施形態では、ＭＬＬ遺伝子変化は重複である。特定の実施形態では、ＭＬＬ遺伝子変化は増幅である。

【０１５１】

一実施形態によれば、造血障害は、ＮＰＭ１遺伝子変異及び／又はＭＬＬ１（ＫＭＴ２Ａとしても知られる）遺伝子変異を含む。

【０１５２】
一実施形態によれば、ＭＬＬ１遺伝子突然変異は、ＭＬＬ１遺伝子再構成、複製又は増幅を含むが、これらに限定されない。
【０１５３】
一実施形態によれば、造血障害は、混合系統白血病（ＭＬＬ）、ＭＬＬ関連白血病、ＭＬＬ関連白血病、ＭＬＬ陽性白血病、ＭＬＬ誘発白血病、ＭＬＬ関連白血病、急性白血病、慢性白血病、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、又は骨髄増殖性腫瘍（（ＭＰＮ）である。
【０１５４】
造血障害を治療するための方法について本明細書に記載される全ての実施形態は、当該造血障害の治療における使用にも適用可能である。
【０１５５】
造血障害の治療における使用について本明細書に記載される全ての実施形態は、当該造血障害を治療のための方法にも適用可能である。
【０１５６】
造血障害を治療するための方法について本明細書に記載される全ての実施形態は、当該造血障害を治療するための方法における使用にも適用可能である。
【０１５７】
造血障害を治療するための方法における使用のための本明細書に記載される全ての実施形態は、当該造血障害を治療するための方法にも適用可能である。
【０１５８】
一実施形態では、本発明は、
●治療有効量の式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその互変異体若しくは立体異性形態又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、
●治療有効量のＢＣＬ－２阻害剤と、
●任意選択的に、治療有効量の少なくとも１つの他の抗新生物剤と、を含む新規な組み合わせに関する。
【０１５９】
一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、構造：
【０１６０】
【化７】

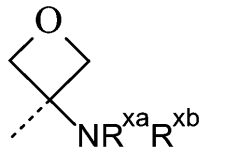


(I)

、

を有するメニン－ＭＬＬ阻害剤、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$、Ｈｅｔ、又は
【０１６１】

【化８】



、

Ｈｅｔは、１、２又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環を表し、

当該５又は６員単環式芳香環は、任意選択的に、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１又は２個の置換基で置換され、

Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

Ｒ$^{1b}$は、Ｆ又はＣｌを表し、

Ｙ$^{1}$は、－ＣＲ$^{5a}$Ｒ$^{5b}$－、－Ｏ－、又は－ＮＲ$^{5c}$－を表し、

Ｒ$^{2}$は、水素、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－ＮＲ$^{7a}$Ｒ$^{7b}$からなる群から選択され、

Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、

ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、

Ｘ$^{1}$はＣＨを表し、Ｘ$^{2}$はＮを表し、

Ｒ$^{4}$は、イソプロピルを表し、

Ｒ$^{5a}$、Ｒ$^{5b}$、Ｒ$^{5c}$、Ｒ$^{7a}$及びＲ$^{7b}$は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{9a}$Ｒ$^{9b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＯＨ、又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{11}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～4}$アルキル又はＣ$_{1～6}$アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、

Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{12a}$Ｒ$^{12b}$、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、

Ｒ$^{9a}$、Ｒ$^{9b}$、Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、Ｒ$^{10c}$、Ｒ$^{11}$、Ｒ$^{12a}$、及びＲ$^{12b}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、

並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

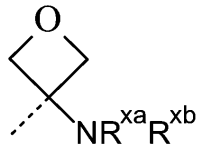
【０１６２】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、

Ｒ$^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$、Ｈｅｔ、又は

【０１６３】

【化９】



を表し、

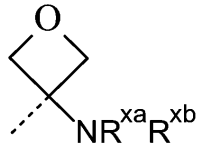
Ｈｅｔは、１、２又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環を表し、
当該５又は６員単環式芳香環は、任意選択的に、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１又は２個の置換基で置換され、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{1b}$は、Ｆ又はＣｌを表し、
Ｙ$^{1}$は、－ＣＲ$^{5a}$Ｒ$^{5b}$－、－Ｏ－、又は－ＮＲ$^{5c}$－を表し、
Ｒ$^{2}$は、水素、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－ＮＲ$^{7a}$Ｒ$^{7b}$からなる群から選択され、
Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
Ｘ$^{1}$はＣＨを表し、Ｘ$^{2}$はＮを表し、
Ｒ$^{4}$は、イソプロピルを表し、
Ｒ$^{5a}$、Ｒ$^{5b}$、Ｒ$^{5c}$、Ｒ$^{7a}$及びＲ$^{7b}$は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{9a}$Ｒ$^{9b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＯＨ、又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{11}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～4}$アルキル又はＣ$_{1～6}$アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、シアノ、ハロ、又は－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{12a}$Ｒ$^{12b}$、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{9a}$、Ｒ$^{9b}$、Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、Ｒ$^{11}$、Ｒ$^{12a}$、及びＲ$^{12b}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１６４】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
Ｒ$^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$、Ｈｅｔ、又は

【０１６５】

【化１０】




を表し、
Ｈｅｔは、１、２又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環を表し、
当該５又は６員単環式芳香環は、任意選択的に、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル及びＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から選択される１又は２個の置換基で置換され、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、水素、Ｃ$_{1～4}$アルキル及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{1b}$は、Ｆ又はＣｌを表し、
Ｙ$^{1}$は、－ＣＲ$^{5a}$Ｒ$^{5b}$－、－Ｏ－、又は－ＮＲ$^{5c}$－を表し、

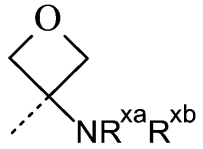
$R^2$は、水素、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、及び－$NR^{7a}R^{7b}$からなる群から選択され、
Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^{5a}$、$R^{5b}$、$R^{5c}$、$R^{7a}$及び$R^{7b}$は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^3$は$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$を表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、
$R^{8a}$及び$R^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、
－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{10a}R^{10b}$、及び－$NR^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１、２又は３個の置換基でそれぞれ独立して置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{10a}$、$R^{10b}$、$R^{10c}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１６６】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$、Ｈｅｔ、又は

【０１６７】

【化１１】




を表し、
Ｈｅｔは、１、２又は３個の窒素原子及び任意選択的にカルボニル部分を含有する５又は６員単環式芳香環を表し、
当該５又は６員単環式芳香環は、任意選択的に、$C_{3\sim6}$シクロアルキル及び$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される１又は２個の置換基で置換され、
$R^{xa}$及び$R^{xb}$は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{1b}$は、Ｆ又はＣｌを表し、
$Y^1$は、－$CR^{5a}R^{5b}$－、－Ｏ－、又は－$NR^{5c}$－を表し、
$R^2$は、水素、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、及び－$NR^{7a}R^{7b}$からなる群から選択され、
Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^{5a}$、$R^{5b}$、$R^{5c}$、$R^{7a}$及び$R^{7b}$は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{3\sim6}$シクロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^3$は、$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$を表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、

Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、

Ｒ$^{10a}$及びＲ$^{10b}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、

並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１６８】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、

Ｒ$^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$又はＨｅｔを表し、

Ｈｅｔは、２個の窒素原子を含む６員単環式芳香環を表し、上記６員単環式芳香環が、１個のＣ$_{3～6}$シクロアルキルで置換されており、

Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、

Ｒ$^{1b}$は、Ｆを表し、

Ｙ$^{1}$は、－Ｏ－を表し、

Ｒ$^{2}$は、水素を表し、

Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、

ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、

Ｘ$^{1}$はＣＨを表し、Ｘ$^{2}$はＮを表し、

Ｒ$^{4}$は、イソプロピルを表し、

Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{9a}$Ｒ$^{9b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＯＨ、又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{11}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、

ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～4}$アルキル又はＣ$_{1～6}$アルキル部分のそれぞれは、互いに独立して、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、

Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{12a}$Ｒ$^{12b}$、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、

Ｒ$^{9a}$、Ｒ$^{9b}$、Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、Ｒ$^{10c}$、Ｒ$^{11}$、Ｒ$^{12a}$、及びＲ$^{12b}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、

並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１６９】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、

Ｒ$^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$又はＨｅｔを表し、

Ｈｅｔは、２個の窒素原子を含む６員単環式芳香環を表し、上記６員単環式芳香環が、１個のＣ$_{3～6}$シクロアルキルで置換されており、

Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、

Ｒ$^{1b}$は、Ｆを表し、

Ｙ$^{1}$は、－Ｏ－を表し、

Ｒ$^{2}$は、水素を表し、

Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、

ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、

Ｘ$^{1}$はＣＨを表し、Ｘ$^{2}$はＮを表し、

Ｒ$^{4}$は、イソプロピルを表し、

$R^3$は、$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$を表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim6}$アルキル部分は、－ＯＨ、及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、
$R^{8a}$及び$R^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－$S(=O)_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{10a}R^{10b}$、及び－$NR^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{10a}$、$R^{10b}$、及び$R^{10c}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１７０】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$、
$R^{xa}$及び$R^{xb}$は、$C_{1\sim4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^1$は、－Ｏ－を表し、
$R^2$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎ又はＣＨを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^3$は、$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$を表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim6}$アルキル部分は、－ＯＨ、及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、
$R^{8a}$及び$R^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－$S(=O)_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{10a}R^{10b}$、及び－$NR^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{10a}$、$R^{10b}$、及び$R^{10c}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１７１】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－$NR^{xa}R^{xb}$又はＨｅｔを表し、
Ｈｅｔは、１個の$C_{3\sim6}$シクロアルキルで置換されたピリミジニルを表し、
$R^{xa}$及び$R^{xb}$は、$C_{1\sim4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^1$は、－Ｏ－を表し、
$R^2$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^3$は、$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$を表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim6}$アルキル部分は、１個の－ＯＨで置換されていてもよく、
$R^{8a}$及び$R^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、ハロ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル

、及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、及びＲ$^{10c}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。
【０１７２】
一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
Ｒ$^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$又はＨｅｔを表し、
Ｈｅｔは、１個のＣ$_{3～6}$シクロアルキルで置換されたピリミジニルを表し、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
Ｒ$^{1b}$は、Ｆを表し、
Ｙ$^{1}$は、－Ｏ－を表し、
Ｒ$^{2}$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ２は、２であり、
ｎ１、ｎ３及びｎ４は、１であり、
Ｘ$^{1}$はＣＨを表し、Ｘ$^{2}$はＮを表し、
Ｒ$^{4}$は、イソプロピルを表し、
Ｒ$^{3}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～6}$アルキル部分は、１個の－ＯＨで置換されていてもよく、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、ハロ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、及びＲ$^{10c}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。
【０１７３】
一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
Ｒ$^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
Ｒ$^{1b}$は、Ｆを表し、
Ｙ$^{1}$は、－Ｏ－を表し、
Ｒ$^{2}$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ２は、２であり、
ｎ１、ｎ３及びｎ４は、１であり、
Ｘ$^{1}$はＣＨを表し、Ｘ$^{2}$はＮを表し、
Ｒ$^{4}$は、イソプロピルを表し、
Ｒ$^{3}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、ハロ、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、及びＲ$^{10c}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１７４】
一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$を表し、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、$C_{1\sim4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^{1}$は、－Ｏ－を表し、
$R^{2}$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ２は、２であり、
ｎ１、ｎ３及びｎ４は、１であり、
$X^{1}$はＣＨを表し、$X^{2}$はＮを表し、
$R^{4}$は、イソプロピルを表し、
$R^{3}$は、$CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$を表し、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、ハロ、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１又は２個の置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{10a}$、Ｒ$^{10b}$、及びＲ$^{10c}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。
【０１７５】
一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$を表し、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、$C_{1\sim4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^{1}$は、－Ｏ－を表し、
$R^{2}$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^{1}$はＣＨを表し、$X^{2}$はＮを表し、
$R^{4}$は、イソプロピルを表し、
$R^{3}$は、$C_{1\sim6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－$C_{1\sim4}$アルキル、－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{10a}$及びＲ$^{10b}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。
【０１７６】
一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$を表し、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、$C_{1\sim4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^{1}$は、－Ｏ－を表し、
$R^{2}$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、

ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^3$は、$CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$を表し、
$R^{8a}$及び$R^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、$-S(=O)_2-C_{1\sim4}$アルキル、$-O-C_{1\sim4}$アルキル、及び$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{10a}$及び$R^{10b}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１７７】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$を表し、
$R^{xa}$及び$R^{xb}$は、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^1$は、－Ｏ－を表し、
$R^2$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^3$は、$CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$を表し、
$R^{8a}$及び$R^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、$-S(=O)_2-C_{1\sim4}$アルキル、$-O-C_{1\sim4}$アルキル、及び$-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
$R^{10a}$及び$R^{10b}$は、水素及び$C_{1\sim6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１７８】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、$-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$を表し、
$R^{xa}$及び$R^{xb}$は、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^1$は、－Ｏ－を表し、
$R^2$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^1$はＣＨを表し、$X^2$はＮを表し、
$R^4$は、イソプロピルを表し、
$R^3$は、$CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$を表し、
$R^{8a}$及び$R^{8b}$は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル、並びに、－ＯＨ及び$-O-C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されている$C_{1\sim6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１７９】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並

びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$を表し、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^{1}$は、－Ｏ－を表し、
$R^{2}$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^{1}$はＣＨを表し、$X^{2}$はＮを表し、
$R^{4}$は、イソプロピルを表し、
$R^{3}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、及び１つの－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルで置換されたＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１８０】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$を表し、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^{1}$は、－Ｏ－を表し、
$R^{2}$は、水素を表し、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^{1}$はＣＨを表し、$X^{2}$はＮを表し、
$R^{4}$は、イソプロピルを表し、
$R^{3}$は、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、及び１つの－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルで置換されたＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。

【０１８１】

一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
$R^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$、又はＨｅｔを表し、
Ｈｅｔは、２個の窒素原子を含む６員単環式芳香環を表し、上記６員単環式芳香環が、任意選択的に１個のＣ$_{3～6}$シクロアルキルで置換されており、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
$R^{1b}$は、Ｆを表し、
$Y^{1}$は、－Ｏ－を表し、
$R^{2}$は、水素であり、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
$X^{1}$はＣＨを表し、$X^{2}$はＮを表し、
$R^{4}$は、イソプロピルを表し、
$R^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{9a}$Ｒ$^{9b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＯＨ、又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{11}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{12a}$Ｒ$^{12b}$、並びにシアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそ

れぞれ独立して選択される１、２、又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{9a}$、Ｒ$^{9b}$、Ｒ$^{12a}$、及びＲ$^{12b}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。
【０１８２】
一実施形態によれば、式（Ｉ）の化合物は、本明細書に定義されている通りのもの、並びにその互変異体及び立体異性形態［式中、
Ｒ$^{1a}$は、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{xa}$Ｒ$^{xb}$を表し、
Ｒ$^{xa}$及びＲ$^{xb}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルを表し、
Ｒ$^{1b}$は、Ｆを表し、
Ｙ$^{1}$は、－Ｏ－を表し、
Ｒ$^{2}$は、水素であり、
Ｕは、Ｎを表し、
ｎ１、ｎ２、ｎ３及びｎ４は、１及び２からそれぞれ独立して選択され、
Ｘ$^{1}$はＣＨを表し、Ｘ$^{2}$はＮを表し、
Ｒ$^{4}$は、イソプロピルを表し、
Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{9a}$Ｒ$^{9b}$又は－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＯＨを表し、
Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{12a}$Ｒ$^{12b}$、並びにシアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２、又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択され、
Ｒ$^{9a}$、Ｒ$^{9b}$、Ｒ$^{12a}$、及びＲ$^{12b}$は、水素及びＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される］、
並びにそれらの医薬的に許容される塩及び溶媒和物である。
【０１８３】
一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{1b}$は、Ｆを表す。
【０１８４】
一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{2}$は、水素を表す。
【０１８５】
一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、ｎ１は１であり、ｎ２は２であり、ｎ３は１であり、ｎ４は１である。
【０１８６】
一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｙ$^{1}$は、－Ｏ－を表す。
【０１８７】
一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｙ$^{1}$は、－Ｏ－を表し、Ｕは、Ｎを表す。
【０１８８】
一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを

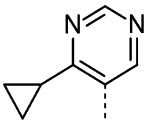
含み、式中、$Y^1$は、－Ｏ－を表し、Ｕは、Ｎを表し、$R^{1b}$は、Ｆを表し、$R^2$は、水素を表す。

【０１８９】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｈｅｔは、

【０１９０】

【化１２】



を表す。

【０１９１】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｈｅｔは、１又は２個の窒素原子を含む単環式５又は６員芳香環を表し、

ここで、上記単環式５員又は６員芳香環は、１個の$C_{3\sim6}$シクロアルキルで置換されている。

【０１９２】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｈｅｔは、１又は２個の窒素原子を含む単環式５又は６員芳香環を表し、ここで、上記単環式５又は６員芳香環は、１個の$C_{3\sim6}$シクロアルキルで置換されており、$R^{1b}$は、Ｆを表す。

【０１９３】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｈｅｔは、１又は２個の窒素原子を含む単環式６員芳香環を表し、ここで、上記単環式６員芳香環は、１個の$C_{3\sim6}$シクロアルキルで置換されている。

【０１９４】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｈｅｔは、１又は２個の窒素原子を含む単環式６員芳香環を表し、ここで上記単環式６員芳香環は、１つの$C_{3\sim6}$シクロアルキルで置換されており、$R^{1b}$は、Ｆを表す。

【０１９５】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、$R^3$は、－$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$を表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい。

【０１９６】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、$R^3$は、－$C_{1\sim6}$アルキル－$NR^{8a}R^{8b}$を表し、ここで、$R^3$の定義における$C_{1\sim6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－$C_{1\sim4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい。

【０１９７】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表す。

【０１９８】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０１９９】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２、又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２００】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２０１】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{1～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２０２】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義に

おけるC$_{1～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２、又は３個の置換基で置換されていてもよく、R$^{8a}$及びR$^{8b}$は、水素、C$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－C$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－C$_{1～4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮR$^{10a}$R$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているC$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２０３】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、R$^3$は、－C$_{1～6}$アルキル－ＮR$^{8a}$R$^{8b}$を表し、ここで、R$^3$の定義におけるC$_{1～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２、又は３個の置換基で置換されていてもよく、R$^{8a}$及びR$^{8b}$は、水素、C$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－C$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－C$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮR$^{10a}$R$^{10b}$及び－ＮR$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたC$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２０４】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、R$^3$は、－C$_{2～6}$アルキル－ＮR$^{8a}$R$^{8b}$を表し、ここで、R$^3$の定義におけるC$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ及び－Ｏ－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい。

【０２０５】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、R$^3$は、－C$_{2～6}$アルキル－ＮR$^{8a}$R$^{8b}$を表し、ここで、R$^3$の定義におけるC$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい。

【０２０６】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、R$^3$は、－C$_{2～6}$アルキル－ＮR$^{8a}$R$^{8b}$を表し、ここで、R$^3$の定義におけるC$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ及び－Ｏ－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、R$^{8a}$及びR$^{8b}$は、水素、C$_{1～6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－C$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－C$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮR$^{10a}$R$^{10b}$及び－ＮR$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたC$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２０７】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、R$^3$は、－C$_{2～6}$アルキル－ＮR$^{8a}$R$^{8b}$を表し、ここで、R$^3$の定義におけるC$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、R$^{8a}$及びR$^{8b}$は、水素、C$_{1～6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－C$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－C$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮR$^{10a}$R$^{10b}$及び－ＮR$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－C$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して

選択される１、２又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２０８】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２０９】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されているＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２１０】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{1～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、

Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、及び－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$からなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２１１】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２１２】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ$^{3}$は、－Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ$^{8a}$Ｒ$^{8b}$を表し、ここで、Ｒ$^{3}$の定義におけるＣ$_{2～6}$アルキル部分は、シアノ、ハロ及び－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよく、Ｒ$^{8a}$及びＲ$^{8b}$は、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、並びに、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｏ－Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ$^{10a}$Ｒ$^{10b}$及び－ＮＲ$^{10c}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～4}$アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又

は３個の置換基で置換されたＣ１～６アルキル、からなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２１３】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ３は、－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ８ａＲ８ｂを表し、

Ｒ８ａ及びＲ８ｂは、Ｃ１～６アルキル、並びに、－ＯＨ、シアノ、ハロ、－Ｓ（＝Ｏ）２－Ｃ１～４アルキル、－Ｏ－Ｃ１～４アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ１０ａＲ１０ｂ及び－ＮＲ１０ｃ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されたＣ１～６アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される。

【０２１４】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ３は、－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ８ａＲ８ｂを表し、Ｒ８ａは、Ｃ１～６アルキルを表し、Ｒ８ｂは、１個の－Ｏ－Ｃ１～４アルキルで置換されたＣ１～６アルキルを表す。

【０２１５】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物並びに医薬的に許容されるその塩及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されているそれらの任意のサブグループの使用方法に関し、式中、Ｒ３は、－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ８ａＲ８ｂ、－Ｃ１～６アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ９ａＲ９ｂ、－Ｃ１～６アルキル－ＯＨ、又は－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ１１－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１～４アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを表し、ここで、Ｒ３の定義におけるＣ１～４アルキル部分又はＣ１～６アルキル部分の各々は、互いに独立して、シアノ、ハロ又は－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい。

【０２１６】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物並びに医薬的に許容されるその塩及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されているそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ３は、－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ８ａＲ８ｂ、－Ｃ１～６アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ９ａＲ９ｂ、又は－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ１１－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ１～４アルキル－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～４アルキルを表し、ここで、Ｒ３定義におけるＣ１～４アルキル部分又はＣ１～６アルキル部分の各々は、互いに独立して、シアノ、ハロ、－ＯＨ、及び－Ｏ－Ｃ１～４アルキルからなる群からそれぞれ独立して選択される１、２又は３個の置換基で置換されていてもよい。

【０２１７】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、Ｒ３は、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＲ８ａＲ８ｂを表す。

【０２１８】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、それらの式（Ｉ）の化合物、並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループに関し、式中、Ｒ３は、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－ＮＲ８ａＲ８ｂを表し、Ｒ８ａは、メチルを表し、Ｒ８ｂは、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＯＣＨ３を表す。

【０２１９】

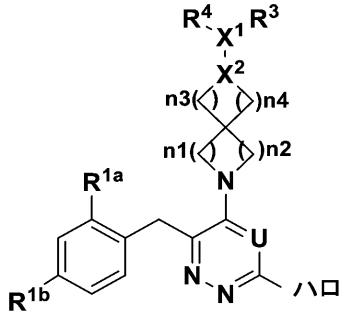
一実施形態において、本発明は、式（Ｉ）の化合物並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又は他の実施形態のいずれかに記載されているそれらの任意のサブグループを含み、式中、Ｒ３の定義におけるＣ１～６アルキル、－Ｃ１～６アルキル－ＮＲ８ａＲ８ｂは、－ＣＨ２－ＣＨ２－ＣＨ２－に限定される。

【０２２０】

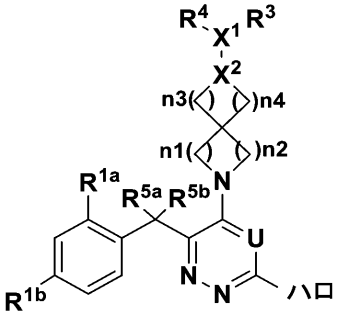
一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉａ）又は式（Ｉｂ）：

【０２２１】

【化１３】




（Ｉａ）又は




（Ｉｂ）

の化合物に限定され、

式中、Ｒ$^{1a}$、Ｒ$^{1b}$、Ｒ$^{3}$、Ｒ$^{4}$、Ｒ$^{5a}$、Ｒ$^{5b}$、Ｘ$^{1}$、Ｘ$^{2}$、ｎ１、ｎ２、ｎ３、ｎ４及びハロは、他の実施形態のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物又はそれらの任意のサブグループについて定義される通りである。

【０２２２】

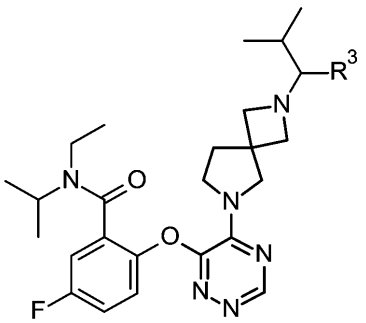
一実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物、あるいは他の実施形態のいずれかに記載されているその任意のサブグループは、式（Ｉａ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物に限定される。一実施形態では、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物、あるいは他の実施形態のいずれかに記載されているその任意のサブグループは、式（Ｉｂ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物に限定される。

【０２２３】

一実施形態では、本発明は、他の実施形態のいずれかで述べたような、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物、又はそれらの任意のサブグループを含み、式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－ｙ）：

【０２２４】

【化１４】




(I-y)

に限定され、

式中、Ｒ$^{3}$は、他の実施形態のいずれかに記載されている式（Ｉ）の化合物又はその任意のサブグループについて定義される通りである。

【０２２５】

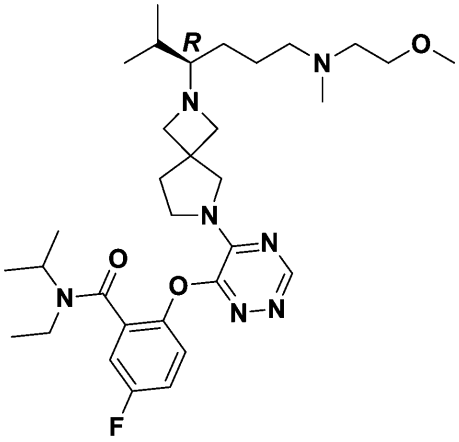
式（Ｉ－ｙ）において、ｎ１は１であり、ｎ２は２であり、ｎ３は１であり、ｎ４は１である。

【０２２６】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、化合物Ａ：

【０２２７】

【化１５】



化合物A

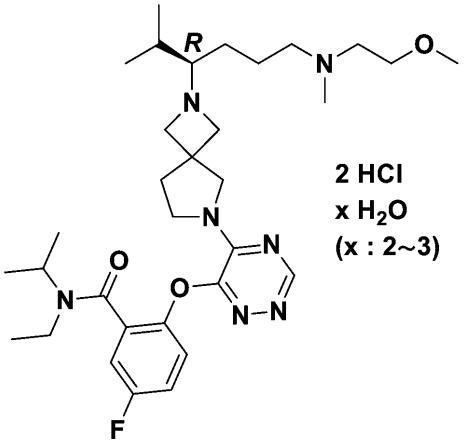
又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０２２８】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、化合物Ａ１：

【０２２９】

【化１６】




化合物A1

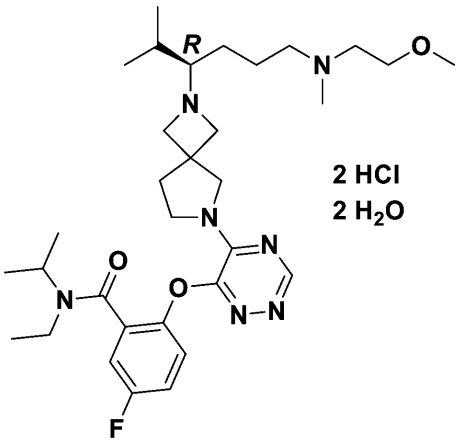
である。

【０２３０】

特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、化合物Ａ２：

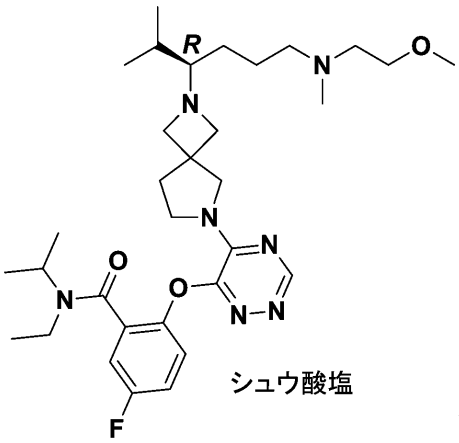
【０２３１】

【化１７】




化合物A2

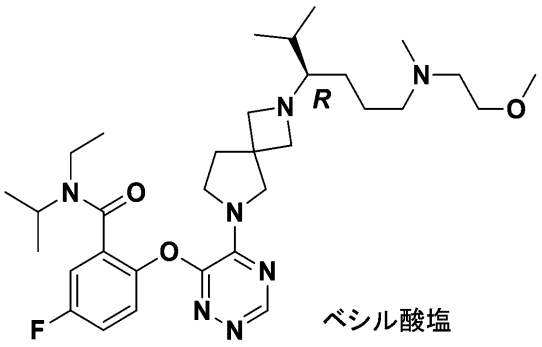
である。
【０２３２】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、化合物Ａ３：
【０２３３】
【化１８】



シュウ酸塩

化合物A3

である。
【０２３４】
特定の実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、化合物Ａ４－ａ：
【０２３５】
【化１９】



ベシル酸塩

化合物A4－a

又はその溶媒和物である。
【０２３６】
特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドベシル酸塩又はその水和物である。
【０２３７】
特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビス－ベシル酸塩又はその溶媒和物である。
【０２３８】
特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オ

クタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩（化合物Ａ４－ｂ）又はその水和物である。

【０２３９】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、化合物Ａ４、すなわち、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物の結晶形態Ａである。

【０２４０】

特定の実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩０．５～２．０当量水和物の結晶形態Ａである。

【０２４１】

一実施形態では、本発明は、一般的な反応スキームに定義される式（Ｉ）のサブグループに関する。

【０２４２】

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、例示した化合物、その互変異体及び立体異性形態、並びにその遊離塩基、任意の医薬的に許容される塩、及び溶媒和物のいずれかからなる群から選択される。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、医薬的に許容される担体と、活性成分として治療有効量の他の実施形態のいずれかに記載されている組み合わせとを含む医薬組成物が提供される。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤、又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供される。

【０２４５】

実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、式（Ｉ）の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物である。

【０２４６】

特定の実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０２４７】

特定の実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は化合物Ａ１である。

【０２４８】

特定の実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は化合物Ａ２である。

【０２４９】

特定の実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は化合物Ａ３である。

【０２５０】

特定の実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物である。

【０２５１】

特定の実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物である。

【０２５２】

特定の実施形態によれば、メニン－ＭＬＬ阻害剤は化合物Ａ４である。

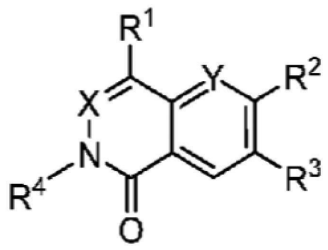
【０２５３】

特定の実施形態では、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、改善された代謝安定性特性を有し得る

。
【０２５４】
特定の実施形態では、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、延長されたインビボ半減期（Ｔ１／２）を有し得る。
【０２５５】
特定の実施形態では、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、改善された経口バイオアベイラビリティを有し得る。
【０２５６】
特定の実施形態では、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、腫瘍増殖、例えば、ＭＬＬ（ＫＭＴ２Ａ）遺伝子再構成／変化及び／又はＮＰＭ１変異を有する腫瘍を減少させ得る。
【０２５７】
特定の実施形態では、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、長期間にわたってインビボで改善されたＰＤ特性、例えば、ＭＥＩＳ１などの標的遺伝子発現の阻害及び少なくとも１６時間の期間にわたる分化マーカーの上方制御を有し得る。
【０２５８】
特定の実施形態では、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、改善された安全性プロファイル（例えば、低減されたｈＥＲＧ阻害、改善された心血管安全性）を有し得る。
【０２５９】
特定の実施形態では、メニン－ＭＬＬ阻害剤は、Ｑ．Ｄ．投薬（１日１回）に適し得る。
【０２６０】
実施形態によれば、ＢＣＬ－２阻害剤は、オバトクラックス、ＨＡ１４－１、ナビトクラックス、ＡＢＴ－７３７、ＴＷ－３７、ＡＴ１０１、サブトクラックス、ガンボギン酸及びベネトクラクス、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物から選択される。
【０２６１】
特定の実施形態によれば、ＢＣＬ－２阻害剤は、ベネトクラクス、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０２６２】
実施形態によれば、少なくとも１つの他の抗新生物剤は、低メチル化剤、ＤＮＡ挿入剤、ピリミジン類似体、プリン類似体、キナーゼ阻害剤、ＣＤ２０阻害剤、ＩＤＨ阻害剤、免疫調節性抗新生物剤、又はＤＨＯＤＨ阻害剤である。
【０２６３】
実施形態によれば、少なくとも１つの他の抗新生物剤は、低メチル化剤、ＤＮＡ挿入剤、ピリミジン類似体、プリン類似体、キナーゼ阻害剤、ＣＤ２０阻害剤、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＤＨ）阻害剤である。
【０２６４】
実施形態によれば、低メチル化剤としては、アザシチジン、デシタビン、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２６５】
実施形態によれば、ＤＮＡ挿入剤としては、アントラサイクリン（例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン）が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２６６】
実施形態によれば、ＤＮＡ挿入剤はダウノルビシンである。
【０２６７】
実施形態によれば、ＤＮＡ挿入剤はドキソルビシンである。
【０２６８】
実施形態によれば、ＤＮＡ挿入剤はイダルビシンである。
【０２６９】
実施形態によれば、ピリミジン類似体としては、シタラビン（ＡＲＡ－Ｃ）が挙げられるが、これに限定されない。

【０２７０】
実施形態によれば、プリン類似体はフルダラビンである。
【０２７１】
実施形態によれば、キナーゼ阻害剤は、ＦＬＴ－３阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、ＡＢＬ阻害剤、オーロラ阻害剤、又はこれらの２つ以上のキナーゼ阻害剤からなるマルチキナーゼ阻害剤である。
【０２７２】
実施形態によれば、キナーゼ阻害剤は、ＦＬＴ－３阻害剤、ＡＢＬ阻害剤、及びオーロラ阻害剤からなるマルチキナーゼ阻害剤である。実施形態によれば、このようなマルチキナーゼ阻害剤としては、ＫＷ－２４４９が挙げられるが、これに限定されない。
【０２７３】
実施形態によれば、キナーゼ阻害剤はチロシンキナーゼ阻害剤である。
【０２７４】
実施形態によれば、チロシンキナーゼ阻害剤は、ＦＬＴ－３阻害剤又はＢＴＫ阻害剤である。
【０２７５】
実施形態によれば、ＦＬＴ３阻害剤としては、ソラフェニブ、スニチニブ、ミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、タンズチニブ（ＭＬＮ５１８）、キザルチニブ（ＡＣ２２０）、ギルテリチニブ（ＡＳＰ２２１５）、及びＫＷ－２４４９が挙げられるが、これらに限定されない。
【０２７６】
実施形態によれば、ＢＴＫ阻害剤としては、イブルチニブが挙げられるが、これに限定されない。
【０２７７】
実施形態によれば、ＣＤ２０阻害剤としては、抗ＣＤ２０抗体（例えば、オビヌツズマブ（ＧＡ１０１））が挙げられるが、これに限定されない。
【０２７８】
実施形態によれば、ＩＤＨ阻害剤としては、イボシデニブ及びエナジデニブが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２７９】
実施形態によれば、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ－１阻害剤としては、イボシデニブが挙げられるが、これに限定されない。
【０２８０】
実施形態によれば、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ－２阻害剤としては、エナジデニブが挙げられるが、これに限定されない。
【０２８１】
実施形態によれば、免疫調節性抗新生物剤としては、ＰＤ－１阻害剤（例えば、ニボルマブ、アテゾリズマブ及びペンブロリズマブ）、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、無菌化ウシ型結核菌（ＢＣＧ）及びレバミゾールが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２８２】
実施形態によれば、ＰＤ－１阻害剤としては、ニボルマブ、アテゾリズマブ及びペンブロリズマブが挙げられるが、これらに限定されない。
【０２８３】
実施形態によれば、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、限定するものではないが、式（Ｚ）：
【０２８４】

【化２０】

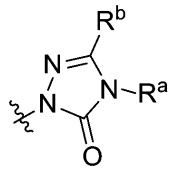


（Ｚ）

の構造を有する化合物［式中、
Ｘは、ＣＨ又はＮであり、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
$R^1$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_3$で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{2～6}$アルケニル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_3$で置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～6}$アルキルで置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され、
$R^2$は、

【０２８５】

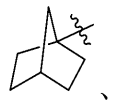
【化２１】



であり、式中、
$R^a$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、及びＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択され、
$R^b$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＯＣ$_{1～6}$アルキル、ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、及びＯＣ$_{3～6}$シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキルであり、
$R^3$は、Ｈ、ハロ、ＣＨ$_3$及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択され、
$R^4$は、
●Ｃ$_{1～6}$アルキル、１又は２個のＯＣＨ$_3$で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、ＣＨ$_3$又はＯＣＨ$_3$で置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル、－ＣＨ$_2$－Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、及び

【０２８６】

【化２２】

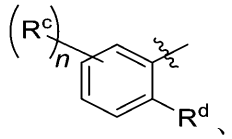


、

●

【０２８７】

【化２３】

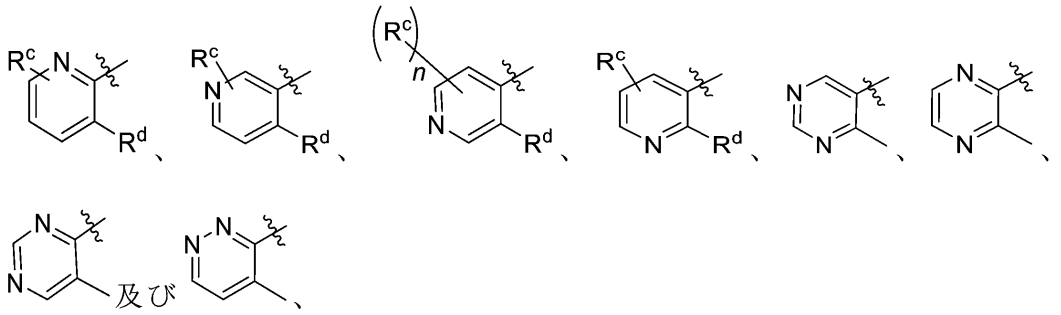


、

●

【０２８８】

【化２４】

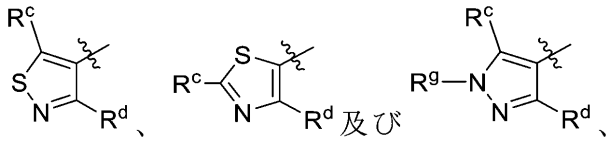


並びに、

●

【０２８９】

【化２５】



からなる群から選択され、

式中、各Ｒ$^{c}$は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_{2}$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、及びＯＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群から選択され、

Ｒ$^{d}$は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ、並びに、ＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ$^{g}$は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、並びに、ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル、からなる群から選択され、

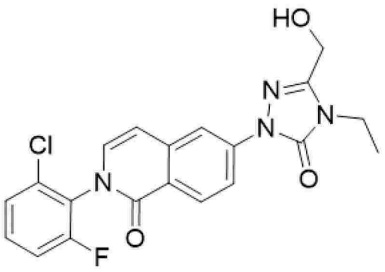
ｎは、１又は２である］、

又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体、

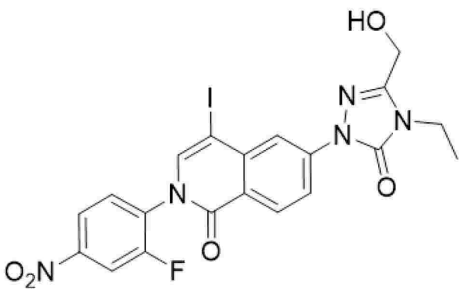
あるいは、

【０２９０】

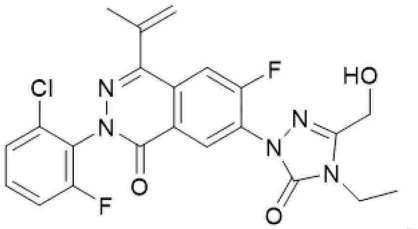
【化２６】



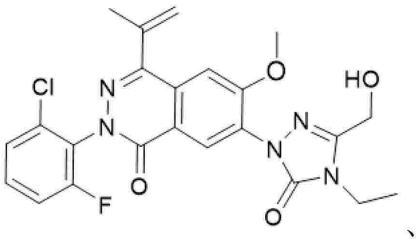
、



、



、



、

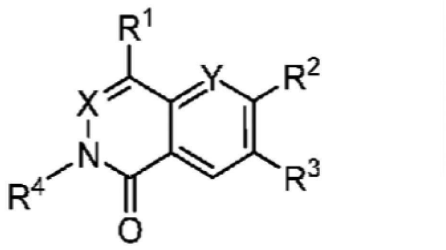
から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体、を含む。

【０２９１】

実施形態によれば、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、限定するものではないが、式（Ｚ）：

【０２９２】

【化２７】



（Ｚ）

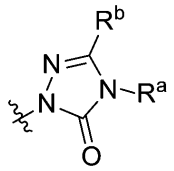
の構造を有する化合物［式中、

Ｘは、ＣＨ又はＮであり、

Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

$R^1$は、$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_3$で置換された$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{2\sim6}$アルケニル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_3$で置換された$C_{1\sim6}$ハロアルキル；$C_{2\sim6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$C_{1\sim6}$

アルキルで置換されたＣ３～６シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され、
Ｒ２は、
【０２９３】
【化２８】

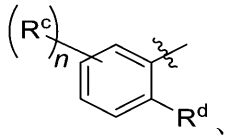


であり、式中、
Ｒａは、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６ハロアルキル、及びＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択され、
Ｒｂは、Ｃ１～６アルキル、又は、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ１～６ハロアルキル、及びＯＣ３～６シクロアルキルからなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ１～６アルキルであり、
Ｒ３は、Ｈ、ハロ、ＣＨ３及びＯＣＨ３からなる群から選択され、
Ｒ４は、
●Ｃ１～６アルキル、１又は２個のＯＣＨ３で置換されたＣ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、ＣＨ３又はＯＣＨ３で置換されたＣ３～６シクロアルキル、－ＣＨ２－Ｃ３～６シクロアルキル、及び
【０２９４】
【化２９】



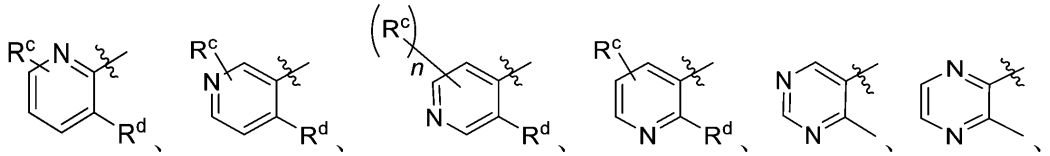
、

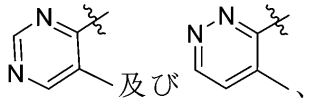
●
【０２９５】
【化３０】



、

●
【０２９６】
【化３１】

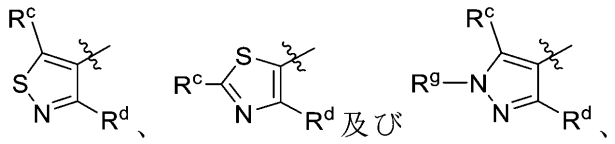




、

並びに、
●
【０２９７】

【化３２】



からなる群から選択され、

式中、各Ｒ$^{c}$は、独立して、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＮＯ$_{2}$；ＯＨ；Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、及びＯＣ$_{1～6}$アルキル、からなる群から選択され、

Ｒ$^{d}$は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル；ＣＮ、並びに、ＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ$^{g}$は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、並びに、ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル、からなる群から選択され、

ｎは、１又は２である］、

又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体を含む。

【０２９８】

式（Ｚ）との関連において、以下の定義が適用される。

【０２９９】

用語「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を含有することを除いて、長さ及び可能な置換が上記のアルキルと同様である不飽和脂肪族基を含む。例えば、用語「アルケニル」は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなど）を含む。アルケニルという用語は、炭化水素骨格の１つ以上の炭素を置換する酸素、窒素、硫黄、又はリン原子を含むアルケニル基を更に含む。特定の実施形態では、直鎖又は分枝鎖アルケニル基は、その骨格中に６個以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖の場合Ｃ$_{2～6}$、分枝鎖の場合Ｃ$_{3～6}$）。

【０３００】

「ハロアルキル」という用語は、任意選択的に水素がハロゲンで置換された、鎖内に１～６個の炭素原子を有する、直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。「Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用するとき、任意選択的に水素がハロゲンで置換された、鎖内に１～６個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。「Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用するとき、任意選択的に水素がハロゲンで置換された、鎖内に１～４個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を指す。「ハロアルキル」基の例としては、トリフルオロメチル（ＣＦ$_{3}$）、ジフルオロメチル（ＣＦ$_{2}$Ｈ）、モノフルオロメチル（ＣＨ$_{2}$Ｆ）、ペンタフルオロエチル（ＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$）、テトラフルオロエチル（ＣＨＦＣＦ$_{3}$）、モノフルオロエチル（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｆ）、トリフルオロエチル（ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$）、テトラフルオロトリフルオロメチルエチル（ＣＦ（ＣＦ$_{3}$）$_{2}$）、並びに当該技術分野における通常の技能及び本明細書で提供される教示を踏まえて、前述した例のいずれか１つと等価であるとみなされる基が挙げられる。

【０３０１】

「ハロアルケニル」という用語は、上記のアルキルに類似した長さ及び場合により置換を有するが、少なくとも１つの二重結合を含有し、かつ任意選択的に水素がハロゲンで置

換されている、鎖中に１～６個の炭素原子を有する不飽和脂肪族基を含む。

【０３０２】

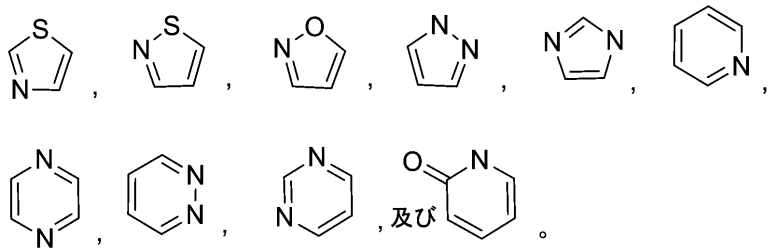
「アリール」という用語は、環当たり６個の原子を有する、単環式芳香炭素環（環原子が全て炭素である環状構造）を指す。（アリール基における炭素原子は、ｓｐ２混成である。）

【０３０３】

「ヘテロアリール」という用語は、複素環当たり３～９個の環原子を有する、単環式又は縮合二環式複素環（炭素原子から選択される環原子を有し、かつ窒素、酸素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を４個以下の数で有する環構造）を指す。ヘテロアリール基の例示的な例としては、適切に結合した部分の形態である、下記の実体が挙げられる：

【０３０４】

【化３３】



【０３０５】

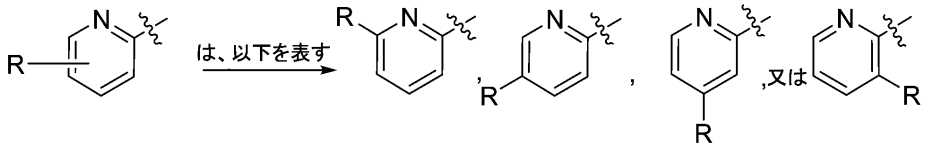
当業者は、上に列記した又は例示した種が包括的ではないこと、及びこれらの定義された用語の範囲内の追加の種も選択され得ることを認識するであろう。

【０３０６】

「可変の結合点」という用語は、基が構造体内の２つ以上の代替位置で結合されることを意味する。この結合は、常に、環原子の１つに水素原子を置換する。換言すれば、下記の図に示されるように、結合の全ての順列は、単一の図によって表される。

【０３０７】

【化３４】




【０３０８】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、ＸはＣＨである。

【０３０９】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、ＸはＮである。

【０３１０】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、ＹはＣＨである。

【０３１１】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、ＹはＮである。

【０３１２】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、$R^1$は、$C_{1～4}$アルキル；ＯＨ若しくは$OCH_3$で置換された$C_{1～4}$アルキル；$C_{2～4}$アルケニル；$C_{1～4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくは$OCH_3$で置換された$C_{1～4}$ハロアル

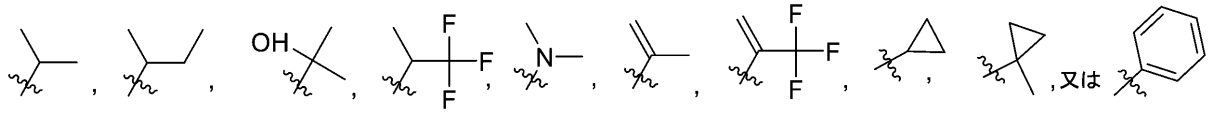
キル；Ｃ２～４ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ３）２；シクロプロピル、Ｃ１～４アルキルで置換されたシクロプロピル；又はフェニルである。

【０３１３】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、Ｒ１は、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、

【０３１４】

【化３５】



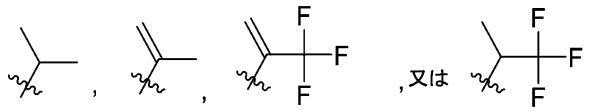

である。

【０３１５】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、Ｒ１は

【０３１６】

【化３６】




である。

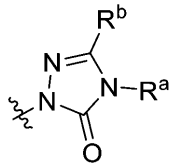
【０３１７】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、

Ｒ２は、

【０３１８】

【化３７】




であり、

式中、Ｒｂは、ＯＨ、ハロ、ＣＮ、ＯＣ１～４アルキル、ＯＣ１～４ハロアルキル、若しくはＯＣ３～６シクロアルキルで置換されたＣ１～４アルキルであり、

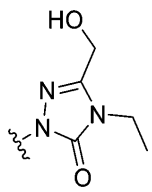
Ｒａが、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、又はＣ３～６シクロアルキルである。

【０３１９】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、Ｒ２は

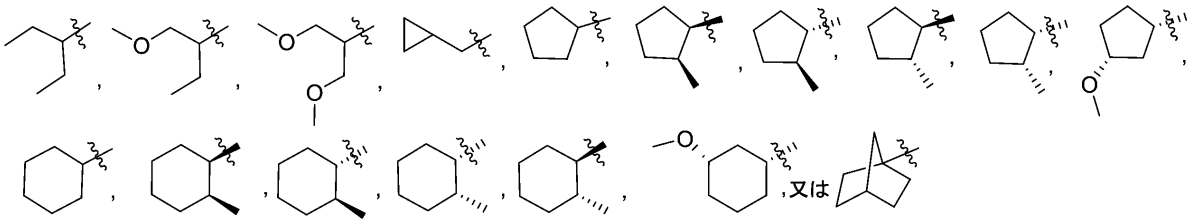
【０３２０】

【化３８】

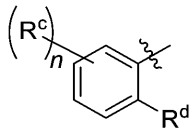



である。

【０３２１】
本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、$R^3$はＨである。
【０３２２】
本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、$R^3$はＦである。
【０３２３】
本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、$R^3$は$CH_3$である。
【０３２４】
本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、$R^3$は$OCH_3$である。
【０３２５】
本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、$R^4$は
【０３２６】
【化３９】

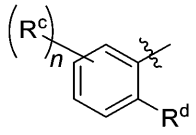



である。
【０３２７】
本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、
$R^4$は、
【０３２８】
【化４０】




であり、式中、
各$R^c$は、独立して、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；ＯＨ、$OCH_3$、$SCH_3$、及び$OCF_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；ＯＨ及び$OCH_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim4}$ハロアルキル、並びに、$NO_2$、からなる群から選択され、
$R^d$は、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；ＯＨ、$OCH_3$、$SCH_3$、若しくは$OCF_3$で置換された$C_{1\sim4}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくは$OCH_3$で置換された$C_{1\sim4}$ハロアルキル；又は$OC_{1\sim4}$アルキル；ＣＮ、並びに、$OC_{1\sim6}$アルキル、からなる群から選択され、
ｎは、１又は２である。
【０３２９】
本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、
$R^4$は、
【０３３０】

【化４１】



であり、

各Ｒ$^{c}$は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、ＮＯ$_{2}$、Ｏ－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、及びＯＣ$_{1～4}$アルキルからなる群から独立して選択され、

Ｒ$^{d}$は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、ＣＮ、及びＯＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

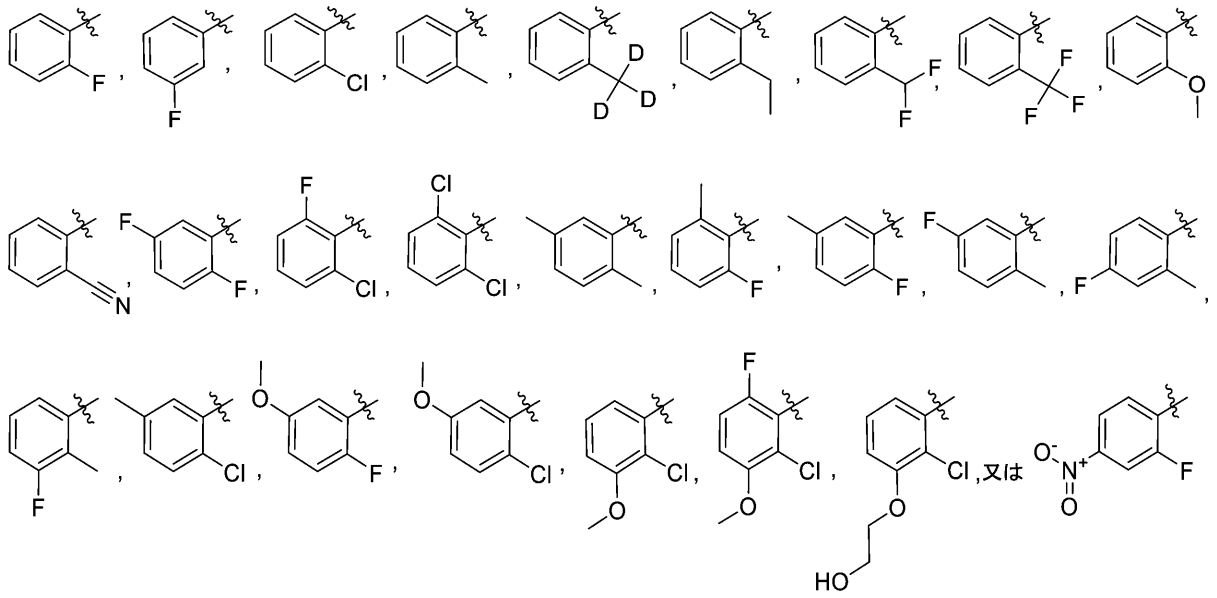
ｎは、１又は２である。

【０３３１】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、Ｒ$^{4}$は

【０３３２】

【化４２】



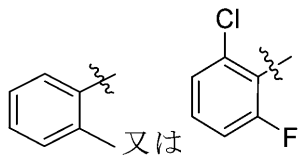
である。

【０３３３】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、Ｒ$^{4}$は、

【０３３４】

【化４３】



である。

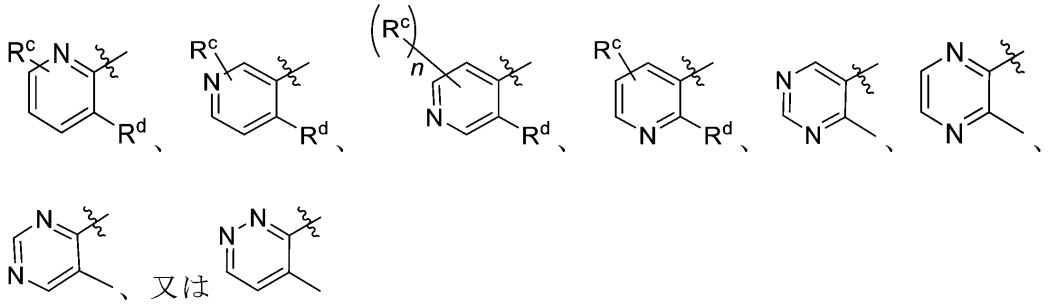
【０３３５】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、

Ｒ$^{4}$は、

【０３３６】

【化４４】



であり、

式中、$R^c$は、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；ＯＨ、$OCH_3$、$SCH_3$、及び$OCF_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；ＯＨ及び$OCH_3$からなる群から選択されるメンバーで置換されている$C_{1\sim4}$ハロアルキル、からなる群から独立して選択され、$R^d$は、ハロ；$C_{1\sim4}$アルキル；ＯＨ、$OCH_3$、$SCH_3$、若しくは$OCF_3$で置換された$C_{1\sim4}$アルキル；$C_{1\sim4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくは$OCH_3$で置換された$C_{1\sim4}$ハロアルキル；又は$OC_{1\sim4}$アルキル；ＣＮ、並びに、$OC_{1\sim6}$アルキル、からなる群から選択される。

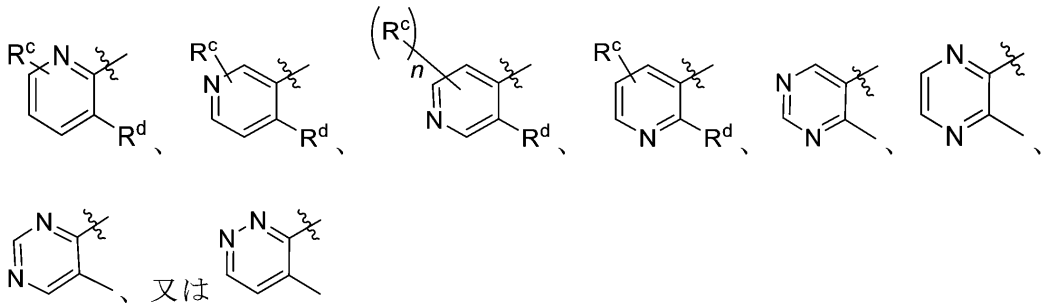
【０３３７】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、

$R^4$は、

【０３３８】

【化４５】



であり、式中、

各$R^c$は、Ｈ、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$OC_{1\sim4}$アルキル、及びＯＨからなる群から独立して選択され、

$R^d$は、ハロ、$C_{1\sim4}$アルキル及び$OC_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され、

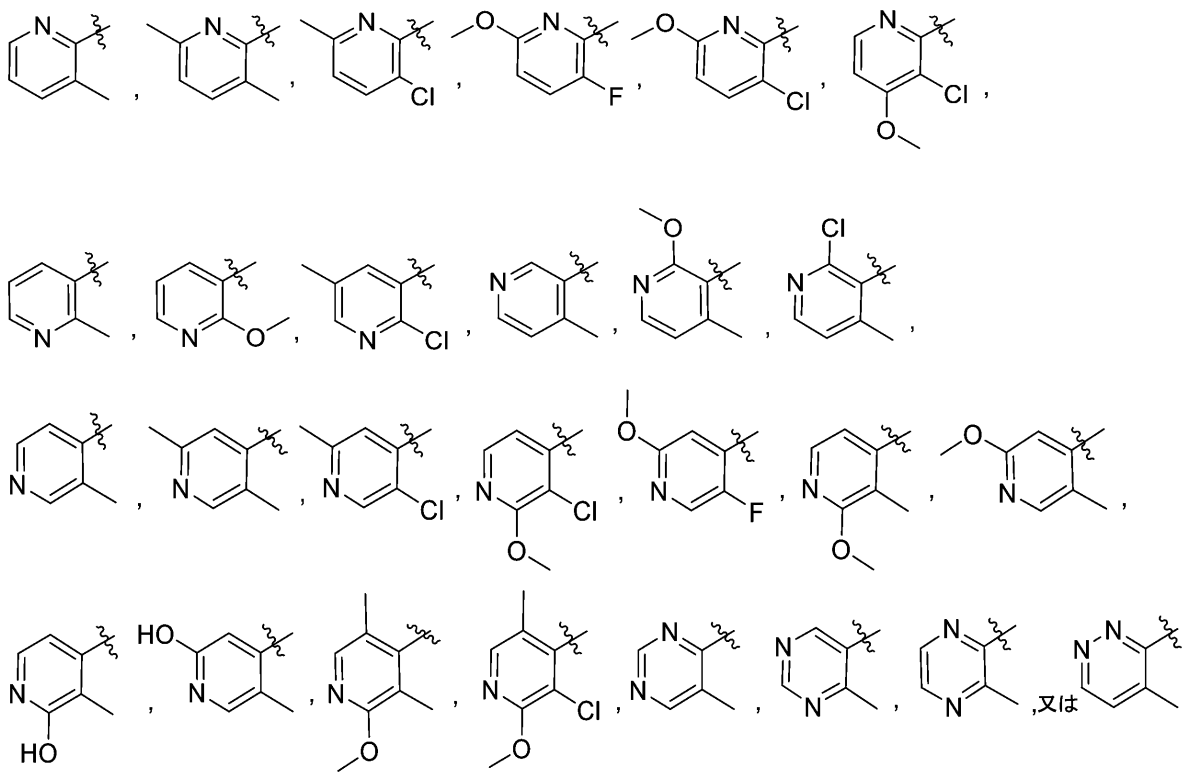
ｎは、１又は２である。

【０３３９】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、$R^4$は

【０３４０】

【化４６】



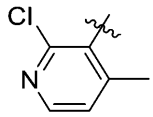
である。

【０３４１】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、Ｒ$^{4}$は

【０３４２】

【化４７】



である。

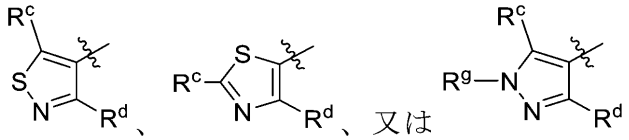
【０３４３】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、

Ｒ$^{4}$は、

【０３４４】

【化４８】



であり、式中、

Ｒ$^{c}$は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～4}$アルキル、ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、若しくはＯＣＦ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～4}$ハロアルキル；又はＯＣ$_{1～4}$アルキル；

Ｒ$^{d}$は、ハロ；Ｃ$_{1～4}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、若しくはＯＣＦ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；又はＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～4}$ハロアルキルであり、

Ｒ$^{g}$は、Ｈ；Ｃ$_{1～4}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、若しくはＯＣＦ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～4}$アルキル；Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル；又は、ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～4}$ハロアルキルである。

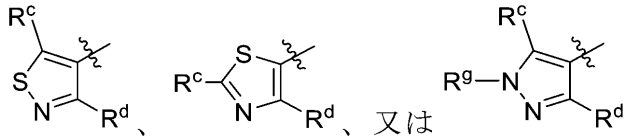
【０３４５】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、

Ｒ$^{4}$は、

【０３４６】

【化４９】



であり、式中、

Ｒ$^{c}$は、Ｈ又はハロであり、

Ｒ$^{d}$は、Ｃ$_{1～4}$アルキルであり、

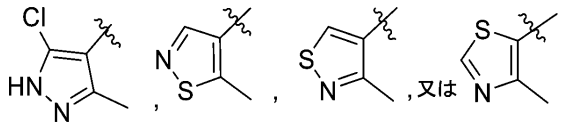
Ｒ$^{g}$は、Ｈである。

【０３４７】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物であり、式中、Ｒ$^{4}$は

【０３４８】

【化５０】



である。

【０３４９】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（

１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ

－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチ

ル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オ

ン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メ

チルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－$d_3$）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒド

ロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（シクロプロピルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（１－メトキシブタン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３

－メチルピリジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ペンタン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシ

メチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；及び
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－Ｄ$_3$－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；からなる群から選択される式（Ｚ）の化合物、
並びに、任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。

【０３５０】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－フェニルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２，６－ジクロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－４－シクロプロピル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ベンゾニトリル；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
４－エチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（３－フルオロフェニル）－４－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
４－（ジメチルアミノ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（ｏ－トリル

）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－メチル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）ピリド［２，３－ｄ］ピリダジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｓ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
（Ｒ）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（ｏ－トリル）－８－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルチアゾール－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－

７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－４－（ｓｅｃ－ブチル）－２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ＊）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；

２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－４－メチルピリジン－３－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（５－クロロ－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジフルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）

－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロ－６－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（４－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－フルオロフェニル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－メチル－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロ－３－メトキシフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（３，３，３－トリフルオロプロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－メトキシフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン

；
２－（２，５－ジメチルフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－エチルフェニル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（５－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ$_3$）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－５－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシフェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（３－フルオロ－６－メトキシピリジン－２－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピラジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－５－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－６－（２－フルオロ－５－メチルフェニル）－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ４－イソプロピル－２－（４－メチルピリダジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｓ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）

－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロヘキシル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－６－メチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－シクロペンチル－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（３－クロロ－４－メトキシピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－５－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（シクロプロピルメチル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（１－メトキシブタン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ペンタン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｒ＊，２Ｓ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（１Ｓ＊，２Ｒ＊）－２－メチルシクロペンチル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
ラセミ体－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（（シス）－３－メトキシシクロヘキシル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－メトキシフェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（５－メチルイソチアゾール－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
２－（３，６－ジメチルピリジン－２－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２，５－ジメチルピリジン－４－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル

）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（４－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（３－メチルピリジン－４－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－メチルピリジン－３－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－５－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；及び
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－Ｄ$_3$－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；からなる群から選択される式（Ｚ）の化合物、
並びに、任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上、又は
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－４－ヨードイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－７－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－６－メトキシ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
から選択される化合物、又はその医薬的に許容される塩、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体、である。

【０３５１】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－４－メチルピリジン－３－イル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；

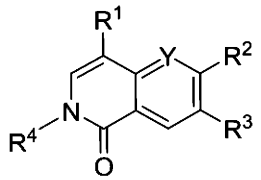
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－４－（１－メチルシクロプロピル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－３－フルオロ－８－イソプロピル－６－（ｏ－トリル）－１，６－ナフチリジン－５（６Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）フタラジン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルフタラジン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（メチル－ｄ３）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
（Ｒ）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－２－（ｏ－トリル）－４－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン；
２－（２－（ジフルオロメチル）フェニル）－６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン；からなる群から選択される式（Ｚ）の化合物、
並びに、任意選択的に、その医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、及び立体異性体のうち１つ以上である。

【０３５２】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚａ）：

【０３５３】

【化５１】

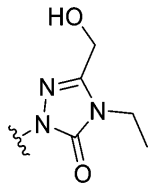


（Ｚａ）

を有する式（Ｚ）の化合物［式中、
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、
Ｒ$^{1}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{2～6}$アルケニル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ若しくはＯＣＨ$_{3}$で置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル；Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル；Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$；Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル；Ｃ$_{1～6}$アルキルで置換されたＣ$_{3～6}$シクロアルキル；及びフェニルからなる群から選択され、
Ｒ$^{2}$は、

【０３５４】

【化５２】



であり、

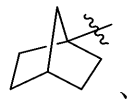
$R^3$は、Ｈ、ハロ、$CH_3$及び$OCH_3$からなる群から選択され、

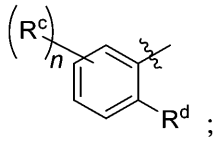
$R^4$は、

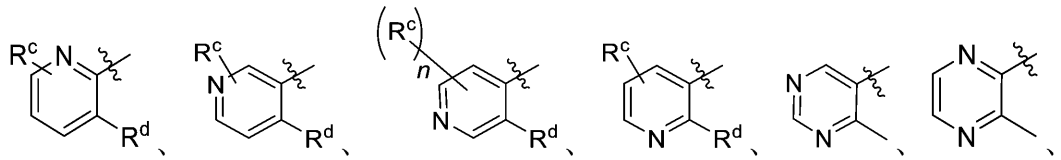
$C_{1\sim6}$アルキル；１又は２個の$OCH_3$で置換された$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$CH_3$又は$OCH_3$で置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキル；$-CH_2-C_{3\sim6}$シクロアルキル、及び

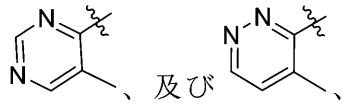
【０３５５】

【化５３】

、

；

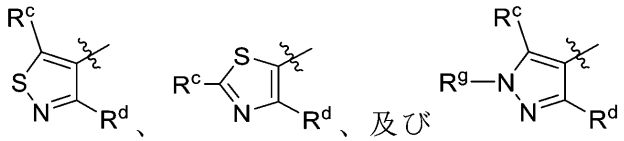


、及び

並びに、

【０３５６】

【化５４】

、及び

から選択され、

式中、$R^c$は、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、$OCH_3$、$SCH_3$、及び$OCF_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ及び$OCH_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$ハロアルキル；$NO_2$；ＯＨ；$O-CH_2CH_2OH$、及び$OC_{1\sim6}$アルキル、からなる群から独立して選択され、

$R^d$は、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、$OCH_3$、$SCH_3$、及び$OCF_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ及び$OCH_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＣＮ、並びに、$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ$^{g}$は、Ｈ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、並びに、ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアルキル、からなる群から選択され、

ｎは、１又は２である］、

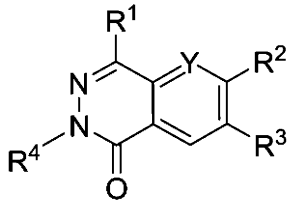
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体バリアント、若しくはＮ－オキシドである。

【０３５７】

本発明の一実施形態では、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚｂ）：

【０３５８】

【化５５】



（Ｚｂ）

を有する式（Ｚ）の化合物［式中、

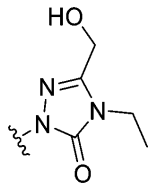
Ｙは、ＣＨ又はＮであり、

Ｒ$^{1}$は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル及びＣ$_{2～6}$アルケニルからなる群から選択され、

Ｒ$^{2}$は、

【０３５９】

【化５６】



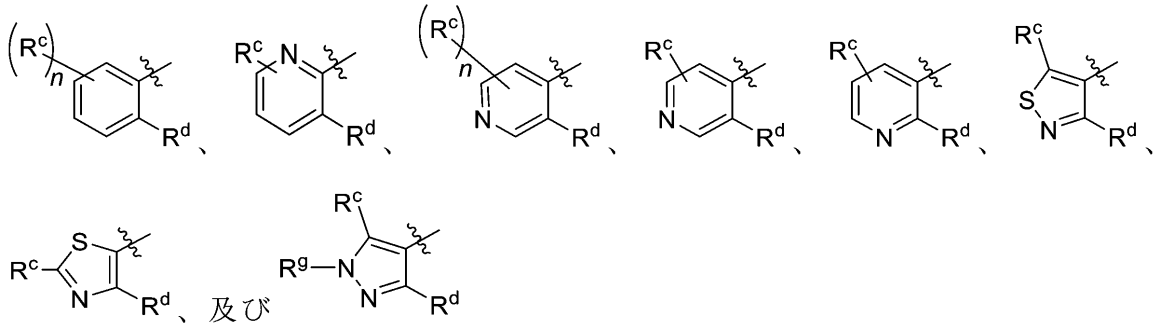
であり、

Ｒ$^{3}$は、Ｈ、ハロ、及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択され、

Ｒ$^{4}$は、

【０３６０】

【化５７】



からなる群から選択され、

式中、Ｒ$^{c}$は、Ｈ；ハロ；Ｃ$_{1～6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、ＳＣＨ$_{3}$、及びＯＣＦ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$アルキル；Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_{3}$からなる群から選択されるメンバーで置換されたＣ$_{1～6}$ハロアル

キル、並びに、$NO_2$からなる群から選択され、
$R^d$は、Ｈ；ハロ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$ハロアルキル；ＣＮ、並びに、$OC_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、
$R^g$は、Ｈ；$C_{1\sim6}$アルキル；ＯＨ、ＯＣＨ$_3$、ＳＣＨ$_3$、及びＯＣＦ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$アルキル；$C_{1\sim6}$ハロアルキル、並びに、ＯＨ及びＯＣＨ$_3$からなる群から選択されるメンバーで置換された$C_{1\sim6}$ハロアルキル、からなる群から選択され、
ｎは、１である］、
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体バリアント、若しくはＮ－オキシドである。

【０３６１】

本発明の方法において有用な例示的な式（Ｚ）の化合物を、以下のそれらの一般的な調製のための例示的な合成スキーム及び以下の実施例を参照して説明する。本明細書における様々な化合物を得るためには、最終的に所望の置換基が、適宜保護を行って又は行わずに、反応スキームを通じて保持され、所望の生成物が得られるように、出発物質を好適に選択することができることを、当業者であれば理解するであろう。代替的に、最終的に所望の置換基の代わりに、反応スキームを通して保持されかつ所望の置換基で適宜置換され得る好適な基を用いることが必要な又は望ましい場合があり得る。別途指定されない限り、可変部は、式（Ｚ）を参照して上で定義した通りである。反応は、溶媒の融点と還流温度との間、好ましくは０℃と溶媒の還流温度との間で実施され得る。反応は、従来式加熱又はマイクロ波加熱を用いて加熱され得る。反応はまた、密閉圧力容器内で、溶媒の通常の還流温度より高い温度で実施され得る。

【０３６２】

一般的なスキーム及び式（Ｚ）の例で使用される全ての略語は、表１Ａに定義される通りである。変数は、範囲内で定義されている通りであるか、又は、一般的なスキームで具体的に定義されている通りである。

【０３６３】

【表１－１】

表１Ａ－略語

| 略語 | 名称 |
|---|---|
| Å | オングストローム |
| ACN又はMeCN | アセトニトリル |
| AcOH | 氷酢酸 |
| AcOK | 酢酸カリウム |
| $AgBF_4$ | テトラフルオロホウ酸銀 |
| $AlMe_3$ | トリメチルアルミニウム |
| Ar | アルゴン |
| aq. | 水性（aqueous） |
| $AuCl_3$ | 塩化金（III） |
| $BCl_3$ | 三塩化ホウ素 |
| Bn又はBzl | ベンジル |
| Boc | tert－ブチルオキシカルボニル |
| $(Boc)_2O$ | ジ－tert－ブチルジカーボネート |
| Catacxium A Pd G2 | クロロ[（ジ（１－アダマンチル）－Ｎ－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）]パラジウム（II） |
| $CdCl_2$ | 塩化カドミウム |
| Celite（登録商標） | 珪藻土 |
| conc. | 濃縮／濃 |
| $CO_2$ | 二酸化炭素 |
| $(COCl)_2$ | 塩化オキサリル |
| CuI | ヨウ化銅（I） |
| $Cu(OAc)_2$ | 酢酸銅（II） |
| $Cy_2NMe$ | Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン |
| $Cs_2CO_3$ | 炭酸セシウム |
| DCC | Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシル－カルボジイミド |
| DCE | ジクロロエタン |
| DCM | ジクロロメタン |
| DIPEA又はDIEA | ジイソプロピルエチルアミン |
| DEAD | ジエチルアゾジカルボキシレート |
| DEA | ジエタノールアミン |
| DHP | ３，４－ジヒドロピラン |
| DMA | ジメチルアニリン |
| DMAP | ４－ジメチルアミノピリジン |
| DME | ジメトキシエタン |
| DMF | Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド |
| DMP | Dess－マーチンペルヨージナン、又は１，１，１－トリス（アセチルオキシ）－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンゾヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| Dppf又はDPPF | １，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン |
| EDCI | １－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド |
| ES－API | エレクトロスプレー－大気圧イオン化 |
| ESI | エレクトロスプレーイオン化 |
| $Et_3N.\ 3HF$ | トリエチルアミン三フッ化水素 |
| EtOAc又はEA | 酢酸エチル |
| EtOH | エタノール |
| EtONa | ナトリウムエトキシド |
| EtMgBr | エチルマグネシウムブロミド |
| GCMS | ガスクロマトグラフィー質量分析 |
| h又はhr | 時間 |
| $H_2$ | 水素ガス |
| HCl | 塩化水素 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィ |
| HPA | 次亜リン酸 |
| $H_2SO_4$ | 硫酸 |
| i－PrMgCl | イソプロピルマグネシウムクロリド |
| IPA | イソプロピルアミン |

【０３６４】

【表１－２】

（表１Ａの続き）

| 略語 | 名称 |
|---|---|
| iPrOH | イソプロピルアルコール又は２－プロパノール |
| イソバレルアルデヒド | ３－メチルブタナール |
| KHMDS | カリウムビス（トリメチルシリル）アミド |
| KI | ヨウ化カリウム |
| $K_2OsO_4$．$2H_2O$ | オスミウム酸カリウム（VI）二水和物 |
| $K_2CO_3$ | 炭酸カリウム |
| $K_3PO_4$ | リン酸カリウム |
| LCMS又はLC／MS | 液体クロマトグラフィー質量分析 |
| LiHMDS | リチウムビス（トリメチルシリル）アミド |
| MeOH | メタノール |
| MeMgBr | メチルマグネシウムブロミド |
| $Mg(ClO_4)_2$ | 過塩素酸マグネシウム |
| $MgSO_4$ | 硫酸マグネシウム |
| MHz | メガヘルツ |
| min | 分 |
| MS | 質量分析 |
| $NaBH_4$ | 水素化ホウ素ナトリウム |
| NaHMDS | ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド |
| NaOH | 水酸化ナトリウム |
| NaOEt | ナトリウムエトキシド |
| $NaHCO_3$ | 重炭酸ナトリウム |
| $Na_2CO_3$ | 炭酸ナトリウム |
| $NaIO_4$ | 過ヨウ素酸ナトリウム |
| $NaNO_2$ | 亜硝酸ナトリウム |
| $Na_2SO_4$ | 硫酸ナトリウム |
| $N_2$ | 窒素ガス |
| NBS | Ｎ－ブロモスクシンイミド |
| NCS | Ｎ－クロロスクシンイミド |
| $NH_2NH_2$．$H_2O$ | ヒドラジン一水和物 |
| NIS | Ｎ－ヨードスクシンイミド |
| $NH_4Cl$ | 塩化アンモニウム |
| $NH_4HCO_3$ | 重炭酸アンモニウム |
| $NH_3$．$H_2O$又は$NH_4OH$ | 水酸化アンモニウム |
| NMR | 核磁気共鳴 |
| $[Pd(allyl)Cl]_2$ | アリルクロロパラジウム二量体、又はビス（アリル）ジクロロジパラジウム、又はビス（アリル）ジクロロパラジウム、又はビス（アリルクロロパラジウム）、又はジアリルジクロロジパラジウム |
| $PdCl_2(PPh_3)_2$ 又は$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ | ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩化物 |
| $Pd(PPh_3)_4$ | テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム |
| $Pd(OAc)_2$ | 酢酸パラジウム（II） |
| $P(tBu_3)PdG_2$又は$tBu_3PPdG_2$ | クロロ［（トリ－tert－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（II） |
| PE | 石油エーテル |
| $PPh_3$ | トリフェニルホスフィン |
| ppm | 百万分率 |
| $Pd(dppf)Cl_2$・$CH_2Cl_2$又は$Pd(dppf)Cl_2$．DCM | １，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］－パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン錯体 |
| Pd／C | パラジウム炭素 |
| PG | 保護基 |
| RP | 逆相 |
| rt又はRT | 室温 |
| $R_t$ | 保持時間 |
| $RhCl(PPh_3)_3$又は$Rh(PPh_3)_3Cl$ | ウィルキンソン触媒、又はクロロトリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（I） |

【０３６５】

【表１－３】

（表１Ａの続き）

| 略語 | 名称 |
|---|---|
| Sec | 秒 |
| SFC | 超臨界流体クロマトグラフィ |
| $SiO_2$ | シリカゲル |
| $SOCl_2$ | 塩化チオニル |
| $O_2$ | 酸素ガス |
| TBAB | テトラブチルアンモニウムブロミド又はテトラ－ｎ－ブチルアンモニウムブロミド |
| TBDPS | tert－ブチルジフェニルクロロシラン |
| TBAF | フッ化テトラブチルアンモニウム |
| TBHP | tert－ブチルヒドロペルオキシド |
| TBS | tert－ブチルジメチルシリル |
| TES | トリエチルシラン |
| TIPS | トリイソプロピルシラン |
| TEA又は$Et_3N$ | トリエチルアミン |
| TFA | トリフルオロ酢酸 |
| THF | テトラヒドロフラン |
| $TiCl_4$ | 四塩化チタン |
| TLC | 薄層クロマトグラフィ |
| $TF_2NPh$ | Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド） |
| トリフレート | トリフルオロメタンスルホニル |
| $Tf_2O$ | トリフルオロメタンスルホン酸無水物 |
| TMSOiPr | イソプロポキシトリメチルシラン |
| （PTSA又はpTsOH）又はトシル酸 | ｐ－トルエンスルホン酸 |

【０３６６】

調製例

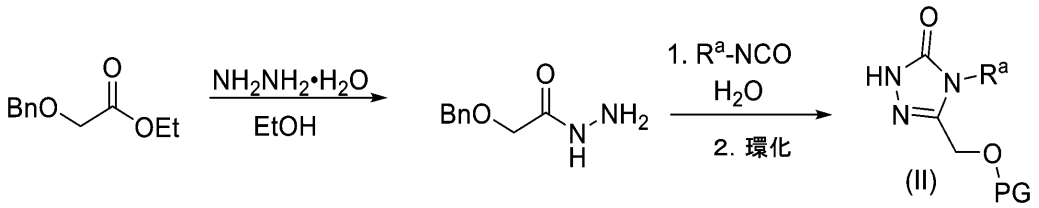
次に、本発明の方法において有用な例示的な式（Ｚ）の化合物を、以下のその全般的調製についての例示的な合成スキーム及び以下の具体例を参照することによって説明する。

【０３６７】

スキーム１

【０３６８】

【化５８】




スキーム１に従って、エチル２－（ベンジルオキシ）アセテートから３工程で式（ＩＩ）の１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン化合物（式中、ＰＧはＢｎである）を調製する。第１の工程では、ＥｔＯＨなどの好適な溶媒中において、エチル２－（ベンジルオキシ）アセテートをヒドラジン水和物と反応させることによって、２－（ベンジルオキシ）アセトヒドラジドを、７０～８５℃の範囲の温度で調製する。水などの適切な溶媒中でのヒドラジドと式$R^a$－ＮＣＯ（式中、$R^a$は$C_{1～6}$アルキルである）のイソシアネートとの反応；対応するセミカルバジドを提供する。その後、水などの好適な溶媒中で、ＮａＯＨなどの好適な塩基を用いてセミカルバジドを環化することにより、式（ＩＩ）の化合物（式中、ＰＧはＢｎである）を提供する。

【０３６９】

$R^a$が$C_{1～6}$ハロアルキル又は$C_{3～6}$シクロアルキルである、式（ＩＩ）の化合物は、$R^a$が$C_{1～6}$ハロアルキル又は$C_{3～6}$シクロアルキルである式$R^a$－ＮＣＯの適切

に置換された化合物を使用して、前述のように調製することができる。

【０３７０】

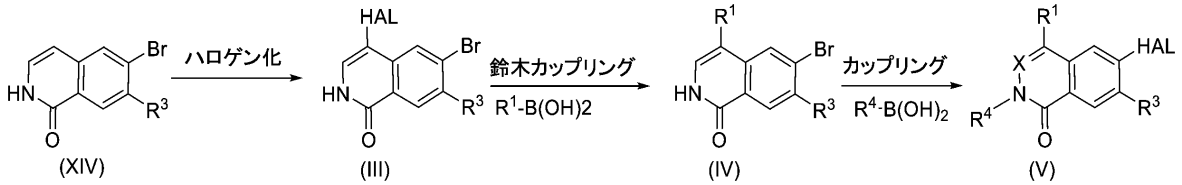
Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，”３ ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，１９９９に記載されているものなどの確立されている方法を使用して、２工程で、ＰＧがＢｎである式（ＩＩ）の化合物から、ＰＧがＴＢＤＰＳである式（ＩＩ）の化合物への、保護基交換を達成する。第１の工程では、当業者に周知の水素化分解条件下でベンジル基の脱保護を達成して、アルコールを提供する。例えば、Ｐｄ／Ｃなどのパラジウム触媒を使用し、$Ｈ_2$下、ＥｔＯＨ、ＭｅＯＨ、ＥｔＯＡｃ、又はこれらの混合物などの好適な溶媒、好ましくはＥｔＯＨ中、ＨＣｌの存在下で又は非存在下で、４～７２時間かけて、脱保護を達成する。第２の工程では、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルクロリド、イミダゾール、ジメチルアミノピリジン、ピリジンなどの好適な塩基を用いて、ＤＭＦ、ＤＣＭなどの溶媒中、０℃～室温の範囲の温度で、ＰＧがＴＢＤＰＳである式（ＩＩ）の化合物を得る。

【０３７１】

スキーム２

【０３７２】

【化５９】



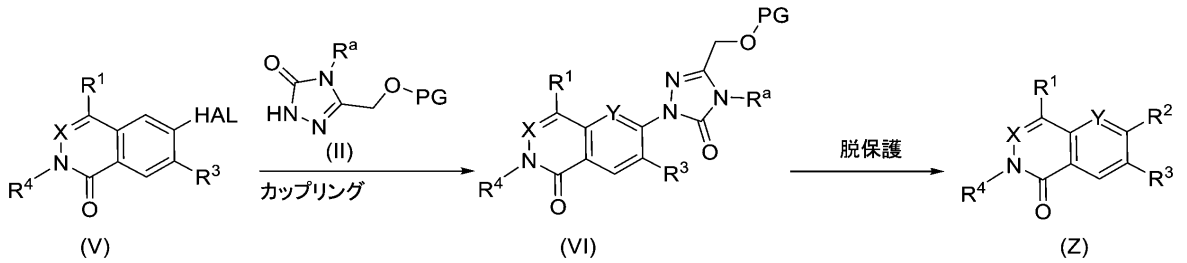

スキーム２に従って、$Ｒ^3$がＨである式（ＸＩＶ）の化合物を、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）などのハロゲン化試薬で処理し、アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中、加熱条件下で処理して、式（ＩＩＩ）のハロゲン化化合物（式中、ＨＡＬはヨウドである）を得る。式$Ｒ^1$－Ｂ（ＯＨ）$_2$の化合物を当業者に周知の鈴木カップリング条件下で式（ＩＩＩ）の化合物と反応させて、式（ＩＶ）の化合物を提供する。例えば、ＨＡＬがヨウ化物である式（ＩＩＩ）の化合物を、$Ｒ^1$－Ｂ（ＯＨ）$_2$（式中、$Ｒ^1$は、式（Ｚ）を参照して本明細書で定義されている、任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルケニル又はアリールである）などの市販の又は合成により入手可能なボロン酸（又はボロン酸エステル）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムなどのパラジウム触媒、リン酸カリウム、$Ｃｓ_2ＣＯ_3$などの適切な塩基と、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させて、式化合物（ＩＶ）の化合物を得る。$Ｒ^3$がＨである式（ＩＶ）の化合物を、式$Ｒ^4$－Ｂ（ＯＨ）$_2$の化合物と、当業者に公知の銅（ＩＩ）媒介Ｃｈａｎ－Ｌａｍカップリング条件下で反応させて、式（Ｖ）の化合物を得る（式中、ＨＡＬは臭化物であり、ＸはＣＨであり、$Ｒ^3$はＨである）。例えば、式（ＩＶ）の化合物を、式$Ｒ^4$－Ｂ（ＯＨ）$_2$（式中、$Ｒ^4$は式（Ｚ）を参照して本明細書で定義される通りである）の化合物、酢酸銅（ＩＩ）などの触媒、ピリジン、$ＮＥｔ_3$などの塩基と、ＤＣＭ、ＡＣＮ、ジオキサン、ＴＨＦなどの好適な溶媒中で反応させて、式（Ｖ）の化合物を得る。

【０３７３】

スキーム３

【０３７４】

【化６０】




スキーム３に従って、式（Ｖ）の化合物（式中、$R^1$は任意選択的に置換された$C_{2\sim6}$アルケニルであり、$R^3$はＨであり、$R^4$は式（Ｚ）を参照して本明細書に記載の適切に置換されたフェニルであり、ＨＡＬはＢｒである）を、式（ＩＩ）の市販の又は合成により入手可能な求核性化合物（式中、$R^a$は$C_{1\sim6}$アルキルである）、例えば、好適に保護されたトリアゾロン（式中、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＢＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、若しくはＴＩＰＳなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される）と、触媒ＣｕＩ及びジアミン、例えば、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン、及び塩基、例えば、$K_3PO_4$、$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの存在下、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で、Ｕｌｌｍａｎｎ型芳香族アミノ化反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸがＣＨであり、ＹがＣＨである）を得る。

【０３７５】

式（ＶＩ）の化合物（式中、ＰＧがＢｎであり、$R^1$が$C_{2\sim6}$アルケニルである）を、当業者に公知のＳｉｍｍｏｎｓ－Ｓｍｉｔｈシクロプロパン化反応条件下で反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{1\sim6}$アルキルで置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルである）を得る。例えば、式（ＶＩ）の化合物（式中、$R^1$が

【０３７６】

【化６１】



である）を、ジヨードメタン、及びジエチル亜鉛と、トルエンなどの好適な溶媒中、０℃～室温の範囲の温度で、３～２６時間かけて反応させて、式（ＶＩ）の化合物（$R^1$が$CH_3$で置換されたシクロプロピルである）を得る。

【０３７７】

次いで、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ及びＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、第３版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ、１９９９に記載されているような確立された方法を用いる脱保護により、式（Ｚ）の化合物（式中、Ｘ及びＹはＣＨである）を得る。例えば、式（ＶＩ）の化合物（式中、$R^3$はＨであり、ＰＧはＴＢＤＰＳである）を、当業者に既知の条件を使用して、好ましくはＴＢＡＦを用いて、ＴＨＦなどの好適な溶媒中で脱保護する。好ましい方法では、ＰＧはＴＢＤＰＳであり、$R^a$は$C_{1\sim6}$アルキルである。あるいは、ＴＢＤＰＳ保護基の除去は、トリエチルアミン三フッ化水素（$Et_3N\cdot3HF$）を用いて達成される。

【０３７８】

Ｂｎ保護基の除去は、パラジウム炭素（Ｐｄ／Ｃ）などの触媒の存在下で、水素ガスの存在下で達成される。保護基Ｂｎの除去はまた、約８０℃の温度でＴＦＡを使用して達成される。

【０３７９】

式（Ｚ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、Ｙは、ＣＨであり、$R^2$、$R^3$、$R^4$は、それぞれ、式（Ｚ）に関して本明細書に記載されるように定義され；$R^1$が$C_{2\sim6}$アル

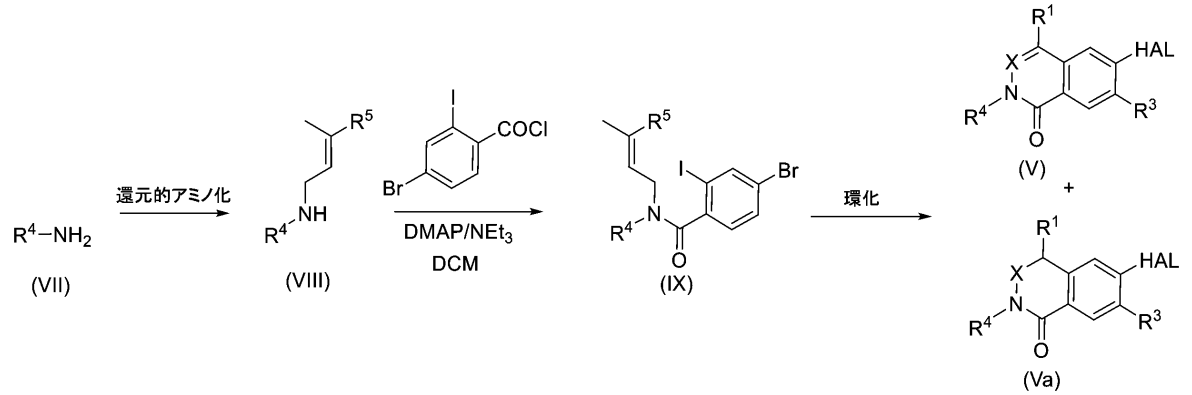
ケニルである）を、当業者に公知の水素化条件、例えば、$H_2$下での$Pd$／$C$又はウィルキンソン触媒［$RhCl(PPh_3)_3$］との反応を用いて、$MeOH$、$THF$、$EtOAc$などの適切な溶媒中で還元して、式（Ｚ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{2\sim6}$アルキルである）を得る。

【０３８０】

スキーム４

【０３８１】

【化６２】



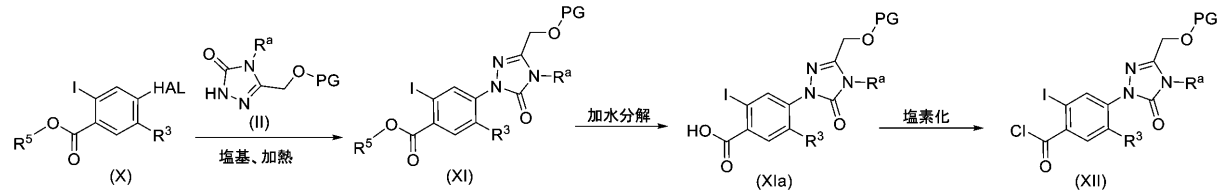

スキーム４に従って、式（ＶＩＩ）の化合物を、α、β－不飽和アルデヒド、例えば、３－メチル－２－ブテナール、３－メチルペント－２－エナールなどと、$-TiCl_4$、及びトリエチルアミンなどの塩基を使用して、ジクロロメタン（ＤＣＭ）などの非プロトン性溶媒中で還元的アミノ化して、エナミン中間体を得た後、$NaBH_4$などの還元剤を用いて還元して、式（ＶＩＩＩ）（式中、$R^5$は$C_{1\sim4}$アルキルであり、$R^4$は式（Ｚ）に関して本明細書で定義される通りである）の化合物を得る。式（ＶＩＩＩ）の化合物を、トリエチルアミン及び４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）などの塩基を用いて市販の又は合成により入手可能な４－ブロモ－２－ヨードベンゾイルクロリドと、ジクロロメタン（ＤＣＭ）などの無水非プロトン性溶媒中でカップリングさせて、式（ＩＸ）の化合物を得る。加熱ヘック反応条件下で式（ＩＸ）の化合物を酢酸パラジウム（ＩＩ）、臭化テトラブチルアンモニウム及び酢酸カリウムで処理して、式（Ｖ）の分子内環化化合物（式中、$R^1$は任意選択的に置換されている$C_{2\sim6}$アルキルであり、$R^3$はＨであり、ＸはＣＨであり、ＨＡＬはＢｒである）、及び、式（Ｖａ）の分子内環化化合物（式中、$R^1$は任意選択的に置換されている$C_{2\sim6}$アルケニルであり、$R^3$はＨであり、Ｘは$CH_2$であり、ＨＡＬはＢｒである）を得る。

【０３８２】

スキーム５

【０３８３】

【化６３】




スキーム５に従って、市販の又は合成により入手可能な式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬがＦであり、$R^3$がＦであり、かつ$R^5$がＨ又は$C_{1\sim4}$アルキルである）を、市販の又は合成により入手可能な式（ＩＩ）の求核性化合物（式中、$R^a$は$C_{1\sim6}$アルキル、例えば、適切に保護されたトリアゾロンであり、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＢＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、若しくはＴＩＰＳなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される）と、$K_3PO_4$、$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$、$NaHCO_3$、

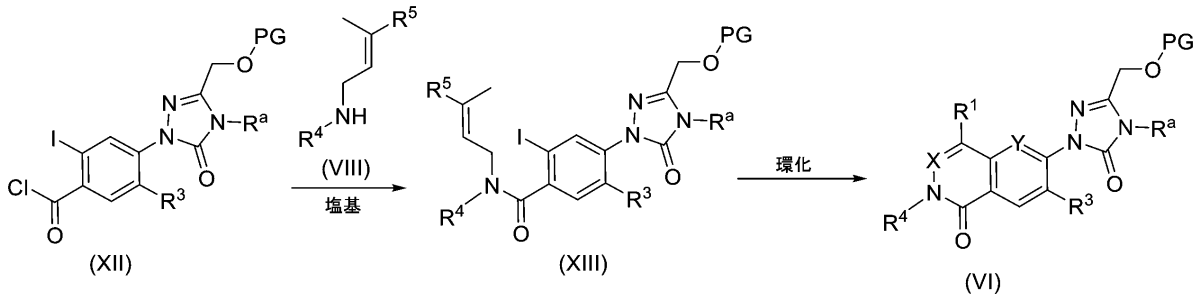
トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で反応させて、式（ＸＩ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり、$R^a$は$C_{1～6}$アルキルである。式（ＸＩ）のエステルは、$R^5$が$C_{1～4}$アルキルである場合、酸性又は塩基性条件下で、その対応する酸に加水分解される。例えば、ｔｅｒｔ－ブチルエステル（$R^5$はｔｅｒｔ－Ｂｕである）をＴＦＡで処理するか、あるいは、水性溶媒中、ＮａＯＨのような塩基で加水分解すると、式（ＸＩａ）の化合物（式中、$R^5$がＨである）が得られる。式（ＸＩａ）の化合物を、当業者に公知の条件を用いて塩素化して、式（ＸＩＩ）の塩化アシルを得る。例えば、式（ＸＩａ）の化合物を$SOCl_2$中で加熱するか、又はＤＣＭ中の塩化オキサリルで処理する。

【０３８４】

スキーム６

【０３８５】

【化６４】



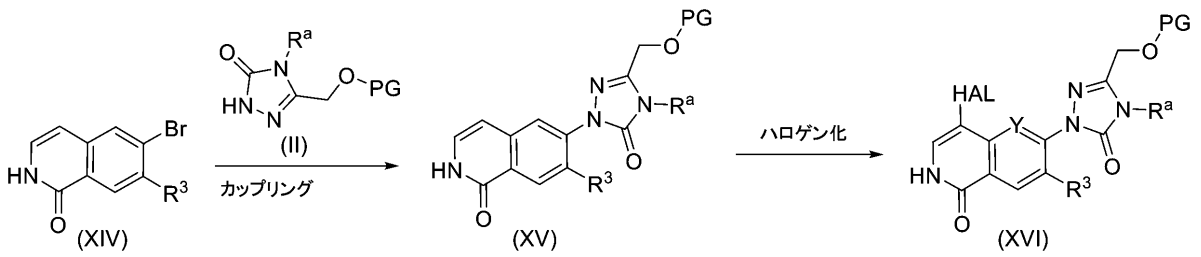

スキーム６に従って、式（ＸＩＩ）の化合物（式中、$R^3$がＨ又はＦであり、ＰＧがＢｎであり、$R^a$が$C_{1～6}$アルキルである）を、式（ＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^5$が$C_{1～4}$アルキルである）と、トリエチルアミン（ＴＥＡ）及び４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）の混合物などの塩基を用いて、ジクロロメタン（ＤＣＭ）などの無水非プロトン性溶媒中で反応させて、式（ＸＩＩＩ）の化合物を得る。式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸがＣＨであり、ＹがＣＨである）は、式（ＸＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が、任意選択的に、式（Ｚ）に関して本明細書に記載されているように置換される$C_{1～6}$アルキルである）を、酢酸パラジウム（ＩＩ）、臭化テトラブチルアンモニウム、及び酢酸カリウムと、加熱ヘック反応条件下で反応させて、分子内環化化合物の混合物を得、次いでこれを分離して、$R^1$が$C_{2～6}$アルキルであり、$R^3$がＨ又はＦである中間体化合物を単離する。

【０３８６】

スキーム７

【０３８７】

【化６５】




スキーム７に従って、式（ＸＩＶ）の化合物（$R^3$がＨ又はＦである）を、式（ＩＩ）の化合物、例えば、好適に保護されたトリアゾロン（式中、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＢＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、若しくはＴＩＰＳなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される）と、前述の方法に従って、Ｕｌｌｍａｎｎ型芳香族アミノ化反応させて、式（ＸＶ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり

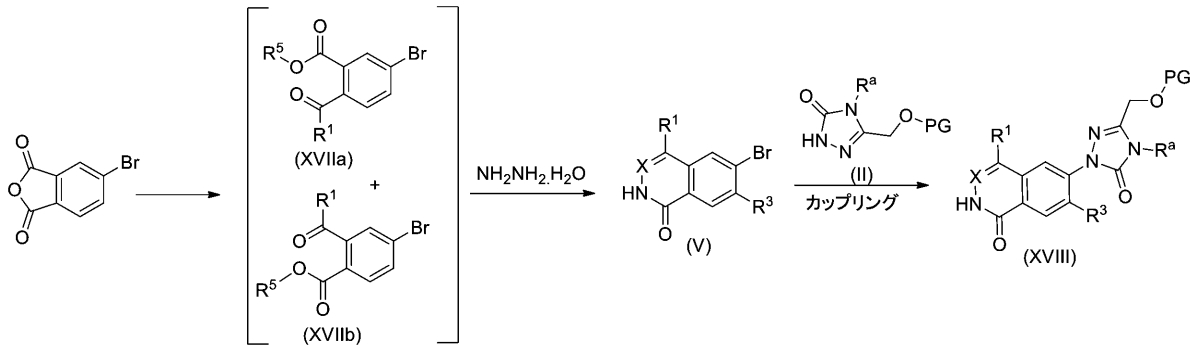
、$R^a$は$C_{1～6}$アルキルである。式（ＸＶ）の化合物を、Ｎ－ヨードスクシンイミド（ＮＩＳ）などのハロゲン化試薬で、アセトニトリルなどの非プロトン性溶媒中、加熱条件下で処理して、式（ＸＶＩ）のハロゲン化化合物（式中、ＹがＣＨであり、ＨＡＬがヨウ化物である）を得る。

【０３８８】

スキーム８

【０３８９】

【化６６】

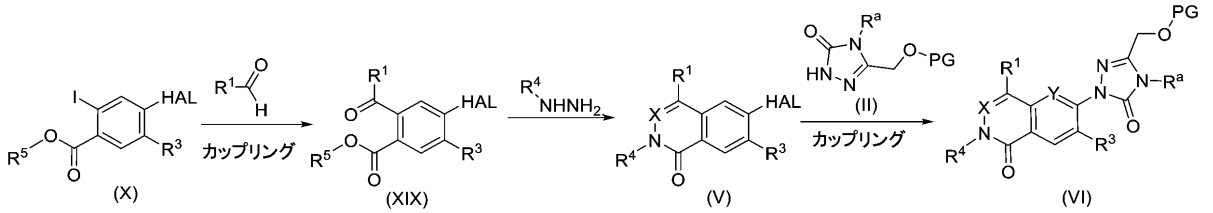



スキーム８に従って、式（ＸＶＩＩａ）及び（ＸＶＩＩｂ）の化合物が、５－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオンから２工程で調製される。５－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオンを、ｉ－ＰｒＭｇＣｌ、ＥｔＭｇＢｒなどの市販の又は合成により入手可能な適切に置換されたアルキルグリニャール試薬と、$CdCl_2$の存在下、ＴＨＦなどの非プロトン性溶媒中で反応させ、続いて、$R^5$が$C_{1～4}$アルキルである式$R^5$－Ｉのアルキル化剤（ヨードメタン又はヨードエタンなど）で、例えば、$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$などの好適に選択された塩基の存在下、ＤＭＦ、ＤＭＳＯなどの非プロトン性溶媒中で処理して、式（ＸＶＩＩａ）及び（ＸＶＩＩｂ）の位置異性体エステル（式中、$R^1$が任意選択的に置換されている$C_{1～6}$アルキルである）の混合物を得る。同様に、アリールグリニャール試薬を使用して、式（ＸＶＩＩａ）及び（ＶＸＩＩｂ）の化合物（式中、$R^1$が適切に置換されたフェニルである）を得ることができる。式（ＸＶＩＩａ）及び（ＸＶＩＩｂ）の位置異性体は分離されていないが、直接使用され、対応するフタラジノン（混合物）に変換される。例えば、式（ＸＶＩＩａ）及び式（ＸＶＩＩｂ）の混合物を過剰のヒドラジンで、エタノール又はメタノールなどの適切な溶媒中、室温～９０℃の範囲の温度で、６～２０時間かけて処理する。式（Ｖ）の所望のフタラジノン化合物は、沈殿、結晶化、又はフラッシュクロマトグラフィにより精製することによって、他の位置異性体から容易に分離することができる。式（Ｖ）の化合物と、式（ＩＩ）（式中、$R^a$は$C_{1～6}$アルキルであり、ＰＧは、ベンジル、４－メトキシベンジル、又はＴＢＤＰＳ、ＴＢＳ、ＴＥＳ、若しくはＴＩＰＳなどのアルキル若しくはアリールシランから選択される）の適切に保護されたトリアゾロンとを、触媒ＣｕＩ及びジアミン、例えば、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン、及び塩基、例えば、$K_3PO_4$、$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの存在下、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で、Ｕｌｌｍａｎｎ型芳香族アミノ化反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＮである）を得る。

【０３９０】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{2～6}$アルケニルである）を、当業者に公知のＳｉｍｍｏｎｓ－Ｓｍｉｔｈシクロプロパン化反応条件下で反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{1～6}$アルキルで置換された$C_{3～6}$シクロアルキルである）を得る。例えば、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{2～6}$アルケニルである）を、ジヨードメタン及びジエチル亜鉛と、トルエンなどの好適な溶媒中、０℃～室温の範囲の温度で、２４～２６時間かけて反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が$CH_3$で置換されたシクロプロピルである）を得る。

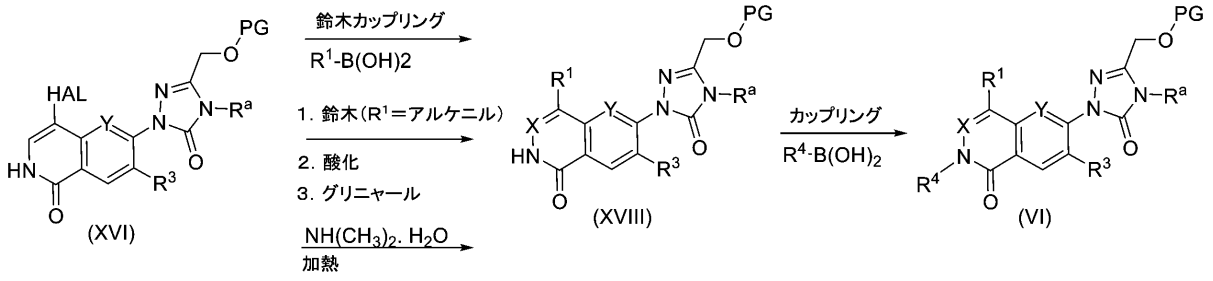
【０３９１】
スキーム９
【０３９２】
【化６７】




スキーム９に従って、式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬはＢｒであり、$R^3$はＨであり、$R^5$は$CH_3$である）を、パラジウム触媒カルボニル化反応において、式$R^1$－ＣＨＯ（式中、$R^1$は$C_{1\sim6}$アルキルである）の市販の又は合成により入手可能なアルデヒドとカップリングさせて、式（ＸＩＸ）の対応するケトン化合物を得る（同様の変換がＳｕｃｈａｎｄら、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０１６，８１，６４０９－６４２３に報告されている）。例えば、メチル４－ブロモ－２－ヨード安息香酸とイソブチルアルデヒドを、$Pd(OAc)_2$などのパラジウム触媒、$Ag_2O$、及びｔｅｒｔ－ブチルヒドロペルオキシド（ＴＢＨＰ）の水溶液などの酸化剤の存在下、約１２０℃の温度で、１０～１４時間かけて反応させて、メチル４－ブロモ－２－イソブチリルベンゾエートを得た。式（ＸＩＸ）のケトン化合物をヒドラジン$R^4$－ＮＨＮ$H_2$（式中、$R^4$は適切に置換されたアリール、例えば、２－クロロ－６－フルオロフェニルヒドラジンである）と反応させ、式（Ｖ）（式中、ＸはＮである）の化合物を得る。式（Ｖ）の化合物と、前述の適切に保護されたトリアゾロン（ＩＩ）とのＵｌｌｍａｎｎ型芳香族アミノ化反応により、式（ＶＩ）（式中、ＹはＣＨであり、$R^1$は$C_{1\sim6}$アルキルから選択される）の化合物を得る。

【０３９３】
式（ＶＩ）の化合物（式中、ＹがＣＨであり、$R^1$がフェニルであり、ＸがＮである）は、４－ブロモ－２－ヨード安息香酸メチルを、式$R^1$－ＣＨＯ（式中、$R^1$がフェニルである）の市販の又は合成により入手可能なアルデヒドとカップリングさせることによって、先に記載した方法を用いて、同様の方法で調製することができる。

【０３９４】
スキーム１０
【０３９５】
【化６８】




スキーム１０に従って、式$R^1$－Ｂ（ＯＨ）$_2$の化合物を、当業者に周知の鈴木カップリング条件下で、式（ＸＶＩ）の化合物と反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨである）を得る。例えば、式（ＸＶＩ）の化合物（式中、ＹがＣＨであり、ＨＡＬがヨウ化物である）を、市販の又は合成により入手可能なボロン酸（又はボロン酸エステル）、例えば、$R^1$－Ｂ（ＯＨ）$_2$（式中、$R^1$は、式（Ｚ）を参照して本明細書で定義されている任意選択的に置換されている$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル又はアリールである）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリドなどのパラジウム触媒、リン酸カリウム、$Cs_2CO_3$などの適切な塩基と、ジオキサ

ン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させて、式化合物（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸがＣＨである）を得る。上記のカップリング反応中、反応条件中のヨウ化物の損失により、式化合物（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、$R^1$はＨである）が得られたことがわかった。式化合物（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨ又はＮである）は、式$R^4-B(OH)_2$の化合物と、当業者に公知の銅（ＩＩ）媒介Ｃｈａｎ－Ｌａｍカップリング条件下で、又は前述のように反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨ又はＮであり、$R^1$は任意選択的に置換されている$C_{2\sim6}$アルケニルであり、$R^3$はＨ又はＦであり、$R^4$は式（Ｚ）を参照して本明細書に記載されるような適切に置換されたフェニルである）を得る。

【０３９６】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が$N(CH_3)_2$である）は、式（ＸＶＩ）の化合物（式中、ＨＡＬがＢｒであり、ＰＧがＢｎである）から調製される。式（ＸＶＩ）の化合物とアミンｂｓ、例えば、$NH(CH_3)_2$とを水中で、約１１０℃の温度で、９６時間かけて反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が$N(CH_3)_2$であり、$R^a$が$C_{1\sim6}$アルキルである）を得る。式（Ｚ）の化合物（式中、$R^1$が$N(CH_3)_2$である）は、上記の方法に従って調製される。

【０３９７】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$がＯＨで置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）は、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{2\sim6}$アルケニルであり、ＰＧがＢｎである）から２工程で調製される。第１の工程では、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$が

【０３９８】

【化６９】



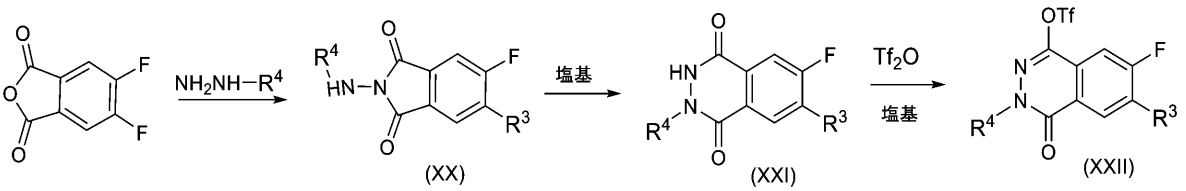
である）を、例えば、$NaIO_4$、及び$K_2OsO_4\cdot2H_2O$又は$OsO_4$などの酸化条件下、ＴＨＦ／$H_2O$などの好適な溶媒中、０℃～室温の範囲の温度で、４８～７２時間かけて反応させて、ケトン中間体化合物を得る。第２の工程では、ケトン中間体化合物を、臭化メチルマグネシウムなどのグリニャール試薬と、ジエチルエーテルなどの適切な溶媒中、０℃～室温の範囲の温度で、３～３０時間かけて反応させて、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$がＯＨで置換された$C_{1\sim6}$アルキルである）を得る。

【０３９９】

スキーム１１

【０４００】

【化７０】




スキーム１１に従って、４，５－ジフルオロフタル酸無水物を、式$R^4-NHNH_2$のヒドラジン化合物（式中、$R^4$は、適切に置換されたフェニル又はヘテロアリール、例えば、（２－クロロ－６－フルオロフェニル）ヒドラジン塩酸塩である）と、酢酸中、約１２５℃の温度で、約１．５時間かけて反応させて、式（ＸＸ）（式中、$R^3$はＦである）の化合物を得る。式（ＸＸ）の化合物を、ナトリウムエトキシド又はナトリウムメトキシドなどの塩基性条件下、エタノール、メタノールなどの好適な溶媒中、室温で、約１．５時間の期間にわたって再構成することにより、式（ＸＸＩ）の環拡張化合物を得る。トリフルオロメタンスルホニル（トリフレート）などのスルホネート系脱離基を有する式（Ｘ

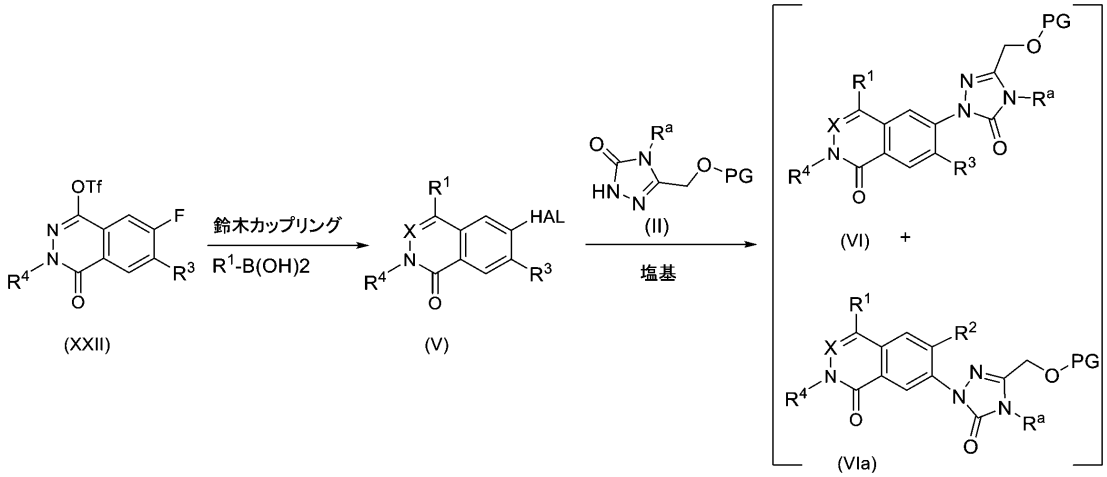
ＸＩ）の化合物の誘導は、ＤＣＭなどの適切な溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（$Tf_2O$）などのトリフレート剤、トリエチルアミン（ＴＥＡ）などの塩基、ピリジンなどと反応させて、式（ＸＸＩＩ）の化合物を得ることによって達成される。Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（$TF_2NPh$）などのより穏やかなトリフレート化剤と、ＴＥＡ、ＤＩＥＡなどの塩基を、ＤＣＭなどの好適な溶媒中で、使用することができる。

【０４０１】

スキーム１２

【０４０２】

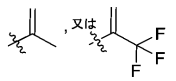
【化７１】




スキーム１２に従って、式$R^1-B(OH)_2$の化合物を、前述の鈴木カップリングの条件下、式（ＸＸＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｖ）の化合物（式中、ＸはＮである）を得る。例えば、式（ＸＸＩＩ）の化合物を、市販の又は合成により入手可能なボロン酸（又はボロン酸エステル）、例えば、$R^1-B(OH)_2$（式中、$R^1$は式（Ｚ）を参照して本明細書で定義される$C_{2\sim6}$アルケニル又は$C_{2\sim6}$ハロアルケニルである）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、又は１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体などのパラジウム触媒、及びリン酸カリウム、$Cs_2CO_3$ $K_2CO_3$などの適切な塩基と、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させて、式化合物（Ｖ）の化合物を得る。式（Ｖ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{2\sim6}$アルキル又は$C_{2\sim6}$ハロアルキルである）は、式（Ｖ）の化合物（式中、$R^1$が$C_{2\sim6}$アルケニル又は$C_{2\sim6}$ハロアルケニルである）の選択的水素化によって容易に調製される。例えば、式（Ｖ）の化合物（式中、$R^1$が

【０４０３】

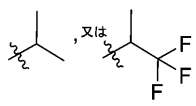
【化７２】




である）を、Ｐｄ／Ｃなどの触媒を使用する水素化条件下、ＥｔＯＡｃなどの適切な溶媒中で、水素ガス（２０～４５ｐｓｉ）雰囲気下、室温で、４～２４時間かけて反応させて、式（Ｖ）の化合物（式中、$R^1$が

【０４０４】

【化７３】



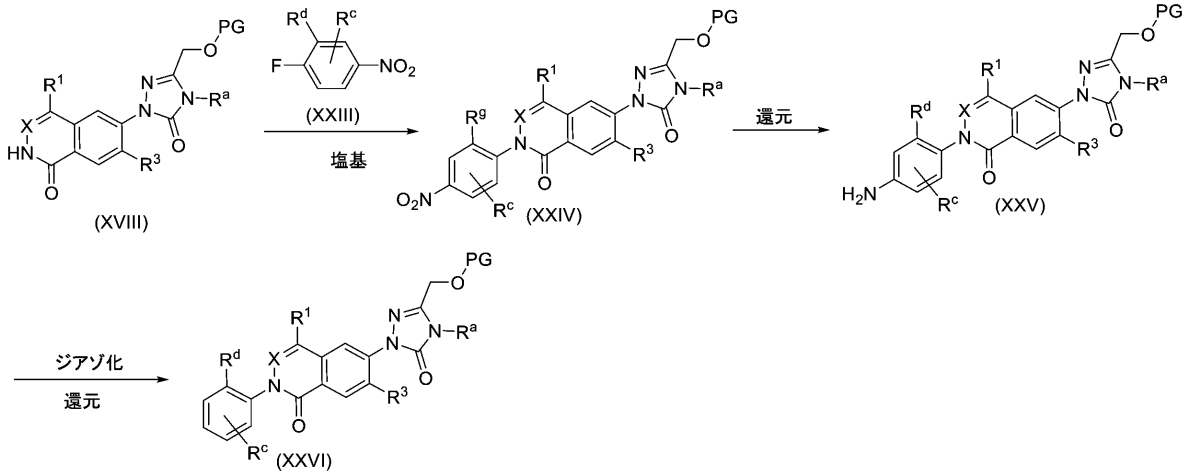
である）を得る。前述の条件を用いた、式（Ｖ）の化合物と、式（ＩＩ）の適切に保護されたトリアゾロンとの反応により、式（ＶＩ）及び（ＶＩａ）の化合物の混合物が得られ、これは、保護基の脱保護の前又は後に分離することができる。

【０４０５】

スキーム１３

【０４０６】

【化７４】




スキーム１３に従って、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物のＮ－アリール化は、適切に置換された市販の又は合成により入手可能な式（ＸＸＩＩＩ）のフルオロ化合物（式中、式中、$R^c$及び$R^d$は、式（Ｚ）に関して本明細書において定義されている通りである）の反応によって達成される。式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$がＨ、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$ハロアルケニル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim6}$アルキルで置換された$C_{3\sim6}$シクロアルキルであり、ＸがＣＨ又はＮである）を、求核置換反応条件下、市販の又は合成により入手可能な式（ＸＸＩＩＩ）のフルオロ化合物と、$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$などの塩基の存在下、ＤＭＦ、ＤＭＳＯなどの非プロトン性溶媒中、６５～１００℃の範囲の温度で反応させて、式（ＸＸＩＶ）の化合物を得る。

【０４０７】

式（ＸＸＩＶ）の化合物の還元は、亜鉛又は鉄及び$NH_4Cl$を用いて、メタノールと水との混合溶媒中で達成されて、式（ＸＸＶ）のアミノ化合物を得る。

【０４０８】

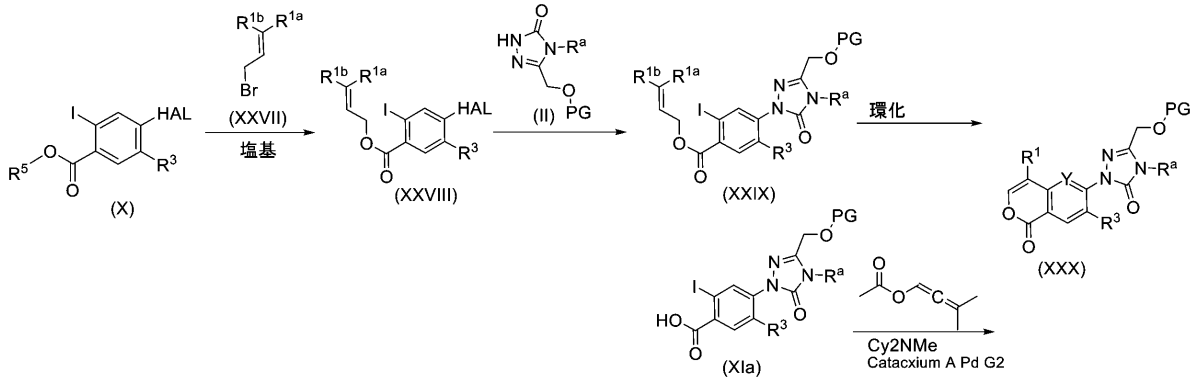
式（ＸＸＶ）の化合物を、$NaNO_2$を用いて、酸性水溶液又は他の亜硝酸塩試薬中で、ＥｔＯＨなどの有機溶媒中で、０℃の温度でジアゾ化し、その後、０～８５℃の範囲の温度で亜鉛を用いてジアゾ基を還元するか、又は$H_3PO_2$で処理することによって、式（ＸＸＶＩ）の化合物（式中、$R^c$及び$R^d$は、式（Ｚ）に関して本明細書に記載されるように定義される通りである）を得る。

【０４０９】

スキーム１４

【０４１０】

【化７５】




スキーム１４に従って、式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬがＦであり、Ｒ$^{5}$がＨであり、Ｒ$^{3}$がＦである）を、市販の又は合成により入手可能な式（ＸＸＶＩＩ）の化合物（式中、Ｒ$^{1a}$及びＲ$^{1b}$がそれぞれ独立してＨ又はＣ$_{1}$～$_{4}$アルキルである）、例えば、１－ブロモ－３－メチル－２－ブテンと、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$などの塩基の存在下、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で反応させて、式（ＸＸＶＩＩＩ）のエステル化合物（式中、Ｒ$^{3}$がＦであり、ＨＡＬがＦである）を得る。式（ＸＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、Ｒ$^{1a}$及びＲ$^{1b}$は、Ｃ$_{1}$～$_{4}$ハロアルキル又はＣ$_{3}$～$_{6}$シクロアルキルからそれぞれ独立して選択される）は、同様の方法で作製することができる。式（ＸＸＶＩＩＩ）のエステルを、適切に保護された式（ＩＩ）のトリアゾロン化合物と、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＮａＨＣＯ$_{3}$、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で、Ｕｌｌｍａｎｎ型芳香族アミノ化反応させて、式（ＸＸＩＸ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり、Ｒ$^{a}$はＣ$_{1}$～$_{6}$アルキルである。式（ＸＸＩＸ）の化合物（式中、Ｒ$^{3}$がＨ又はＦである）は、トルエンなどの適切な溶媒中、クロロ［（トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（Ｐ（ｔＢｕ$_{3}$）ＰｄＧ$_{2}$）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミンなどの触媒を使用するといった、ヘック反応条件下で、約１５～８０℃の温度にて、約１８～３６時間かけて、分子内環化を行って、式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、ＹがＣＨであり、Ｒ$^{1}$がイソプロピルであり、Ｒ$^{3}$がＨ又はＦであり、Ｒ$^{a}$及びＰＧが上記に定義される通りである）を得る。

【０４１１】

式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、Ｒ$^{1}$が

【０４１２】

【化７６】



である）は、式（ＸＩａ）の化合物及びメチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテートから調製される。メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテートは、市販されており、又は２－メチル－３－ブチン－２－オールから２工程で調製される。無水酢酸を、２－メチル－３－ブチン－２－オールと、Ｍｇ（ＣｌＯ$_{4}$）$_{2}$などの触媒の存在下、ＤＣＭなどの好適な溶媒中、反応させて、２－メチルブタ－３－イン－２－イルアセテートを得る。２－メチルブタ－３－イン－２－イルアセテートを触媒量のＡｇＢＦ$_{4}$、ＡｇＣｌＯ$_{4}$、ＰｔＣｌ$_{2}$などのルイス酸と反応させて、３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテートを得る。３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテートは、前述のようなヘック反応条件下で分子間環化を用い、式（ＸＩａ）の化合物（式中、Ｒ$^{5}$はＨである）とカップリングさせる。例えば、Ｃａｔａｃｘｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ２、及びＣｙ$_{2}$ＮＭｅパラジウム（ＩＩ）などの触媒、テトラブチルアンモニウムブロミドのような

相転移試薬、及び酢酸カリウムのような塩基を用い、ＤＭＦなどの好適な溶媒中、７０～９０℃の温度で、１０～１６時間かけて反応させて、式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、ＹはＣＨであり、Ｒ$^{1}$は

【０４１３】

【化７７】



である）を得る。

【０４１４】

式（ＸＸＸ）の化合物（式中、ＹはＣＨであり、Ｒ$^{1}$は

【０４１５】

【化７８】



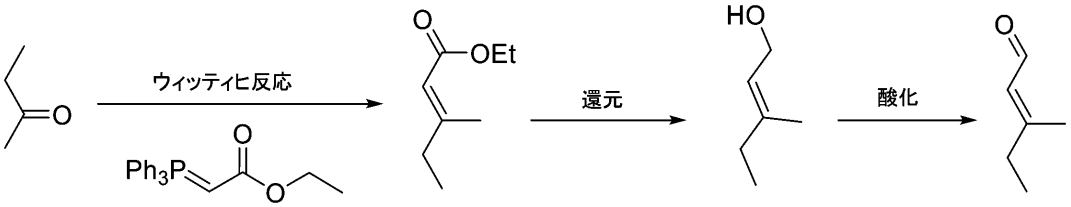
である）は、ウィルキンソン触媒［ＲｈＣｌ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{3}$］などの触媒を用いる水素化条件下、ＴＨＦなどの適切な溶媒中、室温で、選択的に還元して、式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、Ｒ$^{1}$がイソプロピルである）を得る。

【０４１６】

スキーム１５

【０４１７】

【化７９】



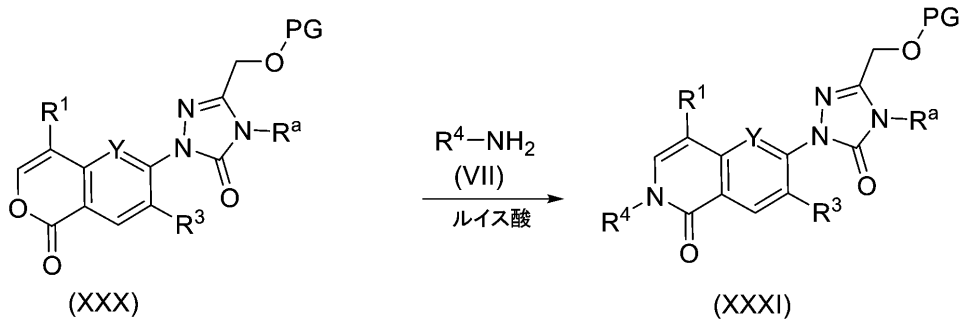

スキーム１５に従って、当業者に周知のウィッティヒ反応条件を用いて、２－ブタノンをエチル３－メチルペンター２－エノエートに変換する。例えば、２－ブタノンを、（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホランなどのトリフェニルホスホニウムイリドと、安息香酸、ＬｉＣｌ及びドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）などの添加剤を用いて又は用いずに、トルエンなどの適切な溶媒中、室温から溶媒の還流温度までの範囲の温度で１２～２４時間かけて反応させる。エチル３－メチルペント－２－エノエートは、トルエンなどの適切な溶媒中、－７８℃～室温の範囲の温度で、ＤＩＢＡＬ－Ｈなどの適切な還元剤を用いて、３－メチルペント－２－エン－１－オールに還元される。３－メチルペンタ－２－エン－１－オールは、当業者に周知の酸化条件、例えば、ＥｔＯＡｃ、ＤＭＳＯ、ＤＣＭなどの溶媒中、約－７８℃～室温（約２３℃）の範囲の温度で、ＤＭＰ（デス・マーチン・ペルヨージナン）、ＳＯ$_{3}$－ピリジン、スワーン条件［（ＣＯＣｌ）$_{2}$、ＤＭＳＯ、Ｅｔ$_{3}$Ｎ］、ＰＣＣなどを使用して、３－メチルペンター２－エナールに酸化させる。好ましい方法では、３－メチルペンター２－エン－１－オールを、デス・マーチン・ペルヨージナンと共に、ＤＣＭ中で、２５℃で１～４時間酸化させ、３－メチルペンター２－エナールにする。

【０４１８】

スキーム１６

【０４１９】

【化８０】




(XXX) (XXXI)

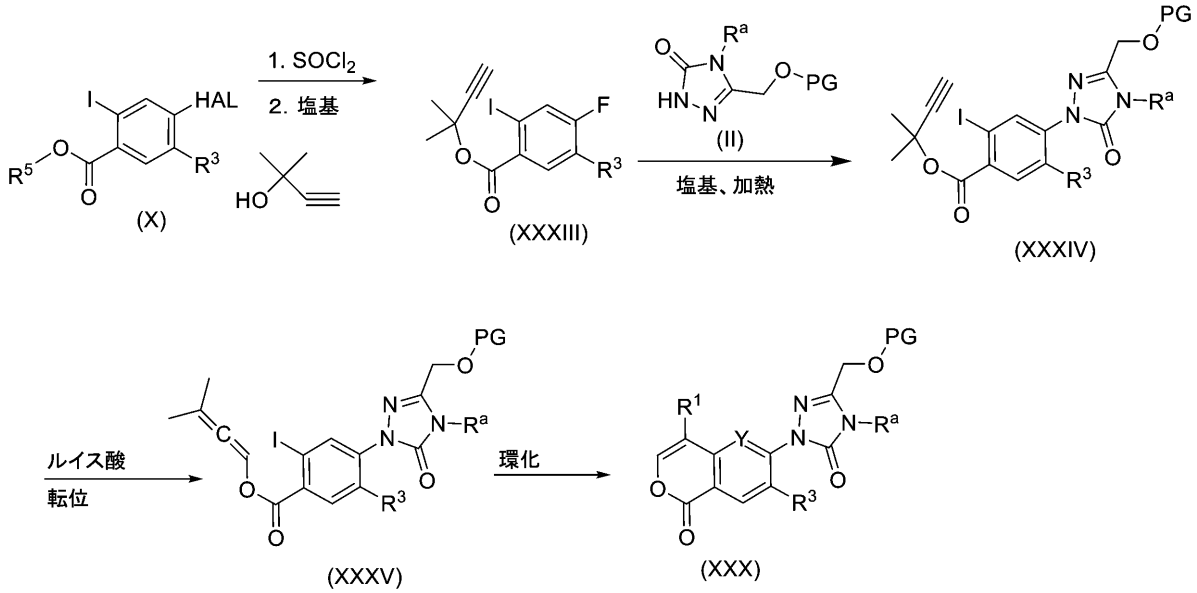
スキーム１６に従って、式（ＸＸＸ）の化合物（式中、ＹがＣＨである）のイソクマリンを、市販の又は合成により入手可能な式$R^4-NH_2$のアミン化合物（式中、$R^4$は、式（Ｚ）に関して本明細書で定義した通りである）、及び$AlMe_3$、$AlCl_3$などのルイス酸と、ＤＣＭ、トルエンなどの適切な非プロトン性溶媒中、反応させて、式（ＸＸＸＩ）の化合物（式中、ＹがＣＨであり、$R^1$、$R^3$、$R^4$及び$R^a$が式（Ｚ）を参照して本明細書に記載されるように定義される）を得る。

【０４２０】

スキーム１７

【０４２１】

【化８１】




式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物は、スキーム１７により調製することができる。４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸クロリドは、塩化オキサリル又は塩化チオニルなどの当業者に周知の条件を用いて、触媒量のＤＭＦの存在下で、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、アセトニトリル（ＡＣＮ）、トルエンなどの非プロトン性非極性溶媒などの好適な溶媒中で、０℃～室温の範囲の温度で、式（Ｘ）の化合物（式中、ＨＡＬはＦであり、$R^5$はＨであり、$R^3$はＦである）の化合物から調製され、４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸クロリドを形成する。４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸クロリドを、トリエチルアミン及びＤＭＡＰなどの塩基の存在下、市販の又は合成により入手可能な２－メチルブト－３－イン－２－オールと、ＤＣＭなどの好適な溶媒中、反応させて、式（ＸＸＸＩＩＩ）のエステル化合物を得ることができる。前述した方法を使用して、式（ＸＸＸＩＩＩ）の化合物を式（ＩＩ）の化合物と反応させることにより、式（ＸＸＸＩＶ）の化合物を得ることができる。式（ＸＸＸＩＶ）の化合物

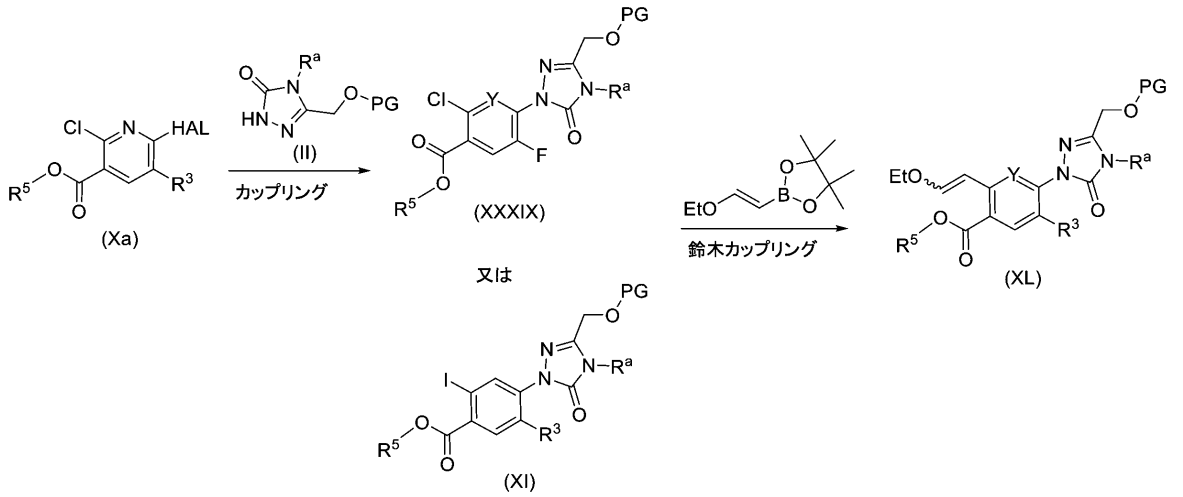
を触媒量のルイス酸、例えば、$AgClO_4$、$PtCl_2$などで処理して、式（ＸＸＸＶ）の転位された化合物を得ることができる。式（ＸＸＸＶ）の化合物（式中、$R^3$はＨ又はＦである）は、酢酸パラジウム（ＩＩ）などの触媒、テトラブチルアンモニウムブロミドのような相転移試薬、及び酢酸カリウムのような塩基を使用するなど、ＤＭＦなどの好適な溶媒中、ヘック反応条件下で、７０～９０℃の温度で、１～３時間かけて、分子内環化させ得、式（ＸＸＸ）のイソクマリン化合物（式中、ＹはＣＨである）を得る。

【０４２２】

スキーム１８

【０４２３】

【化８２】



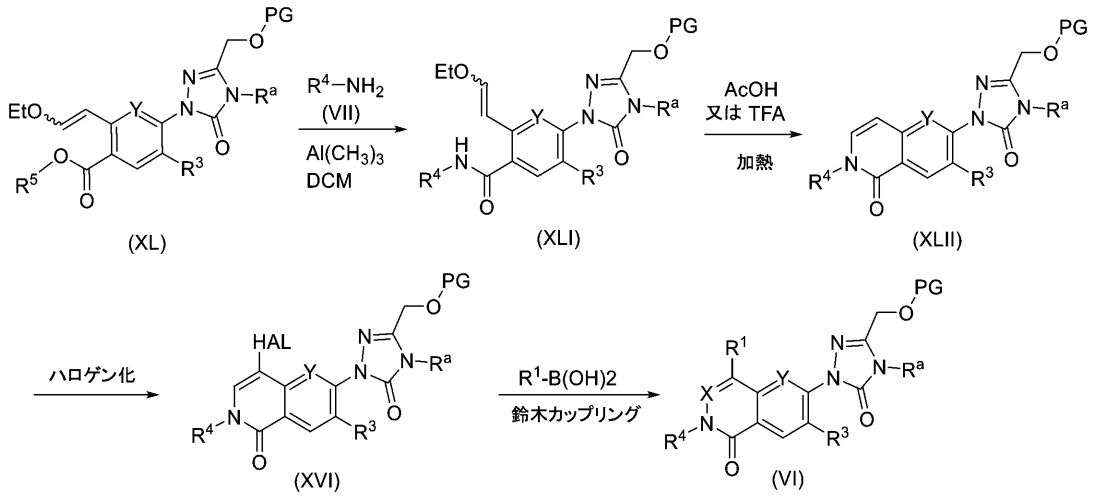

スキーム１８に従って、式（Ｘａ）の化合物（式中、ＨＡＬがＣｌであり、$R^5$がＣＨ（$CH_3$）$_2$であり、$R^3$がＦである）は、市販されているか、又はＣｈｅｎら、米国特許出願公開第２０１６－０１７６８６９号に記載の方法に従って合成により入手可能である。式（Ｘａ）の化合物を、市販の又は合成により入手可能な式（ＩＩ）の求核性化合物（式中、ＰＧはベンジルであり、$R^c$は$C_{1～6}$アルキルである）と、$K_2CO_3$、$Cs_2CO_3$、$NaHCO_3$、トリエチルアミンなどの好適な塩基の存在下、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの好適な溶媒中で反応させて、式（ＸＸＸＩＸ）（式中、ＹはＮである）の化合物を得る。式（ＸＸＸＩＸ）又は式（ＸＩ）の化合物（式中、$R^3$はＦであり、$R^5$は$C_{1～4}$アルキルである）を、市販の１－エトキシエテン－２－ボロン酸ピナコールエステル、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドなどのパラジウム触媒、及び$Cs_2CO_3$などの適切な塩基と、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中、従来の加熱法又はマイクロ波加熱法を用いて反応させて、式（ＸＬ）の化合物（式中、Ｙは、Ｎ又はＣＨである）を得る。

【０４２４】

スキーム１９

【０４２５】

【化８３】



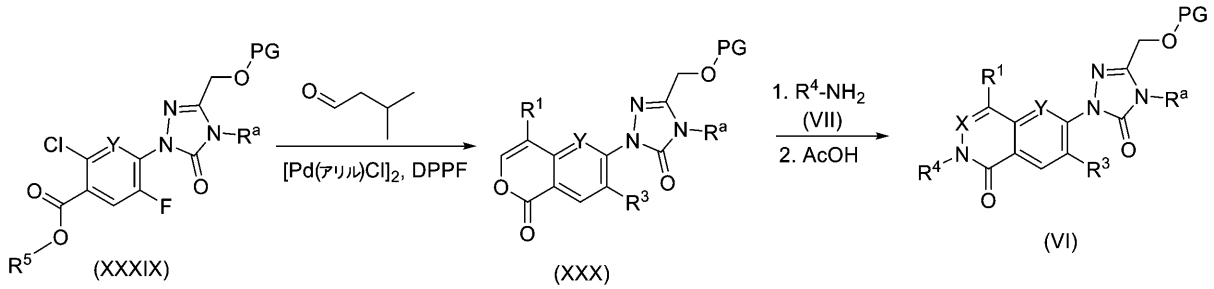

スキーム１９によれば、式Ｒ$^{4}$－ＮＨ$_{2}$の化合物（式中、Ｒ$^{4}$は式（Ｚ）を参照して本明細書で定義される通りである）を、トリメチルアルミニウムと、ジクロロメタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させ、得られた溶液を、式（ＸＬ）の化合物（式中、ＹはＣＨ又はＮである）と合わせて、式（ＸＬＩ）の化合物を得る。式（ＸＬＩ）の化合物（式中、ＹはＣＨ又はＮである）を、５０℃～９０℃の加熱条件下で酢酸又はトリフルオロ酢酸で処理して、式（ＸＬＩＩ）の化合物を得る。式（ＸＬＩＩ）の化合物を、Ｎ－ブロモスクシンイミドを使用して、無水ジメチルホルムアミド中、室温でハロゲン化して、式（ＸＶＩ）の化合物（式中、ＨＡＬがＢｒである）を得る。式Ｒ$^{1}$－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$の化合物を、当業者に公知の鈴木カップリング条件下で、又は前述したように、式（ＸＶＩ）の化合物と反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ$^{1}$は、任意選択的に置換されているＣ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$ハロアルケニル、又は式（Ｚ）に関して本明細書で定義されるアリールである）を得る。式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ$^{1}$が任意選択的に置換されているＣ$_{2～6}$アルケニル又はＣ$_{2～6}$ハロアルケニルである）を、水素化条件下、ウィルキンソン触媒（（ＰＰｈ$_{3}$）$_{3}$ＲｈＣｌ）を用いて反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｒ$^{1}$がＣ$_{2～6}$アルキル又はＣ$_{2～6}$ハロアルキルである）を得る。

【０４２６】

スキーム２０

【０４２７】

【化８４】




スキーム２０に従って、３－メチルブタナールを、アリルパラジウム（ＩＩ）クロリド二量体などのパラジウム触媒を用いて、式（ＸＸＸＩＸ）の化合物（式中、ＹがＮであり、Ｒ$^{5}$がＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）などの配位子、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$などの適切な塩基と、モレキュラーシーブ（４Ａ）などの水捕捉剤の存在下、ジオキサンなどの適切な溶媒中で反応させて、式化合物（ＸＸＸ）の化合物（式中、Ｒ$^{1}$がイソプロピルである）を得る。式Ｒ$^{4}$－ＮＨ$_{2}$の

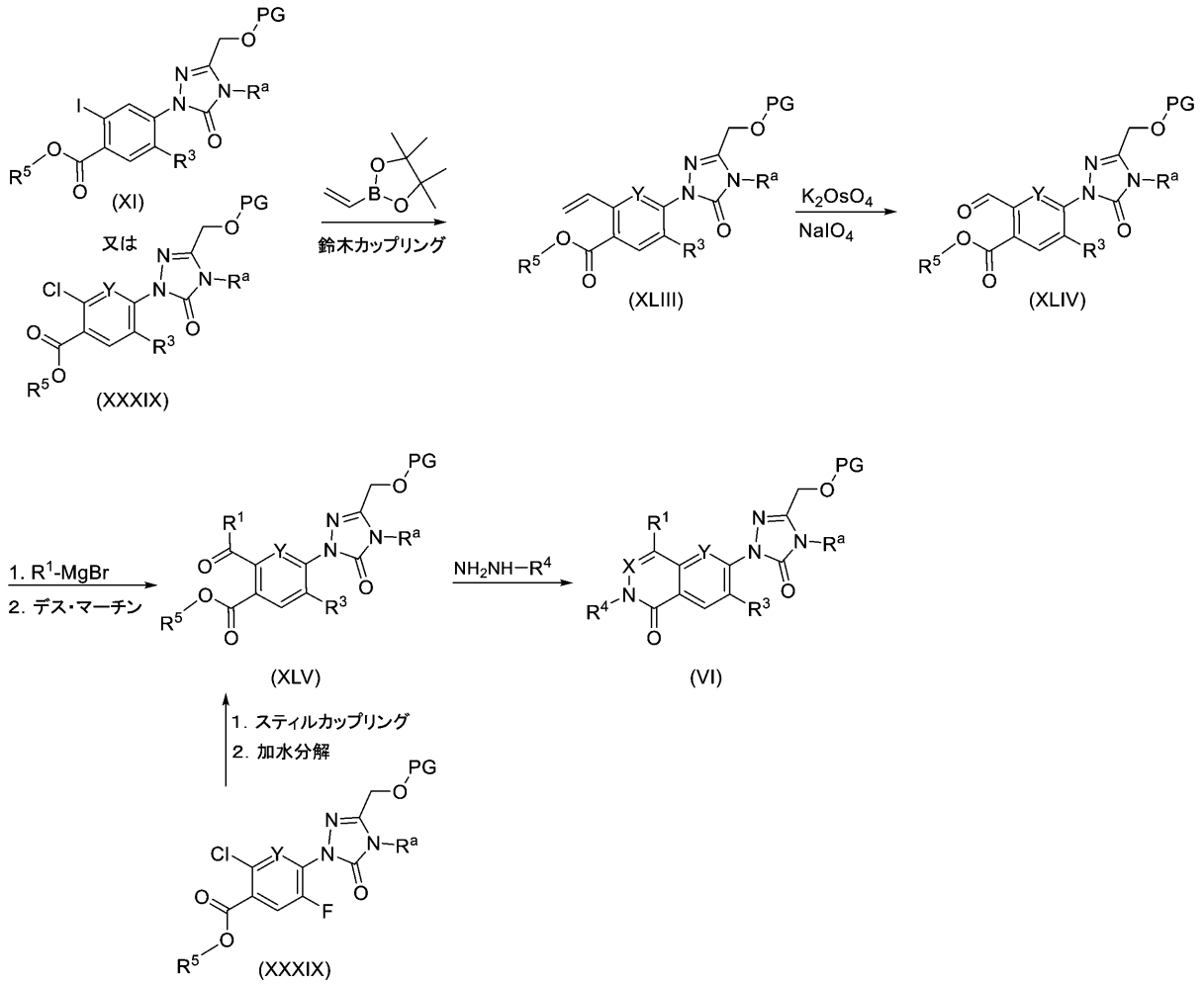
化合物（式中、$R^4$は、式（Ｚ）に関して本明細書において定義されている通りである）を、トリメチルアルミニウムと、ジクロロメタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させ、得られた溶液を、式（ＸＸＸ）の化合物と合わせて、続いて、８０～１００℃の加熱温度で、５～２４時間の範囲の時間をかけて酢酸で処理することにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＮであり、$R^1$はイソプロピルであり、$R^3$はＦである）を得る。

【０４２８】

スキーム２１

【０４２９】

【化８５】




スキーム２１に従って、式（ＸＸＸＩＸ）又は式（ＸＩ）の化合物（式中、$R^3$がＦであり、$R^5$が$C_{1\sim4}$アルキルである）を、市販のビニルボロン酸ピナコールエステル、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、又は１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体などのパラジウム触媒、及び$Cs_2CO_3$などの適切な塩基と、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させて、式化合物（（ＸＬＩＩＩ）（式中、Ｙは、Ｎ又はＣＨである）の化合物を得る。式（ＸＬＩＩＩ）の化合物中のビニル基は、オスミウム酸カリウム（ＶＩ）二水和物／過ヨウ素酸ナトリウム、又はオゾン分解などを用いて、式（ＸＬＩＶ）のアルデヒド基に選択的に変換される。式（ＸＬＩＶ）の化合物を、市販の又は合成により入手可能な、好適に置換されているアルキルグリニャール試薬（ｉ－ＰｒＭｇＣｌなど）と、ＴＨＦなどの非プロトン性溶媒中で反応させ、続いて、デス・マーチン試薬、又はスワーン酸化条件などの酸化試薬による後続の処理を行うことにより、式（ＸＬＶ）のケトン化合物を得る。

【０４３０】

式（ＸＬＶ）の化合物は、式（ＸＸＸＩＸ）の化合物から２工程で調製される。式（ＸＸＸＩＸ）の化合物（式中、Ｒ$^{3}$がＦであり、Ｒ$^{5}$がＣ$_{1～4}$アルキルである）を、市販のトリブチル（１－エトキシビニル）スズ、及びビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドなどのパラジウム触媒と、ジオキサン、水、エタノール、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させる。次に、室温で、ＨＣｌ水溶液で処理するなどの条件を用いた酸性加水分解により、式（ＸＬＶ）の化合物（式中、ＸはＮであり、ＹはＮ又はＣＨであり、Ｒ$^{1}$はメチルである）を得る。

【０４３１】

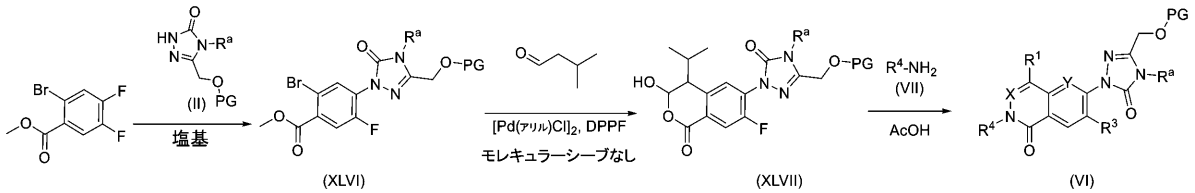
市販又は合成により入手可能なヒドラジンＲ$^{4}$－ＮＨＮＨ$_{2}$（式中、Ｒ$^{4}$は、式（Ｚ）に関して本明細書において定義されている通りである）、例えば、２－クロロ－６－フルオロフェニルヒドラジン、ｏ－トリルヒドラジンを、式（ＸＬＶ）の化合物と、炭酸カリウム等の塩基の存在下、７０～１２０℃などの加熱条件下で、トルエン又はその混合物などの適切な溶媒中で縮合させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸがＮであり、ＹがＣＨ又はＮであり、Ｒ$^{4}$が式（Ｚ）を参照して本明細書で定義される通りである）を得る。

【０４３２】

スキーム２２

【０４３３】

【化８６】



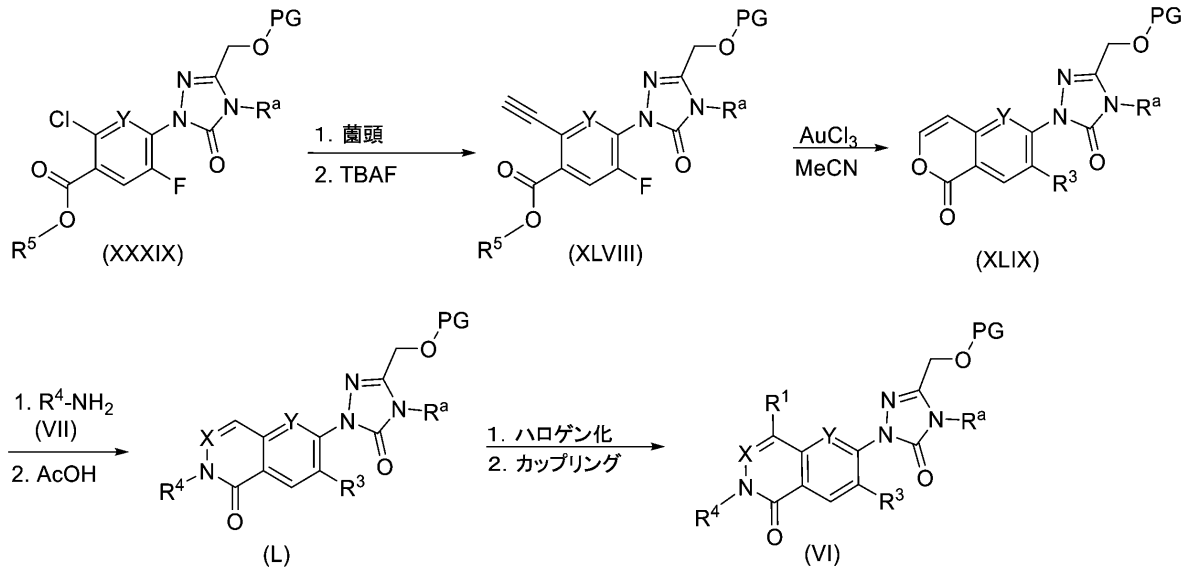

スキーム２２に従って、２－ブロモ－４，５－ジフルオロ安息香酸メチルを、適切に保護された式（ＩＩ）のトリアゾロン化合物と、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$、ＮａＨＣＯ$_{3}$、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ、ＡＣＮなどの適切な溶媒中で反応させて、式（ＸＬＶＩ）の化合物を得る。好ましい方法では、ＰＧはＢｎであり、Ｒ$^{a}$はＣ$_{1～6}$アルキルである（スキーム１４で前述した通り）。３－メチルブタナールを式（ＸＬＶＩ）の化合物を、アリルパラジウム（ＩＩ）クロリド二量体などのパラジウム触媒を用いて、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ｄｐｐｆ）などの配位子、及びＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$などの適切な塩基と、モレキュラーシーブ（４Ａ）などの水捕捉剤の非存在下、ジオキサンなどの適切な溶媒中で反応させて、式化合物（ＸＬＶＩＩ）の化合物を得る。式Ｒ$^{4}$－ＮＨ$_{2}$の化合物（式中、Ｒ$^{4}$は、式（Ｚ）に関して本明細書において定義されている通りである）を、トリメチルアルミニウムと、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させ、得られた溶液を、式（ＸＬＶＩＩ）の化合物と合わせて、続いて、８０～１００℃の加熱温度で、５～２４時間の範囲の時間をかけて酢酸で処理することにより、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸはＣＨであり、ＹはＣＨであり、Ｒ$^{1}$はイソプロピルであり、Ｒ$^{3}$はＦである）を得る。場合によって、ｏ－トルイジンなどの式Ｒ$^{4}$－ＮＨ$_{2}$の化合物を、８０～１００℃の加熱温度で、１０～２４時間の範囲の時間にわたって、酢酸中で式化合物（ＸＬＶＩＩ）の化合物と直接縮合させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、Ｘ、Ｙ、Ｒ$^{1}$、Ｒ$^{3}$は先に定義されている）を得る。

【０４３４】

スキーム２３

【０４３５】

【化８７】



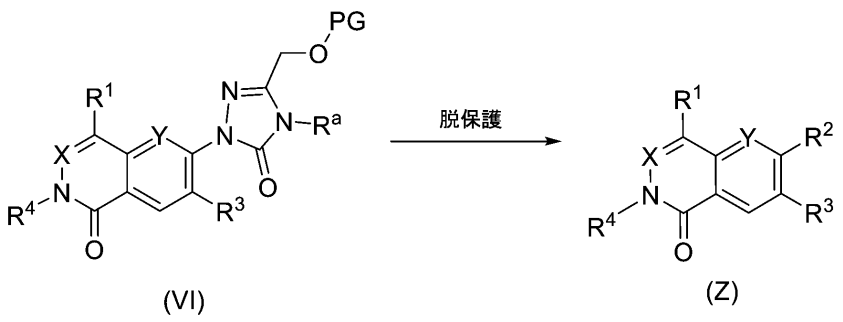

スキーム２３に従って、式（ＸＸＸＩＸ）の化合物（式中、$R^5$が$C_{1\sim4}$アルキルであり、ＹがＮであり、$R^3$がＦである）を、トリメチルシリルアセチレンなどのシリル保護アルキン、パラジウム（ＩＩ）ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロリドなどのパラジウム触媒、ヨウ化銅などの銅触媒を用い、トリエチルアミンなどの適切な塩基を用いて、ＡＣＮ、トルエンなどの適切な溶媒中で、薗頭カップリング反応に供する。ＴＢＡＦを用い、ＴＨＦなどの適切な溶媒中、室温で脱保護反応を行って、式（ＸＬＶＩＩＩ）の化合物を得る。式（ＸＬＩＸ）の化合物は、ＭｅＣＮなどの適切な溶媒混合物中、金触媒、好ましくは$AuCl_3$を使用して得られる。$AuCl_3$触媒環化による同様の変換が、Ｍａｒｃｈａｌ，Ｅ．らによってＴｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ２００７，６３，９９７９－９９９０に記載されている。式$R^4-NH_2$の化合物（式中、$R^4$は、式（Ｚ）に関して本明細書において定義されている通りである）を、トリメチルアルミニウムと、ジクロロメタン、ジクロロエタン、トルエン、又はこれらの混合物などの好適な溶媒中で反応させ、得られた溶液を、式（ＸＬＩＸ）の化合物と合わせて、続いて、８０～１００℃の加熱温度で、５～２４時間の範囲の時間をかけて酢酸で処理することにより、式（Ｌ）の化合物を得る。ＮＢＳを、室温で、好適な溶媒（好ましくはＤＭＦ）中で使用した後、当業者に周知の条件を用いたクロスカップリングを行い、好ましくはパラジウム（ＩＩ）ビス（トリフェニルホスフィン）ジクロリドなどのパラジウム触媒、$Cs_2CO_3$、$Na_2CO_3$などの塩基を用い、１，４－ジオキサン及び水からなる溶媒混合物中で、１００℃の温度で反応させて、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＸがＣＨであり、ＹがＮであり、$R^3$がＦであり、$R^1$、$R^a$及びＰＧが前述のように定義される）を得る。

【０４３６】

スキーム２４

【０４３７】

【化８８】



スキーム２４に従って、式（ＶＩ）の化合物（式中、ＰＧはＢｎである）を、当業者に周知の条件を用いて、好ましくは密封管内で未希釈のＴＦＡ中で、約６０～９０℃の温度で、又は、$BCl_3$を用いて、約－７８℃の温度で、ＤＣＭ中などの適切な溶媒中で脱保護を行い、又は、パラジウム炭素（Ｐｄ／Ｃ）などの触媒の存在下で、水素ガスで処理することにより、式（Ｚ）の化合物を得る。

【０４３８】

同様の方法で、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物（式中、$R^1$はＩであり、ＰＧはＴＢＤＰＳであり、ＸはＮである）のＮ－アリール化及びその場でのＴＢＤＰＳ脱保護を、当業者に周知の条件、又は前述した条件を用いて達成して、式（Ｚ）の化合物を得る。

【０４３９】

式（Ｚ）の化合物（式中、$R^3$がＦである）を芳香族求核置換反応で反応させて、式（Ｚ）の化合物（式中、$R^3$が$OCH_3$である）を得る。例えば、式（Ｚ）の化合物（式中、$R^3$がＦである）を、ＮａＯＨなどの適切な塩基と共に、ＭｅＯＨなどの適切な溶媒中で反応させて、式（Ｚ）の化合物（式中、ＹがＣＨであり、$R^3$が$OCH_3$である）を得る。

【０４４０】

当業者に既知である方法を使用して、式（Ｚ）の化合物を、その対応する塩に変換してもよい。例えば、式（Ｚ）のアミンを、$Et_2O$、$CH_2Cl_2$、ＴＨＦ、ＭｅＯＨ、クロロホルム、又はイソプロパノールなどの溶媒中、トリフルオロ酢酸、ＨＣｌ、又はクエン酸で処理して、対応する塩形態を得る。あるいは、逆相ＨＰＬＣ精製条件の結果としてトリフルオロ酢酸塩又はギ酸塩を得る。式（Ｚ）の化合物の医薬的に許容される塩の結晶形態は、極性溶媒（極性溶媒の混合物及び極性溶媒の水性混合物を含む）又は非極性溶媒（非極性溶媒の混合物を含む）から再結晶化させることによって、結晶形態で得ることができる。

【０４４１】

本発明による化合物が少なくとも１つのキラル中心を有する場合、結果としてそれらは鏡像異性体として存在し得る。化合物が２つ以上のキラル中心を有する場合、それらはジアステレオマーとして追加的に存在し得る。かかる異性体及びその混合物は全て、本発明の範囲内に包含されると理解される。

【０４４２】

上述のスキームに従って調製される化合物は、形態特異的合成によって、又は分割によって、単一の鏡像異性体などの単一の形態として得ることができる。あるいは、上述のスキームに従って調製される化合物は、ラセミ（１：１）混合物又は非ラセミ（１：１ではない）混合物などの様々な形態の混合物として得ることができる。鏡像異性体のラセミ混合物及び非ラセミ混合物が得られる場合、当業者に既知である従来の単離方法、例えば、キラルクロマトグラフィ、再結晶化、ジアステレオマー塩形成、ジアステレオマー付加体への誘導体化、生体内変換、又は酵素による変換などを使用して、単一の鏡像異性体を単離することができる。位置異性体混合物又はジアステレオマー混合物が得られる場合、適宜、従来の方法、例えば、クロマトグラフィ又は結晶化などを使用して単一の異性体を分離してもよい。

【０４４３】

以下に具体例を示して、式（Ｚ）の化合物及び様々な好ましい実施形態を更に説明する。

【実施例】

【０４４４】

以下の実施例に記述する式（Ｚ）の化合物及び対応する分析データを得る際、特に指示しない限り、以下の実験及び分析プロトコルに従った。

【０４４５】

特に記載がない限り、反応混合物は、窒素雰囲気下、室温（ｒｔ）で磁気撹拌した。溶液を「乾燥させる」場合、概して$Na_2SO_4$又は$MgSO_4$などの乾燥剤で乾燥させた

。混合物、溶液、及び抽出物を「濃縮する」場合、典型的には減圧下においてロータリーエバポレータで濃縮した。

【０４４６】

順相シリカゲルクロマトグラフィ（ＦＣＣ）は、プレパックされたカートリッジを使用して、シリカゲル（$SiO_2$）において行った。

【０４４７】

分取逆相高速液体クロマトグラフィ（ＲＰ　ＨＰＬＣ）は、次の方法のいずれかで行った。

方法Ａ．Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）、又はＢｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ　Ｃ１８（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）、及び水（０．２２５％ＦＡを含む）中５～９９％　ＡＣＮの移動相を備える、２５ｍＬ／分の流量で１０分間にわたって、次いで１００％　ＡＣＮで２分間保持する、Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１半分取ＨＰＬＣ。又は

方法Ｂ．Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１半分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）、又はＢｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ　Ｃ１８（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）、及び水（０．１％ＴＦＡ）中５～９９％　ＡＣＮの移動相を１０分間にわたって保持し、次いで１００％　ＡＣＮで２分間、２５ｍＬ／分の流量で保持する。又は

方法Ｃ．Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１半分取ＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）、又はＢｏｓｔｏｎ　Ｇｒｅｅｎ　ＯＤＳ　Ｃ１８（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）、及び水（０．０５％ＨＣｌ）中５～９９％　ＡＣＮの移動相を１０分間にわたって保持し、次いで１００％　ＡＣＮで２分間、２５ｍＬ／分の流量で保持する。又は

方法Ｄ．Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）、ＡＤ（１０μｍ、２５０ｍｍ×３０ｍｍ）、又はＷａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）、水（０．０５％水酸化アンモニウムｖ／ｖを含む）中０～９９％ＡＣＮの移動相を備える、２５ｍＬ／分の流量で１０分間にわたる、次いで、１００％ＡＣＮで２分間保持する、Ｇｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１半分取ＨＰＬＣ。又は

方法Ｅ．Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８（１０μｍ、１５０×２５ｍｍ）又はＷａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８カラム（５μｍ、１５０×３０ｍｍ）を備えるＧｉｌｓｏｎ　ＧＸ－２８１半分取ＨＰＬＣ、２５ｍＬ／分の流量で、１０分間にわたって水中５～９９％　ＡＣＮの移動相（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）、次いで、２分間１００％　ＡＣＮで保持。

【０４４８】

分取超臨界流体高速液体クロマトグラフィ（Preparative supercritical fluid high performance liquid chromatography、ＳＦＣ）は、Ｔｈａｒ　８０　Ｐｒｅｐ－ＳＦＣシステム、又はＷａｔｅｒｓ製のＷａｔｅｒｓ　８０Ｑ　Ｐｒｅｐ－ＳＦＣシステムのいずれかで行った。ＡＢＰＲを１００バールに設定して、ＣＯ２をＳＦ条件に維持し、流量は、５０ｇ／分～７０ｇ／分の範囲の流量で、化合物特性に従って検証することができる。カラム温度は周囲温度であった。

【０４４９】

別途記載のない限り、ポジティブモードのエレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）を用いてＳＨＩＭＡＤＺＵ　ＬＣＭＳ－２０２０　ＭＳＤ又はＡｇｉｌｅｎｔ　１２００＼Ｇ６１１０Ａ　ＭＳＤで質量スペクトル（ＭＳ）を得た。質量の計算値（ｃａｌｃｄ．）は、正確な質量に相当する。

【０４５０】

核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＩＩＩ　４００型スペクトル計で得た。多重度の定義は次の通りである：ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｄｄ＝二重の二重線、ｄｄｄ＝二重の二重線の二重線、ｔｄ＝三重の二重線、ｄ

ｔ＝二重の三重線、ｓｐｔ＝七重線、ｑｕｉｎ＝五重線、ｍ＝多重線、ｂｒ＝幅広線。交換可能なプロトンを含む化合物では、当該プロトンは、ＮＭＲスペクトルの実施に使用される溶媒の選択及び溶液中の化合物の濃度に応じて、ＮＭＲスペクトルで見えていてもよく、又は見えなくてもよいことが理解されるであろう。

【０４５１】

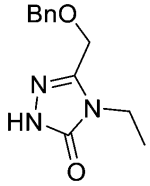
化学名は、ＣｈｅｍＤｒａｗ Ｕｌｔｒａ １２．０、ＣｈｅｍＤｒａｗ Ｕｌｔｒａ １４．０（ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔ Ｃｏｒｐ．，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）又はＡＣＤ／Ｎａｍｅ Ｖｅｒｓｉｏｎ １０．０１（Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ）を使用して作成した。Ｒ＊又はＳ＊と表記される化合物は、絶対配置が決定されなかった鏡像異性的に純粋な化合物である。

【０４５２】

中間体１：３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン。

【０４５３】

【化８９】




【０４５４】

工程Ａ．２－（ベンジルオキシ）アセトヒドラジド。

ＥｔＯＨ（５００ｍＬ）中エチル２－（ベンジルオキシ）アセテート（５５ｇ、２８３．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、$NH_2NH_2 \cdot H_2O$（２８．３ｇ、５６６ｍｍｏｌ、２７．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を７８℃で６時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、標題生成物（５２ｇ、粗製）を無色の油状物として得た。これを更に精製することなく次の工程でそのまま使用した。

【０４５５】

工程Ｂ．３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン。

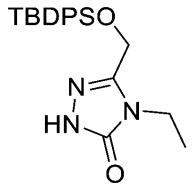
$H_2O$（５００ｍＬ）中２－（ベンジルオキシ）アセトヒドラジド（５２ｇ、２８８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でイソシアナトエタン（２５．１ｇ、３４６ｍｍｏｌ、２７．９ｍＬ）を滴下した。添加が完了した後、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物に$H_2O$（２０ｍＬ）及びＮａＯＨ（５７．７ｇ、１．４４ｍｏｌ）の水溶液（１２０ｍＬ）を添加した。混合物を９５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却してから、０℃で、ＨＣｌ（１２Ｍ）で反応を停止させ、ｐＨを６に調整した。固体を濾過し、減圧下で乾燥させて、白色固体として標題化合物を得た（６１ｇ、収率９１％）。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ－９．２３－９．０９（ｍ，１Ｈ），－７．４１－７．３１（ｍ，５Ｈ），－４．５８－４．５３（ｍ，２Ｈ），－４．４５－４．４２（ｍ，２Ｈ），－３．８２－３．７５（ｍ，２Ｈ），－１．３３－１．２９（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０４５６】

中間体２：５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０４５７】

【化９０】




【０４５８】

工程Ａ．４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

メタノール（２００ｍＬ）中５－［（ベンジルオキシ）メチル］－４－メチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（８ｇ、３４．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液にＰｄ／Ｃ（２ｇ）を添加した。得られた混合物を水素下で維持し、室温で６時間撹拌した。次いで、得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、白色の固体として粗生成物４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オンを得た（４．３ｇ、収率８８％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．５２（ｓ，１Ｈ），５．５５（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），３．６４（ｑ，Ｊ＝６．９７Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝６．９７Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０４５９】

工程Ｂ．５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

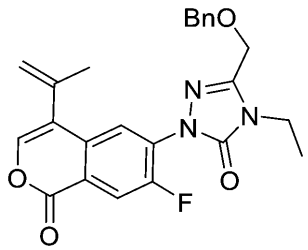
ＤＣＭ（３０ｍＬ）に４－エチル－５－（ヒドロキシメチル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（３ｇ、２１ｍｍｏｌ、１．０当量）を溶解した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシラン（６．５ｍＬ、２５ｍｍｏｌ、１．２当量）及びピリジン（１．８６ｍＬ、２３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。得られた混合物を終夜室温で撹拌した。反応混合物を、水（１００ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物を、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_{2}$、５０－８０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オンを白色の固形物として得た（４．９ｇ、収率６１％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：Ｃ$_{21}$Ｈ$_{27}$Ｎ$_{3}$Ｏ$_{2}$Ｓｉの質量計算値、３８１．２；ｍ／ｚ実測値、３８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．９８（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．７２（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．５４（ｍ，６Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０４６０】

中間体３：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０４６１】

【化９１】



【０４６２】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾアート。
４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸（３ｇ、１１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解させ、次いで、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．６ｇ、２１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＭＡＰ（６４５ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、５０℃で終夜撹拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下にて蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（２．９ｇ、収率：７９％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１　Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１　Ｈ），１．６２（ｓ，９　Ｈ）ｐｐｍ；$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１３１．５５－－１３１．１３（ｍ，１　Ｆ），－１３６．９７－－１３６．６５（ｍ，１　Ｆ）ｐｐｍ．

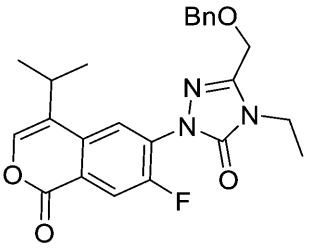
【０４６３】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾアート。
無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート（３．２ｇ、９．４ｍｍｏｌ）、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（中間体１、２．６ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、及び$Cs_2CO_3$（６．１ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）を混合した混合物を、窒素下、７５℃で１時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色の非晶質固体として得た（５ｇ、収率：９６％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$の質量計算値、５５３．１；ｍ／ｚ実測値、５５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．１６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．２９－７．４５（ｍ，５　Ｈ），４．６１（ｓ，２　Ｈ），４．５０（ｓ，２　Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），１．６３（ｓ，９　Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１１９．０９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．０Ｈｚ，１　Ｆ）ｐｐｍ．

【０４６４】
工程Ｃ．４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸。
ＤＣＭ（５０ｍＬ）にｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾアート（５ｇ、９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）をゆっくり添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を室温で３０分間石油エーテルでトリチュレートした。混合物を濾過し、固体を石油エーテルですすいだ。沈殿物を回収し、真空中で乾燥させて、標題化合物を白色固体（４．１ｇ、収率：９１％）として得た。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$の質量計算値、４９７．０；ｍ／ｚ実測値、４９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．１６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２８－７．４３（ｍ，５　Ｈ），４．６０（ｓ，２　Ｈ），４．５７（ｓ，２　Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－１１９．９１（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ．

【０４６５】
工程Ｄ．５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。
ＤＭＦ（７ｍＬ）に、３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテート（中間体１２，２８０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸（１．１ｇ、２．２ｍｍｏｌ）及び$Cy_2NMe$（８６７ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、窒素下でＣａｔａｃｘｉｕｍ Ａ Ｐｄ Ｇ２（７４．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下で、９０℃で終夜撹拌した。次に混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、水層を合わせ、ＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～８０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（２４０ｍｇ、収率：２５％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{24}H_{22}FN_3O_4$の質量計算値、４３５．２；ｍ／ｚ ４３６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$．$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．１５（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１ Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１ Ｈ），７．３０－７．４５（ｍ，５ Ｈ），７．１９（ｓ，１ Ｈ），５．３７－５．３９（ｍ，１ Ｈ），５．１８（ｓ，１ Ｈ），４．６２（ｓ，２ Ｈ），４．５３（ｓ，２ Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２ Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３ Ｈ）ｐｐｍ．

【０４６６】
中間体４：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０４６７】
【化９２】




【０４６８】
方法Ｉ：
工程Ａ．３－メチルブト－２－エン－１－イル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート。
無水ＤＭＦ（２０ｍＬ）に、４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸（１．４ｇ、４．９ｍｍｏｌ）及び$Cs_2CO_3$（４．８ｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、１－ブロモ－３－メチル－２－ブテン（１．５ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を水で希釈し、この混合物をＤＣＭ及びＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（$SiO_2$、勾配溶出：ヘプタン中１０～２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を無色の油状物として得た（１．６ｇ、収率：９２％）。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ７．８０（ｄｄ，Ｊ＝７．５８，９．５４Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝７．８３，１０．７６Ｈｚ，１Ｈ），５．４２－５．５２（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｓ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０４６９】
工程Ｂ．３－メチルブト－２－エン－１－イル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾエート。
無水ＤＭＦ（２５ｍＬ）に、３－メチルブタ－２－エン－１－イル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート（１．６ｇ、４．５ｍｍｏｌ）、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（中間体１、２．１ｇ、９．１ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、$Cs_2CO_3$（２．９ｇ、９．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下で８５℃で１時間加熱した後、室温に冷却した。混合物を水で希釈し、個の混合物をＤＣＭ及びＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物を$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（$SiO_2$、勾配溶出：ヘプタン中２０～５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（２．４ｇ、収率：９３％）。ＬＣＭＳ（ＥＳ－ＡＰＩ）：$C_{24}H_{25}FIN_3O_4$の質量計算値、５６５．１；ｍ／ｚ実測値、５６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．２１（ｄ，Ｊ＝６．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１１．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４４（ｍ，５Ｈ），５．４１－５．５３（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｄ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，２Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝０．９８Ｈｚ，３Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２２Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．
【０４７０】
工程Ｃ．５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－４－イソプロピル－１－オキソ－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。
トルエン（２００ｍＬ）に、３－メチルブタ－２－エン－１－イル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾアート（４ｇ、６．８６ｍｍｏｌ、１当量）を混合した混合物に、（$tBu_3P$）$PdG_2$（３５１ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、０．１当量）、Ｎ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（１．６０ｍＬ、７．５４ｍｍｏｌ、１．１当量）をそれぞれ添加した。反応混合物を窒素で３回脱気し、次いで、窒素雰囲気下、８０℃で１８時間加熱した。ＬＣＭＳ分析により、出発物質の約１８％が残っていることが示された。混合物を１５℃に冷却し、更にＮ－シクロヘキシル－Ｎ－メチル－シクロヘキサンアミン（０．７２ｍＬ、３．４３ｍｍｏｌ、０．５当量）及び$tBu_3PPdG_2$（１７６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。反応混合物を窒素で脱気し、次いで、窒素雰囲気下、８０℃で１６時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いで、$H_2O$（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ（$SiO_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～３／１）で残渣を精製して、標題化合物を黄色油として得た（１．１ｇ、３５％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{24}H_{24}FN_3O_4$の質量計算値、４３７．２；ｍ／ｚ実測値、４３８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．１６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．
【０４７１】
方法ＩＩ：
ＴＨＦ（１００ｍＬ）に、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－

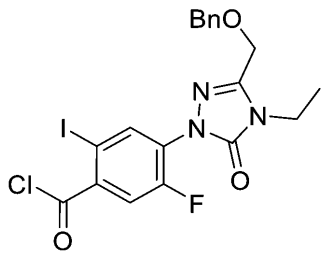
６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体３、５．９ｇ、１３．５ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、室温でウィルキンソン触媒［ＲｈＣｌ（ＰＰｈ$_3$）$_3$］（３．８ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を脱気し、水素ガスでパージした。反応混合物を水素雰囲気（１５Ｐｓｉ）下、室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～２５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（１．５ｇ、収率：７７％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{24}$ＦＮ$_3$Ｏ$_4$の質量計算値、４３７．２；ｍ／ｚ実測値、４３８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．１０（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１　Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１　Ｈ），７．２６－７．４２（ｍ，５　Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，２　Ｈ），３．７７（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），３．０８（ｄｔ，Ｊ＝１３．４，６．８Ｈｚ，１　Ｈ），１．２２－１．２８（ｍ，９　Ｈ）ｐｐｍ；$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－１１８．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｆ）ｐｐｍ．

【０４７２】

中間体５：４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－イソベンゾイルクロリド。

【０４７３】

【化９３】




【０４７４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾアート。

４，５－ジフルオロ－２－ヨード安息香酸（３ｇ、１１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解させ、次いで、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（４．６ｇ、２１ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＭＡＰ（６４５ｍｇ、５．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を窒素下、５０℃で終夜撹拌し、次いで室温まで冷却した。溶媒を減圧下にて蒸発させた。残渣をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～５％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（２．９ｇ、収率：７９％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７７（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１　Ｈ），７．６３（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｓ，９　Ｈ）ｐｐｍ；$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ－１３１．５５－－１３１．１３（ｍ，１　Ｆ），－１３６．９７－－１３６．６５（ｍ，１　Ｆ）ｐｐｍ．

【０４７５】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾアート。

無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル４，５－ジフルオロ－２－ヨードベンゾエート（３．２ｇ、９．４ｍｍｏｌ）、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（中間体１、２．６ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）、及びＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６．１ｇ、１８．７ｍｍｏｌ）を混合した混合物を、窒

素下、７５℃で１時間撹拌し、次いで室温まで冷却した。混合物をＣｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドで濾過し、パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。濾液を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色の非晶質固体として得た（５ｇ、収率：９６％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{23}H_{25}FIN_3O_4$の質量計算値、５５３．１；ｍ／ｚ実測値、５５４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．１６（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１　Ｈ），７．２９－７．４５（ｍ，５　Ｈ），４．６１（ｓ，２　Ｈ），４．５０（ｓ，２　Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），１．６３（ｓ，９　Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　－１１９．０９（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，７．０Ｈｚ，１　Ｆ）ｐｐｍ．

【０４７６】

工程Ｃ．４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸。

ＤＣＭ（５０ｍＬ）にｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾアート（５ｇ、９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）をゆっくり添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を室温で３０分間石油エーテルでトリチュレートした。混合物を濾過し、固体を石油エーテルですすいだ。沈殿物を回収し、真空中で乾燥させて、標題化合物を白色固体（４．１ｇ、収率：９１％）として得た。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{19}H_{17}FIN_3O_4$の質量計算値、４９７．０；ｍ／ｚ実測値、４９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$．$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　８．１６（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１　Ｈ），７．２８－７．４３（ｍ，５Ｈ），４．６０（ｓ，２　Ｈ），４．５７（ｓ，２　Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ；$^{19}$Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ－１１９．９１（ｓ，１　Ｆ）ｐｐｍ．

【０４７７】

工程Ｄ．４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨードベンゾイルクロリド。

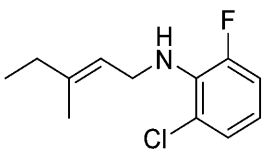
$SOCl_2$（１４ｍＬ）に４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－５－フルオロ－２－ヨード安息香酸（３．５ｇ、７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液を還流で１５分間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。残渣に無水トルエンを添加した後、混合物を蒸発させて粗生成物を黄色のゴムとして得た（３．６ｇ）。これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。

【０４７８】

中間体６：２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（３－メチルペンタ－２－エン－１－イル）アニリン。

【０４７９】

【化９４】




【０４８０】

工程Ａ．エチル３－メチルペント－２－エノエート。

２－ブタノン（５２ｇ、７１７．６ｍｍｏｌ）及び（カルベトキシメチレン）トリフェニルホスホラン（５０ｇ、１４３．５ｍｍｏｌ）のトルエン（６５ｍＬ）中溶液に、安息香酸（３．５ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１６時間加熱還流した。混合物を石油エーテルで希釈し、シリカゲルの短いパッドで濾過した。シリカゲルをヘキサンで洗浄した。濾液を減圧下、０～２℃で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～１０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色液体として得た（２３．３ｇ、粗）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．５８－５．６９（ｍ，１　Ｈ），４．１３（ｑｄ，Ｊ＝７．１，４．９Ｈｚ，２　Ｈ），２．６２（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１　Ｈ），２．０９－２．２０（ｍ，３　Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１　Ｈ），１．２４－１．２８（ｍ，３　Ｈ），１．０１－１．０９（ｍ，３　Ｈ）ｐｐｍ．

【０４８１】

工程Ｂ．３－メチルペンター２－エン－１－オール。

－７８℃のＤＩＢＡＬ－Ｈ（１１８ｍＬ、１１８ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１Ｍ）に、窒素下、エチル３－メチルペンター２－エノエート（２０ｇ、粗）のトルエン溶液（４０ｍＬ）を滴下した。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。混合物を室温に加温し、０℃の飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液にゆっくり注いだ。混合物を２時間撹拌し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）の短いパッドを通して濾過した。パッドをＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（ｖ／ｖ、３／１）で洗浄し、濾液をＤＣＭで抽出した。有機抽出物を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～１００％のＤＣＭ、次いでＤＣＭ中０～３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色液体として得た（７ｇ、２工程の収率：５７％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．３５－５．４６（ｍ，１　Ｈ），４．１１－４．２１（ｍ，２　Ｈ），２．０２－２．１３（ｍ，２　Ｈ），１．６７－１．７６（ｍ，３Ｈ），０．９８－１．０６（ｍ，３　Ｈ）ｐｐｍ．

【０４８２】

工程Ｃ．３－メチルペンター２－エナール。

３－メチルペンター２－エン－１－オール（２ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（１０ｇ、２４．０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をセライト（登録商標）の短いパッドで濾過した。パッドをＤＣＭで洗浄した。合わせた濾液を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下、０～２℃で濃縮した。粗生成物をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：ＤＣＭ）により精製し、標題化合物を無色液体として得た（１．５ｇ、収率：７７％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．９１－１０．０４（ｍ，１　Ｈ），５．７８－５．９０（ｍ，１　Ｈ），２．５８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１　Ｈ），２．１６（ｓ，２　Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１　Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１　Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２　Ｈ）ｐｐｍ．

【０４８３】

工程Ｄ．Ｎ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－メチルペント－２－エン－１－イミン。

窒素下、０℃のＤＣＭ（１８ｍＬ）に、２－クロロ－６－フルオロアニリン（１．２ｇ、８．２ｍｍｏｌ）及び３－メチルペント－２－エナール（０．９７ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、トリエチルアミン（４．６ｍＬ、３３ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＴｉＣｌ$_{4}$（５ｍＬ、５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１Ｍ）を滴下した。得られた混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、室温に加温し、４時間撹拌した。混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液に注いだ。混合物が濁り、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液をＤＣＭ及び水で希釈した。有機層を分離し、水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（勾配溶出

：石油エーテル中０～５％のＤＣＭ）により精製して、標題化合物を淡黄色の油として得た（１．３ｇ、収率：７０％）。

【０４８４】

工程Ｅ．２－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－（３－メチルペント－２－エン－１－イル）アニリン。

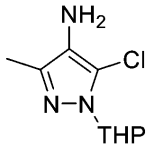
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）にＮ－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－３－メチルペント－２－エン－１－イミン（１．３ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、$NaBH_4$（２１８ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、別のバッチの$NaBH_4$（２１８ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）を添加した。合計で$NaBH_4$（１．１ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮してから、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上のコンビフラッシュカラムクロマトグラフィ（溶離剤：石油エーテル中０～５％のＤＣＭ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（４３０ｍｇ、収率：３３％）。$^1H$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ６．９５－７．０２（ｍ，１ Ｈ），６．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．３，１．３Ｈｚ，１ Ｈ），６．５２－６．６３（ｍ，１ Ｈ），５．１７－５．２８（ｍ，１ Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２ Ｈ），３．７３（ｓ，１ Ｈ），１．９１－２．０７（ｍ，２ Ｈ），１．５８－１．６８（ｍ，３ Ｈ），０．８９－０．９６（ｍ，３ Ｈ）．

【０４８５】

中間体７：５－クロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン。

【０４８６】

【化９５】




【０４８７】

工程Ａ．５－クロロ－３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール。

ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）に３－メチル－４－ニトロピラゾール（２ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＤＨＰ（２ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）及び$TsOH.H_2O$（１５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を室温で終夜撹拌した。$Et_3N$（０．４ｍＬ）を添加し、混合物をブラインで洗浄した。次いで、有機層を分離し、無水$Na_2SO_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＴＨＦ（４５ｍＬ）に溶解し、温度を－７８℃に下げた。ＬｉＨＭＤＳ（１０．６ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１Ｍ）溶液を、窒素下で混合物に添加した。－７８℃で４５分後、ヘキサクロロエタン（８．９ｇ、３７．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を滴下した。反応混合物を室温まで加温し、終夜撹拌した。混合物を飽和$NH_4Cl$水溶液に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～４０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を白色固体として得た（１．８ｇ、収率：５８％）。$^1H$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ５．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，２．７Ｈｚ，１ Ｈ），４．０７－４．１５（ｍ，１ Ｈ），３．７０（ｔｄ，Ｊ＝１１．３，２．８Ｈｚ，１ Ｈ），２．５７（ｓ，３ Ｈ），２．３７－２．４７（ｍ，１ Ｈ），２．１１－２．１９（ｍ，１ Ｈ），１．８６－１．９０（ｍ，１ Ｈ），１．７２－１．７５（ｍ，１ Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１ Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１ Ｈ）ｐｐｍ．

【０４８８】

工程Ｂ．５－クロロ－３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン。

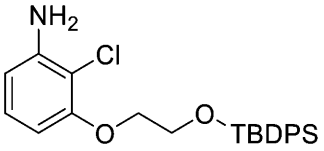
ＭｅＯＨ／ＴＨＦ／$Ｈ_2Ｏ$（ｖ／ｖ／ｖ、１／１／１、３ｍＬ）に５－クロロ－３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１００ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、鉄粉（１１４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）及び$ＮＨ_4Ｃｌ$（１０９ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１．５時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。パッドをＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液を飽和$ＮａＨＣＯ_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色オイルとして得た（７０ｍｇ、収率：７９％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$Ｃ_9Ｈ_{14}ＣｌＮ_3Ｏ$の質量計算値、２１５．１；ｍ／ｚ実測値、２１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４８９】

中間体８：３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エトキシ）－２－クロロアニリン。

【０４９０】

【化９６】




【０４９１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジフェニルシラン。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に、２－クロロ－３－ニトロフェノール（２００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エタン－１－オール（５５４ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）及び$ＰＰｈ_3$（４５３ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、窒素下０℃でＤＥＡＤ（２８１ｍｇ、１６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温に加温し、室温で１２時間撹拌した。飽和$ＮＨ_4Ｃｌ$水溶液を添加し、混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～１０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色オイルとして得た（２４０ｍｇ、収率：４６％）。$^1Ｈ$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）δ ７．７２（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，４ Ｈ），７．３５－７．４９（ｍ，７ Ｈ），７．３０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１ Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．２Ｈｚ，１ Ｈ），４．２０－４．２５（ｍ，２ Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２ Ｈ），１．０６（ｓ，９Ｈ）ｐｐｍ．

【０４９２】

工程Ｂ．３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル）オキシ）エトキシ）－２－クロロアニリン。

ＴＨＦ（３ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＨ２Ｏ（３ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－クロロ－３－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジフェニルシラン（２２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、$ＮＨ_4Ｃｌ$（２５８ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、鉄粉（２６９ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）のパッドを通して濾過した。Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）をＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた濾液をブラインで洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～１１％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化

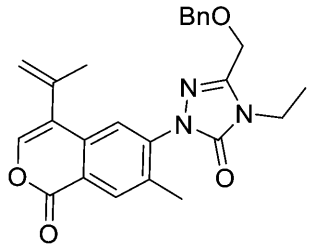
合物を黄色固体として得た（１９２ｍｇ、収率：９２％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{24}H_{28}ClNO_2Si$の質量計算値、４２５．２；ｍ／ｚ実測値、４２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$．$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．６Ｈｚ，４　Ｈ），７．３５－７．４８（ｍ，６　Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．１Ｈｚ，１　Ｈ），６．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．１Ｈｚ，１　Ｈ），４．１３－４．１７（ｍ，２　Ｈ），４．０７－４．１３（ｍ，２　Ｈ），４．０１－４．０６（ｍ，２　Ｈ），１．０６（ｓ，９　Ｈ）ｐｐｍ．

【０４９３】

中間体９：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－メチル－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

【０４９４】

【化９７】




【０４９５】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－４－フルオロ－５－メチルベンゾアート。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）に２－ブロモ－４－フルオロ－５－メチル安息香酸（１ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、（Ｂｏｃ）$_2$Ｏ（１．９ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いてＤＭＡＰ（２６２ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物が橙色になり、窒素下、５０℃で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：石油エーテル中０～３％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色油として得た（９００ｍｇ、収率：７２％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．５７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１　Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１　Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，３　Ｈ），１．５８（ｓ，９　Ｈ）ｐｐｍ．

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチルベンゾアート。

【０４９６】

ＤＭＦ（８ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ－４－フルオロ－５－メチルベンゾアート。（７５０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（８００ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）及び$Cs_2CO_3$（１．７ｇ、５．２ｍｍｏｌ）を混合した混合物を９０℃で１６時間撹拌した。飽和$NH_4Cl$水溶液を加えることによって、反応をクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をコンビフラッシュクロマトグラフィ（$SiO_2$、溶離液：石油エーテル中０～２２％ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を無色ゴム状物として得た（１ｇ、収率：７１％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{24}H_{28}BrN_3O_4$の質量計算値、５０１．１；ｍ／ｚ実測値、５０２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．６４（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，２　Ｈ），７．３３－７．４３（ｍ，５　Ｈ），４．６１（ｓ，２　Ｈ），４．５０（ｓ，２　Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２　Ｈ），２．３１（ｓ，３　Ｈ），１．６２（ｓ，９　Ｈ），１．

３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ．

【０４９７】

工程Ｃ．４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチル安息香酸。

ＤＣＭ（５ｍＬ）にｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチルベンゾアート（５００ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１２時間撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をＤＣＭに溶解し、石油エーテルをゆっくりと添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物を濾過し、沈殿物を石油エーテルですすいだ。固体を回収し、真空中で乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た（３６０ｍｇ、収率：８６％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{20}H_{20}BrN_3O_4$の質量計算値、４４５．１；ｍ／ｚ実測値、４４６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）δ　７．７７（ｓ，１　Ｈ），７．７０（ｓ，１　Ｈ），７．２９－７．４１（ｍ，５　Ｈ），４．５９（ｓ，２　Ｈ），４．５６（ｓ，２　Ｈ），３．７４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２　Ｈ），２．２４（ｓ，３　Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ．

【０４９８】

工程Ｄ．５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－メチル－１－オキソ－４－（プロパ－１－エン－２－イル）－１Ｈ－イソクロメン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

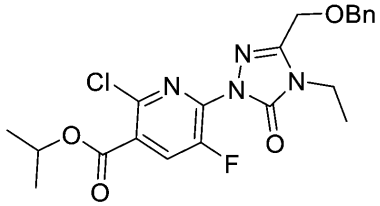
ＤＭＦ（３．９ｍＬ）に、４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－メチル安息香酸（５６０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）、３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテート（中間体１２、１．５８ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＫ（３６９ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）及びＴＢＡＢ（８０９ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、$Pd(OAc)_2$（１４１ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を窒素下で、９０℃で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を合わせ、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～７０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色固体として得た（４１０ｍｇ、収率：７３％）。ＥＳＩ（ＭＳ）：$C_{25}H_{25}N_3O_4$の質量計算値、４３１．２；ｍ／ｚ実測値、４３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．２８（ｓ，１　Ｈ），７．５９（ｓ，１　Ｈ），７．３１－７．４６（ｍ，５　Ｈ），７．１７（ｓ，１　Ｈ），５．３０－５．３７（ｍ，１　Ｈ），５．１５（ｓ，１　Ｈ），４．６３（ｓ，２　Ｈ），４．５２（ｓ，２　Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２　Ｈ），２．４６（ｓ，３　Ｈ），２．１０（ｓ，３　Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ．

【０４９９】

中間体１０：イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート。

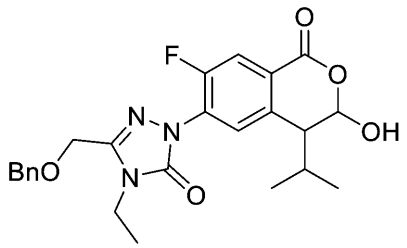
【０５００】

【化９８】



【０５０１】
工程Ａ．２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリド。
ＴＨＦ（２００ｍＬ）に２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチン酸（２０ｇ、９５ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、０℃で、（ＣＯＣｌ）$_2$（１２．７ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（６９．６ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、２５℃に加温し、１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、無色の油状物として所望の生成物（２１．７ｇ、粗）を得、これを更に精製することなく使用した。
【０５０２】
工程Ｂ．イソプロピル２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチネート。
プロパン－２－オール（８．５６ｇ、１４２ｍｍｏｌ、１０．９ｍＬ）及びピリジン（９．０２ｇ、１１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中の混合物に、０℃で２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチノイルクロリド（２１．７ｇ、９６．０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を水（３００ｍＬ）に注いだ。水相を酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～１０：１）により精製して、標題化合物（２１ｇ、収率８６．８２％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_9$Ｈ$_8$Ｃｌ$_2$ＦＮＯ$_2$の質量計算値、２５０．１；ｍ／ｚ実測値、２５２．０［Ｍ＋Ｈ］＋。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９７－７．９５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－５．２５（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．３９（ｍ，６Ｈ）ｐｐｍ．
【０５０３】
工程Ｃ．イソプロピル６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－２－クロロ－５－フルオロニコチネート。
ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）にイソプロピル２，６－ジクロロ－５－フルオロニコチネート（４ｇ、１５．８７ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５（４Ｈ）－オン（３．８９ｇ、１６．６６ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（３．２９ｇ、２３．８０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が消費され、所望の物質が検出されたことを示した。混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１：１）により精製して、標題化合物（５．７ｇ、収率７９．８６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{21}$Ｈ$_{22}$ＣｌＦＮ$_4$Ｏ$_4$の質量計算値、４４８．１；ｍ／ｚ実測値、４４９．２［Ｍ＋Ｈ］＋。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３１（ｍ，５Ｈ），５．３０（ｔｄ，Ｊ＝６．３，１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，６Ｈ），１．３７－１．３１（ｍ，３Ｈ）ｐｐｍ．
【０５０４】
中間体１１：５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－オキソイソクロマン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。
【０５０５】

【化９９】



【０５０６】

工程Ａ．メチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－フルオロベンゾアート。

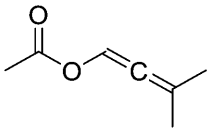
メチル２－ブロモ－４，５－ジフルオロベンゾエート（１００．０ｇ、３９８ｍｍｏｌ）、５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体１、１１３．５ｇ、５０８ｍｍｏｌ）及び$K_2CO_3$（１００．０ｇ、７２４ｍｍｏｌ）を入れたフラスコに、無水ＤＭＦ（１０００ｍＬ）を添加した。反応混合物を窒素下、５０℃で１６時間加熱した後、更に５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（１１ｇ、５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を引き続き５０℃で撹拌した。混合物を室温に冷却し、１０分間撹拌した。水（１０００ｍＬ）を滴加し、混合物を室温で２時間撹拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて粗生成物（１９０ｇ）を得た。生成物をＤＭＦ（５００ｍＬ）中で３０分間撹拌した後、水（５００ｍＬ）を添加した。混合物を２時間撹拌した。沈殿物を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物（１８０ｇ、収率：９０％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，５　Ｈ），４．６０（ｓ，２　Ｈ），４．５０（ｓ，２　Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２　Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３　Ｈ）ｐｐｍ．

【０５０７】

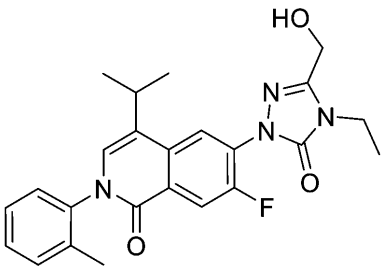
工程Ｂ．５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－オキソイソクロマン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン。

ジメチルアセトアミド（３００ｍＬ）に、メチル４－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－２－ブロモ－５－フルオロベンゾアート（３０ｇ、６５．９ｍｍｏｌ）、キサントホス（４．０２ｇ、６．６ｍｍｏｌ）、［Ｐｄ（アリル）Ｃｌ］$_2$（１．３８ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、$Cs_2CO_3$（４２．６ｇ、１３０ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、３－メチルブタナール（４１．４ｍＬ、３８６ｍｍｏｌ）をゆっくり添加した。反応混合物を窒素下、８０℃で２２時間加熱した。混合物を濾過し、「ｐＨ」が７～８になるまで$NH_4Cl$水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル（２０００ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（$SiO_2$、勾配溶出：石油エーテル中１～３３％酢酸エチル）により精製して、標題化合物を油状物（６１．７ｇ、収率：５６％）として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．９２（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）ｐｐｍ．

【０５０８】
中間体１２：３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテート。
【０５０９】
【化１００】



【０５１０】
工程Ａ．２－メチルブト－３－イン－２－イルアセテート。
０℃無水酢酸（３８ｇ、３７１ｍｍｏｌ）にＭｇ（ＣｌＯ$_4$）$_2$（７９６ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、２－メチル－３－ブチン－２－オール（３０ｇ、３５７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで、室温に加温し、一晩撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、次いで、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液及び飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、０℃で濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（溶出：ＤＣＭ）により精製し、標題化合物を淡黄色の油として得た（３５．８ｇ、収率：８０％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　２．５４（ｓ，１　Ｈ），２．０３（ｓ，３　Ｈ），１．６７（ｓ，６　Ｈ）ｐｐｍ．
【０５１１】
工程Ｂ．３－メチルブタ－１，２－ジエン－１－イルアセテート。
ＤＣＭ（２０ｍＬ）に２－メチルブタ－３－イン－２－イルアセテート（２．５ｇ、２０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、窒素下でＡｇＢＦ$_4$（１１７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた無色溶液を、混合物が黒色溶液になるまで窒素下で３５℃で２時間撹拌した。混合物をアンモニア水溶液（１０％）で洗浄した。有機層を分離し、水性層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカカラムクロマトグラフィ（勾配溶出：石油エーテル中０～３％ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題化合物を黄色油として得た（６５０ｍｇ、収率：２６％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．２０（ｄｔ，Ｊ＝４．１，２．０Ｈｚ，１　Ｈ），２．１１（ｓ，３　Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ．
【０５１２】
国際出願第ＩＢ２０２０／０５３６０１号（２０２０年１０月２２日に国際公開第２０２０／２１２８９７号として公開）の実施例２２は、６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（化合物２２）を開示している。
【０５１３】
【化１０１】



【０５１４】
工程Ａ．６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプ

ロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。
５－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－２－（７－フルオロ－３－ヒドロキシ－４－イソプロピル－１－オキソイソクロマン－６－イル）－２，４－ジヒドロ－３Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－オン（中間体１１、５６ｇ、１２３ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（１６０ｍＬ）中混合物に、ｏ－トルイジン（１４．８ｇ、１３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間加熱した。混合物を濃縮し、次いで、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で「ｐＨ」を７～８に調整した。混合物を酢酸エチル（１６０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ中０～２０％酢酸エチル）により精製して、標題化合物を油状物（３２．５ｇ、収率：５０％）として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{31}$Ｈ$_{31}$ＦＮ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、５２６．２；ｍ／ｚ実測値，５２７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，９Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．６４（ｓ，２Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｓｐｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．１Ｈｚ，６Ｈ）ｐｐｍ．

【０５１５】

工程Ｂ．６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン。
ＤＣＭ（２３０ｍＬ）に、６－（３－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－エチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，４トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２６．５ｇ、５０．３ｍｍｏｌ）を撹拌した撹拌溶液に、－７８℃で、窒素下、ＢＣｌ$_3$（２９０ｍＬ、２９０ｍＬ）のＤＣＭ溶液（１Ｍ）を添加した。反応混合物を１５℃で０．５時間撹拌した。反応物を－７８℃のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）によって－２０℃にクエンチした。混合物を水とＤＣＭとの間で分画した。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（１１０ｍＬ×２回）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物（２７．５ｇ）を得た。生成物をメチルエチルケトン（８２ｍＬ）及びヘプタン（２９０ｍＬ）で粉砕し、純粋な生成物（１７．５ｇ）を得た。これをエタノール及び水で再結晶化させて、標題化合物を白色固体として得た（１６ｇ、収率：７３％）。ＭＳ（ＥＳＩ）：Ｃ$_{24}$Ｈ$_{25}$ＦＮ$_4$Ｏ$_3$の質量計算値、４３６．２；ｍ／ｚ実測値、４３７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．３３（ｄ，Ｊ＝１１．２，１　Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝６．８，１　Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，３　Ｈ），７．２８（ｓ，１　Ｈ），６．８５（ｓ，１　Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｓ，２　Ｈ），３．９４（ｑ，Ｊ＝７．１１Ｈｚ，２　Ｈ），３．２７（ｔｄ，Ｊ＝１３．６６，６．８２Ｈｚ，１　Ｈ），２．３２（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ），２．１７（ｓ，３　Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．１１Ｈｚ，３　Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝６．８２，１．８３Ｈｚ，６　Ｈ）ｐｐｍ．

【０５１６】

本明細書に記載される式（Ｚ）の化合物は、国際出願第ＩＢ２０２０／０５３６０１号（２０２０年１０月２２日に国際公開第２０２０／２１２８９７号として公開）に記載されており、その全体があらゆる目的のために本明細書に参照により組み込まれることに留意されたい。

【０５１７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤、又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供される。

【０５１８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容され

る塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤は低メチル化剤である。

【０５１９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤は低メチル化剤である。

【０５２０】

実施形態によれば、低メチル化剤は、アザシチジン、デシタビン、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０５２１】

特定の実施形態によれば、低メチル化剤は、アザシチジン、又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０５２２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤とを含む併用療法が提供される。

【０５２３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤とからなる併用療法が提供される。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５２５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５２６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５２７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５２８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５２９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５３０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５３１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５３２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物であることを含む併用療法が提供される。

【０５３３】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５３４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５３５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５３６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５３７】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５３８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５３９】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５４０】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５４１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物であることを含む併用療法が提供される。
【０５４２】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。

【０５４３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。
【０５４４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。
【０５４５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。
【０５４６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。
【０５４７】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。
【０５４８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。
【０５４９】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、アザシチジン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物とを含む併用療法が提供される。
【０５５０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物であることを含む併用療法が提供される。
【０５５１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５５２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５５３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。
【０５５４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される

塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０５５５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０５５６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０５５７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０５５８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がデシタビン又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物である。

【０５５９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＤＮＡ挿入剤である。

【０５６０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＤＮＡ挿入剤である。

【０５６１】

実施形態によれば、ＤＮＡ挿入剤はアントラサイクリンである。

【０５６２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はアントラサイクリンである。

【０５６３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はアントラサイクリンである。

【０５６４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアントラサイクリンである。

【０５６５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアントラサイクリンである。

【０５６６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアントラサイクリンである。

【０５６７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアントラサイクリンである。

【０５６８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアントラサイクリンである。

【０５６９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアントラサイクリンである。

【０５７０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアントラサイクリンである。

【０５７１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はピリミジン類似体である。

【０５７２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はピリミジン類似体である。

【０５７３】

実施形態によれば、ピリミジン類似体はシタラビンである。

【０５７４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はシタラビンである。

【０５７５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はシタラビンである。

【０５７６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤が

シタラビンである。

【０５７７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がシタラビンである。

【０５７８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がシタラビンである。

【０５７９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がシタラビンである。

【０５８０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がシタラビンである。

【０５８１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がシタラビンである。

【０５８２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がシタラビンである。

【０５８３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はプリン類似体である。

【０５８４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はプリン類似体である。

【０５８５】

実施形態によれば、プリン類似体はフルダラビンである。

【０５８６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はフルダラビンである。

【０５８７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はフルダラビンである。

【０５８８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がフルダラビンである。

【０５８９】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がフルダラビンである。
【０５９０】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がフルダラビンである。
【０５９１】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がフルダラビンである。
【０５９２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がフルダラビンである。
【０５９３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がフルダラビンである。
【０５９４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がフルダラビンである。
【０５９５】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＩＤＨ阻害剤である。
【０５９６】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ－１阻害剤（例えば、イボシデニブ）である。
【０５９７】
実施形態によれば、ＩＤＨ阻害剤はイボシデニブである。
【０５９８】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はイボシデニブである。
【０５９９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はイボシデニブである。
【０６００】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイボシデニブである。

【０６０１】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイボシデニブである。
【０６０２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイボシデニブである。
【０６０３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイボシデニブである。
【０６０４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイボシデニブである。
【０６０５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイボシデニブである。
【０６０６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイボシデニブである。
【０６０７】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ－２阻害剤（例えば、エナジデニブ）である。
【０６０８】
実施形態によれば、ＩＤＨ阻害剤はエナジデニブである。
【０６０９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はエナジデニブである。
【０６１０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はエナジデニブである。
【０６１１】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がエナジデニブである。
【０６１２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がエナジデニブである。

【０６１３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がエナジデニブである。
【０６１４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がエナジデニブである。
【０６１５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がエナジデニブである。
【０６１６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がエナジデニブである。
【０６１７】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がエナジデニブである。
【０６１８】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤は免疫調節性抗新生物剤である。
【０６１９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤は、ＰＤ－１阻害剤である免疫調節性抗新生物剤である。
【０６２０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤は免疫調節性抗新生物剤である。
【０６２１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤は、ＰＤ－１阻害剤である免疫調節性抗新生物剤である。
【０６２２】
実施形態によれば、免疫調節性抗新生物剤は、ニボルマブ、アテゾリズマブ、ペンブロリズマブ、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、無菌化ウシ型結核菌（ＢＣＧ）又はレバミゾールである。
【０６２３】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はニボルマブである。
【０６２４】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容され

る塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はニボルマブである。

【０６２５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がニボルマブである。

【０６２６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がニボルマブである。

【０６２７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がニボルマブである。

【０６２８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がニボルマブである。

【０６２９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がニボルマブである。

【０６３０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がニボルマブである。

【０６３１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がニボルマブである。

【０６３２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はアテゾリズマブである。

【０６３３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はアテゾリズマブである。

【０６３４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアテゾリズマブである。

【０６３５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供

され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアテゾリズマブである。
【０６３６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアテゾリズマブである。
【０６３７】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアテゾリズマブである。
【０６３８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアテゾリズマブである。
【０６３９】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアテゾリズマブである。
【０６４０】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がアテゾリズマブである。
【０６４１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はペンブロリズマブである。
【０６４２】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はペンブロリズマブである。
【０６４３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がペンブロリズマブである。
【０６４４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がペンブロリズマブである。
【０６４５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がペンブロリズマブである。
【０６４６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がペンブロリズマブである。
【０６４７】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はそ

の医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がペンブロリズマブである。

【０６４８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がペンブロリズマブである。

【０６４９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がペンブロリズマブである。

【０６５０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はサリドマイドである。

【０６５１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はサリドマイドである。

【０６５２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がサリドマイドである。

【０６５３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がサリドマイドである。

【０６５４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がサリドマイドである。

【０６５５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がサリドマイドである。

【０６５６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がサリドマイドである。

【０６５７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がサリドマイドである。

【０６５８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がサリドマイドである。

【０６５９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はレナリドマイドである。

【０６６０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はレナリドマイドである。

【０６６１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレナリドマイドである。

【０６６２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレナリドマイドである。

【０６６３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレナリドマイドである。

【０６６４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレナリドマイドである。

【０６６５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレナリドマイドである。

【０６６６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレナリドマイドである。

【０６６７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレナリドマイドである。

【０６６８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はポマリドマイドである。

【０６６９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はポマリドマイドである。

【０６７０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と

、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がポマリドマイドである。

【０６７１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がポマリドマイドである。

【０６７２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がポマリドマイドである。

【０６７３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がポマリドマイドである。

【０６７４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がポマリドマイドである。

【０６７５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がポマリドマイドである。

【０６７６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がポマリドマイドである。

【０６７７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＢＣＧである。

【０６７８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＢＣＧである。

【０６７９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＣＧである。

【０６８０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＣＧである。

【０６８１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＣＧである。

【０６８２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＣＧである。

【０６８３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＣＧである。

【０６８４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＣＧである。

【０６８５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＣＧである。

【０６８６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はレバミゾールである。

【０６８７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はレバミゾールである。

【０６８８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレバミゾールである。

【０６８９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレバミゾールである。

【０６９０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレバミゾールである。

【０６９１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレバミゾールである。

【０６９２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレバミゾールである。

【０６９３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレバミゾールである。

【０６９４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレバミゾールである。

【０６９５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＤＨＯＤＨ阻害剤である。

【０６９６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＤＨＯＤＨ阻害剤である。

【０６９７】

実施形態によれば、ＤＨＯＤＨ阻害剤は、式（Ｚ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体である。

【０６９８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤は、式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容可能な塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体である。

【０６９９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤は、式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容可能な塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物、若しくは立体異性体である。

【０７００】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤が式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ酸化物、溶媒和物、若しくは立体異性体である、併用療法が提供される。

【０７０１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤が式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ酸化物、溶媒和物、若しくは立体異性体である、併用療法が提供される。

【０７０２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤が式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ酸化物、溶媒和物、若しくは立体異性体である、併用療法が提供される。

【０７０３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤が式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ酸化物、溶媒和物、若しくは立体異性体である、併用療法が提供される。

【０７０４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤が式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ酸化物、溶媒和物、若しくは立体異性体である、併用療法が提供される。

【０７０５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤が式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ酸化物、溶媒和物、若しくは立体異性体である、併用療法が提供される。

【０７０６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含み、少なくとも１つの他の抗新生物剤が式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ酸化物、溶媒和物、若しくは立体異性体である、併用療法が提供される。

【０７０７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はキナーゼ阻害剤である。

【０７０８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はキナーゼ阻害剤である。

【０７０９】

実施形態によれば、キナーゼ阻害剤は、セリン及び／又はチロシンキナーゼ阻害剤である。

【０７１０】

実施形態によれば、キナーゼ阻害剤は、ＦＬＴ３及び／又はＢＴＫの阻害剤である。

【０７１１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＦＬＴ３阻害剤である。

【０７１２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＦＬＴ３阻害剤である。

【０７１３】

実施形態によれば、ＦＬＴ３阻害剤は、ソラフェニブ、スニチニブ、ミドスタウリン（ＰＫＣ４１２）、レスタウルチニブ（ＣＥＰ－７０１）、タンズチニブ（ＭＬＮ５１８）、キザルチニブ（ＡＣ２２０）、ギルテリチニブ（ＡＳＰ２２１５）、又はＫＷ－２４４９である。

【０７１４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はソラフェニブである。

【０７１５】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はソラフェニブである。
【０７１６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がソラフェニブである。
【０７１７】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がソラフェニブである。
【０７１８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がソラフェニブである。
【０７１９】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がソラフェニブである。
【０７２０】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がソラフェニブである。
【０７２１】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がソラフェニブである。
【０７２２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がソラフェニブである。
【０７２３】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はスニチニブである。
【０７２４】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はスニチニブである。
【０７２５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がスニチニブである。
【０７２６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される

塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がスニチニブである。

【０７２７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がスニチニブである。

【０７２８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がスニチニブである。

【０７２９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がスニチニブである。

【０７３０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がスニチニブである。

【０７３１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がスニチニブである。

【０７３２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はミドスタウリンである。

【０７３３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はミドスタウリンである。

【０７３４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がミドスタウリンである。

【０７３５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がミドスタウリンである。

【０７３６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がミドスタウリンである。

【０７３７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がミドスタウリンである。

【０７３８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がミドスタウリンである。

【０７３９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がミドスタウリンである。

【０７４０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がミドスタウリンである。

【０７４１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はレスタウルチニブである。

【０７４２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はレスタウルチニブである。

【０７４３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレスタウルチニブである。

【０７４４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレスタウルチニブである。

【０７４５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレスタウルチニブである。

【０７４６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレスタウルチニブである。

【０７４７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレスタウルチニブである。

【０７４８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレスタウルチニブである。

【０７４９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供

され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がレスタウルチニブである。
【０７５０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はレスタウルチニブである。
【０７５１】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はタンデュチニブである。
【０７５２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がタンデュチニブである。
【０７５３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がタンデュチニブである。
【０７５４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がタンデュチニブである。
【０７５５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がタンデュチニブである。
【０７５６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がタンデュチニブである。
【０７５７】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がタンデュチニブである。
【０７５８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がタンデュチニブである。
【０７５９】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＡＣ２２０である。
【０７６０】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＡＣ２２０である。
【０７６１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＣ２２０である。

【０７６２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＣ２２０である。

【０７６３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＣ２２０である。

【０７６４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＣ２２０である。

【０７６５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＣ２２０である。

【０７６６】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＣ２２０である。

【０７６７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＣ２２０である。

【０７６８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＡＳＰ２２１５である。

【０７６９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＡＳＰ２２１５である。

【０７７０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＳＰ２２１５である。

【０７７１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＳＰ２２１５である。

【０７７２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供

され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＳＰ２２１５である。
【０７７３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＳＰ２２１５である。
【０７７４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＳＰ２２１５である。
【０７７５】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＳＰ２２１５である。
【０７７６】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＡＳＰ２２１５である。
【０７７７】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＫＷ－２４４９である。
【０７７８】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＫＷ－２４４９である。
【０７７９】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＫＷ－２４４９である。
【０７８０】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＫＷ－２４４９である。
【０７８１】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＫＷ－２４４９である。
【０７８２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＫＷ－２４４９である。
【０７８３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＫＷ－２４４９である。
【０７８４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその

医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＫＷ－２４４９である。

【０７８５】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＫＷ－２４４９である。

【０７８６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＢＴＫ阻害剤である。

【０７８７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＢＴＫ阻害剤である。

【０７８８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＴＫ阻害剤である。

【０７８９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＴＫ阻害剤である。

【０７９０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＴＫ阻害剤である。

【０７９１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＴＫ阻害剤である。

【０７９２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＴＫ阻害剤である。

【０７９３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＴＫ阻害剤である。

【０７９４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＢＴＫ阻害剤である。

【０７９５】

実施形態によれば、ＢＴＫ阻害剤は、イブルチニブである。

【０７９６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はイブルチニブである。

【０７９７】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はイブルチニブである。
【０７９８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイブルチニブである。
【０７９９】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイブルチニブである。
【０８００】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイブルチニブである。
【０８０１】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイブルチニブである。
【０８０２】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイブルチニブである。
【０８０３】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイブルチニブである。
【０８０４】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がイブルチニブである。
【０８０５】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＣＤ２０阻害剤である。
【０８０６】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＣＤ２０阻害剤である。
【０８０７】
実施形態によれば、ＣＤ２０阻害剤は、抗ＣＤ２０抗体、特にオビヌツズマブ（ＧＡ１０１）である。
【０８０８】
いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの

他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＣＤ２０阻害剤である。

【０８０９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＣＤ２０阻害剤である。

【０８１０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＣＤ２０阻害剤である。

【０８１１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＣＤ２０阻害剤である。

【０８１２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＣＤ２０阻害剤である。

【０８１３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＣＤ２０阻害剤である。

【０８１４】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＣＤ２０阻害剤である。

【０８１５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ＢＣＬ－２阻害剤と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで少なくとも１つの他の抗新生物剤はＧＡ１０１である。

【０８１６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む併用療法が提供され、ここで、少なくとも１つの他の抗新生物剤はＧＡ１０１である。

【０８１７】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＧＡ１０１である。

【０８１８】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ１と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＧＡ１０１である。

【０８１９】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ２と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＧＡ１０１である。

【０８２０】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ３と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される

塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＧＡ１０１である。

【０８２１】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ａ又はその溶媒和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＧＡ１０１である。

【０８２２】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４－ｂ又はその水和物と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＧＡ１０１である。

【０８２３】

いくつかの実施形態では、化合物Ａ４と、ベネトクラクス又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物と、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを含む組み合わせ療法が提供され、少なくとも１つの他の抗新生物剤がＧＡ１０１である。

【０８２４】

上記の実施形態の全ての可能な組み合わせは、本発明の範囲内に包含されるとみなされる。

【０８２５】

いくつかの実施形態では、造血障害と診断された対象を治療するための方法が提供される。本発明は、例えば、治療有効量の本明細書に記載のメニン－ＭＬＬ阻害剤と、治療有効量のＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、治療有効量の少なくとも１つの他の抗新生物剤とを対象に投与することを含む、新規の方法に関する。

【０８２６】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が対象に経口投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８２７】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８２８】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８２９】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１２．５ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８３０】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、約８ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８３１】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、約０．１ｍｇ～約５ｍｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８３２】

本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が対象に経口投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８３３】

本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が、約１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ

の用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８３４】
本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が、約２．５ｍｇ／ｋｇ～約２５ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８３５】
本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が、約７．５ｍｇ／ｋｇ～約１２．５ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８３６】
本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が、約８ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８３７】
本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が約０．１ｍｇ～約５ｍｇの用量で対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８３８】
本発明の追加の実施形態は、少なくとも１種の他の抗新生物剤が対象に静脈内又は皮下投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８３９】
本発明の追加の実施形態は、少なくとも１つの他の抗新生物剤が、約１０ｍｇ／ｍ$^2$～約２５０ｍｇ／ｍ$^2$の用量で対象に静脈内又は皮下投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８４０】
本発明の追加の実施形態は、少なくとも１つの他の抗新生物剤が、約５０ｍｇ／ｍ$^2$～約１５０ｍｇ／ｍ$^2$の用量で対象に静脈内又は皮下投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８４１】
本発明の追加の実施形態は、少なくとも１つの他の抗新生物剤が、約６０ｍｇ／ｍ$^2$～約１００ｍｇ／ｍ$^2$の用量で対象に静脈内又は皮下投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８４２】
本発明の追加の実施形態は、少なくとも１つの他の抗新生物剤が、約７５ｍｇ／ｍ$^2$の用量で対象に静脈内又は皮下投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８４３】
本発明の追加の実施形態は、少なくとも１つの他の抗新生物剤が、対象に約１ｍｇ～約５００ｍｇの用量で対象に経口投与される、本明細書に記載の方法に関する。
【０８４４】
本発明の追加の実施形態は、がん（例えば、ここでいうがんは、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、又は慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）などの白血病である）と診断された対象を治療するための方法であって、
治療有効量の式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤、又はその互変異異体若しくは立体異性形態、又はその医薬的に許容可能な塩若しくは溶媒和物と、
治療有効量の式（Ｚ）のＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、同位体、Ｎ－オキシド、溶媒和物若しくは立体異性体と、を対象に投与することであって、
例えば、メニン－ＭＬＬ阻害剤及びＤＨＯＤＨ阻害剤が、ある期間のそれらの投与スケジュールに従って、例えば、（ｉ）ある期間（例えば、２１日の期間、又は２８日の期間、又は３ヶ月の期間、又は６ヶ月の期間、又は１年の期間など）内の同じ日に、同時に若しくはいずれかの順序で逐次的に、かつ／又は（ｉｉ）ある期間内の異なる日に投与される、対象に投与することを含む方法に関する。
【０８４５】
本発明の追加の実施形態は、がん（例えば、ここでいうがんは、骨髄異形成症候群（Ｍ

ＤＳ）、急性骨髄白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、又は慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）などの白血病である）と診断された対象を治療するための方法であって、

治療有効量の化合物Ａ又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物（例えば、化合物Ａ１、又は化合物Ａ２、又は化合物Ａ３、又は化合物Ａ４－ａ、又はその溶媒和物、又は化合物Ａ４－ｂ、又はその水和物、又は化合物Ａ４）であるメニン－ＭＬＬ阻害剤、及び

治療有効量の化合物２２であるＤＨＯＤＨ阻害剤、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、立体異性体、同位体バリアント、若しくはＮ－オキシド（例えば、６－（４－エチル－３－（ヒドロキシメチル）－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１　Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）－７－フルオロ－４－イソプロピル－２－（ｏ－トリル）イソキノリン－１（２Ｈ）－オン）、を対象に投与することであって、

例えば、メニン－ＭＬＬ阻害剤及びＤＨＯＤＨ阻害剤が、ある期間のそれらの投与スケジュールに従って、例えば、（ｉ）ある期間（例えば、２１日の期間、又は２８日の期間、又は３ヶ月の期間、又は６ヶ月の期間、又は１年の期間など）内の同じ日に、同時に若しくはいずれかの順序で逐次的に、かつ／又は（ｉｉ）ある期間内の異なる日に投与される、対象に投与することを含む方法に関する。

【０８４６】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が対象に毎日投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８４７】

本発明の追加の実施形態は、式（Ｉ）の化合物又はその医薬的に許容される塩若しくは溶媒和物が、少なくとも７日間にわたって毎日対象に投与される、本明細書に記載される方法に関する。

【０８４８】

本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が対象に毎日投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８４９】

本発明の追加の実施形態は、ＢＣＬ－２阻害剤が少なくとも７日間にわたって毎日対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８５０】

本発明の追加の実施形態は、少なくとも１つの他の抗新生物剤が毎日対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８５１】

本発明の追加の実施形態は、少なくとも１つの他の抗新生物剤が少なくとも２１日間にわたって毎日対象に投与される、本明細書に記載の方法に関する。

【０８５２】

投与される本明細書に記載の治療化合物のいずれかの最適な投与量は、容易に決定することができ、使用する特定の化合物、投与様式、調製物の強度、及び疾患、症候群、状態又は障害の進行によって変動する。加えて、治療される特定の対象に関連する要因、例えば、対象の性別、年齢、体重、食事、及び投与時間により、適切な治療レベル及び所望の治療効果を達成するために用量を調節する必要が生じる。

【０８５３】

したがって、上記の投与量は平均的な場合の例である。言うまでもなく、これより高い又は低い投与量範囲が有効である個々の事例が存在する可能性があり、これらも本発明の範囲内に含まれる。

【０８５４】

本明細書に記載の治療化合物は、本明細書に記載の治療化合物の使用がそれを必要とする対象に投与されるときはいつでも、前述の組成物及び投与レジメンのいずれかで、又は当技術分野で確立された組成物及び投与レジメンによって投与することができる。

【０８５５】
本明細書に記載の治療用化合物は、同時に又は逐次的に対象に投与することができる。
【０８５６】
逐次的に投与される場合、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤を最初に投与してもよい。同時に投与する場合、その組み合わせは、同じ医薬組成物又は異なる医薬組成物のいずれかの形で投与することができる。例えば、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤は、ＢＣＬ－２阻害剤の投与の前に、それと同時に、又はその後に投与することができる。例えば、ＢＣＬ－２阻害剤は、任意の他の抗新生物剤の投与の前に、それと同時に、又はその後に投与することができる。補助療法、すなわち、１つ又は２つの薬剤が一次治療として使用され、他の薬剤がその一次治療を補助するために使用される療法もまた、本発明の一実施形態である。
【０８５７】
本発明の一実施形態は、治療有効量のＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、治療有効量の少なくとも１つの他の抗新生物剤と組み合わせて使用するための、式（Ｉ）の化合物並びに医薬的に許容される塩及びその溶媒和物、又は実施形態のいずれかで述べたその任意のサブグループを含む、治療有効量のメニン－ＭＬＬ阻害剤に関する。特定の実施形態では、前述の治療有効量は、造血障害と診断された対象を治療する際に使用する場合に別個の剤形で投与される。
【０８５８】
本発明の実施形態は、式（Ｉ）のメニン－ＭＬＬ阻害剤並びにその医薬的に許容される塩及び溶媒和物、又は実施形態のいずれかで述べたその任意のサブグループと、ＢＣＬ－２阻害剤と、任意選択的に、少なくとも１つの他の抗新生物剤とを、造血障害と診断された対象の治療において同時に、別々に、又は逐次的に使用するための組み合わせ製剤として含む医薬製品に関する。
【０８５９】
以下の実施例は、この開示内に記載する概念の一部を示すために提供される。実施例は、実施形態を提供するものとみなされるが、本明細書に記載されるより一般的な実施形態を限定するものとみなされるべきではない。
【０８６０】
実施例
一般的な合成スキーム
ベネトクラクス
ベネトクラクスは市販されている。
【０８６１】
アザシチジン
アザシチジンは市販されている。
【０８６２】
式（Ｉ）の化合物
このセクションでは、文脈がそうでないことを示さない限り、他の全てのセクションにおいて、式（Ｉ）への言及は、本明細書で定義される他の全てのサブグループ及びその実施例も含む。
【０８６３】
式（Ｉ）の化合物のいくつかの典型的な実施例の一般的な調製を以下に記載し、特定の実施例では、それらは通常、市販されているか、又は有機化学の分野における当業者によって一般的に使用される標準的な合成プロセスによって調製されるかのいずれかである出発物質から調製される。以下のスキームは、本発明の実施例を示すものに過ぎず、本発明を何ら限定するものではない。
【０８６４】
代替として、式（Ｉ）の化合物はまた、当業者によって一般的に使用される標準的な合成プロセスと組み合わせて、以下の一般的なスキームに記載されるような類似の反応プロ

トコルによって調製されてもよい。

【０８６５】

当業者は、スキームに記載される反応において、これは常に明示的に示されていないが、反応性官能基（例えば、ヒドロキシ、アミノ、又はカルボキシ基）を、これらが最終生成物中に望ましい場合、保護して、反応への望ましくない関与を回避することが必要であり得ることを理解するであろう。一般に、従来の保護基（ＰＧ）を標準的な手順に従って使用することができる。保護基は、その後の好都合な段階において、当該技術分野で周知の方法を用いて除去することができる。

【０８６６】

当業者は、スキームに記載される反応において、例えば、$N_2$ガス雰囲気下など、不活性雰囲気下で反応を実施することが推奨又は必要であり得ることを理解するであろう。

【０８６７】

反応混合物を反応作業前に冷却することが必要であり得ることは、当業者にとって明らかであろう（例えば、クエンチング、カラムクロマトグラフィ、抽出など、化学反応の生成物を単離及び精製するために必要な一連の操作を指す）。

【０８６８】

当業者は、撹拌下で反応混合物を加熱することが反応結果を増強し得ることを理解するであろう。いくつかの反応では、従来の加熱の代わりにマイクロ波加熱を使用して、全体的な反応時間を短縮することができる。

【０８６９】

当業者は、以下のスキームに示される別の一連の化学反応もまた、式（Ｉ）の所望の化合物をもたらし得ることを理解するであろう。

【０８７０】

当業者は、以下のスキームに示される中間体及び最終化合物が、当業者によって周知の方法に従って更に官能化され得ることを理解するであろう。本明細書に記載される中間体及び化合物は、遊離形態で、又はその塩若しくは溶媒和物として単離され得る。本明細書に記載される中間体及び化合物は、互変異体と立体異性形態との混合物の形態で合成することができ、それは、その分野で既知の分解手順に従って互いに分離することができる。

【０８７１】

式（Ｉ）に関する一般的スキームにおいて使用される全ての略語は、以下の実施例パートの表１Ｂに定義される通りである。変数は、範囲内で定義されている通りであるか、又は、一般的なスキームで具体的に定義されている通りである。

【０８７２】

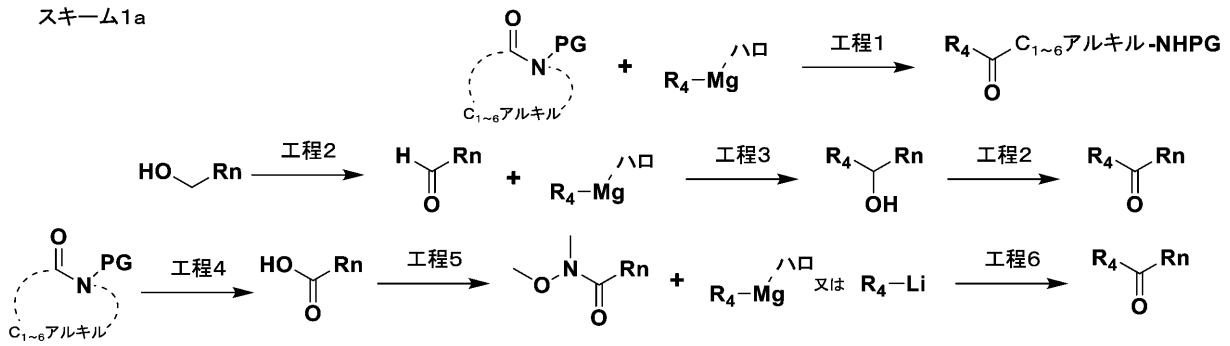
パートＡ）スキーム１ａ、１ｂ、１ｃ、２ａ、２ｂ及び３

【０８７３】

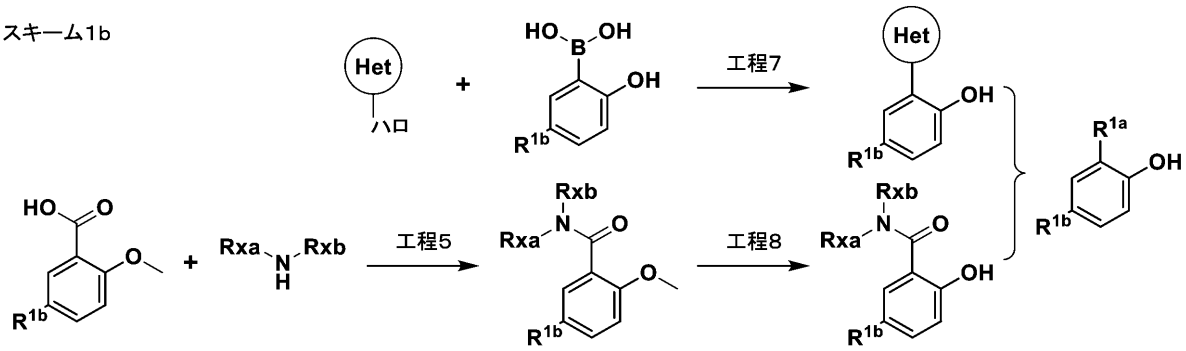
【化１０２】

Rn =$C_{1\sim6}$アルキル-$NR^{8a}PG$又は$C_{1\sim6}$アルキル-OPG又は$C_{1\sim6}$アルキル-$C(=O)OR^{9a}$, PG = 保護基

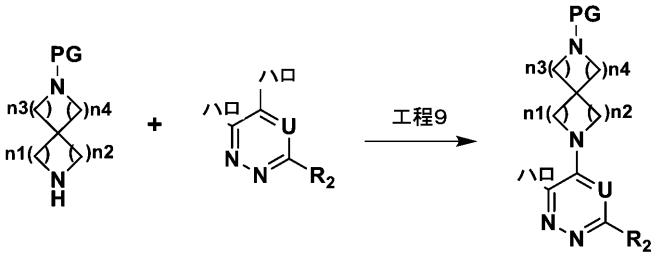
スキーム1a




スキーム1b




スキーム1c




スキーム１ａ、１ｂ及び１ｃでは、以下の反応条件が適用される。

工程１：適切な温度（例えば、－７０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＴＭＥＤＡなど）及び適切な有機金属試薬（例えば、イソプロピルマグネシウムブロミドなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中、

工程２：適切な温度（例えば、０℃～室温など）で、適切な酸化試薬（例えば、ＤＭＰなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程３：適切な温度（例えば、－２０℃～室温など）で、適切な有機金属試薬（例えばイソプロピルマグネシウムブロミドなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中、

工程４：適切な温度（例えば、８０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＮａＯＨなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦ及び$H_2O$など）中、

工程５：適切な温度（例えば、ＲＴなど）で、適切なアミド縮合試薬（例えば、ＥＤＣＩ及びＨＯＢｔなど）の存在下、適切な塩基（例えば、ＮＭＭなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程６：適切な温度（例えば－７０℃など）で、適切な有機金属試薬（例えば、イソプロピルリチウムなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中、

工程７：適切な温度（例えば９０℃など）で、適切な有機金属触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｆ）$Cl_2$など）の存在下、適切な塩基（例えば、$Na_2CO_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、１，４－ジオキサン及び$H_2O$など）中、

工程８：適切な温度（例えば、０℃～室温など）で、適切なルイス酸（例えば、ＢＢｒ

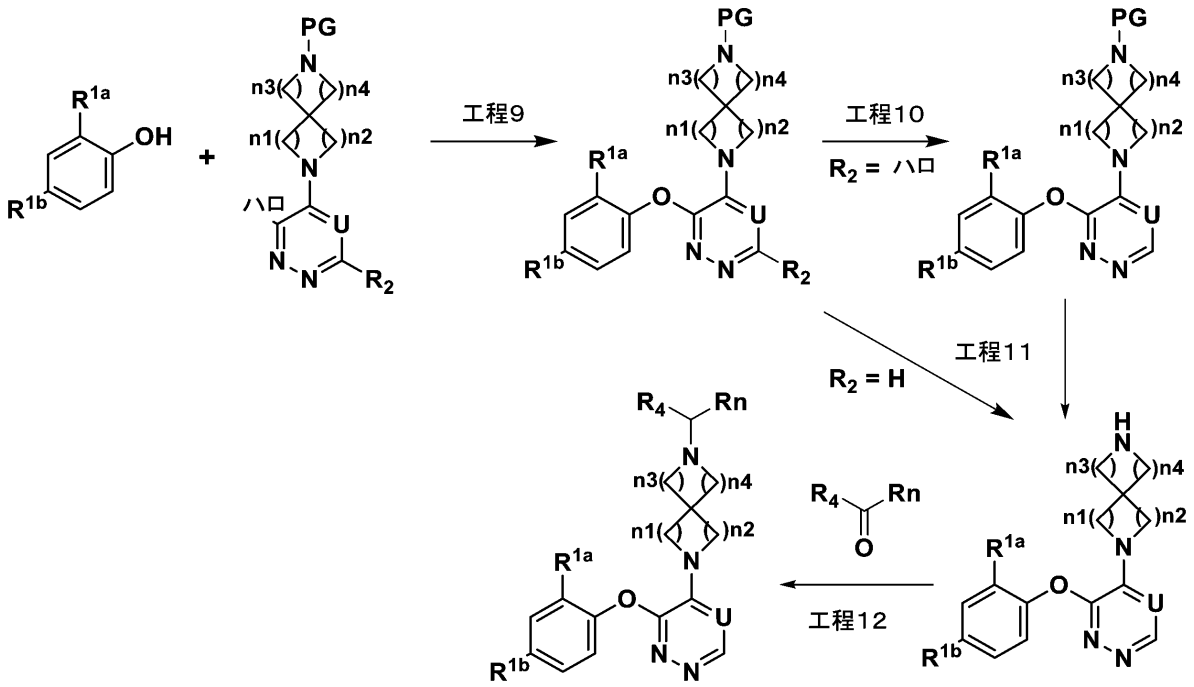
３など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程９：適切な温度（例えば、－７８℃～４０℃など、特に０℃～室温）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡ、ＤＢＵ又はＫ$_2$ＣＯ$_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ又はＤＭＦなど）中、

【０８７４】

【化１０３】

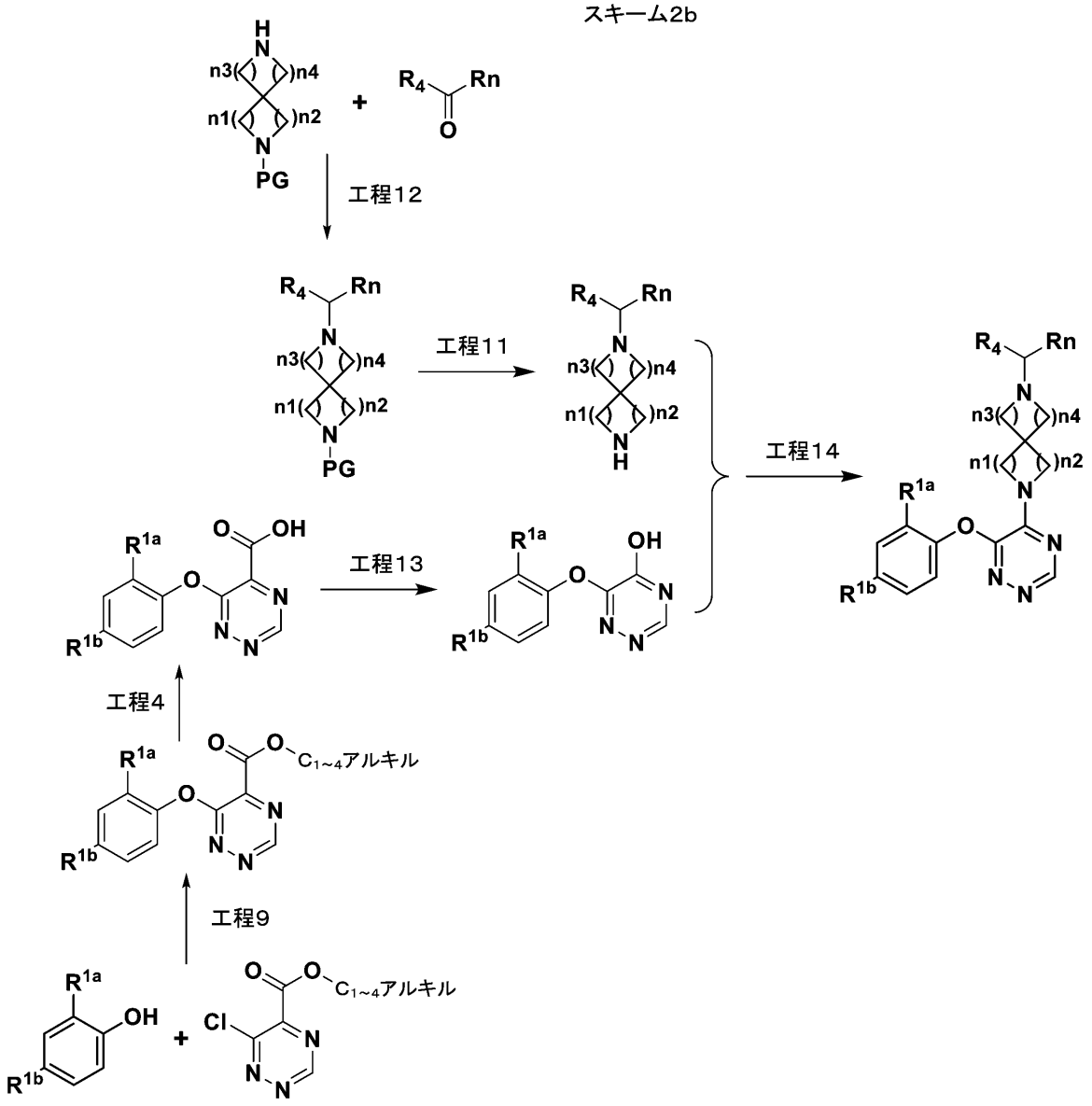
スキーム2a




【０８７５】

【化１０４】

スキーム2b




【０８７６】

スキーム２ａ及び２ｂでは、以下の反応条件が適用される。

工程９：スキーム１の工程９を参照されたい。

工程１０：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な触媒（例えば、Ｐｄ／Ｃなど）の存在下、適切な還元試薬（例えば、$H_2$など）の存在下、任意選択的に適切な塩基（例えば、ＴＥＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中、あるいは、適切な温度（例えば、室温）で、適切な触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$×ＤＣＭ錯体など）、適切な還元剤（例えば、$NaBH_4$）、適切な塩基（例えば、ＴＭＥＤＡ）の存在下、適切な溶媒（例えばＴＨＦなど）中。

工程１１：Ｎ脱保護については、適切な温度（例えば、室温など）で、適切な酸（例えば、ＴＦＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、Ｏ脱保護については、適切な温度（例えば、室温など）で、適切な酸（例えば、４－メチルベンゼンスルホン酸など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、

工程１２：適切な温度（例えば、８０℃など）で、任意選択的に、適切なルイス酸（例えば、$ZnCl_2$など）の存在下、適切な還元試薬（例えば、$NaBH_3CN$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、

工程１３：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な有機金属触媒（例えば、Ａｇ（

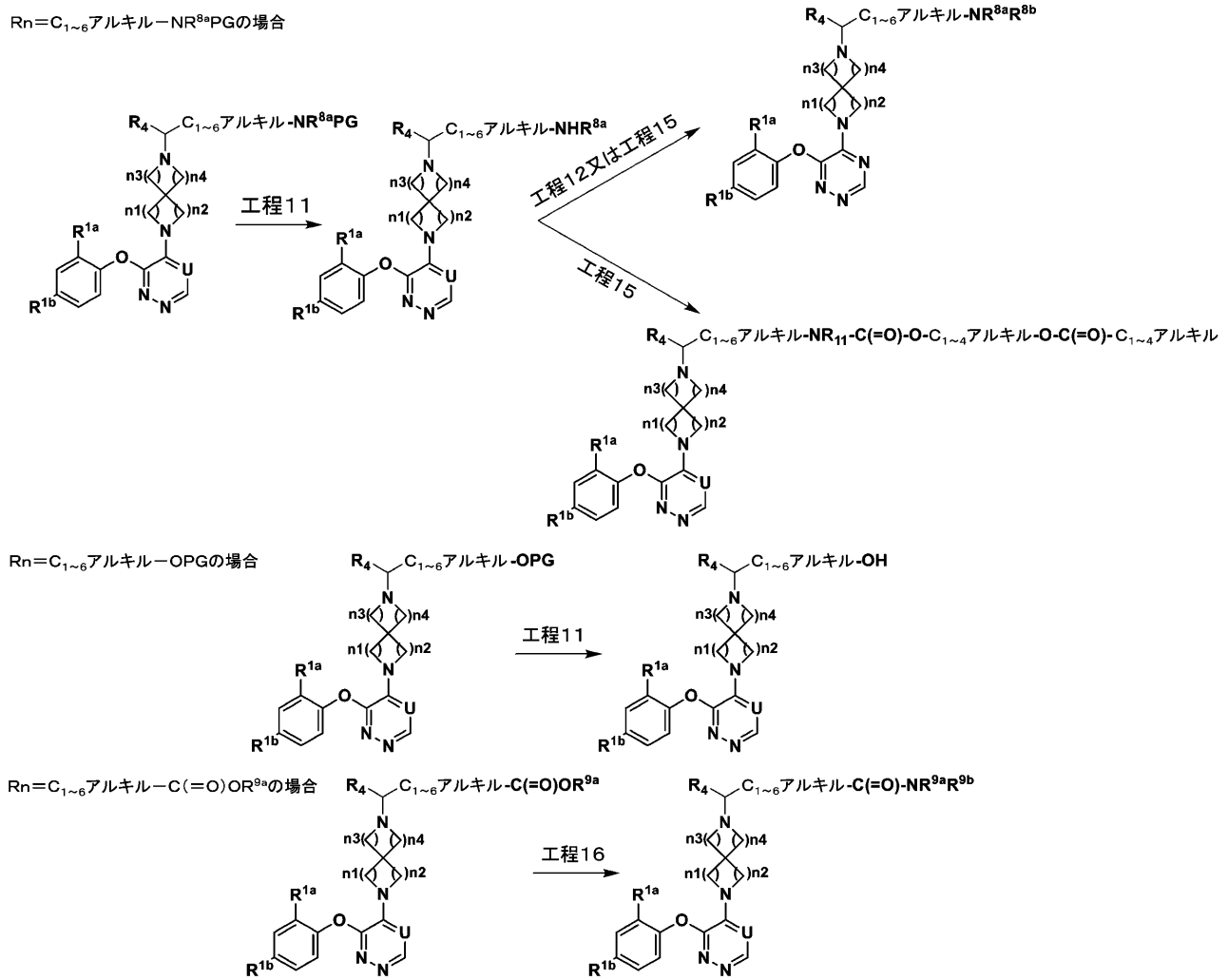
Ｐｈｅｎ）$_2$ＯＴｆなど）の存在下、適切な臭素化試薬（例えば、１，３－ジブロモ－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオンなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＥなど）中、

工程１４：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な塩素化試薬（例えば、塩化オキサリルなど）の存在下、ＤＭＦの存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中。

【０８７７】

【化１０５】

スキーム3




【０８７８】

スキーム３では、以下の反応条件が適用される。

工程１１－１２：スキーム２の工程１１～１２を参照されたい。

工程１５：適切な温度（例えば８０℃など）で、適切な塩基（例えば$Cs_2CO_3$）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＭＦなど）中、

工程１６：適切な温度（例えば、４０℃など）で、適切な塩基（例えば、アンモニアなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、１，４－ジオキサンなど）中。

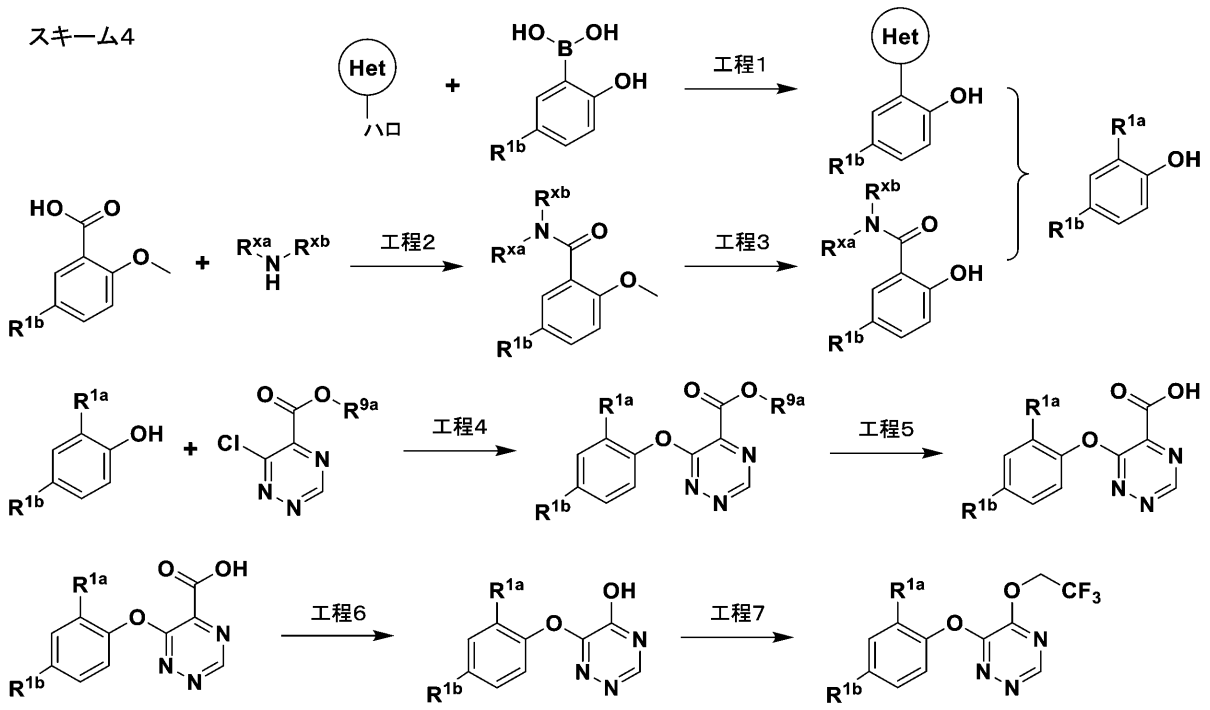
【０８７９】

パートＢ）スキーム４、５、６、７、８、９、１０、１１及び１２

【０８８０】

【化１０６】

スキーム４




スキーム４では、以下の反応条件が適用される。

工程１：適切な温度（例えば９０℃など）で、適切な有機金属触媒（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$など）の存在下、適切な塩基（例えば、Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、１，４－ジオキサン及びＨ$_2$Ｏなど）中、

工程２：適切な温度（例えば、ＲＴなど）で、適切なアミド縮合試薬（例えば、ＨＡＴＵなど）の存在下、適切な塩基（例えば、ＤＩＥＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程３：適切な温度（例えば、－７８℃～室温など）で、適切なルイス酸（例えば、ＢＢｒ$_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程４：適切な温度（例えば、－７８℃～４０℃など、特に０℃～室温）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡ、ＤＢＵ又はＫ$_2$ＣＯ$_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ又はＤＭＦなど）中、

工程５：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な塩基（例えば、ＬｉＯＨ×Ｈ$_2$Ｏなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦ及びＨ$_2$Ｏなど）中、

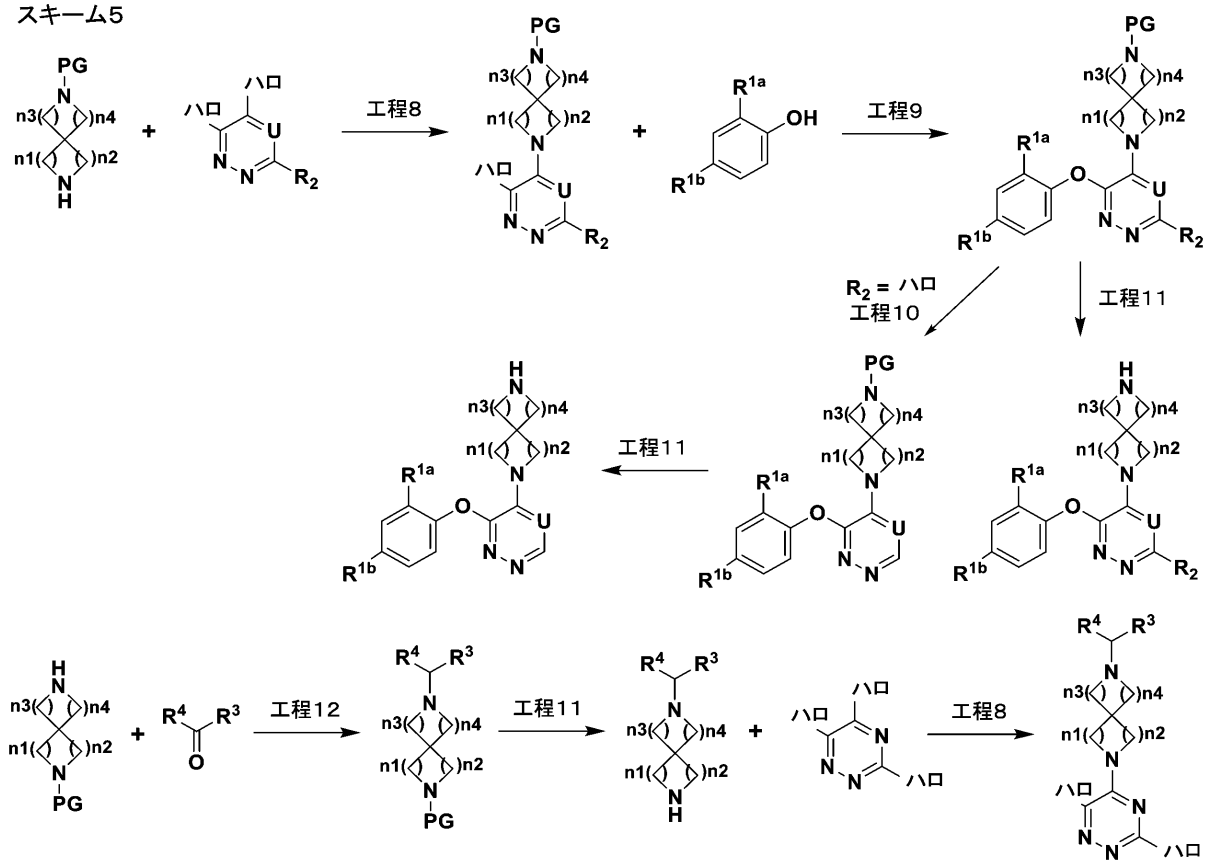
工程６：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な有機金属触媒（例えば、Ａｇ（Ｐｈｅｎ）$_2$ＯＴｆなど）の存在下、適切な臭素化試薬（例えば、１，３－ジブロモ－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオンなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＥなど）中、

工程７：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な臭素化試薬（例えば、１，３－ジブロモ－１，３，５－トリアジナン－２，４，６－トリオン）の存在下、溶媒として２，２，２－トリフルオロエタン－１－オールの存在下。

【０８８１】

【化１０７】

スキーム５




【０８８２】

スキーム５では、以下の反応条件が適用される。

工程８：適切な温度（例えば、－７８℃～４０℃など、特に０℃～室温）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡ、ＤＢＵ又は$K_2CO_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ又はＤＭＦなど）中、

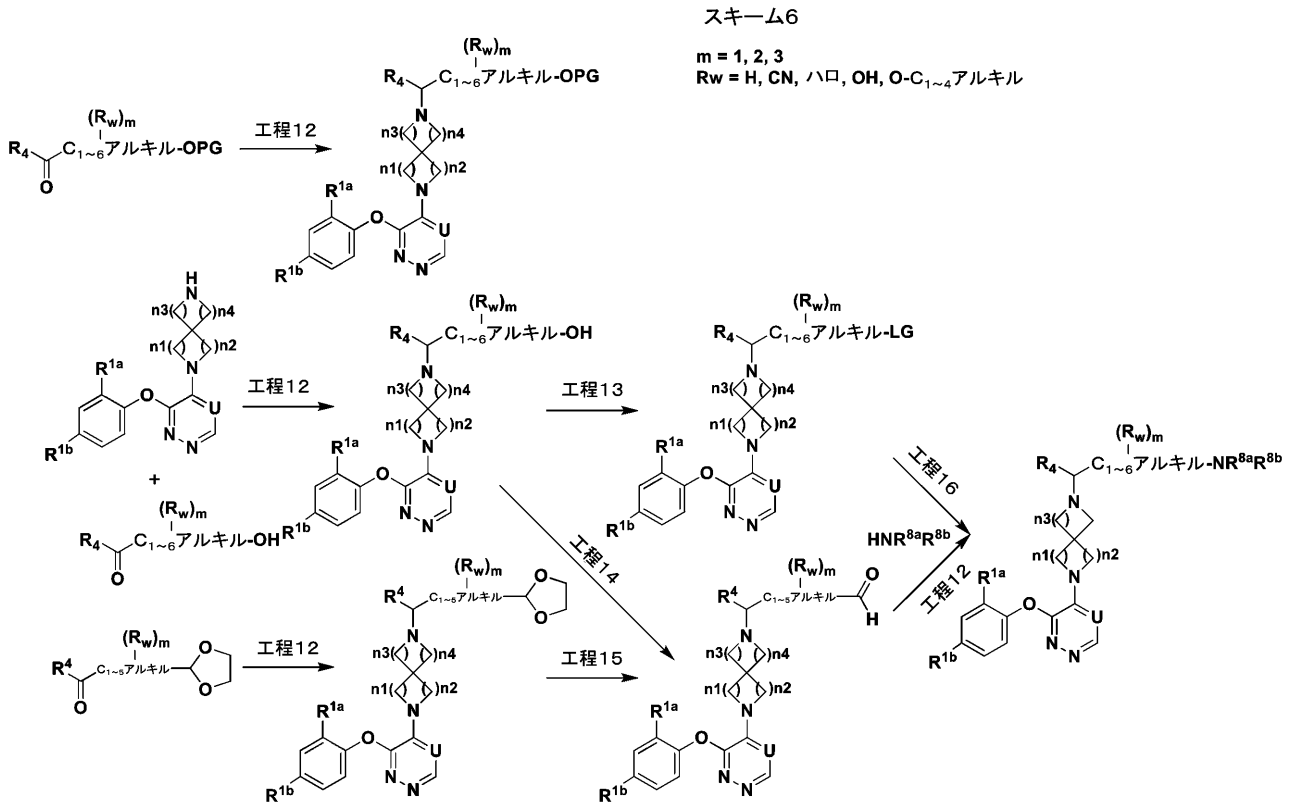
工程９：適切な温度（例えば、－７８℃～４０℃など、特に０℃～室温）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡ、ＤＢＵ又は$K_2CO_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ又はＤＭＦなど）中、

工程１０：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な有機金属触媒（例えば、Ｐｄ／Ｃなど）及び適切な塩基（例えば、ＴＥＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、$H_2$雰囲気下で、

工程１１：ＰＧがＢｏｃである場合、適切な温度（例えば、室温など）で、適切な酸（例えば、ＴＦＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中。

【０８８３】

【化１０８】




【０８８４】

スキーム６では、以下の反応条件が適用される。

工程１２：還元的アミノ化条件、適切な温度（例えば、室温～８０℃など）で、適切なルイス酸（例えば、$ZnCl_2$など）又は酸（例えば、ＡｃＯＨなど）の存在下又は非存在下、適切な還元剤（例えば、$NaBH_3CN$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、

工程１３：適切な温度（例えば、０℃など）で、適切な求電子剤（例えば、ＭｓＣｌなど）の存在下、適切な塩基（例えば、ＴＥＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程１４：適切な温度（例えば、０℃～室温など）で、適切な酸化剤（例えば、ＤＭＰなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

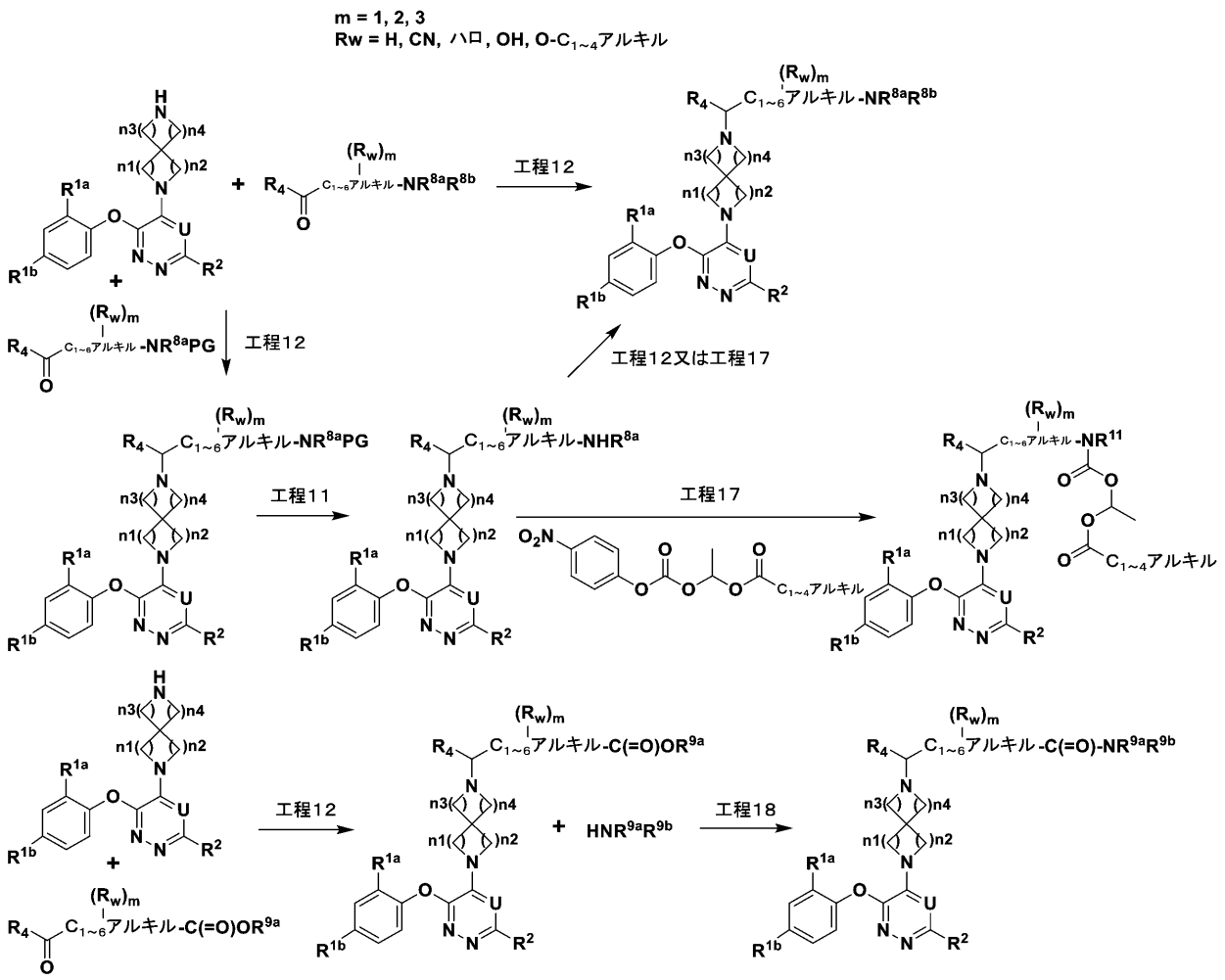
工程１５：適切な温度（例えば、５０℃など）で、適切な酸（例えば、ＨＣｌ）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＡＣＮなど）中、

工程１６：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡなど）の存在下又は非存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中。

【０８８５】

【化１０９】

スキーム7




【０８８６】

スキーム７において、以下の反応条件が適用される：

工程１１：ＰＧがＢｏｃである場合、適切な温度（例えば、室温など）で、適切な酸（例えば、ＴＦＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程１２：還元的アミノ化条件、適切な温度（例えば、室温～８０℃など）で、適切なルイス酸（例えば、$ZnCl_2$など）又は酸（例えば、ＡｃＯＨなど）の存在下又は非存在下、適切な還元剤（例えば、$NaBH_3CN$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、

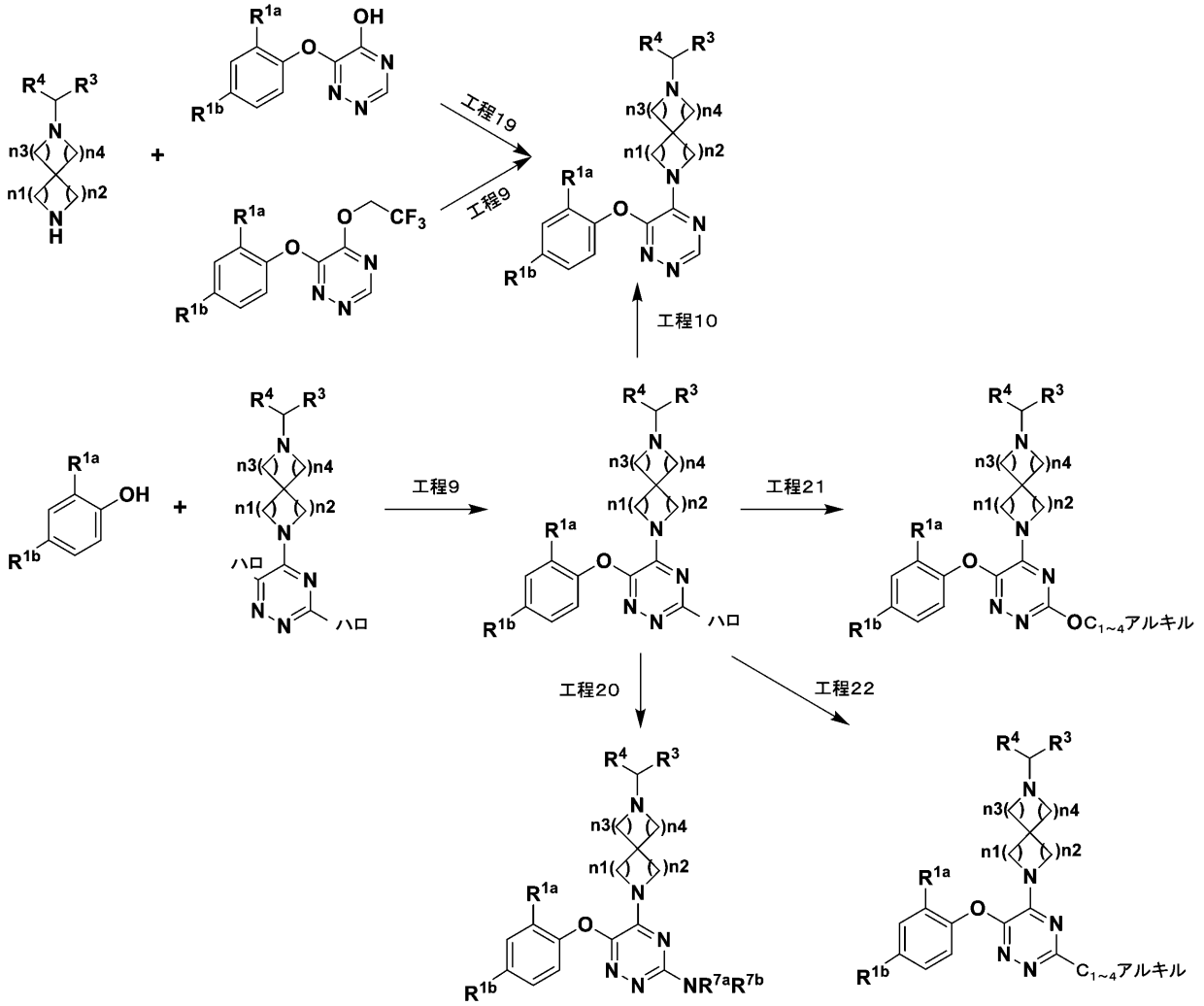
工程１７：適切な温度（例えば、室温～８０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＤＩＥＡ又は$Cs_2CO_3$）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ又はＤＭＦなど）中、

工程１８：適切な温度（例えば、４０℃など）で、適切な塩基（例えば、アンモニアなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、１，４－ジオキサン）中。

【０８８７】

【化１１０】

スキーム8




【０８８８】

スキーム８では、以下の反応条件が適用される。

工程９：適切な温度（例えば、－７８℃～４０℃など、特に０℃～室温）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡ、ＤＢＵ又は$K_2CO_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ又はＤＭＦなど）中、

工程１０：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な有機金属触媒（例えば、Ｐｄ／Ｃなど）の存在下、任意選択的に、適切な塩基（例えば、ＴＥＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、$H_2$雰囲気下で、

工程１９：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な塩素化試薬（例えば、塩化オキサリルなど）の存在下、ＤＭＦの存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程２０：適切な温度（例えば、９０℃など）で、適切な求核性アミン）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＥｔＯＨなど）中、

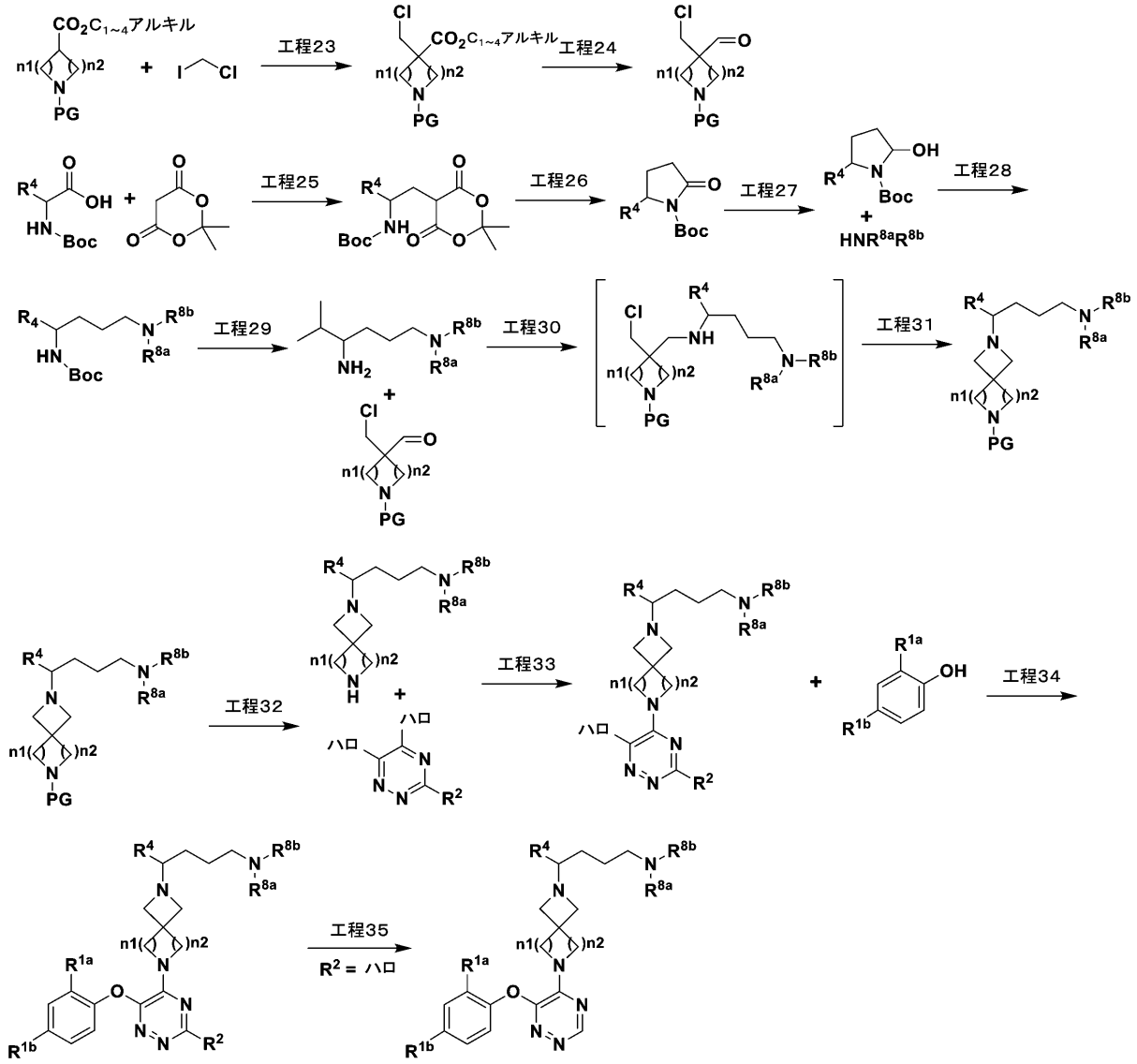
工程２１：適切な温度（例えば、室温など）で、適切な酸（例えば、ジオキサン中のＨＣｌなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、

工程２２：適切な温度（例えば、１１０℃など）で、適切なホウ素試薬（例えば、トリメチルボロキシンなど）の存在下、適切な有機金属触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）など）の存在下、適切な塩基（例えば、$K_2CO_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、１，４－ジオキサンなど）中、

【０８８９】

【化１１１】

スキーム９




【０８９０】

スキーム９では、以下の反応条件が適用される。

工程２３：適切な温度（例えば、－７８℃～－２５℃など）で、適切な塩基（例えば、ＤＩＥＡ及びｎ－ＢｕＬｉなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦなど）中、

工程２４：適切な温度（例えば、－６５℃～－５５℃など）で、適切な還元剤（例えば、ＤＩＢＡＬ－Ｈなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、トルエンなど）中、好ましくは適切な流動化学系の中で行う、

工程２５：最初に、適切な温度（例えば、－１０℃～１０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＤＭＡＰなど）の存在下、適切な縮合剤（例えば、ＤＣＣなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中で、その後、適切な温度（例えば、－１０℃～０℃など）で、適切な酸（例えば、ＡｃＯＨなど）の存在下、適切な還元剤（例えば、$NaBH_4$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、

工程２６：例えば、トルエンなどの適切な溶媒中で加熱還流する。

工程２７：適切な温度（例えば、－５℃～５℃など）で、適切な還元剤（例えば、$LiBH_4$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、２－メチルテトラヒドロフランなど）中、

工程２８：適切な温度（例えば、１５℃～２５℃など）で、適切な還元剤（例えば、Ｎ

ａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭなど）中、
工程２９：適切な温度（例えば、１５℃～２５℃など）で、適切な酸（例えば、ＨＣｌ）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＩＰＡなど）中、
工程３０：適切な温度（例えば、５℃～３０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡなど）の存在下、適切な還元剤（例えば、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、トルエンなど）中、
工程３１：適切な温度（例えば、５０℃～５５℃など）で、適切な塩基（例えば、$K_2HPO_4$など）の存在下、適切な溶媒（例えば、$H_2O$など）中、
工程３２：ＰＧがＢｎである場合、適切な温度（例えば、－５℃～４５℃など）で、適切な圧力範囲内（例えば、０．２７～０．４０ＭＰａなど）の水素雰囲気下、適切な触媒（例えば、水酸化パラジウム／炭素など）の存在下、適切な酸（例えば、ＭＳＡ）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＥｔＯＨ）中、
工程３３：適切な温度（例えば、－５０℃～－４０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＴＥＡなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、２－メチルテトラヒドロフラン）中、
工程３４：適切な温度（例えば、２０℃～３０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＴＭＧなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、２－メチルテトラヒドロフラン）中、
工程３５：適切な温度（例えば、２０℃～３０℃など）で、適切な圧力範囲（例えば、０．２０～０．３０Ｍｐａ）の水素雰囲気下、適切な触媒（例えば、パラジウム炭素など）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＭｅＯＨなど）中、
あるいは、適切な温度（例えば、室温）で、適切な触媒（例えば、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体など）、適切な還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム）、適切な塩基（例えば、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミンなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）中。

【０８９１】

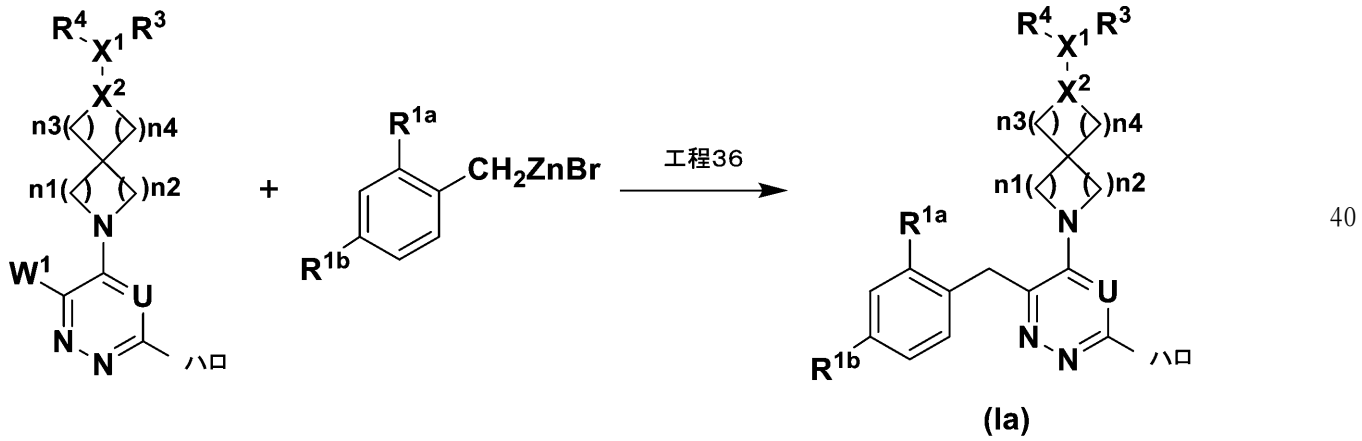
スキーム１０

一般に、$Y^1$が－$CH_2$－に限定され、$R^2$が$W^1$に限定される式（Ｉ）の化合物（これにより式（Ｉａ）の化合物と命名する）は、以下の反応スキーム１０に従って調製することができる。スキーム１０において、$W^1$は、クロロ、ブロモ又はヨードを表し、他の全ての変数は、本発明の範囲に従って定義される。

【０８９２】

【化１１２】

スキーム10




(Ia)

【０８９３】

スキーム１０では、以下の反応条件が適用される。

工程３６：６０℃～１００℃の範囲の適切な温度で、適切な触媒（例えば、酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$）又はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（

Ｐｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$）又はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０））の存在下、適切な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン又はジオキサンなど）中。

【０８９４】

当業者は、化合物（Ｉａ）から出発して、スキーム５の工程１０及びスキーム８の工程２０、２１及び２２に報告されているのと類似の化学が実行され得ることを理解するであろう。

【０８９５】

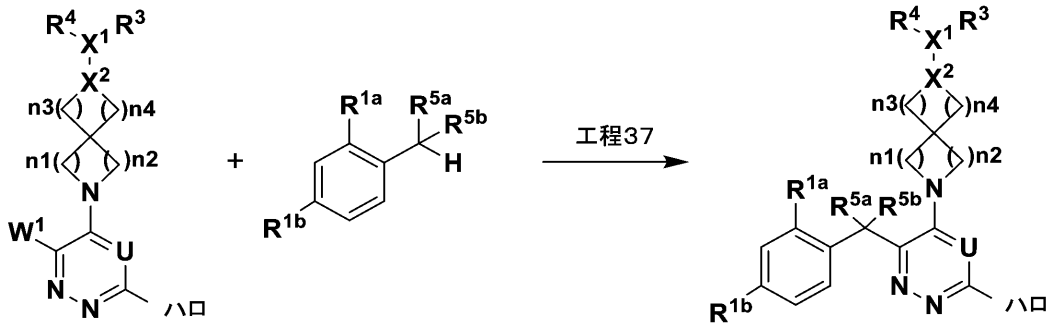
スキーム１１

一般に、Ｙ$^1$が－ＣＲ$^{5a}$Ｒ$^{5b}$－に限定され、Ｒ$^2$がＷ$^1$に限定される式（Ｉ）の化合物（これにより式（Ｉｂ）の化合物と命名する）は、以下の反応スキーム１１に従って調製することができる。スキーム１１において、Ｒ$^{5a}$及びＲ$^{5b}$のうち少なくとも１つは水素以外である。他の全ての変数は、本発明の範囲に従って定義される。

【０８９６】

【化１１３】

スキーム11




【０８９７】

スキーム１１では、以下の反応条件が適用される。

工程３７：８０℃～２００℃の範囲の適切な温度で、適切な触媒（例えば、酢酸パラジウム（Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$））の存在下、適切な配位子（例えば、トリフェニルホスフィン又はトリシクロヘキシルホスフィンなど）の存在下、適切な溶媒（例えば、ジオキサンなど）中、好ましくは密封条件下、任意選択的にマイクロ波照射下。

【０８９８】

当業者は、化合物（Ｉｂ）から出発して、スキーム５の工程１０及びスキーム８の工程２０、２１及び２２に報告されているのと類似の化学が実行され得ることを理解するであろう。

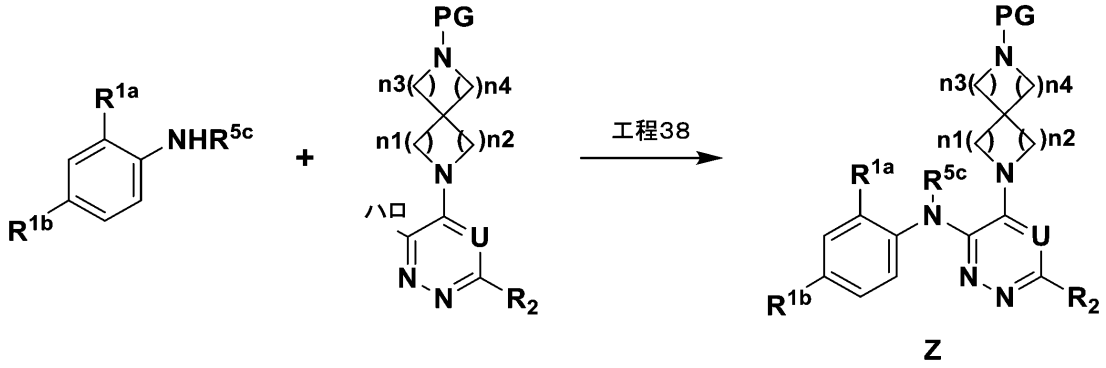
【０８９９】

スキーム１２

【０９００】

【化１１４】

スキーム12




スキーム１２では、以下の反応条件が適用される。

工程３８：適切な温度（例えば、室温～８０℃など）で、適切な塩基（例えば、ＤＩＥＡ、$Cs_2CO_3$、又はＤＢＵ）の存在下、適切な溶媒（例えば、ＤＣＭ、ＴＨＦ又はＤＭＦなど）中、

あるいは、適切な温度（例えば、室温～１００℃など）で、適切な触媒（例えば、$Pd_2dba_3$など）の存在下、適切な配位子（例えば、キサントホスなど）の存在下、適切な塩基（例えば、$Cs_2CO_3$又は$Na_2CO_3$）の存在下、適切な溶媒（例えば、ジオキサン又はジオキサンと水の混合物）中。

【０９０１】

当業者であれば、中間体Ｚから出発して、$Y^1$がＯを表す場合に報告されたものと類似の化学を行うことができることを理解するであろう。

【０９０２】

適切な官能基が存在する場合、様々な式の化合物又はそれらの調製に使用される任意の中間体は、縮合反応、置換反応、酸化反応、還元反応、又は切断反応を用いる１つ以上の標準合成方法によって更に誘導体化され得ることが理解されるであろう。特定の置換手法としては、従来のアルキル化、アリール化、ヘテロアリール化、アシル化、スルホニル化、ハロゲン化、ニトロ化、ホルミル化、及びカップリング手順が挙げられる。

【０９０３】

式（Ｉ）の化合物は、エナンチオマーのラセミ混合物の形態で合成され得、これは、技術分野で既知の分解手順に従って互いに分離され得る。塩基性窒素原子を含有する式（Ｉ）のラセミ化合物は、好適なキラル酸との反応によって、対応するジアステレオマー塩形態に変換され得る。その後、当該ジアステレオマー塩形態は、例えば、選択的又は分別的結晶によって分離され、エナンチオマーは、アルカリによってそれから遊離される。式（Ｉ）の化合物のエナンチオマー形態を分離する代替的な方法は、キラル固定相を使用する液体クロマトグラフィを含む。当該純粋な立体化学的異性体はまた、反応が立体特異的に起こるという条件で、適切な出発物質の対応する純粋な立体化学的異性体から誘導されてもよい。

【０９０４】

式（Ｉ）の化合物の調製において、中間体の遠隔官能基（例えば、一級又は二級アミン）の保護が必要であり得る。そのような保護の必要性は、遠隔官能基の性質及び調製方法の条件によって変化するであろう。好適なアミノ保護基（ＮＨ－Ｐｇ）としては、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢｚ）、及び９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）が挙げられる。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基及びそれらの使用の一般的な説明については、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，４ｔｈ ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ，Ｈｏｂｏｋｅｎ，Ｎｅｗ Ｊｅｒｓｅｙ，２００７を参

照されたい。

【０９０５】

式（Ｉ）の化合物を調製するためのいくつかの方法を、以下の実施例に示す。特に明記しない限り、全ての出発材料は、商業的供給業者から入手し、更に精製することなく使用したか、又は代替として、周知の方法を使用することによって当業者によって合成することができる。

【０９０６】

【表２－１】

表１Ｂ－略語

| 略語 | 意味 |
|---|---|
| Ag(Phen)$_2$OTf | 銀トリフレートビス(1，10－フェナントロリン)錯体 |
| 2－MeTHF | 2－メチルテトラヒドロフラン |
| ACN | アセトニトリル |
| AcCl | 塩化アセチル |
| AcOH | 酢酸 |
| $Ac_2O$ | 無水酢酸 |
| aq. | 水性(aqueous) |
| Ar | アルゴン |
| $BBr_3$ | トリブロモボラン |
| bn | ベンジル |
| Boc | tert－ブチルオキシカルボニル |
| $Boc_2O$ | ジ－tert－ブチルジカーボネート |
| n－BuLi | n－ブチルリチウム |
| Cbz | ベンジルオキシカルボニル |
| $CD_3OD$ | メタノール－$d_4$ |
| $CHCl_3$ | クロロホルム |
| $Cs_2CO_3$ | 炭酸セシウム |
| conc. | 濃縮／濃 |
| DBU | 1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]ウンデカ－7－エン |
| DCC | ジシクロヘキシルカルボジイミド |
| DCE | ジクロロエタン |
| DCM | ジクロロメタン |
| DDQ | 4，5－ジクロロ－3，6－ジオキソシクロヘキサ－1，4－ジエン－1，2－ジカルボニトリル |
| DEA | ジエチルアミン |
| DIBAL－H | 水素化ジイソブチルアルミニウム |
| DIEA又はDIPEA | N，N－ジイソプロピルエチルアミン |
| DMAP | N，N－ジメチルピリジン－4－アミン |
| DMF | N，N－ジメチルホルムアミド |
| DMP | Dess－Martinペルヨージナン |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| dppf | 1，1－フェロセンジイル－ビス(ジフェニルホスフィン) |
| EDCI | 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 |
| EA又はEtOAc | 酢酸エチル |
| EtOH | エタノール |
| eq. | 当量 |
| FA | ギ酸 |
| FCC | フラッシュカラムクロマトグラフィ |
| h | 時間 |
| $H_2$ | 水素 |
| HATU | 1－[4，5－b]－1H－1，2，3－トリアゾロピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェート |
| $H_2O$ | 水 |
| HCl | 塩酸 |
| HOBt | 1－ヒドロキシベンゾトリアゾール |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィ |
| $ICH_2Cl$ | クロロヨードメタン |
| IPA | イソプロピルアルコール |
| IPAc | 酢酸イソプロピル |
| $K_2CO_3$ | 炭酸カリウム |
| KI | ヨウ化カリウム |
| $K_2HPO_4$ | リン酸カリウム |
| $K_3PO_4$ | リン酸三カリウム |
| $LiAlD_4$ | 重水素化アルミニウムリチウム |
| LAH | 水素化アルミニウムリチウム |
| $LiBH_4$ | 水素化ホウ素リチウム |
| LDA | リチウムジイソプロピルアミド |
| LiCl | 塩化リチウム |

【０９０７】

【表２－２】

（表１Ｂの続き）

| 略語 | 意味 |
|---|---|
| LG | 脱離基 |
| Me | メチル |
| MeOH | メタノール |
| 2－MeTHF | 2－メチルテトラヒドロフラン |
| min | 分 |
| mL | ミリリットル |
| mmol | ミリモル |
| mg | ミリグラム |
| $MgSO_4$ | 硫酸マグネシウム |
| MSA | メタンスルホン酸 |
| MsCl | メタンスルホニルクロリド |
| MS | モレキュラーシーブ |
| MTBE | メチルtert－ブチルエーテル |
| $N_2$ | 窒素 |
| NA | 該当なし |
| $NaBH_3CN$ | シアノ水素化ホウ素ナトリウム |
| $NaBH(OAc)_3$ | トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム |
| $NaBD_3CN$ | シアノ重水素化ホウ素ナトリウム |
| $Na_2CO_3$ | 炭酸ナトリウム |
| NaH | 水素化ナトリウム |
| $NaHCO_3$ | 重炭酸ナトリウム |
| NaI | ヨウ化ナトリウム |
| NaOAc | 酢酸ナトリウム |
| NaOH | 水酸化ナトリウム |
| $Na_2SO_3$ | 亜硫酸ナトリウム |
| $Na_2SO_4$ | 硫酸ナトリウム |
| $NH_4Cl$ | 塩化アンモニウム |
| NMM | １－４－メチルモルホリン |
| $Pd_2dba_3$ | トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０） |
| Pd(dppf)$Cl_2$×DCM | [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）、ジクロロメタンとの錯体 |
| $Pd(PPh_3)_4$ | テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０） |
| PE | 石油エーテル |
| PG | 保護基 |
| Phen | フェナントロリン |
| psi | 平方インチ当たりのポンド |
| p－TsOH | p－トルエンスルホン酸 |
| p－TsOH×$H_2O$ | p－トルエンスルホン酸－水和物 |
| $R_t$ | 保持時間 |
| ロッシェル塩 | 酒石酸ナトリウムカリウム四水和物 |
| RT | 室温 |
| sat. | 飽和 |
| SFC | 超臨界流体クロマトグラフィ |
| TBAF | フッ化テトラブチルアンモニウム |
| TBDMS | tert－ブチルジメチルシリル |
| TBDPS | tert－ブチルジメチルシリル |
| t－BuOK | カリウムtert－ブトキシド |
| TEA | トリエチルアミン |
| Tf | トリフルオロメタンスルホニル |
| TFA | トリフルオロ酢酸 |
| THF | テトラヒドロフラン |
| $Ti(OiPr)_4$ | チタン（IV）イソプロポキシド |
| TLC | 薄層クロマトグラフィ |
| TMEDA | N，N，　N’，N’－テトラメチルエチレンジアミン |
| TMG | １，１，３，３－テトラメチルグアニジン |
| TMSI | ヨードトリメチルシラン |
| Ts | p－トルエンスルホニル |
| TsCl | p－トルエンスルホニルクロリド |

【０９０８】

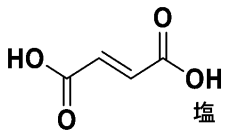
【表２－３】

（表１Ｂの続き）

| 略語 | 意味 |
|---|---|
| v／v | 体積／体積 |
| vol. | 体積 |
| wt | 重量 |
| キサントホス | ４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン |

【０９０９】
当業者によって理解されるように、示されるプロトコルを使用して合成された化合物は、溶媒和物、例えば、水和物として存在し得、かつ／又は残留溶媒若しくは微量不純物を含有し得る。塩の形態で単離された化合物又は中間体は、整数化学量論、すなわち、単塩若しくは二塩、又は中間化学量論のものであり得る。以下の実験パートの中間体又は化合物が、ＨＣｌの当量数を示さずに「ＨＣｌ塩」として示される場合、これは、ＨＣｌの当量数を確認しなかったことを意味する。同じ原理は、例えば、「シュウ酸塩」、「ギ酸塩」又は「

【０９１０】
【化１１５】




」など、実験パートで言及される他の全ての塩形態にも適用される。

【０９１１】
当業者は、以下の実験プロトコルに明示的に言及されていない場合であっても、典型的にはカラムクロマトグラフィ精製後に、所望の画分を収集し、溶媒を蒸発させたことを理解するであろう。

【０９１２】
立体化学が示されていない場合、これは、特に示されていないか、又は文脈から明らかでない限り、立体異性体の混合物であることを意味する。

【０９１３】
立体中心が「ＲＳ」で示される場合、これは、別途記載のない限り、示された中心でラセミ混合物が得られたことを意味する。

【０９１４】
実施例１－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド（化合物Ａ）の合成－調製方法Ａ
中間体１－ｔｅｒｔ－ブチル（５－メチル－４－オキソヘキシル）カルバメートの調製

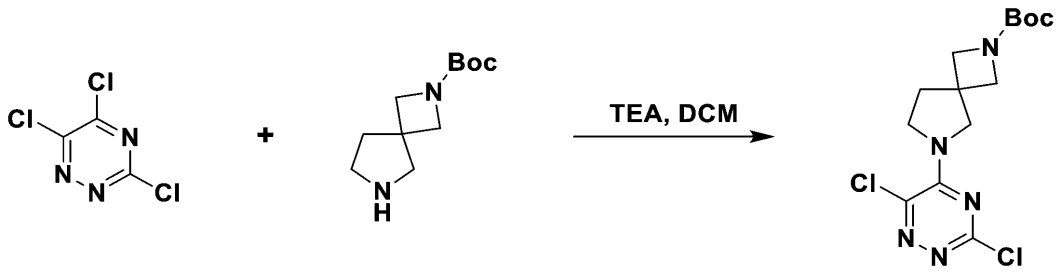
【０９１５】
【化１１６】




－７０℃に冷却したＴＨＦ（６０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソピロリジン－１－カルボキシラート（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（５．０ｍＬ、３３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、イソプロピルマグネシウムブロミド溶液（１９ｍＬ、５５ｍｍｏｌ、２－メチルテトラヒドロフラン中２．９Ｍ）をゆっくり添加し、得られた混合物をゆっくりと室温に加温し、１２時間撹拌した。混合物を飽和$NH_4Cl$水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１：０～１００：１）によって更に精製して、標題中間体（３．７ｇ、収率６０％）を黄色油として得た。

【０９１６】
中間体１３－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３，６－ジクロロ－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレートの調製

【０９１７】
【化１１７】

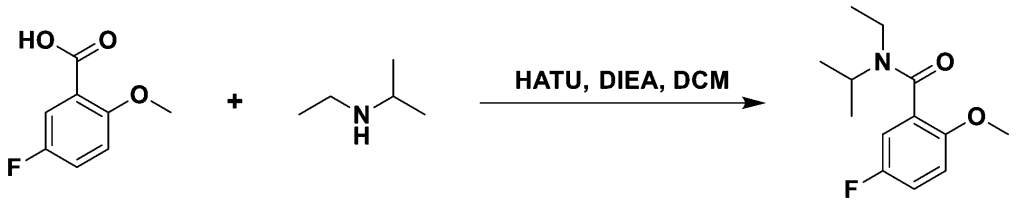



０℃に冷却したＤＣＭ（１００ｍＬ）に、３，５，６－トリクロロ－１，２，４－トリアジン（１０．０ｇ、５４．２ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（１５．２ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（９．２１ｇ、４３．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温に加温し、１時間撹拌した。混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルＦＣＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１：０～３：１）により精製して、標題中間体（１２．０ｇ、収率５８％）を黄色固体として得た。

【０９１８】

中間体２７－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－メトキシベンズアミドの調製

【０９１９】
【化１１８】

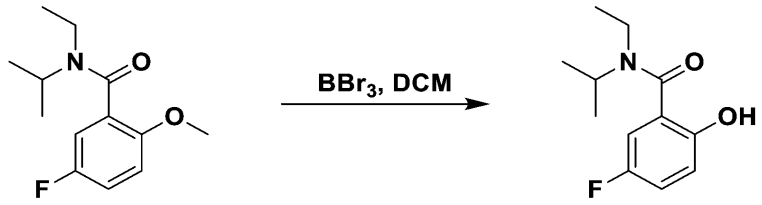



０℃に冷却した乾燥ＤＣＭ（１５０ｍＬ）に、５－フルオロ－２－メトキシ安息香酸（８．００ｇ、４７．０ｍｍｏｌ）及びＮ－エチルプロパン－２－アミン（８．１９ｇ、９４．０ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、ＨＡＴＵ（２１．５ｇ、５６．５ｍｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（９．１０ｇ、７０．４ｍｍｏｌ）を小分けにしてゆっくり添加した。得られた混合物をゆっくりと室温に温め、８時間撹拌した。有機層を水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥させた。濾過後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をＦＣＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０％～２０％）により精製して、標題中間体（１２．０ｇ、収率９６％）を白色固体として得た。

【０９２０】

中間体２８－Ｎ－エチル－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピルベンズアミドの調製

【０９２１】
【化１１９】




－７８℃に冷却した乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）に、Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－メトキシベンズアミド（中間体２７）（１２．０ｇ、５０．１ｍｍｏｌ

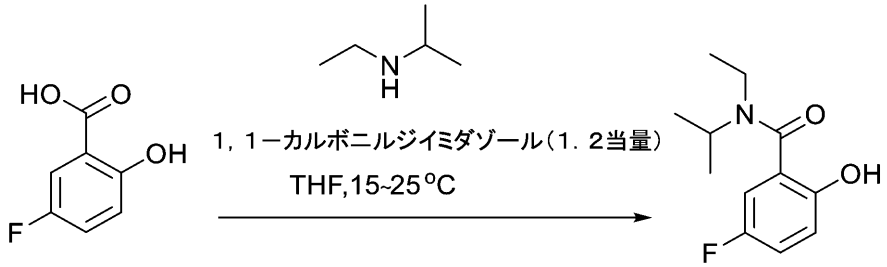
）を溶解した溶液に、$BBr_3$（１４．４ｍＬ、１５２ｍｍｏｌ）をゆっくり添加し、得られた混合物を室温にゆっくり加温し、８時間撹拌した。混合物を再び－７８℃に冷却し、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を滴加して反応をクエンチした。得られた混合物をゆっくり室温に加温し、飽和$NaHCO_3$水溶液を添加することによってｐＨ値を約８に調整した。水層をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをＦＣＣ（ＥｔＯＡｃ／ＰＥ＝０％～２０％）により精製して、標題中間体（９．０ｇ、収率７８％）を白色固体として得た。

【０９２２】

中間体２８の代替調製

【０９２３】

【化１２０】



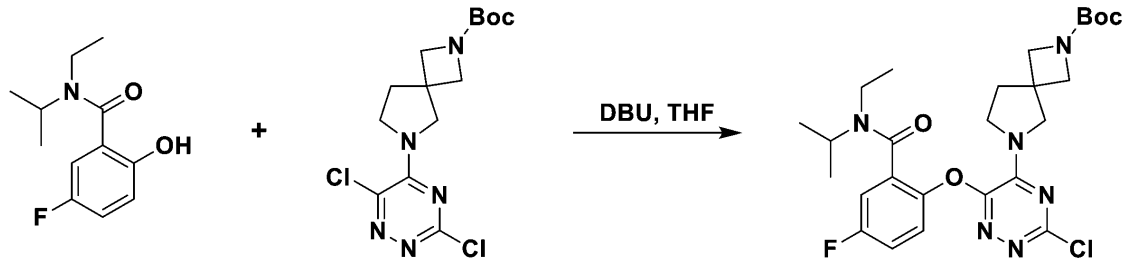

ＴＨＦ（１６８Ｌ、１２体積）に５－フルオロ－２－ヒドロキシ－安息香酸（１４．０ｋｇ、８９．６８ｍｏｌ、１．０当量）を混合した混合物を１５～２５℃に調整し、１，１－カルボニルジイミダゾール（１７．４５ｋｇ、１０７．６２ｍｏｌ、１．２当量）を１時間かけて添加した。添加後、混合物を１５～２５℃で１８時間撹拌した。この時間を経た後、Ｎ－エチルプロパン－２－アミン（１４．８５ｋｇ、１７０．３９ｍｏｌ、１．９当量）を混合物に１５～２５℃で２時間かけて添加した。得られた混合物を１５～２５℃で１８～２４時間にわたって更にエージングした。１０％$H_2SO_4$水溶液（１４０ｋｇ、１０体積）を用いてｐＨをｐＨ４～５に調整し、層を分離した。温度を４０℃未満に維持しながら有機相を４２～５６Ｌに濃縮し、次いで、ｎ－ヘプタン（４３ｋｇ、４．５体積）を混合物に１５～２５℃で３時間にわたって添加した。次いで、混合物を０～１０℃に冷却し、更に６時間撹拌した。得られたスラリーを濾過し、ケーキをｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（ＭＴＢＥ）：ｎ－ヘプタン混合物（２５ｋｇのＭＴＢＥ：ｎ－ヘプタンの２：３体積／体積混合物、２．５体積）で洗浄した。ケーキ洗浄を更に２回繰り返し、得られた固体を真空中５０℃で乾燥させて、中間体２８（１６．５ｋｇ、純度：９９．１％、収率：８０．４％）を得た。

【０９２４】

中間体１４－ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－クロロ－６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレートの調製

【０９２５】

【化１２１】




ＴＨＦ（１２０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル６－（３，６－ジクロロ－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート

（中間体１３）（１２．０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（中間体２８）（７．５ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（６．１ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）を混合した混合物を２５℃で８時間撹拌した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１：０～３：１）により精製して、標題中間体（１４．０ｇ、収率７３％）を緑色固体として得た。

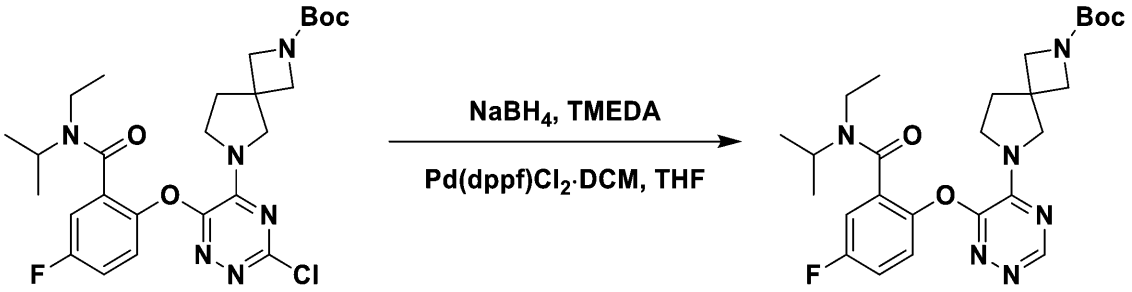
【０９２６】

中間体２－ｔｅｒｔ－ブチル６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロ－フェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレートの調製

中間体２の合成方法Ａ

【０９２７】

【化１２２】



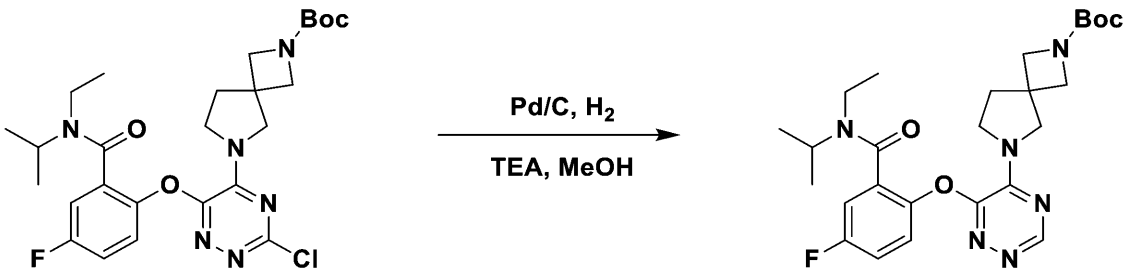

ＴＨＦ（５００ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－クロロ－６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２、６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（中間体１４）（２０ｇ、３６．４ｍｍｏｌ）、$NaBH_4$（２．４８ｇ、６５．７ｍｍｏｌ）及びＴＭＥＤＡ（８．５４ｇ、７３．５ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Cl_2$×ＤＣＭ（１．７０ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）を$N_2$雰囲気下で添加した。添加後、反応混合物を２５℃で１４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルＦＣＣ（ＥｔＯＡｃ）により精製して、標題中間体（１５ｇ、純度９３％、収率７４％）を褐色固体として得た。

【０９２８】

中間体２の合成方法Ｂ

【０９２９】

【化１２３】




ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－クロロ－６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（中間体１４）（２２．０ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１５ｍＬ）を溶解した溶液に、Ｐｄ／Ｃ（湿潤、５．０ｇ、１０％）を添加した。得られた混合物を$H_2$雰囲気下（３０ｐｓｉ）、２５℃で８時間撹拌した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドを通して濾過し、濾液

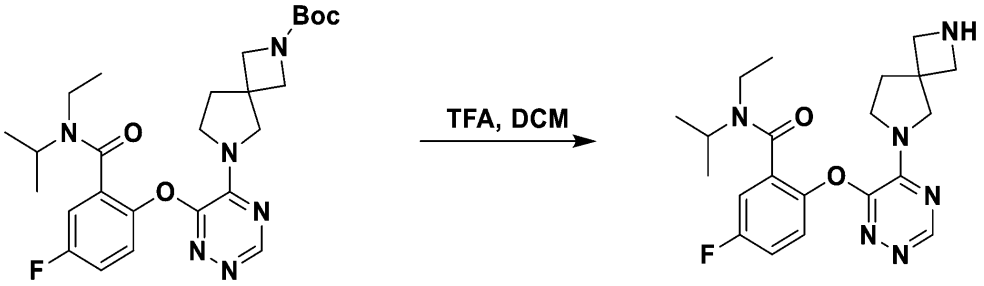
を真空中で濃縮して、標題中間体（２５．０ｇ、粗製）を得、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。

【０９３０】

中間体３－２－（（５－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピルベンズアミドの調製

【０９３１】

【化１２４】



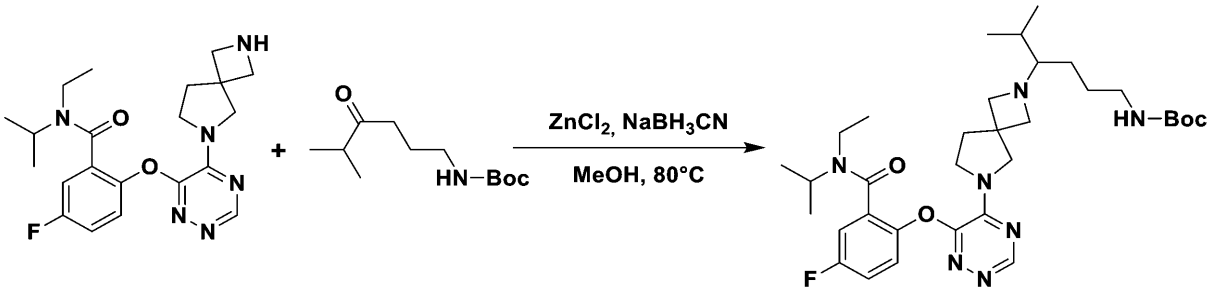

ＤＣＭ（５ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－カルボキシレート（中間体２）（３００ｍｇ、０．５８３ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ、６．４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、１０％ＮａＯＨ（５ｍＬ）溶液を混合物にゆっくり添加してｐＨ値を約１２に調整し、得られた混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題中間体（２２０ｍｇ、収率９０％）を白色固体として得た。

【０９３２】

化合物６１－ｔｅｒｔ－ブチル（４－（６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－５－メチルヘキシル）カルバメートの調製

【０９３３】

【化１２５】




ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に、２－（（５－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（中間体３）（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（５－メチル－４－オキソヘキシル）カルバメート（中間体１）（８３０ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）及び$ZnCl_2$（６６０ｍｇ、４．８４ｍｍｏｌ）を混合した混合物を８０℃で０．５時間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$（３１０ｍｇ、４．９３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を８０℃で６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＷａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｐｒｅｐ　ＯＢＤを用いた分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｃ１８　１５０×４０ｍｍ１０ｕｍ、溶離液：ＡＣＮ

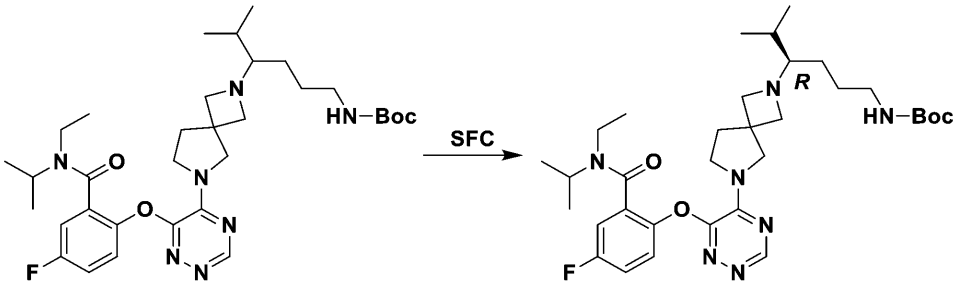
／$H_2O$（０．０５％アンモニア）４５％～７５％ｖ／ｖ）により更に精製して、標題化合物（７００ｍｇ、収率４６％）を無色油状物として得た。

【０９３４】

化合物６２及び６３－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－５－メチルヘキシル）カルバメート及びｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（４－（６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－５－メチルヘキシル）カルバメートの調製

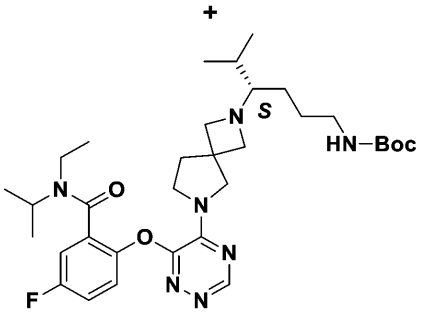
【０９３５】

【化１２６】




化合物61　　化合物62

+




化合物63

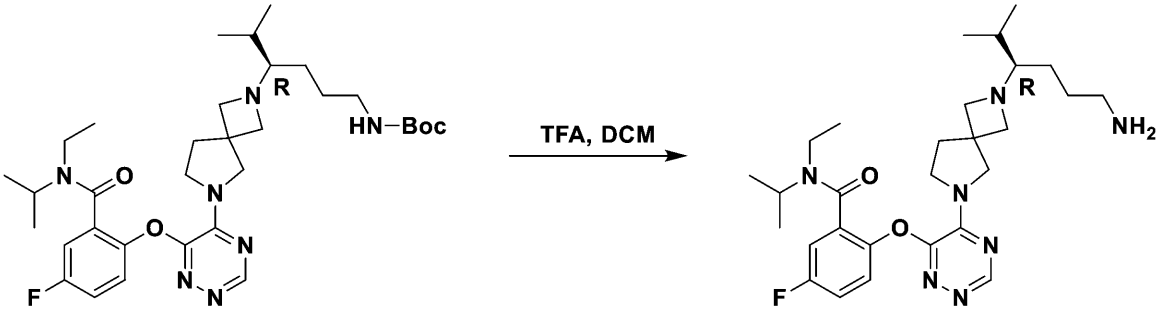
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４－トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－５－メチルヘキシル）カルバマート（化合物６１）（２００ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）を、ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ（カラム：２５０×３０ｍｍ１０ｕｍ、定組成溶離：ＥｔＯＨ（０．１％の２５％アンモニアを含有する）：超臨界$CO_2$、４０％：６０％（ｖ／ｖ））を用いたＳＦＣにより精製して、標題化合物（化合物６２）（８５ｍｇ、収率４２％）及び（化合物６３）（８０ｍｇ、収率４０％）をいずれも淡黄色油状物として得た。

【０９３６】

化合物６４－（Ｒ）－２－（（５－（２－（６－アミノ－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド

【０９３７】

【化１２７】



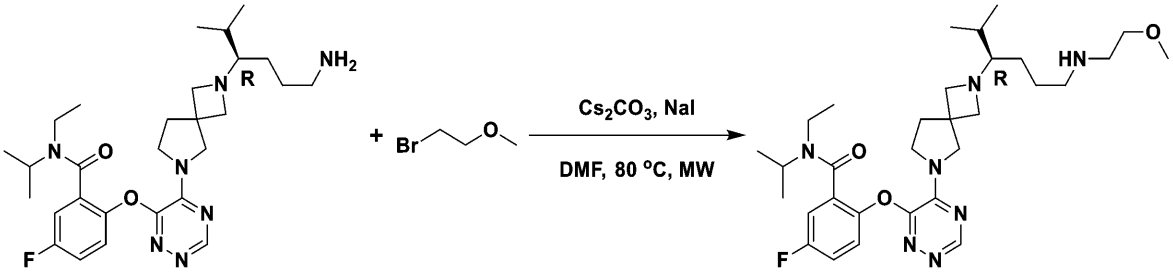

ＤＣＭ（４ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（４－（６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－５－メチルヘキシル）カルバメート（化合物６２）（５５０ｍｇ、０．８７６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）をゆっくり添加し、得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＤＣＭ（４０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ値をＮａＯＨ水溶液（２Ｍ、１６ｍＬ）を用いて約１２に調整した。水層をＤＣＭで抽出した（１００ｍＬ×２）。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、標題化合物（４６０ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。

【０９３８】

化合物１１－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド

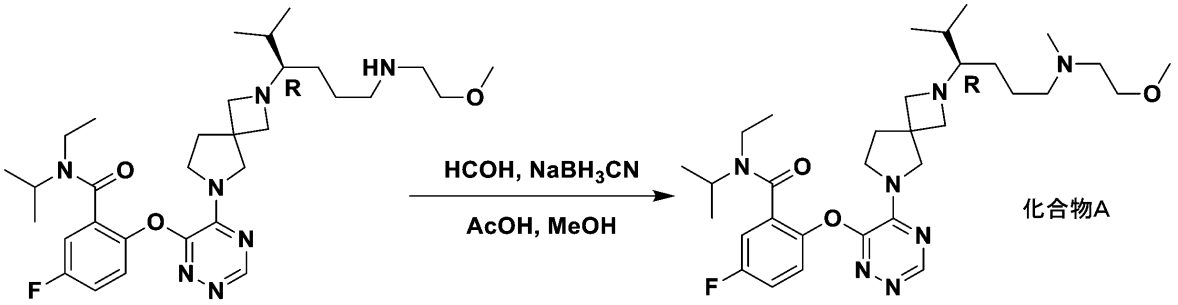
【０９３９】

【化１２８】



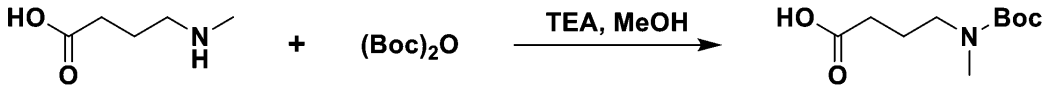

ＤＭＦ（１ｍＬ）に、（Ｒ）－２－（（５－（２－（６－アミノ－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（化合物６４）（１２０ｍｇ、粗製）、１－ブロモ－２－メトキシエタン（３２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、$Cs_2CO_3$（２２２ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（１０２ｍｇ、０．６８０ｍｍｏｌ）を混合した混合物を、マイクロ波照射によって８０℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を$H_2O$（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$H_2O$（１０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得、それを更に、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ（カラム：１５０×３０ｍｍ５μｍ、溶離液：ＡＣＮ／$H_2O$（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）５１％～７１％（ｖ／ｖ））を用いたＨＰＬＣにより精製し、更に、ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＤ－Ｈ（カラム：２５０×３０ｍｍ５ｕｍ、溶出液：ＥｔＯＨ中の超臨界$CO_2$（０．１％ｖ／ｖアンモニア）２５／２５、ｖ／ｖ）を用いたＳＦＣにより精製して、標題化合物（５．１３ｍｇ、純度９６％）を黄色固体として得た。

【０９４０】
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）（方法１）：$R_t$＝２．９９７分、ｍ／ｚ実測値５８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０９４１】
化合物Ａ－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド
【０９４２】
【化１２９】




化合物11

無水ＭｅＯＨ（２ｍＬ）に、（Ｒ－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド（化合物１１）（４０．０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（５５．４ｍｇ、０．６８３ｍｏｌ、水中３７％）及びＡｃＯＨ（８．２ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を混合した混合物を、４５℃で１時間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$（８．６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物を４５℃で更に１時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（４０ｍＬ）で希釈して、ｐＨ値を約８に調整し、更にＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＢｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ（カラム：Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ　５ｕｍ、移動相Ａ：$H_2O$（０．０４％アンモニア＋１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流速：２５ｍＬ／分、５０％～８０％（５０％Ｂ～８０％Ｂ）の勾配条件Ｂ／Ａ）を用いた分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物（９．６２ｍｇ、純度９９．１０％、収率２３．３％）を黄色油状物として得た。
【０９４３】
実施例２－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド（化合物Ａ）の合成－調製方法Ｂ
中間体７－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ブタン酸の調製
【０９４４】
【化１３０】




ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に、４－（メチルアミノ）ブタン酸塩酸塩（３．０ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（７．７８ｍＬ、５８．６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、$Boc_2O$（４．６９ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を滴下した。混合物を室温で２時間撹拌した。混合

物を減圧下で濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、冷却した０．１Ｎ　ＨＣｌ（７０ｍＬ×２）、$Ｈ_2Ｏ$（５０ｍＬ×２）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標題中間体（１．８０ｇ、粗製）を無色油状物として得た。

【０９４５】

中間体８－ｔｅｒｔ－ブチル（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（メチル）カルバメートの調製

【０９４６】

【化１３１】



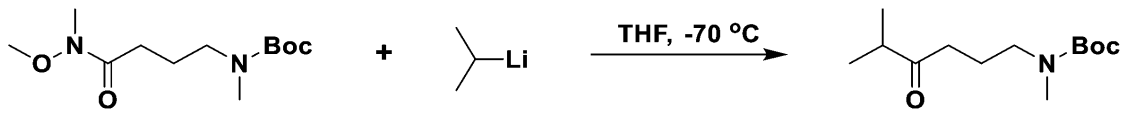

$ＣＨＣｌ_3$（３０ｍＬ）に、４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ブタン酸（中間体７）（１．８０ｇ、粗製）を溶解した溶液に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（９６０ｍｇ、９．８４ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．２４ｇ、９．１８ｍｍｏｌ）及びＮＭＭ（２．８０ｍＬ、２５．１ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、ＥＤＣＩ（２．２３ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（３０ｍＬ×３）、飽和$ＮａＨＣＯ_3$水溶液（３０ｍＬ×３）及びブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、標題中間体（１．７０ｇ、粗製）を無色油状物として得た。

【０９４７】

中間体９－ｔｅｒｔ－ブチルメチル（５－メチル－４－オキソヘキシル）カルバメートの調製

【０９４８】

【化１３２】



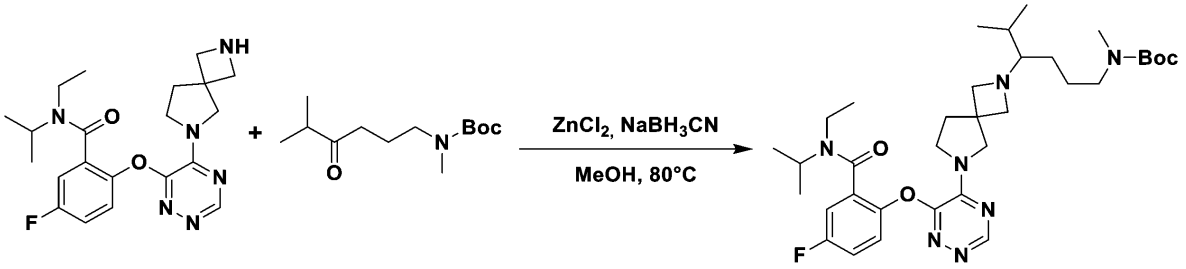

$Ｎ_2$雰囲気下、－７０℃に冷却したＴＨＦ（５ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（メトキシ（メチル）アミノ）－４－オキソブチル）（メチル）カルバメート（中間体８）（２００ｍｇ、粗製）を溶解した溶液に、イソプロピルリチウム（ペンタン中３．２ｍＬ、２．２４ｍｍｏｌ、０．７Ｍ）を滴下した。得られた混合物を－７０℃で２時間撹拌した。混合物を飽和$ＮＨ_4Ｃｌ$水溶液（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をＦＣＣ（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝１０：１）により更に精製して、標題中間体（６０ｍｇ）を無色油状物として得た。

【０９４９】

化合物６０－ｔｅｒｔ－ブチル（４－（６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－５－メチルヘキシル）（メチル）カルバメートの調製

【０９５０】

【化１３３】



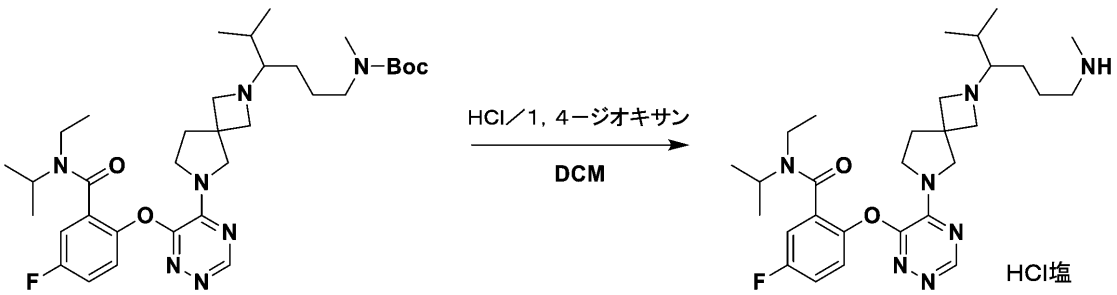

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に、２－（（５－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（中間体３）（６００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチルメチル（５－メチル－４－オキソヘキシル）カルバメート（中間体９）（３３０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に$ZnCl_2$（７８９ｍｇ、５．７９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$（７２９ｍｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮して粗残渣を得、これをＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NH_4Cl$水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得、これをＦＣＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）により更に精製して、標題化合物（４００ｍｇ、収率４２％）が白色固体として得た。

【０９５１】

化合物６７－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（２－メチル－６－（メチルアミノ）ヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドヒドロクロリド

【０９５２】

【化１３４】



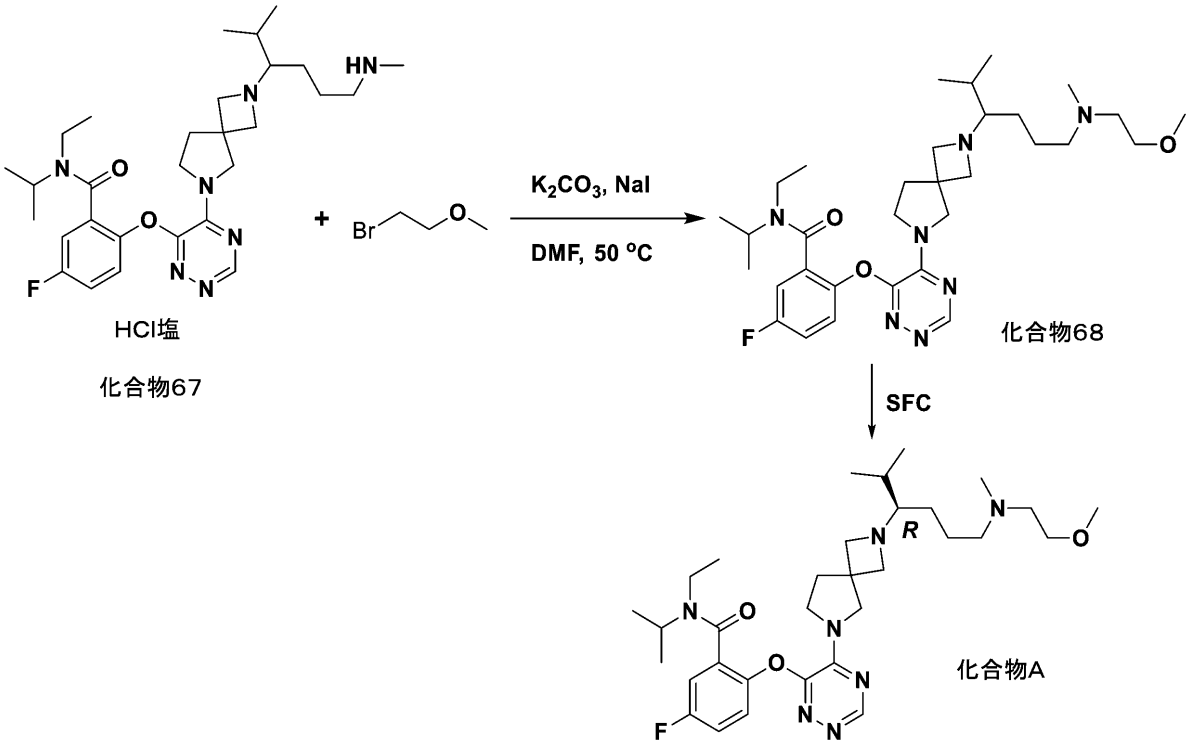

ＤＣＭ（１０ｍＬ）に、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（６－（６－（２－（エチル（イソプロピル）カルバモイル）－４－フルオロフェノキシ）－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－５－メチルヘキシル）（メチル）カルバメート（化合物６０）（１ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ、２０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、標題化合物（９６０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を得、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。

【０９５３】

化合物Ａ－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド

【０９５４】

【化１３５】




ＤＭＦ（５ｍＬ）に、Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（２－メチル－６－（メチルアミノ）ヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドヒドロクロリド（化合物６７）（４８０ｍｇ、粗製）、$K_2CO_3$（７００ｍｇ、５．０７ｍｍｏｌ）及びＮａＩ（４００ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ）を混合した混合物に、１－ブロモ－２－メトキシエタン（２３０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を５０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を$H_2O$（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗残渣を得た。残渣をＦＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド（化合物６８）（２５０ｍｇ、収率４８％）を黄色油状物として得た。

【０９５５】

Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド（化合物６８）（方法Ｂによって得られたいくつかのバッチから合わせて９６０ｍｇ）を、最初に、ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＧ（カラム：２５０×３０ｍｍ　１０ｕｍ、移動相：Ａ：超臨界$CO_2$、Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％アンモニア）、Ａ：　Ｂ＝４０：６０、６０ｍＬ／分）を用いるＳＦＣにより精製し、更に、Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ（カラム：１５０×３０ｍｍ　５ｕｍ、移動相Ａ：$H_2O$（１０ｍＭ　$NH_4HCO_3$）、移動相Ｂ：ＡＣＮ、流量：２５ｍＬ／分、勾配条件Ｂ／Ａ　５５％～８５％）を用いる分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物（２７０ｍｇ）を無色油状物として得た。

【０９５６】

$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－$d_4$）：δ＝８．４０（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．１０（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．０１（ｍ

，２Ｈ），３．８９－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．４８（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．６３－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．０７（ｍ，６Ｈ），１．８６－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．０２（ｍ，１０Ｈ），０．９９－０．６６（ｍ，９Ｈ）．いくつかのプロトンは溶媒ピークによって隠れており、記録されていない。

【０９５７】

ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）（方法２）：$R_t$＝１．９６５分、ｍ／ｚ実測値６００．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９５８】

ＳＦＣ（方法１１）：$R_t$＝４．９０４分。

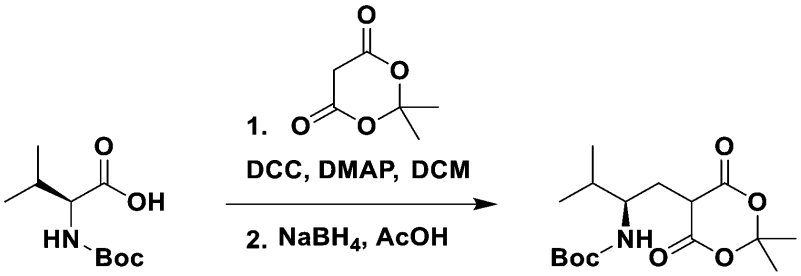
【０９５９】

実施例３－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド（化合物Ａ）の合成－調製方法Ｃ

中間体２２７－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）－３－メチルブタン－２－イル）カルバメートの調製

【０９６０】

【化１３６】



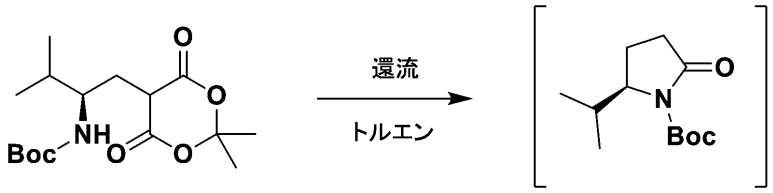

－１０～０℃で予備冷却したＤＣＭ（６０７ｋｇ）中のＢｏｃ－Ｌ－バリン（４４．９ｋｇ）、２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－４，６－ジオン（３２．９ｋｇ）及びＤＭＡＰ（３５．５ｋｇ）を、ＤＣＭ（６１３ｋｇ）にＤＣＣ（５５．５ｋｇ）を溶解した溶液に３時間にわたって添加し、－１０～０℃で１６時間エージンした。温度を１０℃未満に維持しながら、１０％クエン酸水溶液（４４９ｋｇ）を添加した。得られたスラリーを０から１０℃で２時間エージングし、次いで濾過した。濾過ケーキをＤＣＭ（９１ｋｇ）で洗浄した。濾液を分離し、有機層を１０％クエン酸水溶液（４５０ｋｇで２回）及び１０％ＮａＣｌ水溶液（４４９ｋｇ）で洗浄した。有機相（１２００ｋｇ）に、温度を－１０～０℃に維持しながら酢酸（７５．０ｋｇ）を添加した。水素化ホウ素ナトリウム（１８．０ｋｇ）を、温度を－１０℃～０℃の範囲に維持しながら５時間にわたって小分けにして添加し、次いで、得られた混合物を－１０～０℃で更に１６時間エージングした。混合物を１５～２５℃に加温し、２時間エージングした。次いで、混合物を１４％ＮａＣｌ水溶液（４５０ｋｇ）で洗浄し、続いて１４％ＮａＣｌ水溶液（４３２ｋｇ）で２回目の洗浄を行い、最後に水で洗浄した（４４４ｋｇ）。有機相を減圧下で２～４体積まで濃縮した。イソ－プロパノール（１４３ｋｇ）を残渣に添加し、減圧下で４～５体積まで濃縮した。－１０～０℃に冷却し、８時間エージングした後、得られたスラリーを濾過し、ＩＰＡ（３８ｋｇ）で洗浄し、乾燥させて、標題中間体（４６．７ｋｇ、収率６９％）を白色固体として得た。

【０９６１】

中間体２２８－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－イソプロピル－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレートの調製

【０９６２】

【化１３７】



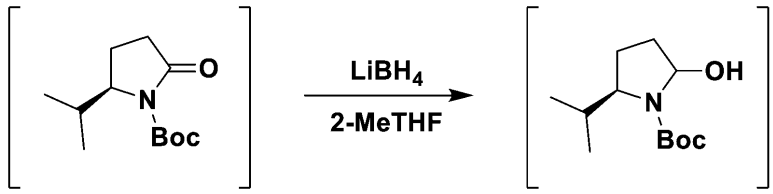

トルエン（３３３ｋｇ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）－３－メチルブタン－２－イル）カルバメート（中間体２２７）（４６．７ｋｇ）を加熱還流し、４時間エージングした。混合物を周囲温度に冷却し、濾過し、トルエン（２０ｋｇ）で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮乾固して、所望の化合物（３１．０５ｋｇ、収率９６％）を油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【０９６３】

中間体２２９－ｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルピロリジン－１－カルボキシレートの調製

【０９６４】

【化１３８】



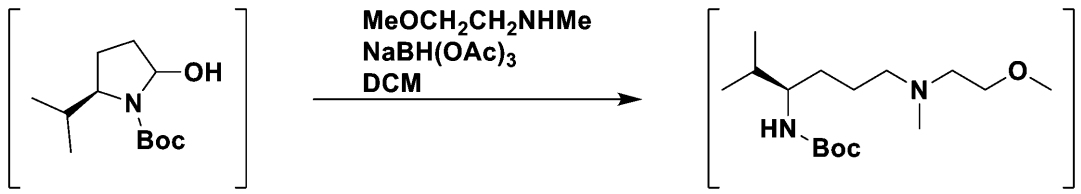

２－ＭｅＴＨＦ（２６．７ｋｇ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－２－イソプロピル－５－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（中間体２２８）（３０．９ｋｇ）を－５～５℃に冷却した。ＬｉＢＨ$_4$の２－ＭｅＴＨＦ溶液（１Ｍ，４５．２ｋｇ，５４．４ｍｏｌ）を３時間にわたって添加し、混合物を４時間エージングした。５％ＮａＨＣＯ$_3$の冷水溶液（１６３ｋｇ）を－５～５℃で３時間にわたって添加し、更に２時間エージングした。混合物を周囲温度に加温し、更に２時間エージングした。水層を分離し、有機層を１０％ＮａＣｌ水溶液（１７０ｋｇ）及び水（１５５ｋｇ）で洗浄した。水洗浄中に、エマルジョンが形成され、分離させるために固体ＮａＣｌ（３．１ｋｇ）を添加した。水層を除去した後、有機層を減圧下で濃縮乾固して、所望の化合物（２８．５ｋｇ、収率９１％）を油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【０９６５】

中間体２３０－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）カルバメートの調製

【０９６６】

【化１３９】




ＤＣＭ（３４４ｋｇ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５Ｒ）－２－ヒドロキシ－５－イソプロピルピロリジン－１－カルボキシレート（中間体２２９）（２８．５５ｋｇ）を１５～２５℃で２－メトキシ－Ｎ－メチルエタン－１－アミン（１２．３ｋｇ、１３８．０ｍｏｌ）で処理し、得られた混合物を１時間エージングした。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（４０．１２ｋｇ）を、温度を１５～２５℃の間に維持しながら５時間にわたって

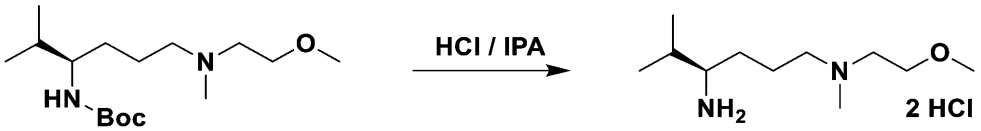
小分けにして添加し、得られた混合物を４８時間エージングした。温度を１５～２５℃の間に維持しながら、８％ＮａＯＨ水溶液（１８４ｋｇ）を２時間にわたって添加することによって反応混合物をクエンチし、混合物を更に２時間エージングした。水層を分離し、有機層を水（１６９ｋｇ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮乾固して、標題中間体（３３．２６ｋｇ、収率８８％）を油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【０９６７】

中間体２３１－（Ｒ）－Ｎ$^{1}$－（２－メトキシエチル）－Ｎ$^{1}$，５－ジメチルヘキサン－１，４－ジアミン、二塩酸塩の調製

【０９６８】

【化１４０】



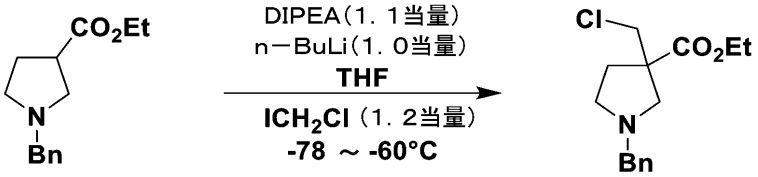

イソプロパノール（８４．８０ｋｇ）にＨＣｌを溶解した４モル溶液に、イソプロパノール（２５．６ｋｇ）にｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）カルバメート（中間体２３０）（３２．３８ｋｇ）を溶解した溶液を周囲温度で３時間にわたって添加し、混合物を周囲温度で更に１９時間エージングした。次いで、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（９５．２５ｋｇ）を１時間にわたって添加し、混合物を２．５時間エージングした。得られたスラリーを濾過し、ＭＴＢＥ（５３ｋｇ）で洗浄した。濾過ケーキを乾燥させて、標題化合物（２３．９２ｋｇ、収率８１％）を白色固体として得た。

【０９６９】

中間体２３２－エチル１－ベンジル－３－（クロロメチル）ピロリジン－３－カルボキシレートの調製

【０９７０】

【化１４１】




－３５～－２５℃に冷却したＴＨＦ（６Ｌ）にＤＩＰＥＡ（９５２ｇ、１．１当量）を溶解した溶液に、－２５℃未満に温度を維持しながらｎ－ＢｕＬｉ（２．３３ｋｇ、ヘキサン中２．５Ｍ、１．０当量）を添加した。得られた混合物を－３５～－２５℃で更に３０分間エージングし、次いで－７８～－６０℃に冷却した。ＴＨＦ（２Ｌ）にエチル１－ベンジルピロリジン－３－カルボキシレート（２ｋｇ、１．０当量）を溶解した溶液を－７８～－６０℃で添加し、更に３０分間撹拌した。次いで、クロロヨードメタン（１．８１ｋｇ、１．２当量）を－７８～－６０℃で投入した。反応混合物を－６０～－４０℃で２時間エージングした。反応混合物を０～１０℃の温度でクエン酸水溶液（６Ｌ　$H_2O$中６６０ｇ）に添加し、得られた混合物を２０～３０℃で更に２０分間エージングした。層を分離した後、水層をＥｔＯＡｃ（６Ｌ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（６Ｌ）で洗浄し、次いで５０～６０℃に加温した。シュウ酸（２．２２ｋｇ）を５０～６０℃で投入した。得られた混合物を５０～６０℃で３時間撹拌し、次いで、２０～３０℃に冷却し、一晩エージングした。得られた固体を濾過し、ケーキを酢酸エチル（２Ｌ）で洗浄した。ウェットケーキをトルエン（４Ｌ）、$H_2O$（８Ｌ）及び$K_3PO_4$（１．５当量）に添加し、得られた混合物を２０～３０℃で２０分間エージングした。層を分離した後

、水層をトルエン（２Ｌ）で抽出した。有機層を合わせ、水（２Ｌ）で２回洗浄した。有機相を減圧下で濃縮して、４．２ｋｇの所望の化合物をトルエン溶液として得た（アッセイにより４６重量％、アッセイ収率８０％）。

【０９７１】

中間体２３３－１－ベンジル－３－（クロロメチル）ピロリジン－３－カルバルデヒドの調製

【０９７２】

【化１４２】




流動化学システムで反応を行った。すなわち、トルエン（２６Ｌ）にエチル１－ベンジル－３－（クロロメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（中間体２３２）（４．４ｋｇ）を溶解した溶液を２６．７ｍＬ／分で圧送し、－６０℃に冷却した。冷却後、次いで、これをトルエンにＤＩＢＡＬ－Ｈ（２８．１ｍｏｌ）を溶解した冷却溶液と－６０℃（２８Ｌ）で３２．１ｍＬ／分のポンプ流量で混合した。混合物を－６０℃でパーフルオロアルコキシ（ＰＦＡ）コイル管反応器に通した（合計流量５８．８ｍＬ／分、滞留時間５秒）。得られた混合物を冷却したＭｅＯＨ（－６０℃）と混合し、これを１５．２ｍＬ／分の速度で圧送した。この混合溶液を別のＰＦＡコイルチューブリアクタに－６０℃で圧送した（合計流速７４ｍＬ／分、滞留時間５秒）。得られた混合物を、２０重量％のロッシェル塩水溶液（２０Ｖ）が入ったレシーバーに回収した。層を分離し、有機相を水で２回洗浄した（２×４４Ｌ）。有機相を、同様の方法で調製した別の３．０ｋｇのバッチと合わせ、減圧下で濃縮して、２０．８ｋｇの所望の化合物のトルエン溶液を得（ＨＰＬＣによるアッセイで２５．５重量％、アッセイ収率８５％が得られた）、これを更に精製することなく直接使用した。

【０９７３】

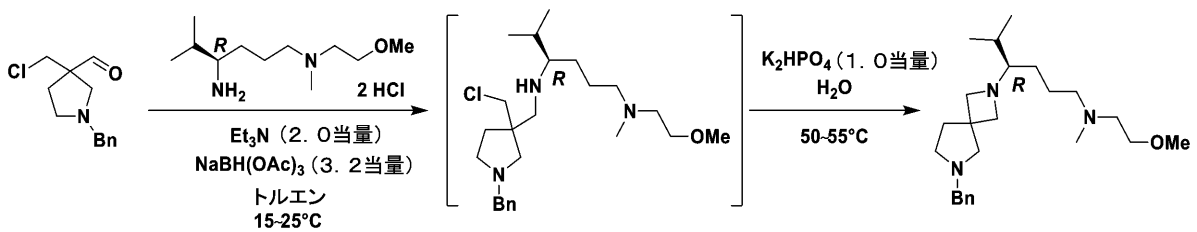
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）：δ　９．６２（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．２０（ｍ，５Ｈ），３．８３－３．５７（ｍ，４Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９７４】

中間体２３４－（Ｒ）－４－（６－ベンジル－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，５－ジメチルヘキサン－１－アミンの調製

【０９７５】

【化１４３】




トルエン（３０Ｌ）及び（Ｒ）－Ｎ$^{1}$－（２－メトキシエチル）－Ｎ$^{1}$，５－ジメチルヘキサン－１，４－ジアミン、二塩酸塩（中間体２３１）（３．４７ｋｇ）で希釈した、トルエン（３．０ｋｇ、１０重量％）に１－ベンジル－３－（クロロメチル）ピロリジン

－３－カルバルデヒド（中間体２３３）を溶解した溶液に、トリエチルアミン（２．５５ｋｇ、２５．２ｍｏｌ）を２０～３０℃で添加した。得られた混合物を２０～３０℃で２時間エージングした。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（９．０ｋｇ）を２０～３０℃で投入し、混合物を１２時間エージングした。反応混合物を５～１５℃に冷却し、温度を３５℃未満に維持しながら２５重量％ＮａＯＨ水溶液（２５Ｌ、約１６．７５当量）を添加した。得られた混合物を２０～３０℃で２５分間エージングし、層を分離した。有機層を１５重量％のＮａＣｌ水溶液（１０Ｌ）で洗浄し、層を再度分離し、水（１８Ｌ）を有機相に投入した。水相のｐＨを、４Ｍ　ＨＣｌ水溶液を用いて、内部温度を３５℃未満に維持しながら、６～７に調整した。次いで、有機相を廃棄し、水相を分離し、$K_2HPO_4$でｐＨ８～９に塩基性化した。

【０９７６】

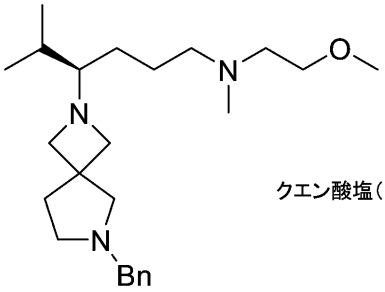
得られた混合物を５０～５５℃に加温し、３時間エージングした。次いで、反応混合物を周囲温度に冷却し、他の２つのバッチ（２．４ｋｇ＋３．０ｋｇ）と合わせた。合わせた流れをメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルで３回洗浄した（３×４０Ｌ）。得られた水層に更なるメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（８３Ｌ）を添加し、水相を８重量％のＮａＯＨ水溶液を用いて、１５～３５℃の温度を維持しながら、ｐＨ９～１０に塩基性化した。水層を分離し、有機層を水で３回洗浄した（３×３０Ｌ）。次いで、有機層を減圧下で約３体積まで濃縮し、次いで、メタノールで３回フラッシングし（３×３０Ｌ）、濃縮乾固して、所望の中間体（１２．４ｋｇ、単離収率９０％）を淡黄色油状物として得、これを更に精製することなく直接使用した。

【０９７７】

中間体２３４ａ（中間体２３４のクエン酸塩）の調製

【０９７８】

【化１４４】




クエン酸塩（当量は求めず）

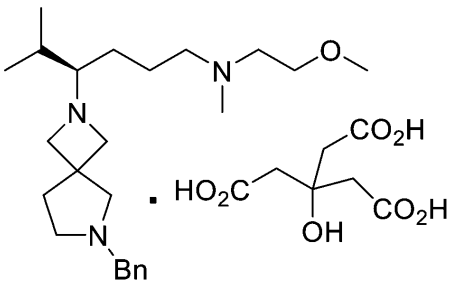
ＥｔＯＨ（８０ｍＬ）及び中間体２３４（２０ｇ）を丸底フラスコに添加した。次に、ＥｔＯＨにクエン酸を溶解した０．５Ｍ溶液（１００ｍＬ、１当量）を丸底フラスコ中の混合物に室温で添加した。その後、混合物を乾燥するまで蒸発させた（ロータリーエバポレータ、４０℃）。アセトニトリル（２００ｍＬ）を残渣に添加し、混合物を乾燥するまで蒸発させた（ロータリーエバポレータ、４０℃）。アセトニトリル（１００ｍＬ）を残渣に添加し、室温で磁気加熱プレートを用いて一晩撹拌した。最後に、中間体２３４ａを濾別し、室温で乾燥させた。

【０９７９】

中間体２３４（中間体２３４ｂ）のクエン酸塩の結晶形態の調製

【０９８０】

【化１４５】



結晶比 中間体／クエン酸 3／2

中間体２３４ａ（３．７２ｇ）を室温でアセトニトリル（２０ｍＬ）に添加し、混合物を撹拌した。反応混合物が均一になるまで、混合物を６０℃に加熱した（約１０分）。次に、混合物を０．５℃／分の速度で５０℃まで冷却した。次に、シードを添加し（１９ｍｇの中間体２３４ａ、０．５ｗ／ｗ％）、混合物を撹拌しながら３時間３０分間エージングした。次に、混合物を８時間かけて２０℃まで指数２、３で非線形に冷却した。得られた混合物を一晩撹拌し、生成物を濾別し、乾燥させた（フード内で室温で一晩）。単離後、中間体２３４ｂ（２．７５ｇ；収率７３．９％）を中間体２３４のクエン酸塩の結晶形態として得た。得られた中間体／クエン酸の比は３／２（ＮＭＲ）である。

【０９８１】

上記の非線形冷却は、以下の式に従って行われた。

規定の冷却期間中、３０秒ごとに新しい線形ランプが開始される。ランプは、以下の式に従って計算される。

【０９８２】

【数１】

$$T_{set} = T_{startvalue} - \left[ (T_{startvalue} - T_{endvalue}) * (\frac{t_{action} + 30s}{Duration})^{n} \right]$$

Ｔｓｅｔ：各新規ランプの設定値

Ｔｓｔａｒｔ ｖａｌｕｅ：冷却軌跡開始時の混合物温度の測定値

Ｔｅｎｄ ｖａｌｕｅ：冷却軌跡の終了規定値

ｔａｃｔｉｏｎ：冷却開始からの実時間

Ｄｕｒａｔｉｏｎ：定義された冷却持続時間

ｎ：指数

【０９８３】

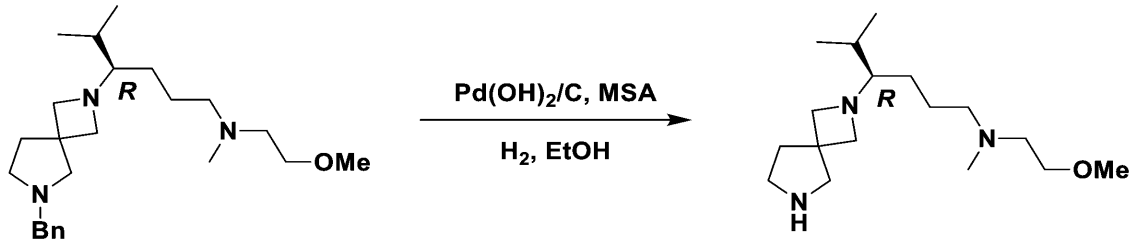
$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ ｐｐｍ ０．９１（３ Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８８Ｈｚ）０．９８（３ Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８８Ｈｚ）１．４６－１．５７（２Ｈ，ｍ）１．６７－１．８７（２ Ｈ，ｍ）１．９４－２．０３（１ Ｈ，ｍ）２．２０－２．２９（２ Ｈ，ｍ）２．６２－２．６９（２ Ｈ，ｍ）２．７２－２．７７（４Ｈ，ｍ）２．７７－２．８２（２ Ｈ，ｍ）２．９０（２ Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３２Ｈｚ）２．９５－３．０２（２ Ｈ，ｍ）３．０７－３．１６（２ Ｈ，ｍ）３．１６－３．２２（２ Ｈ，ｍ）３．３７（３ Ｈ，ｓ）３．６８－３．７２（２ Ｈ，ｍ）３．８３－３．８９（２ Ｈ，ｍ）３．９０－３．９２（２ Ｈ，ｍ）３．９４－４．０６（２ Ｈ，ｍ）７．３２－７．４３（５ Ｈ，ｍ）．

【０９８４】

中間体２２４－（Ｒ）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，５－ジメチル－４－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ヘキサン－１－アミンの調製

【０９８５】

【化１４６】



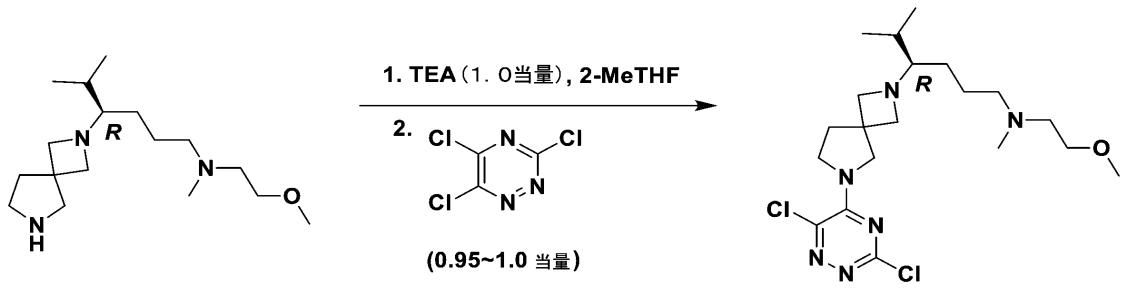

－５～５℃に冷却したＥｔＯＨ（１．４７ｋｇ）中の水酸化パラジウム炭素（１．２ｋｇ）に、メタンスルホン酸（ＭＳＡ）（１１ｋｇ）、（Ｒ）－４－（６－ベンジル－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，５－ジメチルヘキサン－１－アミン（中間体２３４）（１０ｋｇ）及びＥｔＯＨ（２５０Ｌ）を添加した。混合物を３５～４５℃に加温し、水素雰囲気（０．２７～０．４０ＭＰａ）下で１６～２０時間撹拌した。混合物を珪藻土（２０ｋｇ）で濾過し、パッドをＥｔＯＨ（２４Ｌ）で洗浄した。濾液を減圧下（４０℃未満）で２～３体積まで濃縮し、次いで、２－ＭｅＴＨＦ（７３ｋｇ及び４７ｋｇ）で２回フラッシングして、２～３体積の溶液を得た。２－ＭｅＴＨＦ（６５ｋｇ）で希釈した後、１０％硫酸ナトリウム水溶液（３０ｋｇ）を添加し、混合物を０～１０℃に冷却し、続いて１６％ＮａＯＨ水溶液（５０ｋｇ）を添加してｐＨを１３～１４に調整した。温度を１５～２５℃に調整し、３０～６０分間撹拌した。水層を分離し、２－ＭｅＴＨＦ（４７ｋｇ×２）で２回抽出した。合わせた有機層を減圧下（４０℃未満）で３～４体積に濃縮し、２－ＭｅＴＨＦ（９５０ｇ）を添加した。減圧下（４０℃未満）で３～４体積に濃縮した後、得られた溶液を２－ＭｅＴＨＦ（３０ｋｇ）で希釈し、４Ａモレキュラーシーブ（２５ｋｇ）に通して乾燥させ、２－ＭｅＴＨＦ（３０ｋｇ）で洗浄した。最終溶液を濃縮して、７９％補正収率で９０．１％のアッセイ純度を有する油状体として所望の化合物（６．７ｋｇ）が得られた。

【０９８６】

中間体２２５－（Ｒ）－４－（６－（３，６－ジクロロ－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，５－ジメチルヘキサン－１－アミンの調製

【０９８７】

【化１４７】




（Ｒ）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，５－ジメチル－４－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）ヘキサン－１－アミン（中間体２２４）（１００ｇ）に、２－ＭｅＴＨＦ（４３０ｇ）及びＴＥＡ（６８ｇ）を添加し、混合物を－５０～－４０℃に冷却した。２－ＭｅＴＨＦ（１７２ｇ）中の３，５，６－トリクロロ－１，２，４－トリアジン（６２ｇ）を添加し、混合物を１～３時間撹拌した。得られた混合物を－２０～－１０℃に加温し、７％$NaHCO_3$水溶液を添加し、混合物を２０～３０℃に加温し、３０～６０分間撹拌した。水層を除去し、有機層を１０％$Na_2SO_4$（５００ｇ）で洗浄した。有機層を４Åモレキュラーシーブ（２２０ｇ）に通して乾燥させ、２－ＭｅＴＨＦ（１８０ｇ）で洗浄した。標題中間体を、アッセイ収率９０％で、２－１４．８重

量％のＭｅＴＨＦの溶液として得た。

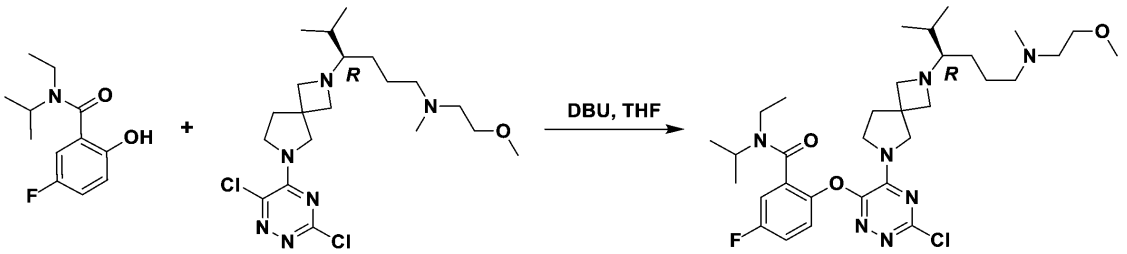
【０９８８】

化合物３９３－（Ｒ）－２－（（３－クロロ－５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－ベンズアミド

化合物３９３の合成方法Ａ

【０９８９】

【化１４８】



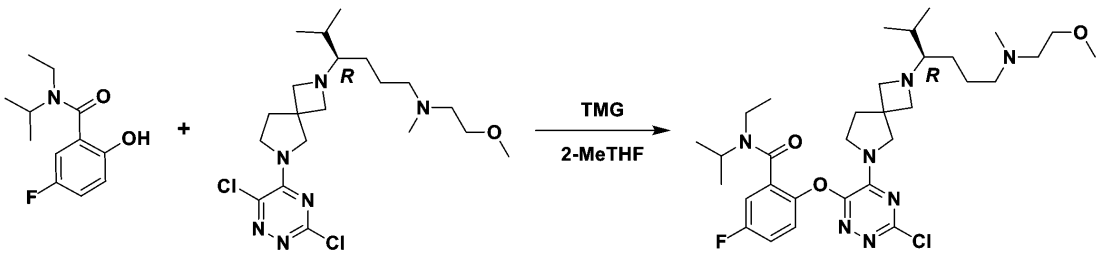

無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）に、Ｎ－エチル－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（中間体２８）（１．１０ｇ、４．８８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－４－（６－（３，６－ジクロロ－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，５－ジメチルヘキサン－１－アミン（中間体２２５）（１．７０ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（７５０ｍｇ、４．９３ｍｍｏｌ）を混合した混合物を４０℃で８時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＤＣＭ（６０ｍＬ）で希釈し、$H_2O$（２０ｍＬ×３）で洗浄した。×有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを精製ＦＣＣ（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０％～１０％）により精製して黄色油状物（１．４０ｇ）を得、これを更に、ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（カラム：２５０×５０ｍｍ、１０μｍ移動相：Ａ：超臨界$CO_2$、Ｂ：ＥｔＯＨ（０．１％アンモニア）、７０ｍＬ／分でＡ：Ｂ＝５０：５０；カラム温度：３８℃；ノズル圧力：１００バール；ノズル温度：６０℃；蒸発器温度：２０℃；トリマー温度：２５℃；波長：２２０ｎｍ）を用いるＳＦＣにより分離して、標題化合物（１．０ｇ）を得た。

【０９９０】

化合物３９３の合成方法Ａ

【０９９１】

【化１４９】




２０～３０℃の２－ＭｅＴＨＦ（４０ｇ）に、（Ｒ）－４－（６－（３，６－ジクロロ－１，２，４トリアジン－５－イル）－２，６－ジアゾスピロ［３．４］オクタン－２－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－Ｎ，５－ジメチルヘキサン－１－アミン（中間体２２５）（２－１４．８重量％のＭｅＴＨＦ溶液６７６ｇ、中間体２２５について補正すると１００ｇ）及びＮ－エチル－５－フルオロ－２－ヒドロキシ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（中間体２８）（５０．６ｇ）を溶解した２－ＭｅＴＨＦ溶液に、テトラメチル

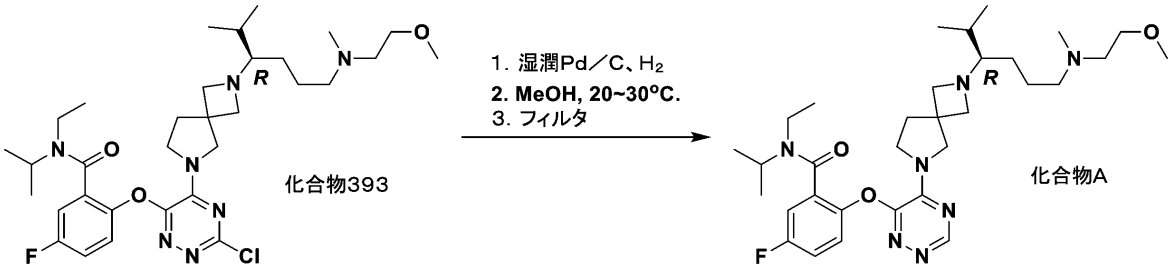
グアニジン（３１ｇ）を添加し、混合物を４０～４８時間撹拌した。７％ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５００ｇ）を添加し、混合物を３０～６０分間撹拌した。水層を除去し、有機層を４％ＮａＯＨ水溶液（２×５００ｇ）で２回洗浄し、１０％Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$水溶液（５００ｇ）で１回洗浄した。有機層を減圧下（４０℃未満）で２．２～３．０体積まで濃縮し、２－ＭｅＴＨＦ及び含水量の両方が１．０％未満になるまでＭｅＯＨ（１×７９０ｇ及び２×３９５ｇ）で３回フラッシングして、６０．１重量％のメタノール溶液として８６％のアッセイ収率で所望の化合物を得た。××

【０９９２】

化合物Ａ－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４－トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド

【０９９３】

【化１５０】



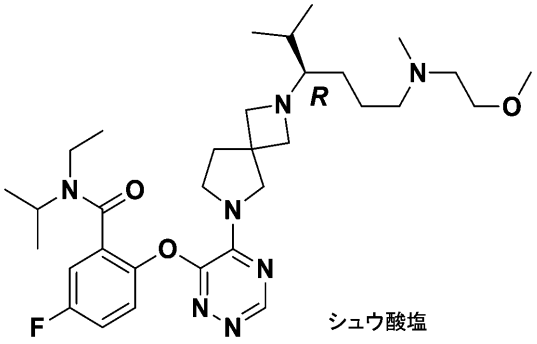

（Ｒ）－２－（（３－クロロ－５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピルベンズアミド（化合物３９３）（６０．１重量％のＭｅＯＨ溶液１６３．９３ｇ、化合物３９３について補正すると１００ｇ）、パラジウム炭素（１０ｇ）及びＭｅＯＨ（３１６ｇ）のメタノール溶液を、水素雰囲気（０．２０から０．３０ＭＰａ）下、２０～３０℃で１８時間撹拌した。混合物を珪藻土（７５ｇ）で濾過し、ケーキをＭｅＯＨ（１５８ｇ）で洗浄した。濾液を減圧下（４０℃未満）で約３体積に濃縮し、次いで、酢酸イソプロピル（ＩＰＡｃ、８７０ｇ）でフラッシュして約３体積に濃縮した。次いで、混合物をＩＰＡｃ（６９６ｇ）で希釈し、２０％Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$水溶液を添加した（５００ｇ）。混合物を３０～６０分間撹拌した。水層を除去した。有機層を水（５００ｇ）で洗浄し、次いで、４５℃未満の減圧下で約３体積に濃縮した。４８．１重量％のＩＰＡｃ溶液として、約９０％のアッセイ収率で標題中間体を得た。

【０９９４】

実施例４－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドオキサレート（化合物Ａ３）の合成

【０９９５】

【化１５１】



シュウ酸塩

【０９９６】

化合物Ａ３

２０ｍＬのＡＣＮ（２０ｍＬ）に（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミド（化合物Ａ）（２７０ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ）を溶解した溶液に、シュウ酸（８１．０ｍｇ、０．９００ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、反応混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣をＡＣＮ及び脱イオン水に再溶解し、凍結乾燥させて、標題化合物（３５０ｍｇ）を白色固体として得た。

【０９９７】

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－ｄ$_{4}$）：δ＝８．４８（ｓ，１Ｈ），７．５２－７．１１（ｍ，３Ｈ），４．５４－３．６４（ｍ，１２Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，５Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．３５－０．６５（ｍ，１７Ｈ）．

【０９９８】

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ＝８．５１（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．２９（ｍ，３Ｈ），４．２９－３．３４（ｍ，１２Ｈ），３．２３－２．８４（ｍ，７Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．１８－０．６０（ｍ，１７Ｈ）．

【０９９９】

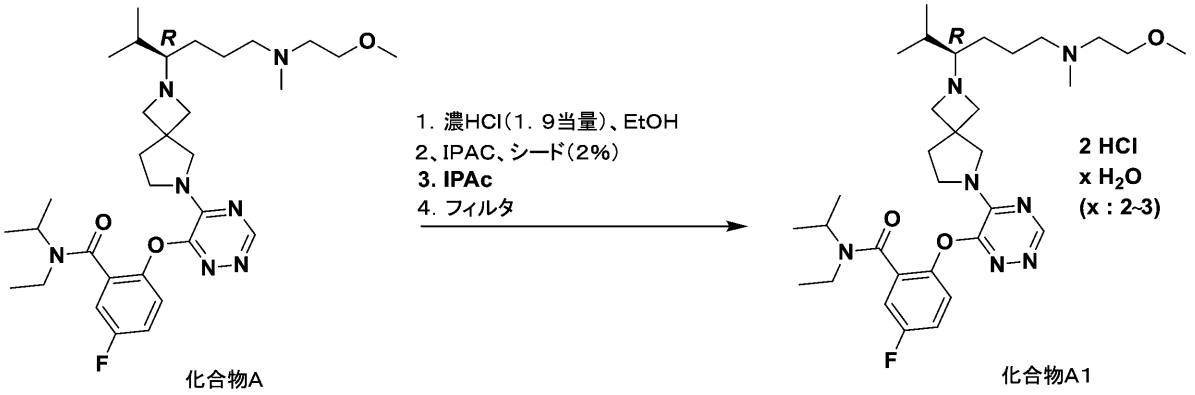
ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）（方法２）：Ｒ$_{t}$＝１．９６９分、ｍ／ｚ実測値６００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０００】

実施例５－化合物Ａ１の合成

【１００１】

【化１５２】




化合物A　　化合物A1

ＩＰＡｃ（３６０ｇ）に化合物Ａ（ＩＰＡｃ中４８重量％溶液２０７．９０ｇ、活性化合物Ａ１００ｇ）を溶解した溶液に、ＥｔＯＨ（６３ｇ）を２０℃～２５℃で添加した。次いで、溶液をＥｔＯＨ（４９．５ｇ）中の濃ＨＣｌ（３２．９ｇ）で約１５分間にわたって処理した。混合物に結晶性化合物Ａ１のシード（２ｇ、２％シード負荷）を播種し、次いで、１８時間エージングした。ＩＰＡｃ（８７０ｇ）を２０～２５℃で４時間にわたってゆっくり添加し、スラリーを更に１８時間撹拌した。約５℃に冷却した後、生成物を濾過し、ＩＰＡｃ（５２２ｇ）で洗浄し、２０～３０℃で真空下で乾燥させて、弱結晶性化合物Ａ１を白色固体として得た（収率９１．０％、１１５．４ｇ）。（注：反応に使用した少量のシード材料は、小規模の類似の反応プロトコルを介して得た）

【１００２】

再結晶：弱結晶性化合物Ａ１（１００ｇ）、ＥｔＯＨ（１６６ｇ）、精製水（２１．５ｇ）及びＩＰＡｃ（１７８ｇ）の溶液を２０～３０℃で０．５から２時間撹拌して、透明な溶液を得た。追加のＩＰＡｃ（５２２ｇ）を１～２時間にわたって滴下し、次いで、混合物に結晶性化合物Ａ１のシード（２ｇ、２％シード負荷）を播種した。次いで、混合物を１８～２０時間エージングし、ＩＰＡｃ（３４８ｇ）を２０～３０℃で１２時間にわたってゆっくり添加し、スラリーを更に５５～６０時間撹拌した。生成物を濾過し、ＩＰＡｃ（１５８ｇ）で洗浄し、２０～３０℃で真空中で乾燥させて、化合物Ａ１を白色固体（収率８５％、正味８５．０ｇ）として得た。

【１００３】

$^{1}$ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）：δ＝１１．６０（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．８（１Ｈ，ｂｒｓ），８．５２（１Ｈ，ｓ），７．３６（３Ｈ，ｍ），３．９７－４．２０（７Ｈ，ｍ），３．６４－３．７１（４Ｈ，ｍ），３．４７（７Ｈ，ｍ），３．２５（２Ｈ，ｍ），３．０５（３Ｈ，ｍ），２．７３（３Ｈ，ｓ），２．１０－２．４５（１Ｈ，ｍ），１．９９（１Ｈ，ｍ），１．７８（２Ｈ，ｍ），１．５５（２Ｈ，ｍ），０．８３－１．１２（１２Ｈ，ｍ），０．７０（２Ｈ，ｍ）．

【１００４】

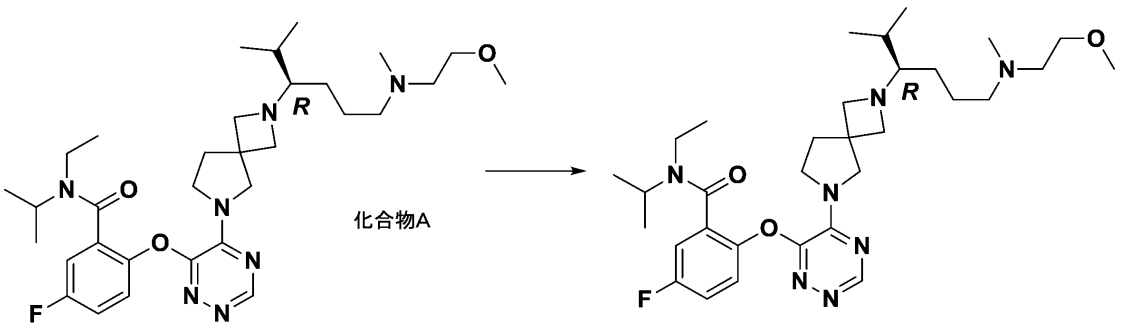
ＬＣＭＳ（方法７）：Ｒ$_{t}$＝０．６６９分、ｍ／ｚ実測値６００．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１００５】

実施例６－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物（化合物Ａ４）の結晶形態Ａの合成（水当量は求めず）

【１００６】

【化１５３】




ビスーベシル酸塩水和物結晶形態A
化合物A4

４３．０６ｇのベンゼンスルホン酸（遊離塩基化合物Ａに対して２当量）をアセトン／水９５／５ｖ／ｖ混合物８４０ｍＬに添加し、溶解した。ＩＰＡｃに化合物Ａ（８０ｇのＡＰＩを含有する）を溶解した溶液１９２．８ｇを添加した。材料が溶解し、透明な溶液が得られた。更にＩＰＡｃ８０ｍＬを添加し、温度を２５℃に調整した。２％のシードを添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌する。次いで、２８．８Ｖ（２３１２ｍＬ）のＩＰＡｃを８時間かけて添加した。その後、懸濁液を２５℃で１８時間撹拌した。懸濁液を濾過し、アセトン／水／ＩＰＡｃ　２３．７５／１．７５／７５　ｖ／ｖ／ｖの混合物３２０ｍＬで洗浄した。１２２．９１ｇの結晶形態Ａビスーベシラート水和物（水当量は求めず）を得た。

【１００７】

当業者は、上記の反応で使用される少量の初期シード材料が、小規模の同様の反応プロトコルを介して、シードを添加することなく、自発的な核形成を待つことによって得られることを理解するであろう。

【１００８】

塩スクリーニング実験中に、ベシル酸塩の最初のシードも得た。これらの実験では、１００ｍｇの遊離塩基を２ｍＬバイアルに量り入れ、次いで２００μＬの酢酸エチル又はアセトンを添加して遊離塩基を溶解した。１当量の対イオン（ベンゼンスルホン酸）を試料に添加し、試料を２５℃で３日間撹拌した。得られた懸濁液を遠心分離し、初期シードを得た。

【１００９】

適切な量の結晶形態Ａの（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物を重水素化ＤＭＳＯに溶解し、１Ｄ　$^{1}$Ｈ　ＮＭＲスペクトルを記録した。

【１０１０】

Ｂｒｕｋｅｒ　５ｍｍＰＡ　ＢＢＯ　６００Ｓ３　ＢＢ－Ｈ－Ｄ－０５　Ｚ－ＧＲＤ高分解能プローブを備え、ＴＯＰＳＰＩＮ　４．０ソフトウェアを実行するＢｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ　ＮＥＯ－６００ＭＨｚ　ＮＭＲ分光計を使用して、重水素化ＤＭＳＯ中の試料上の３００Ｋでの一次元プロトン実験を収集した。

【１０１１】

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　０．６９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）０．８２－０．９８（ｍ，９　Ｈ）１．０７（ｂｒ　ｓ，４　Ｈ）１．３１－１．４６（ｍ，１　Ｈ）１．５１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．９１Ｈｚ，１　Ｈ）１．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．４５Ｈｚ，２　Ｈ）１．９８（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）２．０６－２．４５（ｍ，２　Ｈ）２．７７（ｂｒ　ｓ，３　Ｈ）２．８７－３．１９（ｍ，３　Ｈ）３．２４（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）３．３１（ｓ，６　Ｈ）３．６４（ｂｒ　ｓ，４　Ｈ）３．７１－４．５９（ｍ，７　Ｈ）７．２４－７．５４（ｍ，９　Ｈ）７．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２

７Ｈｚ，４　Ｈ）８．４５－８．６０（ｍ，１　Ｈ）９．２４（ｂｒ　ｓ，１　Ｈ）９．４４－９．８２（ｍ，１　Ｈ）．

【１０１２】

実施例７－（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物（化合物Ａ４）の結晶形態Ａの代替合成（水当量は求めず）

９５／５のイソプロパノール／水の混合物（２４ｍＬ）をフラスコに投入し、４０℃に加熱した。ベンゼンスルホン酸（４．３１ｇ、９８％）を添加した。続いて、ＩＰＡｃ中の１９．３ｇの化合物Ａの溶液（８ｇの化合物Ａを含有する）を添加した。更に、ＩＰＡｃを１６ｍＬを添加した。２％のシードを添加し、混合物を４０℃で１時間撹拌した。次いで、ＩＰＡｃ（１１５．２ｍＬ）を８時間かけて滴下した。次に、混合物を０℃に１５時間にわたって冷却した。懸濁液を濾過し、ウェットケーキを（ＩＰＡ／$Ｈ_2Ｏ$　９５／５）／ＩＰＡｃ　１／６（３２ｍＬ）で洗浄した。ウェットケーキを２５℃で１６時間乾燥させ、結晶形態Ａビスーベシラート水和物１１．４４ｇを得た（水当量は求めず）。

【１０１３】

結晶形態Ａ

（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物の結晶形態Ａは、Ｘ線粉末回折パターンによってキャラクタライズすることができる。

【１０１４】

ＰＡＮａｌｙｔｉｃａｌ　Ｅｍｐｙｒｅａｎ回折計でＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）分析を行った。この装置は、入射ビーム及び回折ビームにそれぞれｉＣｏｒｅ及びｄＣｏｒｅ可変光学系を使用するＣｕ－ＫαＸ線管を備えている。化合物を、バックローディング技術を使用して１６ｍｍのサンプルホルダーの空洞にロードした。

【１０１５】

以下の方法を用いて、試料をＸＲＰＤに供した：

管：Ｃｕ：Ｋ－α（λ＝１．５４１８７４Å）

発生器：電圧：４５ｋＶ；電流：４０ｍＡ

ジオメトリ：Ｂｒａｇｇ－Ｂｒｅｎｔａｎｏ

走査様式：連続走査

走査範囲：３～３５度

工程サイズ：０．０１３１度

カウント時間：３０ｓ

スピナー回転時間：１秒

入射ビーム経路（ｉＣｏｒｅ）

プログラム発散スリット：自動

照射長：１０ｍｍ

ソーラスリット：０．０３ｒａｄ

マスク１：１４ｍｍ

マスク２：６ｍｍ

幅：７．７ｍｍ

回折ビーム経路（ｄＣｏｒｅ）

散乱防止スリット：自動

照射長：１０ｍｍ

ソーラスリット：０．０４ｒａｄ

検出器：ＰＩＸｃｅｌ３Ｄ－Ｍｅｄｉｐｉｘ３　１ｘ１

【１０１６】
当業者は、回折パターン及びピーク位置が、使用される回折計、及び特定の較正方法が利用されるどうかにかかわらず、通常、実質的に独立していることを認識している。通常、ピーク位置は、約±０．２°２θ以下の違いしかあり得ない。特定の回折ピークのそれぞれの強度（及び相対強度）はまた、以下に限定されないが、粒子サイズ、配向、試料純度などを含めた様々な要因の関数に応じて、変動することがある。
【１０１７】
Ｘ線粉末回折パターンは、５．４、７．２、１１．１、１１．９及び２１．７度の２θ±０．２度の２シータにピークを含む。Ｘ線粉末回折パターンは、１３．７、１４．５、１４．７、１５．０、１６．５、１７．８、１９．０、１９．４、２０．１度２θ±０．２度２θから選択される少なくとも１つのピークを更に含み得る。
【１０１８】
形態Ａは、更に、表２で特定されるピークから選択される４、５、６、７、８、９個又はそれ以上のピークを有するＸ線粉末回折パターンによってキャラクタライズし得る。
【１０１９】
形態Ａは、更に表２で特定されるピークを含むＸ線粉末回折パターンによってキャラクタライズし得、ピークの相対強度は、約２％超、好ましくは約５％超、より好ましくは約１０％超、より好ましくは約１５％超である。しかしながら、当業者は、ピークの相対強度が、異なる試料相互間で、また同じ試料の異なる測定値相互間で異なり得ることを理解するであろう。
【１０２０】
形態Ａは、更に、実質的に図１に示すＸ線粉末回折パターンによってキャラクタライズし得る。
【１０２１】
表２は、（Ｒ）－Ｎ－エチル－５－フルオロ－Ｎ－イソプロピル－２－（（５－（２－（６－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）－２－メチルヘキサン－３－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）－１，２，４トリアジン－６－イル）オキシ）ベンズアミドビスベシル酸塩水和物ＢＳＡ塩（図１）の結晶形態ＡのＸＰＲＤについてのピークリスト及び相対強度を示す。
【１０２２】

【表３】

表２－形態ＡのＸＲＰＤのピークリスト及び相対強度

| 位置[° 2Th.] | Rel. 強度[%] |
|---|---|
| 5.3965 | 16.30 |
| 7.1906 | 23.69 |
| 9.2513 | 8.14 |
| 9.4433 | 7.39 |
| 11.0719 | 11.34 |
| 11.9144 | 73.29 |
| 12.3921 | 29.17 |
| 12.5717 | 22.93 |
| 12.8791 | 8.93 |
| 13.6790 | 26.58 |
| 13.8694 | 15.67 |
| 14.4793 | 38.19 |
| 14.7398 | 55.26 |
| 14.9599 | 56.99 |
| 15.8715 | 20.66 |
| 16.4606 | 22.37 |
| 17.0459 | 20.43 |
| 17.4421 | 34.59 |
| 17.8203 | 46.78 |
| 18.2871 | 30.73 |
| 18.9573 | 43.91 |
| 19.4485 | 41.00 |
| 20.1190 | 35.53 |
| 20.7356 | 18.05 |
| 21.0535 | 30.09 |
| 21.6801 | 100.00 |
| 22.0236 | 18.06 |
| 22.7925 | 29.92 |
| 23.5044 | 41.92 |
| 23.9959 | 43.96 |
| 24.5555 | 31.47 |
| 25.1401 | 25.01 |
| 25.7588 | 59.24 |
| 26.0910 | 53.05 |
| 26.6137 | 39.47 |
| 27.5409 | 24.89 |
| 28.5493 | 22.44 |
| 29.1699 | 13.97 |
| 30.1441 | 21.01 |
| 31.2560 | 14.66 |
| 31.8783 | 16.47 |
| 32.7054 | 17.11 |
| 33.2797 | 24.40 |
| 33.9762 | 15.63 |

【１０２３】

本明細書に記載の化合物Ａ４は、あらゆる目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際出願第ＣＮ２０２１／１００４６６号（２０２１年６月１７日出願）に開示されている。

【１０２４】

分析方法

上記の化合物又は下記の表の分析情報は、以下に記載する分析方法を使用することによって生成された。

【１０２５】

ＮＭＲ法

いくつかのＮＭＲ実験は、Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ　ＩＩＩ　４００分光計を使用して周囲温度（２９８．６Ｋ）で、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有するＢＢＯ　４００ＭＨｚ　Ｓ１　５ｍｍプローブヘッドを装備し、プロトンについては４００ＭＨｚ、炭素については１００ＭＨｚで動作して実施した。化学シフト（δ）は、パーツ・パー・ミリオン（ｐｐｍ）で報告される。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【１０２６】

いくつかのＮＭＲ実験は、周囲温度（２９８．６Ｋ）でＶａｒｉａｎ４００－ＭＲ分光計を使用し、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有するＶａｒｉａｎ４００　４ＮＵＣ　ＰＦＧプローブヘッドを装備し、プロトンについては４００ＭＨｚ、炭素については１００ＭＨｚで動作して実施した。化学シフト（δ）は、パーツ・パー・ミリオン（ｐｐｍ）で報告される。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【１０２７】

いくつかのＮＭＲ実験は、Ｖａｒｉａｎ４００－ＶＮＭＲＳ分光計を使用して周囲温度（２９８．６Ｋ）で、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有するＶａｒｉａｎ４００　ＡＳＷ　ＰＦＧプローブヘッドを装備し、プロトンについては４００ＭＨｚ、炭素については１００ＭＨｚで動作して実施した。化学シフト（δ）は、パーツ・パー・ミリオン（ｐｐｍ）で報告される。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【１０２８】

いくつかのＮＭＲ実験は、Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶＡＮＣＥ　ＩＩＩ　ＨＤ　３００分光計を周囲温度（２９８．６Ｋ）で使用し、内部重水素ロックを使用し、ｚ勾配を有するＰＡＢＢＯ　３００Ｓ１　ＢＢＦ－Ｈ－Ｄ－０５　Ｚ　５ｍｍプローブヘッドを装備し、プロトンについては３００ＭＨｚ、炭素については７５ＭＨｚで動作して実施した。化学シフト（ｄ）は百万分率（ｐｐｍ）で報告されている。Ｊ値は、Ｈｚで表される。

【１０２９】

ＬＣＭＳ（液体クロマトグラフィ／質量分析）

一般的な手順

高速液体クロマトグラフィ（ＨＰＬＣ）測定は、それぞれの方法で指定されたＬＣポンプ、ダイオードアレイ（diode-array、ＤＡＤ）又はＵＶ検出器及びカラムを使用して実行した。ＨＰＬＣの詳細を以下の表３に示す。必要に応じて、追加の検出器を含めた（以下の表３及び表４を参照されたい）。

【１０３０】

カラムからの流れは、大気圧イオン源で構成された質量分析計（Mass Spectrometer、ＭＳ）にもたらされた。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）の同定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、滞留時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアでデータ収集を実行した。

【１０３１】

化合物は、それらの実験的保持時間（$R_t$）及びイオンによって記載される。データの表において別様に指定されない場合、報告された分子イオンは、$[M+H]^+$（プロトン化分子）及び／又は$[M-H]^-$（脱プロトン化分子）に相当する。化合物が直接イオン化できなかった場合、付加物の種類を特定する（すなわち、$[M+NH_4]^+$、$[M+HCOO]^-$など）。複数の同位体パターン（Ｂｒ、Ｃｌ）を有する分子については、報告された値は、最も低い同位体質量に関して得られたものである。全ての結果は、使用される方法と一般的に関連する実験的不確定性を伴って得られた。

【１０３２】

以下、「ＳＱＤ」はシングル四重極検出器を、「ＲＴ」は室温を、「ＢＥＨ」は架橋エチルシロキサン／シリカハイブリッドを、「ＨＳＳ」は高強度シリカを、「ＤＡＤ」はダイオードアレイ検出器を意味する。

【１０３３】

【表４】

表３－ＬＣＭＳ方法コード

| 方法コード | 器具 | カラム | 移動相 | 勾配 | 流量<br>－－－－<br>カラムT | ランタイム |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Agilent | Waters XBridge C18（2．0×50mm、5uM） | 移動相A:0．04%のTFAを含む$H_2O$;移動相B:0．02%のTFAを含むACN | 100%のAを1分間保持し、100%のAから40%のAまでのA勾配を4分間適用し、40%のAを2．5分間で15%のAまで下げ、次いで2分間で100%のAに戻し、0．5分間保持した。後の時間は0．5分間である。 | 0．8<br>－－－－<br>50 | 10 |
| 2 | Agilent | Waters XBridge C18（2．0×50mm、5um） | 移動相A:0．04%のTFAを含む$H_2O$;移動相B:0．02%のTFAを含むACN | 最初に、90%のAを0．8分間保持した。次いで、3．7分で20%のA及び80%のBに勾配を適用し、3分間保持した。次いで、2分で90%のAに戻り、0．5分間保持した。後の時間は0．5分である。 | 0．8<br>－－－－<br>50 | 10 |
| 7 | MS6120を有するAgilent LC 1260 | XBridge C18、4．6×150mm、3．5μm | 移動相A $H_2O$中の0．05%TFA<br>移動相B ACN中の0．05%TFA | 時間（分）A% B%<br>開始 95 5<br>11．0 65 35<br>13．0 5 95<br>15．0 5 95<br>16．0 95 5<br>20．0 95 5 | 1．5<br>－－－－<br>45 | 20 |

流量（ｍＬ／分）；℃で表されるカラム温度（Ｔ）；実行時間（分）

【１０３４】

分析ＳＦＣ

ＳＦＣ法の一般的手順

二酸化炭素（$CO_2$）を送達するためのバイナリポンプ及び改質剤によって構成される分析超臨界流体クロマトグラフィ（ＳＦＣ）システム、オートサンプラー、カラムオーブン、最大４００バールに耐える高圧フローセルを備えたダイオードアレイ検出器を使用してＳＦＣ測定を実行した。分析ＳＦＣの詳細を以下の表４に示す。質量分析計（ＭＳ）と構成された場合、カラムからの流れは（ＭＳ）にもたらされた。化合物の公称モノアイソトピック分子量（ＭＷ）の同定を可能にするイオンを得るために、調整パラメータ（例えば、走査範囲、滞留時間など）を設定することは、当業者の知識の範囲内である。適切なソフトウェアでデータ収集を実行した。

【１０３５】

【表５】

表４－分析ＳＦＣの詳細

| 方法コード | カラム | 移動相 | 勾配 | 流量 | ランタイム |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Col T | BPR |
| 11 | PDAを有するWaters UPCC（Chiralpak IG－3 内径100×4．6mm、3um） | A:超臨界$CO_2$<br>B:EtOH（0．05% DEA） | 5%～40%のBを4分保持し、40%を2．5分間保持し、次いで5%のBを1．5分間保持 | 2．8<br>35 | 8<br>1500psi |

流量（ｍＬ／分）；℃で表されるカラム温度（Ｔ）；実行時間（分）、バール単位の背圧（ＢＰＲ）又はポンド重／平方インチ（ｐｓｉ）。「ＡＣＮ」はアセトニトリルを意味し、「ＭｅＯＨ」はメタノールを意味し、「ＥｔＯＨ」は、エタノールを意味し、「ＤＥＡ」はジエチルアミンを意味する。上記の表４で使用される他の全ての略語は、前に定義した通りである。

【１０３６】
薬理学的部分
１）メニン／ＭＬＬ均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）アッセイ
未処理の白色３８４ウェルマイクロタイタープレートに、ＤＭＳＯ中４０ｎＬの２００Ｘ試験化合物及びアッセイ緩衝液（４０ｍＭ　Ｔｒｉｓ・ＨＣｌ、ｐＨ７．５、５０ｍＭＮａＣｌ、１ｍＭ　ＤＴＴ（ジチオスレイトール）及び０．０５％　Ｐｌｕｒｏｎｉｃ　Ｆ－１２７）中４μＬの２Ｘテルビウムキレート標識メニン（調製については以下参照）を添加した。試験化合物及びテルビウムキレート標識メニンを周囲温度で３０分間インキュベートした後、アッセイ緩衝液中の４μＬの２Ｘ　ＦＩＴＣ－ＭＢＭ　１ペプチド（ＦＩＴＣ－β－アラニン－ＳＡＲＷＲＦＰＡＲＰＧＴ－ＮＨ$_2$）（「ＦＩＴＣ」はフルオレセインイソチオシアネートを意味する）を添加し、マイクロタイタープレートを１０００ｒｐｍで１分間遠心分離し、アッセイ混合物を周囲温度で１５分間インキュベートした。アッセイ混合物中に存在するメニンＦＩＴＣ－ＭＢＭ１複合体の相対量は、テルビウム／ＦＩＴＣドナー／アクセプター蛍光団ペアの均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）を、ＥｎＶｉｓｉｏｎマイクロプレートリーダー（励起３３７ｎｍ／テルビウム蛍光４９０ｎｍ／ＦＩＴＣ蛍光５２０ｎｍ）を周囲温度で使用して測定することにより求められる。蛍光共鳴エネルギー移動の程度（ＨＴＲＦ値）は、ＦＩＴＣとテルビウムフルオロフォアの蛍光発光強度の比（$F^{em}$５２０ｎｍ／$F^{em}$４９０ｎｍ）として表される。結合アッセイにおける試薬の最終濃度は、アッセイ緩衝液中２００ｐＭテルビウムキレート標識メニン、７５ｎＭ　ＦＩＴＣ－ＭＢＭ１ペプチド及び０．５％ＤＭＳＯである。試験化合物の用量応答滴定は、１１点、四倍段階希釈スキームを用いて行い、典型的には１０μＭから開始する。

【１０３７】
化合物の有効性を、まず、式１に従って各化合物濃度における阻害％を計算することによって調べた。
阻害％＝（（ＨＣ－ＬＣ）－（ＨＴＲＦ$^{化合物}$－ＬＣ））／（ＨＣ－ＬＣ））＊１００（式１）
式中、ＬＣ及びＨＣは、メニンへの結合についてＦＩＴＣ－ＭＢＭ１と競合する化合物の飽和濃度の存在下又は非存在下におけるアッセイのＨＴＲＦ値であり、ＨＴＲＦ$^{化合物}$は、試験化合物の存在下における測定されたＨＴＲＦ値である。ＨＣ及びＬＣ　ＨＴＲＦ値は、１プレート当たり少なくとも１０回の反復の平均を表す。各試験化合物について、阻害％値を試験化合物濃度の対数に対してプロットし、これらのデータを式２に当てはめることから得られたＩＣ$_{50}$値をプロットした。
阻害％＝Ｂｏｔｔｏｍ＋（Ｔｏｐ－Ｂｏｔｔｏｍ）／（１＋１０＾（（ｌｏｇＩＣ$_{50}$－ｌｏｇ［ｃｍｐｄ］）＊ｈ））（式２）
式中、Ｂｏｔｔｏｍ及びＴｏｐはそれぞれ用量反応曲線の下側及び上側の漸近線であり、ＩＣ$_{50}$はシグナルの５０％阻害をもたらす化合物の濃度であり、ｈはヒル係数である。

【１０３８】
メニンのテルビウムクリプテート標識の調製：メニン（ａ．ａ１～６１０－６ｘｈｉｓタグ、２０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ（２－［４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジニル］エタンスルホン酸）中２．３ｍｇ／ｍＬ、８０ｍＭ　ＮａＣｌ、５ｍＭ　ＤＴＴ（ジチオスレイトール）、ｐＨ７．５）をテルビウムクリプテートで以下のように標識した。２００μｇのメニンを１×Ｈｅｐｅｓ緩衝液に緩衝液交換した。６．６７μＭのメニンを、８倍モル過剰のＮＨＳ（Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド）－テルビウムクリプテートと室温で４０分間インキュベートした。溶出緩衝液（０．１Ｍ　Ｈｅｐｅｓ、ｐＨ７＋０．１％　ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン））を用いてＮＡＰ５カラムで反応を実行することによって、標識タンパク質の半分を遊離標識から精製した。残りの半分を０．１Ｍリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７で溶出した。４００μｌの溶離液をそれぞれ回収し、等分し、－８０℃で凍結した。テルビウム標識メニンタンパク質の最終濃度は、それぞれＨｅ

ｐｅｓ緩衝液中で１１５μｇ／ｍＬ、ＰＢＳ緩衝液中で８５μｇ／ｍＬであった。

【１０３９】

メニンタンパク質配列（配列番号１）：

ＭＧＬＫＡＡＱＫＴＬＦＰＬＲＳＩＤＤＶＶＲＬＦＡＡＥＬＧＲＥＥＰＤＬＶＬＬＳＬ
ＶＬＧＦＶＥＨＦＬＡＶＮＲＶＩＰＴＮＶＰＥＬＴＦＱＰＳＰＡＰＤＰＰＧＧＬＴＹＦＰ
ＶＡＤＬＳＩＩＡＡＬＹＡＲＦＴＡＱＩＲＧＡＶＤＬＳＬＹＰＲＥＧＧＶＳＳＲＥＬＶＫ
ＫＶＳＤＶＩＷＮＳＬＳＲＳＹＦＫＤＲＡＨＩＱＳＬＦＳＦＩＴＧＴＫＬＤＳＳＧＶＡＦ
ＡＶＶＧＡＣＱＡＬＧＬＲＤＶＨＬＡＬＳＥＤＨＡＷＶＶＦＧＰＮＧＥＱＴＡＥＶＴＷＨ
ＧＫＧＮＥＤＲＲＧＱＴＶＮＡＧＶＡＥＲＳＷＬＹＬＫＧＳＹＭＲＣＤＲＫＭＥＶＡＦＭ
ＶＣＡＩＮＰＳＩＤＬＨＴＤＳＬＥＬＬＱＬＱＱＫＬＬＷＬＬＹＤＬＧＨＬＥＲＹＰＭＡ
ＬＧＮＬＡＤＬＥＥＬＥＰＴＰＧＲＰＤＰＬＴＬＹＨＫＧＩＡＳＡＫＴＹＹＲＤＥＨＩＹ
ＰＹＭＹＬＡＧＹＨＣＲＮＲＮＶＲＥＡＬＱＡＷＡＤＴＡＴＶＩＱＤＹＮＹＣＲＥＤＥＥ
ＩＹＫＥＦＦＥＶＡＮＤＶＩＰＮＬＬＫＥＡＡＳＬＬＥＡＧＥＥＲＰＧＥＱＳＱＧＴＱＳ
ＱＧＳＡＬＱＤＰＥＣＦＡＨＬＬＲＦＹＤＧＩＣＫＷＥＥＧＳＰＴＰＶＬＨＶＧＷＡＴＦ
ＬＶＱＳＬＧＲＦＥＧＱＶＲＱＫＶＲＩＶＳＲＥＡＥＡＡＥＡＥＥＰＷＧＥＥＡＲＥＧＲ
ＲＲＧＰＲＲＥＳＫＰＥＥＰＰＰＰＫＫＰＡＬＤＫＧＬＧＴＧＱＧＡＶＳＧＰＰＲＫＰＰ
ＧＴＶＡＧＴＡＲＧＰＥＧＧＳＴＡＱＶＰＡＰＡＡＳＰＰＰＥＧＰＶＬＴＦＱＳＥＫＭＫ
ＧＭＫＥＬＬＶＡＴＫＩＮＳＳＡＩＫＬＱＬＴＡＱＳＱＶＱＭＫＫＱＫＶＳＴＰＳＤＹＴ
ＬＳＦＬＫＲＱＲＫＧＬＨＨＨＨＨＨ

【１０４０】

２ａ）増殖アッセイ

メニン／ＭＬＬタンパク質／タンパク質相互作用阻害剤試験化合物の抗増殖効果を、ヒト白血病細胞株において評価した。細胞株ＭＯＬＭ－１４は、ＭＬＬ転座を有し、それぞれＭＬＬ融合タンパク質ＭＬＬ－ＡＦ９及び第２の対立遺伝子由来の野生型タンパク質を発現する。ＮＰＭ１ｃ遺伝子変異を有するＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞についても試験した。ＭＬＬ再編成細胞株（例えば、ＭＯＬＭ－１４）及びＮＰＭ１ｃ変異細胞株は、幹細胞様のＨＯＸＡ／ＭＥＩＳ１遺伝子発現シグネチャの上昇を示す。一般的な細胞毒性効果を示す化合物を排除するために、ＫＯ－５２を２つのＭＬＬ（ＫＭＴ２Ａ）野生型対立遺伝子を含む対照細胞株として使用した。

【１０４１】

ＭＯＬＭ－１４細胞を、１０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＨｙＣｌｏｎｅ）、２ｍＭ Ｌ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）及び５０μｇ／ｍｌゲンタマイシン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＲＰＭＩ－１６４０（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）で培養した。ＫＯ－５２及びＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞株を、２０％熱不活性化ウシ胎児血清（ＨｙＣｌｏｎｅ）、２ｍＭ Ｌ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）及び５０μｇ／ｍｌゲンタマイシン（Ｇｉｂｃｏ）を補充したアルファ－ＭＥＭ（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）で増殖させた。細胞を培養中に０．３～２５０万細胞／ｍＬに維持し、継代数は２０を超えなかった。

【１０４２】

抗増殖効果を評価するために、２００個のＭＯＬＭ－１４細胞、２００個のＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞又は３００個のＫＯ－５２細胞を、９６ウェル丸底超低接着プレート（Ｃｏｓｔａｒ、カタログ番号７００７）中の２００μｌ培地／ウェルに播種した。細胞播種数は、実験全体を通して線形増殖を確実にするために増殖曲線に基づいて選択した。試験化合物を異なる濃度で添加し、ＤＭＳＯ含有量を０．３％に正規化した。細胞を３７℃及び５％$CO_2$で８日間インキュベートした。スフェロイド様増殖を、８日目に画像を取得する生細胞イメージング（ＩｎｃｕＣｙｔｅＺＯＯＭ、Ｅｓｓｅｎｂｉｏ、４倍の対物レンズ）によってリアルタイムで測定した。スフェロイドサイズの尺度としてのコンフルエンス（％）を、統合解析ツールを使用して決定した。

【１０４３】

試験化合物の効果を経時的に求めるために、各ウェルにおけるスフェロイドサイズの尺

度としてのコンフルエンスを計算した。参照化合物の最高用量のコンフルエンスをＬＣのベースライン（低対照）として使用し、ＤＭＳＯ処理細胞のコンフルエンスを０％細胞傷害性（高対照、ＨＣ）として使用した。

【１０４４】

絶対$IC_{50}$値を、コンフルエンスのパーセント変化として以下のように計算した。

ＬＣ＝低対照：例えば、１μＭの細胞傷害剤スタウロスポリンで処理した細胞、又は、例えば、高濃度の代替基準化合物で処理した細胞；

ＨＣ＝高対照：平均コンフルエンス（％）（ＤＭＳＯ処理細胞）；

効果％＝１００－（１００＊（試料－ＬＣ）／（ＨＣ－ＬＣ））；及び

ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（バージョン７．００）を使用して$IC_{50}$を計算した。用量応答方程式を、可変勾配を用い、最大値を１００％に固定し、最小値を０％に固定して、効果％対Ｌｏｇ１０化合物濃度のプロットに使用した。

【１０４５】

２ｂ）ＭＥＩＳ１　ｍＲＮＡ発現アッセイ

化合物処理時のＭＥＩＳ１　ｍＲＮＡ発現を、Ｑｕａｎｔｉｇｅｎｅ　Ｓｉｎｇｌｅｐｌｅｘアッセイ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）によって調べた。この技術は、目的の定義された標的配列にハイブリダイズするプローブを使用してｍＲＮＡ標的の直接定量を可能にし、マルチモードプレートリーダーＥｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を使用してシグナルを検出する。ＭＯＬＭ－１４細胞株をこの実験に使用した。細胞を、増加する濃度の化合物の存在下、９６ウェルプレートに３，７５０細胞／ウェルで播種した。化合物と４８時間インキュベートした後、細胞を溶解緩衝液中で溶解し、５５℃で４５分間インキュベートした。細胞溶解物を、正常化対照としてのヒトＭＥＩＳ１特異的捕捉プローブ又はヒトＲＰＬ２８（リボソームタンパク質Ｌ２８）特異的プローブ、並びにブロッキングプローブと混合した。次いで、細胞溶解物をカスタムアッセイハイブリダイゼーションプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に移し、５５℃で１８～２２時間インキュベートした。その後、プレートを洗浄して未結合物質を除去した後、前置増幅剤、増幅剤及び標識プローブを順次加えた。シグナル（＝遺伝子カウント）をマルチモードプレートリーダーＥｎｖｉｓｉｏｎで測定した。$IC_{50}$を、適切なソフトウェアを使用した用量応答モデリングによって計算した。全ての非ハウスキーパ遺伝子について、応答は、バックグラウンド及び相対発現について補正されたカウントに等しい。各試料について、各試験遺伝子シグナル（バックグラウンドを差し引いたもの）を正規化遺伝子シグナル（ＲＰＬ２８：バックグラウンドを差し引いたもの）で割った。処理された試料の正規化された値をＤＭＳＯ処理された試料の正規化された値で割ることによって、倍率変化を計算した。各標的遺伝子の倍率変化を$IC_{50}$の計算に使用した。

【１０４６】

結果を以下の表５にまとめる。

【１０４７】

【表６】

表５－生物学的データ－ＨＴＲＦ、増殖及びＭＥＩＳ１　ｍＲＮＡ発現アッセイ

| 化合物番号 | HTRF－30分インキュベーション$IC_{50}$(nM) | MEIS1 $IC_{50}$(μM) | スフェロイドアッセイ__OneTime MOLM－14 $IC_{50}$(μM) | OCI－AML3 $IC_{50}$(μM) | スフェロイドアッセイ__OneTime KO－52 $IC_{50}$(μM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 0.11 | 0.018 | 0.021 | 0.21 | 8.38 |
| A | 0.09 | 0.02 | 0.021 | 0.091 | 6.85 |
| A3 | 0.098 | 0.017 | 0.017 | 0.12 | 7.75 |
| A1 | 0.18 | 0.017 | 0.011 | 0.08 | |

【１０４８】

３）マウスＰＫ（インビボＴ$_{1/2}$及び経口バイオアベイラビリティ）

絶食させた雄性ＣＤ－１マウス（６～８週齢）にＨＰ－β－ＣＤ２０％（ｗ：ｖｏｌ）

溶液又はパイロジェンフリー水に製剤化された試験物質を、単回静脈内投与（ＩＶ、０．５又は１．０ｍｇ／ｋｇを２．５ｍｌ／ｋｇで静脈内投与）又は経口投与（ＰＯ、５ｍｇ／ｋｇを１０ｍＬ溶液／ｋｇで投与）した後のインビボ薬物動態（ＰＫ）を評価した。

【１０４９】

抗凝固剤としてＥＤＴＡを使用して、連続キャピラリーマイクロサンプリング（約０．０３ｍＬ）によって所望の時点で背側中足静脈から血漿及び／又は全血試料を採取した。血漿及び血液試料中の化合物の濃度を、適格なＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を用いて分析した。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（Ｐｈｏｅｎｉｘ（商標）、バージョン６．１）又は同様のソフトウェアを使用して、主な薬物動態パラメータのインシリコ分析を行った。

【１０５０】

４）ヒト／マウス肝臓ミクロソームにおける代謝安定性

実験手順

この実験の目的は、ヒト及びマウスの肝臓ミクロソームにおける試験化合物のインビトロ代謝安定性を測定し、代謝回転速度に関する定量的情報を提供すること（すなわち、試験の見かけの固有クリアランスを決定すること）である。

【１０５１】

ＤＭＳＯ中１０ｍＭのストック濃度で試験項目を調製した。代謝ターンオーバーを調べるために、試験化合物又は陽性対照化合物用の２μＬの１０ｍＭ　ＤＭＳＯ原液を１９８μＬのアセトニトリルに添加することによって最終作業溶液を調製した（最終濃度１００μＭ）。

【１０５２】

インキュベーションを以下のように行った。最初に、肝臓ミクロソームを氷上で解凍し、１００ｍＭ　ＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）中に肝臓ミクロソームを含有するｐＨ７．４のマスター溶液を調製する。次に、肝臓ミクロソーム溶液をインキュベーションプレートに加え、１０ｍＭ　ＮＡＤＰＨ（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）を加えた（ＭＷ：８３３．４ｇ／ｍｏｌ、Ｒｏｃｈｅ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ　ＧｍｂＨ、ドイツ。リン酸緩衝液（１００ｍｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ７．４）に溶解）。混合物を１０秒間混合し、インキュベーションプレートにおいて３７℃で１０分間予熱した。試験化合物又は陽性対照化合物の１００μＭ作業溶液５μＬをインキュベーションプレートに添加して代謝反応を開始した（最終試験項目の濃度＝１μＭ）。反応最終混合物には、ｐＨ７．４の１００ｍＭ　ＰＢＳ中に１ｍＭ　ＮＡＤＰＨ、０．５ｍｇ／ｍＬミクロソームタンパク質及び１μＭ試験化合物又は陽性対照化合物を含有させる必要がある。インキュベーション混合物中の有機溶媒のパーセンテージは１％であり、ＤＭＳＯ≦０．０２％である。

【１０５３】

選択した時点でインキュベートした混合物５０μＬを、冷メタノール２００μＬを含有するクエンチプレートに移すことによって、反応をクエンチした。全ての時点のサンプリングを終えた後、クエンチプレートを４０００ｒｐｍで４０分間遠心分離してタンパク質を沈殿させた。合計９０μＬの上清を分析プレートに移し、ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析のために超純$H_2O$水を各ウェルに添加した。全てのインキュベーション及び分析を２連で行った。

【１０５４】

データ分析

全ての計算は、Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｅｘｃｅｌを使用して行った。勾配値ｋは、親薬物の残存パーセンテージ対インキュベーション時間曲線の自然対数の線形回帰によって求めた。結果を以下の表６にまとめる。

【１０５５】

インビトロ半減期（インビトロ$t_{1/2}$）を勾配値から求めた。

インビトロ$t_{1/2}$＝－（０．６９３／ｋ）

インビトロ$t_{1/2}$（分）のインビトロ固有クリアランス（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　$CL_{int}$、μＬ／分／ｍｇタンパク質単位）への変換は、以下の式を使用して行った。

【１０５６】
【数２】

$$in\ vitro\ Cl_{int} = \left(\frac{0.693}{t_{\frac{1}{2}}}\right) * \left(\frac{\text{インキュベーションの体積}\,(\mu L)}{\text{タンパク質の量}\,(mg)}\right)$$

【１０５７】
【表７】
表６－マウスＰＫ及び代謝安定性

| 実施例番号 | 製剤化剤 | インビボ $T_{1/2}$ (IV)(h) | バイオアベイラビリティ（PO)(%) | ヒトLM Clint（μl／分／mg） | マウスLM クライアント（μl／分／mg） |
|---|---|---|---|---|---|
| **A** | HP-β-CD | 6.7 | 17 | 19 | <7.5 |
| **A3** | パイロジェンフリー水 | 9.0 | 34 | 19 | <7.5 |
| **11** | HP-β-CD | NA | NA | 14 | <7.5 |

「ＮＡ」は分析しなかったことを意味する

【１０５８】
５）ＭＯＬＭ－１４又はＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞の皮下（ｓｃ又はＳＣ）異種移植片における薬力学（ＰＤ）活性のためのプロトコル
試験薬剤及び対照
化合物Ａ３を２０％ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）に製剤化し、動物２０ｇについて１用量当たり０．２ｍＬ（１０ｍＬ／ｋｇ）の総量に達するように調製した。用量は、毎日個々の体重によって調整した。化合物Ａ３の作業用ストックを各実験用に週に１回調製し、室温で保存した。化合物Ａ３を経口（ＰＯ）で毎日投与した。

【１０５９】
アッセイ
化合物のインビボ薬力学（ＰＤ）活性を、ＭＯＬＭ－１４細胞又はＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞の皮下（ＳＣ）異種移植片において評価した。ＭＯＬＭ－１４又はＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍を有するヌードＮＭＲＩマウス（Ｃｒｌ：ＮＭＲＩ－Ｆｏｘｎ１ｎｕ／－）を１日３回のビヒクル又は化合物で処置した。血漿試料を、２日目投与の２３時間後、最終投与の０．５時間後及び最終投与の１６時間後に採取し、腫瘍試料を最終投与の１６時間後に採取した。複数のメニン－ＫＭＴ２Ａ標的遺伝子（例えば、ＭＥＩＳ１、ＭＥＦ２Ｃ、ＦＬＴ３）の発現に対する化合物の効果を調べるために、ＱｕａｎｔｉＧｅｎｅ　Ｐｌｅｘ技術（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用した。凍結腫瘍をホモジナイズし、溶解緩衝液中の個々の溶解マトリックスチューブに移し、５５℃で３０分間インキュベートした。細胞溶解物を標的特異的捕捉プローブ、Ｌｕｍｉｎｅｘビーズ及びブロッキングプローブと混合し、カスタムアッセイハイブリダイゼーションプレート（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）に移し、５４℃で１８～２２時間インキュベートした。その後、プレートを磁気分離プレートに移し、洗浄してビーズから未結合物質を除去し、引き続いて前置増幅剤、増幅剤及び標識プローブからなる連続ハイブリダイゼーション及びその後のストレプトアビジンフィコエリトリン結合を行った。ビーズからのシグナルをＬｕｍｉｎｅｘ　ＦｌｅｘＭａｐ三次元機器で測定した。全ての非ハウスキーパ遺伝子について、応答は、バックグラウンド及び相対発現について補正されたカウントに等しい。各試料について、各試験遺伝子シグナル（バックグラウンドを差し引いたもの）を正規化遺伝子シグナル（ＲＰＬ１９、ＲＰＬ２８、ＡＴＰ６Ｖ１Ａ、バックグ

ラウンドを差し引いたもの）で割った。処理された試料の正規化された値をＤＭＳＯ処理された試料の正規化された値で割ることによって、倍率変化を計算した。結果を以下の表７及び表８にまとめる。

【１０６０】

【表８】

表７－ＭＯＬＭ－１４　ＳＣモデルから選択された遺伝子の発現レベル（ビヒクルに対する％）（平均値及び標準偏差）

| 化合物A3（mg／kg） | MEIS1 | FLT3 | MEF2C |
|---|---|---|---|
| 0 | 101．30±15．06 | 104．80±10．07 | 103．50±11．02 |
| 3 | 83．49±25．48 | 78．67±20．74 | 85．50±22．77 |
| 10 | 62．84±4．06 | 74．91±8．97 | 68．04±14．43 |
| 30 | 23．16±2．75 | 52．61±4．51 | 27．83±2．17 |
| 50 | 14．40±3．39 | 36．14±3．50 | 18．75±2．38 |
| 100 | 10．97±3．21 | 35．82±1．10 | 14．18±1．56 |

【１０６１】

【表９】

表８－ＯＣＩ－ＡＭＬ３　ＳＣモデルから選択された遺伝子の発現レベル（ビヒクルに対する％）（平均値及び標準偏差）。

| 化合物A3（mg／kg） | MEIS1 |
|---|---|
| 0 | 100．30±8．53 |
| 3 | 87．90±39．75 |
| 10 | 48．81±15．30 |
| 30 | 32．66±3．71 |
| 50 | 23．83±1．34 |
| 100 | 16．76±1．92 |

【１０６２】

表７ａ及び表８ａは、新鮮な腫瘍試料を用いた最適化された条件での反復実験に基づく中央値を示す。

【１０６３】

【表１０】

表７ａ－ＭＯＬＭ－１４　ＳＣモデルから選択された遺伝子の発現レベル（ビヒクルに対する％）（中央値及び標準偏差）。

| 化合物A3（mg／kg） | MEIS1 | FLT3 | MEF2C |
|---|---|---|---|
| 0 | 100．0±13．5 | 100．0±10．1 | 100．0±11．0 |
| 3 | 83．7±22．8 | 89．2±20．7 | 87．7±22．8 |
| 10 | 49．3±5．9 | 79．8±9．0 | 64．6±14．4 |
| 30 | 14．7±3．9 | 54．5±4．5 | 28．8±2．2 |
| 50 | 4．7±1．1 | 37．6±3．5 | 18．8±2．4 |
| 100 | 3．3±1．4 | 35．4±1．1 | 13．6±1．6 |

【１０６４】

【表１１】

表８ａ－ＯＣＩ－ＡＭＬ３　ＳＣモデルから選択された遺伝子の発現レベル（ビヒクルに対する％）（中央値及び標準偏差）。

| 化合物A3（mg／kg） | MEIS1 |
|---|---|
| 0 | 100．0±11．2 |
| 3 | 71．2±15．1 |
| 10 | 26．5±4．3 |
| 30 | 25．1±11．2 |
| 50 | 8．5±2．2 |
| 100 | 9．4±1．2 |

【１０６５】

６）ＭＯＬＭ－１４皮下モデルにおける有効性実験

試験薬剤及び対照

化合物Ａ３を２０％ヒドロキシプロピル－ベーター－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）に製剤化し、動物２０ｇについて１用量当たり０．２ｍＬ（１０ｍＬ／ｋｇ）の総体積に達するように調製した。用量は、毎日個々の体重によって調整した。化合物Ａ３の作業用ストックを各実験用に週に１回調製し、２５℃で保存した。

【１０６６】

動物

雌ＮＭＲＩヌードマウス（ＭＯＬＭ－１４　ＳＣ）を、およそ６週齢～８週齢であり、およそ２５ｇの体重であるときに使用した。全ての動物は、実験的使用の前に最低７日間、あらゆる出荷関連ストレスに順応し、それから回復することができた。オートクレーブ処理した水及び照射食物を自由に与え、動物を１２時間の明暗サイクルで維持した。ケージ、寝床、及び水筒を使用前にオートクレーブ処理し、毎週交換した。更なる詳細を以下の表９に示す。

【１０６７】

【表１２】

表９－組織培養及び細胞注入試薬

| DPBS（ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水） |
|---|
| 熱不活化ウシ胎児血清 |
| RPMI 1640培地 |
| L－グルタミン |
| ゲンタマイシン |
| T175培養フラスコ |
| ローラボトル |

【１０６８】

腫瘍モデル及び細胞培養方法

ヒトＡＭＬ　ＭＯＬＭ－１４細胞を、示された完全培養培地（ＲＰＭＩ　１６４０＋１０％　ＨＩ－ＦＢＳ＋２ｍＭ　Ｌ－グルタミン＋５０ｕｇ／ｍｌゲンタマイシン）中、３７℃、５％　$CO_2$で培養した。対数増殖の間に細胞を回収し、無血清培地中の冷（４℃）Ｒｏｓｗｅｌｌ　Ｐａｒｋ　Ｍｅｍｏｒｉａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ（ＲＰＭＩ）１６４０に再懸濁した。

【１０６９】

各マウスの右脇腹に、１ｃｃシリンジ及び２７ゲージ針を使用して０．２ｍＬの総体積で、５０％　Ｍａｔｒｉｇｅｌ中$5\times10^6$個のＭＯＬＭ－１４細胞を投与した。

【１０７０】

実験計画

化合物Ａ３を経口（ＰＯ）で毎日投与した。

【１０７１】
０日目は、腫瘍細胞移植及び実験開始の日である。
【１０７２】
ＳＣ　ＭＯＬＭ－１４腫瘍を有するマウスを腫瘍移植後１６日目に無作為化し、腫瘍体積（平均約１３０ｍｍ$^3$、ｎ＝１０／群）に従って治療群に割り当てた。ビヒクル又は化合物Ａ３（３０及び１００ｍｇ／ｋｇ）による治療を同日に開始し、２１日間毎日経口投与した。ＰＫ（薬物動態）分析のために、最後の投与（ｎ＝４～５／群／時点）の１、２、４、８、及び２３時間後に血漿を採取した。
【１０７３】
動物のモニタリング
ＳＣ腫瘍体積を、実験全体を通して週に２～３回又はそれ以上の回数、各動物について測定した。
【１０７４】
算出
腫瘍体積は、以下の式を使用して計算し、
腫瘍体積（ｍｍ$^3$）＝（Ｄ×ｄ$^2$／２）；式中、「Ｄ」はノギス測定によって測定される腫瘍の大きい方の直径を表し、「ｄ」は小さい方の直径を表す。腫瘍体積データを平均腫瘍体積±ＳＥＭとしてグラフ化した。
【１０７５】
ΔＴＧＩ％を処置群と対照群の平均腫瘍負荷の差として定義し、ΔＴＧＩ％＝（［（ＴＶ$_c$ＴＶ$_{c0}$）（ＴＶ$_t$ＴＶ$_{t0}$）］／（ＴＶ$_c$ＴＶ$_{c0}$））×１００（式中、「ＴＶ$_c$」は所与の対照群の平均腫瘍負荷であり、「ＴＶ$_{c0}$」は所与の対照群の平均初期腫瘍負荷であり、「ＴＶ$_t$」は処置群の平均腫瘍負荷であり、「ＴＶ$_{t0}$」は処置群の平均初期腫瘍負荷である）として計算した。ＴＧＩ％を間の差として定義した。
【１０７６】
処置群及び対照群の平均腫瘍体積を以下のように計算した。
ＴＧＩ％＝（（ＴＶ$_c$ＴＶ$_t$）／ＴＶ$_c$）×１００（式中、「ＴＶ$_c$」は対照群の平均腫瘍体積であり、「ＴＶ$_t$」は処置群の平均腫瘍体積である）。国立がん研究所の基準によって定義されるように、６０％以上のＴＧＩは生物学的に有意であるとみなされる。
【１０７７】
対照群とは無関係のベースラインと比較して処置に関連した腫瘍体積の減少を反映するように定量化された腫瘍退縮（ＴＲ）％は、ＴＲ％＝（１－平均（ＴＶ$_t$ｉ／ＴＶ$_{t0}$ｉ））×１００として計算され、式中、「ＴＶ$_t$ｉ」は処置群の個々の動物の腫瘍負荷であり、「ＴＶ$_{t0}$ｉ」は動物の初期腫瘍負荷である。
【１０７８】
データ解析
腫瘍体積を、Ｐｒｉｓｍソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄバージョン７又は８）を使用してグラフ化した。ほとんどの実験の統計的有意性を、２／３以上のマウスが各群に残っていた実験最終日に、ＨＰβＣＤビヒクル処置対照と比較して、化合物Ａ３処置群について評価した。ｐ≦０．０５のとき、群間の差異は有意であるとみなした。
【１０７９】
動物腫瘍体積の統計的有意性は、Ｒソフトウェアバージョン３．４．２（Ｊａｎｓｓｅｎの内部開発Ｓｈｉｎｙアプリケーションバージョン４．０を使用）の線形混合効果（ＬＭＥ）分析を使用して計算し、処置及び時間を固定効果、動物をランダム効果とした。個々の縦方向応答軌跡が線形でない場合、対数変換を行った。
【１０８０】
このモデルから得られた情報を使用して、対照群の腫瘍体積又は全ての処置群間の腫瘍体積の対処置比較を行った。結果を図２に示す。
【１０８１】
７）Ｃａ$^{2+}$蛍光アッセイ（ＣＴＣＭヒト）を使用したヒト多能性幹細胞由来心筋細胞

（ｈＳＣ－ＣＭ）の同期した拍動における試験化合物の心電生理学的効果
プロトコル
化合物を９６ウェルプレートで試験した。
【１０８２】
Ｃｏｒ．４Ｕ（登録商標）－心筋細胞又はｉＣｅｌｌ（登録商標）心筋細胞２につき、化合物を、０．１μＭ、０．２μＭ、０．５μＭ、１μＭ、２．５μＭ及び５μＭ（ｎ＝４／用量）で試験した。
【１０８３】
あるいは、主にｉＣｅｌｌ（登録商標）Ｃａｒｄｉｏｍｙｏｃｙｔｅｓ２について、化合物を、０．１μＭ、０．３μＭ、１μＭ、３μＭ、１０μＭ及び３０μＭ（ｎ＝４／用量）で試験した。
【１０８４】
陽性及び陰性対照
３ｎＭのドフェチリド
１００ｎＭのイソプロテレノール
１００～３００ｎＭのニモジピン
３μＭのセチリジン。
【１０８５】
ビヒクル対照：ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）。ＤＭＳＯ又はその溶媒中の化合物の溶液（０．１％　ＤＭＳＯの最終濃度、ｎ＝８）。
【１０８６】
試験物質及び対照の調製
試験した化合物を、意図する濃度の１０００倍でＤＭＳＯに溶解した。試験化合物並びに陽性対照及び陰性対照を最終濃度の１０００倍で含有する化合物「マザープレート」を作製した。実験日に、これらのストック溶液を、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＴｙｒｏｄｅ（Ｓｉｇｍａ）で、意図する濃度の２倍に（丸底化合物プレート中で）希釈した。試験溶液及びビヒクル対照中の最終ＤＭＳＯ濃度は０．１％であった。
【１０８７】
細胞
ｈＳＣ－ＣＭ（Ｃｏｒ．４Ｕ（登録商標）心筋細胞）は、ＣＤＩ（Ｎｃａｒｄｉａ、ドイツ）から入手した。細胞を予めプレーティングし、単層を形成するのに適した密度でフィブロネクチン被覆９６ウェルプレートに播種し、細胞供給元の説明書に従って、ステージインキュベーター（３７℃、５％　$CO_2$）内の培養物内に維持する。
【１０８８】
ｉＣｅｌｌ（登録商標）Ｃａｒｄｉｏｍｙｏｃｙｔｅｓ２と呼ばれる第二系統のｈＳＣ由来心筋細胞をＦＵＪＩＦＩＬＭ　Ｃｅｌｌｕｌａｒ　Ｄｙｎａｍｉｃｓ（米国）から購入した。試験薬物を用いた実験は、ｈｉＰＳＣ由来心筋細胞の生きた拍動する単層を有するように細胞をプレート上にプレーティングした５～７日後に行われる。９６ウェルプレート中の拍動している単層を、通常、凍結したｉＣｅｌｌ（登録商標）Ｃａｒｄｉｏｍｙｏｃｙｔｅｓ２（　５００万細胞／バイアル）の２バイアルから採取し、これを３つの９６ウェルプレート（おおよそ５０Ｋ／ウェル）にプレーティングする。
【１０８９】
実験開始前
実験開始の少なくとも１時間前に、正常細胞培地をカルシウム色素を含むＴｙｒｏｄｅ溶液で置き換えた（下記参照）。
【１０９０】
Ｃａｌ　５２０色素（ＡＡＴ　Ｂｉｏｑｕｅｓｔ）を、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳを補充した１１ｍＬのＴｙｒｏｄｅに溶解し、３７℃まで加温した後、細胞に添加した。
【１０９１】
３５μｌの細胞培養培地を各ウェルから取り出し、３５μｌの予熱したＣａｌ　５２０

色素溶液と交換し、細胞プレートを３７℃／５％ $CO_2$で４５分間インキュベートした。細胞を３７℃で５分間インキュベートした。

【１０９２】

実験

自発電気的活動を、Ｃａｌ ５２０（商標）（ＡＡＴ Ｂｉｏｑｕｅｓｔ）カルシウム蛍光色素シグナル伝達を使用して記録する。この色素は、ウェル全体にわたる総細胞内カルシウム活性を統合する。Ｃａｌ５２０色素のボトル（５０μｇ、ＭＷ：１１０３／ｍｏｌ）を、０．９ｍＭのストック溶液として５０μｌのＤＭＳＯで溶解する。色素のストック溶液５０μＬを１０ｍＬのＴｒｙｏｄｅｓ溶液に添加して、色素濃度を４．５μＭにした。続いて、この色素溶液３５μｌを各ウェルに添加して、最終色素濃度を１．５８μＭにした。このＣＴＣＭヒトアッセイに関する現在の色素プロトコルが最近確立された（Ｉｖａｎ Ｋｏｐｌｊａｒ ｅｔ ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ ａｎｄ ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｉｃａｌ ｍｅｔｈｏｄｓ ２０１８．９１：８０－８６；Ｌｕ ｅｔ ａｌ．，Ｔｏｘ Ｓｃｉ ２０１９．１７０（２）：３４５－３５６）。

【１０９３】

蛍光シグナル（$Ca^{2+}$過渡現象の形態）を、機能的薬物スクリーニングシステム（ＦＤＳＳ／μＣｅｌｌ、浜松、日本）を使用して測定し、その後、その記録を適切なソフトウェア、例えば、Ｎｏｔｏｃｏｒｄを使用してオフラインで分析した。

【１０９４】

試験運転のために細胞プレートをＦＤＳＳ／μＣｅｌｌにロードし、$Ca^{2+}$過渡現象を４分間測定して、各ウェルの心筋細胞の同期拍動を確認した。９６個全てのウェルを同時に測定した（サンプリング間隔：０．０６秒、短い曝露時間：１０ｍｓ、励起波長４８０ｎｍ、発光波長５４０ｎｍ、ＦＤＳＳ／μＣｅｌｌを３７℃に加温）。全てが同期拍動を示した場合、９６ウェルプレートを３回繰り返し測定した（ベースラインでの９６ウェル全ての同期拍動を検証するために、予め設定された基準を満たさなかったウェルを実験から除外し、化合物で処置しなかった）。

Ｔ＝０：対照期間（－５～－１分）＋化合物添加、引き続いて３分間。

Ｔ＝３０：化合物添加後２９～３４分で測定

【１０９５】

化合物添加工程中、各二重濃縮試験溶液１００μｌを各ウェルに同時にピペットで注入した。

【１０９６】

データを、適切なソフトウェア、例えばＮｏｔｏｃｏｒｄ－Ｈｅｍ（バージョン４．３）を使用してオフラインで分析した。

【１０９７】

$Ca^{2+}$過渡現象の形態の以下のパラメータを測定した。

－拍動数（ＢＲ）

－$Ca^{2+}$過渡現象の振幅（Ａｍｐ）、

－$CTD_{90}$：９０％での$Ca^{2+}$過渡現象の持続時間（初期ベース値の９０％に至るまでの時間）。

【１０９８】

様々な「不整脈様」活動の存在も実験期間中に認められた。これらには以下が含まれる。

●「早期後脱分極様」（ＥＡＤ様）事象（「過渡現象の初期ピークに続く過渡現象波形の非常に小さいピーク」として定義される）、

●「心室頻拍様」（ＶＴ様）事象（非常に速い拍動数として定義される）、又は

●「心室細動様」（ＶＦ様）事象（「不規則性及び測定不能な過渡電位を有する小振幅高速レート$Ca^{2+}$波形」と定義される）

●細胞の「拍動停止」（$Ca^{2+}$過渡現象は観察されない）。

【１０９９】
カルシウム過渡現象シグナルの化合物誘導変化をソフトウェアによって分析できなかった場合、これらのシグナルをＢＱＬ（品質分析レベル未満）として同定した。
【１１００】
データ解析
ＦＤＳＳ－μＣｅｌｌから測定されたデータをオフライン分析のためにコピーし、分析し、更なる分析のためにＳＰＥＣ－ＩＩ（本発明者らの運用管理システム）にアップロードした。化合物の投与前後の変数の値を収集し、エクセルブックに移した。
【１１０１】
全ての値（実際の単位及びベースライン値からの変化率）を中央値（最小値及び最大値）として表す。化合物群で観察された（実際の単位での）対応するベースライン値に対する変化を、ウィルコクソン－マン－ホイットニー検定を用いて溶媒対照群の変化と比較した。多重度調整のためのボンフェローニ補正を用いた両側検定を行った。溶媒群と比較してそれぞれ１０の処置群が存在するので、０．０５／１０（０．００５）のアルファレベルは、溶媒群との統計学的に有意な差を反映すると考えられた。全ての統計分析は、適切なソフトウェア、例えば、Ｒソフトウェアバージョン３．５．２を使用して行った。
【１１０２】
プレート中のｈｉＰＳＣ－ＣＭの品質管理：
以下の基準を満たさない場合、プレートを不合格とした。
－安定した規則的な拍動
－５００超の相対単位の振幅
－２５～８０拍／分の間の拍動数
－３００～８００ｍｓのＣＴＤ$_{90}$。
【１１０３】
本実験では、プレート中のｈｉＰＳＣ－ＣＭが上記基準を満たした。
【１１０４】
不整脈の発生率又は拍動停止と組み合わせたこれらのパラメータを使用して、重み付けスコアリング法（Ｋｏｐｌｊａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ２０１８．１１，１３６５－１３７７に基づく）を使用して潜在的危険レベルを計算した。このハザードスコアは、ＣＴＤ$_{90}$、拍動数及び振幅（ΔΔ％）並びに拍動停止及び早期後脱分極（ＥＡＤ）の発生の変化に対する許容差間隔（ＴＩ）に基づいて重み付きポイントを加算することによって濃度ごとに計算される。その結果、各濃度について、４つの異なる危険レベルのうちの１つが生成される。これは、化合物と３０分間インキュベートした後に行う。危険レベルは以下の通りである。
危険なし：ビヒクル内の影響レベル又は小さな意味のない変化。
低い危険性：意味のある影響であるが、心臓の負債のリスクはおそらく低い。
高い危険性：心臓の負担に対する比較的高いリスク。
非常に高い危険性：不整脈様事象（ＥＡＤ）による非常に高いリスク。
【１１０５】
「ハザードスコア」の結果は、（血漿タンパク質がウェルに添加されていないので）遊離薬物当量での潜在的な急性心臓薬物誘発効果を同定するものである。ハザード同定の評価は、ＣＴＣＭ＿Ｓｃｏｒｉｎｇ＿ｖｅｒｓｉｏｎ１と呼ばれるスコアリング参照ブック（Ｋｏｐｌｊａｒ ｅｔ ａｌ．，Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ２０１８．１１：１３６５－１３７７）を用いて実施し、表１０の以下の表色系に従ってレベルを示す。
【１１０６】

【表１３】

表１０－ハザード同定凡例の色スキーム

| | |
|---|---|
| 緑色 | 懸念なし |
| 黄色 | 低い懸念 |
| 赤色 | 高い懸念 |
| 黒色 | 不整脈イベントによる非常に高い懸念 |

関連する表で異なる色で上に列挙したＨｉＰＳｃ－ＣＭで測定したＣａ$^{2+}$過渡現象アッセイに対するハザードスコア重症度による試験化合物のランク付け。

【１１０７】

結果

ｉＣｅｌｌ（登録商標）Ｃａｒｄｉｏｍｙｏｃｙｔｅｓ２を細胞株として使用

陽性対照及び陰性対照：陽性対照及び陰性対照は全て、このアッセイで予想される薬理学的効果を有した。結果を以下の表１１及び表１２にまとめる。

【１１０８】

【表１４】

表１１－化合物Ａ３のハザードスコア

| 化合物 | 色@０．１μＭ | 色@０．２μＭ | 色@0.５μＭ | 色@１μＭ | 色@２．５μＭ | 色@５μＭ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A3 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 |

【１１０９】

【表１５】

表１２－化合物Ａ１及び１１のハザードスコア

| 化合物 | 色@０．１μＭ | 色@０．３μＭ | 色@１μＭ | 色@３μＭ | 色@１０μＭ | 色@３０μＭ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A1 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 黄色 |
| 11 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 | 緑色 |

化合物Ａ１の場合：３０ｍｇ／ｋｇのマウス異種移植モデルにおける有効用量で、ＣＴＣＭヒト濃度対遊離$C_{max}$は以下のように推定されるであろう。

【１１１０】

マージンＣＴＣＭヒト１０μＭ対遊離Ｃｍａｘ＞１６（マウス、ヒト）

マージンＣＴＣＭヒト３０μＭ対遊離Ｃｍａｘ＞４５（マウス、ヒト）。

【１１１１】

８）ｈＥＲＧトランスフェクト細胞株における膜カリウム電流$I_{Kr}$に対する効果

プロトコル１：

【１１１２】

【表１６】

略語

| | |
|---|---|
| CHO | チャイニーズハムスター卵巣細胞株 |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| hERG | ヒトether－ａ－go－go関連遺伝子 |
| $I_{Kr}$ | 速い遅延整流$K^+$電流 |

【１１１３】

方法

ｈＥＲＧカリウムチャネルを安定に発現するＣＨＯ細胞を用いて実験を行った。細胞を、１０％熱不活性化ウシ胎児血清、ハイグロマイシンＢ（１００μｇ／ｍｌ）及びジェネティシン（１００μｇ／ｍｌ）を補充したハムＦ１２培地中、培養フラスコ中で３７℃及び５％　$CO_2$で増殖させた。自動パッチクランプシステムで使用するために、ＱＰａｔｃｈ（Ｓｏｐｈｉｏｎ）細胞を回収して、単一細胞の細胞懸濁液を得た。

【１１１４】
溶液：浴溶液は、１４５ｍＭ　ＮａＣｌ、４　ＫＣｌ、１０グルコース、１０　ＨＥＰＥＳ（（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）、２　$CaCl_2$及び１　$MgCl_2$（ＮａＯＨでｐＨ７．４）を含有した。ピペット溶液は、１２０ｍＭ　ＫＣｌ、１０ｍＭ　ＥＧＴＡ（エチレングリコール－ビス（２－アミノエチルエーテル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸）、１０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、５．３７４ｍＭ　$CaCl_2$及び１．７５ｍＭ　$MgCl_2$（ＫＯＨでｐＨ７．２）を含有した。
【１１１５】
パッチクランプ実験を電位固定モードで行い、全細胞電流を、ＱＰａｔｃｈシステム（Ｓｏｐｈｉｏｎ）を利用する自動パッチクランプアッセイで記録した。現在のシグナルを増幅し、デジタル化し、保存し、ＱＰａｔｃｈアッセイソフトウェアを用いて分析した。
【１１１６】
保持電位は－８０ｍＶであった。ｈＥＲＧ電流（$K^+$選択的外向き電流）を、＋６０ｍＶへの２秒間の脱分極後の－４０ｍＶでの最大テール電流として測定した。パルスサイクリング速度は１５秒であった。短いパルス（９０ｍｓ）～－４０ｍＶが、テール電流振幅を計算するためのベースライン工程として機能した。ホールセル構成及び安定期間を確立した後、溶媒対照（０．３％ＤＭＳＯ）を５分間適用し、引き続いて試験物質を$3\times10^{-7}$Ｍ、$3\times10^{-6}$Ｍ、$10^{-5}$Ｍ及び$3\times10^{-5}$Ｍの４つの漸増濃度で適用した。試験物質の各濃度を２回適用した。各濃度の結果は、５分後に３つの連続電圧パルスの平均電流として測定された。閉塞の程度を調べるために、残留電流をビヒクル前処理と比較した。
【１１１７】
個々のデータ点に対する非線形最小二乗フィッティングによって、濃度／応答関係を計算した。最大半量阻害濃度（ＩＣ５０）をフィッティングルーチンによって計算した。
【１１１８】
プロトコル２：
細胞
化合物、ビヒクル対照及び陽性対照を、ｈＥＲＧトランスフェクトＨＥＫ２９３細胞で試験した。ｈＥＲＧの安定なトランスフェクションを有するヒト胎児腎細胞株（ＨＥＫ２９３）（Ｚｈｏｕ　Ｚ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ　Ｊｏｕｒｎａｌ　１９９８．７４，２３０－２４１；ＭｃＤｏｎａｌｄ　Ｔ．Ｖ．ｅｔ　ａｌ，Ｎａｔｕｒｅ　１９９７．３８８，２８９－２９２）を使用した（ウィスコンシン大学、マディソン、米国）。Ｔ１７５フラスコを使用して、（５００ｍＬのＭＥＭに添加した量を示す）５ｍＬのＬ－グルタミン－ペニシリン－ストレプトマイシン（Ｓｉｇｍａ）、５０ｍｌのウシ胎児血清（Ｂｉｏ－Ｗｈｉｔｔａｋｅｒ）、５ｍＬの非必須アミノ酸１００ｘ（Ｇｉｂｃｏ）、５ｍｌのピルビン酸ナトリウム１００ｍＭ（Ｇｉｂｃｏ）及び４ｍＬのジェネティシン５０ｍｇ／ｍＬ（Ｇｉｂｃｏ）を補充したＭＥＭ（最小必須培地、Ｇｉｂｃｏ）中で細胞を培養し続けた。細胞を、５％　$CO_2$雰囲気（空気中）において３７℃でインキュベートした。
【１１１９】
アッセイのための細胞回収
解離試薬としてアキュマックス（商標）（Ｓｉｇｍａ）を使用して、以下に記載されるように細胞を回収した。次いで、細胞を３３％ＤＭＥＭ／Ｆ１２（ダルベッコ改変イーグル培地／栄養混合物Ｆ－１２－Ｓｉｇｍａ）培地／６７％細胞外生理学的溶液の混合物に再懸濁した。
【１１２０】
フラスコを、２ｍＭ　ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）（Ｓｉｇｍａ）を含有する約５～１０ｍＬのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）（Ｇｉｂｃｏ（商標））で慎重に２回洗浄した。約３ｍＬのアキュムラックス（商標）（細胞脱離溶液）を用いて細胞を解離させ、３７℃で約５～１０分間インキュベートした。冷たい外部生理溶液（２～５ｍＬ）を

加え、フラスコを約４℃で５～１０分間インキュベートする。次いで、各フラスコの細胞懸濁液を５ｍＬピペットで穏やかに解離させた。細胞懸濁液を低結合性ペトリ皿（直径約１０ｍｍ）に移した。各フラスコを更に約５ｍｌの冷たい外部生理溶液で洗浄し、この溶液もペトリ皿に加えた。次いで、ペトリ皿を約４℃で更に５～１０分間インキュベートした。ペトリ皿中の細胞懸濁液を更に穏やかに解離させた後、細胞を１６℃、２００ｒｐｍのオービタルシェーカー上に保持されたリザーバーに移した。実験を行う前に、細胞を約２０分間回収した。

【１１２１】

化合物

化合物の１０ｍＭ溶液を用い、３８４ウェルプレートにプレーティングした。ストック溶液のアリコートを、自動化された液体処理（Ｂｉｏｍｅｋ　ＦＸＰ、最終ＤＭＳＯ濃度：０．０３から０．３％）を使用して記録溶液で希釈する。１μＭ～３０μＭの範囲のスクリーニング濃度の標準範囲を使用した。

【１１２２】

各実行内に陽性対照（Ｅ－４０３１）を含めて、アッセイの感度を評価した。表１３は、実験で使用した細胞外溶液及び細胞内溶液をまとめたものである。表１３において、細胞内溶液及び細胞外緩衝液の組成は［ｍＭ］で示され、「ＮＭＤＧ」はＮ－メチル－Ｄ－グルカミンを意味する。

【１１２３】

【表１７】

表１３－細胞外溶液及び細胞内溶液

| 細胞内溶液 | | 細胞外生理学的溶液／チップ充填溶液 | | シールエンハンサー溶液 | | 記録溶液 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| KCl | 10 | NaCl | 140 | NMDG | 60 | NMDG | 60 |
| KF | 110 | KCl | 4 | NaCl | 80 | NaCl | 80 |
| NaCl | 10 | グルコース | 5 | KCl | 4 | KCl | 4 |
| HEPES | 10 | HEPES | 10 | $CaCl_2$ | 10 | $CaCl_2$ | 2 |
| EGTA | 10 | $CaCl_2$ | 2 | $MgCl_2$ | 1 | $MgCl_2$ | 1 |
| | | $MgCl_2$ | 1 | グルコース | 5 | グルコース | 5 |
| | | | | HEPES | 10 | HEPES | 10 |
| pH7．2（KOH） | | pH7．4（NaOH） | | pH7．4（HCL） | | pH7．4（HCL） | |

【１１２４】

実験計画

トランスフェクトされた細胞に対するホールセルパッチクランプ技術は、他のイオンチャネルからの干渉がないか又はそれが限定されたイオンチャネルの実験を可能にする。ｈＥＲＧ電流に対する化合物の効果を、自動平面パッチクランプシステム、ＳｙｎｃｒｏＰａｔｃｈ　３８４　ＰＥ（Ｏｂｅｒｇｒｕｓｓｂｅｒｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ，Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ａｕｔｏｍａｔｉｏｎ　２０１６．２１（６），７７９－７９３）を用いて調べた。全ての細胞をパッチクランプ法のホールセルモードで記録した。モジュールは、細胞及び化合物の適用、ビヒクル対照及び陽性対照のために、液体処理ピペッティングロボットシステム、Ｂｉｏｍｅｋ　ＦＸＰに組み込まれる。

【１１２５】

異なる濃度の化合物を、その化合物の２つの累積的に増加する濃度（それぞれ１μＭ及び１０μＭ、並びに３μＭ及び３０μＭ）で適用した。ｈＥＲＧ電流を－３０ｍＶでの最大テール電流として測定し、化合物又はビヒクル及び陽性対照の添加に対する阻害パーセントを記録した。

【１１２６】

チップフィル液を用いて記録チップの個々の孔に細胞を捕捉した後、シールエンハンサー液でシールを増強し（増加した［$Ca^{2+}$］）、次いで、細胞を記録溶液で２回洗浄した後、圧力プロトコルを使用してホールセルモードにした。

【１１２７】
ホールセルモードが達成された後、対照条件でｈＥＲＧ電流を定量するために約１０分間試験パルスを与えた。この対照期間中、ビヒクル対照溶液（０．０３％ＤＭＳＯを含有する記録溶液）を個々のウェルに３回添加した。パルスプロトコルを継続しながら、ビヒクル対照、化合物又は陽性対照の濃度を累積的に増加させて添加した。ビヒクル、化合物及び陽性対照の効果を、薬物適用の５分後に測定した。１つの細胞につき２つの濃度の化合物を試験した。
【１１２８】
内部溶液及び記録溶液の使用は、約１０ｍＶの液体接合電位をもたらし、コマンド電圧工程はこれを考慮に入れる。
【１１２９】
電気生理学的測定：細胞の膜電流を、自動パッチクランプシステムによるパッチクランプ技術を用いて、異なる膜電位で測定した。保持電位は－７０ｍＶである。ｈＥＲＧ電流（$K^+$選択的外向き電流）を、＋７０ｍＶ（基準１、４）への２秒間の脱分極後の－３０ｍＶでの最大テール電流として測定した。パルスサイクリング速度は１５秒であった。
【１１３０】
データ分析
漏れ補正ｈＥＲＧ電流（$K^+$選択的外向き電流）は、２３３６．３ｍｓ～３０８３．６ｍｓの間に測定された、＋７０ｍＶへの２秒の脱分極後の－３０ｍＶでの最大テール電流として測定された。３つの電流振幅の中央値を、対照期間の終了時及び化合物、ビヒクル及び陽性対照の各添加の終了時に取得して、阻害パーセントを計算した。
【１１３１】
値が範囲外である場合、ウェルを分析から自動的に除外するために、ＳｙｎｃｒｏＰａｔｃｈ　３８４ＰＥ　ＰａｔｃｈＣｏｎｔｒｏｌ３８４ソフトウェアにおいてＱＣパラメータを設定した。ＱＣ基準は、記録プレート（チップ）の種類に依存する。典型的には、４×Ｃｈｉｐ（中サイズホール）を使用して、ｈＥＲＧトランスフェクトＨＥＫ２９３細胞から記録した。化合物の最初の添加前にＱＣ基準４～６を設定した。ＱＣ基準４及び５もまた各化合物添加の最後に設定した。
【１１３２】
ＱＣ基準及び許容範囲：
１．基板チェック：－５００ｐＡ～５００ｐＡ
２．接触シール抵抗：－１００ｋＯｈｍ～１０ＭＯｈｍ
３．接合電位オフセット：０～１００ｍＶ
４．Ｒｓｅａｌ≧１００ＭＯｈｍ
５．Ｒｓｅｒｉｅｓ：１～２５ＭＯｈｍ
６．化合物添加前のｈＥＲＧテール電流≧０．２ｎＡ
【１１３３】
各化合物を少なくとも５ウェルで同じプレート上で複製した。１つの濃度につき少なくとも２～３回の反復の阻害パーセントを中央値として記録する。結果を、プロトコル１及びプロトコル２についてそれぞれ表１４及び表１５にまとめる。
【１１３４】
【表１８】
表１４－プロトコル１から得られたｈＥＲＧ　$IC_{50}$（μＭ）

| 化合物番号 | hERG－$IC_{50}$（μＭ） |
|---|---|
| Ａ | ＞30．２ |

【１１３５】

【表１９】

表１５－プロトコル２から得られたｈＥＲＧ　ＩＣ$_{50}$（μＭ）

| 実施例番号 | hERG $IC_{50}$μＭ |
|---|---|
| １１ | ＞３０．２ |

【１１３６】

９）播種性ＯＣＩ－ＡＭＬ３モデルにおける有効性実験

試験薬剤及び対照

化合物Ａ３を２０％ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（ＨＰ－β－ＣＤ）に製剤化し、動物２０ｇについて１用量当たり０．２ｍＬ（１０ｍＬ／ｋｇ）の総体積に達するように調製した。用量は、毎日個々の体重によって調整した。化合物Ａ３の作業用ストックを各実験用に週に１回調製し、２５℃で保存した。

【１１３７】

動物

雌ＳＣＩＤベージュマウス（ＣＢ１７．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃｓｃｉｄ Ｌｙｓｔｂｇ－Ｊ／Ｃｒｌ／－）は、およそ６～８週齢で、体重がおよそ２５ｇのときに使用した。全ての動物は、実験的使用の前に最低７日間、任意の出荷関連ストレスに順応し、それから回復することができた。オートクレーブ処理した水及び照射食物を自由に与え、動物を１２時間の明暗サイクルで維持した。ケージ、寝床、及び水筒を使用前にオートクレーブ処理し、毎週交換した。組織培養及び細胞注入試薬を以下の表１６にまとめる。

【１１３８】

【表２０】

表１６－組織培養及び細胞注入試薬

| |
|---|
| DPBS（ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水） |
| 熱不活化ウシ胎児血清 |
| MEMアルファ培地 |
| L－グルタミン |
| ゲンタマイシン |
| T175培養フラスコ |
| ローラボトル |

【１１３９】

腫瘍モデル及び細胞培養方法

ヒトＡＭＬ細胞株ＯＣＩ－ＡＭＬ３を、示されている完全培養培地（ＭＥＭアルファ＋２０％　ＨＩ－ＦＢＳ（熱不活性化ウシ胎児血清）＋２ｍＭ　Ｌ－グルタミン＋５０ｕｇ／ｍｌゲンタマイシン）中、３７℃、５％　$CO_2$で培養した。対数増殖中に細胞を回収し、血清非含有培地中の冷（４℃）ＭＥＭ（（最小必須培地）アルファに再懸濁した。

【１１４０】

播種性ＯＣＩ－ＡＭＬ３モデルについては、各マウスに２６ゲージ針を使用して０．２ｍＬの総体積でＩＶ注射によって$5\times10^5$細胞を投与した。

【１１４１】

実験計画

化合物Ａ３を経口（ＰＯ）、毎日投与した。

【１１４２】

０日目は、腫瘍細胞移植及び実験開始の日である。

【１１４３】

有効性試験では、ＩＶ　ＯＣＩ－ＡＭＬ３異種移植片腫瘍を有するマウスを、腫瘍細胞の生着の３日後に処置群に無作為に割り当てた。ビヒクル又は化合物Ａ３による（３０、５０、１００ｍｇ／ｋｇでの）処置を同じ日に開始し、２８日間毎日投与した。

【１１４４】

動物のモニタリング

化合物毒性又は腫瘍負荷（すなわち、後肢麻痺、嗜眠など）のいずれかに関連する臨床徴候について動物を毎日モニタリングした。

【１１４５】

算出

生存評価のために、結果を腫瘍移植後の日数に対する生存率としてプロットした。陰性の臨床徴候及び／又は２０％以上の体重減少を、死亡の代用エンドポイントとして使用した。カプラン・マイヤー生存分析を利用して生存期間中央値を求めた。生存期間の増加パーセント（ＩＬＳ）を、（（処置群の生存期間中央値－対照群の生存期間中央値）／対照群の生存期間中央値）×１００として計算した。有害な臨床徴候（例えば、潰瘍化した腫瘍、体重減少など）のために代用エンドポイントに到達できなかった動物、又は治療とは無関係の死亡を、生存評価に関しては除外した。ＮＣＩ基準によって定義されるように、２５％以上のＩＬＳは生物学的に有意であるとみなされる。（Ｊｏｈｎｓｏｎ　ＪＩ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ。２００１．８４（１０），１４２４－１４３１）。

【１１４６】

データ解析

生存及び体重データを、Ｐｒｉｓｍ（バージョン７）を利用してグラフで表した。体重についての統計学的有意性を上記のように評価した。統計的有意性は、Ｒソフトウェアバージョン３．４．２のログランク（Ｍａｎｔｅｌ－Ｃｏｘ）検定を使用して、治療処置群対適切なビヒクル処置対照を比較するカプラン・マイヤー生存プロットについて評価した。ｐ値が≦０．０５である場合、群間の差を有意とみなした。

【１１４７】

生存

カプラン・マイヤー生存曲線を図３に示す。確立されたＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍を有するマウスに、２０％　ＨＰ－β－ＣＤ製剤中３０、５０、１００ｍｇ／ｋｇの化合物Ａ３を毎日合計２８日間経口投与した（ｎ＝９～１０／群）。ビヒクル処置対照群の生存期間中央値３８．５日に対して、化合物Ａ３処置群では、３０ｍｇ／ｋｇで７５．５日、５０ｍｇ／ｋｇで５８．５日、及び１００ｍｇ／ｋｇで７５日の生存期間中央値に達した。化合物Ａ３の処置は、対照マウスの寿命と比較して、ＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍担持マウスの寿命を（３０、５０及び１００ｍｇ／ｋｇ用量レベルで）９６．１％、５１．９％及び９４．８％だけ統計学的に有意に増加させた（ｐ≦０．００１）。これは、２５％以上のＩＬＳのＮＣＩ基準閾値による生物学的に有意なＩＬＳであった（Ｊｏｈｎｓｏｎ　ＪＩ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｒ　Ｊ　Ｃａｎｃｅｒ。２００１．８４（１０），１４２４－１４３１）。

【１１４８】

１０）ＮＳＧマウスのＯＣＩ－ＡＭＬ３（ＮＰＭ１ｃ）ＩＶモデルにおけるベネトクラクスと、任意選択的にアザシチジンとを組み合わせたメニン－ＭＬＬ阻害剤の有効性

上記播種性ＯＣＩ－ＡＭＬ３モデルも使用して、ベネトクラクス（ポリエチレングリコール［ＰＥＧ］－４００／Ｐｈｏｓａｌ５０／ジメチルスルホキシド［ＤＭＳＯ］に製剤化）と、に任意選択的にアザシチジン（１０％ＤＭＳＯに製剤化）とを組み合わせたメニン－ＭＬＬ阻害剤（上記のように製剤化）の有効性を試験したが、以下の相違点があった。（ｉ）雌ＳＣＩＤベージュの代わりに、ＮＳＧ（非肥満糖尿病性［ＮＯＤ］ｓｃｉｄガンマ又はＮＯＤ．Ｃｇ－Ｐｒｋｄｃ$^{ｓｃｉｄ}$Ｉｌ２ｒｇ$^{ｔｍ１Ｗｊｌ}$／ＳｚＪ）を利用した、（ｉｉ）５×１０$^{5}$細胞の代わりに、各マウスに１×１０$^{6}$細胞を注射した、（ｉｉｉ）３日ではなく、細胞注射の５日後に化合物による治療を開始した、（ｉｖ）１用量当たり０．２ｍＬ（１０ｍｌ／ｋｇ）の総体積ではなく、化合物Ａ１を８ｍＬ／ｋｇの体積に達するように調製した化合物を午前中に投与し、ベネトクラクス又はアザシチジンを、約６～８時間おいた午後に投与した。この有効性実験における化合物を使用した各群の処置を表１７にまとめる。

【１１４９】

【表２１】

表１７－マウスにおけるＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍の処置

| 群 | 処置（ｎ＝１０） | 投与量 | 経路 | スケジュール |
|---|---|---|---|---|
| １ | ビヒクル | ８ｍＬ／ｋｇ | ｉｐ／ｐｏ／ｐｏ | ＱＤｘ７／ＱＤｘ２８／ＱＤｘ２８ |
| ２ | アザシチジン | ２ｍｇ／ｋｇ | ｉｐ | ＱＤｘ７ |
| ３ | ベネトクラクス | １００ｍｇ／ｋｇ | ｐｏ | ＱＤｘ２８ |
| ４ | 化合物Ａ１ | ３０ｍｇ／ｋｇ | ｐｏ | ＱＤｘ２８ |
| ５ | アザシチジン<br>＋ベネトクラクス | ２ｍｇ／ｋｇ<br>１００ｍｇ／ｋｇ | ｉｐ／ｐｏ | ＱＤｘ７／ＱＤｘ２８ |
| ６ | ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | １００ｍｇ／ｋｇ<br>３０ｍｇ／ｋｇ | ｐｏ／ｐｏ／ｐｏ | ＱＤｘ２８／ＱＤｘ２８ |
| ７ | アザシチジン<br>＋ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | ２ｍｇ／ｋｇ<br>１００ｍｇ／ｋｇ<br>３０ｍｇ／ｋｇ | ｉｐ／ｐｏ／ｐｏ | ＱＤｘ７／ＱＤｘ２８／ＱＤｘ２８ |

【１１５０】

カプラン・マイヤー生存曲線を図４Ａに示す。確立されたＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍を有するマウスを４週間処置することの寿命への影響を表１８にまとめる。

【１１５１】

【表２２】

表１８マウスにおけるＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍の処置後の寿命への影響

| 治療 | %ILS |
|---|---|
| アザシチジン | １８ |
| ベネトクラクス | ０（ｎｓ） |
| 化合物Ａ１ | ３３ |
| アザシチジン<br>＋ベネトクラクス | １４ |
| ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | ３３ |
| アザシチジン<br>＋ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | ３５＊ |

有意でない（ｎｓ）と記された場合を除いて、ビヒクル処置対照マウスと比較してｐ＜０．０５。＊アザシチジン及びベネトクラクスの単剤療法、並びにアザシチジン＋ベネトクラクスの二重併用に対して、ｐ≦０．０５。

【１１５２】

表１８に反映されるように、ベネトクラクス又はベネトクラクス＋アザシチジンのいずれかと組み合わせた化合物Ａ１でマウスを処置すると、ビヒクル対照治療マウス、又はアザシチジン若しくはベネトクラクス単独、又はベンテトクラックス＋アザシチジンの二重併用と比較して、ＯＣＩ－ＡＭＬ３腫瘍担持マウスの寿命（ＩＬＳ）が統計的に有意に増加した。特に、三重併用（化合物Ａ１＋ベネトクラクス及びアザシチジン）又は二重（ベネトクラクス＋アザシチジン又は化合物Ａ１）との拮抗作用はなく、有効性は化合物Ａ１によってのみ引き起こされるようである。

【１１５３】

１１）ＮＳＧマウスのＭＯＬＭ－１３（ＫＭＴ２Ａ－ｒ）ＩＶモデルにおけるベネトクラクスと任意選択的にアザシチジンとを組み合わせたメニン－ＭＬＬ阻害剤の有効性

ベネトクラクスと、任意選択的にアザシチジンとを組み合わせたメニン－ＭＬＬ阻害剤の有効性を調べるための本明細書に記載の播種性ＯＣＩ－ＡＭＬ３モデルと同様のアプローチが採用され、ＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞の代わりにＭＯＬＭ－１３細胞を使用した。

【１１５４】

腫瘍モデル及び細胞培養方法

ヒトＡＭＬ細胞株ＭＯＬＭ－１３を、示された完全培養培地（ＲＰＭＩ、ロズウェルパーク記念研究所［ＲＰＭＩ］１６４０＋１０％　ＨＩ　ＦＢＳ＋２ｍＭ　Ｌ－グルタミン

＋５０μｇ／ｍｌゲンタマイシン）中、３７℃、５％　ＣＯ２で培養した。対数増殖中に細胞を回収し、冷（４℃）無血清ＲＰＭＩ　１６４０培地に再懸濁した。各マウスに、１×１０$^{5}$個のＭＯＬＭ－１３細胞を注射し、他の全てのパラメータは、実験（１０）について記載されるように行った。

【１１５５】

この有効性実験における化合物を使用した各群の処置を表１９にまとめる。

【１１５６】

【表２３】

表１９－マウスにおけるＭＯＬＭ－１３腫瘍の処置

| 群 | 処置（ｎ＝１０） | 投与量 | 経路 | スケジュール |
|---|---|---|---|---|
| １ | ビヒクル | ８ｍＬ／ｋｇ | ｉｐ／ｐｏ／ｐｏ | ＱＤｘ７／ＱＤｘ２８／ＱＤｘ２８ |
| ２ | アザシチジン | ２ｍｇ／ｋｇ | ｉｐ | ＱＤｘ７ |
| ３ | ベネトクラクス | １００ｍｇ／ｋｇ | ｐｏ | ＱＤｘ２８ |
| ４ | 化合物Ａ１ | １０ｍｇ／ｋｇ | ｐｏ | ＱＤｘ２８ |
| ５ | アザシチジン<br>＋ベネトクラクス | ２ｍｇ／ｋｇ<br>１００ｍｇ／ｋｇ | ｉｐ／ｐｏ | ＱＤｘ７／ＱＤｘ２８ |
| ６ | ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | １００ｍｇ／ｋｇ<br>１０ｍｇ／ｋｇ | ｐｏ／ｐｏ | ＋ＱＤ×２８／ＱＤ×２８ |
| ７ | アザシチジン<br>＋ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | ２ｍｇ／ｋｇ<br>１００ｍｇ／ｋｇ<br>１０ｍｇ／ｋｇ | ｉｐ／ｐｏ／ｐｏ | ＱＤｘ７／ＱＤｘ２８／ＱＤｘ２８ |

【１１５７】

カプラン・マイヤー生存曲線を図４Ｂに示す。確立されたＭＯＬＭ－１３腫瘍を有するマウスを４週間処置することの寿命への影響を表２０にまとめる。

【１１５８】

【表２４】

表２０－マウスにおけるＭＯＬＭ－１３腫瘍の処置後の寿命への影響

| 処置 | %ILS |
|---|---|
| アザシチジン | ３５ |
| ベネトクラクス | ６ |
| 化合物Ａ１ | ３５* |
| アザシチジン<br>＋ベネトクラクス | ５３* |
| ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | ２５６** |
| アザシチジン<br>＋ベネトクラクス<br>＋化合物Ａ１ | ２７７** |

有意でない（ｎｓ）と記された場合を除いて、ビヒクル処置対照マウスと比較してｐ＜０．０５。＊アザシチジン及びベネトクラクスの単剤療法に対して、ｐ≦０．０５。＊＊化合物Ａ１、アザシチジン及びベネトクラクスの単剤療法、並びにアザシチジン＋ベネトクラクス二重併用に対して、ｐ≦０．０５。

【１１５９】

表２０に反映されるように、ベネトクラクス又はベネトクラクス＋アザシチジンのいずれかと組み合わせた化合物Ａ１でマウスを処置すると、ベネトクラクス単独又はベネトクラクス＋アザシチジンの二重併用で処置したマウスと比較して、ＭＯＬＭ－１３腫瘍担持マウスの寿命（ＩＬＳ）が統計的に有意に増加した。

【１１６０】

（１２）インビトロ増殖プロトコル

（Ａ）ベネトクラクスと、任意選択的にアザシチジンとを組み合わせたメニン－ＭＬＬ阻害剤

ベネトクラクスと組み合わせた、又はベネトクラクス及びアザシチジンと組み合わせた

化合物Ａ３の効果を、ＭＯＬＭ－１３（ＫＭＴ２Ａ－ｒ）細胞株を使用した増殖アッセイで調べた。ＭＯＬＭ－１３細胞を５００細胞／ウェルで９６ウェルプレートに播種し、示されている薬物に単独で又は表２１Ａ及び表２１Ｂに詳述されている指定濃度で組み合わせて曝露した。特に、化合物Ａ３とベネトクラクスとの組み合わせ（アザシチジンを含まない）については、化合物Ａ３の濃度範囲（７点、１μＭの初期濃度で開始する４倍段階希釈）をベネトクラクス（６点、１μＭの初期濃度で開始する５倍段階希釈）と組み合わせた。化合物Ａ３とベネトクラクス及びアザシチジンとの組み合わせについては、化合物Ａ３の濃度範囲（６点、１μＭの初期濃度で開始する４倍段階希釈）を、アザシチジン（７点、２５μＭの初期濃度で開始する５倍段階希釈）とベネトクラクス（７点、１μＭの初期濃度で開始する５倍段階希釈）との組み合わせと２５：１の比で組み合わせた。化合物Ａ３及びアザシチジン（添加する場合）を０日目に処理し、ベネトクラクスを４日目に添加した。ＭＯＬＭ－１３細胞を、指示された薬物組み合わせ濃度で、３７℃、５％ $CO_2$ で８日間（化合物Ａ３及びアザシチジン）及び４日間（ベネトクラクス）４連でインキュベートした。

【１１６１】

スフェロイド様成長を、４×対物レンズのＩｎｃｕｃｙｔｅ ＺＯＯＭ生細胞イメージングシステム（Ｅｓｓｅｎ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ）を使用する非侵襲的生細胞イメージングによってリアルタイムでモニタリングし、８日目に画像を取得した。スフェロイドサイズの尺度としてのコンフルエンス率を、Ｉｎｃｕｃｙｔｅ ＺＯＯＭソフトウェア「ＩｎｃｕＣｙｔｅ ＺＯＯＭ ２０１６Ｂ」（Ｅｓｓｅｎ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ）の一部である統合解析ツールを使用して求めた。ＤＭＳＯ含有量を０．３％に正規化し、ＤＭＳＯウェルからのコンフルエンス率をベースライン応答として使用した。

【１１６２】

潜在的な組み合わせ効果を８日目に評価し、最高単一薬剤（ＨＳＡ）ヌルモデル（Ｖａｎ ｄｅｒ Ｂｏｒｇｈｔ ２０１７）で実施したＲベースの生化学的直感的一般化Ｌｏｅｗｅ（ＢＩＧＬ）モデルを使用して相乗効果について分析した。２つの独立した実験からのデータをプールし、分析した。

【１１６３】

結果

化合物Ａ３とベネトクラクスとの二重併用は、化合物Ａ３又はベネトクラクスの単剤療法と比較して、細胞増殖の阻害を有意に増加させた（図５Ａを参照されたい）。等高線プロット（図５Ａ）に反映され、以下の表２１Ａに詳述されるように、ＭＯＬＭ－１３細胞の濃度範囲にわたって強い相乗効果が観察され、効果の大きさは、括弧内に示される９５％信頼区間で、併用処置の観察された転帰と予想される転帰との間の差として表される。

【１１６４】

化合物Ａ３とベネトクラクス及びアザシチジンとの三重併用は、化合物Ａ３の単剤療法又はベネトクラクスとアザシチジンの二重併用と比較して、細胞増殖の阻害を有意に増加させた（図５Ｂ参照）。等高線プロット（図５Ｂ）に反映され、以下の表２１Ｂに詳述されるように、ＭＯＬＭ－１３細胞の濃度範囲にわたって強い相乗効果が観察され、効果の大きさは、括弧内に示される９５％信頼区間で、併用処置の観察された転帰と予想される転帰との間の差として表される。

【１１６５】

【表２５】

表２１Ａ－ＭＯＬＭ－１３細胞増殖に対するベネトクラクスと組み合わせた化合物Ａ３の効果。

| 化合物A3（μM） | ベネトクラクス（μM） 0.0003 | 0.0016 | 0.008 | 0.04 | 0.2 | 1 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.03 (-0.02, 0.07) | -0.01 (-0.05, 0.04) | -0.00 (-0.04, 0.04) | -0.03 (-0.08, 0.01) | -0.00 (-0.05, 0.04) | 0.00 (-0.04, 0.04) |
| 0.25 | 0.05 (0.01, 0.09) | 0.02 (-0.02, 0.07) | -0.00 (-0.04, 0.04) | -0.02 (-0.06, 0.03) | 0.00 (-0.05, 0.05) | -0.01 (-0.06, 0.03) |
| 0.0625 | 0.06* (0.01, 0.11) | -0.03 (-0.07, 0.02) | -0.09 (-0.14, -0.04) | -0.22** (-0.26, -0.17) | -0.22** (-0.26, -0.17) | -0.26** (-0.31, -0.22) |
| 0.0156 | 0.02 (-0.02, 0.07) | -0.01 (-0.05, 0.03) | 0.00 (-0.04, 0.05) | -0.09 (-0.13, -0.05) | -0.17** (-0.22, -0.13) | -0.12** (-0.17, -0.07) |
| 0.004 | 0.04 (0.01, 0.08) | -0.06 (-0.09, -0.02) | 0.01 (-0.03, 0.05) | 0.02 (-0.03, 0.06) | -0.01 (-0.03, 0.04) | 0.03 (-0.01, 0.08) |
| 0.001 | 0.01 (-0.03, 0.05) | 0.02 (-0.01, 0.06) | 0.01 (-0.02, 0.05) | 0.03 (-0.01, 0.08) | 0.01 (-0.03, 0.06) | -0.00 (-0.04, 0.07) |
| 0.0003 | 0.02 (-0.02, 0.05) | 0.09* (0.05, 0.13) | 0.02 (-0.02, 0.06) | -0.01 (-0.05, 0.04) | 0.04 (-0.00, 0.09) | 0.02 (-0.03, 0.06) |

**なお、アスタリスクがない場合は相加効果、拮抗作用は「＊」、相乗効果は「＊＊」で示す。拮抗作用と相乗効果は、ｍａｘＲテストに基づく重要なコールと、それぞれ拮抗作用又は相乗効果として解釈されるそれに関連する数値から導かれる。**

【１１６６】

【表２６】

表２１Ｂ－ＭＯＬＭ－１３細胞増殖に対するベネトクラクス及びアザシチジンと組み合わせた化合物Ａ３の効果。

| 化合物A3（μM） | ベネトクラクス（μM） 6E-05 / アザシチジン（μM） 0.002 | 0.0003 / 0.008 | 0.0016 / 0.04 | 0.008 / 0.2 | 0.04 / 1 | 0.2 / 5 | 1 / 25 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.01 (-0.05, 0.07) | -0.01 (-0.08, 0.05) | -0.00 (-0.06, 0.06) | -0.05 (-0.11, 0.02) | -0.12** (-0.18, -0.06) | 0.00 (-0.05, 0.06) | 0.00 (-0.05, 0.06) |
| 0.25 | 0.00 (-0.06, 0.06) | 0.03 (-0.03, 0.09) | -0.02 (-0.08, 0.04) | -0.02 (-0.08, 0.04) | -0.11** (-0.17, -0.05) | -0.00 (-0.06, 0.05) | 0.00 (-0.05, 0.06) |
| 0.0625 | 0.01 (-0.06, 0.09) | -0.00 (-0.08, 0.08) | 0.05 (-0.03, 0.13) | -0.13** (-0.20, -0.06) | -0.41** (-0.48, -0.34) | 0.01 (-0.05, 0.06) | 0.00 (-0.05, 0.06) |
| 0.0156 | 0.04 (-0.03, 0.10) | -0.00 (-0.07, 0.07) | -0.01 (-0.08, 0.05) | 0.01 (-0.06, 0.08) | -0.15** (-0.23, -0.08) | 0.00 (-0.05, 0.06) | 0.00 (-0.05, 0.06) |
| 0.004 | 0.06 (0.00, 0.12) | 0.04 (-0.02, 0.10) | -0.05 (-0.11, 0.00) | -0.02 (-0.08, 0.05) | 0.07* (-0.01, 0.15) | 0.00 (-0.05, 0.06) | 0.01 (-0.05, 0.06) |
| 0.001 | 0.04 (-0.02, 0.10) | 0.02 (-0.03, 0.08) | 0.01 (-0.04, 0.07) | 0.02 (-0.05, 0.08) | 0.09* (0.01, 0.17) | 0.00 (-0.05, 0.06) | 0.01 (-0.04, 0.07) |

**なお、アスタリスクがない場合は相加効果、拮抗作用は「＊」、相乗効果は「＊＊」で示す。拮抗作用と相乗効果は、ｍａｘＲテストに基づく重要なコールと、それぞれ拮抗作用又は相乗効果として解釈されるそれに関連する数値から導かれる。**

【１１６７】

（Ｂ）デシタビン及びベネトクラクスと組み合わせたメニン－ＭＬＬ阻害剤

ＭＯＬＭ－１３（ＫＭＴ２Ａ－ｒ）及びＯＣＩ－ＡＭＬ３（ＮＰＭ１ｃ）細胞株を使用した増殖アッセイにおいて、デシタビン及びベネトクラクスと組み合わせた場合と比較した、デシタビンと組み合わせた化合物Ａ４の効果を調べた。

【１１６８】

細胞株

ＡＭＬ細胞株ＭＯＬＭ－１３及びＯＣＩ－ＡＭＬ３は、ＤＳＭＺから購入した。ＭＯＬＭ－１３を、１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）及び１％ペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＲＰＭＩ培地中で増殖させた。ＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞を、８０～９０％アルファ－ＭＥＭ（リボヌクレオシド及びデオキシリボヌクレオシドを含む）＋１０～２０％ＦＢＳ中で培養した。全ての細胞株を５％ＣＯ２雰囲気下、３７℃で培養した。

【１１６９】

細胞力価Ｇｌｏアッセイ

ＡＭＬ細胞株、ＭＯＬＭ－１３及びＯＣＩ－ＡＭＬ３（５×１０$^{3}$細胞／ウェル）を９６ウェルプレートに播種し、以下の表２２Ａ及び表２２Ｂに詳述する示された濃度の阻害剤の存在下又は非存在下で血清（１０％）含有培地中で６日間増殖させた。増殖を、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ ９６ Ａｑｕｅｏｕｓ Ｏｎｅ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ Ｃｅｌｌ Ｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｏｎ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ、マディソン、ウィスコンシン州、米国）を製造者の説明書に従って使用して、Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ Ｇｌｏアッセイによって分析した。データは、テクニカルトリプリケートでの２～４回の独立した実験の標準偏差を有する平均である。化合物Ａ４及びデシタビンを０日目に添加し、ベネトクラクス（添加した場合）を４日目に添加した。

【１１７０】

相乗効果計算

最高位単一薬剤（ＨＳＡ）ヌルモデルで実施したＲベースの生化学的直観的一般化Ｌｏｅｗｅ（ＢＩＧＬ）モデル。具体的には、ＢＩＧＬ方法論を適用して、薬物－薬物相互作用を計算した（Ｖａｎ ｄｅｒ Ｂｏｒｇｈｔ，Ｋ．，Ｔｏｕｒｎｙ，Ａ．，Ｂａｇｄｚｉｕｎａｓ，Ｒ．ｅｔ ａｌ．ＢＩＧＬ：Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｌｙ Ｉｎｔｕｉｔｉｖｅ Ｇｅｎｅｒａｌｉｚｅｄ Ｌｏｅｗｅ ｎｕｌｌ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ｐｒｅｄｉｃｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｅｘｐｅｃｔｅｄ ｃｏｍｂｉｎｅｄ ｅｆｆｅｃｔ ｃｏｍｐａｔｉｂｌｅ ｗｉｔｈ ｐａｒｔｉａｌ ａｇｏｎｉｓｍ ａｎｄ ａｎｔａｇｏｎｉｓｍ．Ｓｃｉ Ｒｅｐ ７，１７９３５（２０１７）、Ｔｈａｓ，Ｏ．，Ｔｏｕｒｎｙ，Ａ．，Ｖｅｒｂｉｓｔ，Ｂ．，Ｈａｗｉｎｋｅｌ，Ｓ．，Ｎａｚａｒｏｖ，Ｍ．，Ｍｕｔａｍｂａｎｅｎｇｗｅ，Ｋ．，＆ Ｂｉｊｎｅｎｓ，Ｌ．Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｓｙｎｅｒｇｙ：Ｎｅｗ ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ ａ ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ ｓｔｕｄｙ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃｓ（２０２１））。

【１１７１】

［１０７３］ Ｃｅｌｌ Ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイを使用して細胞代謝活性に基づいて計算した平均モデルとしてＨＳＡを用いた細胞株データのＢＩＧＬ分析の相乗マトリックス結果。ブートストラップ信頼区間が示されている。効果サイズ及びそれらの信頼区間を示す。特に、各データ点は、それぞれのｍａｘＲ統計量のｐ値及び符号に基づいており、ドットのサイズは、段階的スケールに対応する相乗効果又は拮抗作用の程度を反映している。区間に０が含まれる場合、有意な平均効果はない。

【１１７２】

結果

ベネトクラクスの非存在下又は存在下でのデシタビンと化合物Ａ４とのペアワイズマトリックスの組み合わせを、ＭＯＬＭ－１３（ＫＭＴ２Ａ－ＡＦ９、ＦＬＴ３－ＩＴＤ）細胞及びＯＣＩ－ＡＭＬ３（ＮＰＭ１ｃ ＡＭＬ）細胞において、６日間のＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏアッセイフォーマットを使用して評価した。特に、デシタビンと化合物Ａ４

との組み合わせは、ベネトクラクスの有無にかかわらず、ＭＯＬＭ－１３（ＫＭＴ２Ａ－ＡＦ９、ＦＬＴ３－ＩＴＤ）細胞において、等高線プロット（図６Ａ及び図６Ｂ）に反映され、以下の表２２Ａ及び表２２Ｂにそれぞれ詳述されるように、相乗的に細胞毒性であった。

【１１７３】

【表２７】

表２２Ａ－ＭＯＬＭ－１３細胞増殖に対するデシタビンと組み合わせた化合物Ａ４の効果。

MOLM-13

| 化合物A4（μM） \ デシタビン（μM） | 0.0015 | 0.015 | 0.15 | 1.5 | 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.001 | -0.0237 (-0.0627,0.0153) | -0.0274 (-0.0651,0.0103) | -0.0185 (-0.0436,0.0066) | -0.0029 (-0.0152,0.0095) | -0.0014 (-0.0138,0.0109) |
| 0.01 | -0.0156 (-0.0566,0.0254) | -0.0637** (-0.1007,-0.0267) | -0.0463 (-0.0706,-0.022) | -0.0109 (-0.0228,0.0009) | -0.0059 (-0.0179,0.0062) |
| 0.05 | -0.0232 (-0.0569,0.0106) | -0.1574** (-0.1879,-0.1268) | -0.1644** (-0.1846,-0.1442) | -0.0192 (-0.0305,-0.008) | -0.0101 (-0.0219,0.0017) |
| 0.1 | -0.0058 (-0.0363,0.0248) | -0.1435** (-0.1703,-0.1166) | -0.1783** (-0.198,-0.1587) | -0.0211 (-0.0323,-0.01) | -0.0107 (-0.0224,0.001) |
| 1 | -0.0041 (-0.0328,0.0245) | -0.1694** (-0.1932,-0.1456) | -0.1895** (-0.2087,-0.1703) | -0.022 (-0.033,-0.0109) | -0.0114 (-0.0231,0.0003) |
| 10 | -0.0387 (-0.0665,-0.0108) | -0.2** (-0.223,-0.177) | -0.1958** (-0.2148,-0.1768) | -0.0214 (-0.0325,-0.0102) | -0.0116 (-0.0233,0.0001) |

なお、アスタリスクがない場合は相加効果、拮抗作用は「＊」、相乗効果は「＊＊」で示す。拮抗作用と相乗効果は、ｍａｘＲテストに基づく重要なコールと、それぞれ拮抗作用又は相乗効果として解釈されるそれに関連する数値から導かれる。

【１１７４】

【表２８】

表２２Ｂ－ＭＯＬＭ－１３細胞増殖に対するベネトクラクス及びデシタビンと組み合わせた化合物Ａ４の効果。

MOLM-13

| 化合物A4（μM） \ デシタビン（μM） / ベネトクラクス（μM） | 0.0015 / 0.00002 | 0.015 / 0.0002 | 0.15 / 0.002 | 1.5 / 0.02 | 3 / 0.2 |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.001 | -0.043 (-0.139,0.053) | -0.0028 (-0.0897,0.084) | -0.0228 (-0.0725,0.0269) | -0.0034 (-0.0297,0.0228) | 0.0004 (-0.0272,0.028) |
| 0.01 | -0.0293 (-0.1306,0.072) | -0.0208 (-0.1067,0.0651) | -0.0376 (-0.086,0.0107) | -0.0034 (-0.0296,0.0229) | 0.0004 (-0.0273,0.028) |
| 0.05 | -0.0059 (-0.0895,0.0778) | -0.2397** (-0.3118,-0.1675) | -0.057 (-0.1035,-0.0104) | -0.0037 (-0.0299,0.0224) | -0.0001 (-0.0276,0.0275) |
| 0.1 | -0.0258 (-0.0979,0.0462) | -0.2477** (-0.3043,-0.1911) | -0.0607** (-0.1068,-0.0145) | -0.0036 (-0.0298,0.0226) | -0.0003 (-0.0278,0.0272) |
| 1 | -0.0128 (-0.0835,0.0579) | -0.26** (-0.3128,-0.2072) | -0.0654** (-0.1111,-0.0197) | -0.0041 (-0.0302,0.022) | -0.0002 (-0.0278,0.0273) |
| 10 | -0.0363 (-0.1062,0.0336) | -0.2876** (-0.339,-0.2363) | -0.0676** (-0.1131,-0.0221) | -0.0039 (-0.03,0.0223) | -0.0003 (-0.0278,0.0273) |

なお、アスタリスクがない場合は相加効果、拮抗作用は「＊」、相乗効果は「＊＊」で

示す。拮抗作用と相乗効果は、ｍａｘＲテストに基づく重要なコールと、それぞれ拮抗作用又は相乗効果として解釈されるそれに関連する数値から導かれる。

【１１７５】

ＯＣＩ－ＡＭＬ３（ＮＰＭ１ｃ　ＡＭＬ）細胞における拮抗作用は、ベネトクラクスの有無にかかわらず、等高線図（図７Ａ及び図７Ｂ）に反映され、それぞれ表２３Ａ及び表２３Ｂで以下に詳述されるように、低用量のデシタビン（１５ｎＭ）で観察された。

【１１７６】

【表２９】

表２３Ａ－ＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞増殖に対するデシタビンと組み合わせた化合物Ａ４の効果。

OCI-AML3

| 化合物A4（μM） | デシタビン（μM）0.0015 | 0.015 | 0.15 | 1.5 | 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.001 | -0.0483 (-0.1014,0.0047) | -0.0238 (-0.0813,0.0338) | -0.0156 (-0.065,0.0338) | -0.024 (-0.0524,0.0043) | -0.0127 (-0.0404,0.0151) |
| 0.01 | -0.0234 (-0.0831,0.0364) | -0.1175** (-0.1731,-0.062) | -0.038 (-0.0869,0.0109) | -0.0267 (-0.055,0.0015) | -0.0128 (-0.0405,0.0149) |
| 0.05 | 0.0136 (-0.0364,0.0636) | 0.0588 (0.0078,0.1097) | -0.0571 (-0.1055,-0.0086) | -0.0258 (-0.0541,0.0025) | -0.0136 (-0.0413,0.0141) |
| 0.1 | 0.0139 (-0.0299,0.0576) | 0.1279* (0.0814,0.1745) | -0.0603 (-0.1086,-0.0119) | -0.0228 (-0.0512,0.0056) | -0.0136 (-0.0413,0.0141) |
| 1 | 0.0141 (-0.0288,0.057) | 0.1688* (0.122,0.2156) | -0.0504 (-0.094,-0.0067) | -0.0246 (-0.053,0.0037) | -0.013 (-0.0407,0.0147) |
| 10 | 0.0288 (-0.0156,0.0732) | 0.1406* (0.0934,0.1877) | -0.0324 (-0.0767,0.012) | -0.018 (-0.0466,0.0106) | -0.0114 (-0.0392,0.0163) |

なお、アスタリスクがない場合は相加効果、拮抗作用は「＊」、相乗効果は「＊＊」で示す。拮抗作用と相乗効果は、ｍａｘＲテストに基づく重要なコールと、それぞれ拮抗作用又は相乗効果として解釈されるそれに関連する数値から導かれる。

【１１７７】

【表３０】

表２３Ｂ－ＯＣＩ－ＡＭＬ３細胞増殖に対するベネトクラクス及びデシタビンと組み合わせた化合物Ａ４の効果。

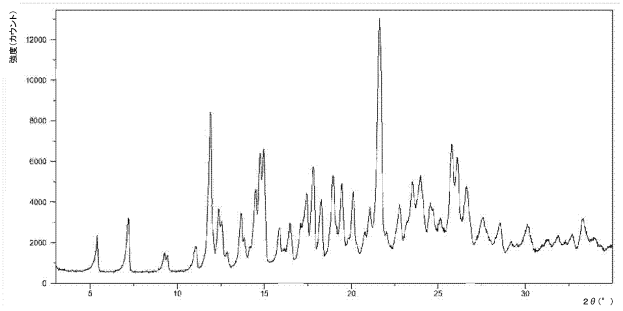
OCI-AML 3

| 化合物A4（μM） | デシタビン（μM）0.0015 | 0.015 | 0.15 | 1.5 | 3 |
|---|---|---|---|---|---|
| | ベネトクラクス（μM）0.00002 | 0.0002 | 0.002 | 0.02 | 0.2 |
| 0.001 | -0.0424 (-0.0831,-0.0017) | -0.0091 (-0.0527,0.0345) | 0.0094 (-0.0278,0.0467) | -0.0239 (-0.0485,0.0007) | -0.0114 (-0.0356,0.0128) |
| 0.01 | 0.0237 (-0.0209,0.0683) | -0.0788 (-0.1204,-0.0372) | -0.0187 (-0.0555,0.0181) | -0.023 (-0.0476,0.0016) | -0.0127 (-0.0369,0.0115) |
| 0.05 | 0.0187 (-0.0182,0.0557) | 0.1041* (0.0658,0.1424) | -0.0351 (-0.0716,0.0014) | -0.0224 (-0.047,0.0022) | -0.0118 (-0.036,0.0124) |
| 0.1 | 0.0242 (-0.01,0.0584) | 0.15* (0.1137,0.1864) | -0.0295 (-0.0662,0.0071) | -0.0237 (-0.0483,0.0009) | -0.0117 (-0.0359,0.0125) |
| 1 | 0.0362 (0.0036,0.0689) | 0.2025* (0.1668,0.2381) | -0.0159 (-0.0476,0.0159) | -0.0222 (-0.0468,0.0024) | -0.0109 (-0.0352,0.0133) |
| 10 | 0.06 (0.0257,0.0942) | 0.1657* (0.1297,0.2018) | 0.005 (-0.0282,0.0382) | -0.0167 (-0.0414,0.0081) | -0.0099 (-0.0341,0.0144) |

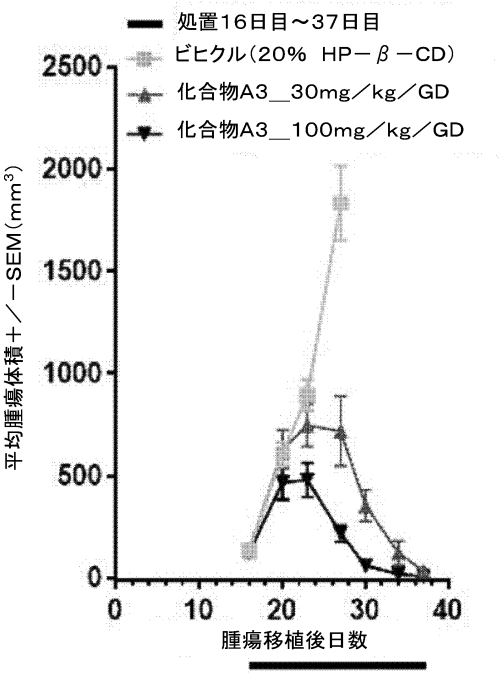
なお、アスタリスクがない場合は相加効果、拮抗作用は「＊」、相乗効果は「＊＊」で示す。拮抗作用と相乗効果は、ｍａｘＲテストに基づく重要なコールと、それぞれ拮抗作用又は相乗効果として解釈されるそれに関連する数値から導かれる。

【図面】

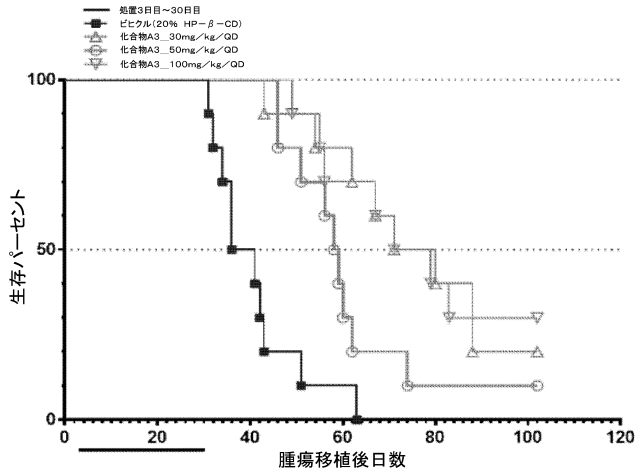
【図１】



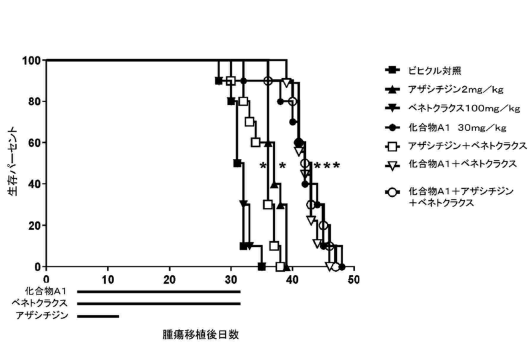

【図２】



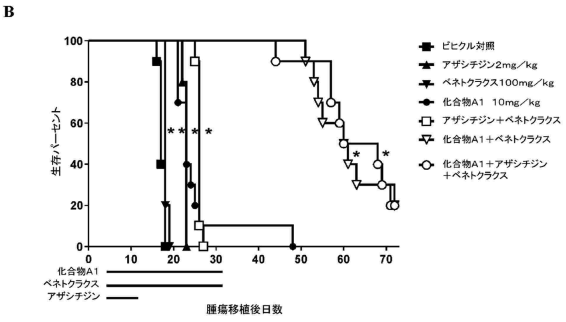

【図３】



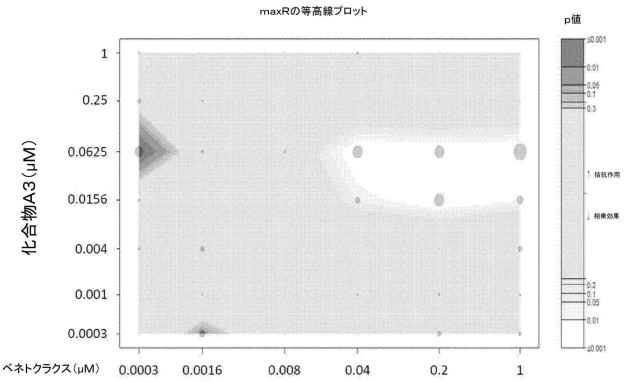

【図４Ａ】



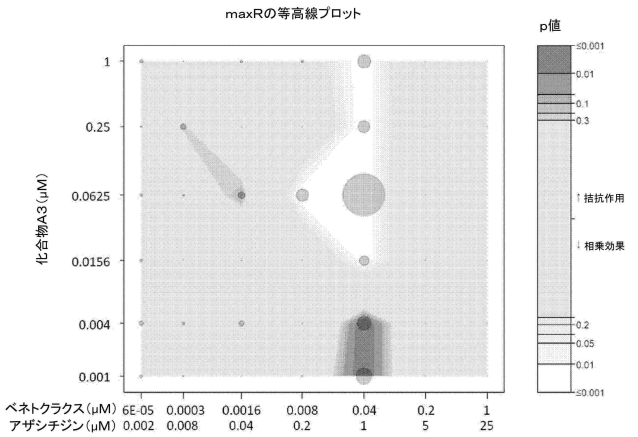
【図４Ｂ】



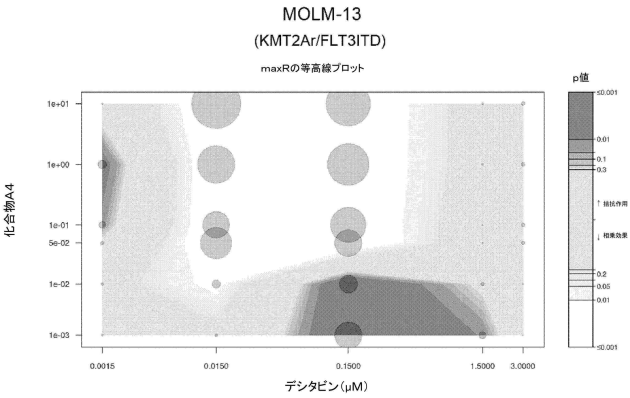

【図５Ａ】



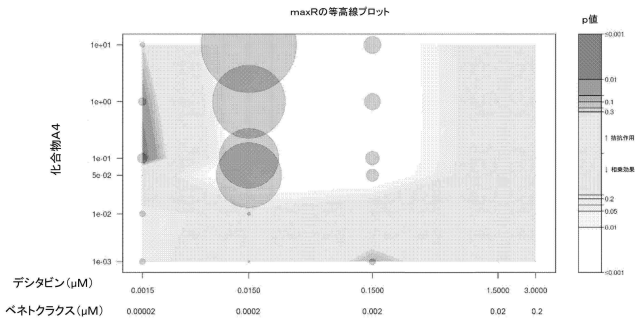

【図５Ｂ】



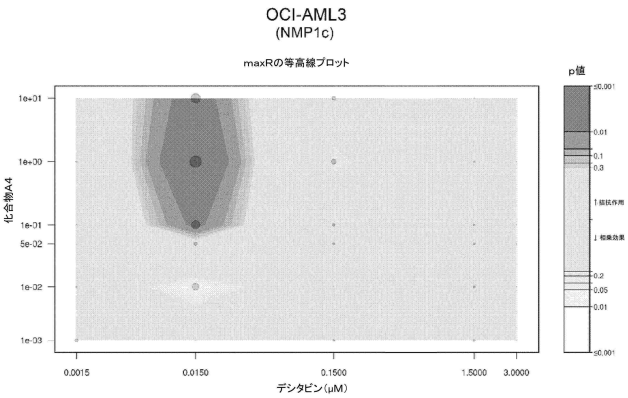

【図６Ａ】



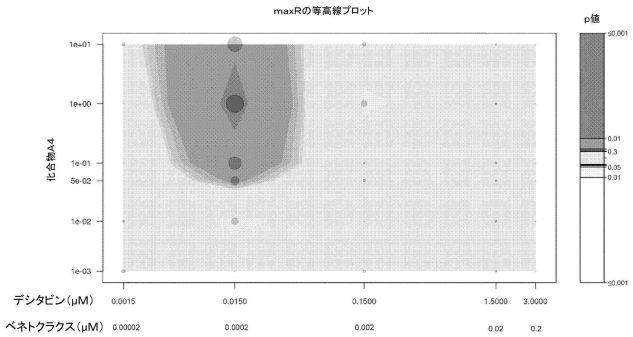

【図６Ｂ】




【図７Ａ】



【図７Ｂ】




【配列表】

<u>２０２４５１８４９７０００００１．ａｐｐ</u>

【国際調査報告】

CORRECTED VERSION

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CN2022/091679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/53 A61P35/02
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)
A61K A61P

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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 2017/214367 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]) 14 December 2017 (2017-12-14) page 2, line 3 - line 9; claims 1-66; examples 246, 247 page 67, line 21 | 1-25 |
| A | WO 2017/112768 A1 (VITAE PHARMACEUTICALS INC [US]) 29 June 2017 (2017-06-29) page 41, line 22; claims 1-50 | 1-25 |

☐ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 29 August 2022 | 06/09/2022 |

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

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/091679

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/CN2022/091679

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2017214367 A1 | 14-12-2017 | AU 2017278950 A1 | 03-01-2019 |
| | | AU 2021258089 A1 | 25-11-2021 |
| | | BR 112018075260 A2 | 12-03-2019 |
| | | CA 3024180 A1 | 14-12-2017 |
| | | CN 109743875 A | 10-05-2019 |
| | | DK 3468966 T3 | 09-11-2020 |
| | | EP 3468966 A1 | 17-04-2019 |
| | | EP 3805215 A1 | 14-04-2021 |
| | | ES 2831084 T3 | 07-06-2021 |
| | | HR P20201771 T1 | 19-02-2021 |
| | | HU E051451 T2 | 01-03-2021 |
| | | IL 263586 A | 31-01-2019 |
| | | IL 283267 A | 29-07-2021 |
| | | JP 7007302 B2 | 24-01-2022 |
| | | JP 2019517548 A | 24-06-2019 |
| | | JP 2022058514 A | 12-04-2022 |
| | | KR 20190017012 A | 19-02-2019 |
| | | LT 3468966 T | 25-02-2021 |
| | | PL 3468966 T3 | 06-04-2021 |
| | | PT 3468966 T | 10-11-2020 |
| | | RU 2019100040 A | 13-07-2020 |
| | | SI 3468966 T1 | 31-03-2021 |
| | | US 2019144459 A1 | 16-05-2019 |
| | | US 2021053974 A1 | 25-02-2021 |
| | | WO 2017214367 A1 | 14-12-2017 |
| WO 2017112768 A1 | 29-06-2017 | AU 2016378579 A1 | 14-06-2018 |
| | | BR 112018012707 A2 | 29-01-2019 |
| | | CA 3005945 A1 | 29-06-2017 |
| | | CN 108779116 A | 09-11-2018 |
| | | EP 3394064 A1 | 31-10-2018 |
| | | IL 259560 A | 31-07-2018 |
| | | JP 2018538330 A | 27-12-2018 |
| | | KR 20180103053 A | 18-09-2018 |
| | | RU 2018126774 A | 23-01-2020 |
| | | US 2019010167 A1 | 10-01-2019 |
| | | WO 2017112768 A1 | 29-06-2017 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/7068(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/06 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/404(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/7068 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/496(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/404 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/5375(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/496 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/11 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/5375 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/495(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/11 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/37 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/495 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/353(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/37 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/167(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/353 | |
| | | Ａ６１Ｋ | 31/167 | |

(32)優先日 令和4年4月11日(2022.4.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

(72)発明者 ダスカラス，ニッキ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８６９，ラリタン，ピーオー ボックス ３００，９２０ ユーエス ルート ２０２，ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者 グッケ，クリスティアーナ ダイアン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８６９，ラリタン，ピーオー ボックス ３００，９２０ ユーエス ルート ２０２，ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者 クォン，ミン チュル
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
(72)発明者 フェランテ，ルシール アンジェラ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８６９，ラリタン，ピーオー ボックス ３００，９２０ ユーエス ルート ２０２，ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者 パックマン，キャサリン エリザベス
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８６９，ラリタン，ピーオー ボックス ３００，９２０ ユーエス ルート ２０２，ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者 ピーチ，エヴァ クリスチャン
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８６９，ラリタン，ピーオー ボックス ３００，９２０ ユーエス ルート ２０２，ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者 フィリッパー，ウルリーケ
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
(72)発明者 フェルフルスト，ティンネ アン ジェイ
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
(72)発明者 ボーガル，バルプリート

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８６９，ラリタン，ピーオー ボックス ３００，９２０ ユーエス ルート ２０２，ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者 シュン，ユ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０８８６９，ラリタン，ピーオー ボックス ３００，９２０ ユーエス ルート ２０２，ヤンセン リサーチ アンド ディベロップメント，エルエルシー
(72)発明者 カイ，ウェイ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 ダイ，シュエドン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 クエロール，オリビア，アレクシス，ジョージズ
フランス国 ９２７８７ イシー－レ－ムリノー セデックス ９，ティエスエイ ９１００３，ルカミール デムーラン １，ヤンセン－シラグ
(72)発明者 チュリン，ヨハネス ウィルヘルムス ジェイ．
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
(72)発明者 リウ，インタオ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 リウ，リャンジュ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 シュ，ヤンピン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 フ，リチャン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 リ，ミン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 ファン，リチャオ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 デン，シャンジュン
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴェストメント リミテッド
(72)発明者 エヌジー，アリシア ティー ファイ
中華人民共和国 ２００２３３ シャンハイ，シュフェイ ディストリクト，グィ キン ロード ６５，ナンバー１ ビルディング，２１０１，ジョンソン アンド ジョンソン（チャイナ） インヴ

ェストメント リミテッド
(72)発明者 ダーヴィレ，ニコラス フレディー ジェイ
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー
(72)発明者 パンデ，ヴィニート
ベルギー国 ２３４０ ベルセ トルンハウッサーヴェヒ ３０，ヤンセン ファーマシューティカ エヌベー

Ｆターム（参考） 4C084 AA23 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BA08 BC13 BC50 BC73 CA01 CB02 CB05 EA17 GA07 GA09 GA12 GA14 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 CB08 JA20 KA04 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75