

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-515484
(P2025-515484A)

(43)公表日 令和7年5月15日(2025.5.15)

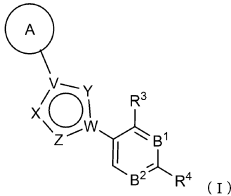
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C O 7 D 401/10 (2006.01)		C O 7 D 401/10		4 C O 8 6	
C O 7 D 401/14 (2006.01)		C O 7 D 401/14		C S P	
C O 7 D 405/14 (2006.01)		C O 7 D 405/14			
C O 7 D 417/14 (2006.01)		C O 7 D 417/14			
C O 7 D 491/08 (2006.01)		C O 7 D 491/08			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全385頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-563541(P2024-563541)	(71)出願人	522433029		
(86)(22)出願日	令和5年4月27日(2023.4.27)		ヴォラストラ セラピューティクス, インコーポレーテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年12月20日(2024.12.20)		アメリカ合衆国 1 0 0 2 7 ニューヨーク州, ニューヨーク, スイート 5 2 0 , アムステルダム アベニュー 1 3 6 1		
(86)国際出願番号	PCT/US2023/020268				
(87)国際公開番号	WO2023/212240				
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)				
(31)優先権主張番号	63/336,183	(74)代理人	110002572		
(32)優先日	令和4年4月28日(2022.4.28)		弁理士法人平木国際特許事務所		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	コーガン, デレク エー.		
(31)優先権主張番号	63/389,237		アメリカ合衆国 1 0 0 2 7 ニューヨーク州, ニューヨーク, スイート 5 2 0 , アムステルダム アベニュー 1 3 6 1		
(32)優先日	令和4年7月14日(2022.7.14)		, ヴォラストラ セラピューティクス, インコーポレーテッド		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	F ターム (参考)	4C086	AA01	AA02 AA03 BC38
(31)優先権主張番号	63/456,342				
		最終頁に続く	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 K I F 1 8 Aを阻害するための化合物

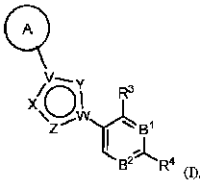
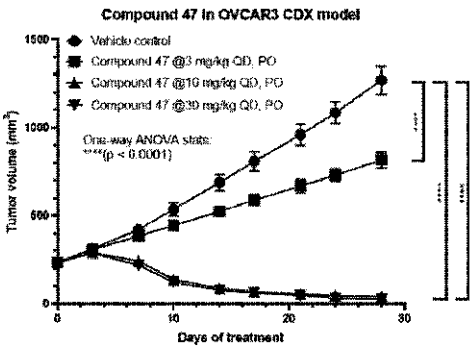
(57)【要約】

本開示は、広義には、K I F 1 8 Aの阻害剤、その組成物、ならびに上記の化合物及びその組成物を使用する方法に関する。より具体的には、本開示は、K I F 1 8 Aの阻害剤、及びがんなどのK I F 1 8 Aが媒介する疾患を治療するためのそれらの使用方法に関する。(I)

【化1】



【選択図】 図 1

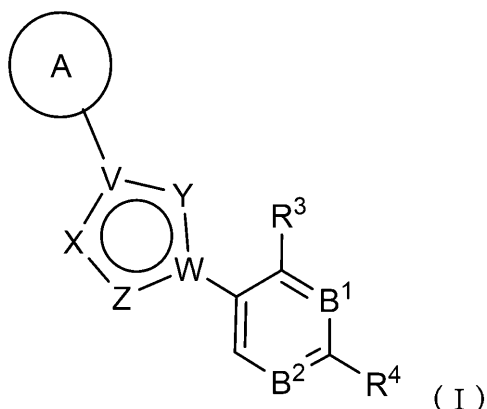


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩であって、

X 及び Z は独立して O、N、または CH であり；

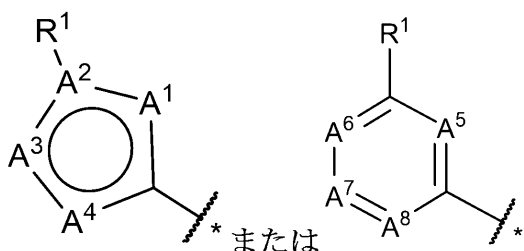
Y は、NH、N、または CH であり；

V 及び W は、独立して N または C であり；

ここで、X 及び Z のうち少なくとも 1 つが N であるか、または Y が NH であり；

環 A は、

【化 2】



であり、ここで、

A¹、A³、及び A⁴ のうち 1 つ、2 つ、または 3 つが独立して N、NR^{A1}、O、または S であり、存在する場合は、A¹、A³、及び A⁴ のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または CR² であり、ここで、R^{A1} は H または C₁~₃ アルキルであり；

A² は、N または C であり；

A⁵~A⁸ は、独立して CH、CR²、N、または NR^{A2} であり、ここで A⁵、A⁶、A⁷、及び A⁸ のうち少なくとも 2 つが CH または CR² であり、存在する場合は、A⁵、A⁶、A⁷、及び A⁸ のうち残りの 1 つまたは 2 つが、N または NR^{A2} であり、ここでは R^{A2} が =O であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B¹ 及び B² はそれぞれ独立して N、CH、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり；

R¹ は、C₁~₆ アルキル、C₃~₆ シクロアルキル、C₃~₁₀ シクロアルケニル、3~10 員のヘテロシクロアルキル、-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-NR^{a4}C(O)OR^{a5}、-NR^{a6}R^{a7}、-N=S(O)R^{a8}R^{a9}、-OR^{a10}、-S(O)R

20

40

50

a^{11} 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0\sim1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の前記3～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、及び $C_1\sim C_6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

10

$R^{a1}\sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6\sim C_{14}$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-S(C_1\sim C_6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1\sim C_6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1\sim C_6$ アルキルであるか；あるいは、

20

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_3\sim C_5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1\sim C_3$ アルキルオキシ、 $C_3\sim C_5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の前記 $C_1\sim C_3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1\sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

30

R^3 は、ペリリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、前記ペリリジニル、前記ピロリジニル、または前記アゼパニルは、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ペリリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、

ここで、前記ペリリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1\sim C_2$ アルキレンで置換されて、架橋ペリリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、ここで、前記ペリリジニル、前記ピロリジニル、前記アゼパニル、または前記 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1\sim C_2$ アルキレンとペリリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

40

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、

ここで、 X が N であり、 Y が N であり、 Z が O である場合には、 R^4 は H ではなく；

$R^{c1}\sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1}\sim R^{c13}$ の各 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、

50

及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキル からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン- OH からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

X は N である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

Z は N である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

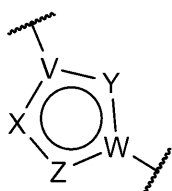
Y は NH である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5】

前記環

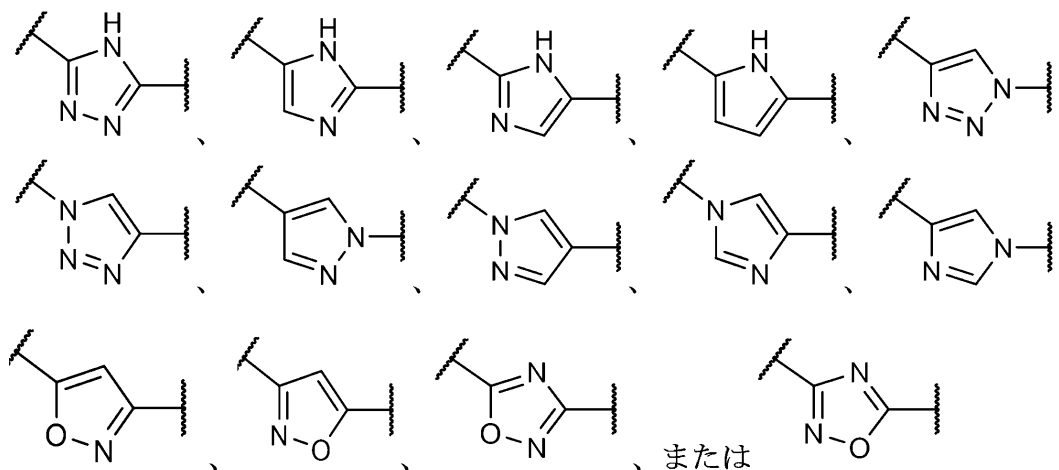
【化 3】



20

が、

【化 4】



30

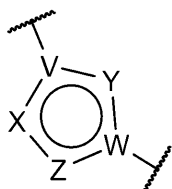
である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6】

前記環

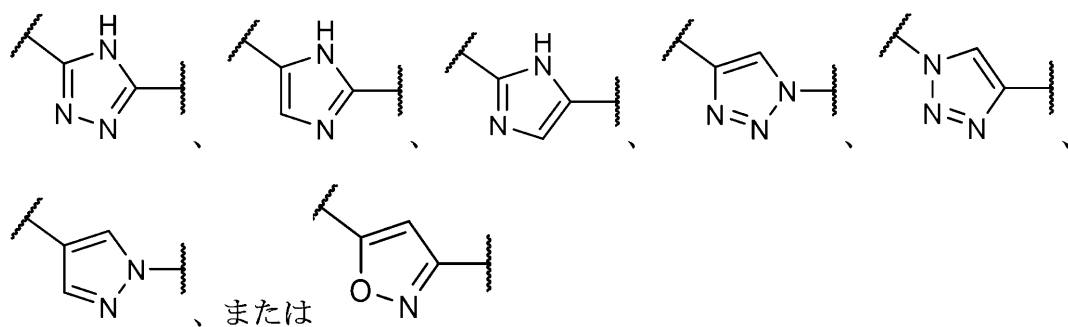
【化 5】



50

が、

【化 6】

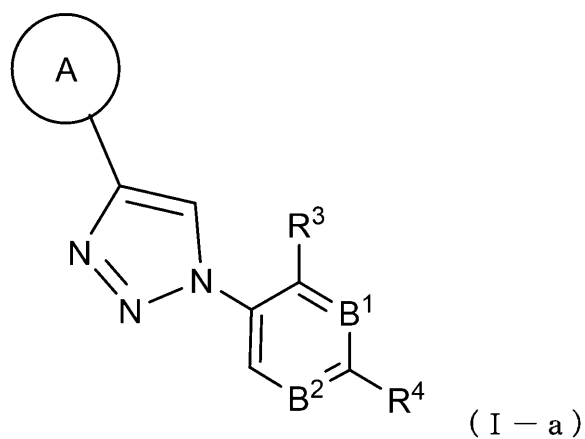


である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

前記式（Ⅰ）の化合物が式（Ⅰ－a）の化合物である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

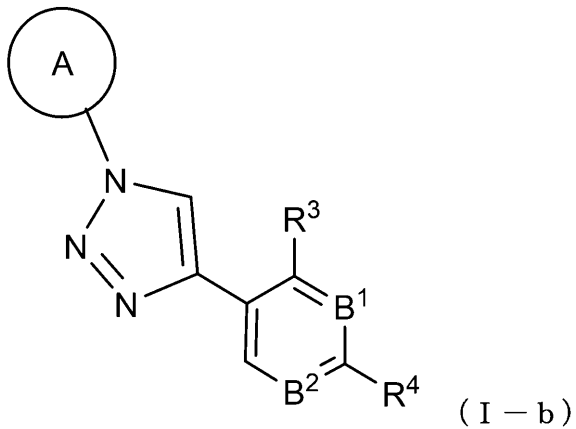
【化 7】



【請求項 8】

前記式（Ⅰ）の化合物が式（Ⅰ－b）の化合物である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

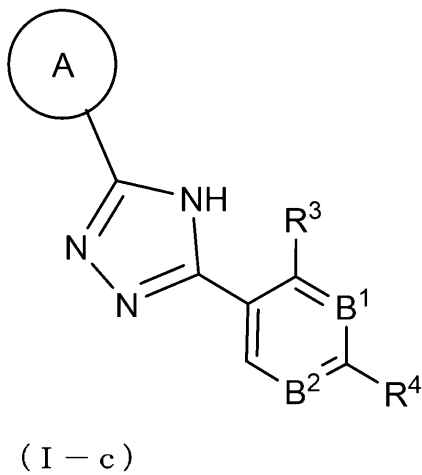
【化 8】



【請求項 9】

前記式 (I) の化合物が式 (I - c) の化合物である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

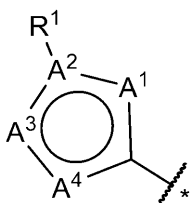
【化 9】



【請求項 10】

環 A が

【化 10】



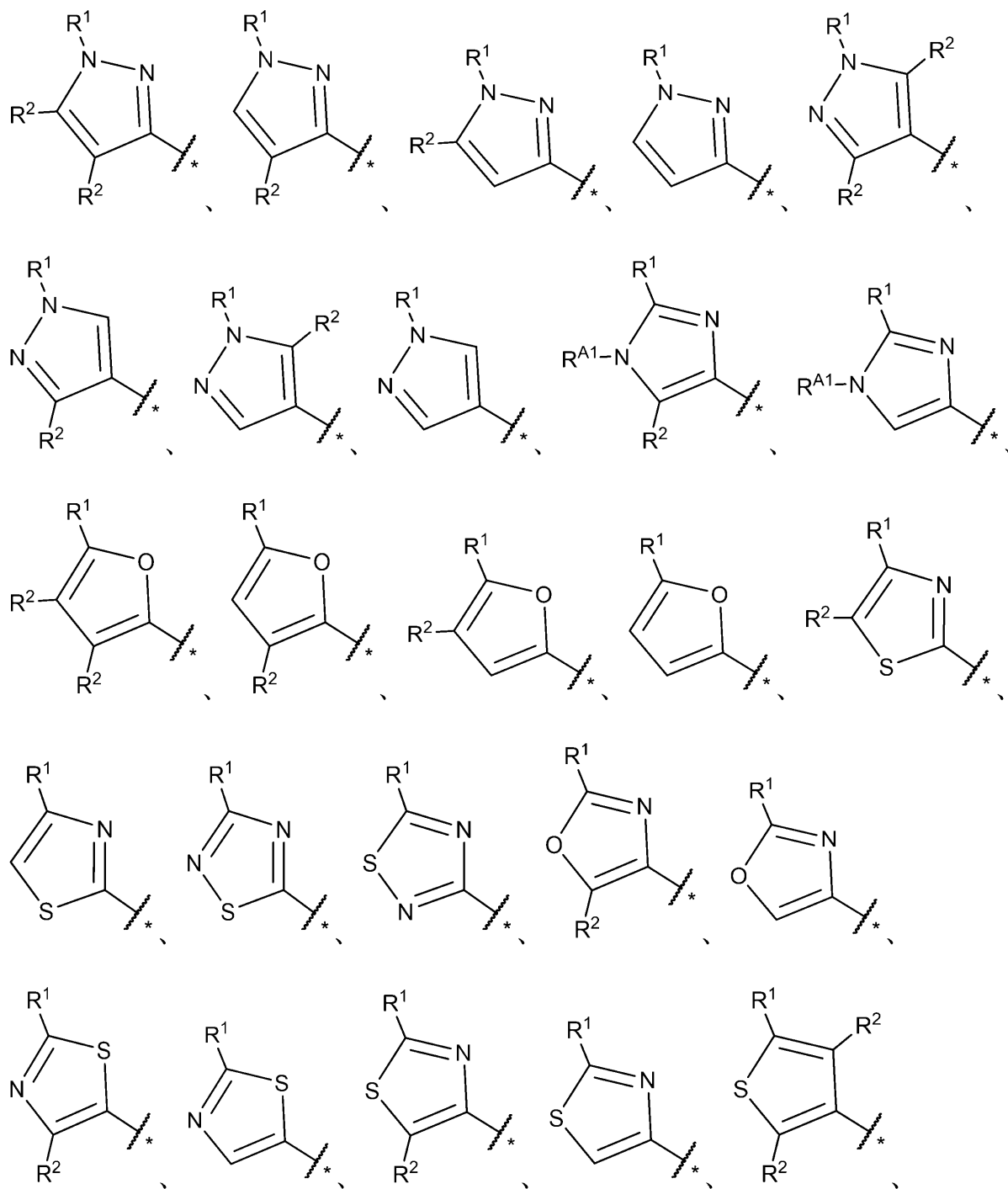
である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

40

50

環 A が、
【化 1 1 - 1】



10

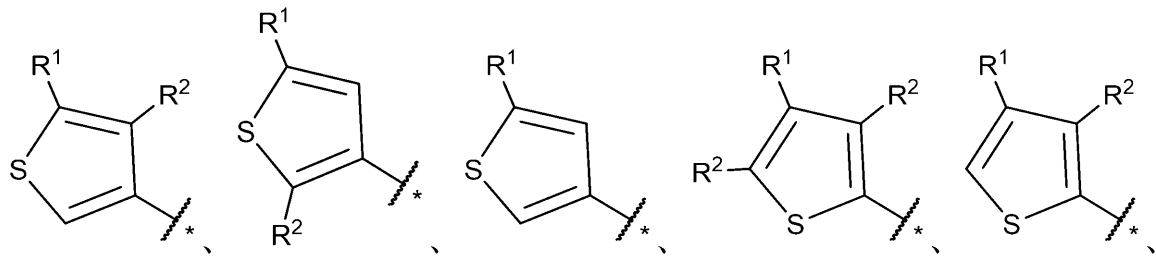
20

30

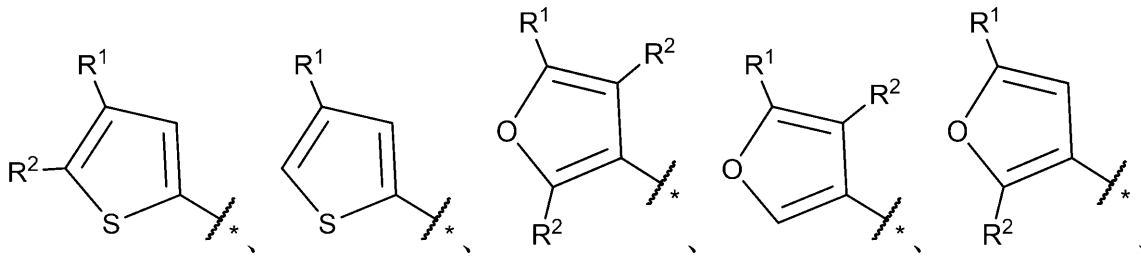
40

50

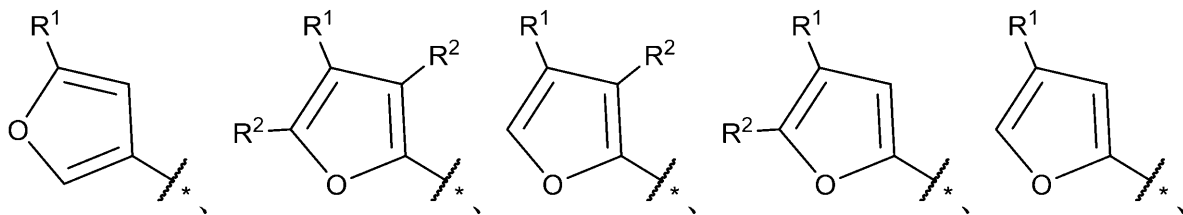
【化 1 1 - 2】



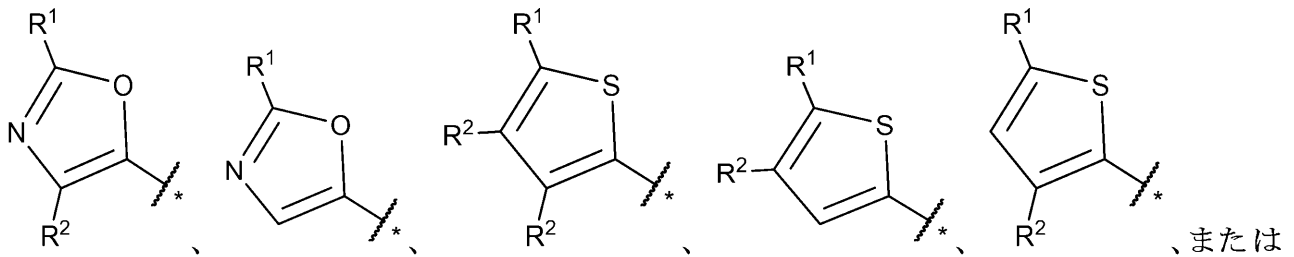
10



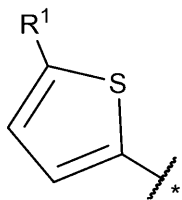
20



30



、または



である、請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

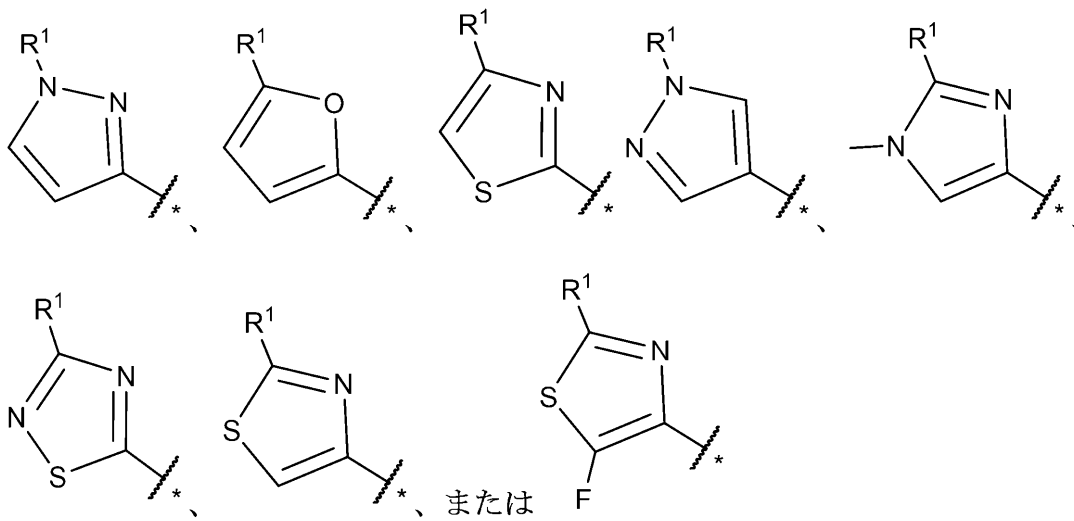
40

【請求項 1 2】

環 A が、

50

【化 1 2】



10

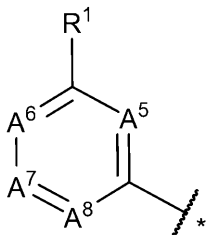
である、請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 1 3】

環 A が、

【化 1 3】



30

である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

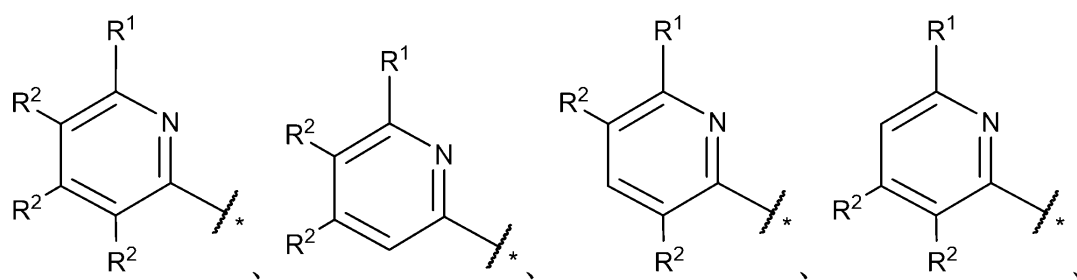
【請求項 1 4】

環 A が、

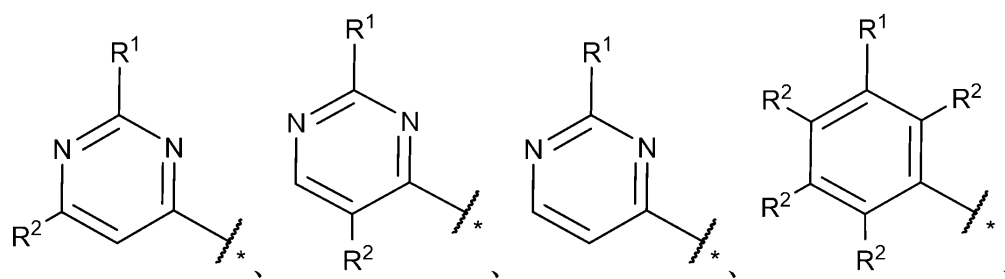
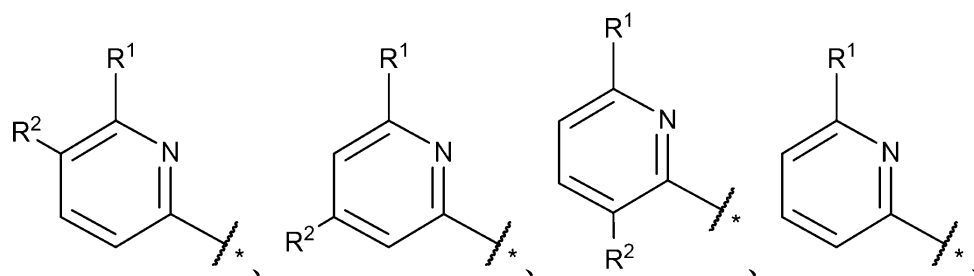
40

50

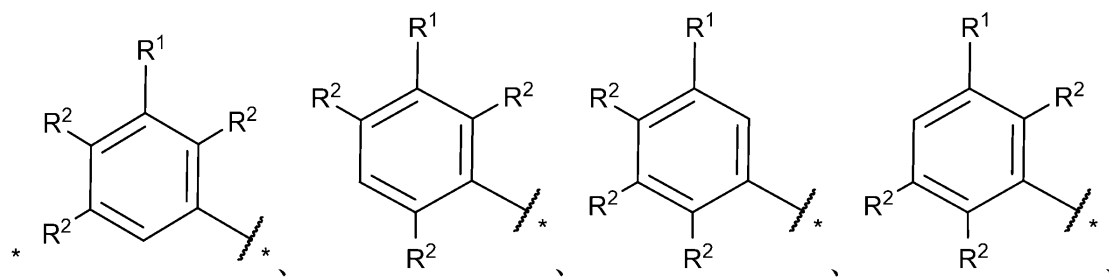
【化 1 4 - 1】



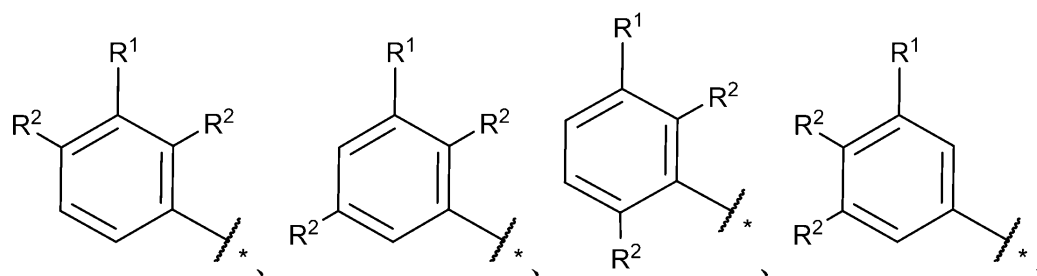
10



20



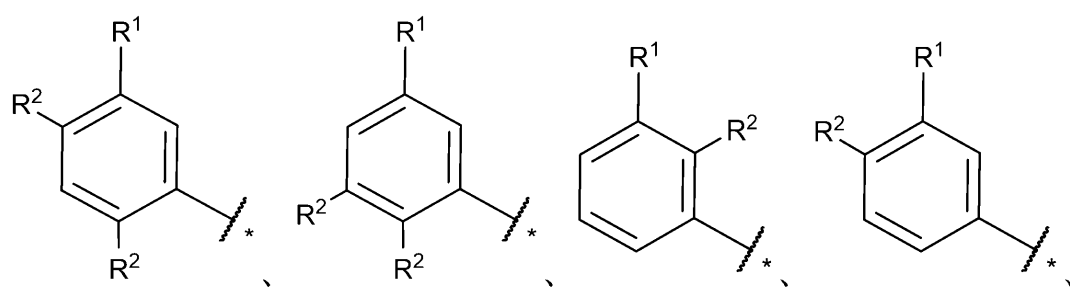
30



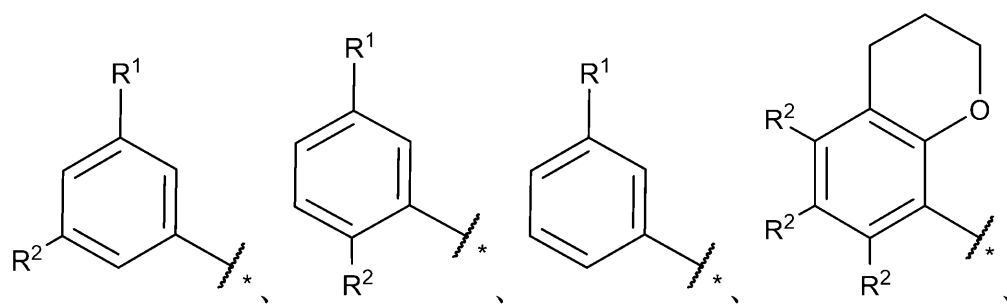
40

50

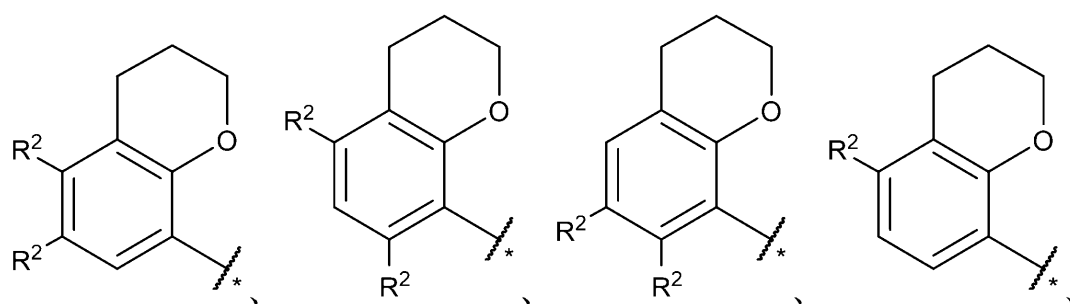
【化 1 4 - 2】



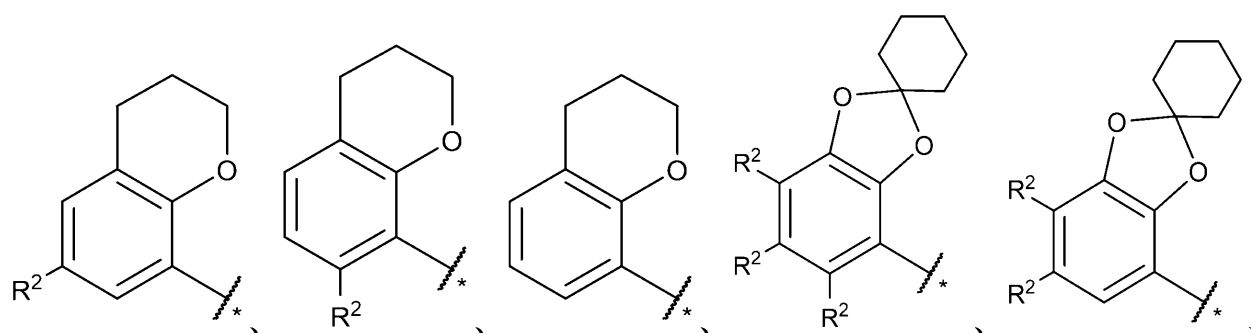
10



20



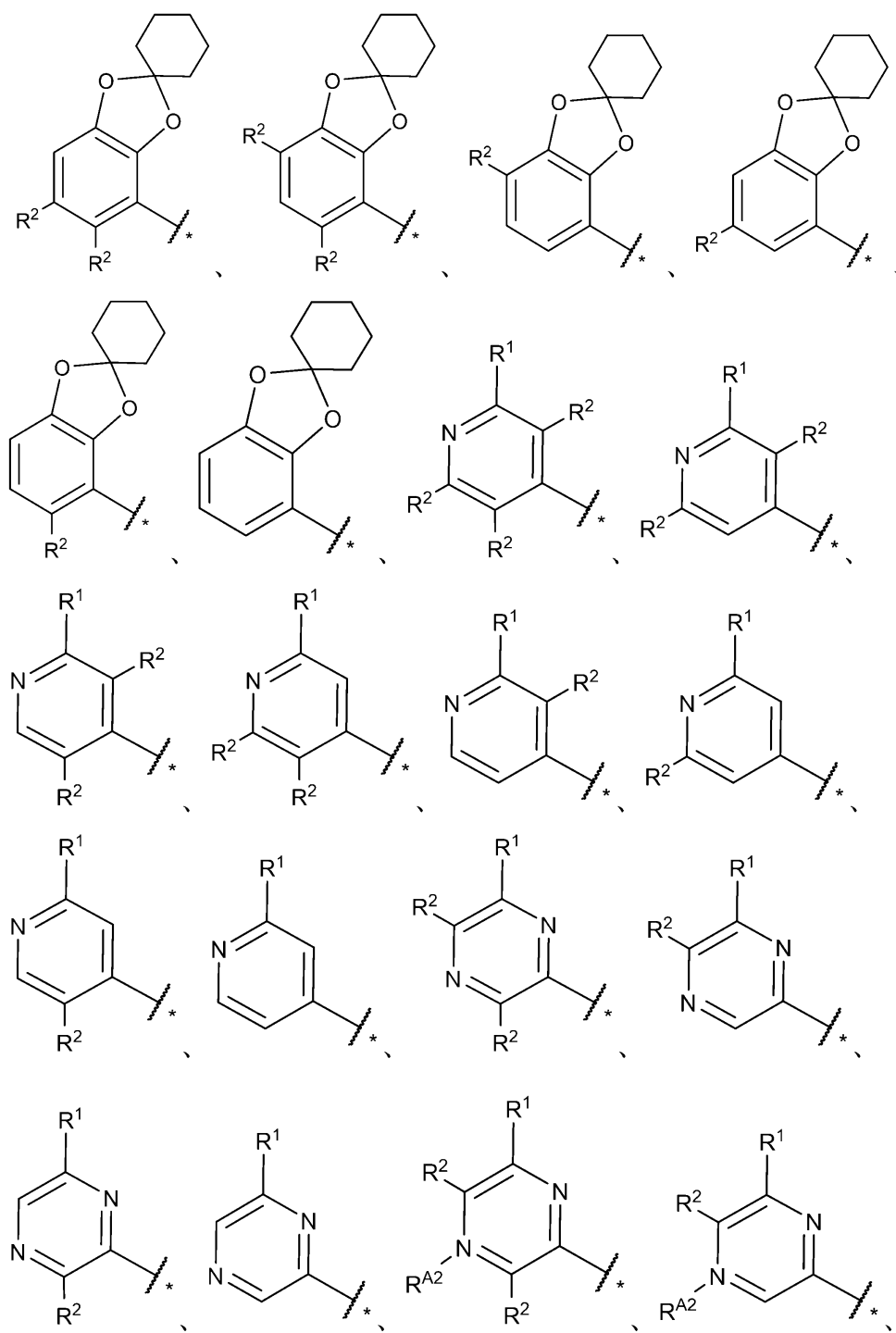
30



40

50

【化 1 4 - 3】



10

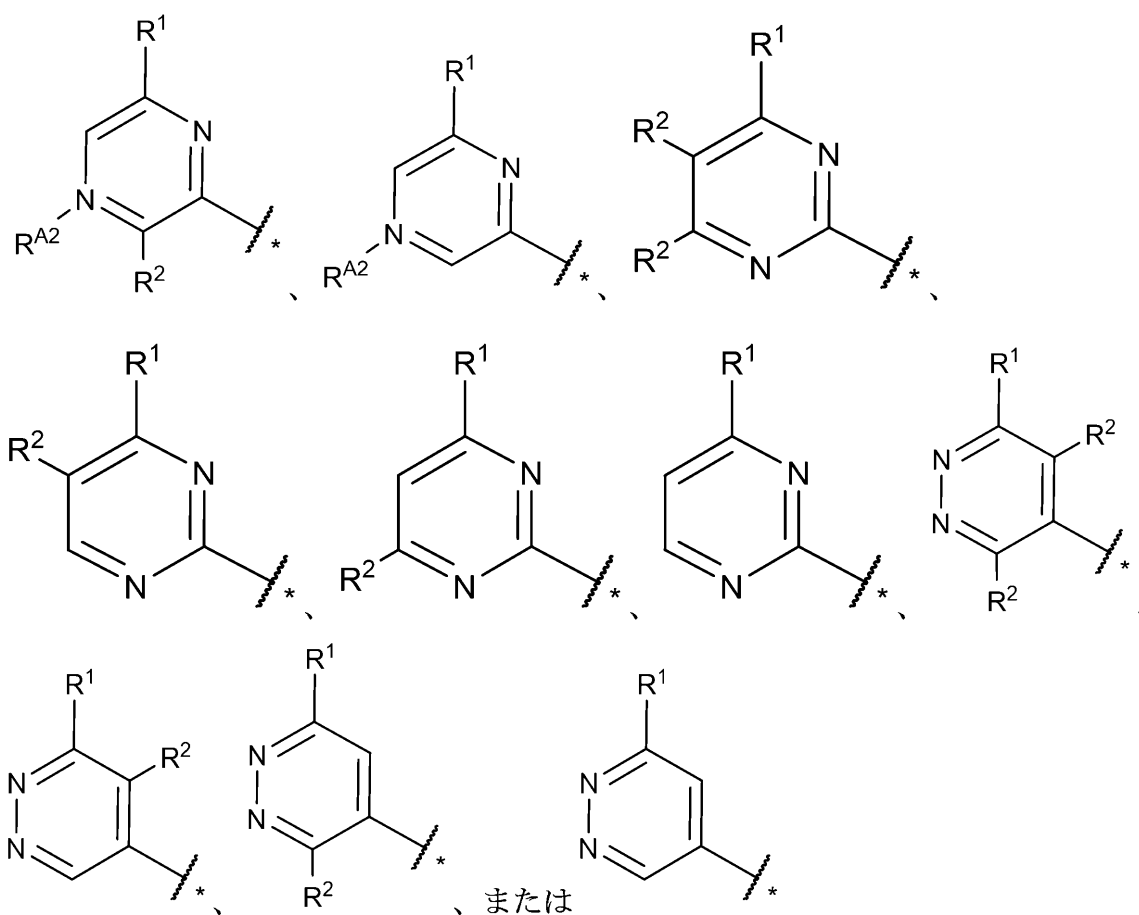
20

30

40

50

【化 1 4 - 4】



である、請求項 1 ～ 9 及び 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

環 A が、

10

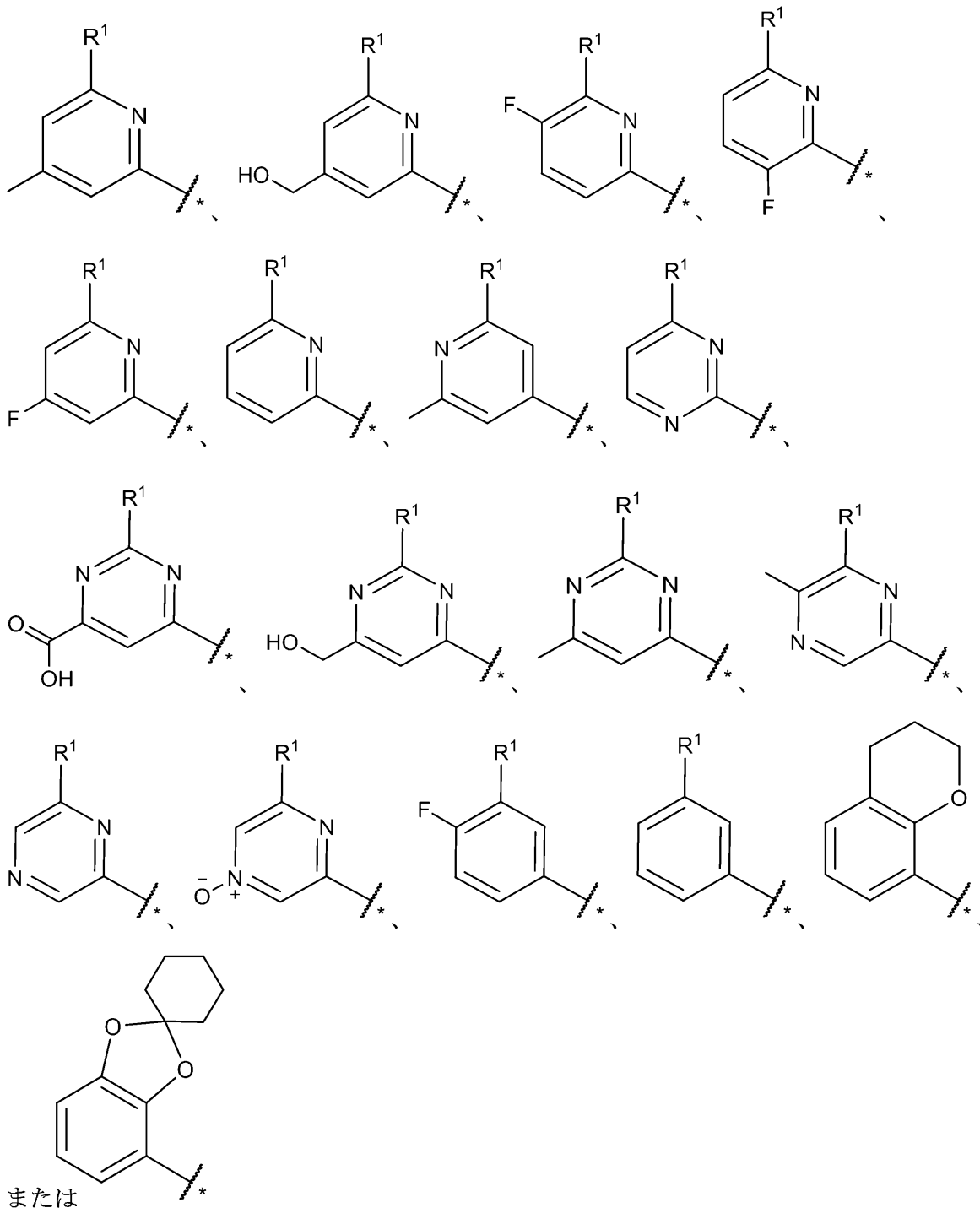
20

30

40

50

【化 1 5】



である、請求項 1～9 及び 13～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

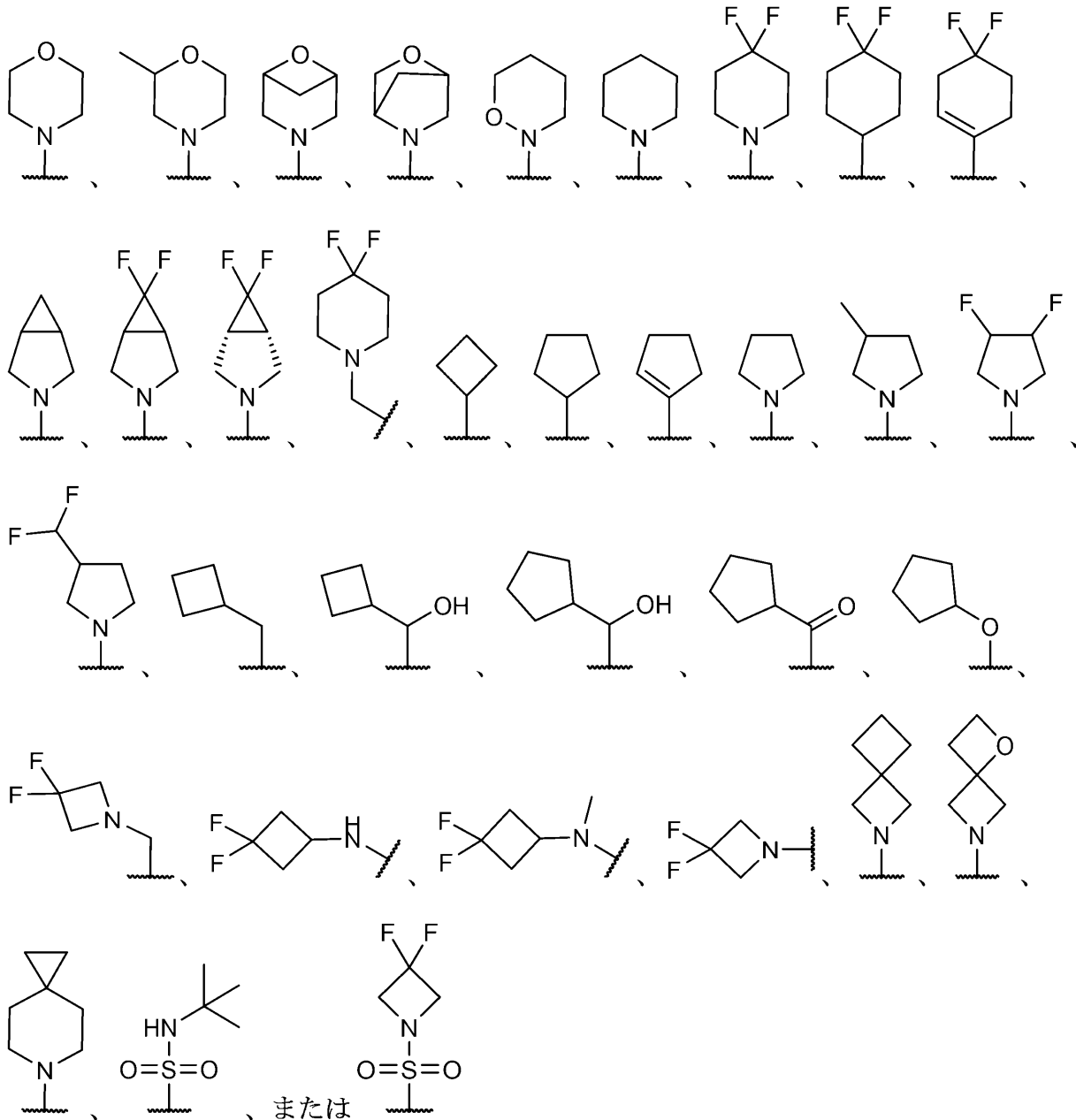
R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、または $-S(O)_2R^{a16}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3～10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル

は、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記C₃～₁₀シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の前記3～₁₀員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

R^1 が、

【化16】



である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

前記環

10

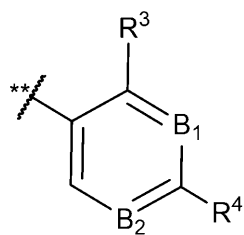
20

30

40

50

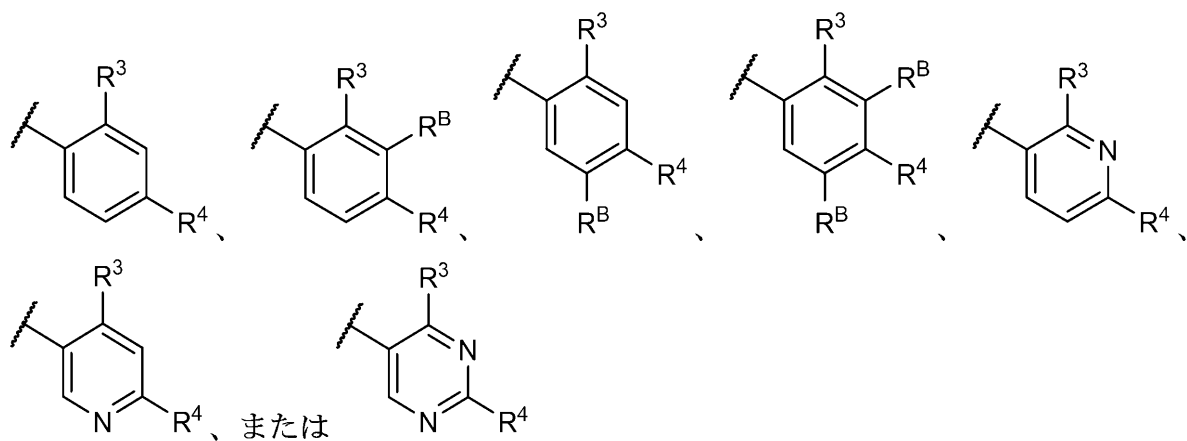
【化 1 7】



10

が、

【化 1 8】



20

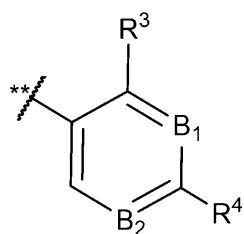
である、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

前記環

30

【化 1 9】

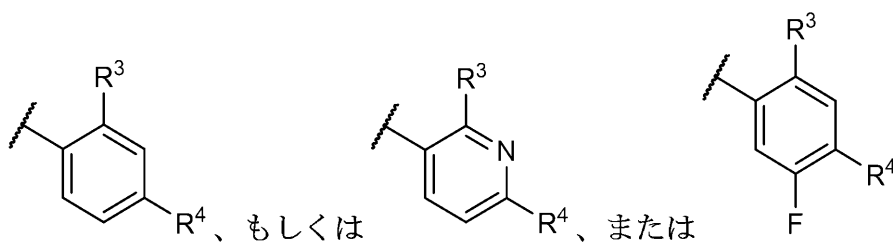


40

が、

50

【化 2 0】



10

である、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

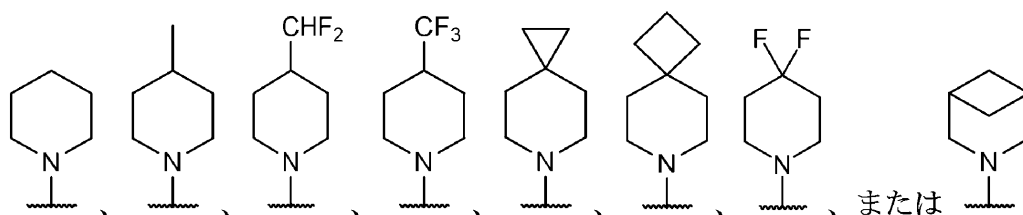
R^3 がピペリジニルであり、前記ピペリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、前記ピペリジニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて架橋ピペリジニル環系を形成し、ここで、前記ピペリジニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2 1】

R^3 は、

【化 2 1】



30

である、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

R^3 がピロリジニルであり、前記ピロリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、前記ピロリジニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて架橋ピロリジニル環系を形成し、ここで、前記ピロリジニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンと前記ピロリジニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

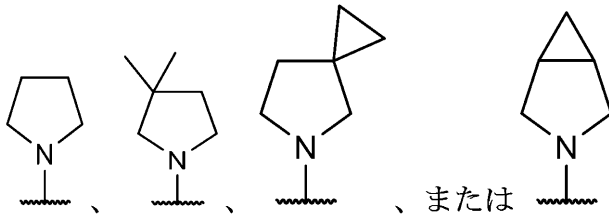
40

【請求項 2 3】

R^3 は、

50

【化 2 2】



10

である、請求項 1 ～ 1 9 及び 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

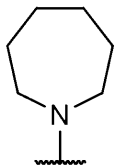
R^3 がアゼパニルであり、前記アゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、前記アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、前記アゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて架橋アゼパニル環系を形成し、ここで、前記アゼパニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルもしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンと前記アゼパニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、請求項 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 2 5】

R^3 は、

【化 2 3】



30

である、請求項 1 ～ 1 9 及び 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

R^4 が、水素、ハロ、または $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

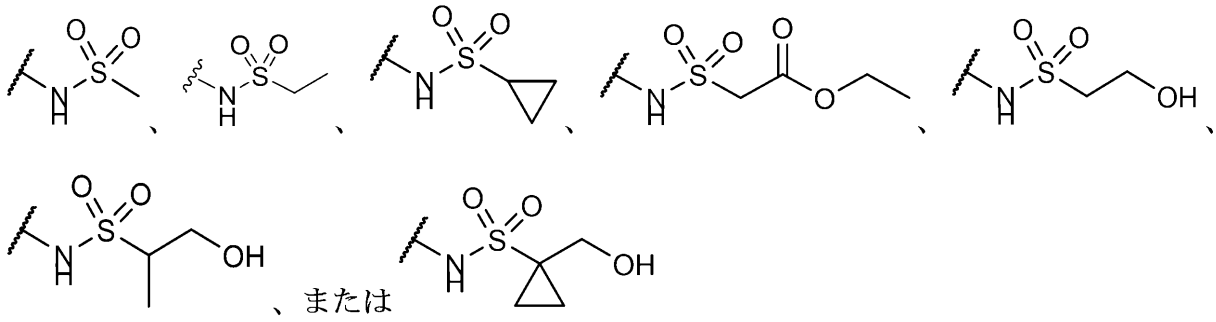
【請求項 2 7】

R^4 が、H、Br、

40

50

【化 2 4】



10

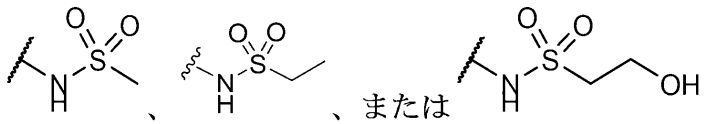
である、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

R^4 が、

【化 2 5】

20



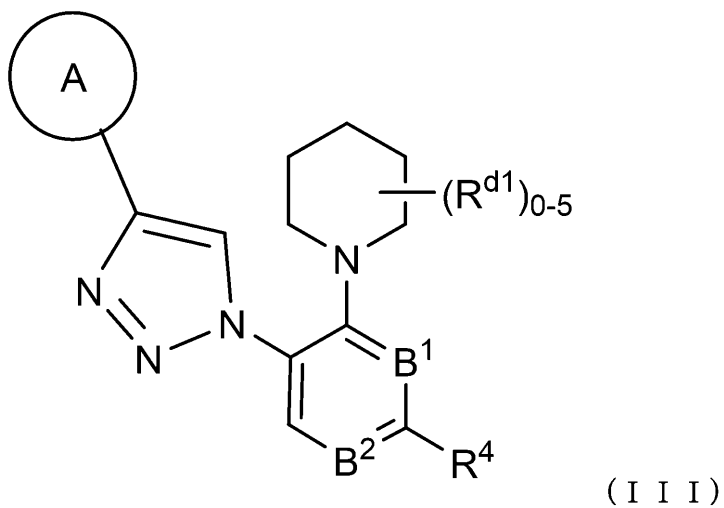
である、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

式 (I I I) の化合物

【化 2 6】

30

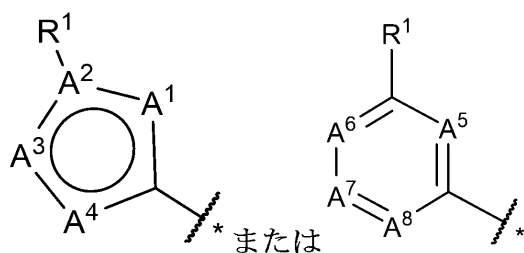


40

またはその薬学的に許容される塩であって、
環 A は、

50

【化 27】



10

であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、 NR^{A1} 、O、またはSであり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、ここで、 R^{A1} はHまたは $C_{1\sim3}$ アルキルであり；

A^2 は、NまたはCであり；

$A^5\sim A^8$ は独立してCH、 CR^2 、N、または NR^{A2} であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つが、Nまたは NR^{A2} であり、ここでは R^{A2} がOであり；

20

ここで「*」はVへの結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立してN、CH、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり；

R^1 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0\sim1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の前記3～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

30

$R^{a1}\sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_{6\sim14}$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_{1\sim6}$ アルキル)、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $-S(C_{1\sim6}$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_{1\sim6}$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_{1\sim6}$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_{1\sim6}$ アルキルであるか；あるいは

40

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒に、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキル、シアノ、 $C_{1\sim3}$ アルキルオキシ、 $C_{3\sim5}$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$

50

であり、ここで、 R_2 の前記 $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

ここで、各 R^{d1} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択されるか、あるいは2つの R^{d1} が一緒にあって $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、2つの R^{d1} が一緒にあって $C_1 \sim 2$ アルキレンを形成し、前記 $C_1 \sim 2$ アルキレンは、架橋ピペリジニル環系を形成し、

ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンと前記ピペリジニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

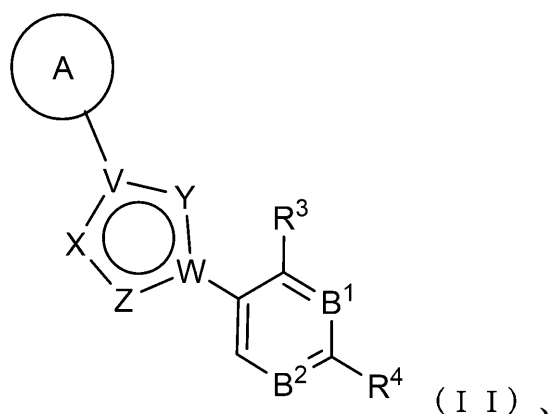
R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン- $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項30】

式(II)の化合物：

【化28】



またはその薬学的に許容される塩であって、

X 及び Z は独立して O 、 N 、または CH であり；

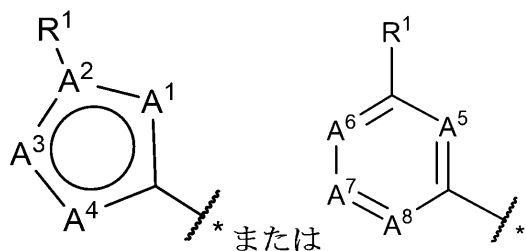
Y は NH または CH であり；

V 及び W は、独立して N または C であり；

ここで、 X 及び Z のうち少なくとも1つが N であるか、または Y が NH であり；

環 A は、

【化 2 9】



10

であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つまたは2つが独立してN、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり；

A^2 はNまたはCであり；

$A^5 \sim A^8$ は、独立してCH、 CR^2 、またはNであり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つがNであり；

ここで「*」はVへの結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立してNまたはCHであり；

20

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_0 \sim 1C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の前記3～10員のヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲンで任意に置換され；

30

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；

40

あるいは、 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、前記ピペリジ

50

ニル、前記ピロリジニル、または前記アゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニル、ピロリジニル、または前記アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記ピペリジニル、前記ピロリジニル、前記アゼパニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

XはNである、請求項30に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

ZはNである、請求項30または31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

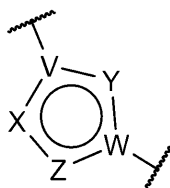
【請求項33】

YはNHである、請求項30～32のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項34】

前記環

【化30】



が、

10

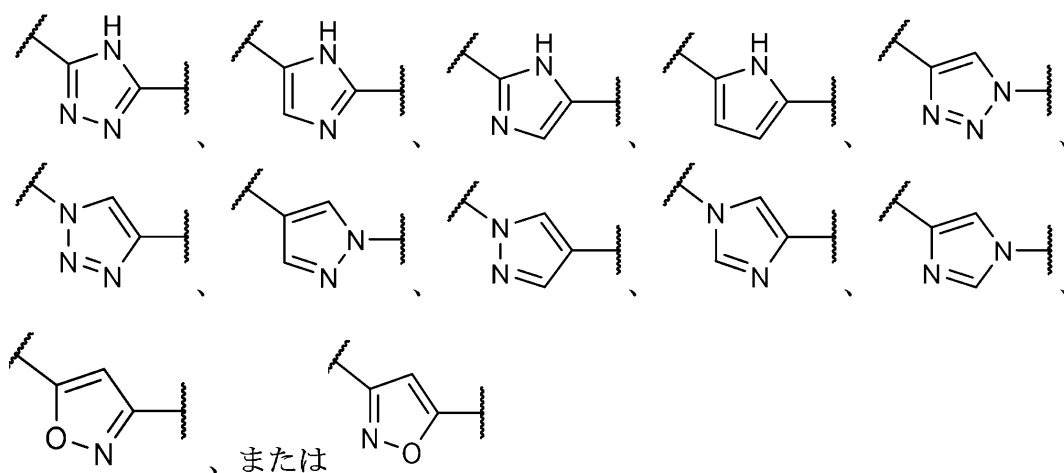
20

30

40

50

【化 3 1】



10

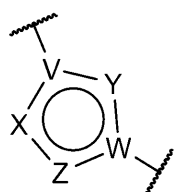
である、請求項 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

前記環

【化 3 2】

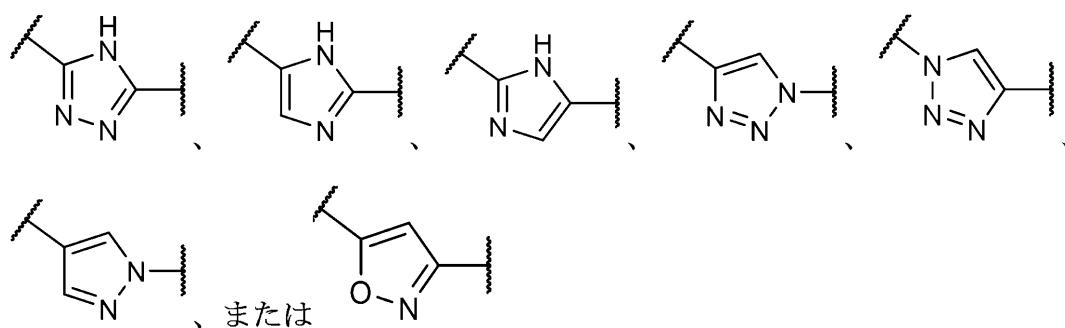
20



が、

【化 3 3】

30



40

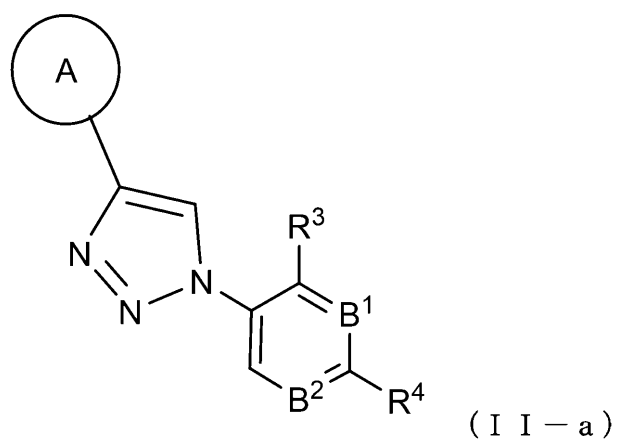
である、請求項 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

前記式 (I I) の化合物が式 (I I - a) の化合物である、請求項 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【化 3 4】

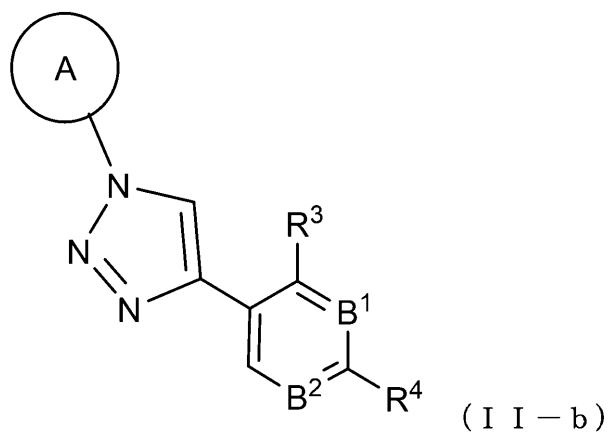


【請求項 3 7】

前記式 (II) の化合物が式 (II-b) の化合物である、請求項 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 3 5】

20



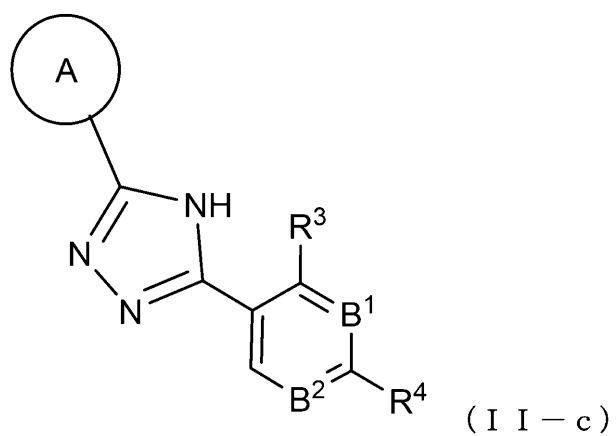
【請求項 3 8】

前記式 (II) の化合物が式 (II-c) の化合物である、請求項 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

50

【化 3 6】



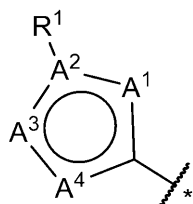
10

【請求項 3 9】

環 A が、

【化 3 7】

20



である、請求項 3 0 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

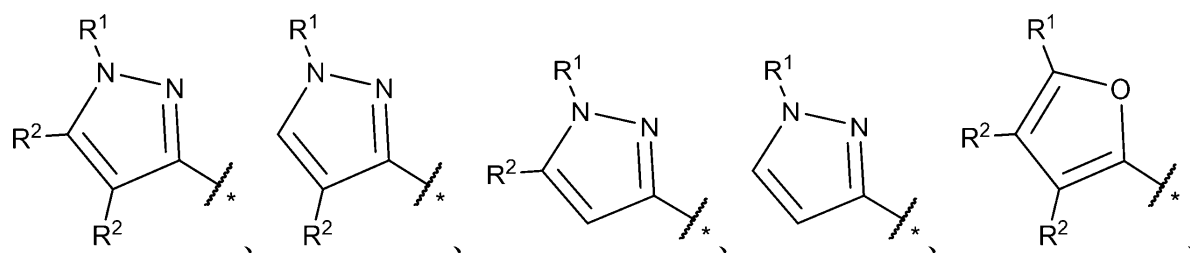
30

環 A が、

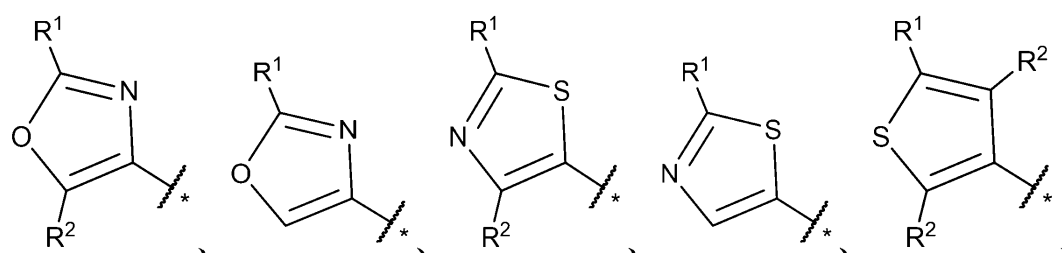
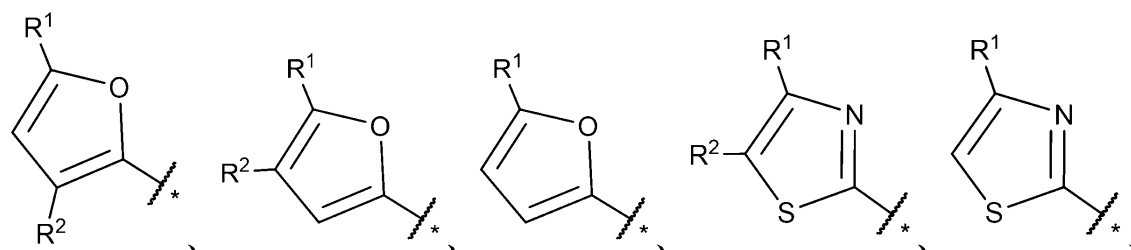
40

50

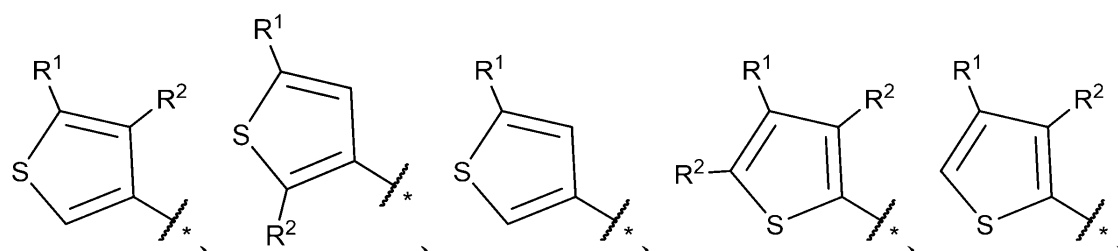
【化 3 8 - 1】



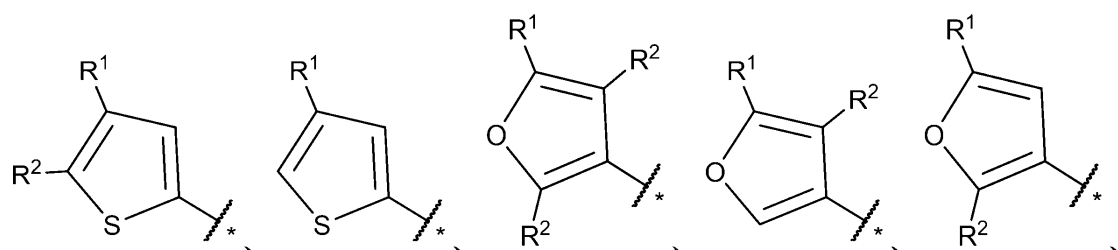
10



20



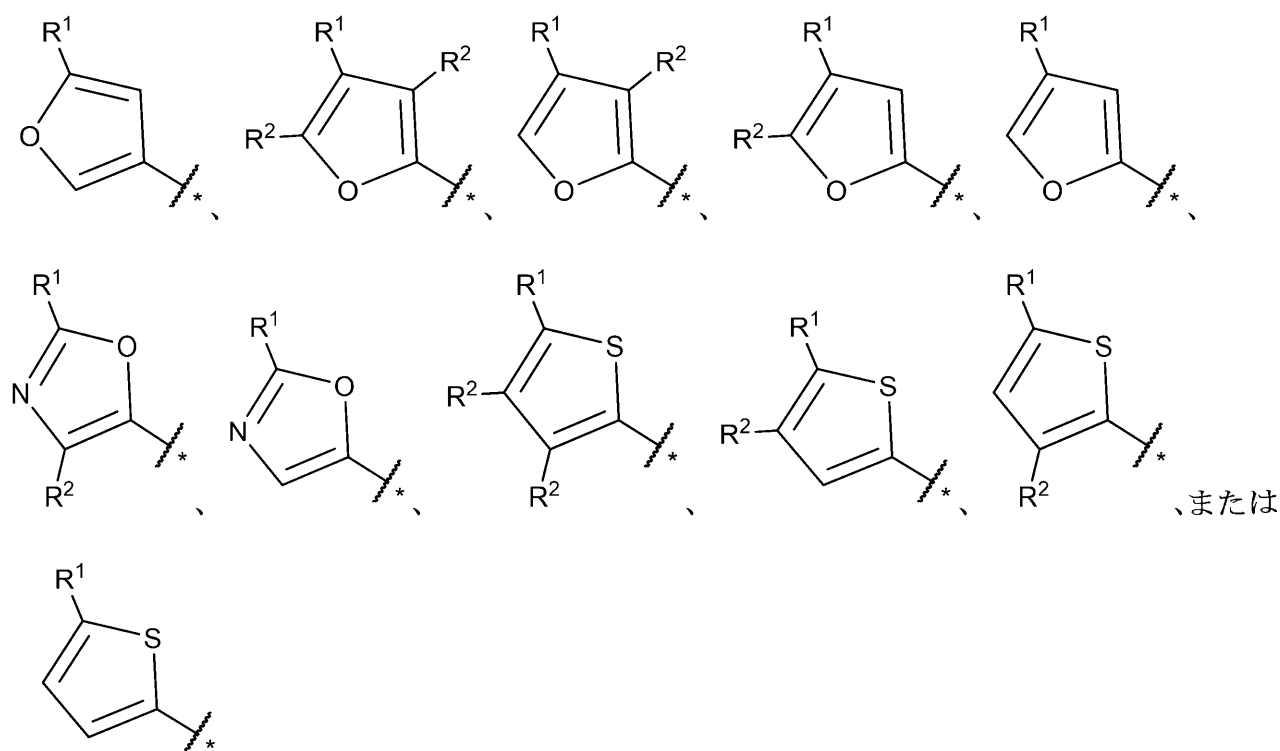
30



40

50

【化 3 8 - 2】



10

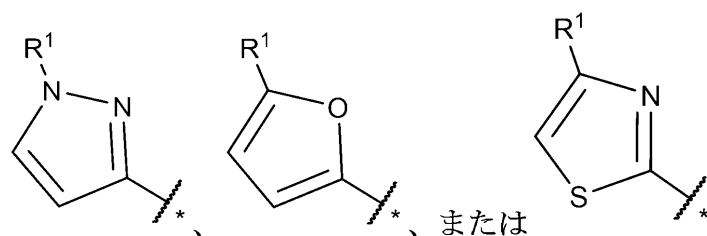
20

である、請求項 30～39 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

前記環 A が、

【化 3 9】



30

である、請求項 30～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

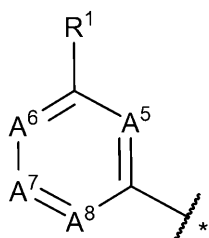
40

【請求項 4 2】

環 A が、

50

【化 4 0】



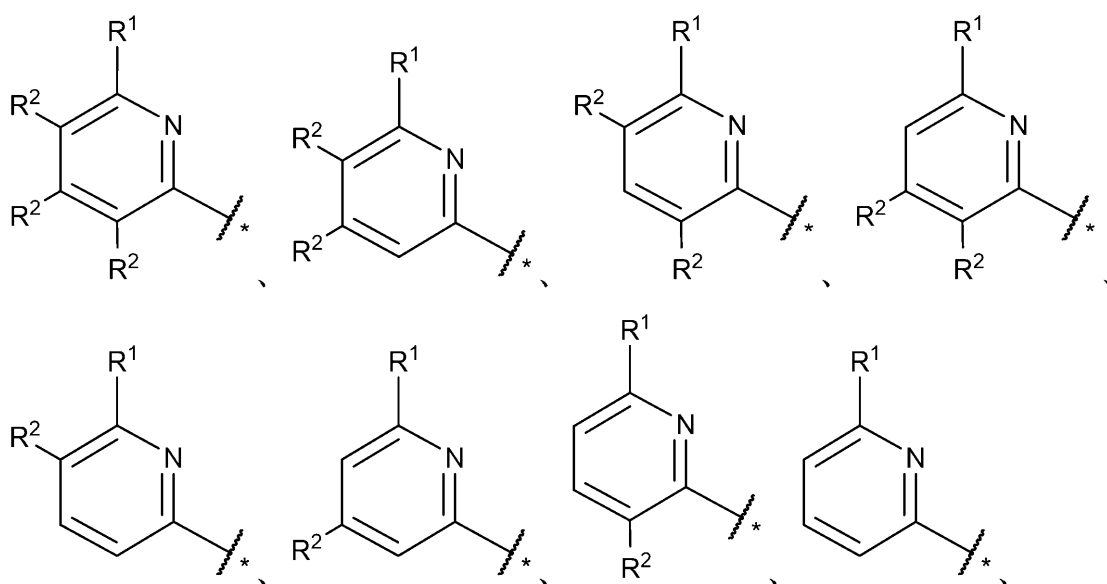
10

である、請求項 30～38 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 43】

環 A が、

【化 41-1】



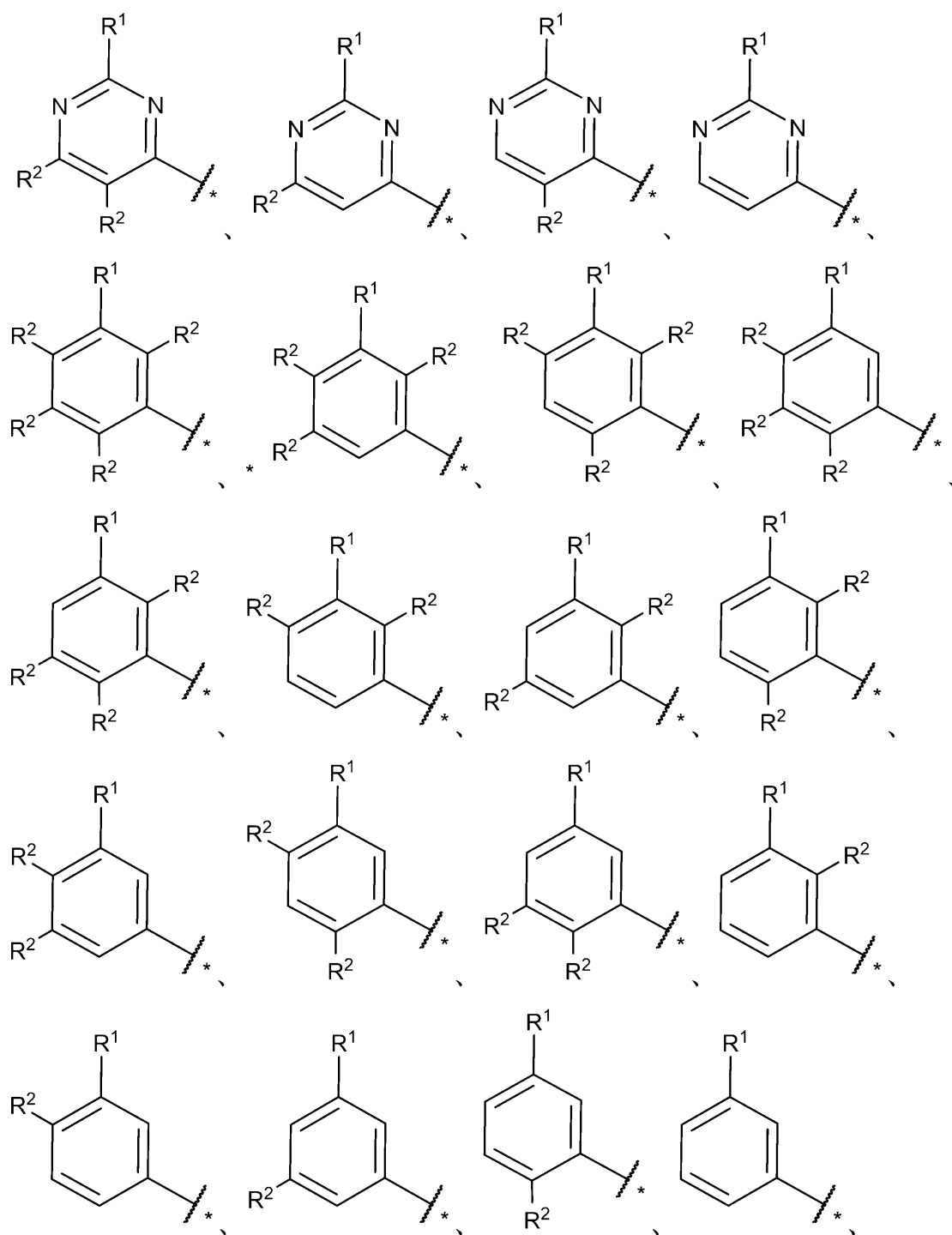
20

30

40

50

【化 4 1 - 2】



10

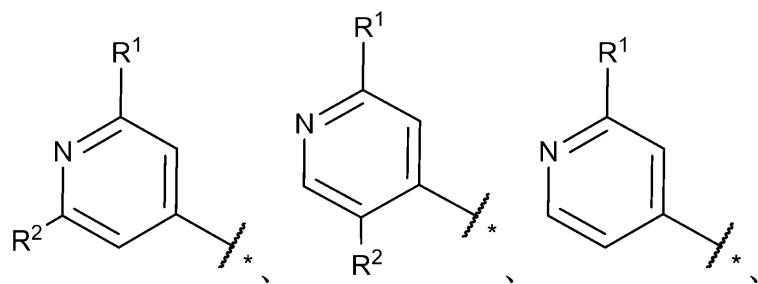
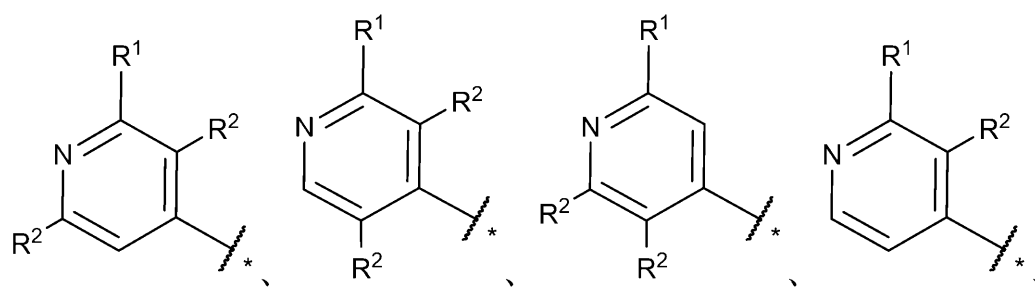
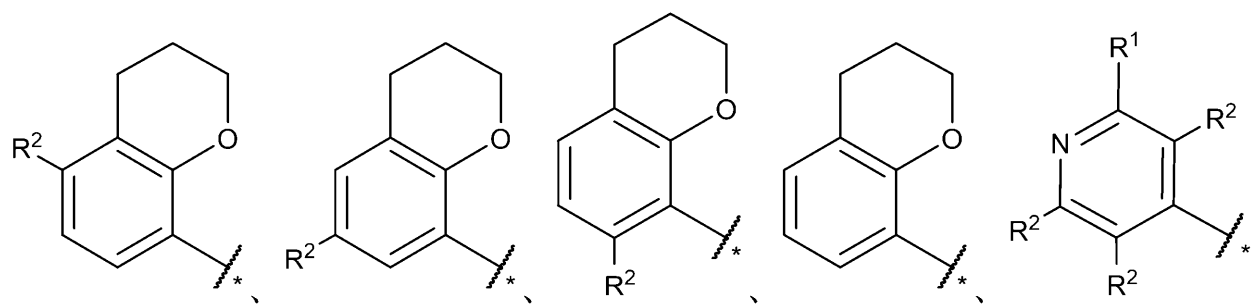
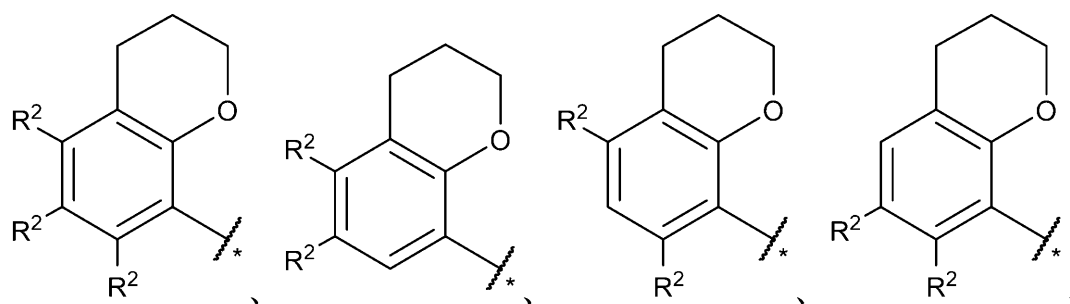
20

30

40

50

【化 4 1 - 3】



10

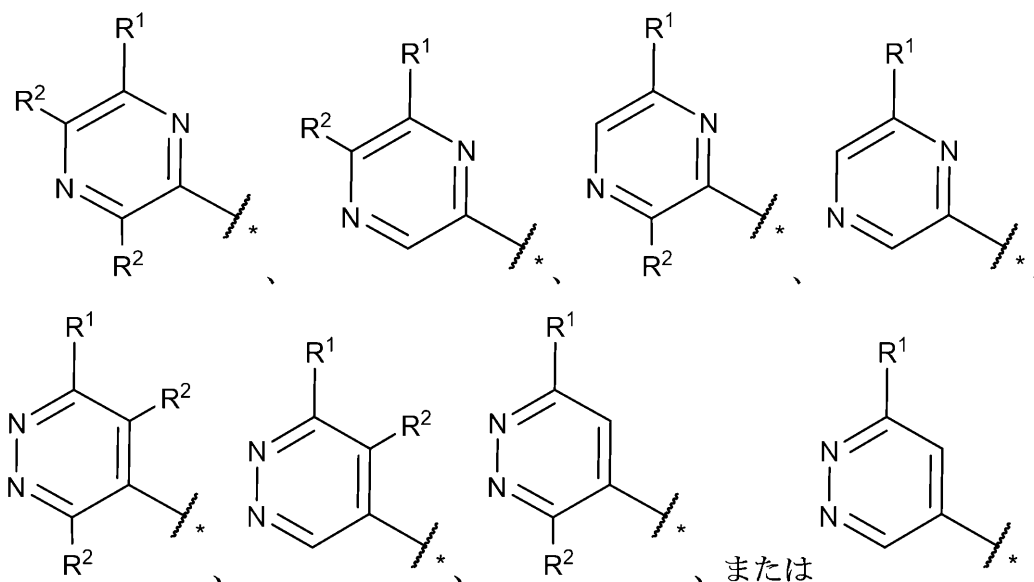
20

30

40

50

【化 4 1 - 4】



10

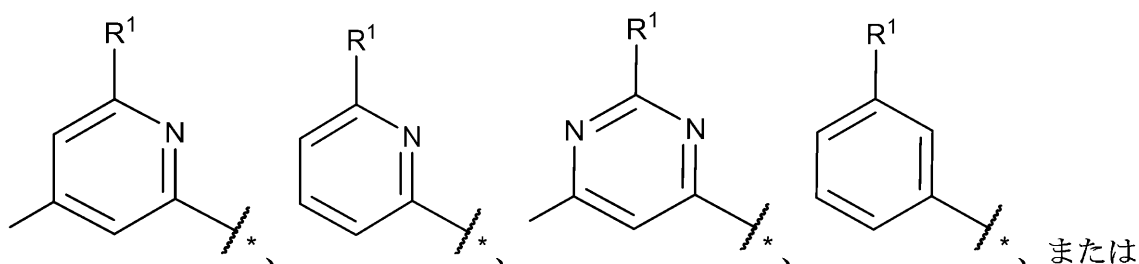
である、請求項 30～38 及び 42 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

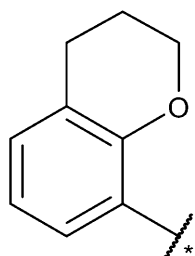
【請求項 4 4】

環 A が、

【化 4 2】



30



40

である、請求項 30～38 及び 42～43 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、または $-S(O)_2R^{a16}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで

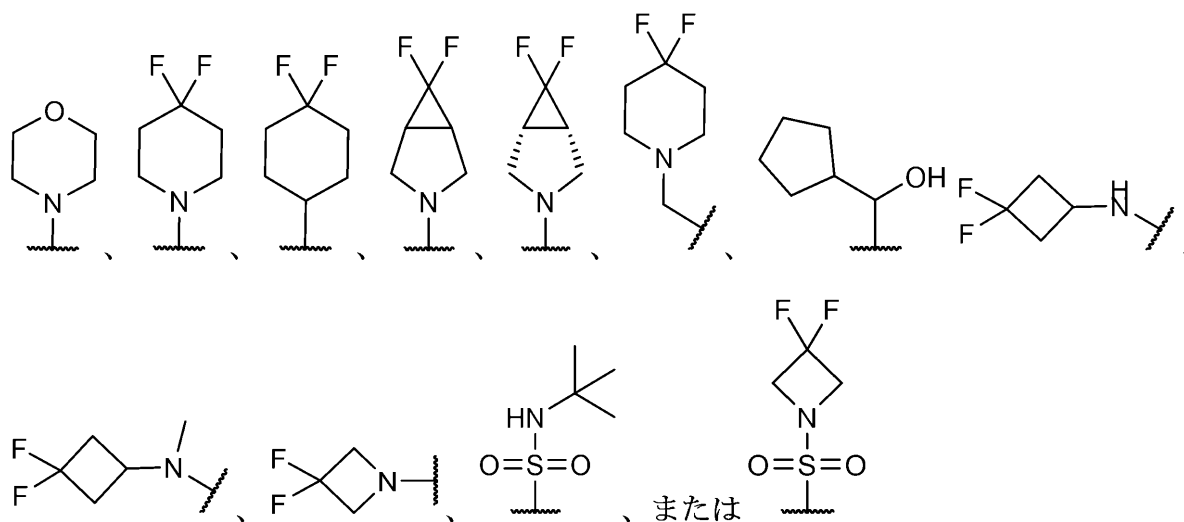
50

、R¹の前記C₃～₆シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここでR¹の前記3～10員のヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲンで任意に置換される、請求項30～44のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

R^1 は、

【化 4 3】

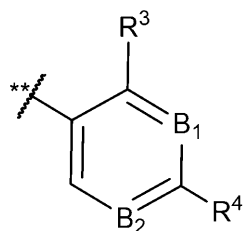


である、請求項 30～45 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

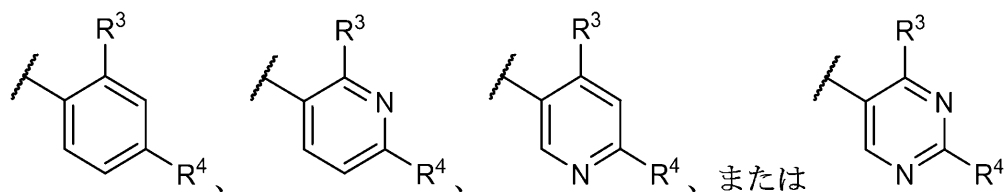
前記環

【化 4 4】



が、

【化 4 5】

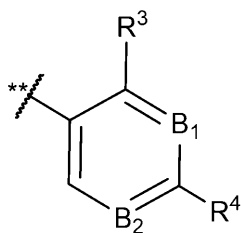


である、請求項 30～46 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

前記環

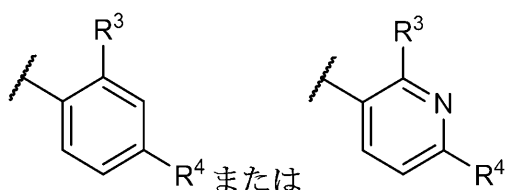
【化 46】



10

が、

【化 47】



20

である、請求項 30～47 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

R³ がピペリジニルであり、前記ピペリジニルは、C₃～10 シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 C₃～10 シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

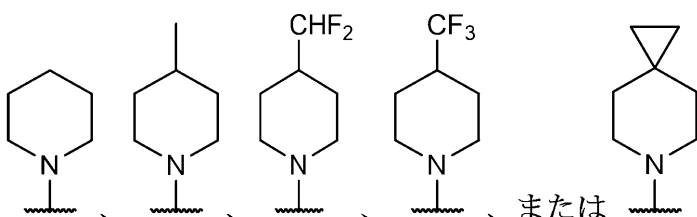
ここで、前記ピペリジニル、または前記 C₃～10 シクロアルキルもしくは 3～10 員のヘテロシクロアルキルとピペリジニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、C₁～C₃ アルキル、及び C₁～C₃ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、請求項 30～48 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 50】

R³ は、

【化 48】



40

である、請求項 30～49 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 51】

R³ がピロリジニルであり、前記ピロリジニルは、C₃～10 シクロアルキルまたは 3

50

～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記C₃～10シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

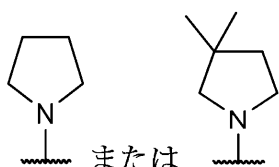
ここで、前記ピロリジニル、または前記C₃～10シクロアルキルもしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピロリジニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、C₁～C₃アルキル、及びC₁～C₃ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、請求項30～48のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項52】

R³は、

【化49】

10



である、請求項30～48及び51のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項53】

R³がアゼパニルであり、前記アゼパニルは、C₃～10シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記C₃～10シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

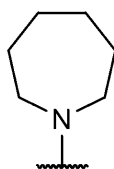
ここで、前記アゼパニル、または前記C₃～10シクロアルキルもしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとアゼパニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、C₁～C₃アルキル、及びC₁～C₃ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、請求項30～48のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項54】

R³は、

【化50】



40

である、請求項30～48及び53のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項55】

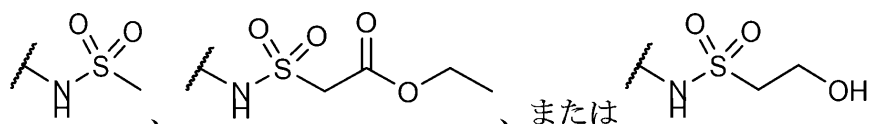
R⁴が、水素、ハロ、または-NR^{c5}S(O)₂R^{c6}である、請求項30～54のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項56】

R⁴は、H、Br、

50

【化 5 1】

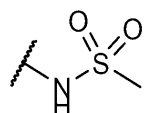


である、請求項 30～55 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 57】

R⁴ は、

【化 5 2】



である、請求項 30～56 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 58】

前記化合物が表 1 の化合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 59】

請求項 1～58 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 60】

KIF18A を阻害する方法であって、細胞を、有効量の請求項 1～58 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 59 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 61】

KIF18A が媒介する疾患または状態の治療を必要とする対象において、前記 KIF18A が媒介する疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～58 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 59 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 62】

がんの治療を必要とする対象において前記がんを治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～58 のいずれか 1 項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 59 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

【請求項 63】

前記がんは、癌腫、肛門、膀胱、乳房、結腸、小腸、虫垂、腎臓、腎盂、尿管、尿路上皮、肝臓、肺、胸膜、食道、頭頸部、鼻咽頭、中咽頭、下咽頭、口腔、喉頭、胆道、胆嚢、卵巣、精巣、生殖細胞、子宮、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、唾液腺、または皮膚のがん、リンパ系列の造血腫瘍、骨髄系列の造血腫瘍、任意の系列の造血腫瘍、骨髄腫、肉腫を含む間葉系腫瘍、中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍、神経内分泌系腫瘍、内分泌系腫瘍、小細胞腫瘍、原発不明腫瘍、網膜芽腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫を含む他の腫瘍、及びがんの存在または進行の結果である他のがん関連障害からなる群から選択される、請求項 62 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

20

30

40

50

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年4月28日に出願された米国仮特許出願第63／336,183号、2022年7月14日に出願された米国仮特許出願第63／389,237号、及び2023年3月31日に出願された米国仮特許出願第63／456,342号に対する優先権及び利益を主張し、これらの各開示の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、広義には、KIF18Aの阻害剤、その組成物、ならびに上記の化合物及びその組成物を使用する方法に関する。より具体的には、本開示は、KIF18Aの阻害剤、及びがんなどのKIF18Aが媒介する疾患を治療するためのそれらの使用方法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

KIF18Aは、細胞有糸分裂中の動原体微小管(kt-MT)の結合及び染色体整列を支援することに関与するキネシンである。そのカーゴドメインは、タンパク質ホスファターゼ1(PP1)に直接結合し、それをMTのプラス末端に運び、ここで、PP1は、Hec1(キネトコア複合体成分)を脱リン酸化し、中期及び後期を通してkt-MT結合をさらに増強する。そのMT結合モータードメインはATP分解酵素活性を有し、C末端MT結合部位によって増強されたKIF18AのMT格子に沿った移動の動力源となり、プラス端で成長する微小管をキャップして解重合し、MTのダイナミクスを減衰させる。KIF18AによるMTダイナミクスのこの調節は、次の(または後続の)姉妹染色分体で発生することが多く、それによって、別のキネシンKif2C/MCAKによって触媒される先行する姉妹染色分体の動きに対して均衡する張力を提供する。KIF18A機能の喪失は、染色体不安定性(CIN)が高い細胞にて欠陥kt-MT結合及び紡錘体内の張力の喪失を引き起こし、超安定の、さらに長い、及び多極性の紡錘体、有糸分裂停止、中心体断片化、及び紡錘体アセンブリチェックポイント活性化または細胞死をもたらす。KIF18Aは、CIN高細胞に必須のトップ候補の1つとして、DEPMAP RNAiデータ再分析から同定される。報告された合成致死性スクリーニングはまた、そのノックダウンがCIN高(CIN低ではない)細胞、異数体細胞及び全ゲノム倍化細胞を優先的に死に至らしめる抗癌剤標的の可能性があるとKIF18Aを指摘した。同質遺伝子細胞株における細胞毒性アッセイにより、KIF18A阻害剤に対するCIN高細胞の感受性の増強が確認された。KIF18A阻害剤またはノックダウンを使用した進行中の生体内マウスモデルは、阻害された腫瘍増殖の効果を実証した。したがって、KIF18Aが媒介する疾患の治療に使用するための新たな化合物のニーズがある。

20

30

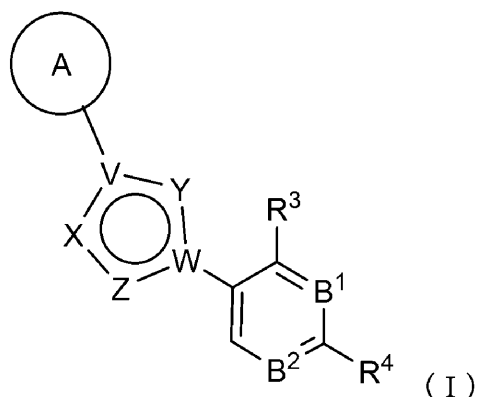
【発明の概要】

【0004】

本開示は、式(I)及び式(II)、式(III)の化合物、その組成物、ならびにKIF18aに関連する疾患または状態を治療するための上記の化合物及びその組成物を使用する方法を提供する。一態様では、式(I)の化合物：

40

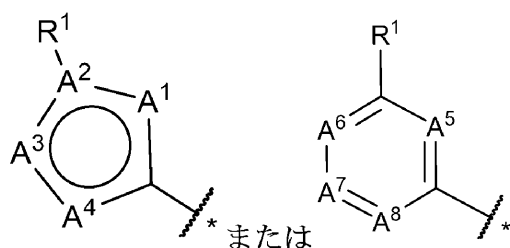
【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、X及びZは独立してO、N、またはCHであり；YはNH、N、またはCHであり；V及びWは独立してNまたはCであり；ここで、X及びZのうち少なくとも1つがNであるか、またはYがNHであり；環Aは

【化 2】



20

であり、ここで、A¹、A³、及びA⁴のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、N^{R^{A1}}、O、またはSであり、存在する場合は、A¹、A³、及びA⁴のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたはC^{R²}であり、ここで、R^{A1}はHまたはC₁~3アルキルであり；A²はNまたはCであり；A⁵~A⁸は独立してCH、C^{R²}、N、またはN^{R^{A2}}であり、ここで、A⁵、A⁶、A⁷、及びA⁸のうち少なくとも2つがCHまたはC^{R²}であり、存在する場合は、A⁵、A⁶、A⁷、及びA⁸のうち残りの1つまたは2つが、NまたはN^{R^{A2}}であり、ここではR^{A2}が=Oであり；ここで「*」はVへの結合点を示し；B¹及びB²はそれぞれ独立してN、CH、またはC^{R^B}であり、ここでR^Bはハロゲンであり；R¹は、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、C₃~10シクロアルケニル、3~10員のヘテロシクロアルキル、-N^{R^{a1}}C(O)N^{R^{a2}}R^{a3}、-N^{R^{a4}}C(O)O^{R^{a5}}、-N^{R^{a6}}R^{a7}、-N=S(O)R^{a8}R^{a9}、-O^{R^{a10}}、-S(O)R^{a11}、-S(O)(N^{R^{a12}})R^{a13}、-S(O)₂N^{R^{a14}}R^{a15}、-S(O)₂R^{a16}、または-(C^{R^{a17}}R^{a18})_{0~1}C(O)N^{R^{a19}}R^{a20}であり、ここで、R¹のC₁~C₆アルキルは、ハロゲン、-OH、オキソ、シアノ、C₃~10シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3~10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、R¹のC₃~6シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、R¹のC₃~10シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、R¹の3~10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、C₁~6アルキル、及びC₁~6ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；R^{a1}~R^{a20}は、それぞれ独立して、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₃~10シクロアルキル、C₃~10シクロアルケニル、3~10員のヘテロシクロアルキル、3~10員のヘテロシクロアルケニル、C₆~14アリー

30

40

50

ル、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは、 R^{1a4} 及び R^{1a5} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキシからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは、 A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し； R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて、架橋ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され； R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり； $R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 X が N であり、 Y が N であり、 Z が O である場合には、 R^4 は H ではない。

【0005】

別の態様では、式(II)の化合物：

10

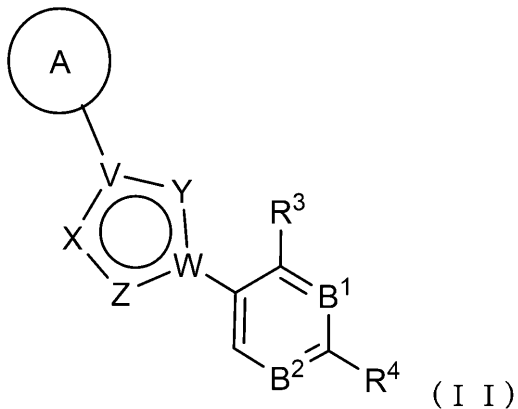
20

30

40

50

【化 3】

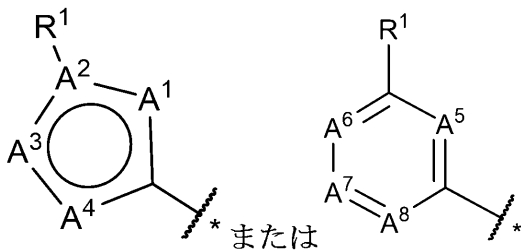


10

またはその薬学的に許容される塩が提供され、式中、X 及び Z は独立して O、N、または CH であり；Y は NH または CH であり；V 及び W は独立して N または C であり；ここで、X 及び Z のうち少なくとも 1 つが N であるか、または Y が NH であり；環 A は

【化 4】

20



であり、ここで、A¹、A³、及び A⁴ のうち 1 つまたは 2 つが独立して N、O、または S であり、A¹、A³、及び A⁴ のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または CR² であり；A² は N または C であり；A⁵～A⁸ は、独立して CH、CR²、または N であり、ここで A⁵、A⁶、A⁷、及び A⁸ のうち少なくとも 2 つが CH または CR² であり、存在する場合は、A⁵、A⁶、A⁷、及び A⁸ のうち残りの 1 つまたは 2 つが N であり；ここで「*」は V への結合点を示し；B¹ 及び B² はそれぞれ独立して N または CH であり；R¹ は、C₁～6 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-NR^{a4}C(O)OR^{a5}、-NR^{a6}R^{a7}、-N=S(O)R^{a8}R^{a9}、-OR^{a10}、-S(O)R^{a11}、-S(O)(NR^{a12})R^{a13}、-S(O)₂NR^{a14}R^{a15}、-S(O)₂R^{a16}、または -(CR^{a17}R^{a18})_{0～1}C(O)NR^{a19}R^{a20} であり、ここで、R¹ の C₁～C₆ アルキルは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₃～10 シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3～10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、R¹ の C₃～6 シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R¹ の 3～10 員のヘテロシクロアルキルは、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され；R^{a1}～R^{a20} は、それぞれ独立して、水素、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₃～10 シクロアルキル、C₃～10 シクロアルケニル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルケニル、C₆～14 アリール、または 5～12 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、-OH、-O(C₁～6 アルキル)、C₂～6 アルケニル、C₃～10 シクロアルキル、-S(C₁～6 アルキル)、=CR^{1a1}

30

40

50

R^{1a2} 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは、 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは、 A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し； R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され； R^4 は、H、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり； $R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

10

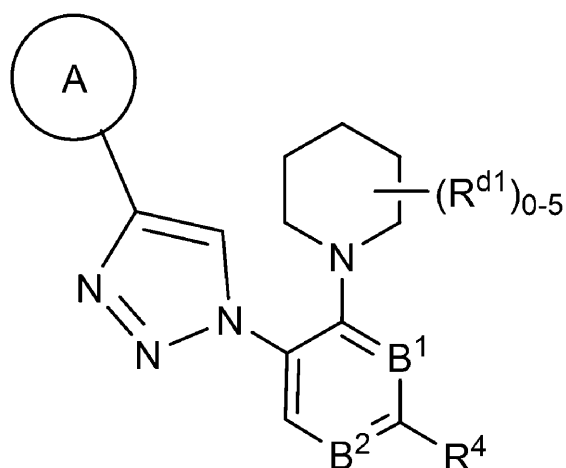
20

【0006】

更に別の態様では、式 (III) の化合物：

30

【化5】



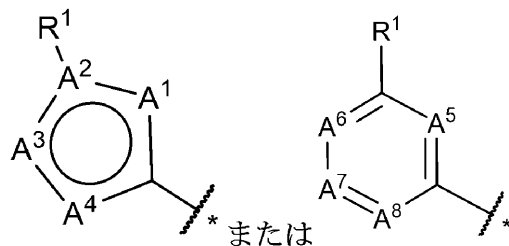
40

(III)、

またはその薬学的に許容される塩が本明細書で提供され、式中、環 A は

50

【化 6】



であり、ここで、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、 NR^{A1} 、O、またはSであり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、ここで、 R^{A1} はHまたは $C_1\sim 3$ アルキルであり； A^2 はNまたはCであり； $A^5\sim A^8$ は独立してCH、 CR^2 、N、または NR^{A2} であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つが、Nまたは NR^{A2} であり、ここでは R^{A2} が=Oであり；ここで「*」はVへの結合点を示し； B^1 及び B^2 はそれぞれ独立してN、CH、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり； R^1 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_0\sim 1C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3\sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3\sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の3～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され； $R^{a1}\sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6\sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1\sim 6$ アルキル)、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1\sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1\sim 6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1\sim 6$ アルキルであるか；あるいは、 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒に、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1\sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1\sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒に、3～6員環を形成するか；あるいは、 A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、各 R^{d1} は、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、及びハロか

10

20

30

40

50

らなる群から独立して選択されるか；あるいは2つの R^{d1} が一緒になって $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか；あるいは、2つの R^{d1} が一緒になって $C_1 \sim 2$ アルキレンを形成し、 $C_1 \sim 2$ アルキレンは、架橋ピペリジニル環系を形成し、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され； R^4 は、H、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり； $R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

10

【0007】

別の態様では、提供されているのは、式(I)の化合物、式(II)の化合物、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物である。

20

【0008】

別の態様では、本明細書で提供されているのは、細胞を有効量の本明細書に記載されている化合物または医薬組成物と接触させることを含む、KIF18Aを阻害する方法である。

【0009】

別の態様では、本明細書で提供されているのは、治療有効量の本明細書に記載されている化合物または医薬組成物を対象に投与することを含む、個体における疾患または状態を治療または予防する方法である。いくつかの実施形態では、疾患または状態にはKIF18Aが媒介する。いくつかの実施形態では、疾患または状態はがんである。いくつかの実施形態では、疾患または状態は細胞増殖障害である。

30

【0010】

本図面は、本開示の特定の特徴及び利点を例示する。これらの実施形態は、いかなる方法によっても添付の特許請求の範囲を限定することを意図していない。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】ビヒクル対照と比較した、化合物47(3、10、及び30mg/kgのQD PO用量で)で処置したBalb/cマウスの生体内異種移植卵巢癌細胞株モデル(OVCAR3)における経時的な腫瘍体積のプロットを示す。

40

【図2】ビヒクル対照と比較した、化合物47(3、10、及び30mg/kgのQD PO用量で)で処置したBalb/cマウスの生体内異種移植非小細胞肺癌細胞株モデル(HCC15)における経時的な腫瘍体積のプロットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下の説明は、当業者が、種々の実施形態を作製及び使用するのを可能にするために提示される。具体的なデバイス、技法、及び適用の説明は実施例として提供されているにすぎない。本明細書に記載されている実施例に対する種々の改変が、当業者には容易に明らかであり、本明細書に定義されている一般的な原理は、種々の実施形態の精神及び範囲から逸脱することなく、他の実施例及び用途に適用されてもよい。したがって、種々の実施

50

形態は、本明細書に記載され、示されている実施例に限定されることを意図するものではなく、特許請求の範囲に一致する範囲が与えられるべきである。

【0013】

本明細書で使用する時、以下の単語及び語句は、一般に、それらが使用される文脈にて別段の記載がある場合を除き、下記に示す意味を有することが意図される。

【0014】

本願全体を通して、文脈上別段の記載がない限り、式(I)の化合物への言及は、本明細書で定義される式(I)のすべてのサブグループを含み、これには、本明細書で定義及び／または説明されるすべての部分構造、亜属、選択物、実施形態、実施例、及び特定の化合物が含まれる。いくつかの実施形態では、式(I)及びそのサブグループの化合物への言及には、それらのイオン形態、多形、疑似多形、非晶質形態、溶媒和物、共結晶、キレート、異性体、互変異性体、酸化物（例えば、N-オキシド、S-オキシド）、エステル、プロドラッグ、同位体、及び／または保護された形態が含まれる。いくつかの実施形態では、式(I)及びそのサブグループの化合物への言及には、それらの多形、溶媒和物、共結晶、異性体、互変異性体、及び／または酸化物が含まれる。いくつかの実施形態では、式(I)及びそのサブグループの化合物への言及には、それらの多形、溶媒和物、及び／または共結晶が含まれる。いくつかの実施形態では、式(I)及びそのサブグループの化合物への言及には、それらの異性体、互変異性体、及び／または酸化物が含まれる。いくつかの実施形態では、式(I)及びそのサブグループの化合物への言及には、それらの溶媒和物が含まれる。

10

20

【0015】

「アルキル」は、示された数の炭素原子、例えば、1～20の炭素原子、または1～8の炭素原子、または1～6の炭素原子、または1～3の炭素原子を有する、直鎖及び分岐鎖の炭素鎖を包含する。例えば、C₁～₆アルキルは1～6の炭素原子の直鎖アルキルと分岐鎖アルキルとの双方を包含する。特定の数の炭素を有するアルキル残基が指定されるとき、その数の炭素を有する全ての分岐鎖型及び直鎖型が包含されることが意図される；したがって、例えば、「プロピル」にはn-プロピル及びイソプロピルが含まれ、「ブチル」にはn-ブチル、sec-ブチル、イソブチル及びtert-ブチルが含まれる。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、及び3-メチルペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0016】

値の範囲が指定されている場合（例えば、C₁～₆アルキル）、その範囲内の各値、と同様にその間にある全ての範囲が含まれる。例えば、「C₁～₆アルキル」には、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁～₆、C₂～₆、C₃～₆、C₄～₆、C₅～₆、C₁～₅、C₂～₅、C₃～₅、C₄～₅、C₁～₄、C₂～₄、C₃～₄、C₁～₃、C₂～₃、及びC₁～₂アルキルが含まれる。

【0017】

「アルケニル」は、示された数の炭素原子（例えば、2～8、または2～6の炭素原子）及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する不飽和の分岐鎖または直鎖のアルキル基を指す。この基は、二重結合（複数可）に関してシス配置またはトランス配置（Z配置またはE配置）のいずれでもよい。アルケニル基は、エテニル、プロペニル（例えば、プロパー1-エン-1-イル、プロパー1-エン-2-イル、プロパー2-エン-1-イル（アリル）、プロパー2-エン-2-イル）、及びブテニル（例えば、ブター1-エン-1-イル、ブター1-エン-2-イル、2-メチル-プロパー1-エン-1-イル、ブター2-エン-1-イル、ブター2-エン-1-イル、ブター2-エン-2-イル、ブター1,3-ジエン-1-イル、ブター1,3-ジエン-2-イル）を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0018】

50

「アルキニル」は、示された数の炭素原子（例えば、2～8個または2～6個の炭素原子）及び少なくとも1つの炭素－炭素三重結合を有する不飽和の分岐鎖または直鎖のアルキル基を指す。アルキニル基は、エチニル、プロピニル（例えば、プロパー1－イン－1－イル、プロパー2－イン－1－イル）及びブチニル（例えば、ブター1－イン－1－イル、ブター1－イン－3－イル、ブター3－イン－1－イル）を含むが、これらに限定されるものではない。

【0019】

「シクロアルキル」は、示された数の炭素原子、例えば、3～10、または3～8、または3～6の環炭素原子を有する、非芳香族の完全飽和炭素環式環を示す。シクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）であってもよい。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル、ならびに多環式のスピロ、縮合、架橋、及びカゴ状の環基（例えば、ノルボルナン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン）が挙げられる。加えて、多環式シクロアルキル基が非芳香族炭素を介して親構造に結合していることを条件として、多環式シクロアルキル基の1つの環は芳香族であってもよい。例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル基（この部分は非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルキル基である一方で、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルキル基とみなされない。芳香族環に縮合したシクロアルキル基から成る多環式シクロアルキル基の例は以下に記載されている。

【0020】

「シクロアルケニル」は、示された数の炭素原子（例えば、3～10、または3～8、または3～6の環炭素原子）及び少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を含む、非芳香族炭素環式環を示す。シクロアルケニル基は、単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）であり得る。シクロアルケニル基の例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、及びシクロヘキセニル、ならびに架橋及びかご状の環基（例えば、ビスシクロ[2.2.2]オクテン）が挙げられる。さらに、多環式アルケニル基が非芳香族炭素原子を介して親構造に結合していることを条件として、多環式シクロアルケニル基の1つの環は芳香族であってもよい。例えば、インデン-1-イル（この部分は、非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルケニル基とみなされるが、インデン-4-イル（この部分は、芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、シクロアルケニル基とはみなされない。芳香族環に縮合したシクロアルケニル基から成る多環式シクロアルケニル基の例を以下に記載する。

【0021】

「アリール」は、示された数の炭素原子、例えば、6～12または6～10の炭素原子を有する、芳香族炭素環式環を示す。アリール基は、単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）であってもよい。いくつかの事例では、多環式アリール基の双方の環が芳香族である（例えば、ナフチル）。他の事例では、多環式アリール基が芳香族環中の原子を介して親構造に結合していることを条件として、多環式アリール基は、芳香族環に縮合した非芳香族環を含んでもよい。したがって、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-5-イル基（この部分は、芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされるが、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル（この部分は、非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）はアリール基とはみなされない。同様に、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-8-イル基（この部分は芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とみなされる一方で、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル基（この部分は非芳香族窒素原子を介して親構造に結合している）は、アリール基とはみなされない。しかしながら、「アリール」という用語は、結合点にかかわらず、本明細書で定義されている「ヘテロアリール」を包含しない、または「ヘテロアリール」と重複しない（例えば、キノリン-5-イル及びキノリン-2-イルの双方がヘテロアリール基である）。いくつかの事例では、アリールはフェニルまたは

10

20

30

40

50

いくつかの事例では、多環式ヘテロアリール基の双方の環が芳香族である。例には、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチオフエン、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾチアジアゾール、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン、3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン、3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン、1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-c]ピリジン、フロ[2,3-b]ピリジン、オキサゾロ[5,4-b]ピリジン、イソオキサゾロ[5,4-b]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[5,4-b]ピリジン、フロ[3,2-b]ピリジン、オキサゾロ[4,5-b]ピリジン、イソオキサゾロ[4,5-b]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[4,5-b]ピリジン、フロ[2,3-c]ピリジン、オキサゾロ[5,4-c]ピリジン、イソオキサゾロ[5,4-c]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[5,4-c]ピリジン、フロ[3,2-c]ピリジン、オキサゾロ[4,5-c]ピリジン、イソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン、[1,2,3]オキサジアゾロ[4,5-c]ピリジン、チエノ[2,3-b]ピリジン、チアゾロ[5,4-b]ピリジン、イソチアゾロ[5,4-b]ピリジン、[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-b]ピリジン、チエノ[3,2-b]ピリジン、チアゾロ[4,5-b]ピリジン、イソチアゾロ[4,5-b]ピリジン、[1,2,3]チアジアゾロ[4,5-b]ピリジン、チエノ[2,3-c]ピリジン、チアゾロ[5,4-c]ピリジン、イソチアゾロ[5,4-c]ピリジン、[1,2,3]チアジアゾロ[5,4-c]ピリジン、チエノ[3,2-c]ピリジン、チアゾロ[4,5-c]

、5-c] ピリジン、イソチアゾロ [4, 5-c] ピリジン、[1, 2, 3] チアジアゾロ [4, 5-c] ピリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン（例えば、1, 8-ナフチリジン、1, 7-ナフチリジン、1, 6-ナフチリジン、1, 5-ナフチリジン、2, 7-ナフチリジン、2, 6-ナフチリジン）、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、1H-ピラゾロ [3, 4-d] チアゾール、1H-ピラゾロ [4, 3-d] チアゾール及びイミダゾ [2, 1-b] チアゾールが挙げられる。

【0025】

他の事例では、多環式ヘテロアリール基が芳香族環中の原子を介して親構造に結合していることを条件として、多環式ヘテロアリール基は、ヘテロアリール環に縮合した非芳香族環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル）を含み得る。例えば、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-2-イル基（この部分は、芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロアリール基とみなされるが、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [d] チアゾール-5-イル（この部分は、非芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロアリール基とはみなされない。非芳香族環に縮合したヘテロアリール環から成る多環式ヘテロアリール基の例は以下に記載されている。

【0026】

「ヘテロシクロアルキル」は、N、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子（例えば、1, 2, 3または4個のヘテロ原子）と、炭素である残りの環原子から構成された、示された数の原子を有する非芳香族の完全飽和環（例えば、3～10員の、または3～7員のヘテロシクロアルキル）を示す。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）であってもよい。ヘテロシクロアルキル基の例としては、オキシラニル、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、モルホリニル、及びチオモルホリニル、ならびに多環式のスピロ、縮合、架橋、及びカゴ状の環基が挙げられる。例としては、チオモルホリンS-オキシド及びチオモルホリンS, S-ジオキシドが挙げられる。さらに、多環式ヘテロシクロアルキル基が非芳香族炭素または窒素原子を介して親構造に結合していることを条件として、多環式ヘテロシクロアルキル基の1つの環は芳香族（例えば、アリールまたはヘテロアリール）であってもよい。例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル基（この部分は、非芳香族窒素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロシクロアルキル基とみなされるが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-8-イル基（この部分は、芳香族炭素原子を介して親構造に結合している）は、ヘテロシクロアルキル基とはみなされない。芳香環に縮合したヘテロシクロアルキル基から成る多環式ヘテロシクロアルキル基の例は以下に記載されている。

【0027】

「ヘテロシクロアルケニル」とは、N、O及びSから選択される1つ以上のヘテロ原子（例えば、1, 2, 3または4のヘテロ原子）から構成される、示された数の原子（例えば、3～10、または3～7員のヘテロシクロアルキル）を有し、残りの環原子は炭素であり、対応するヘテロシクロアルキルの隣接する炭素原子、隣接する窒素原子、または隣接する炭素と窒素原子から1分子の水素を除去することによって導出される少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族環を示す。ヘテロシクロアルケニル基は、単環式または多環式（例えば、二環式、三環式）であってもよい。ヘテロシクロアルケニル基の例には、ジヒドロフラニル（例えば、2, 3-ジヒドロフラニル、2, 5-ジヒドロフラニル）、ジヒドロチオフエニル（例えば、2, 3-ジヒドロチオフエニル、2, 5-ジヒドロチオフエニル）、ジヒドロピロリル（例えば、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロリル、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロリル）、ジヒドロイミダゾリル（例えば、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾリル、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル）、ピラニル、ジヒドロピラニル（例えば、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラニル、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラニル）、テトラヒドロピリジニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジニル、1, 2

10

20

30

40

50

、3,6-テトラヒドロピリジニル)及びジヒドロピリジン(例えば、1,2-ジヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン)が挙げられる。さらに、多環式ヘテロシクロアルケニル基が非芳香族炭素または窒素原子を介して親構造に結合していることを条件として、多環式ヘテロシクロアルケニル基の1つの環は芳香族(例えば、アリールまたはヘテロアリール)であってもよい。例えば、1,2-ジヒドロキノリン-1-イル基(この部分は、非芳香族窒素原子を介して親構造に結合している)は、ヘテロシクロアルケニル基とみなされるが、1,2-ジヒドロキノリン-8-イル基(この部分は、芳香族炭素原子を介して親構造に結合している)は、ヘテロシクロアルケニル基とはみなされない。芳香環に縮合したヘテロシクロアルケニル基から成る多環式ヘテロシクロアルケニル基の例は以下に記載されている。

10

【0028】

非芳香族環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル)に縮合した芳香族環(例えば、アリールまたはヘテロアリール)からなる多環式環の例には、インデニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、ベンゾ[1,3]ジオキサリル、テトラヒドロキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシニル、インドリニル、イソインドリニル、2,3-ジヒドロ-1H-インダゾリル、2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソオキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェニル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]チオフェニル、1,3-ジヒドロベンゾ[c]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[d]チアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]チアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニル、インドリン-2-オン、インドリン-3-オン、イソインドリン-1-オン、1,2-ジヒドロインダゾール-3-オン、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン、ベンゾフラン-2(3H)-オン、ベンゾフラン-3(2H)-オン、イソベンゾフラン-1(3H)-オン、ベンゾ[c]イソオキサゾール-3(1H)-オン、ベンゾ[d]イソオキサゾール-3(2H)-オン、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン、ベンゾ[b]チオフェン-2(3H)-オン、ベンゾ[b]チオフェン-3(2H)-オン、ベンゾ[c]チオフェン-1(3H)-オン、ベンゾ[c]イソチアゾール-3(1H)-オン、ベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オン、4,5-ジヒドロピロロ[3,4-d]チアゾール-6-オン、1,2-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]チアゾール-3-オン、キノリン-4(3H)-オン、キナゾリン-4(3H)-オン、キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン、キノキサリン-2(1H)-オン、キノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン、シンノリン-4(3H)-オン、ピリジン-2(1H)-オン、ピリミジン-2(1H)-オン、ピリミジン-4(3H)-オン、ピリダジン-3(2H)-オン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-2(3H)-オン、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2(3H)-オン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-2(3H)-オン、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2(3H)-オン、1,2-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]チアゾール-3-オン及び4,5-ジヒドロピロロ[3,4-d]チアゾール-6-オンが挙げられる。本明細書で論じられるように、各環がアリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヘテロシクロアルキル基、またはヘテロシクロアルケニル基と見なされるかどうかは、その部分が親構造に結合している原子によって決定される。

20

30

40

【0029】

「ハロゲン」または「ハロ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを指す。

【0030】

50

「ハロアルキル」は1つ以上のハロゲンで置換されたアルキルを指す。ハロアルキル基は、アルキル上の任意の原子価許容位置にハロゲン置換基を有してもよく、1から最大原子価許容数の範囲に及ぶ任意の数のハロゲン置換基を有してもよい。特定のハロアルキル基は1、2または3のハロゲン置換基を有する。ハロアルキル基の例には、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

特に示されない限り、本明細書で開示及び／または記載されている化合物は、全ての可能なエナンチオマー、ジアステレオマー、メソ異性体及び他の立体異性体の形態を含み、それらのラセミ混合物、光学的に純粋な形態、及び中間体混合物を含む。エナンチオマー、ジアステレオマー、メソ異性体、及び他の立体異性体形態は、キラルシントロンまたはキラル試薬を使用して調製することも、従来の技術を使用して分割することもできる。別段の指定がない限り、本明細書で開示及び／または記載されている化合物がオレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含む場合、その化合物には、E異性体とZ異性体の双方が含まれることが意図される。本明細書に記載されている化合物が互変異性化可能な部分を含む場合、別段の指定がない限り、その化合物には、全ての可能な互変異性体が含まれることが意図される。

10

【0032】

「保護基」は、有機合成において慣例的に関連付けられる意味を有し、すなわち、多官能性化合物中の1つ以上の反応部位を選択的にブロックして、別の保護されていない反応部位で化学反応を選択的に行うことができるようにし、また、選択的反応が完了した後にその基が容易に除去され得るようにする基である。種々の保護基が、例えば、T. H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999) にて開示されている。例えば、「ヒドロキシ保護形態」は、ヒドロキシ保護基で保護された少なくとも1つのヒドロキシ基を含む。同様に、アミン及び他の反応基も同様に保護することができる。

20

【0033】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無毒であることが知られており、薬学的文献で一般的に使用されている、本明細書における化合物のいずれかの塩を指す。いくつかの実施形態では、化合物の薬学的に許容される塩は、本明細書に記載されている化合物の生物学的有効性を保持し、生物学的またはその他の点で望ましくないものではない。薬学的に許容される塩の例は、Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, J. Pharmaceutical Sciences, January, 1977, 66 (1), 1-19に見いだすことができる。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を用いて形成可能である。塩の由来となり得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸が挙げられる。塩の由来となり得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエチルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ステアリン酸、及びサリチル酸が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成可能である。塩の由来となり得る無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、及びアルミニウムが挙げられる。塩の由来となり得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンのような置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂が挙げられる。有機塩基の例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、及びエタノールアミンが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム塩、

30

40

50

カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩から選択される。

【0034】

本明細書に記載されている化合物が酸付加塩として得られる場合、酸塩の溶液を塩基性化することにより、遊離塩基を得ることができる。逆に、化合物が遊離塩基である場合、付加塩、特に薬学的に許容される付加塩は、塩基性化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従って、遊離塩基を好適な有機溶媒に溶解させ、溶液を酸で処理することによって生成されてもよい（例えば、Berge et al., Pharmaceutical Salts, J. Pharmaceutical Sciences, January, 1977, 66(1), 1-19を参照のこと）。当業者であれば、薬学的に許容される付加塩を調製するために使用され得る種々の合成方法を認識するであろう。

10

【0035】

「溶媒和物」は、溶媒と化合物の相互作用により形成される。好適な溶媒には、例えば、水及びアルコール（例えば、エタノール）が含まれる。溶媒和物には、一水和物、二水和物、及び半水和物のような、化合物の水に対する任意の比率を有する水和物が含まれる。

【0036】

「置換された」という用語は、特定された基または部位が置換基、例えば、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシカルボニル、カルボニルアルコキシ、アシルアミノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、シアノ、アジド、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、チオール、チオアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アラルキル、アミノスルホニル、スルホニルアミノ、スルホニル、オキソ、等を含むが、これらに限定されない1つ以上の置換基を保有することを意味する。「非置換」という用語は、指定される基が置換基を保有しないことを意味する。用語「置換された」が構造系を説明するために使用される場合、置換は、その系において原子価が許容する任意の位置で起こることを意味する。基または部分が複数の置換基を有する場合、置換基は互いに同じであっても異なってもよいと理解される。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は1～5の置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は1つの置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は2つの置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は3つの置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は4つの置換基を保有する。いくつかの実施形態では、置換された基または部位は5つの置換基を保有する。

20

30

【0037】

「任意の」または「任意に」は、その後に記載されている事象または状況が生じるまたは生じない場合があること、及びその記載には、事象または状況が生じる場合及びそれが生じない場合が含まれることを意味する。例えば、「任意に置換されたアルキル」は、本明細書で定義されている「アルキル」及び「置換されたアルキル」の双方を包含する。1つ以上の置換基を含有する任意の基に関して、そのような基は、立体的に非実際的であり、合成的に実現不可能であり、及び／または本質的に不安定である任意の置換または置換パターンを導入することは意図されていないことが当業者によって理解される。基または部分が任意に置換されている場合、本開示は、当該基または部分が置換されている実施形態及び当該基または部分が置換されていない実施形態の双方を含むことも理解されるであろう。

40

【0038】

本明細書で開示及び／または記載されている化合物は、濃縮された同位体形態、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 及び／または ^{14}C の含量が濃縮されたものであり得る。一実施形態では、化合物は少なくとも1つの重水素原子を含む。そのような重水素化形態は、例えば、米国特許第5,846,514号及び同第6,334,997号に記載の手段によって作製することができる。そのような重水素化化合物は、本明細書で開示及び／ま

50

たは記載されている化合物の効力を改善し、作用持続時間を増加させ得る。重水素置換化合物は、Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, Curr. Pharm. Des., 2000; 6 (10)、Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601-21、及びEvans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32に記載されているもののような、種々の方法を使用して合成することができる。

10

【0039】

「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語には、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などが含まれる。薬学的活性物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野において周知である。いずれかの従来の媒体または薬剤が活性成分と適合しない場合を除いて、医薬組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性成分を医薬組成物中に組み込むこともできる。

【0040】

「患者」、「個体」、及び「対象」という用語は、哺乳動物、鳥、または魚のような動物を指す。いくつかの実施形態では、患者または対象は哺乳動物である。哺乳動物には、例えば、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ブタ、ヒツジ、ウマ、ウシ、及びヒトが挙げられる。いくつかの実施形態では、患者、個体または対象はヒトであり、例えば、治療、観察、または実験の対象となっているヒト、または対象となるヒトである。本明細書に記載されている化合物、組成物、及び方法は、ヒトへの療法と獣医学的用途の双方で有用であり得る。

20

【0041】

「治療有効量」または「有効量」という用語は、本明細書で定義されている治療を必要とする患者に投与されたとき、そのような治療に影響を及ぼすのに十分である、本明細書に開示及び／または記載されている化合物の量を指す。化合物の治療有効量は、K I F 18 aの調節（例えば、阻害）に応答する疾患を治療するのに十分な量であってもよい。治療有効量は、例えば、治療される対象及び病態、対象の体重及び年齢、病態の重症度、特定の化合物、従うこととなる投与計画、投与のタイミング、投与の様式に応じて異なり、これらは全て、当業者によって容易に決定され得る。治療有効量は、例えば、化学物質の血中濃度をアッセイすることによって実験的に、または生物学的利用率を算出することによって理論的に確認することができる。

30

【0042】

「治療」（及び「治療する」、「治療される」、「治療すること」のような関連用語）には、疾患もしくは障害を抑制すること、疾患もしくは障害の臨床症状の発生を遅延させるもしくは阻止すること、及び／または疾患もしくは障害を緩和すること（すなわち、臨床症状の緩和もしくは退縮を引き起こすこと）のうちの1以上が含まれる。この用語は、状態または障害の完全な及び部分的な軽減、ならびに疾患または障害の臨床症状の完全または部分的な軽減の双方を網羅する。したがって、本明細書に記載及び／または開示されている化合物は、既存の疾患もしくは障害の悪化を防止してもよく、疾患もしくは障害の管理を支援してもよく、または疾患もしくは障害を軽減もしくは消失させてもよい。

40

【0043】

本明細書にて「～を含む (comprising)」と記載されている実施形態は、実施形態から「成る (consisting of)」及び「本質的に成る (consisting essentially of)」ことを含むことが理解される。

化合物

50

【0044】

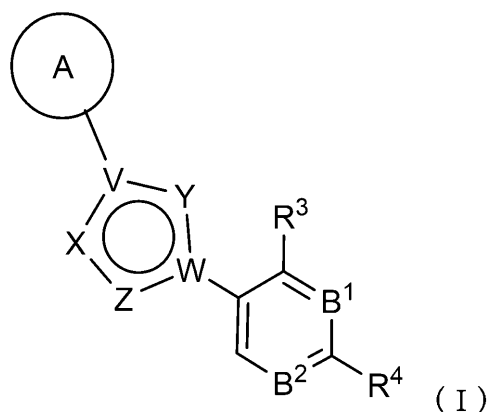
化合物及びその塩（例えば、薬学的に許容される塩）が、概要及び添付の特許請求の範囲を含め、本明細書で詳述される。また、本明細書に記載されている化合物の、幾何異性体（シス／トランス）、E／Z異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーを含む、ありとあらゆる立体異性体、ならびにラセミ混合物、塩、及び溶媒和物を含む、任意の比率におけるそれらの混合物を含む、本明細書に記載されている化合物の全ての使用、ならびに、そのような化合物を作製する方法が提供されている。本明細書に記載されている任意の化合物はまた、薬物と呼ばれてもよい。

【0045】

一態様では、提供されているのは式（I）の化合物：

10

【化7】



20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X及びZは独立してO、N、またはCHであり；

Yは、NH、N、またはCHであり；

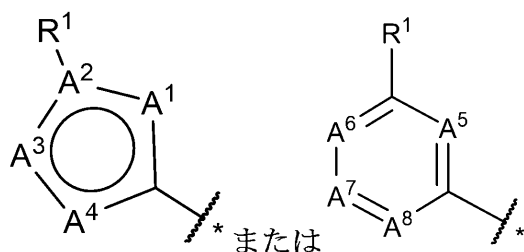
V及びWは、独立してNまたはCであり；

ここで、X及びZのうち少なくとも1つがNであるか、またはYがNHであり；

30

環Aは、

【化8】



40

であり、ここで、

A¹、A³、及びA⁴のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、NR^{A1}、O、またはSであり、存在する場合は、A¹、A³、及びA⁴のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたはCR²であり、ここで、R^{A1}はHまたはC₁~₃アルキルであり；

A²は、NまたはCであり；

A⁵~A⁸は独立してCH、CR²、N、またはNR^{A2}であり、ここで、A⁵、A⁶、A⁷、及びA⁸のうち少なくとも2つがCHまたはCR²であり、存在する場合は、A⁵、A⁶、A⁷、及びA⁸のうち残りの1つまたは2つが、NまたはNR^{A2}であり、ここで

50

は $R^A 2$ が $=O$ であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して N 、 CH 、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または $5 \sim 12$ 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1 つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって $3 \sim 6$ 員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて、架橋ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$

10 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり；

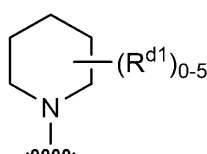
$R^{c1}\sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1}\sim R^{c13}$ の各 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0046】

いくつかの実施形態では、 Y が N である場合、 R^4 は H ではない。いくつかの実施形態では、 X が N であり、 Y が N であり、 Z が O である場合には、 R^4 は H ではない。いくつかの実施形態では、 Y が N である場合、 R^3 は

10

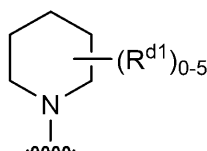
【化9】



20

である。いくつかの実施形態では、 X が N であり、 Y が N であり、 Z が O である場合、 R^3 は

【化10】



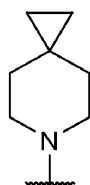
30

である。いくつかの実施形態では、各 R^{d1} は、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態では、2つの R^{d1} が一緒になって $C_3\sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_3\sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^{d1} が一緒になって $C_1\sim 2$ アルキレンを形成し、ここで $C_1\sim 2$ アルキレンは、架橋ピペリジニル環系を形成する。いくつかの実施形態では、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、または $C_1\sim 2$ アルキレンとピペリジニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、または架橋二環式環系は、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 Y が N である場合、 R^3 は

40

50

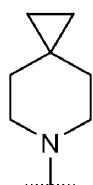
【化 1 1】



である。いくつかの実施形態では、XがNであり、YがNであり、ZがOである場合、R³は

10

【化 1 2】



である。

【0047】

20

いくつかの実施形態では、化合物は3-(5-メチルフラン-2-イル)-5-(2-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾールではない。いくつかの実施形態では、化合物は、3-(3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾールではない。いくつかの実施形態では、化合物は、3-(5-メチルフラン-2-イル)-5-(2-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾールまたは3-(3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾールではない。

【0048】

30

いくつかの実施形態では、化合物は、3-(5-メチルフラン-2-イル)-5-(2-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾールの塩ではない。いくつかの実施形態では、化合物は、3-(3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾールの塩ではない。いくつかの実施形態では、化合物は、3-(5-メチルフラン-2-イル)-5-(2-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾールまたは3-(3-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-4-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾールの塩ではない。

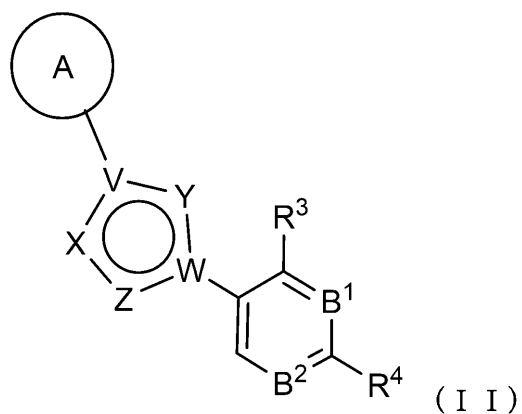
【0049】

40

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(II)の化合物：

50

【化 1 3】



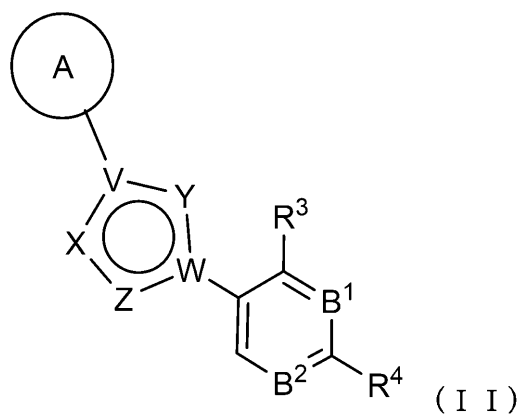
またはその薬学的に許容される塩である。

【0 0 5 0】

一態様では、提供されるのは、式 (I I) の化合物：

【化 1 4】

20



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X 及び Z は独立して O、N、または CH であり；

Y は NH または CH であり；

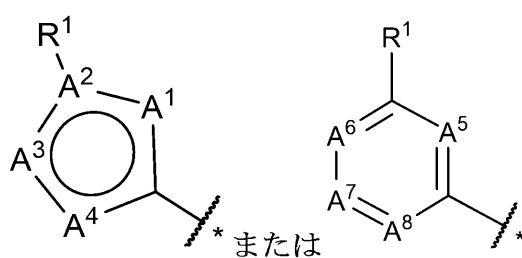
V 及び W は、独立して N または C であり；

ここで、X 及び Z のうち少なくとも 1 つが N であるか、または Y が NH であり；

環 A は、

【化 1 5】

40



であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つまたは2つが独立してN、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり；

A^2 は、NまたはCであり；

$A^5 \sim A^8$ は、独立してCH、 CR^2 、またはNであり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つがNであり；

ここで「*」はVへの結合点を示し；

B^1 及び B^2 がそれぞれ独立してNまたはCHであり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_0 \sim 1C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の3～10員のヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲンで任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒に、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒に、3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、H、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$

10

20

30

40

50

10 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0051】

いくつかの実施形態では、 X 及び Z は独立して O 、 N 、または CH であり、 Y は NH 、 N 、または CH であり、ここで、 X 及び Z のうち少なくとも1つが N であるか、または Y が NH である。

10

【0052】

いくつかの実施形態では、 X は、 O 、 N 、または CH である。いくつかの実施形態では、 X は、 O または N である。その他の実施形態では、 X は、 O または CH である。更にその他の実施形態では、 X は N または CH である。いくつかの実施形態では、 X は N である。その他の実施形態では、 X は、 O である。更にその他の実施形態では、 X は CH である。

【0053】

いくつかの実施形態では、 Z は、 O 、 N 、または CH である。いくつかの実施形態では、 Z は、 O または N である。その他の実施形態では、 Z は、 O または CH である。更にその他の実施形態では、 Z は N または CH である。いくつかの実施形態では、 Z は N である。その他の実施形態では、 Z は、 O である。更にその他の実施形態では、 Z は CH である。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、 Y は NH または CH である。いくつかの実施形態では、 Y は NH である。その他の実施形態では、 Y は CH である。

【0055】

いくつかの実施形態では、 V は、 N または C である。いくつかの実施形態では、 V は N である。その他の実施形態では、 V は C である。

【0056】

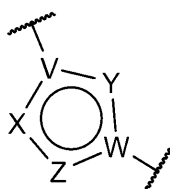
いくつかの実施形態では、 W は、 N または C である。いくつかの実施形態では、 W は N である。その他の実施形態では、 W は C である。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、環

【化16】

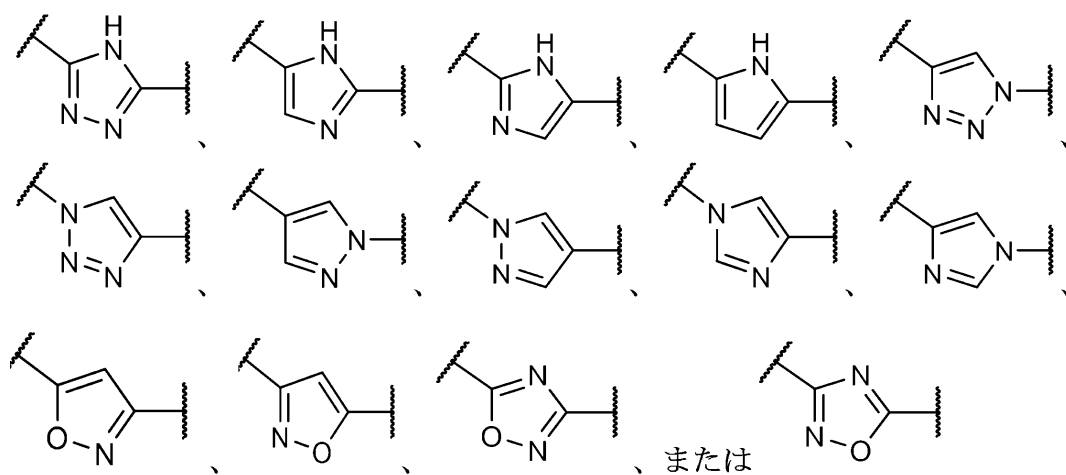


40

は、

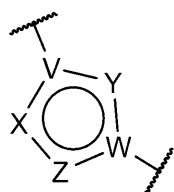
50

【化 1 7】



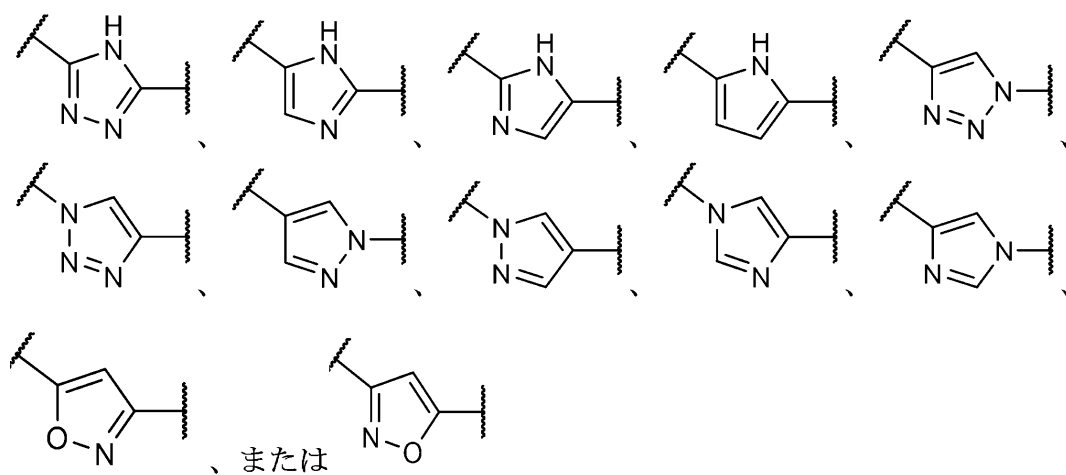
である。いくつかの実施形態では、環

【化 1 8】



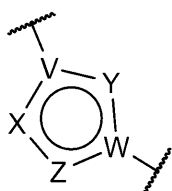
は、

【化 1 9】



である。特定の実施形態では、環

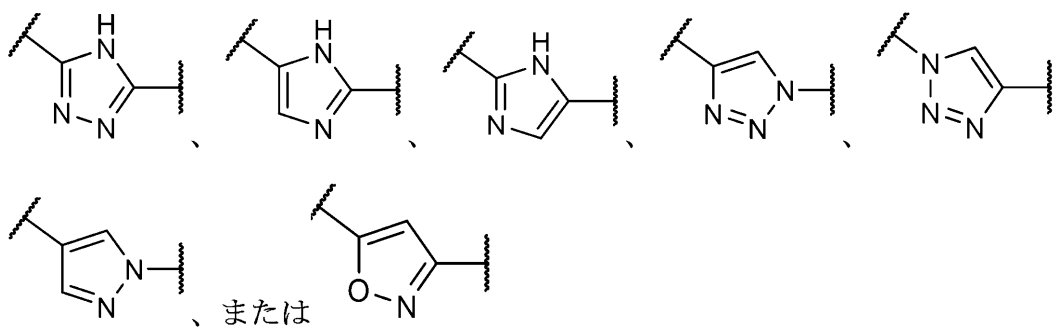
【化 2 0】



は、

10

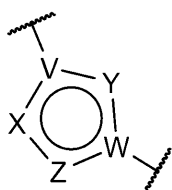
【化 2 1】



20

である。いくつかの実施形態では、環

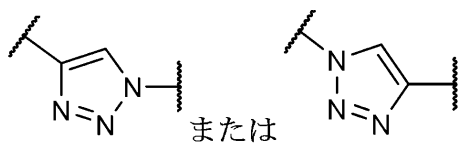
【化 2 2】



30

は、

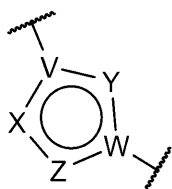
【化 2 3】



40

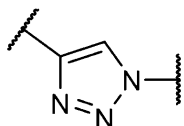
である。特定の実施形態では、環

【化 2 4】



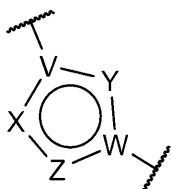
50

は、
【化 2 5】



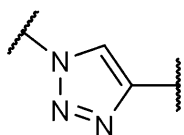
である。特定の実施形態では、環
【化 2 6】

10



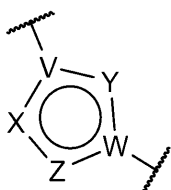
は、
【化 2 7】

20



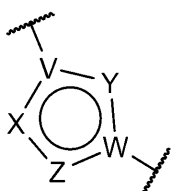
である。Y が NH であるいずれの実施形態でも、環
【化 2 8】

30



は、例えば Y が N であり、X または Z が NH であるものなどの、その有効な互変異性体の
いずれかを包含することができることを認識すべきである。例えば、いくつかの実施形態
では、環
【化 2 9】

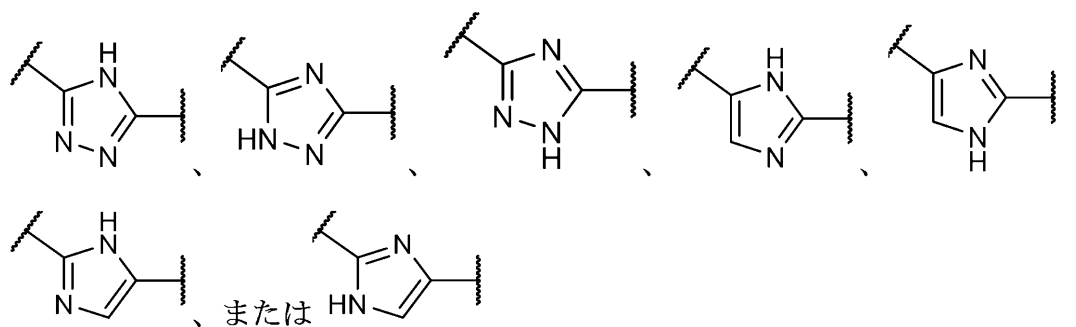
40



は、

50

【化 3 0】



10

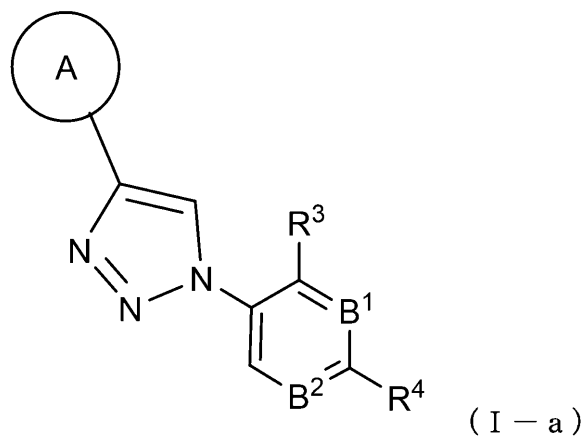
である。

【0 0 5 8】

上記のうちいずれかのいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (I-a) の化合物：

【化 3 1】

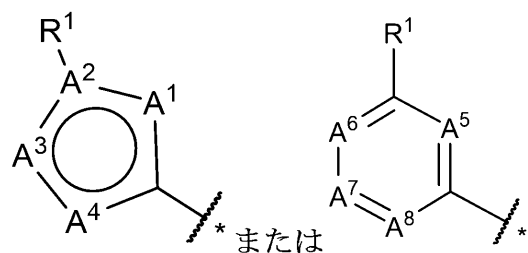
20



30

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
環 A は、

【化 3 2】



40

であり、ここで、

A¹、A³、及び A⁴ のうち 1 つ、2 つ、または 3 つが独立して N、N R^{A 1}、O、または S であり、存在する場合は、A¹、A³、及び A⁴ のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または C R² であり、ここで、R^{A 1} は H または C₁~₃ アルキルであり；
A² は、N または C であり；

50

$A^5 \sim A^8$ は独立して CH 、 CR^2 、 N 、または NR^{A^2} であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも 2 つが CH または CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの 1 つまたは 2 つが、 N または NR^{A^2} であり、ここでは R^{A^2} が O であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して N 、 CH 、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または $5 \sim 12$ 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒に、1 つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒に、3 ～ 6 員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて、架橋ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独

10

20

30

40

50

立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、H、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、

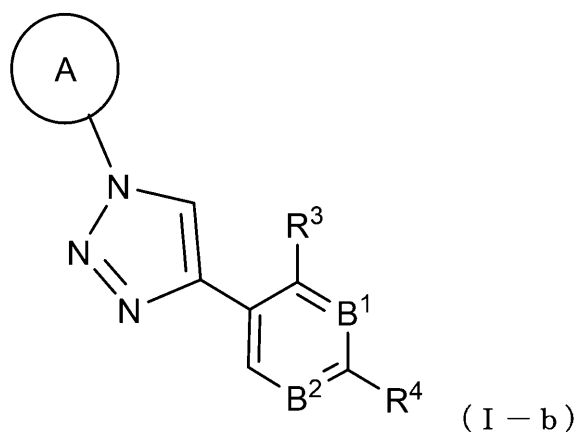
$R^{c1}\sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1}\sim R^{c13}$ の各 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

10

【0059】

上記のうちいずれかのいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-b)の化合物：

【化33】

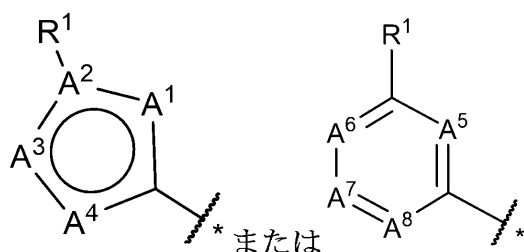


20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Aは、

30

【化34】



40

であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、 NR^{A1} 、O、またはSであり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、ここで、 R^{A1} はHまたは $C_1\sim 3$ アルキルであり；

A^2 は、NまたはCであり；

$A^5\sim A^8$ は独立してCH、 CR^2 、N、または NR^{A2} であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つが、Nまたは NR^{A2} であり、ここで

50

は $R^A 2$ が $=O$ であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して N 、 CH 、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または $5 \sim 12$ 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1 つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって $3 \sim 6$ 員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて、架橋ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$

10 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、

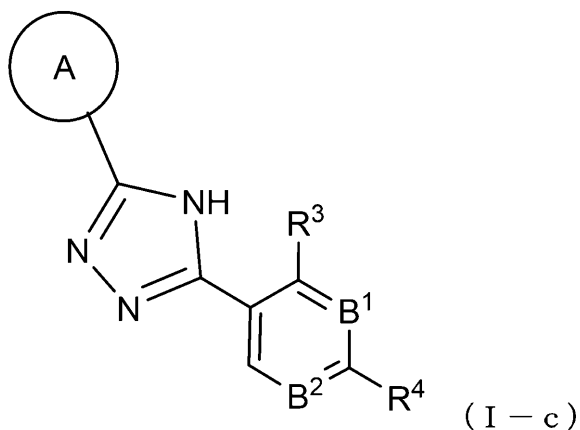
$R^{c1}\sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1}\sim R^{c13}$ の各 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0060】

上記のうちいずれかのいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-c)の化合物：

10

【化35】

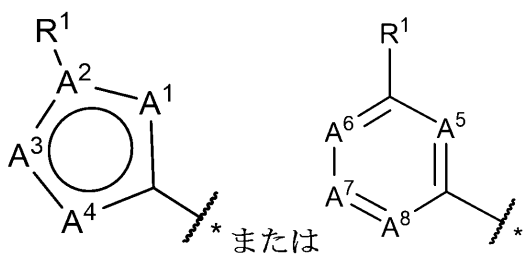


20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環Aは、

【化36】

30



であり、ここで、

40

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、 NR^{A1} 、O、またはSであり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、ここで、 R^{A1} はHまたは $C_1\sim 3$ アルキルであり；

A^2 は、NまたはCであり；

$A^5\sim A^8$ は独立してCH、 CR^2 、N、または NR^{A2} であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つが、Nまたは NR^{A2} であり、ここでは R^{A2} がOであり；

ここで「*」はVへの結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立してN、CH、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲン

50

であり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_0 \sim 1C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または $5 \sim 12$ 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒に、1つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒に、3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて、架橋ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

10

20

30

40

50

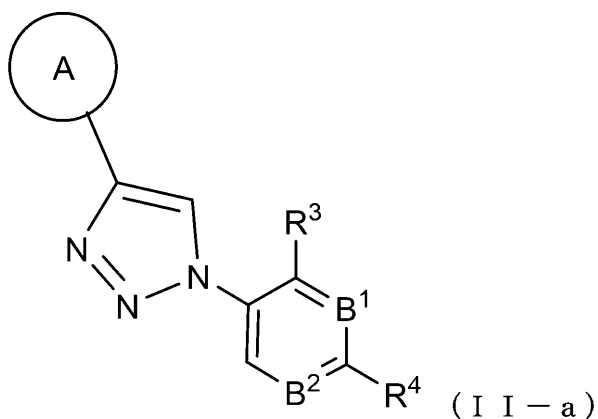
$R^{C1} \sim R^{C13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{C1} \sim R^{C13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン- OH からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0061】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、式 (II-a) の化合物：

【化37】

10

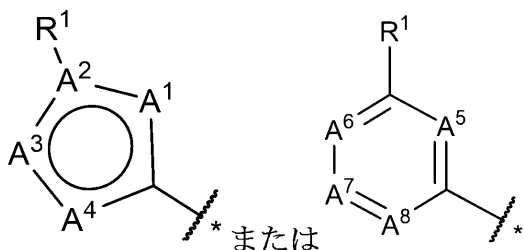


20

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、環 A は、

【化38】

30



であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つまたは2つが独立して N、O、または S であり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立して CH または CR^2 であり； A^2 は、N または C であり； $A^5 \sim A^8$ は、独立して CH、 CR^2 、または N であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つが CH または CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つが N であり；ここで「*」は V への結合点を示し； B^1 及び B^2 がそれぞれ独立して N または CH であり； R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_0 \sim 1C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンか

40

50

らなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の3～10員のヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲンで任意に置換され； $R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し； R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され； R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C^1 \sim C^6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0062】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-b)の化合物：

10

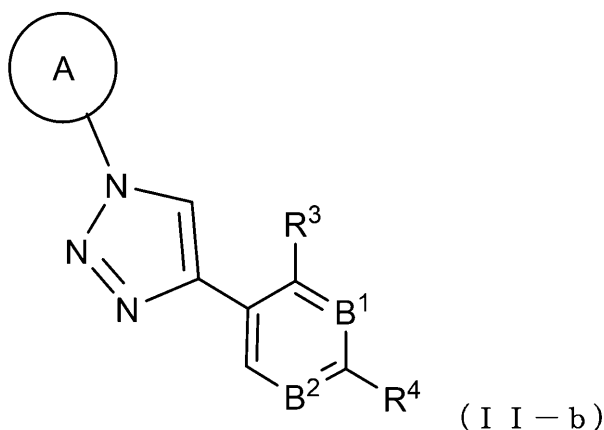
20

30

40

50

【化 3 9】

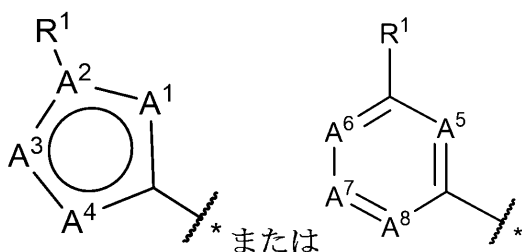


10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
環 A は、

【化 4 0】

20



であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち 1 つまたは 2 つが独立して N、O、または S であり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または CR^2 であり；

30

A^2 は、N または C であり；

$A^5 \sim A^8$ は、独立して CH、 CR^2 、または N であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも 2 つが CH または CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの 1 つまたは 2 つが N であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B^1 及び B^2 がそれぞれ独立して N または CH であり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_0 \sim 1C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

40

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアル

50

キル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは
 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0063】

いくつかの実施形態では、式(II)の化合物は、式(II-c)の化合物：

10

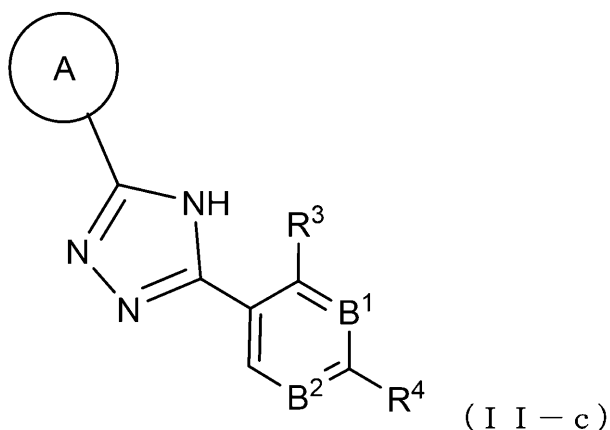
20

30

40

50

【化 4 1】

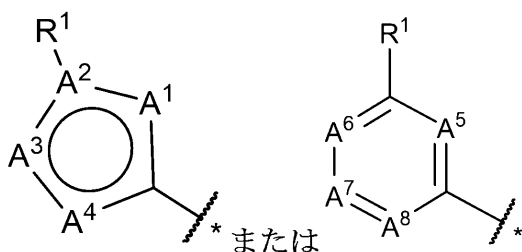


10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
環 A は、

【化 4 2】

20



であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち 1 つまたは 2 つが独立して N、O、または S であり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または CR^2 であり；

30

A^2 は、N または C であり；

$A^5 \sim A^8$ は、独立して CH、 CR^2 、または N であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも 2 つが CH または CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの 1 つまたは 2 つが N であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B^1 及び B^2 がそれぞれ独立して N または CH であり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

40

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、1 つ以上のハロゲンで任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアル

50

キル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは
 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

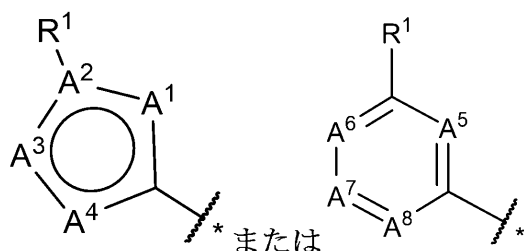
R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0064】

いくつかの実施形態では、環Aは、

【化43】



であり、ここで、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つ、2つ、または3つが独立して N 、 NR^{a1} 、 O 、または S であり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つ

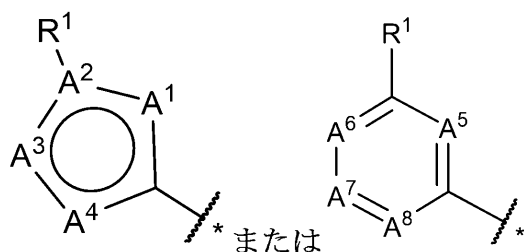
または2つが独立してCHまたは CR^2 であり、ここで、 R^{A1} はHまたは $C_{1\sim3}$ アルキルであり； A^2 はNまたはCであり； $A^5\sim A^8$ は、独立してCH、 CR^2 、N、または NR^{A2} であり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つが、Nまたは NR^{A2} であり、ここでは R^{A2} が=Oであり；ここで「*」はVへの結合点を示す。

【0065】

いくつかの実施形態では、環Aは

【化44】

10



であり、ここで、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つまたは2つが独立してN、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、 A^2 はNまたはCであり； $A^5\sim A^8$ は、独立してCH、 CR^2 、またはNであり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つがNであり；ここで「*」はVへの結合点を示す。

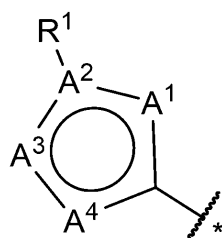
20

【0066】

いくつかの実施形態では、環Aは

【化45】

30

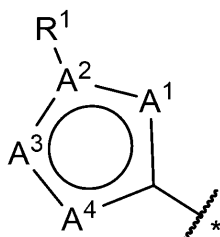


であり、ここで、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、 NR^{A1} 、O、またはSであり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、ここで、 R^{A1} はHまたは $C_{1\sim3}$ アルキルであり； A^2 はNまたはCである。特定の実施形態では、環Aは

40

50

【化 4 6】



10

であり、ここで、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つまたは2つが独立してN、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、 A^2 はNまたはCである。いくつかの実施形態では、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つが独立してN、 NR^{A^1} 、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの2つが独立してCHまたは CR^2 である。特定の実施形態では、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つが独立してN、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの2つが独立してCHまたは CR^2 である。その他の実施形態では、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち2つが独立してN、 NR^{A^1} 、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つが独立してCHまたは CR^2 である。特定の実施形態では、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち2つが独立してN、O、またはSであり、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つが独立してCHまたは CR^2 である。更に他の実施形態では、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち3つが独立してN、 NR^{A^1} 、O、またはSである。いくつかの実施形態では、存在する場合、 R^{A^1} はHまたは $C_{1\sim3}$ アルキルである。特定の実施形態では、 R^{A^1} は、Hまたは $-CH_3$ である。

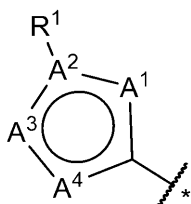
20

【0067】

いくつかの実施形態では、環Aは、

【化 4 7】

30

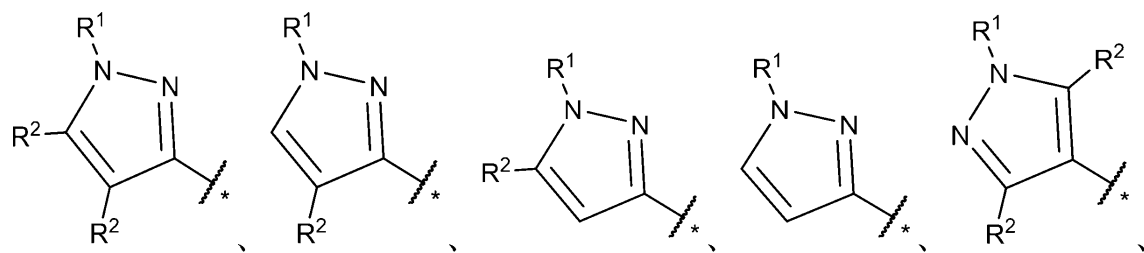


である。いくつかの実施形態では、環Aは、

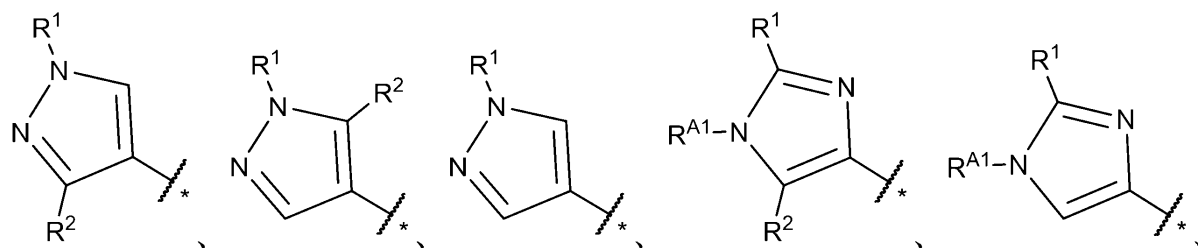
40

50

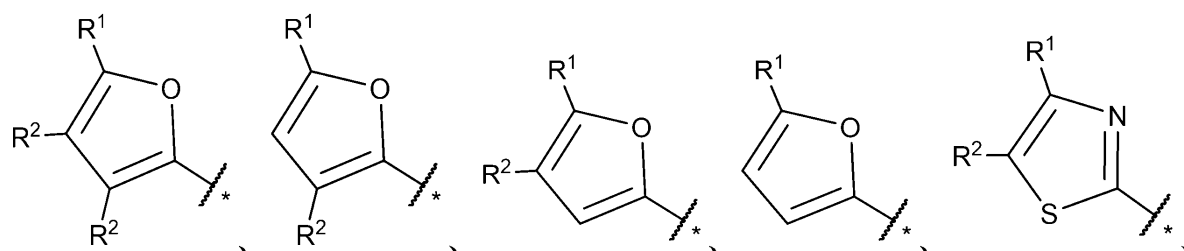
【化 4 8 - 1】



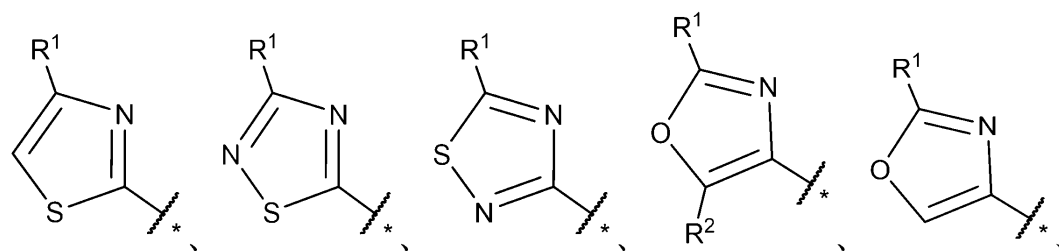
10



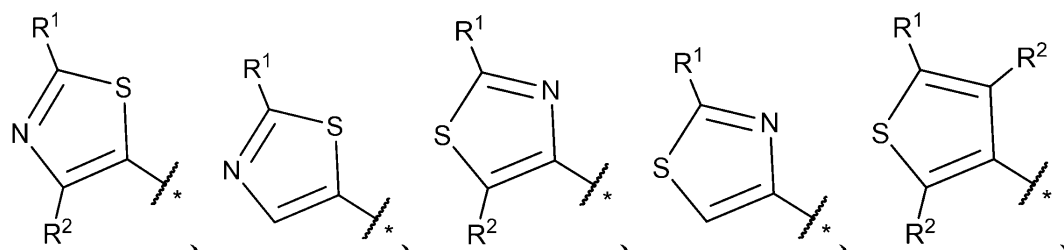
20



30

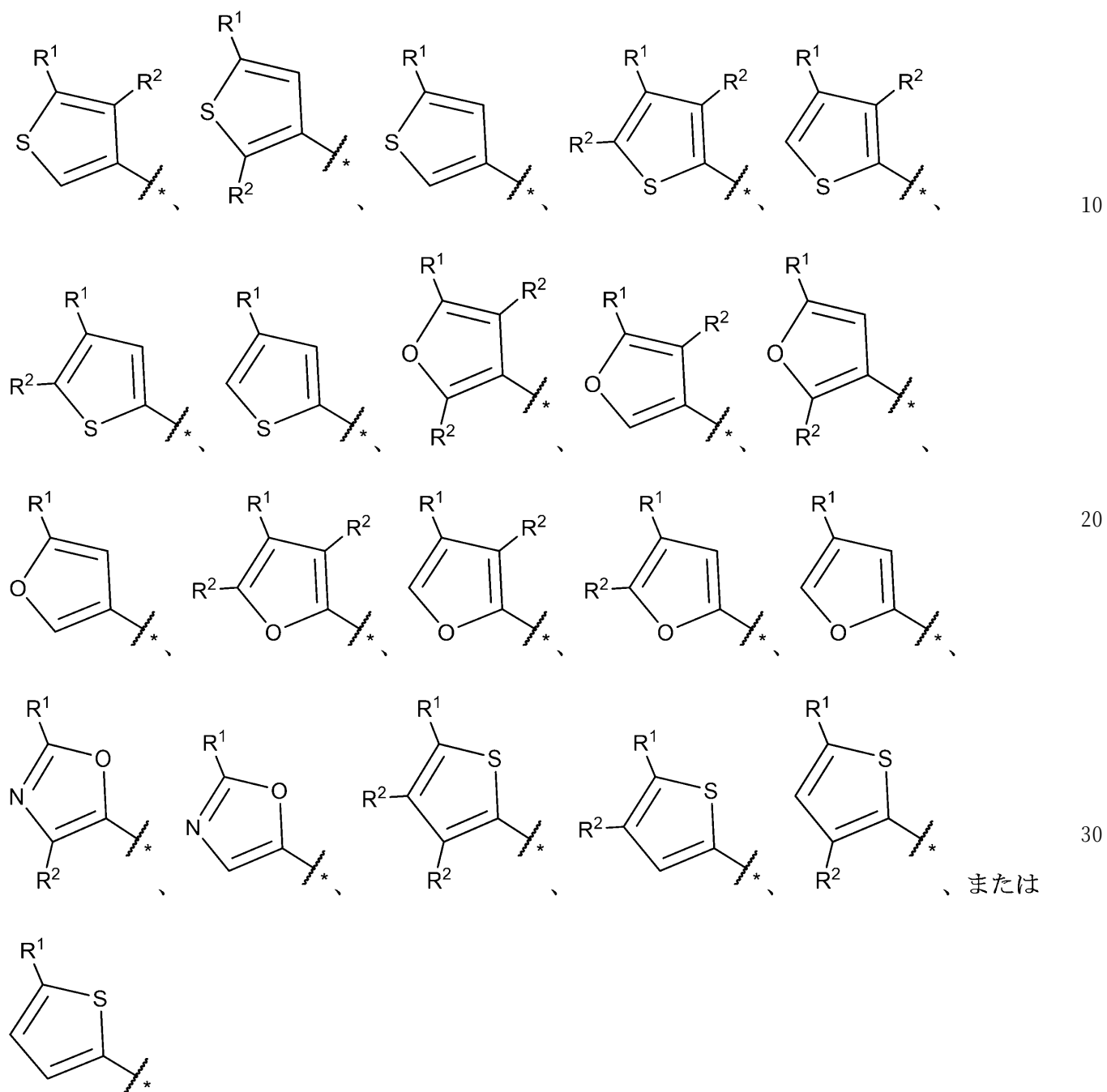


40

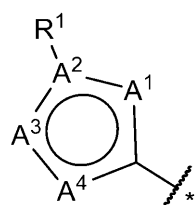


50

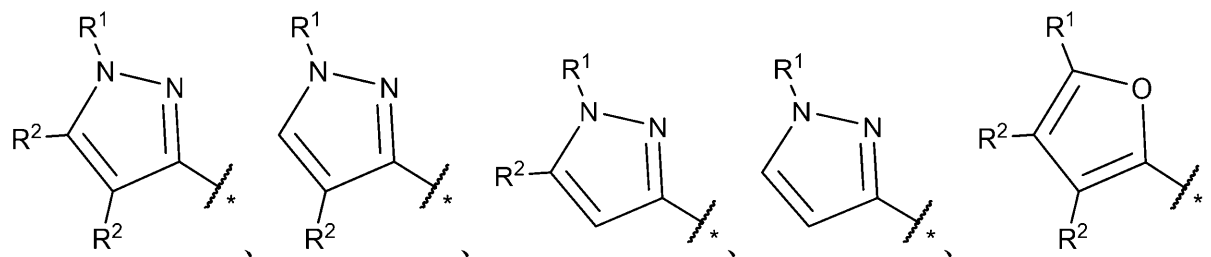
【化 4 8 - 2】



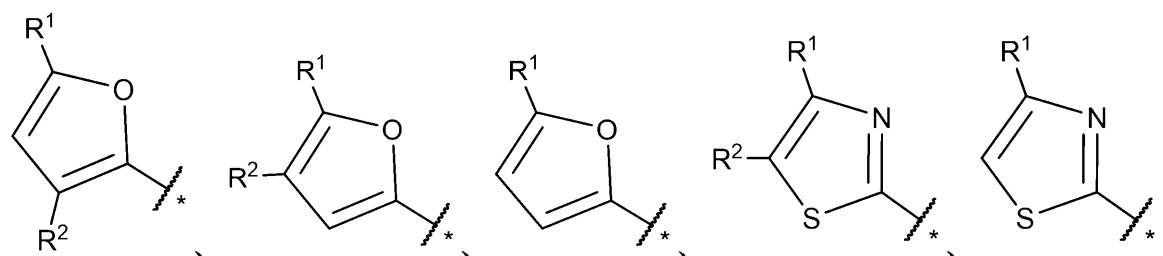
である。いくつかの実施形態では、環 A は、
【化 4 9】



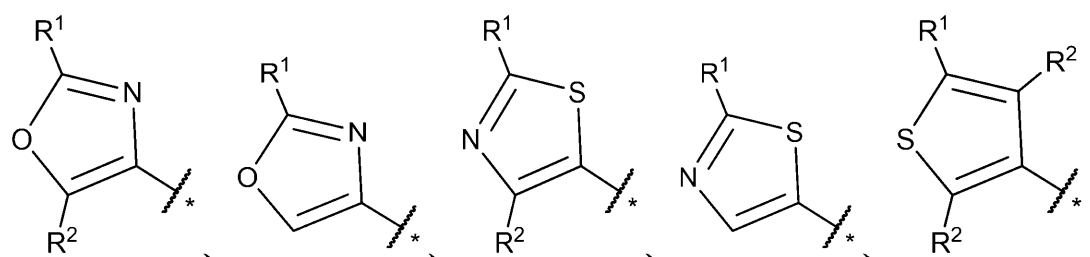
である。いくつかの実施形態では、環 A は、
【化 50-1】



10



20

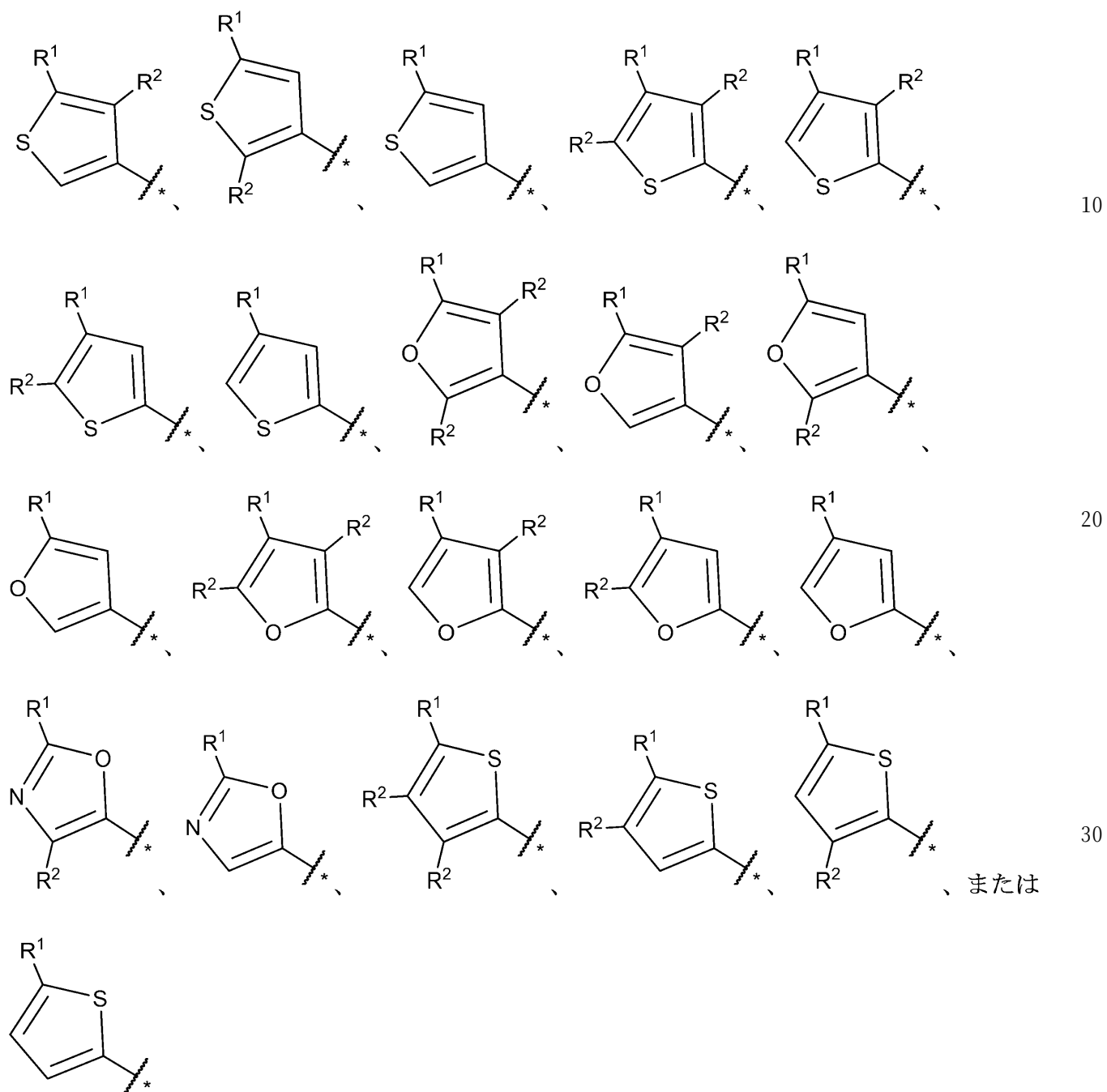


30

40

50

【化 5 0 - 2】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

10

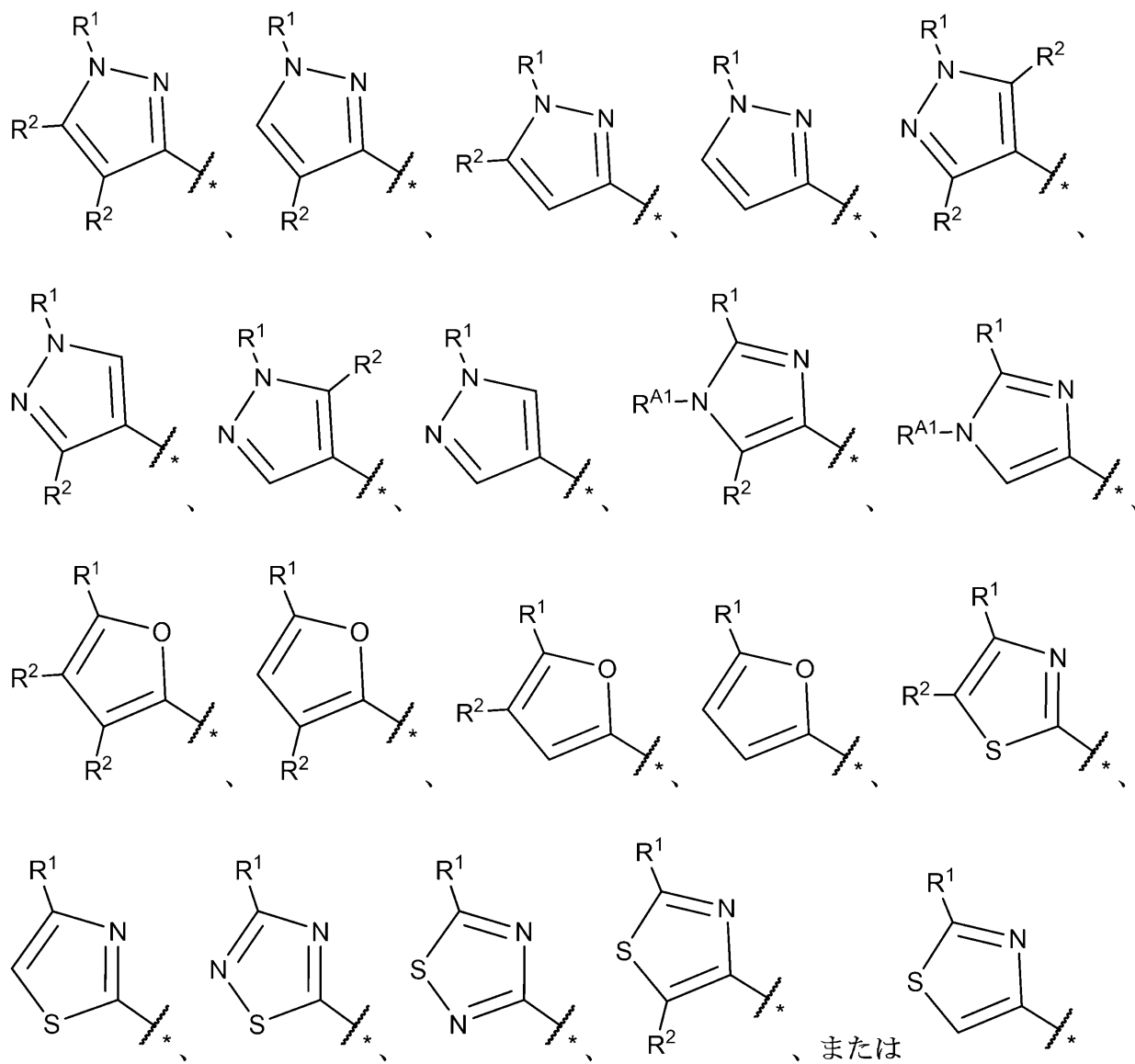
20

30

40

50

【化 5 1】



である。いくつかの実施形態では、環 A は、

10

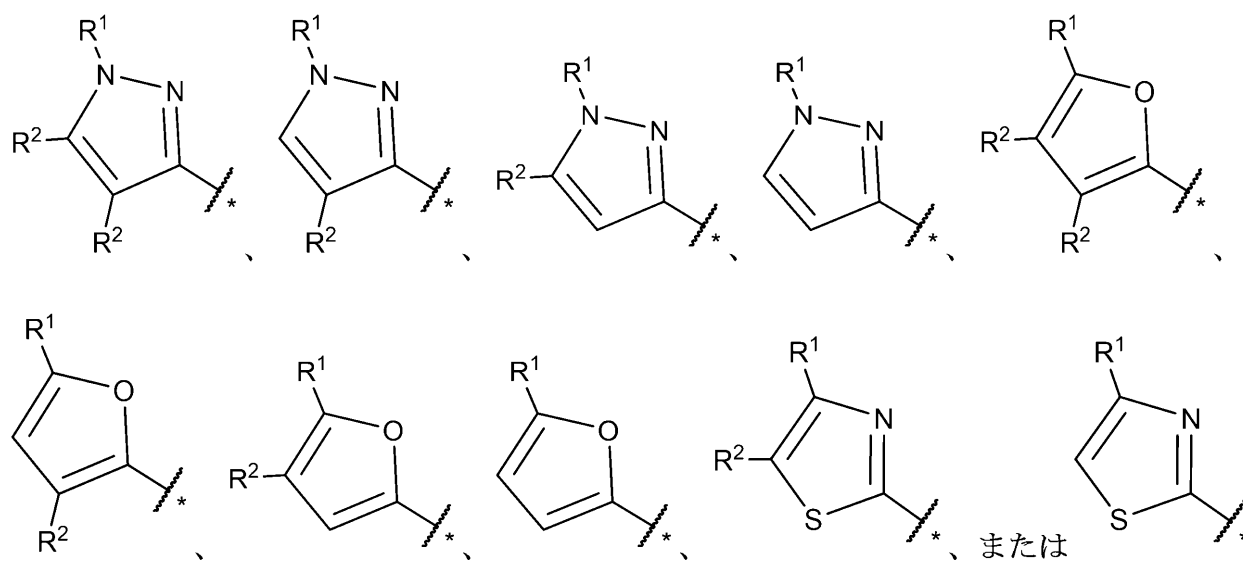
20

30

40

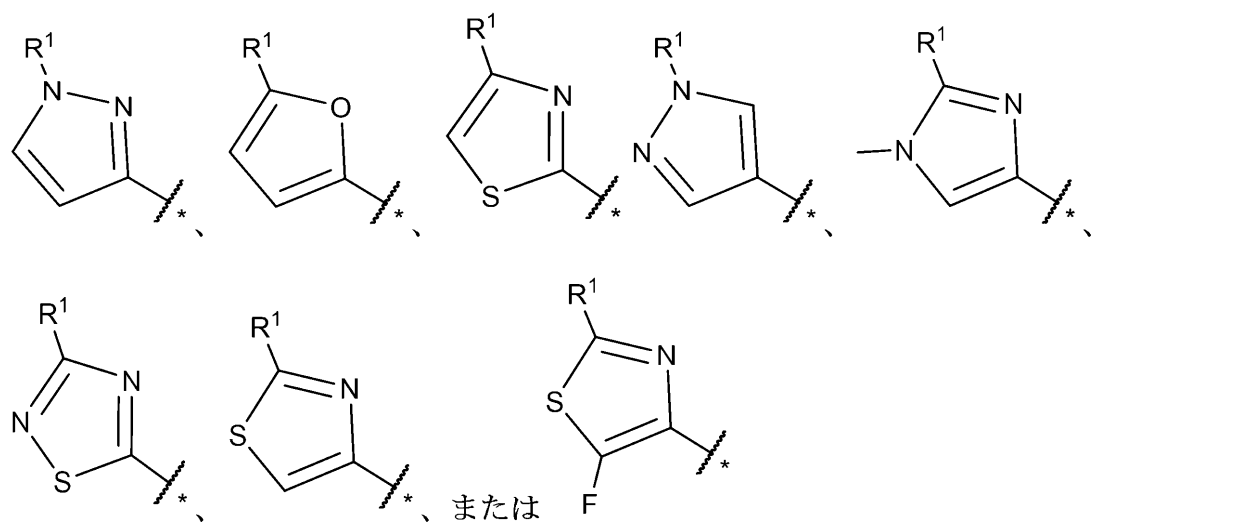
50

【化 5 2】



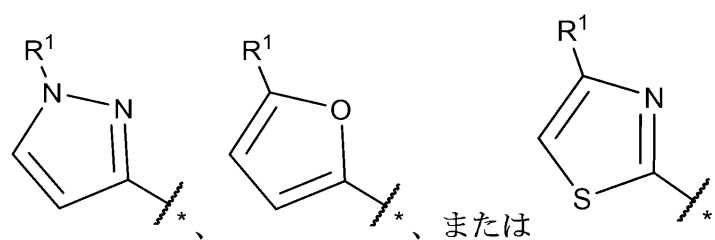
である。特定の実施形態では、環 A は、

【化 5 3】



である。特定の実施形態では、環 A は、

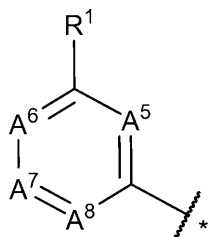
【化 5 4】



である。

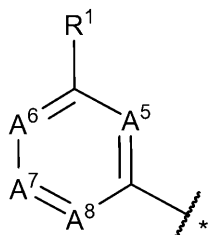
【0068】

いくつかの実施形態では、環Aは、
【化55】



10

であり、式中、 $A^5 \sim A^8$ は、独立してCH、 CR^2 、N、または NR^{A2} であり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つが、Nまたは NR^{A2} であり、ここでは R^{A2} が=Oである。いくつかの実施形態では、環Aは、
【化56】



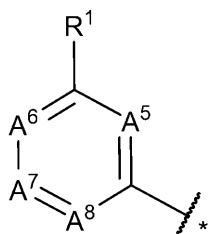
20

であり、式中、 $A^5 \sim A^8$ は、独立してCH、 CR^2 、またはNであり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも2つがCHまたは CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの1つまたは2つがNである。いくつかの実施形態では、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち2つがCHまたは CR^2 であり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの2つが、Nまたは NR^{A2} であり、ここでは R^{A2} が=Oである。特定の实施形態では、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち2つはCHまたは CR^2 であり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうちの残りの2つはNである。その他の实施形態では、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち3つはCHまたは CR^2 であり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうちの残りの1つはNまたは NR^{A2} であり、ここで R^{A2} は=Oである。特定の实施形態では、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち3つはCHまたは CR^2 であり、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうちの残りの1つはNである。更に他の实施形態では、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 はCHまたは CR^2 である。

30

【0069】

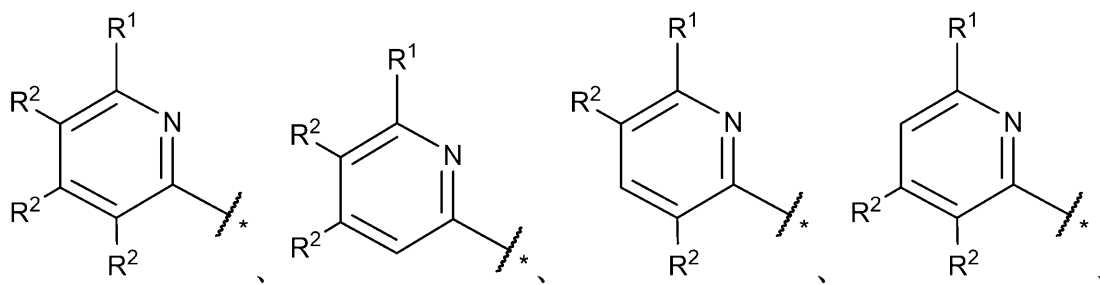
その他の实施形態では、環Aは、
【化57】



40

50

である。いくつかの実施形態では、環 A は、
【化 58-1】



10

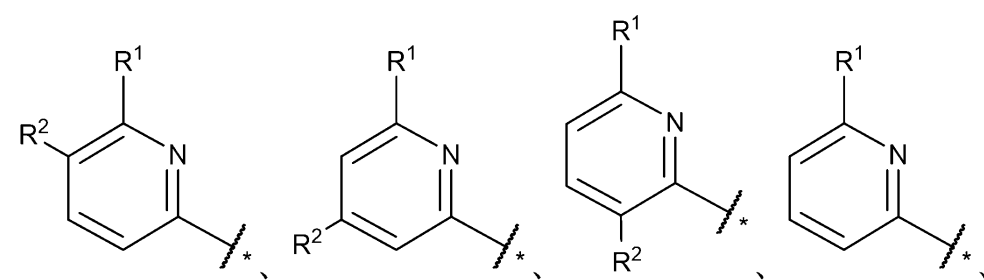
20

30

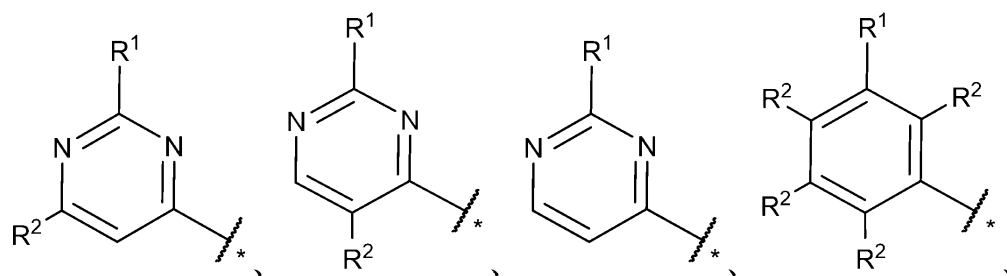
40

50

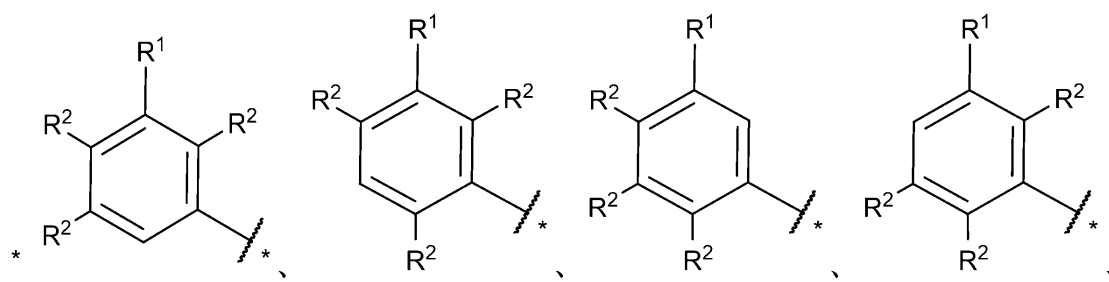
【化 5 8 - 2】



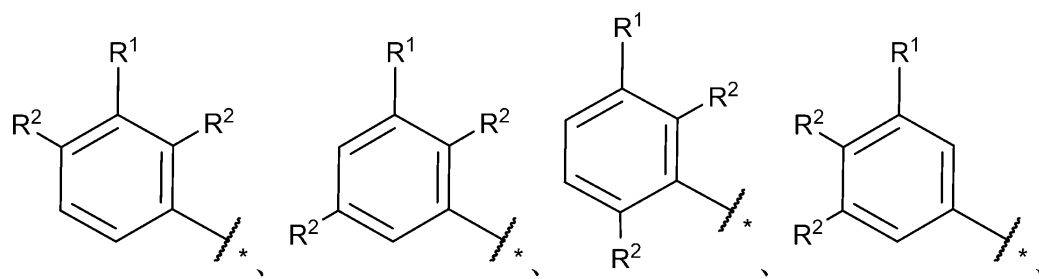
10



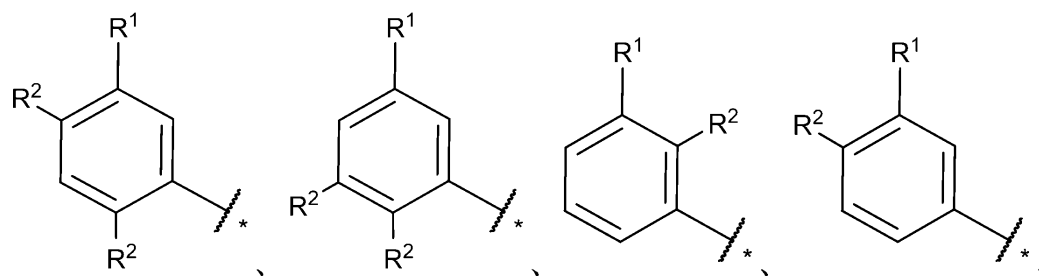
20



30

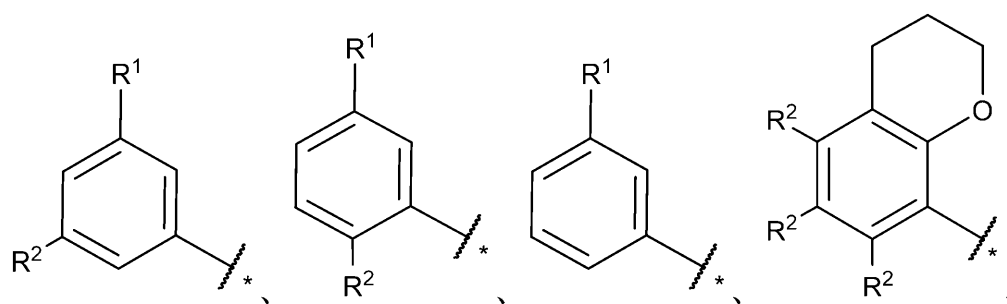


40

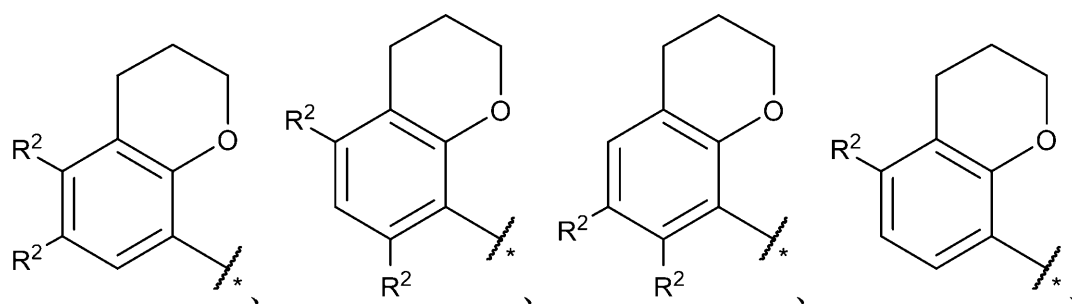


50

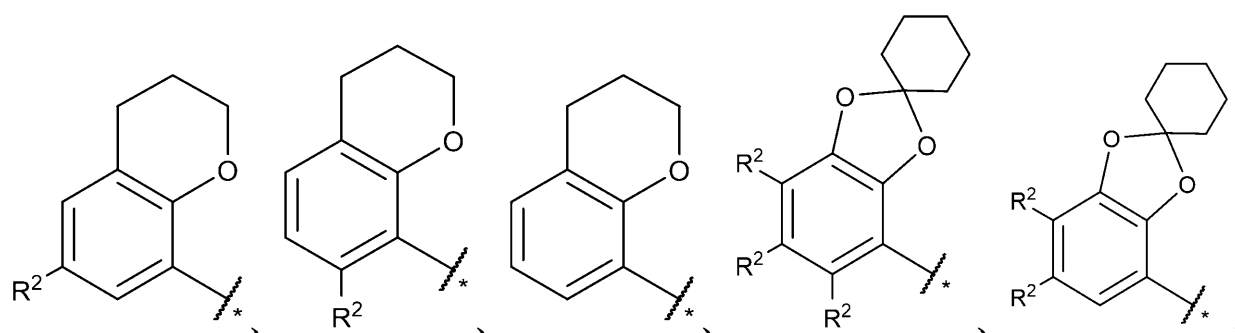
【化 5 8 - 3】



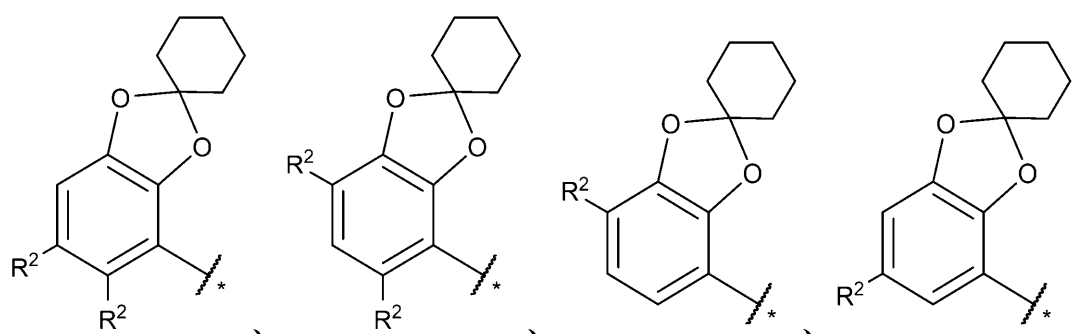
10



20



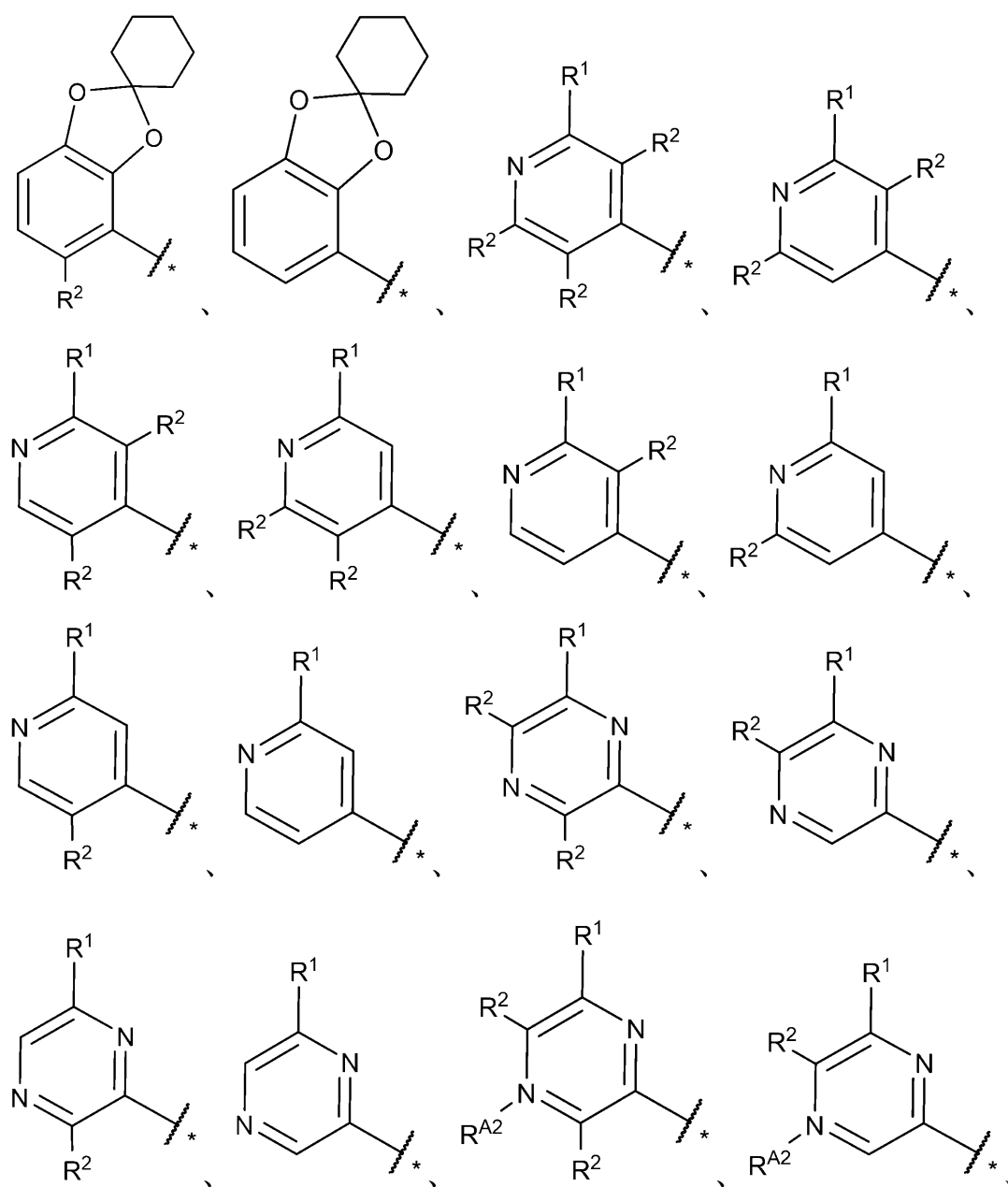
30



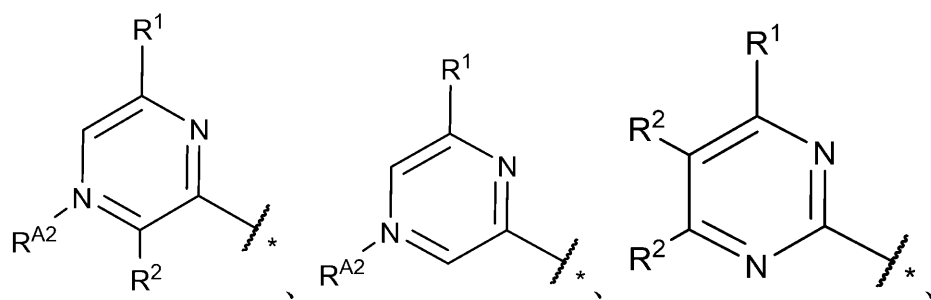
40

50

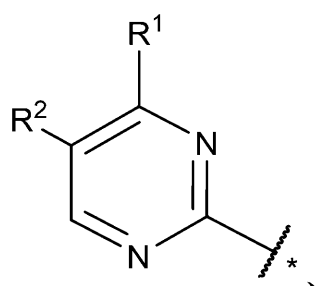
【化 5 8 - 4】



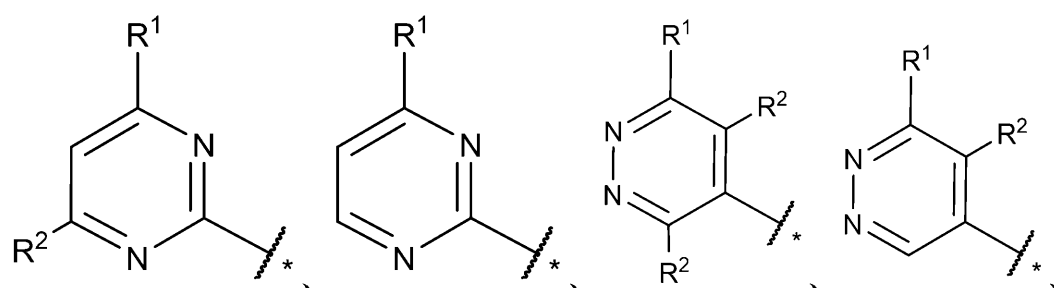
【化 5 8 - 5】



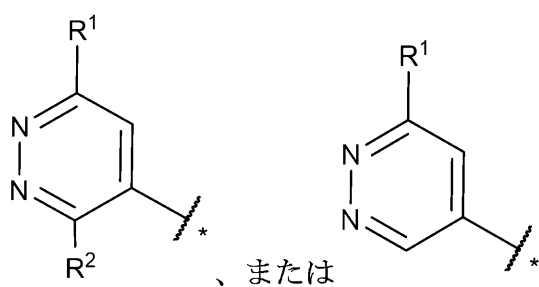
10



20

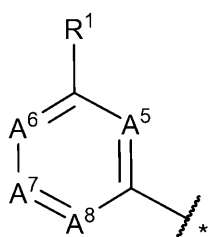


30



である。その他の実施形態では、環 A は、
【化 5 9】

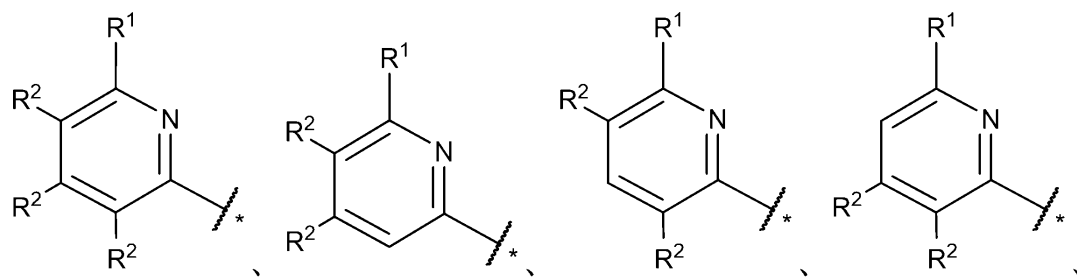
40



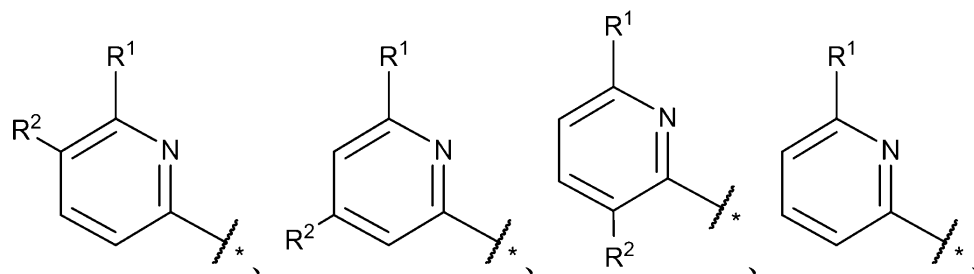
である。いくつかの実施形態では、環 A は、

50

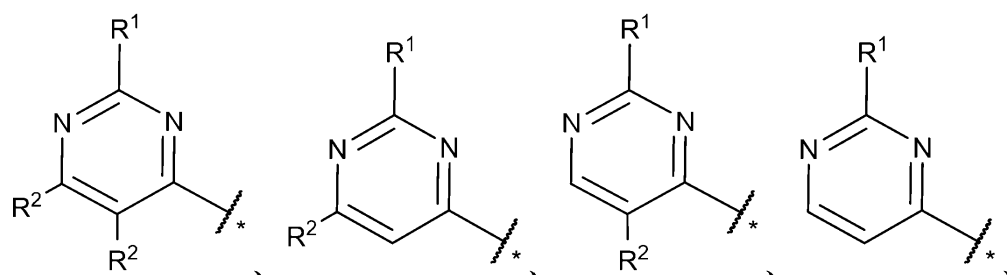
【化 6 0 - 1】



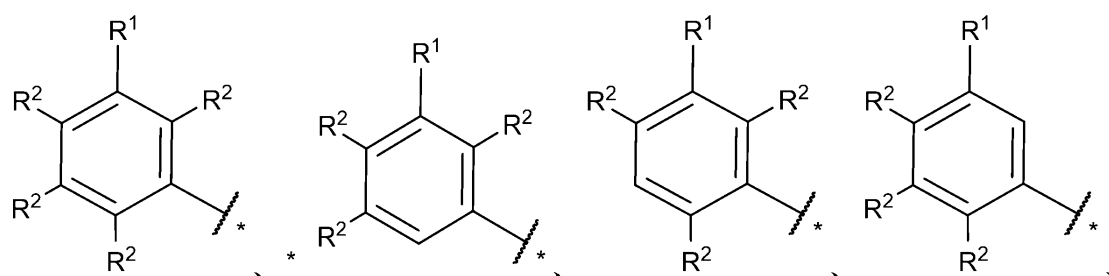
10



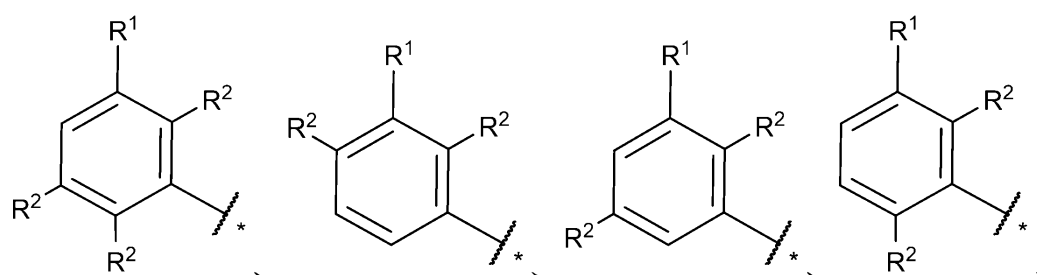
20



30

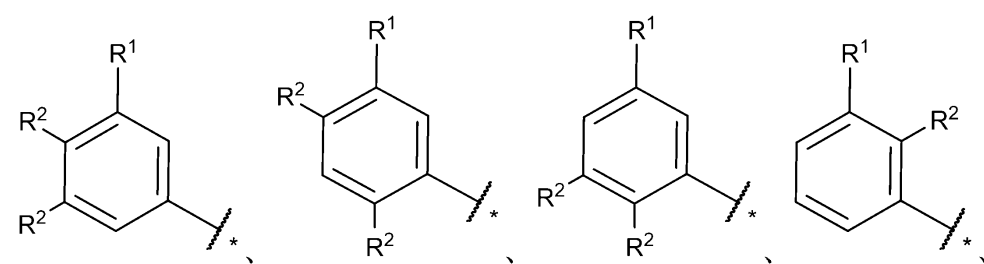


40

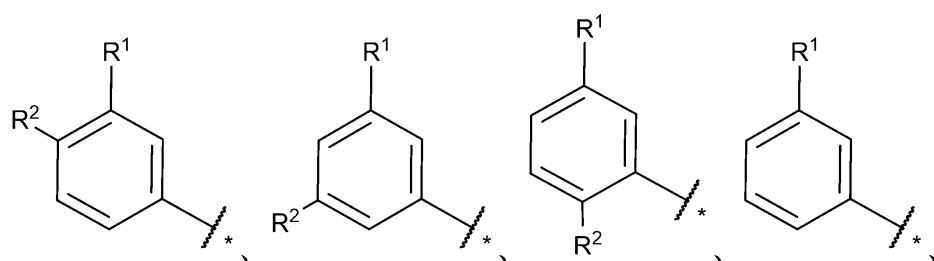


50

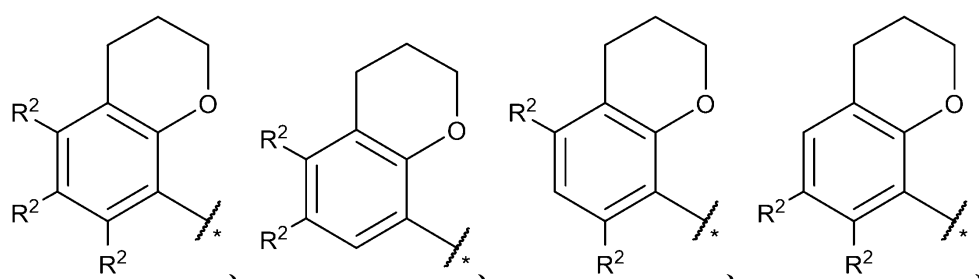
【化 6 0 - 2】



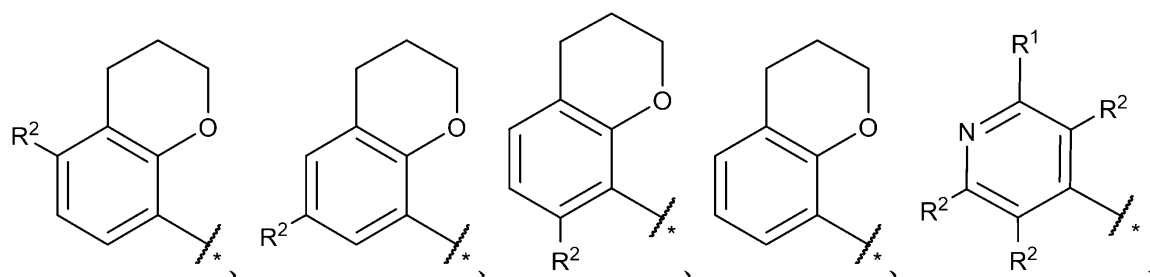
10



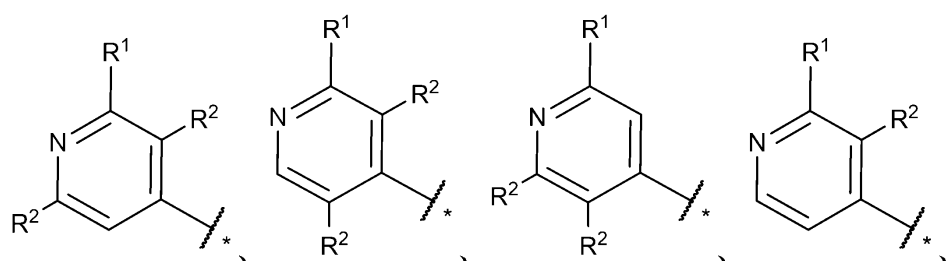
20



30

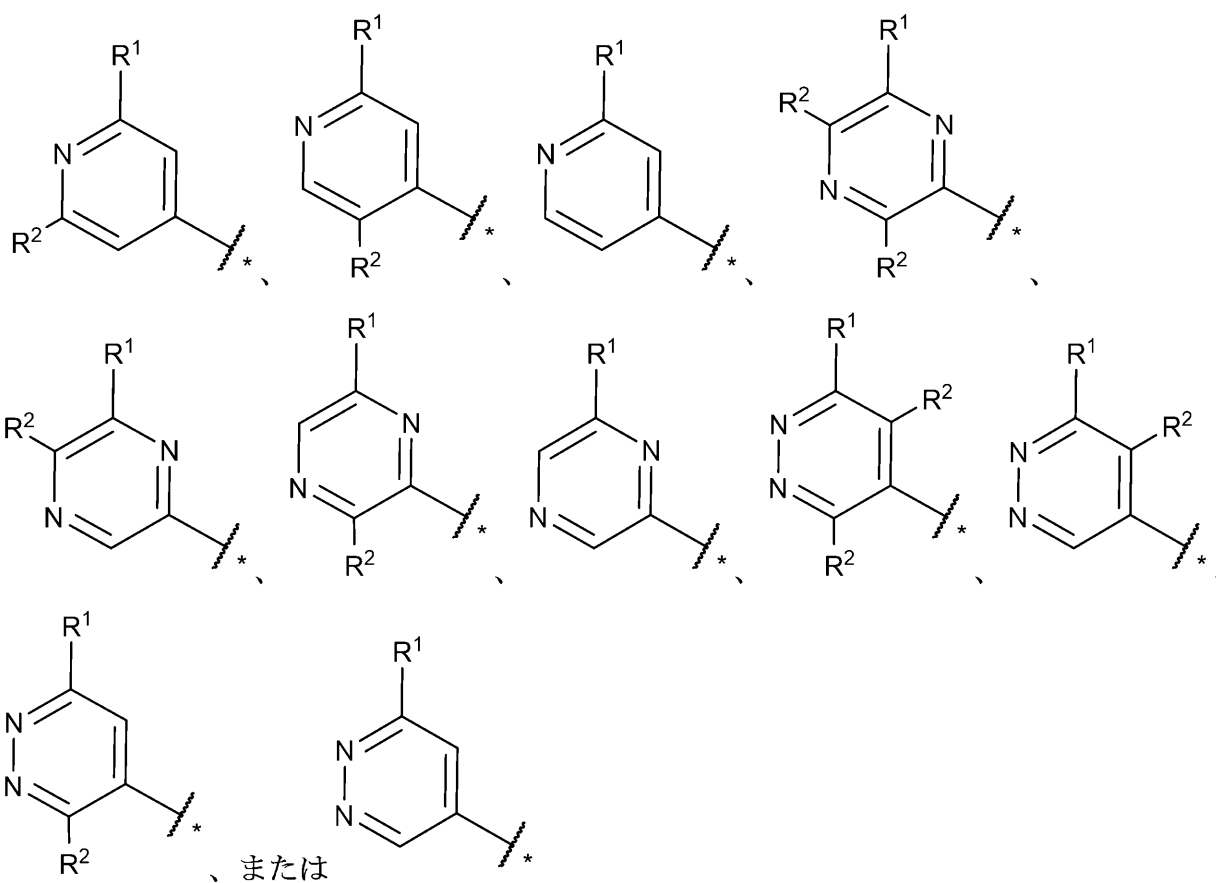


40



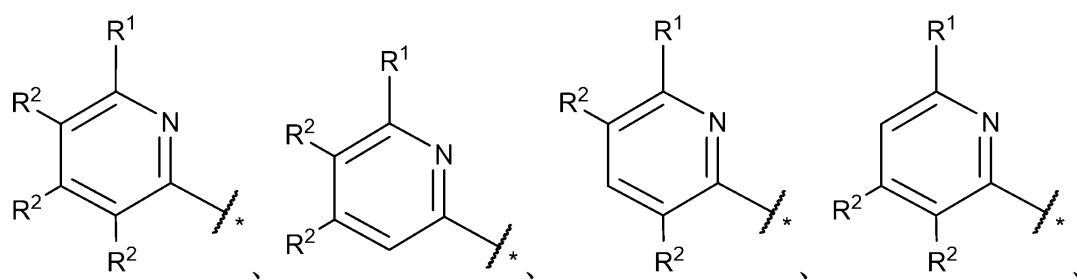
50

【化 6 0 - 3】

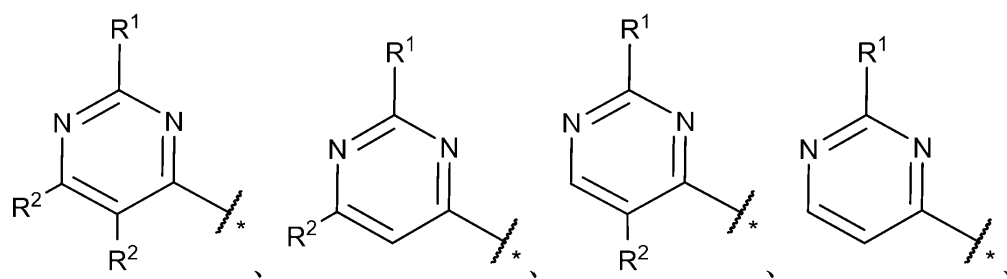
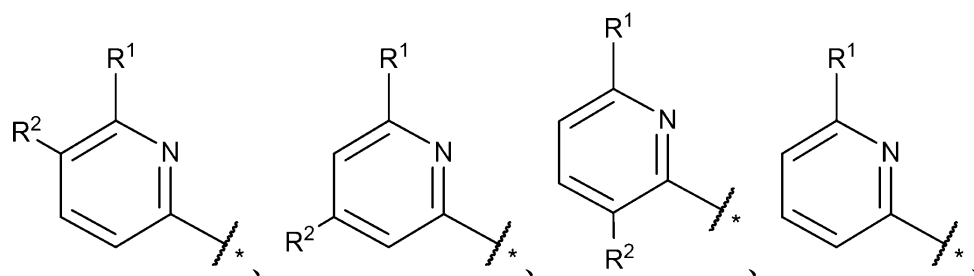


である。いくつかの実施形態では、環 A は、

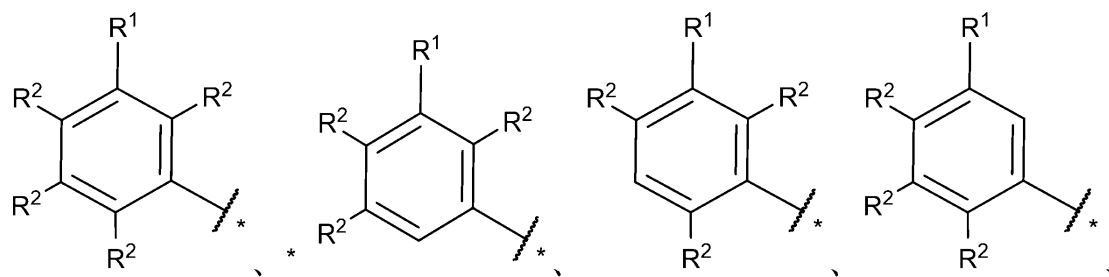
【化 6 1 - 1】



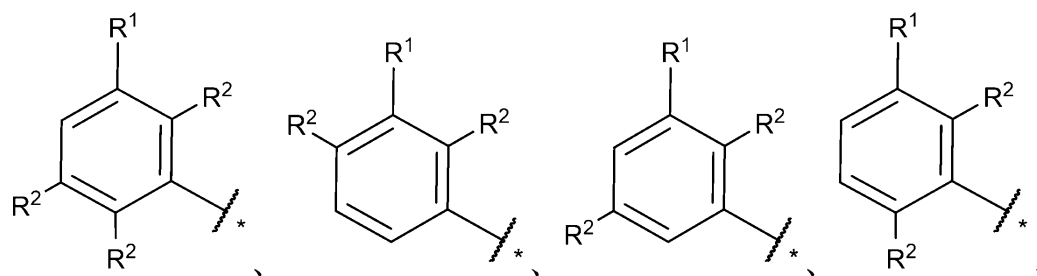
10



20



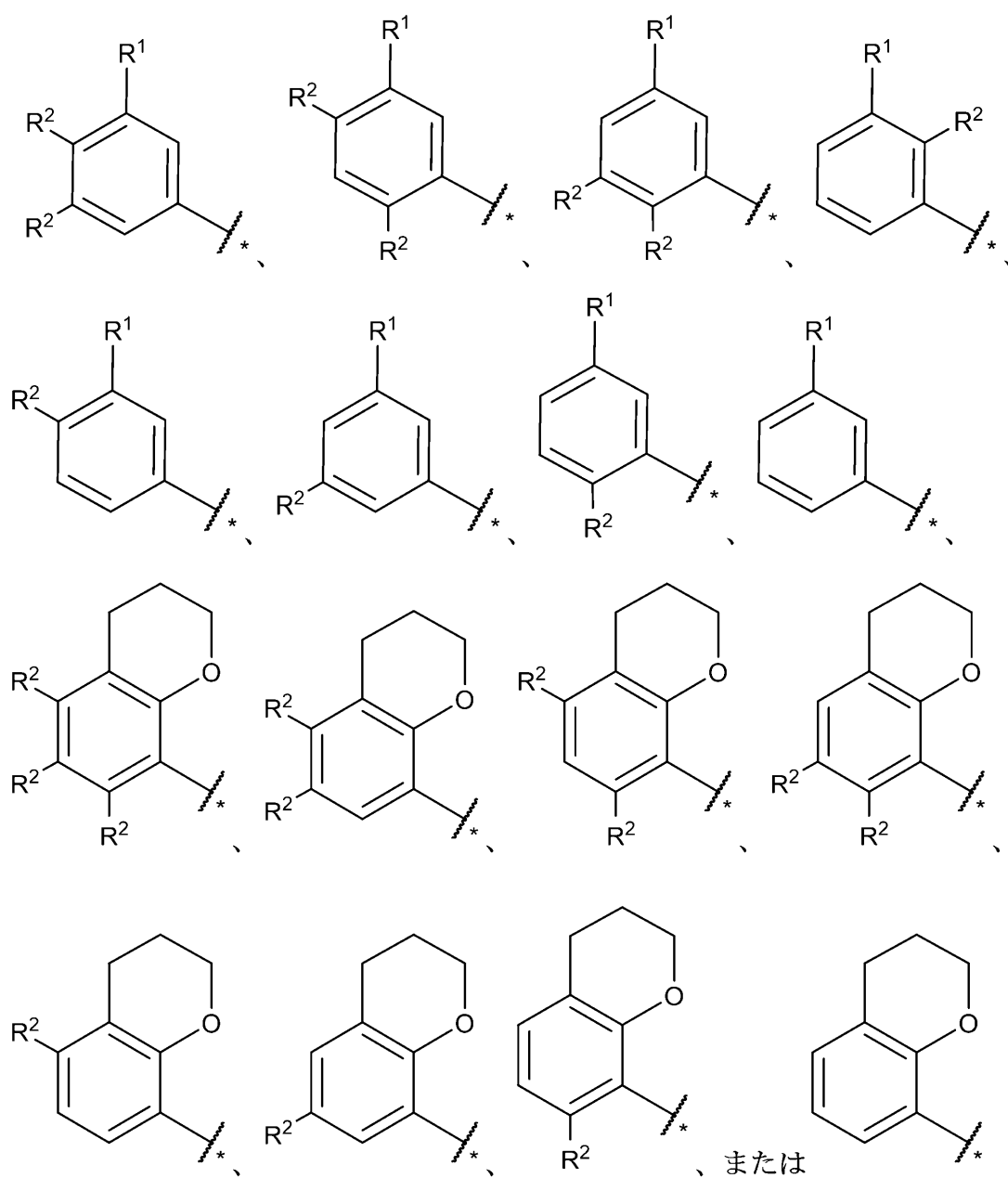
30



40

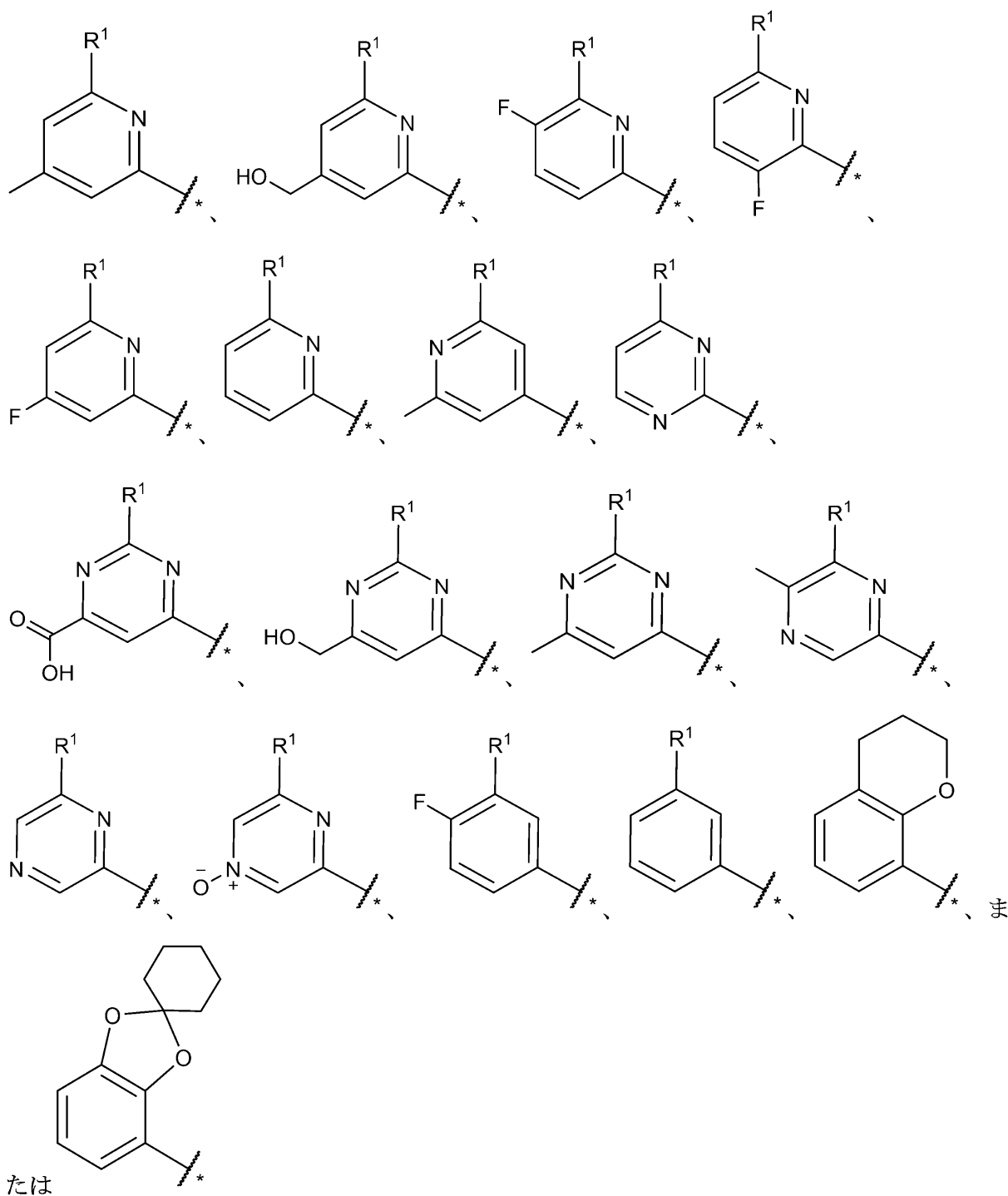
50

【化 6 1 - 2】



である。特定の実施形態では、環 A は、

【化 6 2】



である。特定の実施形態では、環 A は、

10

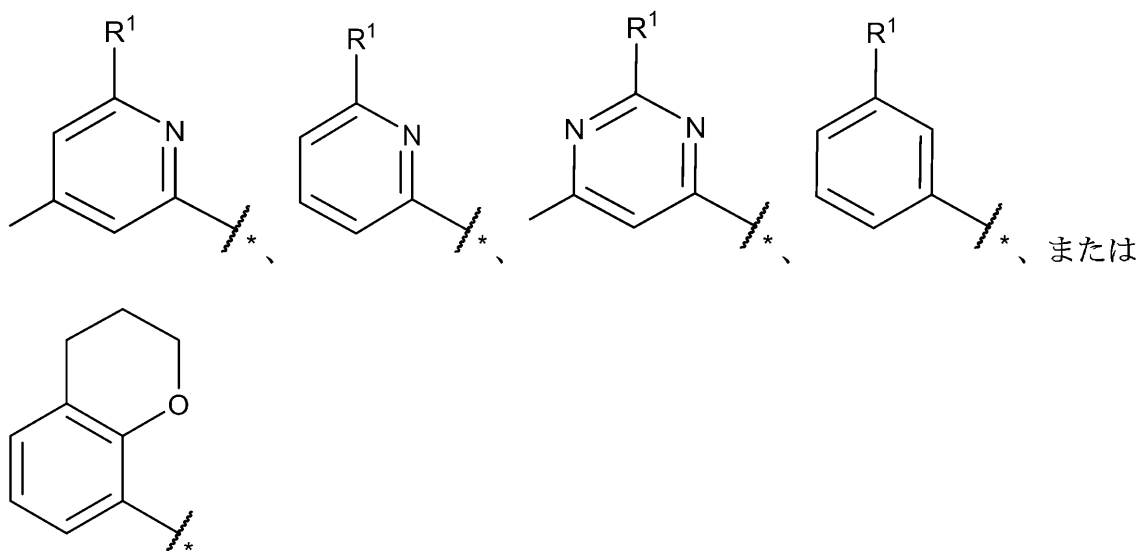
20

30

40

50

【化 6 3】



10

である。

20

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の3～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、またはヘテロシクロアルキル基はスピロ基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、またはヘテロシクロアルキル基は縮合二環式基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、またはヘテロシクロアルキル基は架橋基を含む。

30

【0071】

40

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1～6アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の3～10員のヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲンで

50

任意に置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基はスピロ基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基は縮合二環式基を含む。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、または $-S(O)_2R^{a16}$ であり、ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、または $-S(O)_2R^{a16}$ であり、ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲンで任意に置換される。

【0073】

いくつかの実施形態では、 $R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または $5 \sim 12$ 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである。

【0074】

その他の実施形態では、 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルを形成する。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^{a6} 及び R^{a7} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換された $5 \sim 12$ 員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{a6} 及び R^{a7} はそれぞれ独立して水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換された $5 \sim 12$ 員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^{a6} 及び R^{a7} はそれぞれ独立して水素、メチル、1つ以上のフルオロで任意に置換されたシクロブチル、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、またはピリミジニルである。いくつかの実施形態では、 R^{a6} 及び R^{a7} はそれぞれ独立して水素、イミダゾリル、メチルイミダゾリル、またはピリミジニルである。いくつかの実施形態では、 $-NR^{a6}R^{a7}$ は、

10

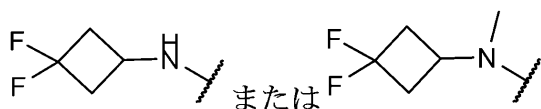
20

30

40

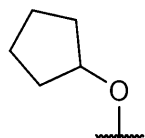
50

【化 6 4】



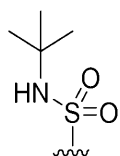
である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}10}$ は $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $-\text{OR}^{\text{a}10}$ は

【化 6 5】



である。いくつかの実施形態では、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}14}\text{R}^{\text{a}15}$ は

【化 6 6】



である。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}14}$ 及び $\text{R}^{\text{a}15}$ はそれぞれ独立して水素； $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)、 $-\text{S}(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)、及びハ口からなる群から独立して選択される1、2、3、4、5以上の置換基で任意に置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル； $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル； $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、ハ口、シアノ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)、 $=\text{CR}^{\text{1a}1}\text{R}^{\text{1a}2}$ 、及び $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1 \sim 6$ アルキル)、及びハ口からなる群から独立して選択される1、2、3、4、5以上の置換基で任意に置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4、5以上の置換基で任意に置換された $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキルであり、ここで、 $\text{R}^{\text{1a}1}$ 及び $\text{R}^{\text{1a}2}$ はそれぞれ独立して水素または $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル； $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルケニル；または1、2、3、4、5以上の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルで任意に置換された3～12員のヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}14}$ 及び $\text{R}^{\text{a}15}$ はそれぞれ独立して水素または $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}14}$ は水素であり、 $\text{R}^{\text{a}15}$ はブチルである。いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{a}15}$ はtert-ブチルである。いくつかの実施形態では、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}16}$ は

10

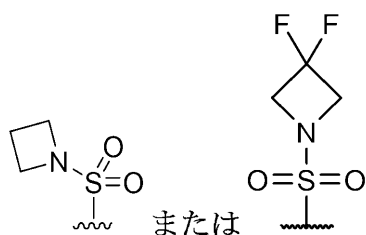
20

30

40

50

【化 6 7】



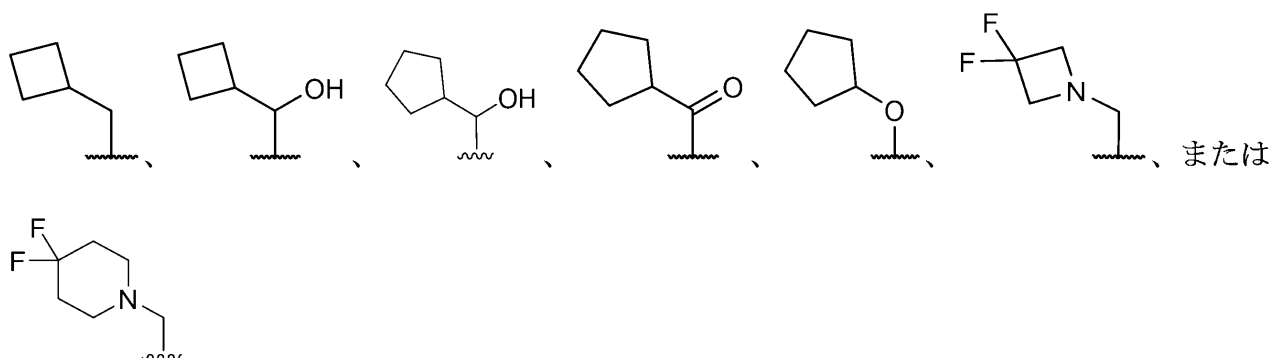
10

である。いくつかの実施形態では、 R^{a16} は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル；または、 $C_1 \sim 6$ アルキルもしくはハ口からなる群から独立して選択される1、2、3、4、5以上の置換基で任意に置換された3～12員のヘテロシクロアルキルである。

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

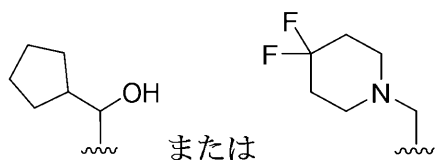
【化 6 8】



20

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化 6 9】



30

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハ口で任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び1、2、3、4、5以上のハ口で任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1、2、3、4、5以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、3～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4、5以上のハ口で任意に置換されたピペリジニルである。その他の実施形態では、3～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4、5以上のハ口で任意に置換されたピロリジニルである。その他の実施形態では、3～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4、5以上のハ口で任意に置換されたアゼチ

40

50

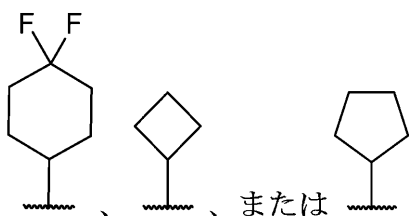
ジニルである。いくつかの実施形態では、3～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4、5以上のフルオロで任意に置換される。いくつかの実施形態では、3～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4、5以上のフルオロで任意に置換されたピペリジニルである。いくつかの実施形態では、3～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4、5以上のフルオロで任意に置換されたピロリジニルである。いくつかの実施形態では、3～10員のヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4、5以上のフルオロで任意に置換されたアゼチジニルである。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化70】

10



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=C R^{1a1} R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである。

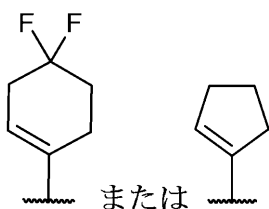
20

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

【化71】

30



である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルである。

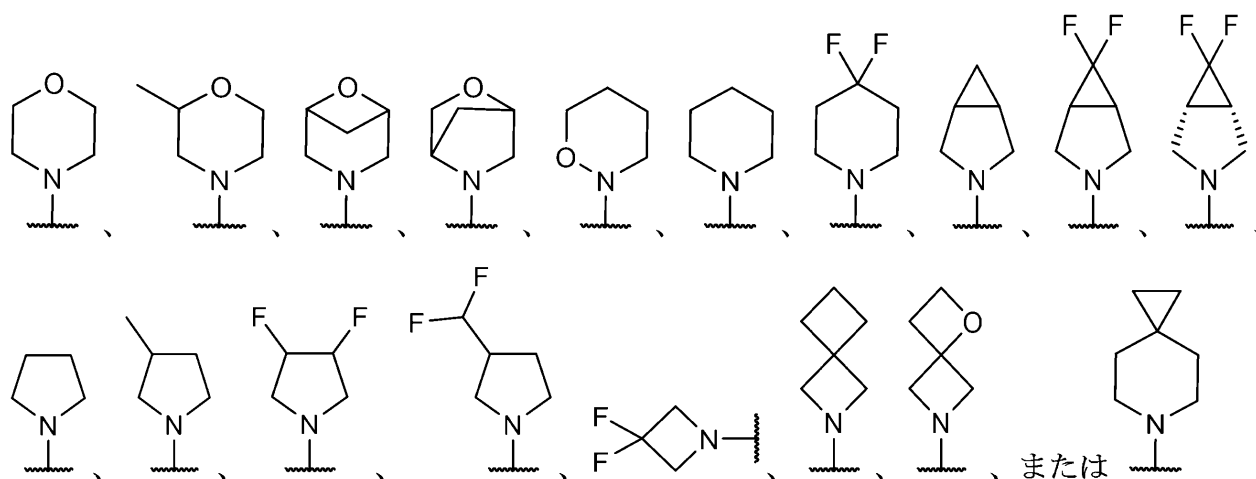
40

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、

50

【化 7 2】



10

である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルである。

20

【0080】

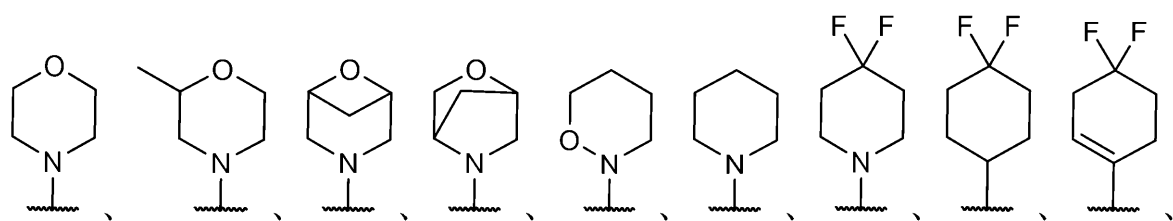
いくつかの実施形態では、 R^1 は、

30

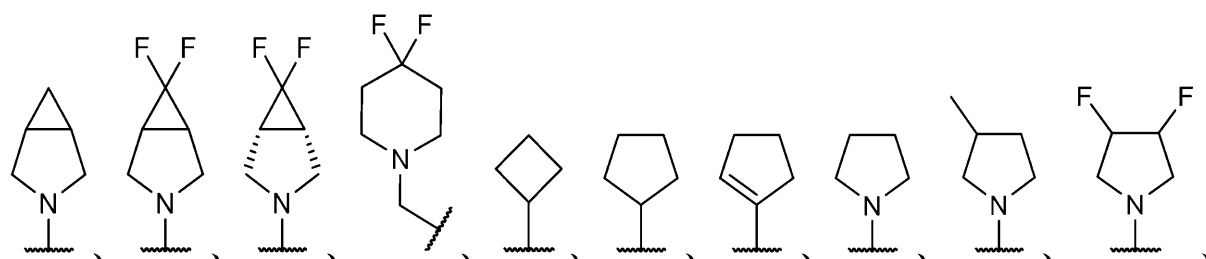
40

50

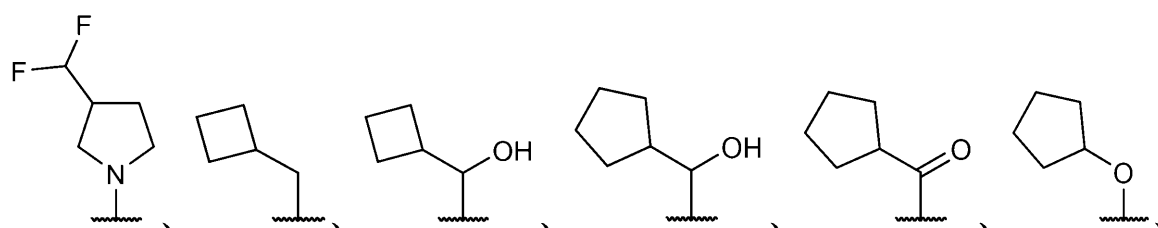
【化 7 3】



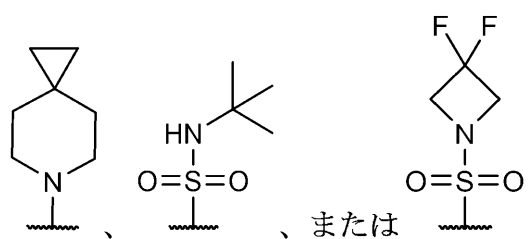
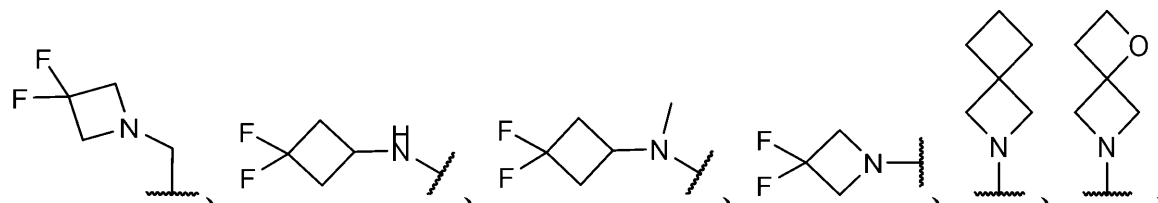
10



20



30

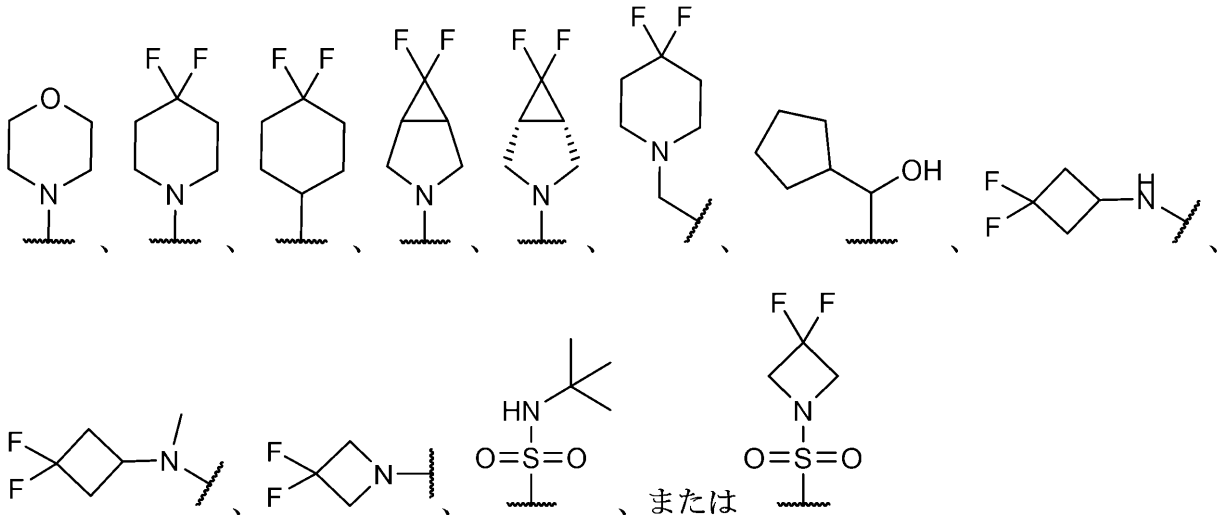


である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、

40

50

【化 7 4】



10

である。

【0081】

いくつかの実施形態では、各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって 3 ～ 6 員環を形成する。いくつかの実施形態では、各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって 3 ～ 6 員環を形成する。いくつかの実施形態では、各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換される。いくつかの実施形態では、各 R^2 は、独立して $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって 3 ～ 6 員環を形成する。いくつかの実施形態では、各 R^2 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、各 R^2 はフルオロである。いくつかの実施形態では、各 R^2 は、独立して $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 3$ アルキルである。その他の実施形態では、各 R^2 は独立して $C_1 \sim 3$ アルキルである。特定の実施形態では、各 R^2 は独立して $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-CH_2OH$ である。その他の実施形態では、各 R^2 は $-C(O)OH$ である。

20

30

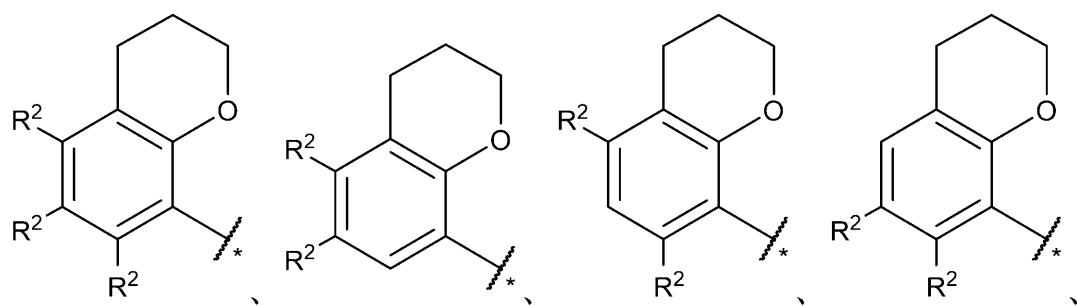
40

【0082】

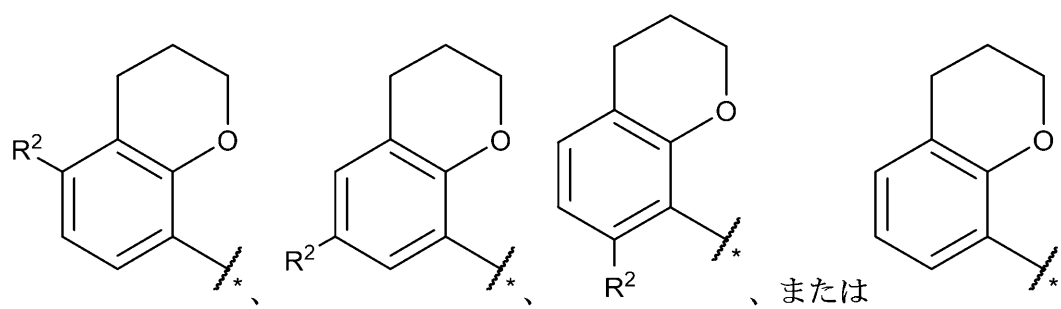
更にその他の実施形態では、 A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは 3 ～ 6 員のヘテロシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、環 A は、

50

【化 7 5】



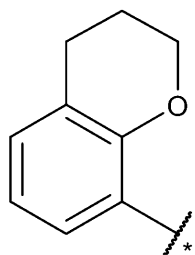
10



20

である。特定の他の実施形態では、環 A は

【化 7 6】



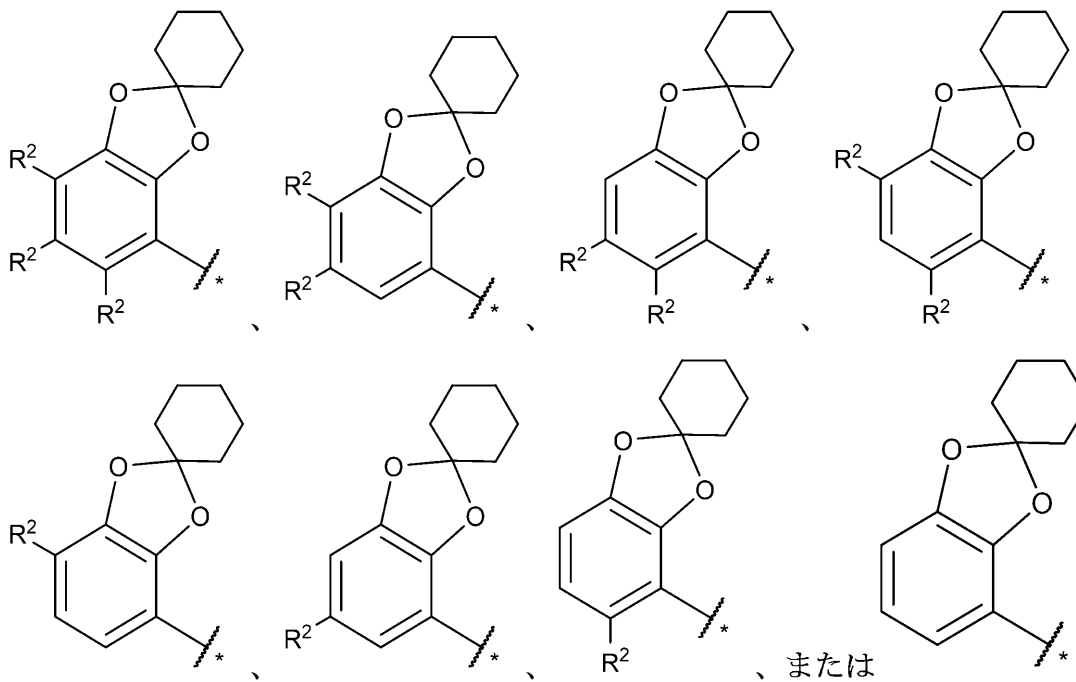
30

である。更に他の実施形態では、環 A は、

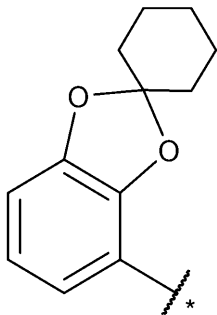
40

50

【化 7 7】



である。特定の他の実施形態では、環 A は
【化 7 8】



である。

【0083】

いくつかの実施形態では、 B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して N、CH、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して N または CH である。

40

【0084】

いくつかの実施形態では、 B^1 は N または CH である。いくつかの実施形態では、 B^1 は N である。その他の実施形態では、 B^1 は CH である。いくつかの実施形態では、 B^1 は CR^B であり、式中 R^B はハロゲンである。特定の実施形態では、 B^1 は CR^B であり、式中 R^B はフルオロである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 B^2 は N または CH である。いくつかの実施形態では、 B^2 は N である。その他の実施形態では、 B^2 は CH である。いくつかの実施形態では、 B^2 は CR^B であり、式中 R^B はハロゲンである。特定の実施形態では、 B^2 は CR^B であり

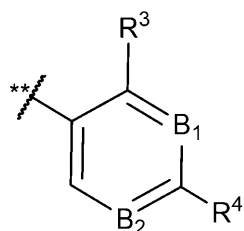
50

、式中 R^B はフルオロである。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態では、環

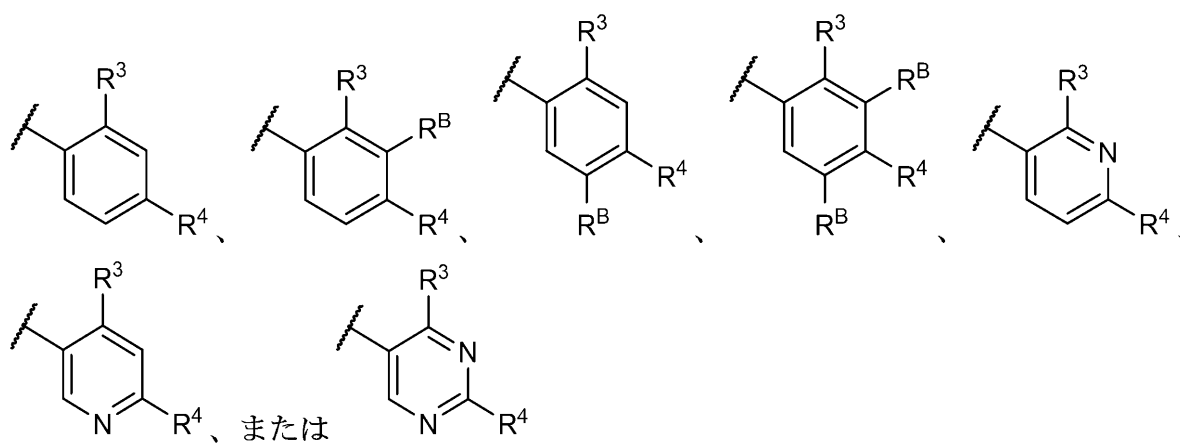
【 化 7 9 】



10

は、

【 化 8 0 】

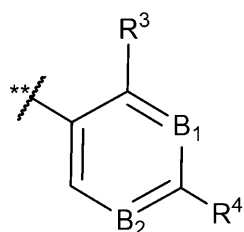


20

である。いくつかの実施形態では、環

【 化 8 1 】

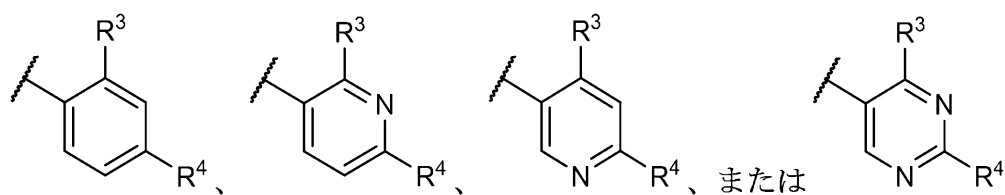
30



40

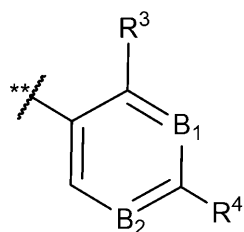
は、

【 化 8 2 】



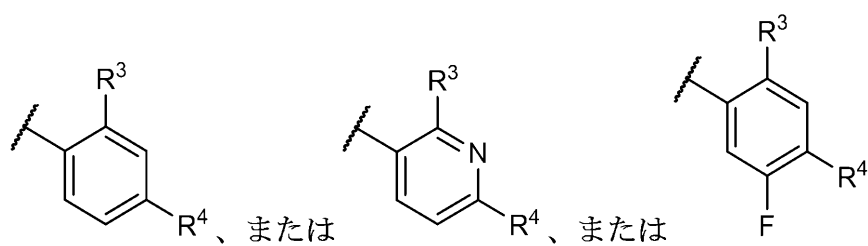
50

である。特定の実施形態では、環
【化 8 3】



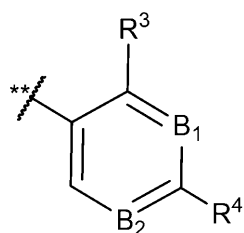
10

は、
【化 8 4】



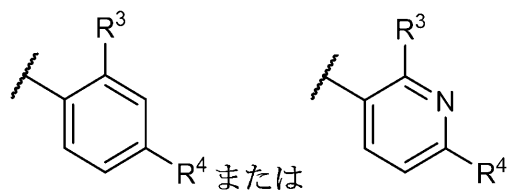
20

である。特定の実施形態では、環
【化 8 5】



30

は、
【化 8 6】

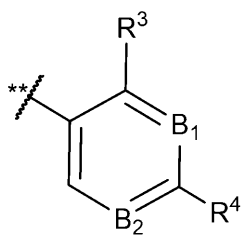


40

である。いくつかの実施形態では、環

50

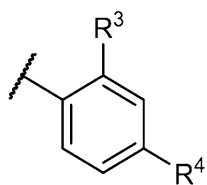
【化 8 7】



10

は、

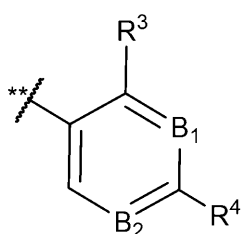
【化 8 8】



20

である。いくつかの実施形態では、環

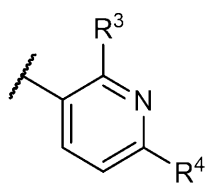
【化 8 9】



30

は、

【化 9 0】

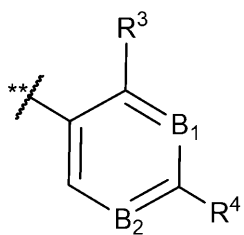


40

である。いくつかの実施形態では、環

50

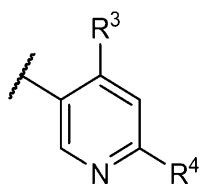
【化 9 1】



10

は、

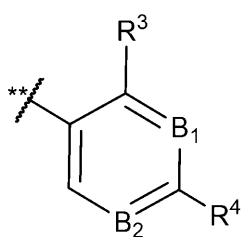
【化 9 2】



20

である。いくつかの実施形態では、環

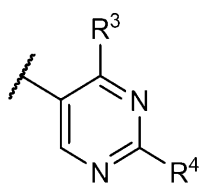
【化 9 3】



30

は、

【化 9 4】

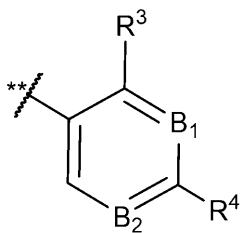


40

である。いくつかの実施形態では、環

50

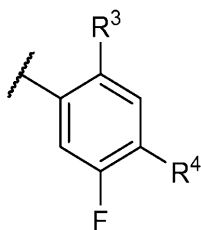
【化 9 5】



10

は、

【化 9 6】



20

である。

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて、架橋ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される。その他の実施形態では、 R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される。

30

40

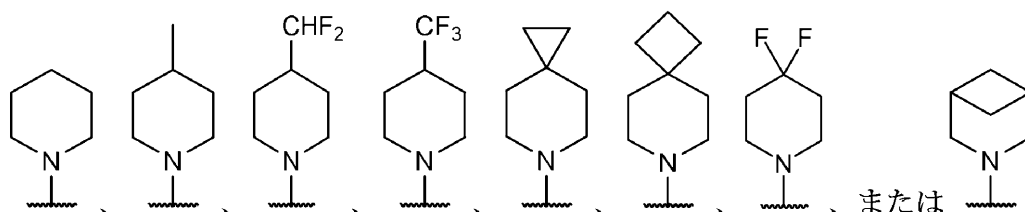
【0088】

いくつかの実施形態では、 R^3 はピペリジニルであり、ここでピペリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、ピペリジニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて架橋ピペリジニル環系を形成し、ここで、ピペリジニル、ま

50

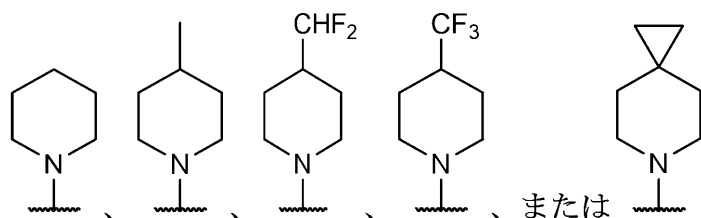
たは $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 はピペリジニルであり、ここでピペリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、ピペリジニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 はピペリジニルであり、ここでピペリジニルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。その他の実施形態では、 R^3 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで置換されたピペリジニルであり、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニルとによって形成されるスピロ環式または縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化97】



である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

【化98】



である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

10

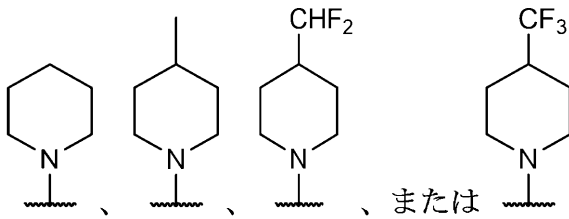
20

30

40

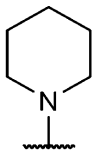
50

【化 9 9】



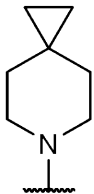
10

である。特定の実施形態では、 R^3 は
【化 1 0 0】



20

である。特定の他の実施形態では、 R^3 は
【化 1 0 1】



30

である。

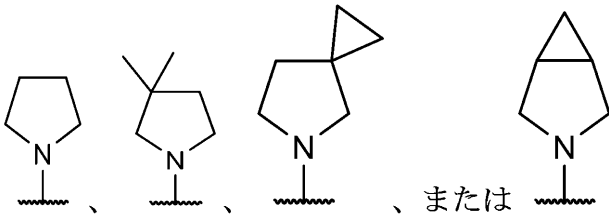
【0 0 8 9】

いくつかの実施形態では、 R^3 はピロリジニルであり、ここでピロリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、ピロリジニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて架橋ピロリジニル環系を形成し、ここで、ピロリジニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピロリジニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される。その他の実施形態では、 R^3 はピロリジニルであり、ここでピロリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、ピロリジニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルとピロリジニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 はピロリジニルであり、ここでピロリジニルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される。

40

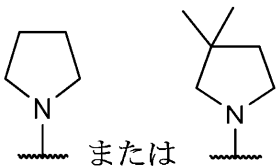
50

いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化 1 0 2】



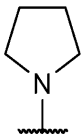
10

である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化 1 0 3】

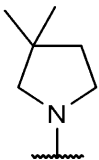


20

である。特定の実施形態では、 R^3 は
【化 1 0 4】



である。特定の他の実施形態では、 R^3 は
【化 1 0 5】



30

である。その他の実施形態では、 R^3 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで置換されたピロリジニルであり、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルとピロリジニルとによって形成されるスピロ環式または縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される。

40

【0 0 9 0】

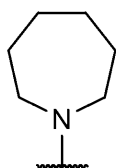
更にその他の実施形態では、 R^3 はアゼパニルであり、ここでアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、アゼパニルとスピ

50

口環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、アゼパニルは、任意に $C_1 \sim 2$ アルキレンで置換されて架橋アゼパニル環系を形成し、ここで、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとアゼパニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 はアゼパニルであり、ここでアゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、アゼパニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとアゼパニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 はアゼパニルであり、ここでアゼパニルは、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^3 は

10

【化106】



20

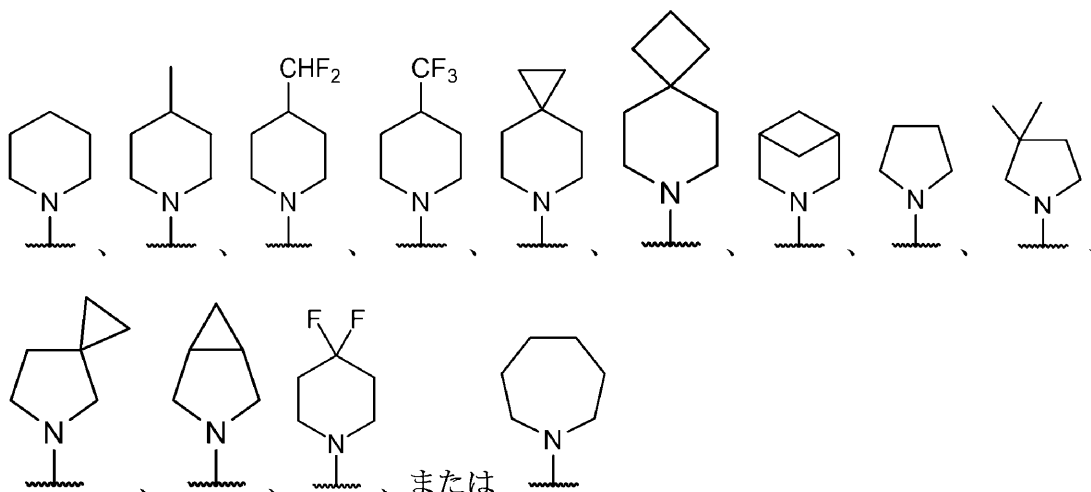
である。その他の実施形態では、 R^3 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで置換されたアゼパニルであり、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルとアゼパニルとによって形成されるスピロ環式または縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

30

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、

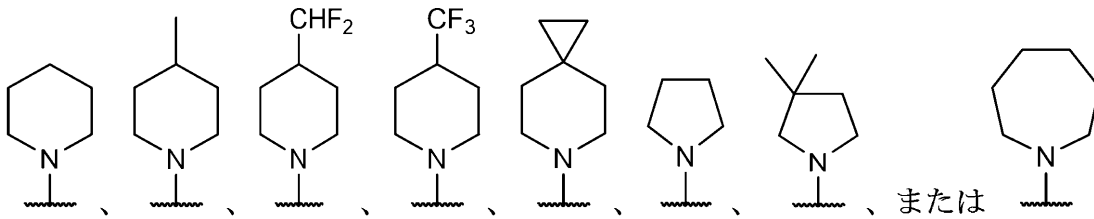
【化107】



40

50

である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、
【化108】



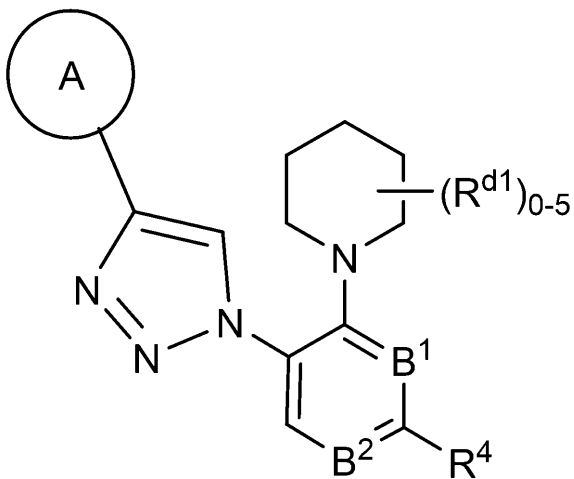
10

である。

【0092】

一態様では、提供されるのは、式(III)の化合物：

【化109】



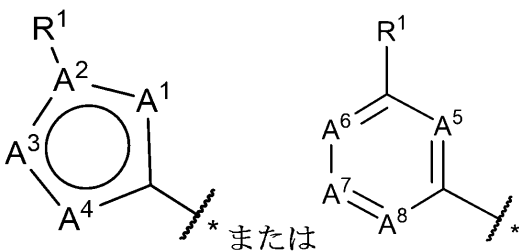
(III)、

20

30

またはその薬学的に許容される塩であって、ここで、
環Aは、

【化110】



40

であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち1つ、2つ、または3つが独立してN、 NR^{A1} 、O、またはSであり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの1つまたは2つが独立してCHまたは CR^2 であり、ここで、 R^{A1} はHまたは C_{1-3} アルキルであり；
 A^2 は、NまたはCであり；

50

$A^5 \sim A^8$ は独立して CH 、 CR^2 、 N 、または NR^{A^2} であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも 2 つが CH または CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの 1 つまたは 2 つが、 N または NR^{A^2} であり、ここでは R^{A^2} が O であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して N 、 CH 、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、

ここで、 R^1 の $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または 5 ～ 12 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；あるいは

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の $C_1 \sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及び オキソからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって 3 ～ 6 員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

ここで、各 R^{d1} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択されるか、あるいは 2 つの R^{d1} が一緒にあって $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、2 つの R^{d1} が一緒にあって $C_1 \sim 2$ アルキレンを形成し、 $C_1 \sim 2$ アルキレンは、架橋ピペリジニル環系を形成し、

ここで、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、もしくは $C_1 \sim 2$ アルキレンとピペリジニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R$

c^4 、 $-NR^{c^5}S(O)_2R^{c^6}$ 、 $-P(O)R^{c^7}R^{c^8}$ 、 $-N=S(O)R^{c^9}R^{c^{10}}$ 、 $-S(O)(NR^{c^{11}})R^{c^{12}}$ 、 $-S(O)_2R^{c^{13}}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、

$R^{c^1}\sim R^{c^{13}}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c^1}\sim R^{c^{13}}$ の各 $C^1\sim C^6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルは、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c^1}R^{c^2}$ 、 $-NR^{c^3}R^{c^4}$ 、 $-NR^{c^5}S(O)_2R^{c^6}$ 、 $-P(O)R^{c^7}R^{c^8}$ 、 $-N=S(O)R^{c^9}R^{c^{10}}$ 、 $-S(O)(NR^{c^{11}})R^{c^{12}}$ 、 $-S(O)_2R^{c^{13}}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルである。

【0094】

いくつかの実施形態では、 $R^{c^1}\sim R^{c^{13}}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c^1}\sim R^{c^{13}}$ の各 $C^1\sim C^6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルは、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 $R^{c^1}\sim R^{c^{13}}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c^1}\sim R^{c^{13}}$ の各 $C^1\sim C^6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、水素、ハロ、または $-NR^{c^5}S(O)_2R^{c^6}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は水素である。その他の実施形態では、 R^4 はハロである。いくつかの実施形態では、 R^4 は $-NR^{c^5}S(O)_2R^{c^6}$ である。いくつかの実施形態では、 R^{c^5} は、水素または $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。特定の実施形態では、 R^{c^5} は水素である。いくつかの実施形態では、 R^{c^6} は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。いくつかの実施形態では、 R^{c^6} は $C_1\sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される。特定の実施形態では、 R^{c^6} は、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{c^6} はメチルまたはエチルである。その他の実施形態では、 R^{c^6} は、 $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルで置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{c^6} は、 $-OH$ で置換されたエチルまたは $-OH$ で置換されたプロピルである。更にその他の実施形態では、 R^{c^6} は $-OH$ で置換されたエチルである。更にその他の実施形態では、 R^{c^6} は、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された各 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{c^6} は $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{c^6} はシクロプロピルである。その他の実施形態では、 R^{c^6} は、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独

10

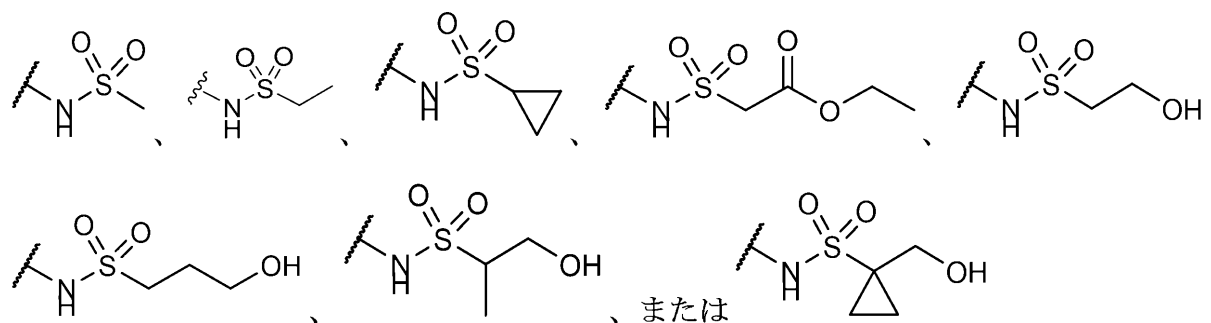
20

30

40

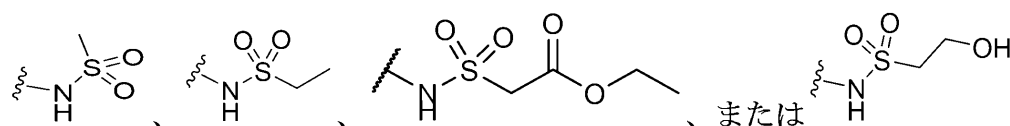
50

立して選択される1つ以上の置換基で置換された各 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{c6} は、 $-CH_2OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で置換されたシクロプロピルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
【化111】



10

である。いくつかの実施形態では、 $NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ は、
【化112】



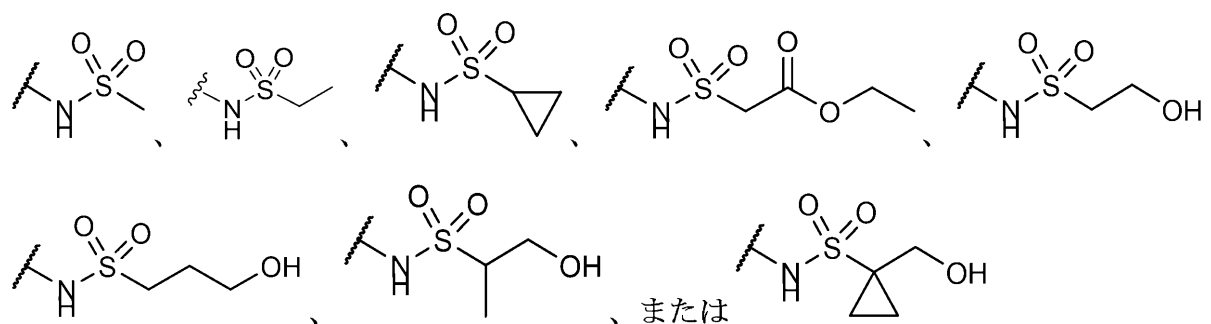
20

である。

【0096】

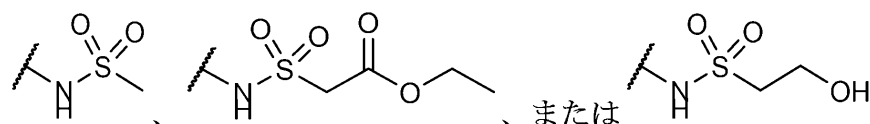
いくつかの実施形態では、 R^4 は、 H 、 Br 、

【化113】



30

である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 H 、 Br 、
【化114】

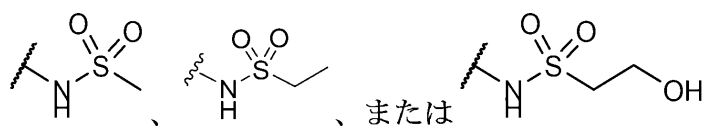


40

である。特定の実施形態では、 R^4 は、

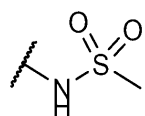
50

【化 1 1 5】

である。特定の実施形態では、 R^4 は、

【化 1 1 6】

10



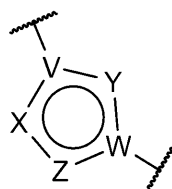
である。

【0 0 9 7】

本発明の態様のいくつかの実施形態では、環

【化 1 1 7】

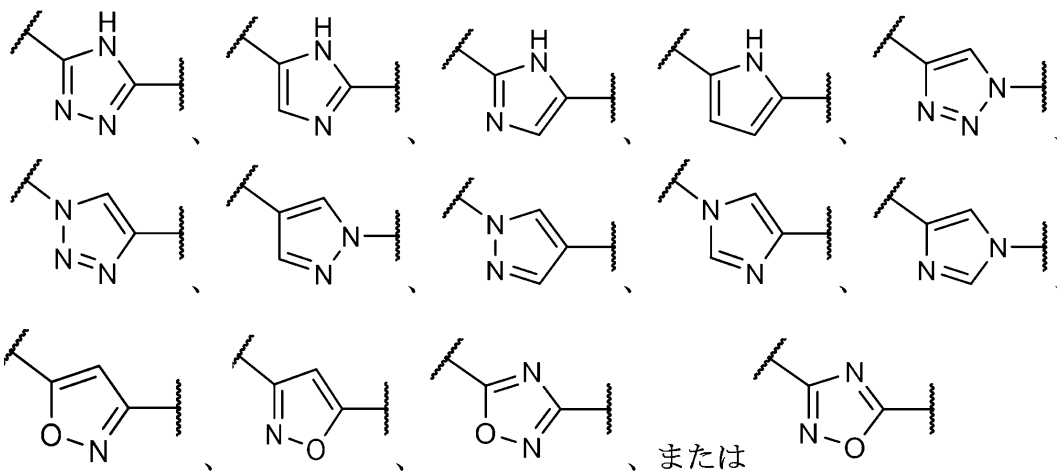
20



は、

【化 1 1 8】

30

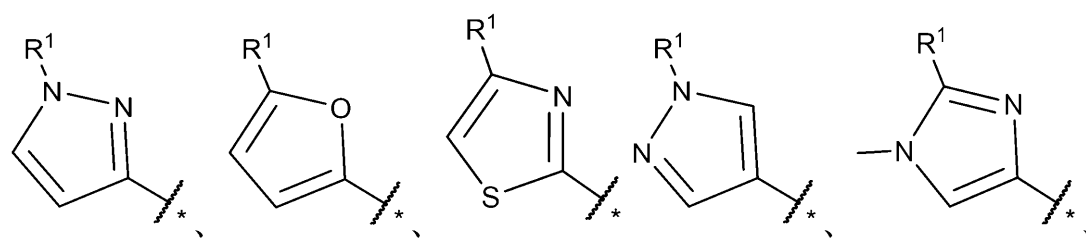


40

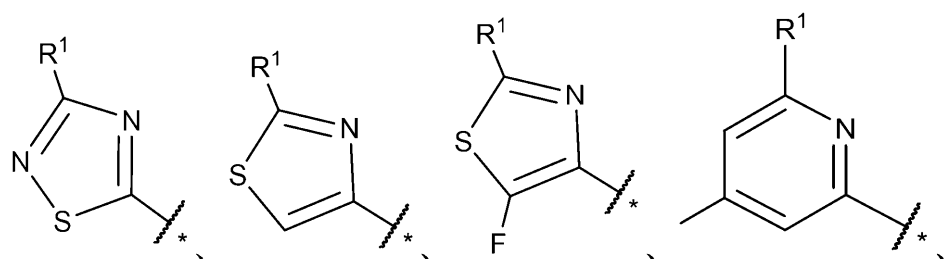
であり、環 A は、

50

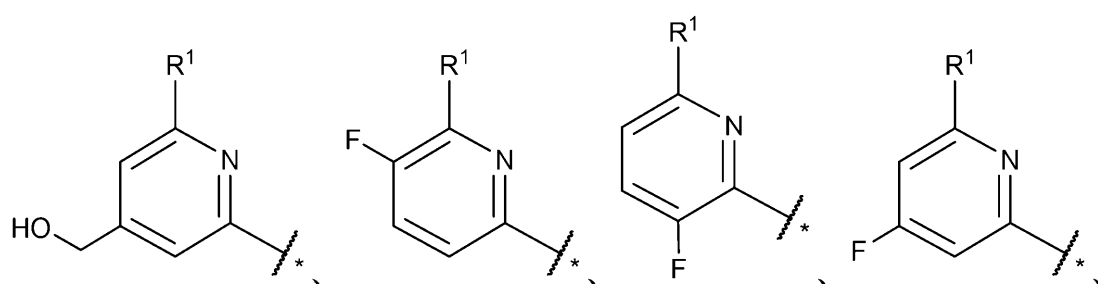
【化 1 1 9 - 1】



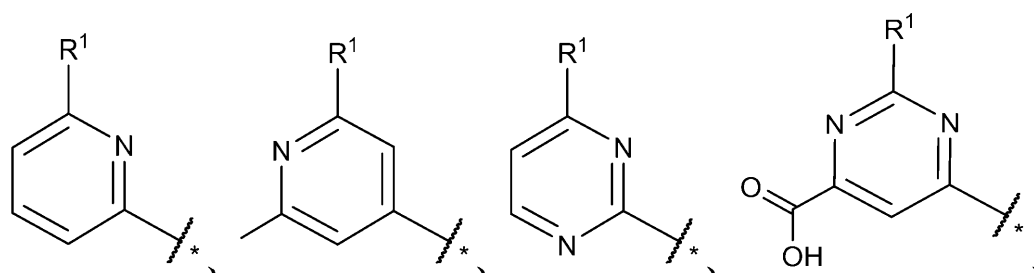
10



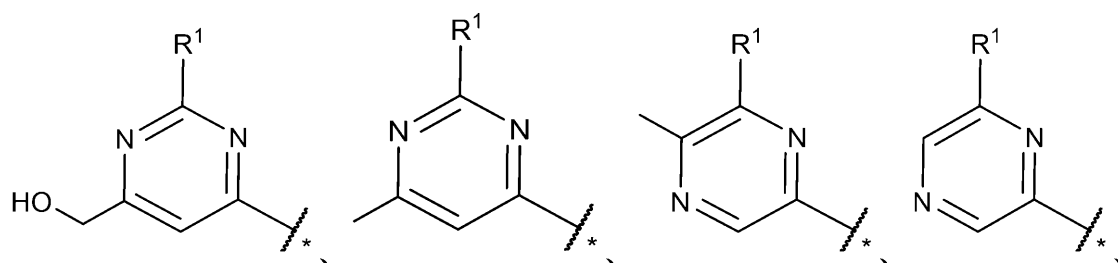
20



30

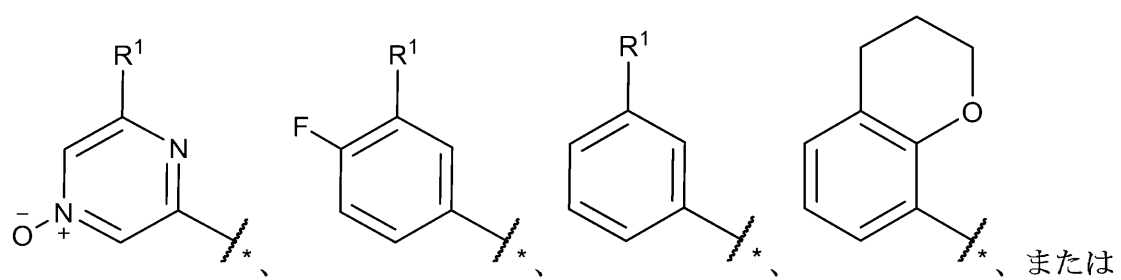


40

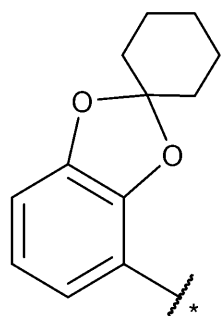


50

【化 1 1 9 - 2】



10



20

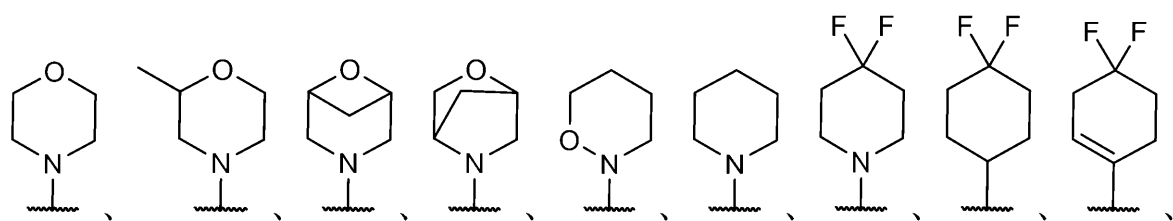
であり、 R^1 は、

30

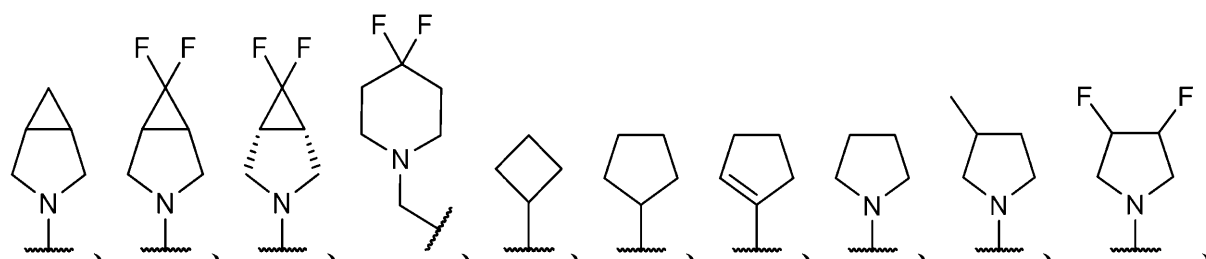
40

50

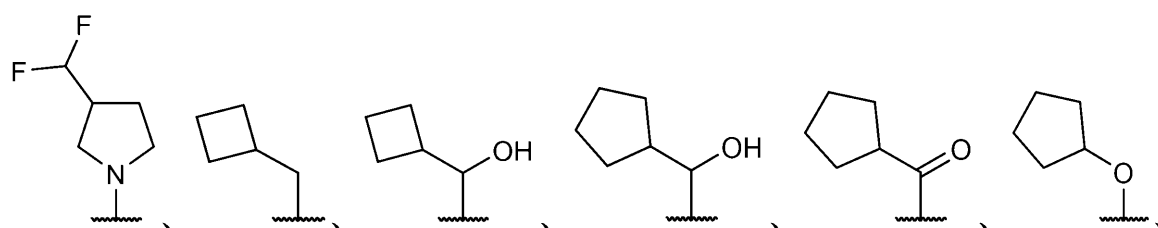
【化 1 2 0】



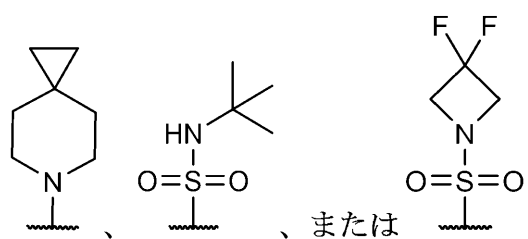
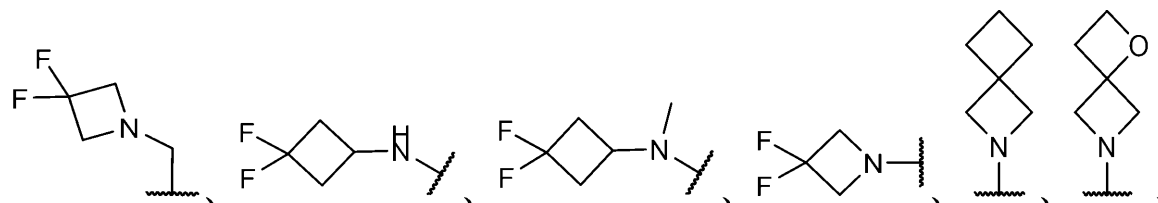
10



20



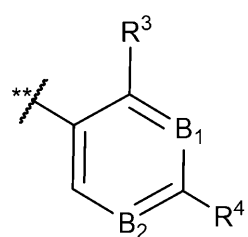
30



であり、環

【化 1 2 1】

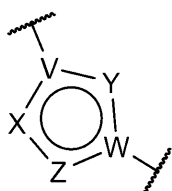
40



は、

50

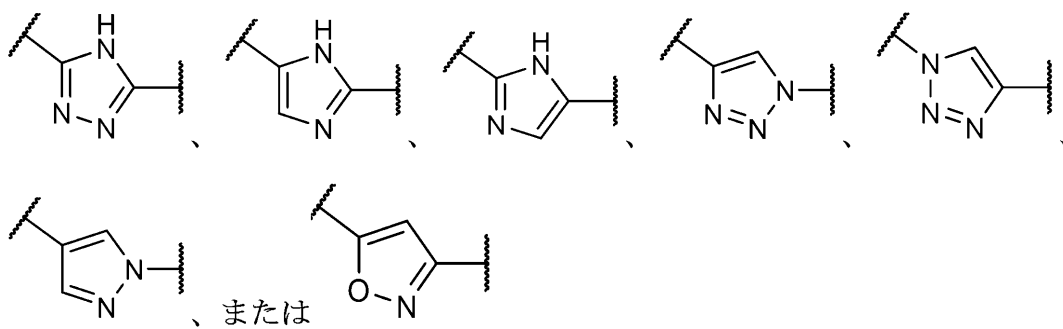
【化 1 2 5】



は、

10

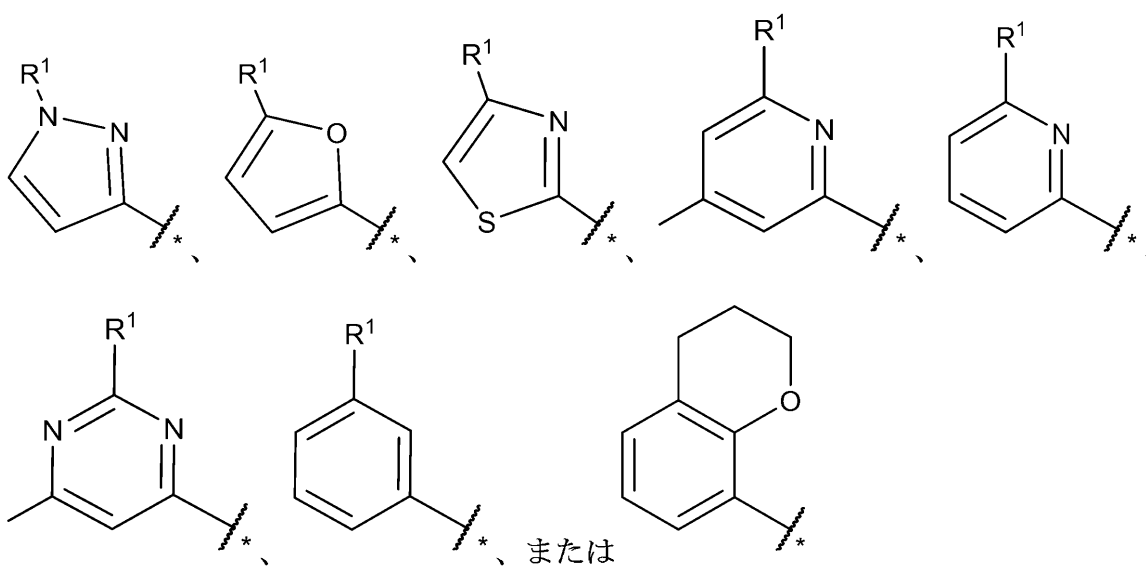
【化 1 2 6】



20

であり、環 A は、

【化 1 2 7】



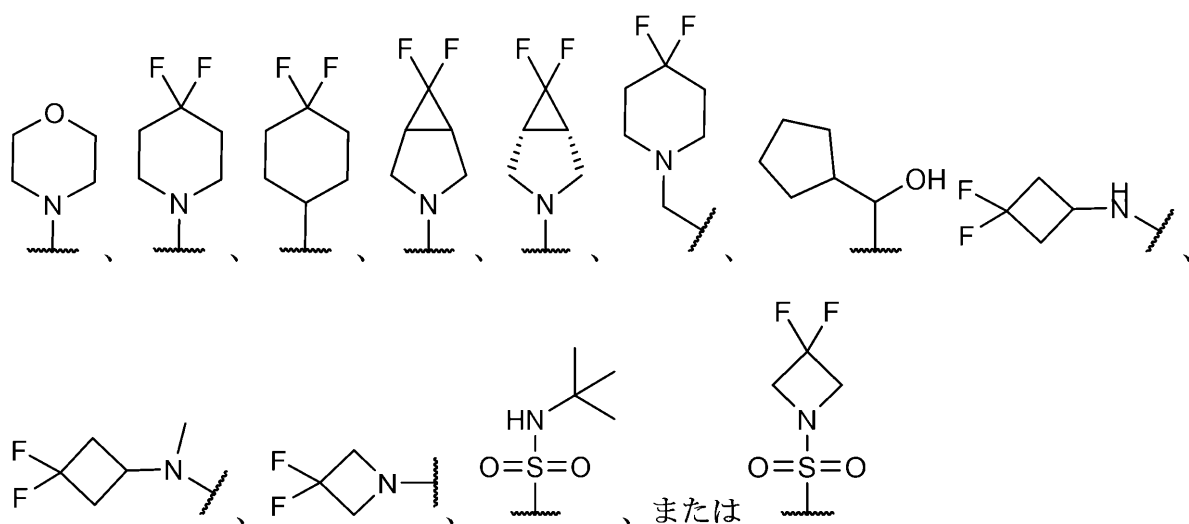
30

40

であり、R¹は、

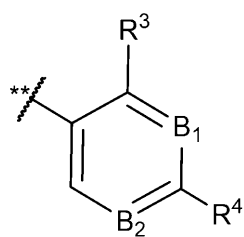
50

【化 1 2 8】



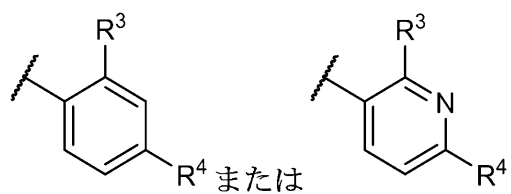
であり、環

【化 1 2 9】



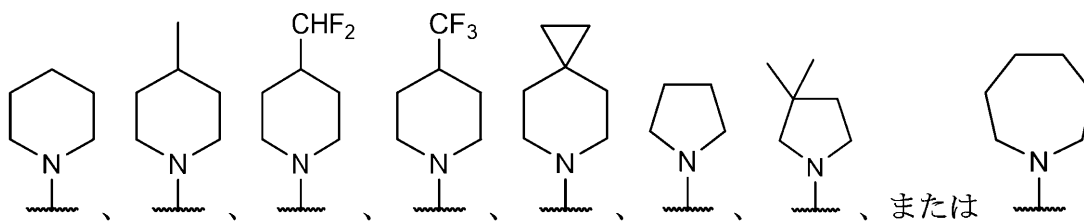
は、

【化 1 3 0】

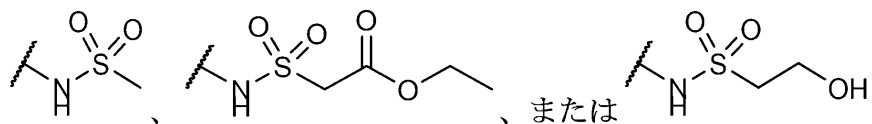


であり、 R^3 は、

【化 1 3 1】



であり、 R^4 は、H、Br、
【化 132】



である。

【0099】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、表 1 に記載される化合物及びその薬学的に許容される塩である。

10

20

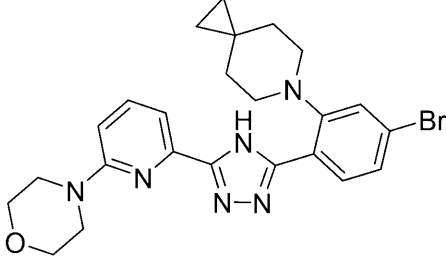
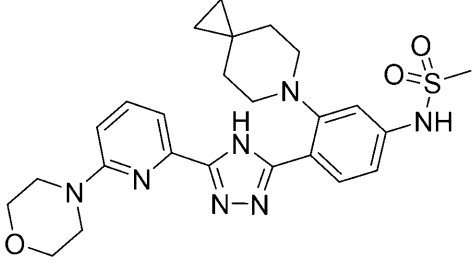
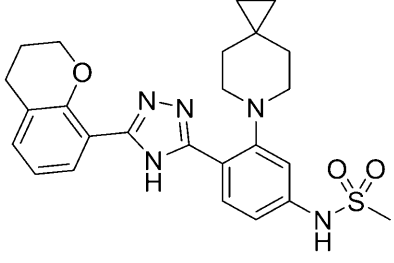
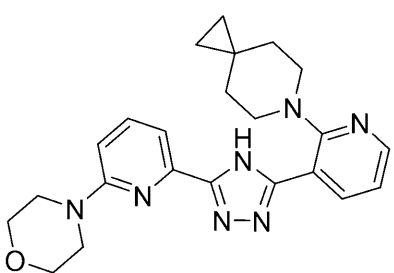
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

化合物 番号	構造	名称
化合物 1		4- (6- (5- (4-ブロモ- 2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール- 3-イル) ピリジン-2-イル) モルホリン
化合物 2		N- (4- (5- (6-モルホリ ノピリジン-2-イル) -4H- 1, 2, 4-トリアゾール-3- イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 3		N- (4- (5- (クロマン-8 -イル) -4H-1, 2, 4-ト リアゾール-3-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オク タン-6-イル) フェニル) メタ ンスルホンアミド
化合物 4		4- (6- (5- (2- (6-ア ザスピロ [2. 5] オクタン-6 -イル) ピリジン-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール -3-イル) ピリジン-2-イル) モルホリン

10

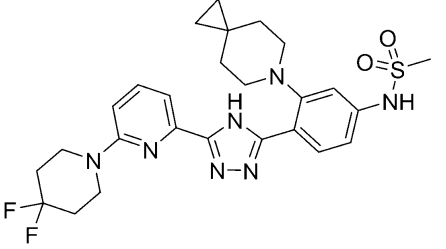
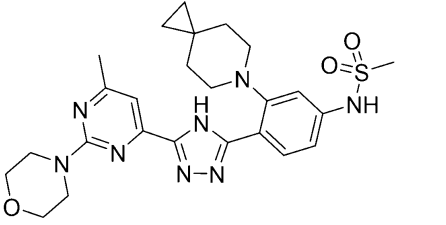
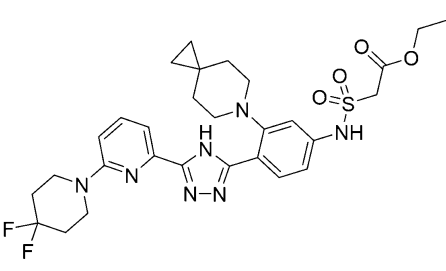
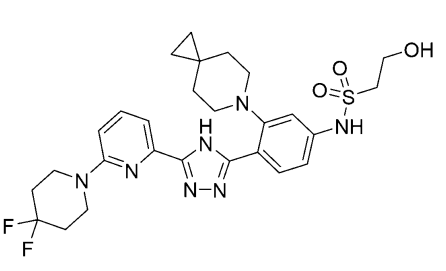
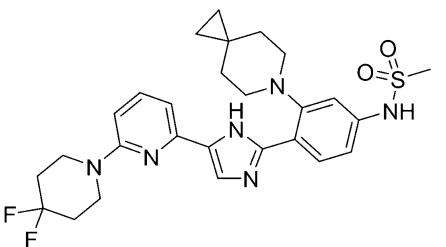
20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物 5		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 6		N- (4- (5- (6-メチル-2-モルホリノピリジン-4-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 7		エチル 2- (N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) スルファモイル) アセテート
化合物 8		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 9		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

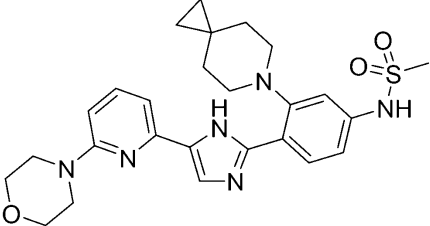
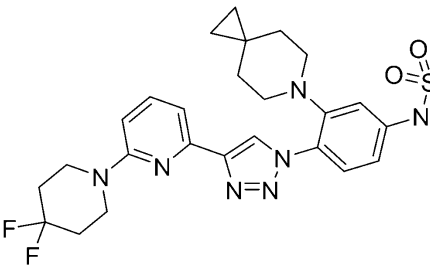
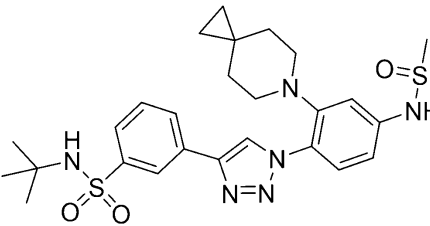
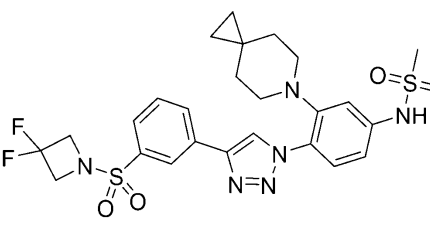
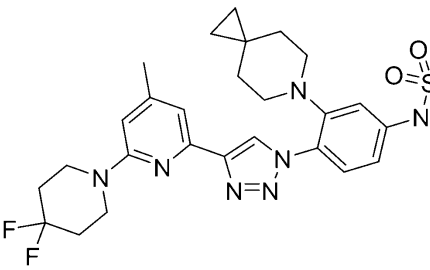
20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物 1 0		N- (4- (5- (6-モルホリノ ピリジン-2-イル) -1H-イミ ダゾール-2-イル) -3- (6- アザスピロ [2. 5] オクタン-6 -イル) フェニル) メタンスルホン アミド
化合物 1 1		N- (4- (4- (6- (4, 4- ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メ タンスルホンアミド
化合物 1 2		N- (tert-ブチル) -3- (1- (4- (メチルスルホンアミ ド) -2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニ ル) -1H-1, 2, 3-トリアゾ ール-4-イル) ベンゼンスルホン アミド
化合物 1 3		N- (4- (4- (3- ((3, 3- ジフルオロアゼチジン-1-イ ル) スルホニル) フェニル) -1H -1, 2, 3-トリアゾール-1- イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フ ェニル) メタンスルホンアミド
化合物 1 4		N- (4- (4- (6- (4, 4- ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール -1-イル) -3- (6-アザスピ ロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

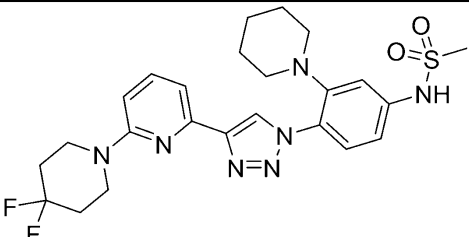
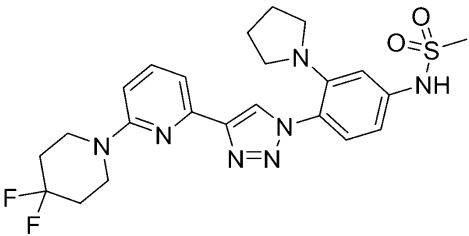
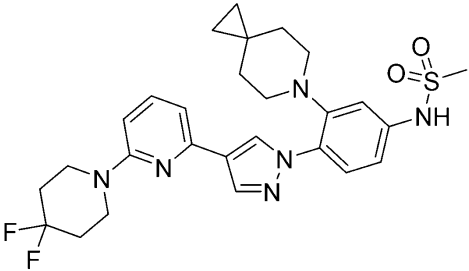
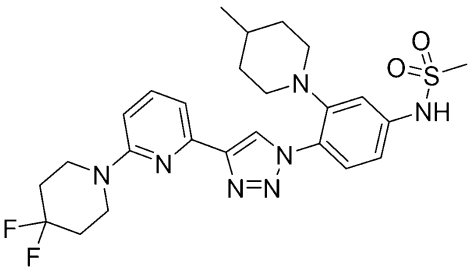
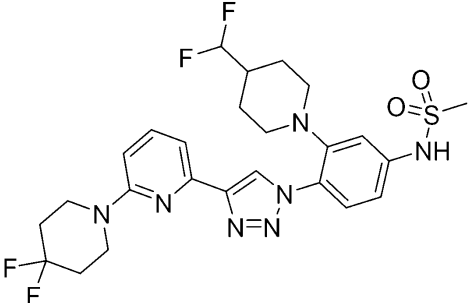
20

30

40

50

【表 1 - 4】

化合物 15		N-(4-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
化合物 16		N-(4-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(ピロリジン-1-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
化合物 17		N-(4-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
化合物 18		N-(4-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
化合物 19		N-(3-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-4-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

化合物 2 0		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 2 1		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 2 2		N- (4- (4- (6- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 2 3		N- (4- (4- (6- ((4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) メチル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 2 5		N- (4- (4- (5- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) フラン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

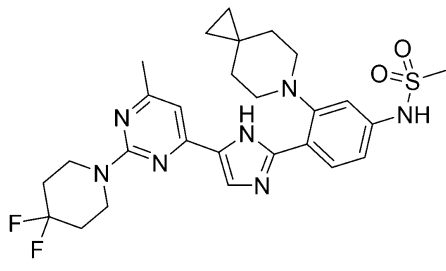
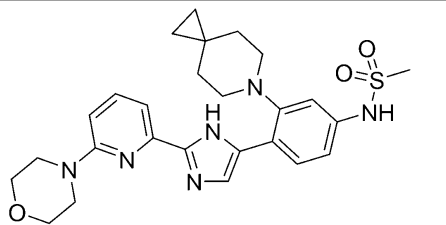
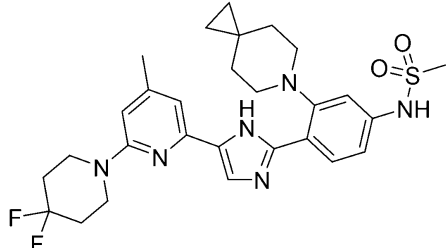
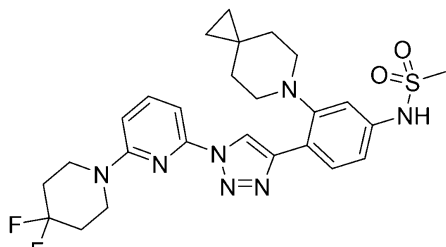
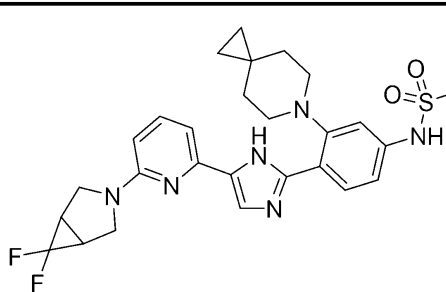
20

30

40

50

【表 1 - 6】

化合物 26		N- (4- (5- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 27		N- (4- (2- (6-モルホリノピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-5-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 28		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 29		N- (4- (1- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 30		N- (4- (5- (6- (6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

化合物 30 - 1		N- (4- (5- (6- ((1 R, 5 S) - 6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 31		N- (4- (5- (6- ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) (メチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 32		N- (4- (5- (6- ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) アミノ) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 33		N- (4- (5- (6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 34		N- (tert-ブチル) -3- (2- (4- (メチルスルホンアミド) -2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -1H-イミダゾール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド

10

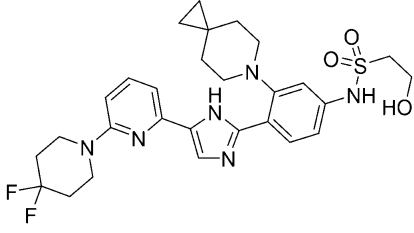
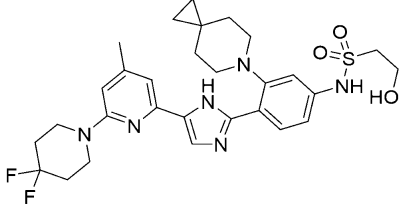
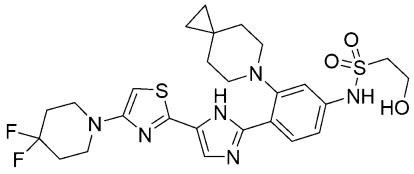
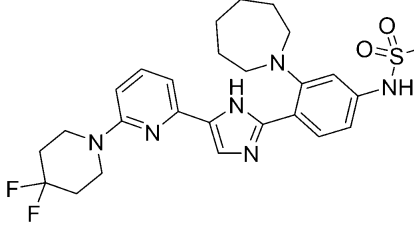
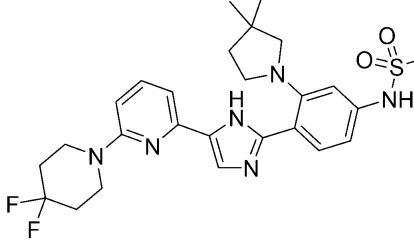
20

30

40

50

【表 1 - 8】

化合物 3 5		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 3 6		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 3 7		N- (4- (5- (4- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) チアゾール-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 3 8		N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 3 9		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル) -3- (3, 3-ジメチルピロリジン-1-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

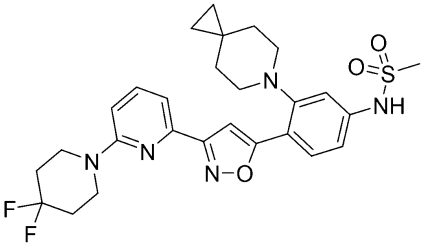
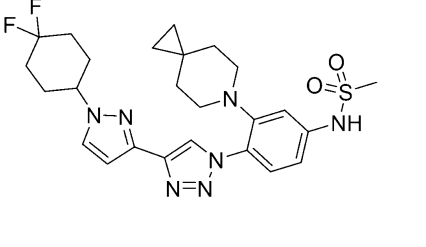
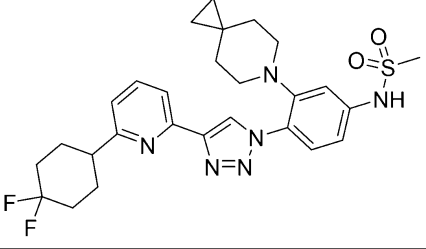
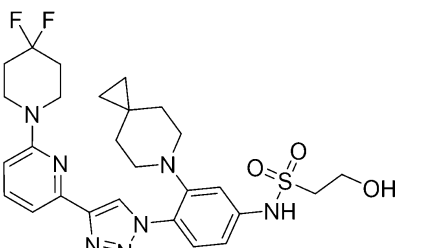
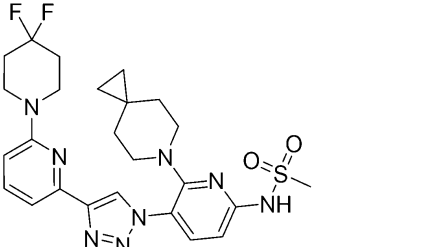
20

30

40

50

【表 1 - 9】

化合物 4 0		N- (4- (5- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) イソキサゾール-3-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 4 1		N- (4- (4- (1- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 4 2		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 4 5		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 4 6		N- (5- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -6- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

化合物 4 7		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 4 8		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 4 9		N- (5- (4- (5- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) フラシン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -6- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド
化合物 5 0		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) チアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 5 1		N- (4- (4- (5- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) フラシン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

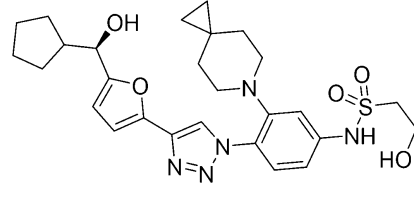
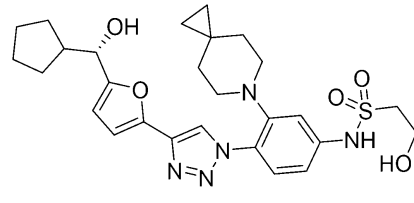
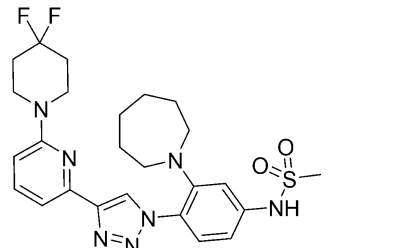
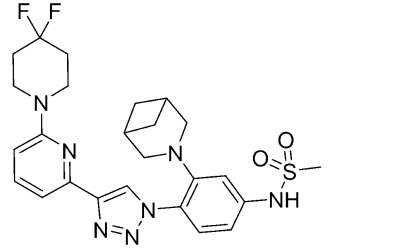
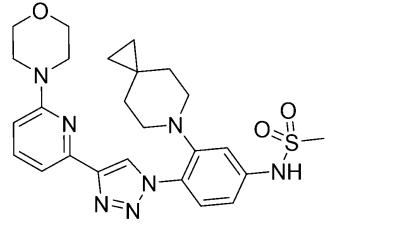
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

(R) - 化合物 5 1		(R) - N - (4 - (4 - (5 - (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) フラン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド
(S) - 化合物 5 1		(S) - N - (4 - (4 - (5 - (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) フラン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド
化合物 5 2		N - (3 - (アゼパシン - 1 - イル) - 4 - (4 - (6 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 5 3		N - (3 - (3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 4 - (4 - (6 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 5 4		N - (4 - (4 - (6 - モルホリノピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

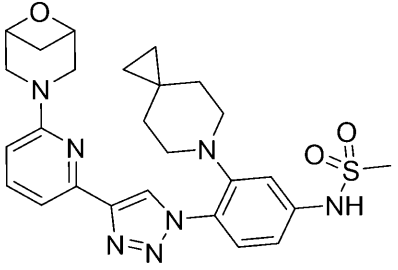
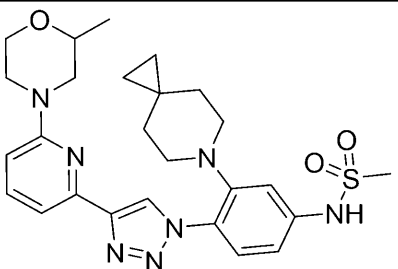
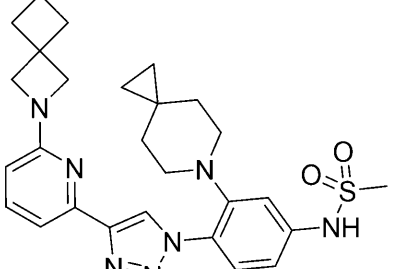
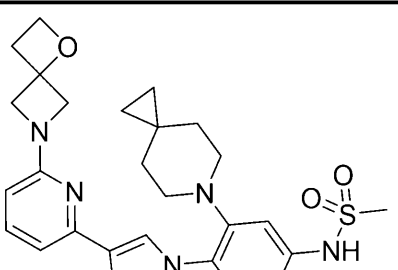
20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

化合物 5 5		N- (4- (4- (6- (6-オキサ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 5 6		N- (4- (4- (6- (2-メチルモルホリノ) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 5 7		N- (4- (4- (6- (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 5 8		N- (4- (4- (6- (1-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

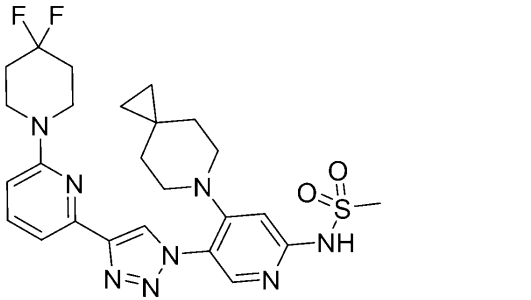
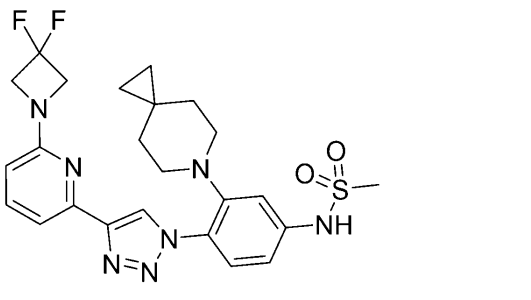
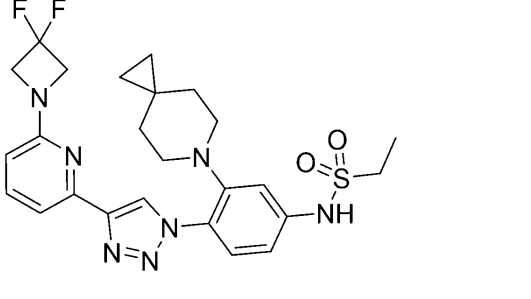
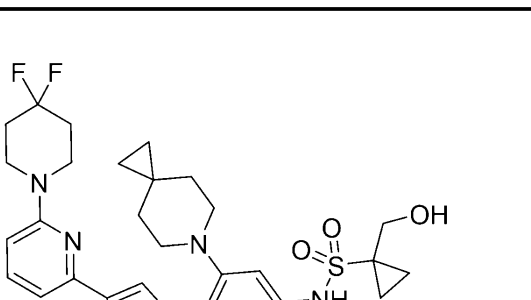
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

化合物 5 9		N- (5- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -4- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド
化合物 6 0		N- (4- (4- (6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 6 1		N- (4- (4- (6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド
化合物 6 2		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -1- (ヒドロキシメチル) シクロプロパン-1-スルホンアミド

10

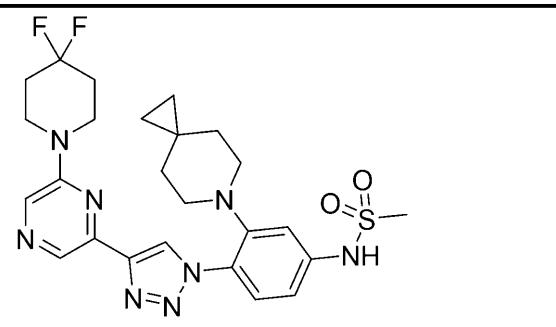
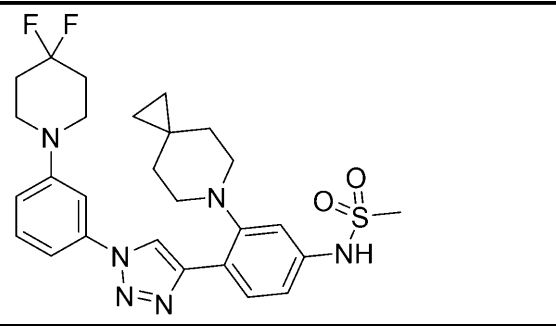
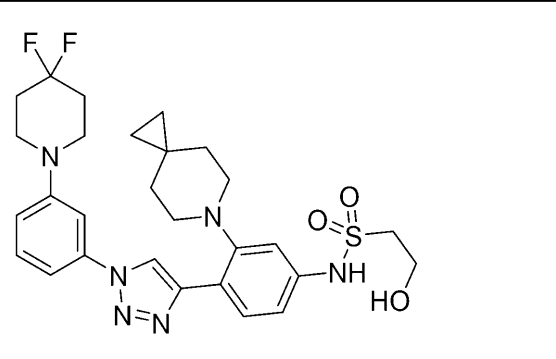
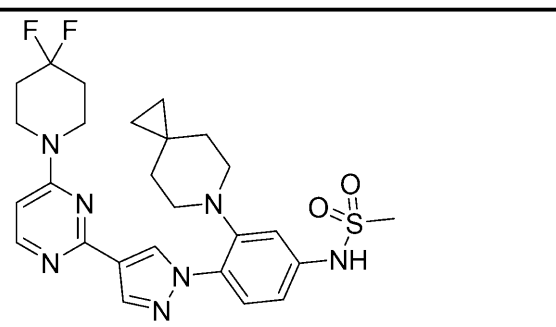
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

化合物 6 3		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピラジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 6 4		N- (4- (1- (3- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) フェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 6 5		N- (4- (1- (3- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) フェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 6 6		N- (4- (4- (4- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリミジン-2-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

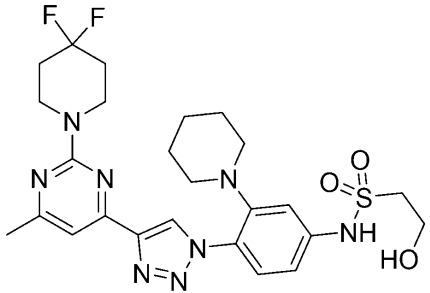
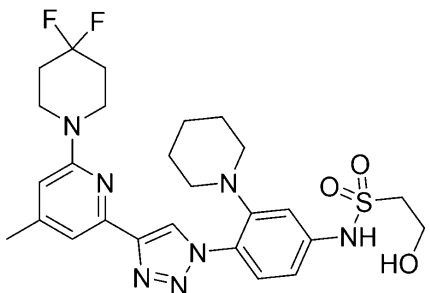
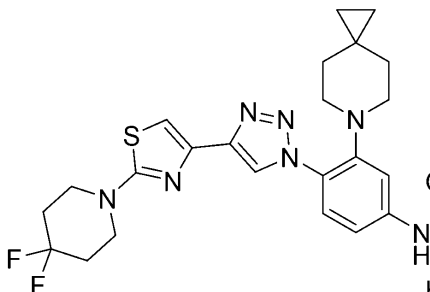
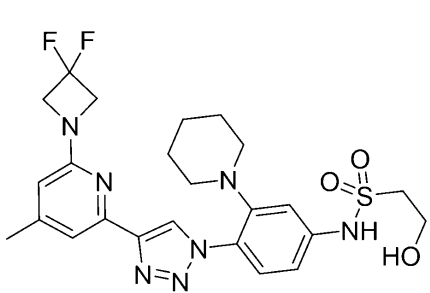
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

化合物 6 7		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 6 8		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 6 9		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) チアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 7 0		N- (4- (4- (6- (3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

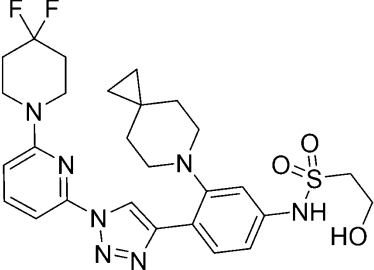
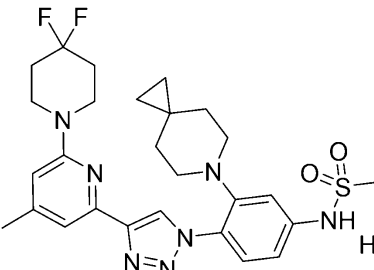
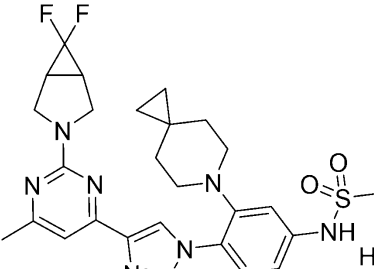
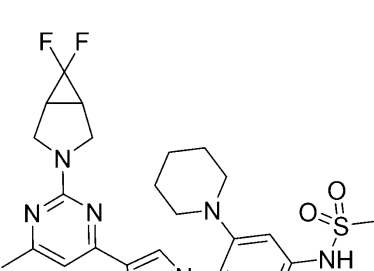
20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

化合物 7 1		N- (4- (1- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 7 2		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 7 3		N- (4- (4- (2- (6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 7 4		N- (4- (4- (2- (6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

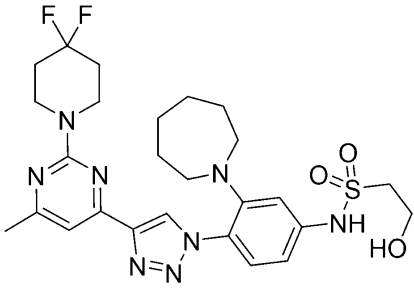
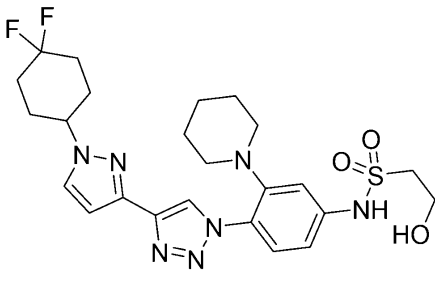
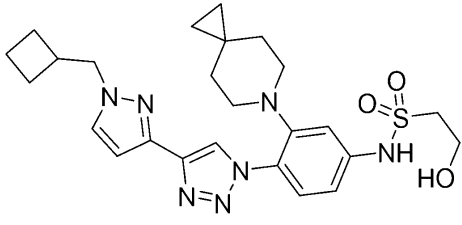
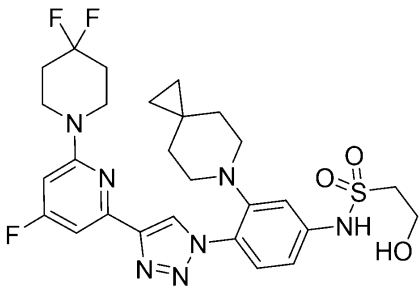
20

30

40

50

【表 1 - 1 7】

化合物 7 5		N- (3- (アゼパン-1-イル) -4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 7 6		N- (4- (4- (1- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 7 7		N- (4- (4- (1- (シクロブチルメチル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 7 8		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 8】

化合物 7 9		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 5-フルオロピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 8 0		N- (3- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 4-メチルピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 8 1		2-ヒドロキシ-N- (4- (4- (2- (ピロリジン-1-イル) チアゾール-4-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタン-1-スルホンアミド
化合物 8 2		N- (4- (4- (1-シクロブチル-1H-ピラゾール-3-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

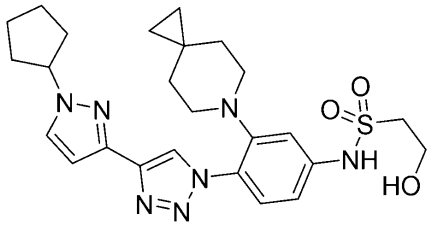
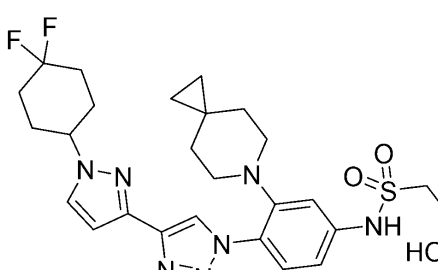
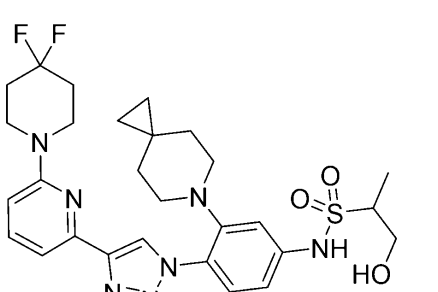
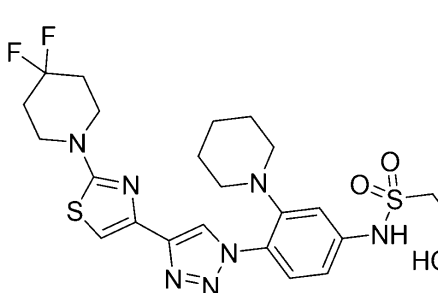
20

30

40

50

【表 1 - 1 9】

化合物 8 3		N- (4- (4- (1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-3-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 8 4		N- (4- (4- (1- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 8 5		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -1-ヒドロキシプロパン-2-スルホンアミド
化合物 8 6		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) チアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

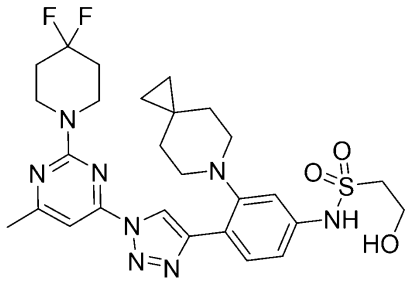
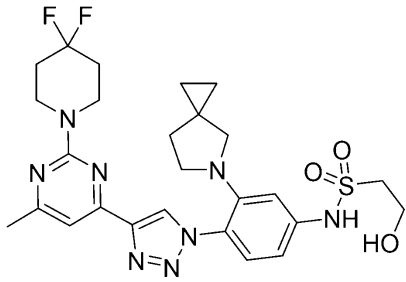
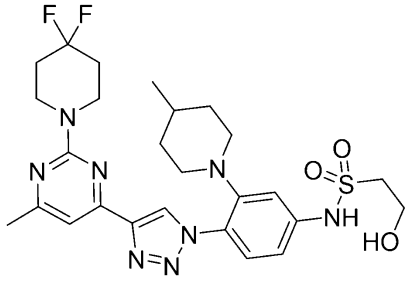
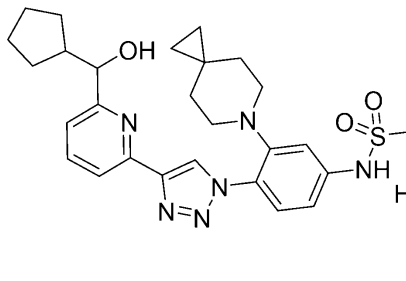
20

30

40

50

【表 1 - 2 0】

化合物 8 7		N- (4- (1- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 6-メチルピリミジン-4-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 8 8		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 6-メチルピリミジン-4-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-5-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 8 9		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 6-メチルピリミジン-4-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (4-メチルピペリジン-1-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 9 0		N- (4- (4- (6- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) ピリジン-2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

(R) - 化合物 9 0		(R) - N - (4 - (4 - (6 - (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド
(S) - 化合物 9 0		(S) - N - (4 - (4 - (6 - (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド
化合物 9 1		N - (4 - (4 - (2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1 - (ヒドロキシメチル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド
化合物 9 2		N - (4 - (4 - (5 - (シクロペンタンカルボニル) フラン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2. 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド

10

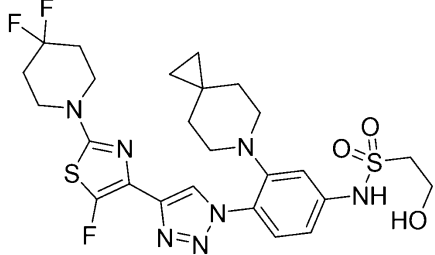
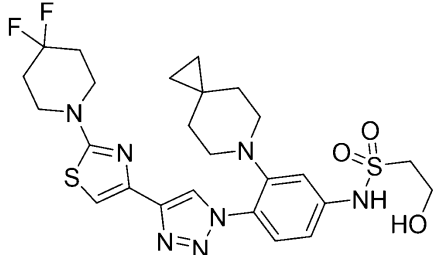
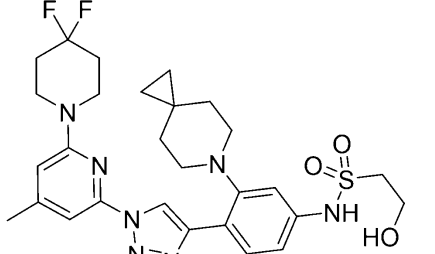
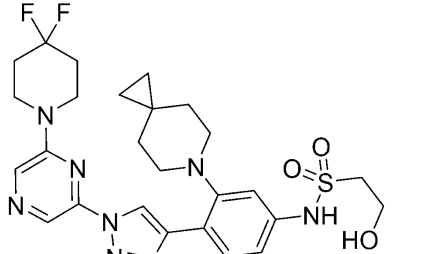
20

30

40

50

【表 1 - 2 2】

化合物 9 3		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロチアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 9 4		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) チアゾール-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 9 5		N- (4- (1- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 9 6		N- (4- (1- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピラジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

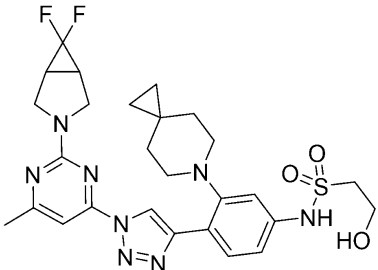
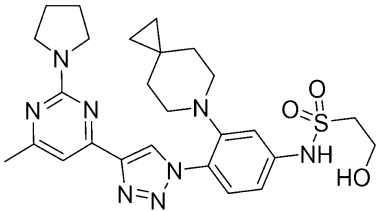
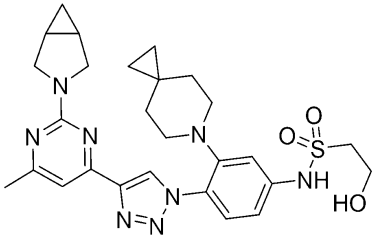
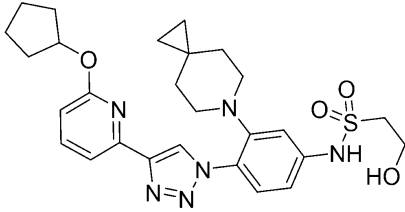
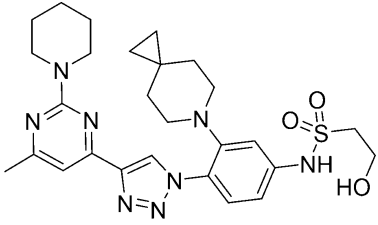
20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

化合物 9 7		N- (4- (1- (2- (6, 6-ジフルオロ-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 9 8		2-ヒドロキシ-N- (4- (4- (6-メチル-2- (ピロリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタン-1-スルホンアミド
化合物 9 9		N- (4- (4- (2- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -6-メチルピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 0 0		N- (4- (4- (6- (シクロペンチルオキシ) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 0 1		2-ヒドロキシ-N- (4- (4- (6-メチル-2- (ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタン-1-スルホンアミド

10

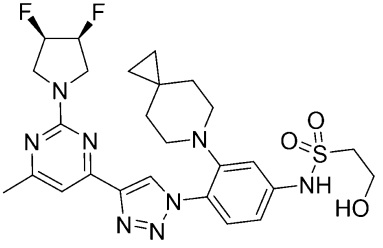
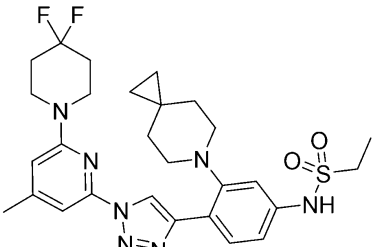
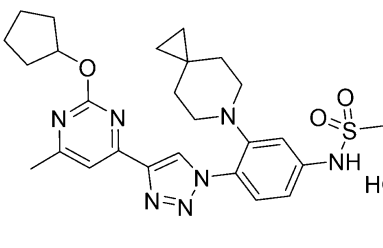
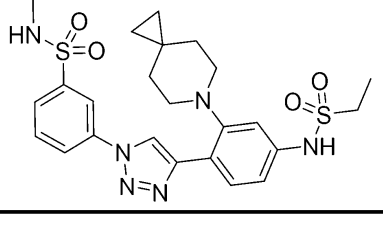
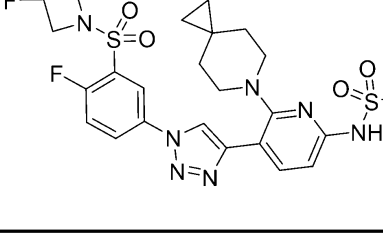
20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

化合物 107		N- (4- (4- (2- ((3 S, 4 R) - 3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル) - 6-メチルピリミジン-4-イル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 108		N- (4- (1- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 4-メチルピリジン-2-イル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド
化合物 109		N- (4- (4- (2- (シクロペンチルオキシ) - 6-メチルピリミジン-4-イル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 110		N- (tert-ブチル) - 3- (4- (4- (エチルスルホンアミド) - 2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゼンスルホンアミド
化合物 111		N- (5- (1- (3- ((3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) スルホニル) - 4-フルオロフェニル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 6- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) ピリジン-2-イル) - 2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

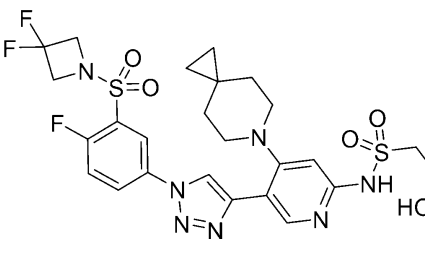
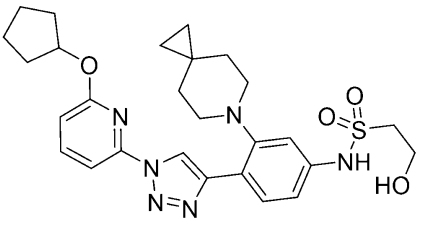
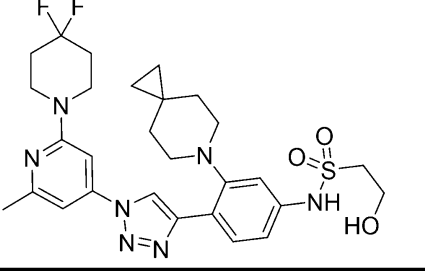
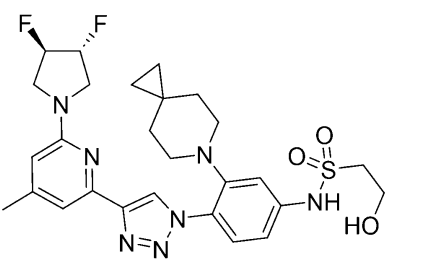
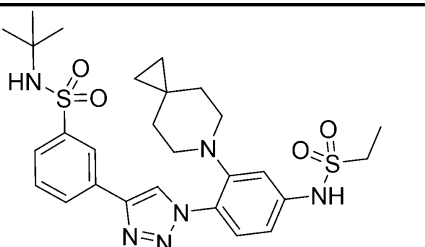
20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

化合物 1 1 2		N- (5- (1- (3- ((3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) スルホニル) -4-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -4- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) ピリジン-2-イル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 1 3		N- (4- (1- (6- (シクロペンチルオキシ) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 1 4		N- (4- (1- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-メチルピリジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 1 5		N- (4- (4- (6- ((3R, 4R) -3, 4-ジフルオロピロリジン-1-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 1 6		N- (tert-ブチル) -3- (1- (4- (エチルスルホンアミド) -2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 7】

化合物 117		N-(tert-ブチル)-3-(1-(4-(エチルスルホンアミド)-5-フルオロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
化合物 118		N-(tert-ブチル)-3-(1-(2-(4-(ジフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)-4-(エチルスルホンアミド)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド
化合物 119		N-(4-(4-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 120		N-(tert-ブチル)-5-(1-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド
化合物 121		N-(tert-ブチル)-3-(1-(4-(2-ヒドロキシエチル)スルホンアミド)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

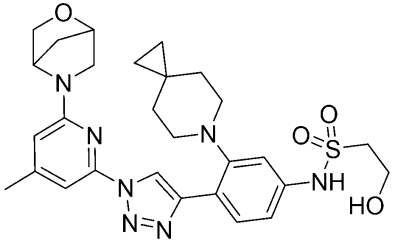
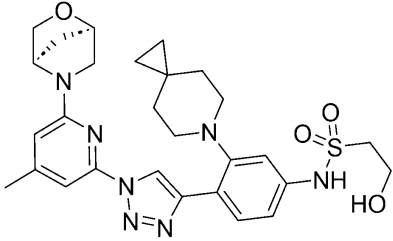
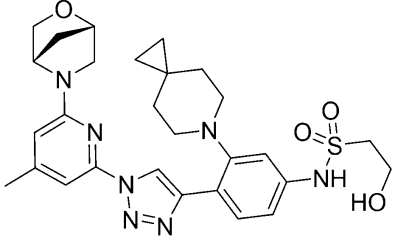
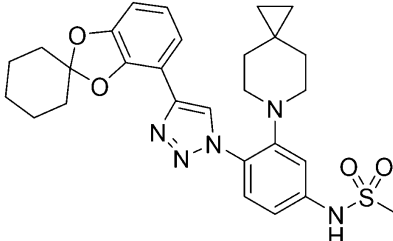
20

30

40

50

【表 1 - 2 9】

化合物 1 2 7		N- (4- (1- (6- (2-オキサー5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
(1 R, 4 R) -化合物 1 2 7		N- (4- (1- (6- ((1 R, 4 R) -2-オキサー5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
(1 S, 4 S) -化合物 1 2 7		N- (4- (1- (6- ((1 S, 4 S) -2-オキサー5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-5-イル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 2 8		N- (3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) -4- (4- (スピロ [ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-2, 1'-シクロヘキサン] -4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

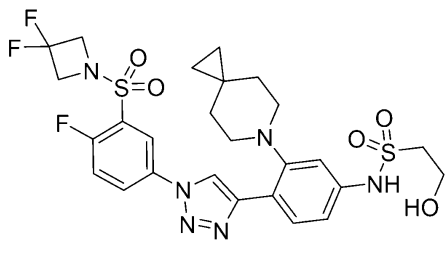
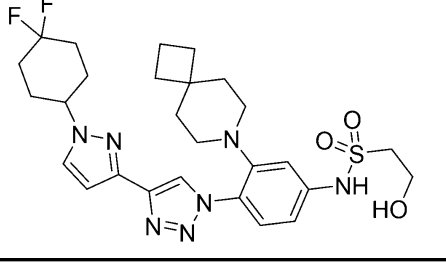
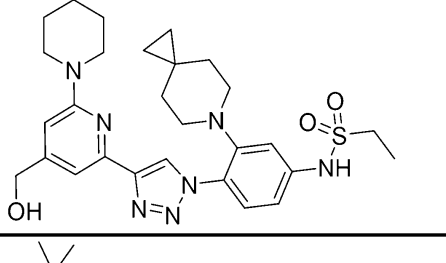
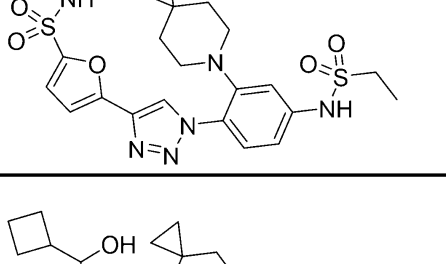
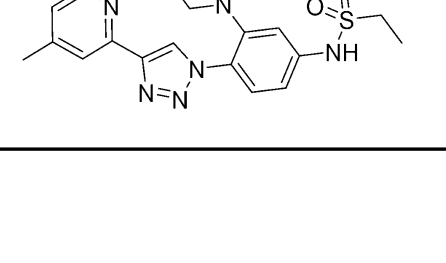
20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

化合物 1 2 9		N- (4- (1- (3- ((3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) スルホニル) -4-フルオロフェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 3 0		N- (4- (4- (1- (4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) -1H-ピラゾール-3-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (7-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 3 1		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -4- (ヒドロキシメチル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド
化合物 1 3 2		N- (tert-ブチル) -5- (1- (4- (エチルスルホンアミド) -2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) フラン-2-スルホンアミド
化合物 1 3 3		N- (4- (4- (6- (シクロブチル (ヒドロキシ) メチル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド

10

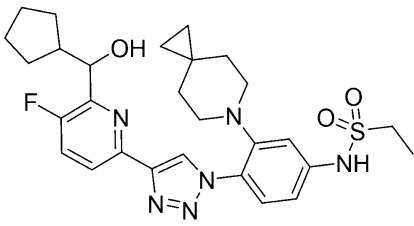
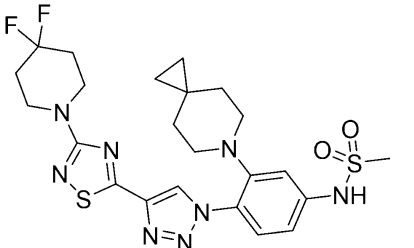
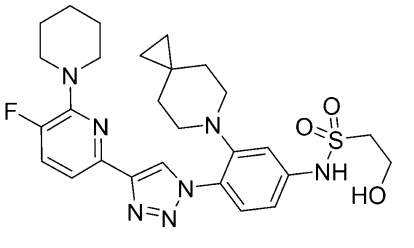
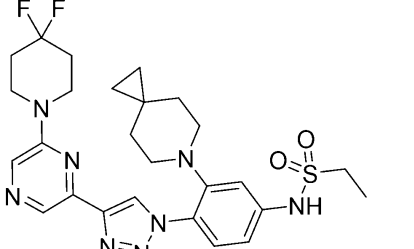
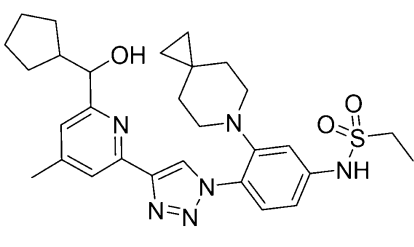
20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

化合物 1 3 4		N- (4- (4- (6- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) -5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド
化合物 1 3 5		N- (4- (4- (3- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 1 3 6		N- (4- (4- (5-フルオロ-6- (ピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 3 7		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピラジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド
化合物 1 3 8		N- (4- (4- (6- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド

10

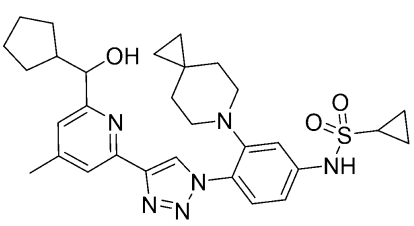
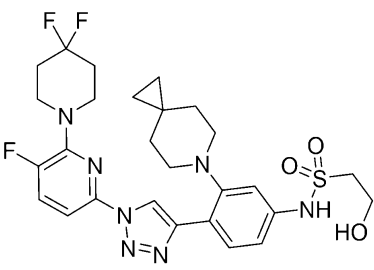
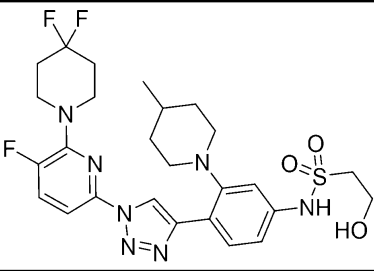
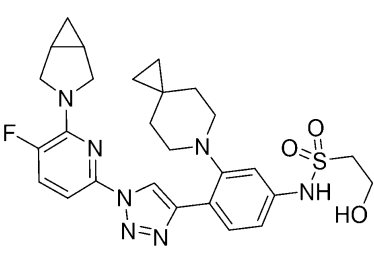
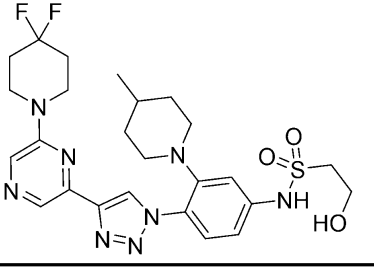
20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

化合物 1 3 9		N- (4- (4- (6- (シクロペンチル (ヒドロキシ) メチル) -4-メチルピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド
化合物 1 4 0		N- (4- (1- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 4 1		N- (4- (1- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (4-メチルピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 4 2		N- (4- (1- (6- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 4 3		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピラジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (4-メチルピペリジン-1-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

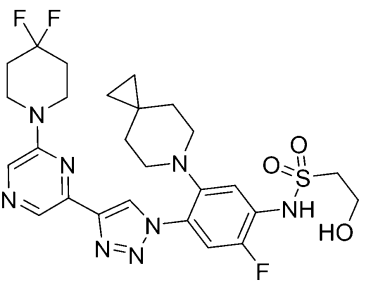
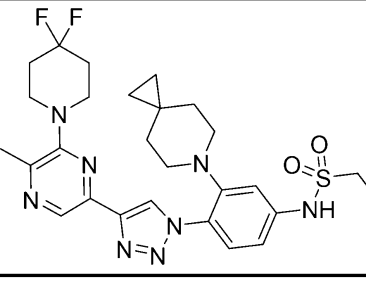
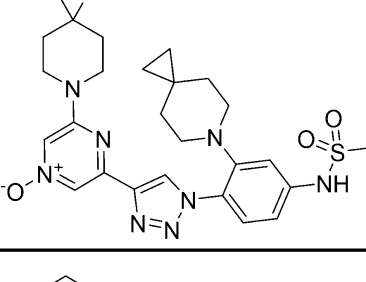
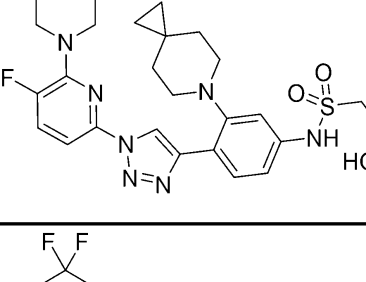
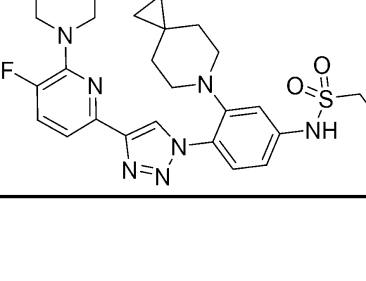
20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

化合物 1 4 4		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) ピラジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -2-フルオロ-5- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 4 5		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-メチルピラジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド
化合物 1 4 6		3- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5- (1- (4- (エチルスルホンアミド) -2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ピラジン1-オキシド
化合物 1 4 7		N- (4- (1- (5-フルオロ-6- (ピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 4 8		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) エタンスルホンアミド

10

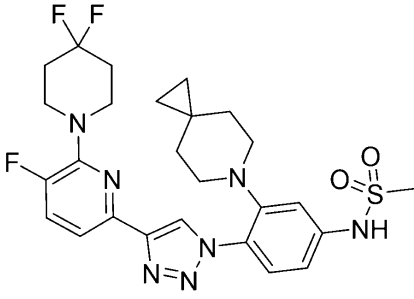
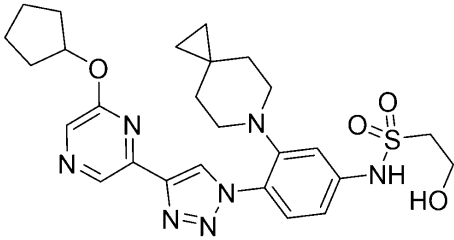
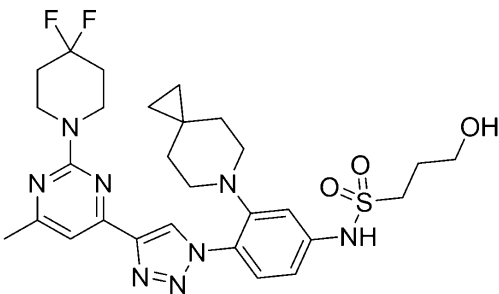
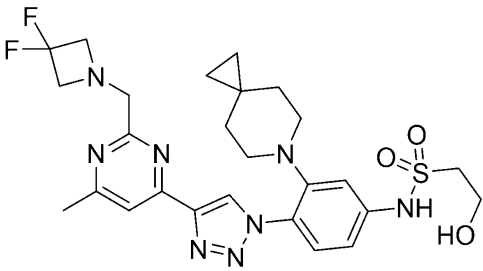
20

30

40

50

【表 1 - 3 4】

化合物 1 4 9		N- (4- (4- (6- (4, 4- ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イ ル) -1H-1, 2, 3-トリアゾ ール-1-イル) -3- (6-アザ スピロ [2. 5] オクタン-6-イ ル) フェニル) メタンスルホンアミ ド
化合物 1 5 0		N- (4- (4- (6- (シクロペ ンチルオキシ) ピラジン-2-イ ル) -1H-1, 2, 3-トリアゾ ール-1-イル) -3- (6-アザ スピロ [2. 5] オクタン-6-イ ル) フェニル) -2-ヒドロキシエ タン-1-スルホンアミド
化合物 1 5 1		N- (4- (4- (2- (4, 4- ジフルオロピペリジン-1-イル) -6-メチルピリミジン-4-イ ル) -1H-1, 2, 3-トリアゾ ール-1-イル) -3- (6-アザ スピロ [2. 5] オクタン-6-イ ル) フェニル) -3-ヒドロキシプ ロパン-1-スルホンアミド
化合物 1 5 2		N- (4- (4- (2- ((3, 3- -ジフルオロアゼチジン-1-イ ル) メチル) -6-メチルピリミジ ン-4-イル) -1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタ ン-6-イル) フェニル) -2-ヒ ドロキシエタン-1-スルホンアミ ド

10

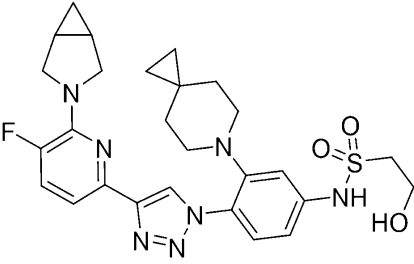
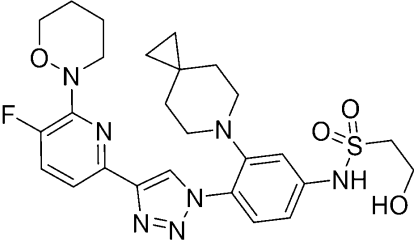
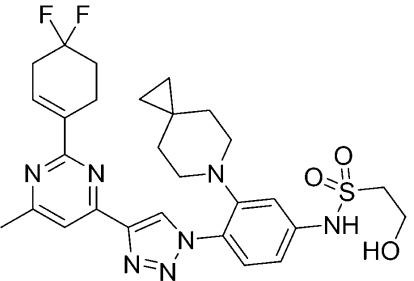
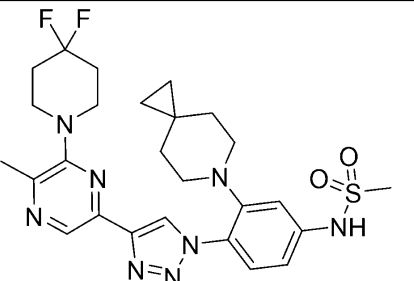
20

30

40

50

【表 1 - 3 5】

化合物 1 5 3		N- (4- (4- (6- (3-アザ ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ ン- 3-イル) - 5-フルオロピリジン - 2-イル) - 1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタ ン- 6-イル) フェニル) - 2-ヒ ドロキシエタン-1-スルホンアミ ド	10
化合物 1 5 4		N- (4- (4- (5-フルオロ- 6- (1, 2-オキサジナン- 2- イル) ピリジン- 2-イル) - 1H - 1, 2, 3-トリアゾール-1- イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン- 6-イル) フ ェニル) - 2-ヒドロキシエタン- 1-スルホンアミド	20
化合物 1 5 5		N- (4- (4- (2- (4, 4- ジフルオロシクロヘキサ-1-エン - 1-イル) - 6-メチルピリミジ ン- 4-イル) - 1H-1, 2, 3- トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタ ン- 6-イル) フェニル) - 2-ヒ ドロキシエタン-1-スルホンアミ ド	30
化合物 1 5 6		N- (4- (4- (6- (4, 4- ジフルオロピペリジン- 1-イル) - 5-メチルピラジン- 2-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール - 1-イル) - 3- (6-アザスピ ロ [2. 5] オクタン- 6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド	40

40

50

【表 1 - 3 6】

化合物 1 5 7		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -5-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (ピペリジン-1-イル) フェニル) -1- (ヒドロキシメチル) シクロプロパン-1-スルホンアミド
化合物 1 5 8		2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6- (1- (4- (2-ヒドロキシエチル) スルホンアミド) -2- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ピリミジン-4-カルボン酸
化合物 1 5 9		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル) -3-フルオロピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 6 0		N- (4- (4- (2- (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) -6- (ヒドロキシメチル) ピリミジン-4-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) -2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド

10

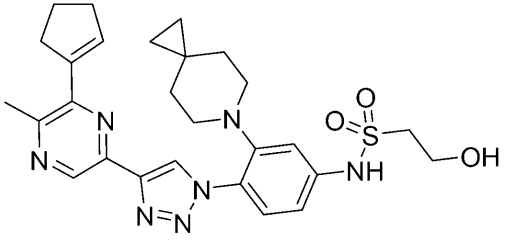
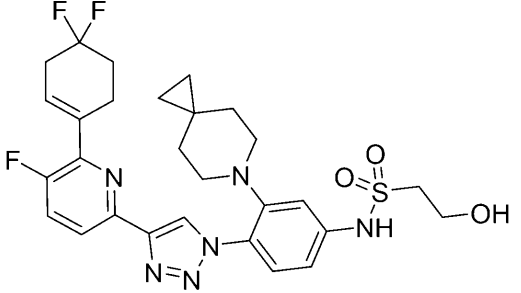
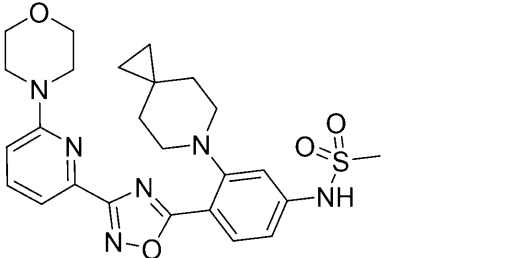
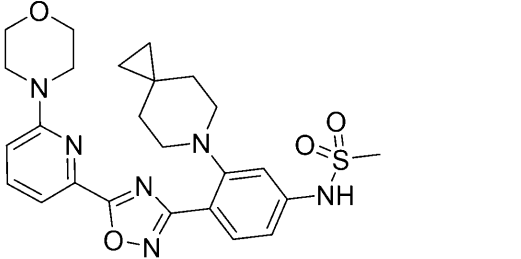
20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

化合物 1 6 1		N- (4- (4- (6- (シクロペン ター 1-エン-1-イル) -5-メチ ルピラジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3- (6-アザスピロ [2. 5] オク タン-6-イル) フェニル) -2-ヒ ドロキシエタン-1-スルホンアミド
化合物 1 6 2		N- (4- (4- (6- (4, 4-ジ フルオロシクロヘキサ-1-エン-1 -イル) -5-フルオロピリジン-2 -イル) -1H-1, 2, 3-トリア ゾール-1-イル) -3- (6-アザ スピロ [2. 5] オクタン-6-イ ル) フェニル) -2-ヒドロキシエ タン-1-スルホンアミド
化合物 1 6 3		N- (4- (3- (6-モルホリノピ リジン-2-イル) -1, 2, 4-オ キサジアゾール-5-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン -6-イル) フェニル) メタンスルホ ンアミド
化合物 1 6 4		N- (4- (5- (6-モルホリノピ リジン-2-イル) -1, 2, 4-オ キサジアゾール-3-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン -6-イル) フェニル) メタンスルホ ンアミド

10

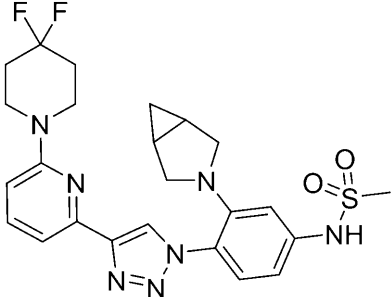
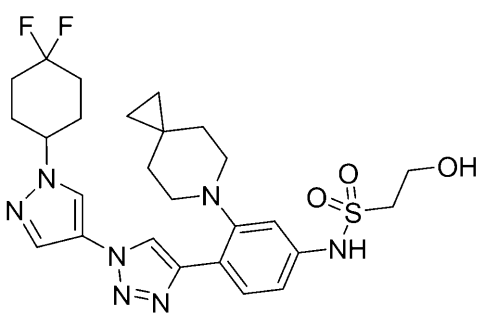
20

30

40

50

【表 1 - 3 8】

化合物 1 6 5		N- (3- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イ ル) -4- (4- (6- (4, 4- ジフルオロピペリジン-1-イル) ピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) メタンスルホンアミド
化合物 1 6 6		N- (4- (1- (1- (4, 4- ジフルオロシクロヘキシル) -1H- -ピラゾール-4-イル) -1H- 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニ ル) -2-ヒドロキシエタン-1- スルホンアミド

10

20

【0100】

いくつかの変形では、式 (I)、式 (II)、式 (III) の化合物、もしくはその任意の変形、または表 1 の化合物などの本明細書に記載される化合物のいずれも、重水素化されてもよい (例えば、水素原子が重水素原子で置換されている)。これらの変形のいくつかでは、化合物は単一の部位で重水素化される。その他の変形では、化合物は複数の部位で重水素化される。重水素化化合物は、対応する重水素化されていない化合物の調製と同様の様式で、重水素化された出発物質から調製することができる。当該技術分野で知られている他の方法を使用して、水素原子を重水素原子で置き換えてもよい。

30

【0101】

本明細書で提供される任意の式、例えば、式 (I)、式 (II)、または式 (III) は、構造式によって示される構造を有する化合物ならびに所定の変型または形態を表すことが意図されている。特に、本明細書で示される任意の式の化合物は、不斉中心を有してもよく、したがって、異なるエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態で存在してもよい。一般式の化合物のすべての光学異性体及び立体異性体、ならびに任意の比でのそれらの混合物は、その式の範囲内とみなされる。したがって、本明細書で示される任意の式は、ラセミ体、1つ以上のエナンチオマー形態、1つ以上のジアステレオマー形態、1つ以上のアトロプ異性体形態、及び任意の比率におけるそれらの混合物を表すことが意図される。さらに、特定の構造は、幾何異性体 (すなわち、シス及びトランス異性体)、互変異性体、またはアトロプ異性体として存在してもよい。さらに、本明細書で示される任意の式は、たとえそのような形態が明示されていなくとも、そのような化合物の水和物、溶媒和物、及び非晶質及び多形形態のいずれか1つ、ならびにそれらの混合物を指すことが意図される。いくつかの実施形態では、溶媒は水であり、溶媒和物は水和物である。

40

【0102】

中間体及び最終化合物を含む、本明細書で詳述されている化合物の代表的な例は、表及び本明細書のいずれかの箇所で示されている。一態様では、適用可能ならば、単離されて個体に投与されてもよい中間体化合物を含む、化合物のいずれかが、本明細書で詳述されている方法にて使用されてもよいことが理解される。

50

【0103】

本明細書で示す化合物は、塩が示されていなくても塩として存在してもよく、当業者には十分理解されるように、本明細書で提供されている組成物及び方法は、ここで示される化合物の全ての塩及び溶媒和物、ならびに化合物の非塩形態及び非溶媒和物形態を包含することが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されている化合物の塩は薬学的に許容される塩である。

【0104】

1つの変形では、本明細書における化合物は、個体への投与のために調製された合成化合物である。別の変形では、実質的に純粋な形態で化合物を含有する組成物が提供される。別の変形では、本明細書で詳述される化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が提供される。別の変形では、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物、及び化合物の投与方法は、本明細書に詳述されている任意の化合物またはその形態に好適である。

【0105】

本明細書で提供されるV、W、X、Y、Z、環A、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 B^1 、 B^2 、 R^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、 R^{a12} 、 R^{a13} 、 R^{a14} 、 R^{a15} 、 R^{a16} 、 R^{a17} 、 R^{a18} 、 R^{a19} 、 R^{a20} 、 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 R^{c7} 、 R^{c8} 、 R^{c9} 、 R^{c10} 、 R^{c11} 、 R^{c12} 、 R^{c13} 、または R^{d1} の任意の変形または実施形態は、あたかも各組み合わせが個別にかつ具体的に記載されていたかのように、V、W、X、Y、Z、環A、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、 A^8 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 B^1 、 B^2 、 R^B 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 、 R^{a5} 、 R^{a6} 、 R^{a7} 、 R^{a8} 、 R^{a9} 、 R^{a10} 、 R^{a11} 、 R^{a12} 、 R^{a13} 、 R^{a14} 、 R^{a15} 、 R^{a16} 、 R^{a17} 、 R^{a18} 、 R^{a19} 、 R^{a20} 、 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 、 R^{c5} 、 R^{c6} 、 R^{c7} 、 R^{c8} 、 R^{c9} 、 R^{c10} 、 R^{c11} 、 R^{c12} 、 R^{c13} 、または R^{d1} の全ての他の変形または実施形態と組み合わせることが可能である。

【0106】

本明細書で使用されるとき、任意の変数が化学式に複数回出現する場合、各出現におけるその定義は、あらゆる他の出現におけるその定義とは無関係である。

【0107】

表1を含む本明細書で提供されている化合物名は、Chemaxon Marvin Structure to Name 20またはChemDraw Professional 21により提供されている。当業者は、化合物が一般的に認識されている種々の命名体系及び記号を使用して命名または識別されてもよいことを理解するであろう。例として、化合物は、一般名、系統名、または非系統名で命名または識別されてもよい。化学技術分野で一般的に認識されている命名体系及び記号には、例えば、Chemical Abstract Service (CAS)、ChemBioDraw Ultra、及びInternational Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)が含まれる。

組成物

【0108】

本明細書で開示及び／または記載されている化合物、ならびに1つ以上のさらなる薬剤、医薬品、アジュバント、担体、賦形剤などを含む医薬組成物のような、組成物も提供されている。好適な薬剤及び医薬品には、本明細書に記載されているものが含まれる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤またはアジュバントと、本明細書に記載されている少なくとも1つの化学物質とを含む。薬学的に許容される賦形剤の例は、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼ

ラチン、スクロース、及び炭酸マグネシウムを含むが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施形態では、提供されるのは、本明細書に記載されている1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物などの組成物である。

【0109】

いくつかの実施形態では、提供されるのは、式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的に許容される組成物である。いくつかの態様では、組成物は、本明細書に記載されている化合物の調製に使用されてもよい合成中間体を含有してもよい。本明細書に記載されている組成物は、任意の他の好適な活性剤または不活性剤を含んでもよい。

【0110】

本明細書に記載されている組成物のいずれも、無菌であってもよい、または無菌である成分を含有してもよい。滅菌は、当該技術分野で知られている方法によって達成することができる。本明細書に記載されている組成物のいずれも、実質的に純粋である1つ以上の化合物を含有してもよい。

【0111】

提供されるのはまた、本明細書に記載されている医薬組成物と、本明細書に記載されている疾患または状態を患っている患者を治療するために組成物を使用するための説明書とを備える、包装された医薬組成物である。

使用方法

【0112】

本明細書に記載されているように、本開示の化合物はKIF18Aの阻害剤である。一態様では、本明細書の化合物及び医薬組成物はKIF18Aを阻害するために使用されてもよい。別の態様では、本明細書の化合物及び医薬組成物は、個体における疾患または状態を治療または予防するために使用されてもよい。

【0113】

KIF18Aに対する本明細書に記載されている化合物の阻害活性は、微小管の存在下でのATP加水分解の阻害を含むが、これらに限定されない当該技術分野で既知の方法によって決定され、及び測定されてもよい(Hackney D. D., Jiang W. (2001), Assays for Kinesin Microtubule-Stimulated ATPase Activity. In: Vernos I. (eds), Kinesin Protocols. Methods in Molecular Biology (商標), vol 164. Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-069-1:65>)。

【0114】

一態様では、本明細書で提供されるのは、細胞を有効量の本明細書に記載されている化合物または医薬組成物と接触させることを含む、KIF18Aを阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、細胞を、有効量の式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、KIF18Aを阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、細胞を、有効量の式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物と接触させることを含む、KIF18Aを阻害する方法である。前述の実施形態の1つの変形では、細胞を試験管内で接触させる。前述の実施形態のその他の変形では、細胞を生体内で接触させる。

【0115】

別の態様では、本明細書の化合物及び医薬組成物は、有効量の本明細書に記載されている化合物または医薬組成物を投与することを含む、個体における疾患または状態を治療または予防するために使用されてもよい。予防的に使用される場合、本明細書に開示及び／または記載されている化合物は、疾患もしくは障害の発生のリスクがある個体にてそれが発生するのを防止してもよく、または発生し得る疾患もしくは障害の程度を軽減してもよ

10

20

30

40

50

い。

【0116】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の本明細書に記載される化合物または医薬組成物を対象に投与することを含む、個体にて疾患または状態を治療するまたは予防する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、個体における疾患または状態を治療または予防する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、個体における疾患または状態を治療または予防する方法である。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、疾患または状態にはKIF18Aが媒介する。いくつかの実施形態では、疾患または状態はがんである。いくつかの実施形態では、疾患または状態は、制御されない細胞増殖、異常な細胞周期調節、中心体異常(構造及び／または数値、断片化)、固形腫瘍、造血癌及び過剰増殖性障害、例えば甲状腺過形成(特にグレーブス病)、及び嚢胞(卵巣間質の過剰血管分布、多嚢胞性卵巣症候群(Stein-Leventhal症候群)の特徴など)を含む細胞増殖障害である。癌腫のような固形腫瘍及び血液学的に誘導される腫瘍としては、肛門、膀胱、乳房、結腸、小腸、虫垂、腎臓、腎盂、尿管、尿膜、肝臓、肺(扁平上皮及び小細胞肺癌を含む)、胸膜、食道、頭頸部、鼻咽頭、中咽頭、下咽頭、口腔、喉頭、胆道管、胆嚢、卵巣、精巣、生殖細胞、子宮、脾臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、唾液腺、及び皮膚(扁平上皮癌を含む)のがん、リンパ系の造血腫瘍(白血病、急性リンパ性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫及びバーキットリンパ腫を含む)、骨髓細胞系の造血腫瘍(急性及び慢性の骨髓性白血病、骨髓異形成症候群及び前骨髓球性白血病を含む)、任意の系列の造血腫瘍、骨髓腫、間葉系腫瘍(線維肉腫及び横紋筋肉腫、及び他の肉腫、例えば軟部組織及び骨の腫瘍を含む)、中枢及び末梢神経系の腫瘍(星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫及び神経鞘腫を含む)、神経内分泌系の腫瘍、内分泌系の腫瘍、小細胞腫瘍、原発不明の腫瘍、他の腫瘍(網膜芽細胞腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、濾胞性甲状腺癌、ユーイング肉腫、カポジ肉腫を含む)、ならびに腫瘍誘導性胸水または心外膜液、及び悪性腹水などの、がんの存在または進行の結果である他のがん関連障害が挙げられ得るが、これらに限定されない。

20

30

【0118】

いくつかの実施形態では、提供されるのは、式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする個体に投与することを含む、個体におけるがんを治療または予防する方法である。いくつかの実施形態では、提供されるのは、治療有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化学物質を対象に投与することを含む、それを必要とする対象におけるがんを治療または予防する方法である。対象における疾患の治療のための薬剤の製造における、式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用も、本明細書で提供される。

40

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする個体に投与することを含む、がんを治療する方法である。がんの治療のための薬剤の製造における、式(I)、式(II)、式(III)の化合物、もしくは表1の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用も、本明細書で提供される。

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の本明細書に記載さ

50

れる化合物または医薬組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象における K I F 1 8 A が媒介する疾患または状態を治療する方法である。

【0121】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、治療有効量の本明細書に記載されている化合物または医薬組成物を対象に投与することを含む、それを必要とする対象にてがんを治療する方法である。いくつかの実施形態では、がんは、癌腫、肛門、膀胱、乳房、結腸、小腸、虫垂、腎臓、腎盂、尿管、尿路上皮、肝臓、肺、胸膜、食道、頭頸部、鼻咽頭、中咽頭、下咽頭、口腔、喉頭、胆道、胆嚢、卵巣、精巣、生殖細胞、子宮、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、唾液腺、または皮膚のがん、リンパ系列の造血腫瘍、骨髄系列の造血腫瘍、任意の系列の造血腫瘍、骨髄腫、肉腫を含む間葉系腫瘍、中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍、神経内分泌系腫瘍、内分泌系腫瘍、小細胞腫瘍、原発不明腫瘍、網膜芽腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫を含む他の腫瘍、及びがんの存在または進行の結果である他のがん関連障害からなる群から選択される。

10

投与量

【0122】

本明細書で開示及び／または記載されている化合物及び組成物は、治療上有効な投与量、例えば、病状の治療を行うのに十分な投与量で投与される。本明細書に記載されている化学物質のヒトへの投与量レベルは、まだ最適化されていないが、一般に、1日用量は約 0.01～100mg/kg 体重の範囲であり、いくつかの実施形態では、約 0.05～10.0mg/kg 体重であり、いくつかの実施形態では、約 0.10～1.4mg/kg 体重の範囲である。したがって、70kg のヒトに投与する場合、投与量範囲は、いくつかの実施形態では、1日当たり約 0.7～7000mg であり、いくつかの実施形態では、1日当たり約 3.5～700.0mg であり、いくつかの実施形態では、1日当たり約 7～100.0mg である。投与される化学物質の量は、例えば、治療される対象及び病状、病気の重篤度、投与の様式及びスケジュール、ならびに処方医師の判断に依存する。例えば、経口投与の例示的な投与量範囲はそれぞれ化合物の薬物動態に応じて、1日当たり約 5mg～約 500mg であり、例示的な静脈内投与の投与量は、1日当たり約 5mg～約 500mg である。

20

【0123】

本明細書に開示及び／または記載されている化合物及び組成物の投与は、経口、舌下、皮下、非経口、静脈内、鼻腔内、局所、経皮、腹腔内、筋肉内、肺内、経膈、経直腸、または眼内の投与を含むが、これらに限定されない、治療剤の許容される投与様式を介することができる。いくつかの実施形態では、化合物または組成物は、経口投与または静脈内投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示及び／または記載されている化合物または組成物は、経口投与される。

30

【0124】

薬学的に許容される組成物には、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤、懸濁剤、坐剤、及びエアロゾルの形態のような固体、半固体、液体、及びエアロゾルの剤形が含まれる。本明細書に開示及び／または記載されている化合物は、長期時限投与、及び／または所定の速度でのパルス投与のために、徐放または制御放出用の剤形（例えば、制御放出／徐放用の丸剤、デポー注射、浸透圧ポンプ、または経皮（電気輸送を含む）パッチ形態）で投与することもできる。いくつかの実施形態では、組成物は、正確な用量の単回投与に好適な単位剤形で提供されている。

40

【0125】

本明細書で開示及び／または記載されている化合物は、単独で投与してもよく、1つ以上の従来の薬学的担体または賦形剤（例えば、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカム、セルロース、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、ゼラチン、スクロース、炭酸マグネシウム）と組み合わせて投与してもよい。所望であれば、医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤、可溶化剤、pH 緩衝剤など（例えば、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、

50

モノラウリン酸ソルビタン、酢酸トリエタノールアミン、オレイン酸トリエタノールアミン)のような無毒の補助物質を少量含んでもよい。一般に、医薬組成物は、意図される投与様式に応じて、本明細書で開示及び／または記載される化合物を約0.005重量%～95重量%、または約0.5重量%～50重量%含有するであろう。かかる剤形を調製する実際の方法は、当業者に知られているか、または明らかになるであろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvaniaを参照されたい。

【0126】

いくつかの実施形態では、組成物は、丸剤または錠剤の形態を取り、したがって、組成物は、本明細書で開示及び／または記載される化合物とともに、希釈剤（例えば、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウム）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）、及び／または結合剤（例えば、デンプン、アラビアガム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体）のうちの1つ以上を含有してもよい。他の固体剤形には、ゼラチンカプセルに封入された粉末、マルメ (marume)、溶液または懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油、またはトリグリセリド中）が含まれる。

10

【0127】

液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、本明細書に開示及び／または記載されている化合物と任意選択の薬学的添加剤とを担体（例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、グリコール、エタノールなど）に溶解、分散、または懸濁させることなどにより、溶液または懸濁液を形成することで調製され得る。注射可能物は、従来の形態で、液体の溶液もしくは懸濁液として、エマルションとして、または注射前に液体に溶解もしくは懸濁させるのに好適な固体形態で調製することができる。そのような非経口組成物に含まれる化合物のパーセンテージは、例えば、化合物の物理的性質、化合物の活性、及び対象の必要性に依存する。しかし、溶液中で0.01%～10%の活性成分のパーセンテージが使用可能であり、組成物が固体であり後に別の濃度に希釈される場合には、より高くてもよい。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に開示及び／または記載されている化合物を溶液中に約0.2～2%含む。

20

【0128】

本明細書に開示及び／または記載されている化合物の医薬組成物は、ネブライザ用のエアロゾルもしくは溶液として、または吹送用の超微粒粉末として、単独で、またはラクトースのような不活性担体と組み合わせて、気道に投与してもよい。そのような場合、医薬組成物の粒子は、50ミクロン未満、またはいくつかの実施形態では10ミクロン未満の直径を有し得る。

30

【0129】

さらに、医薬組成物は、本明細書に開示及び／または記載されている化合物、ならびに1つ以上のさらなる薬剤、医薬品、アジュバントなどを含み得る。好適な薬剤及び医薬品には、本明細書に記載されているものが含まれる。

キット

【0130】

提供されるのはまた、本明細書で提供されている化合物、または医薬組成物のいずれかを含有する製造物品及びキットである。製造品は、ラベルを有する容器を含み得る。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、及び試験管が含まれる。容器は、多様な物質、例えば、ガラスまたはプラスチックから形成され得る。容器は、本明細書で提供されている医薬組成物を保持し得る。容器上のラベルは、医薬組成物が本明細書に記載されている病態を予防、治療または抑制するために使用されることを示し得、また、生体内または試験管内のいずれかの使用のための指示を示し得る。

40

【0131】

一態様では、本明細書で提供されるのは、本明細書に記載されている化合物または組成物と使用のための指示書とを含有するキットである。キットは、それを必要とする個体に

50

よい。次いでジアステレオマーは、任意の簡便な手段、例えば、結晶化によって分離され、所望のエナンチオマーが回収され得る。別の分割プロセスでは、ラセミ体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を使用して分離され得る。あるいは、所望により、記載されるプロセスのうちの1つで適切なキラル中間体を使用することによって、特定のエナンチオマーを得ることができる。

【0136】

クロマトグラフィー、再結晶化及び他の従来の分離手順はまた、化合物の特定の異性体を得ること、さもなければ反応の生成物を精製することが望まれる中間体または最終生成物で使用され得る。

【0137】

本明細書に記載されている化合物を調製する一般的な方法は以下の例示的な方法に示されている。本明細書で提供されているスキームの可変の基は、式（I）、またはその任意の変形の場合のとおりに定義される。本明細書に記載されている他の化合物は、同様の方法によって調製され得る。

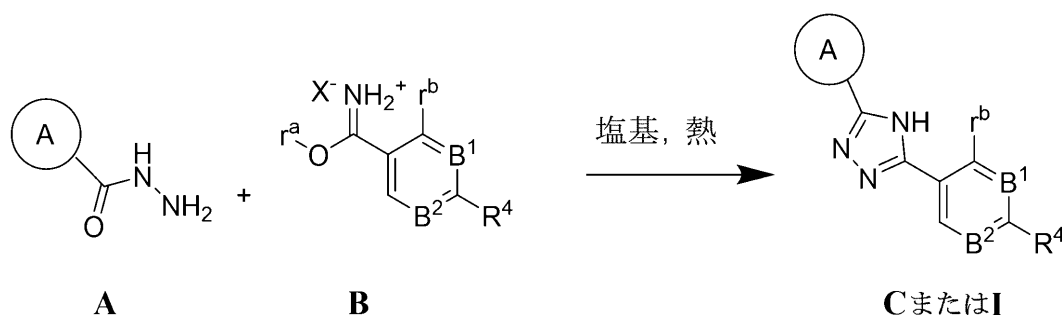
【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されている化合物は、スキーム1、スキーム2、スキーム3、スキーム4、スキーム5、スキーム6、スキーム7、スキーム8、及び／またはスキーム9に従って合成されてもよい。以下のスキーム1～9で示される環A、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 、 A^7 、V、W、X、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 B^1 、 B^2 、 $R^{a1} \sim R^{a20}$ 、及び $R^{c1} \sim R^{c13}$ は、式（I）の化合物に関して定義されたとおりである。

【0139】

スキーム1

【化133】



スキーム1は、Yが「NH」であり、XとZとが両方とも「N」である場合の式Iの化合物の例示的な合成経路を概説する。アシルヒドラジンAを、*i*Pr₂NEtなどの適切な塩基とともにイミデートエステルBと加熱して縮合させると、1,2,4-トリアゾール生成物を得ることができる。ラジカル r^b は、 R^3 に関して定義された基のうちの1つであってもよく、式Iの化合物は直接生成される。あるいは、 r^b はハロゲンであってもよく、その場合は中間体Cが得られる。

スキーム2

10

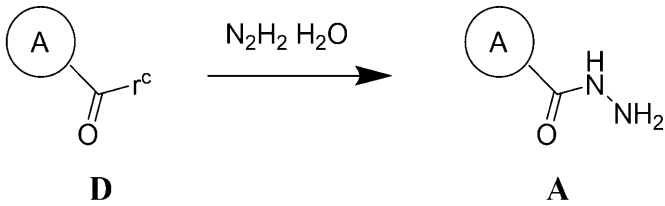
20

30

40

50

【化 1 3 4】



10

【0 1 4 0】

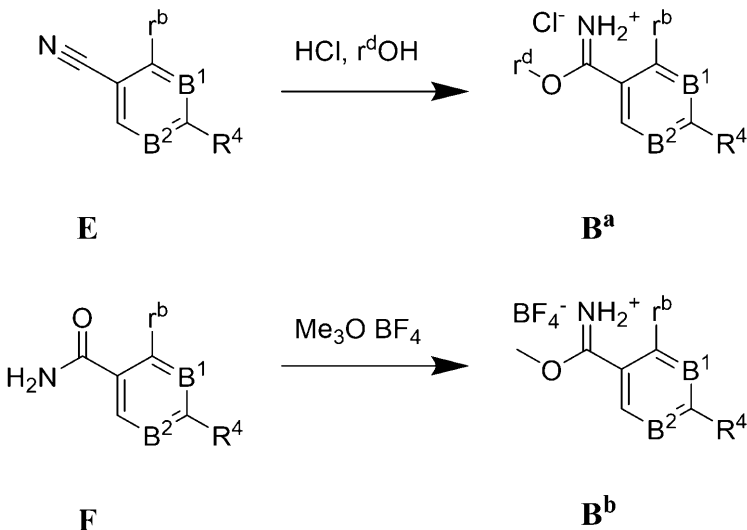
アシルヒドラジン A は、スキーム 2 で概説されるように、エステル ($r^c = \text{O-アルキル}$)、活性塩化物 ($r^c = \text{Cl}$)、またはカルボン酸 ($r^c = \text{OH}$) である前駆体 D から調製することができる。D がエステルの場合、A は、D をアルコール溶媒中で過剰のヒドラジン水和物と共に加熱することによって調製され得る。D が酸塩化物である場合、A は、過剰のヒドラジン水和物及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ などの塩基と反応させることによって調製され得るか、または A は、Boc-ヒドラジンなどの保護されたヒドラジンと反応させ、続いて酸で処理するなどして脱保護することによって調製され得る。D がカルボン酸である場合、D は、例えば、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド、及び 4-ジメチルアミノピリジン、ヒドロキシベンゾトリアゾール、またはペンタフルオロフェノールなどの活性化基で活性化され得る。次に、その場で生成されたアシル転移試薬をヒドラジン水和物で処理すると、A が得られる。

20

【0 1 4 1】

スキーム 3

【化 1 3 5】



30

40

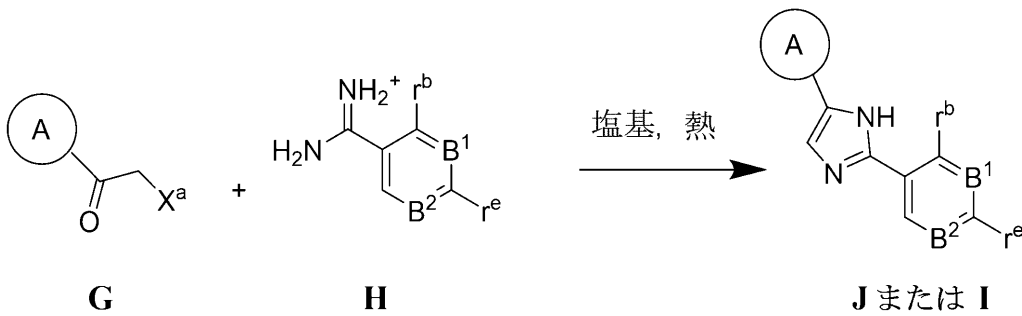
イミデートエステル B は、スキーム 3 で概説する経路によって調製することができる。ニトリル化合物 E は、HCl 及びほぼ化学量論量のアルキルアルコール $r^d\text{OH}$ (式中、 r^d はアルキルである) と反応させて、塩酸塩としてイミデートエステル B^a を得ることができる。アミド F は、メシルワイン塩 (Me_3OBF_4) と反応させて、テトラフルオロホウ酸塩としてメチルイミデート B^b を得ることができる。

【0 1 4 2】

スキーム 4

50

【化 1 3 6】



10

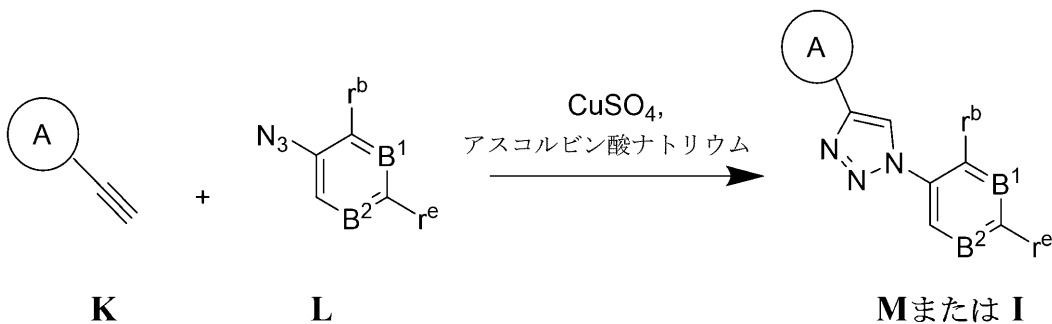
スキーム 4 は、Y が「NH」であり、Z が「N」である場合の式 I の化合物の例示的な合成経路を概説する。2-ハロケトン G（式中、 X^a はハロゲンである）を、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ などの酸掃去剤を含むアミジン B と共に加熱して、イミダゾール生成物を得ることができる。 r^b が R^3 に関して定義された基のうちの 1 つであり、 r^e が R^4 に関して定義された基のうちの 1 つである場合、式 I の化合物は直接生成される。あるいは、 r^b はハロゲンであってもよく、かつ／または r^e はニトロ基であってもよく、その場合は中間体 J が得られる。

20

【0 1 4 3】

スキーム 5

【化 1 3 7】



30

スキーム 5 は、Y が「CH」であり、X、Z、及び W が「N」である場合の式 I の化合物の合成を概説する。アルキン K 及びアジド L を、 CuSO_4 などの銅試薬及びアスコルビン酸ナトリウムと反応させて、1, 2, 3-トリアゾール M を得ることができる。 r^b が R^3 に関して定義された基のうちの 1 つであり、 r^e が R^4 に関して定義された基のうちの 1 つである場合、式 I の化合物は直接生成される。あるいは、 r^b はハロゲンであってもよく、かつ／または r^e はニトロ基であってもよく、その場合は中間体 M が得られる。

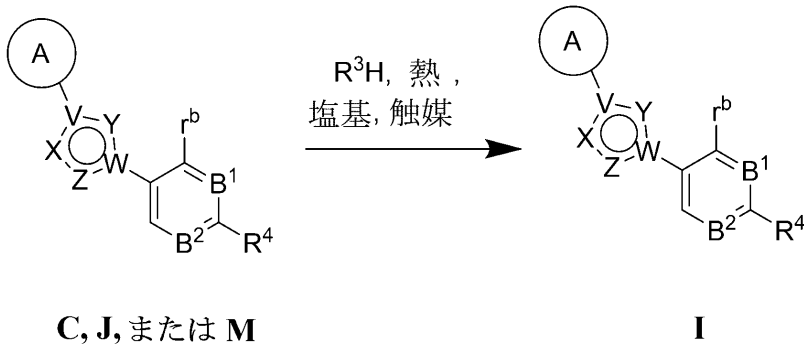
40

【0 1 4 4】

スキーム 6

50

【化 1 3 8】



10

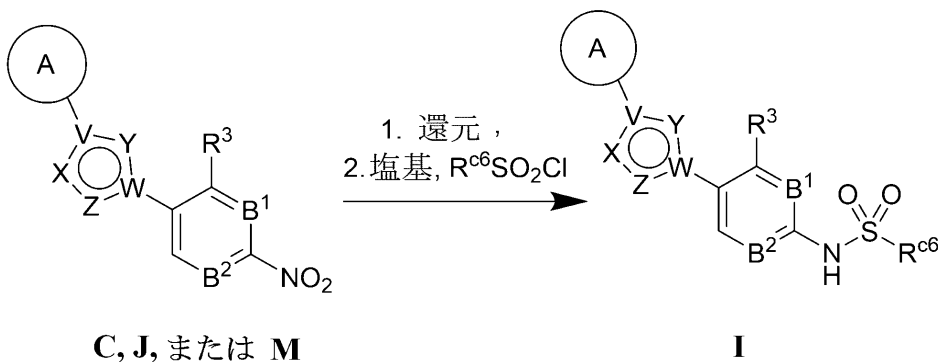
スキーム 6 及び 7 は、中間体 C、J、及び M を誘導体化して式 I の化合物を得ることを説明している。スキーム 6 は、 r^b がハロゲンである場合の中間体 C、J、及び M の誘導体化を示す。スキーム 7 は、 r^e がニトロの場合の中間体 C、J、及び M の誘導体化を示す。スキーム 6 において、中間体 C、J、または M の r^b が F または Cl である場合、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 、 Et_3N 、または K_2CO_3 などの適切な塩基存在下で、中間体とアミン (R^3H) またはアミン塩酸塩 ($\text{R}^3\text{H} \cdot \text{HCl}$) とを反応させると、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を介して式 I の化合物が得られる。 R^b が臭素またはヨウ素である場合、式 I の化合物は、塩基及び適切な触媒（典型的には、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ または $\text{Pd}(\text{dba})_2$ などのパラジウム塩及びトリ (t er- t ブチル) ホスフィンまたは 2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルなどのヒンダードホスフィンリガンドから誘導される) の存在下で、C、J、または M と R^3H とを反応させることによるクロスカップリングによって調製することができる。

20

【0 1 4 5】

スキーム 7

【化 1 3 9】



40

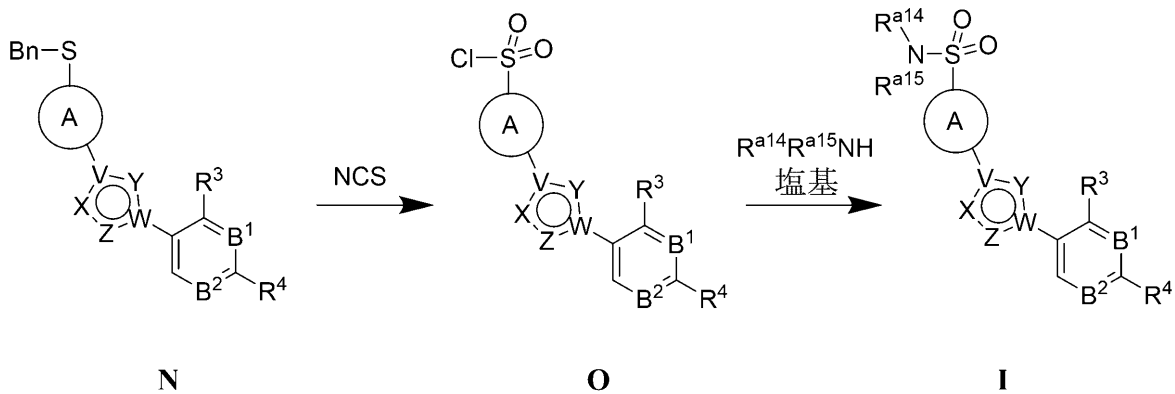
スキーム 7 では、中間体 C、J、または M の r^e がニトロである場合ニトロ基は、例えば H_2 ガス及び Pd/C などの触媒、または亜鉛及び酢酸を用いてアニリンに還元することができる。アニリンを、スルホニルクロリド ($\text{R}^6\text{SO}_2\text{Cl}$) 及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ などの酸掃去剤と反応させて、 R^4 が $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$ である式 I の化合物を得ることができる。

【0 1 4 6】

スキーム 8

50

【化 1 4 0】



10

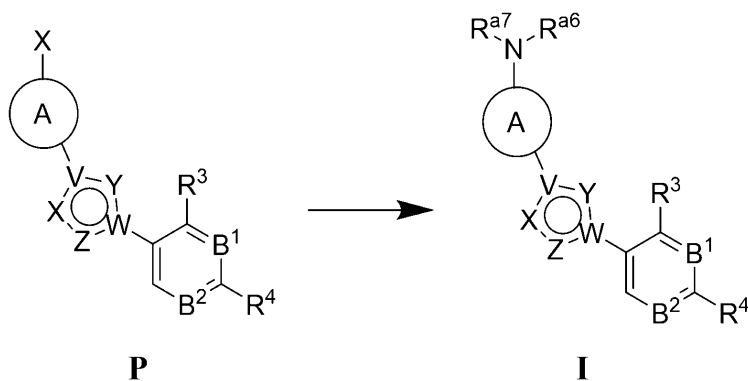
スキーム 8 に示すように、環 A 上の置換基は、置換基 R^1 の前駆体も担持することができる。その場合、式 I の化合物は、これらの前駆体の変換によって調製することができる。例えば、チオエーテル N は、N-クロロスクシンイミド (NCS) との反応によってスルホニルクロリド O に変換することができ、また、O は、アミン及び $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ などの適切な塩基との反応によって、スルホンアミド R^1 を有する式 I の化合物に変換することができる。

20

【0 1 4 7】

スキーム 9

【化 1 4 1】



30

環 A 上の置換基の修飾の別の例を、スキーム 9 に記載する。X が F または Cl である構造 P の化合物の場合、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ 、 Et_3N 、または K_2CO_3 などの適切な塩基の存在下で中間体をアミン ($\text{Ra}^7\text{Ra}^6\text{NH}$) と反応させると、 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反応を介して式 I の化合物が得られる。X が臭素またはヨウ素である場合、式 I の化合物は、塩基及び適切な触媒（典型的には、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ または $\text{Pd}(\text{dba})_2$ などのパラジウム塩及びトリ ($t\text{ert}$ -ブチル) ホスフィンまたは 2, 2'-ビス- (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチルなどのヒンダードホスフィンリガンドから誘導される) の存在下で、P と $\text{Ra}^7\text{Ra}^6\text{NH}$ とを反応させることによるクロスカップリングによって調製することができる。

40

【0 1 4 8】

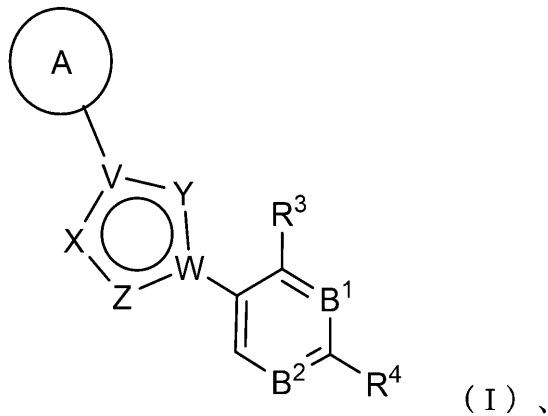
実施形態の列挙

以下に列挙される実施形態は本発明のいくつかの態様を代表するものである。

A 1. 式 (I) の化合物：

50

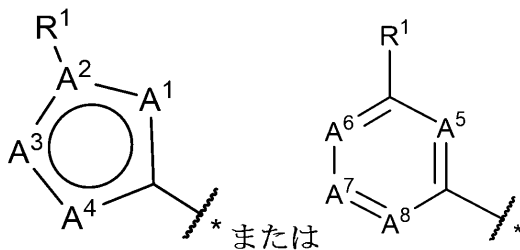
【化 1 4 2】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、
 X 及び Z は独立して O、N、または CH であり；
 Y は NH または CH であり；
 V 及び W は、独立して N または C であり；
 ここで、X 及び Z のうち少なくとも 1 つが N であるか、または Y が NH であり；
 環 A は、
 【化 1 4 3】

20



30

であり、ここで、
 A¹、A³、及び A⁴ のうち 1 つまたは 2 つが独立して N、O、または S であり、A¹、
 A³、及び A⁴ のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または CR² であり；
 A² は N または C であり；
 A⁵～A⁸ は、独立して CH、CR²、または N であり、ここで、A⁵、A⁶、A⁷、及
 び A⁸ のうち少なくとも 2 つが CH または CR² であり、存在する場合は、A⁵、A⁶、
 A⁷、及び A⁸ のうち残りの 1 つまたは 2 つが N であり；
 ここで「*」は V への結合点を示し；
 B¹ 及び B² はそれぞれ独立して N または CH であり；
 R¹ は、C₁～C₆ アルキル、C₃～C₆ シクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルキ
 ル、-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-NR^{a4}C(O)OR^{a5}、-NR^{a6}R^{a7}
 、-N=S(O)R^{a8}R^{a9}、-OR^{a10}、-S(O)R^{a11}、-S(O)(NR^{a12})R^{a13}、-S(O)₂NR^{a14}R^{a15}、-S(O)₂R^{a16}、または-(CR^{a17}R^{a18})_{0~1}C(O)NR^{a19}R^{a20}であり、
 ここで、R¹ の前記 C₁～C₆ アルキルは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₃～C₁₀ シク
 ロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3～10 員のヘテロシクロアルキル
 からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、R¹ の
 前記 C₃～C₆ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の

40

50

置換基で任意に置換され；ここで R^1 の前記 3～10 員のヘテロシクロアルキルは、1つ以上のハロゲンで任意に置換され；

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3～10 員のヘテロシクロアルキル、3～10 員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または 5～12 員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される 1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；

10

あるいは、 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された 3～10 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって 3～6 員環を形成するか；あるいは

A^4 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは 3～6 員のヘテロシクロアルキルを形成し；

20

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼピニルであり、ここで、前記ピペリジニル、前記ピロリジニル、または前記アゼピニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼピニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記ピペリジニル、前記ピロリジニル、前記アゼピニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは 3～10 員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼピニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1つ以上の置換基で任意に置換され；

30

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される 1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される 1つ以上の置換基で任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 2. X は N である、実施形態 A 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

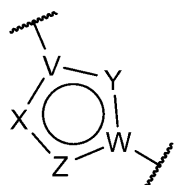
40

A 3. Z は N である、実施形態 A 1 または A 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 4. Y は NH である、実施形態 A 1～A 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

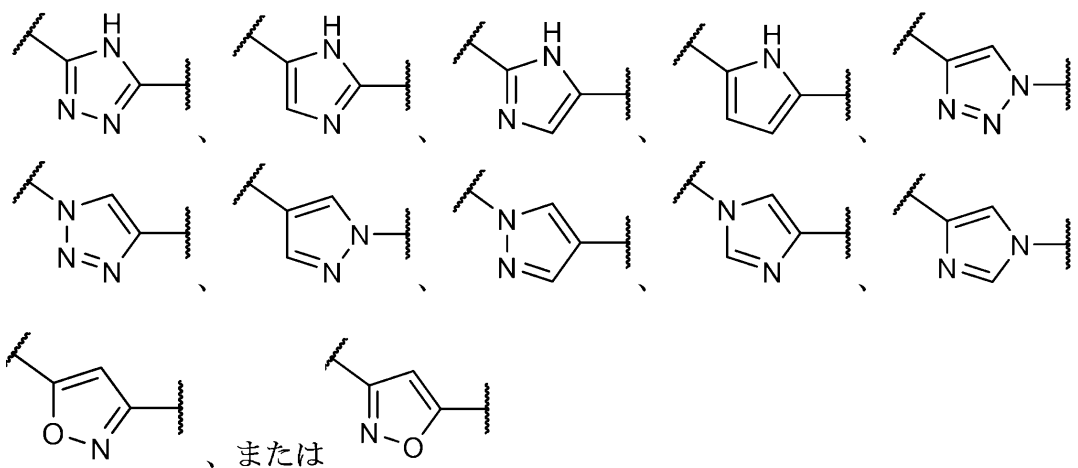
A 5. 前記環

【化 1 4 4】



が、

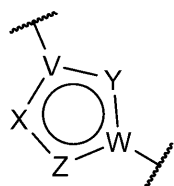
【化 1 4 5】



である、実施形態 A 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

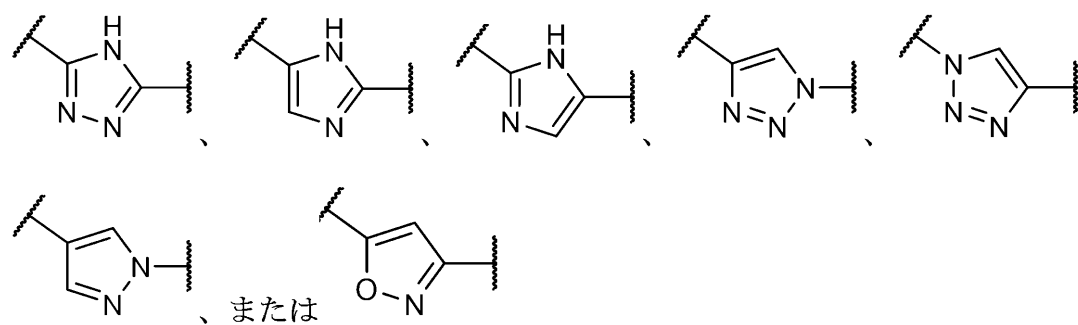
A 6 . 前記環

【化 1 4 6】



が、

【化 1 4 7】



10

20

30

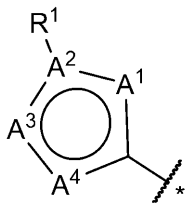
40

50

である、実施形態 A 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 7 . 環 A が、

【化 1 4 8】



10

である、実施形態 A 1 ～ A 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 8 . 環 A が

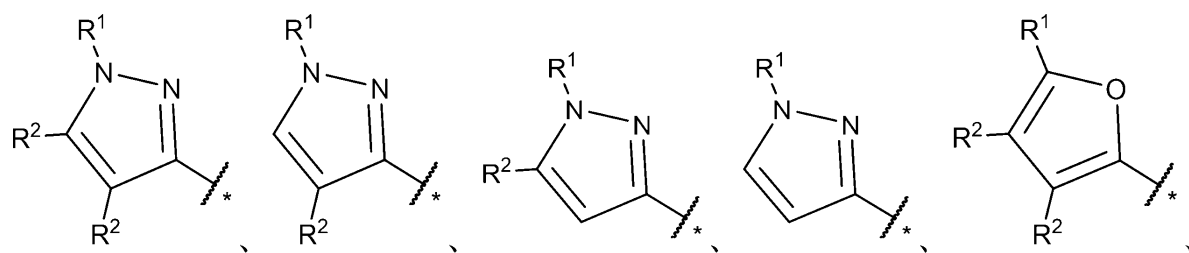
20

30

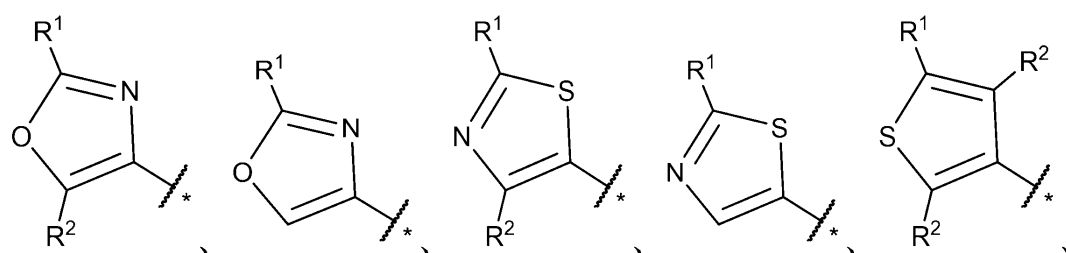
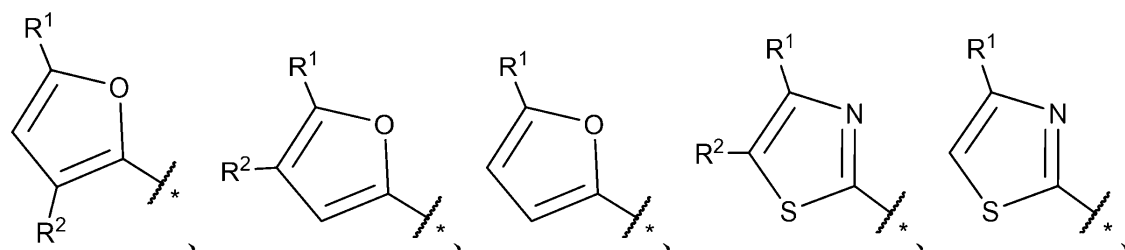
40

50

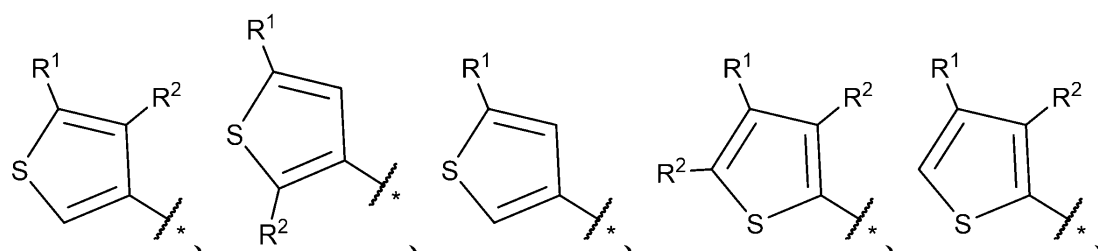
【化 1 4 9 - 1】



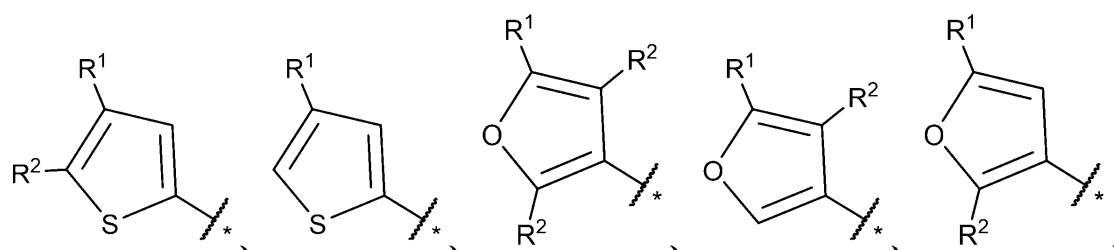
10



20



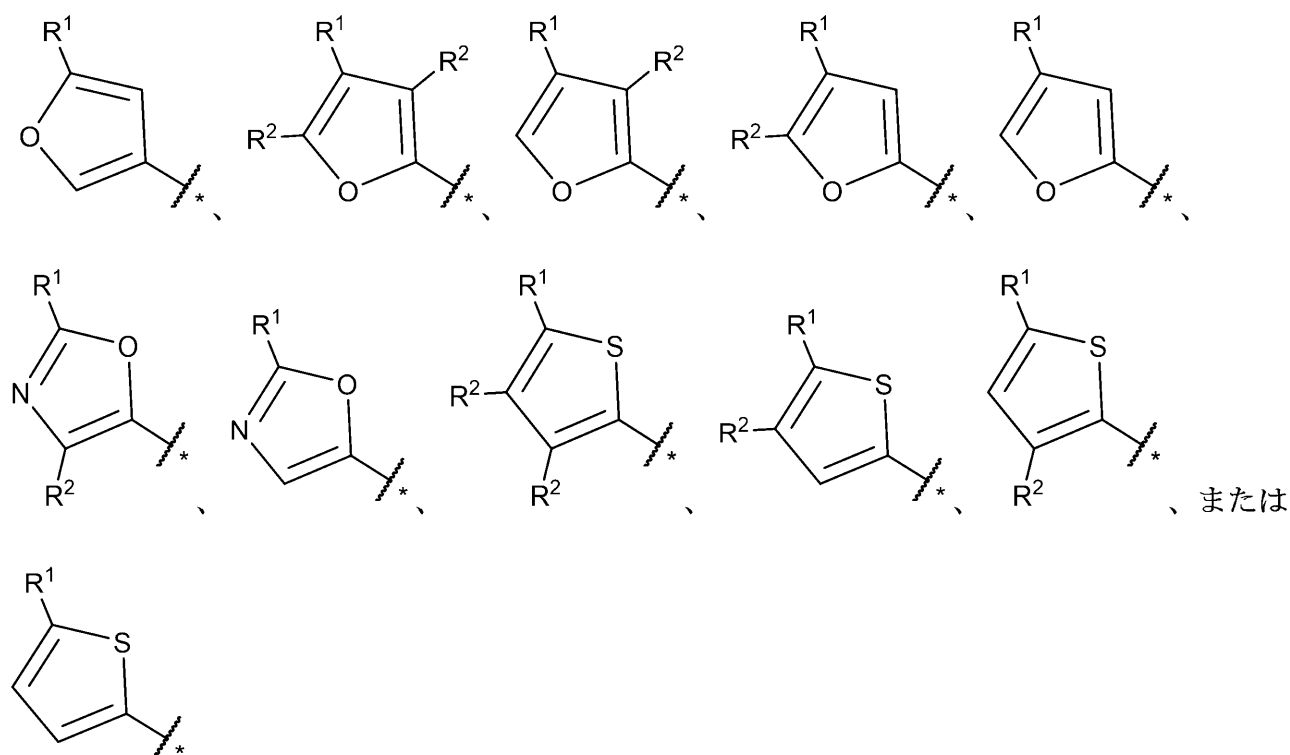
30



40

50

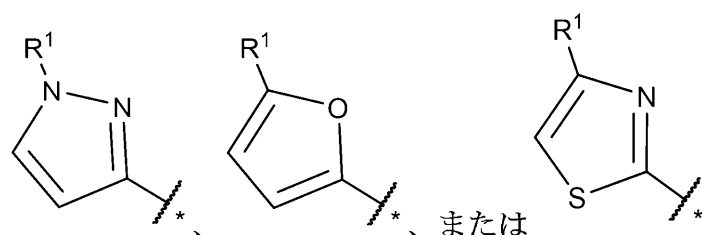
【化 1 4 9 - 2】



である、実施形態 A 1 ～ A 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 9 . 環 A が、

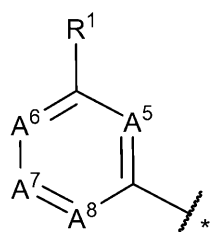
【化 1 5 0】



である、実施形態 A 1 ～ A 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 1 0 . 環 A が、

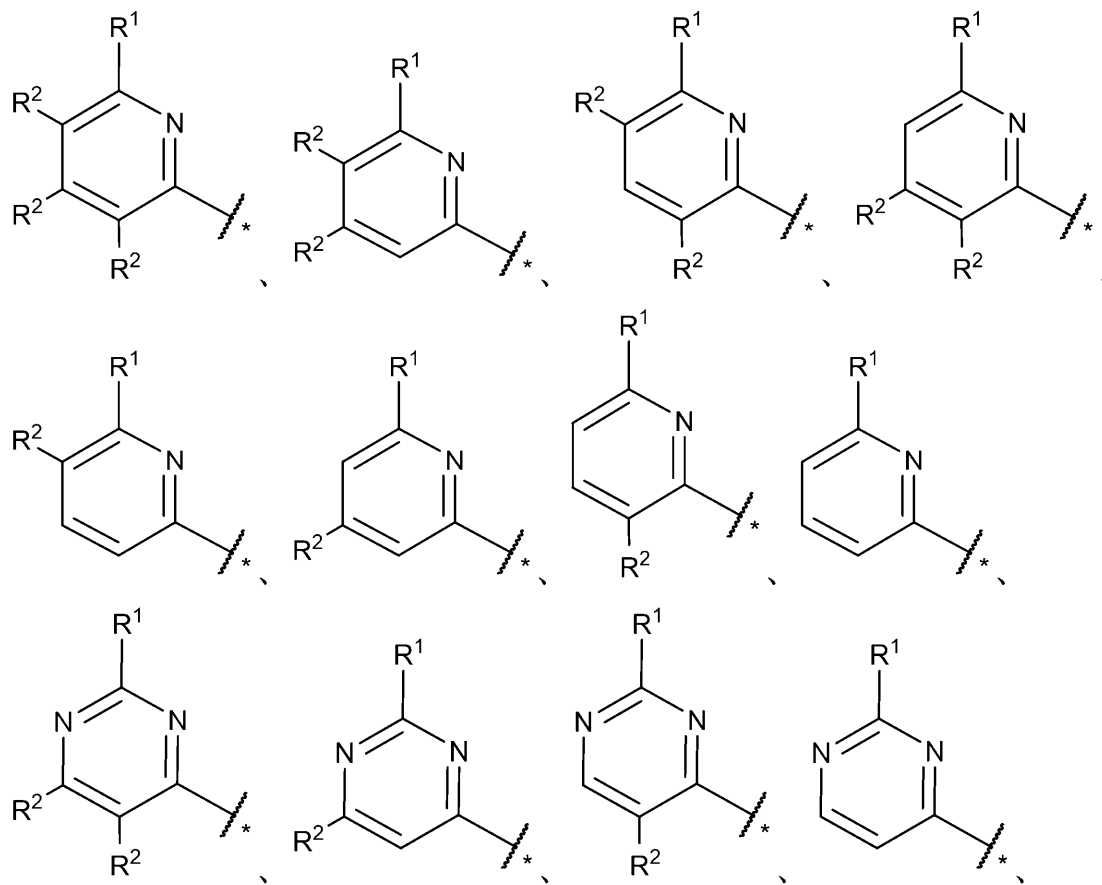
【化 1 5 1】



である、実施形態 A 1 ～ A 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 1 1 . 環 A が

【化 1 5 2 - 1】



10

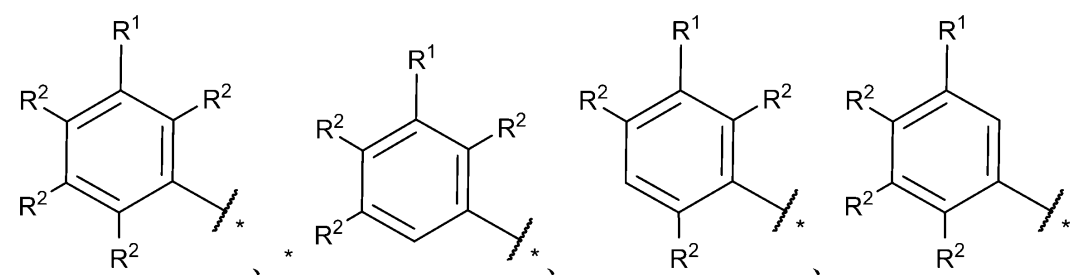
20

30

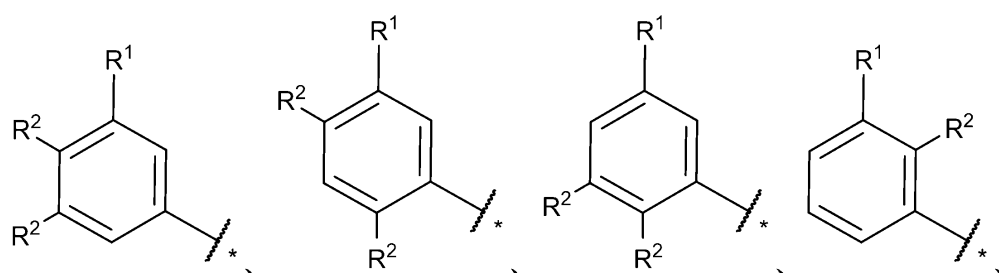
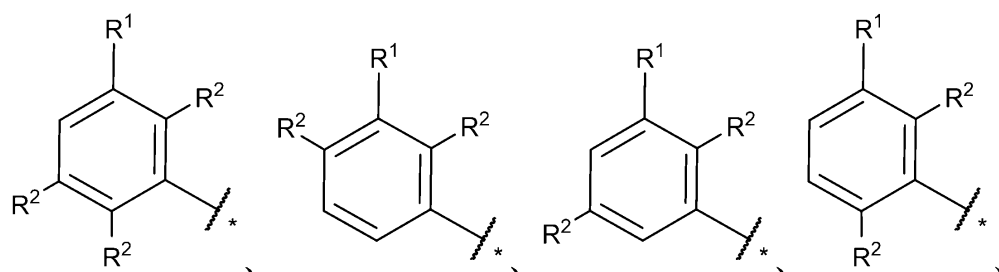
40

50

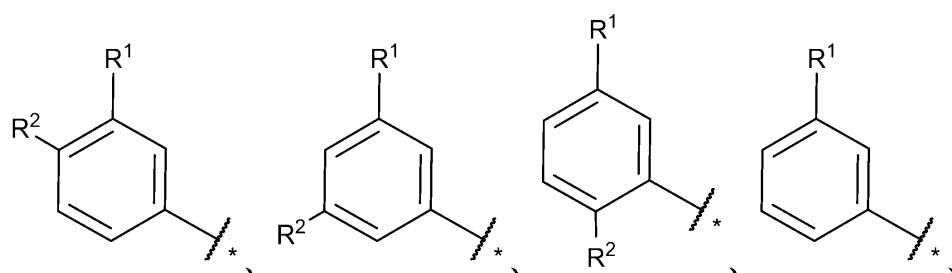
【化 1 5 2 - 2】



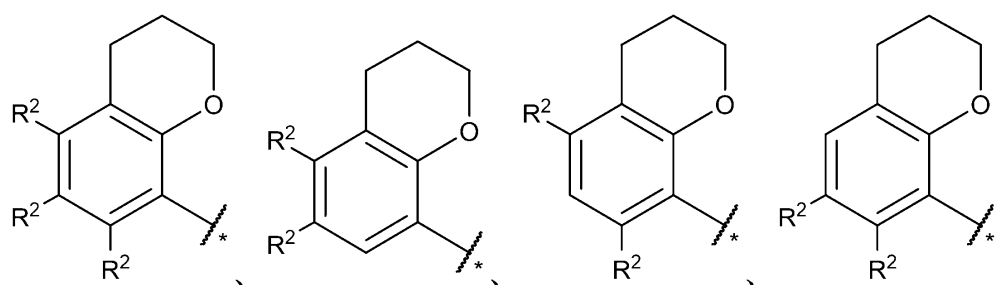
10



20



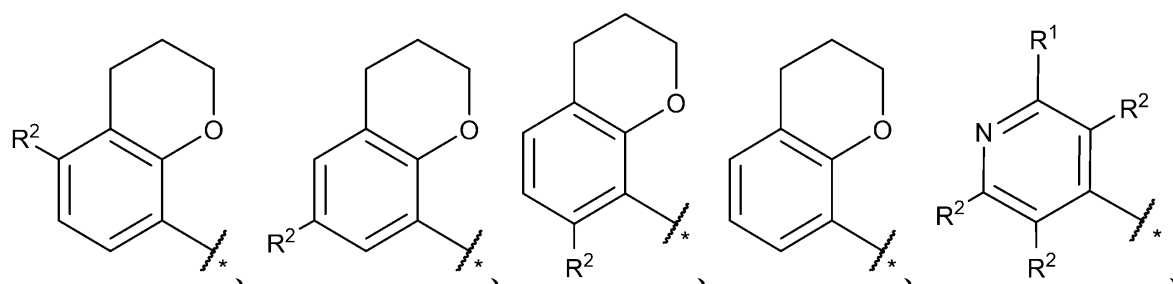
30



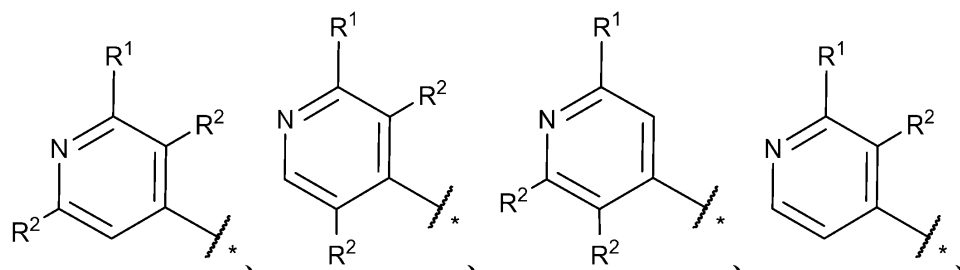
40

50

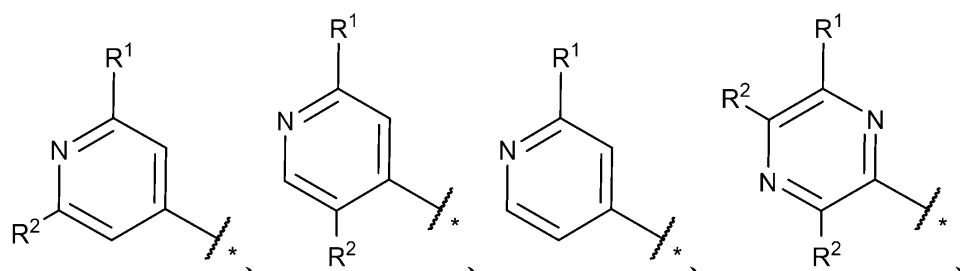
【化 1 5 2 - 3】



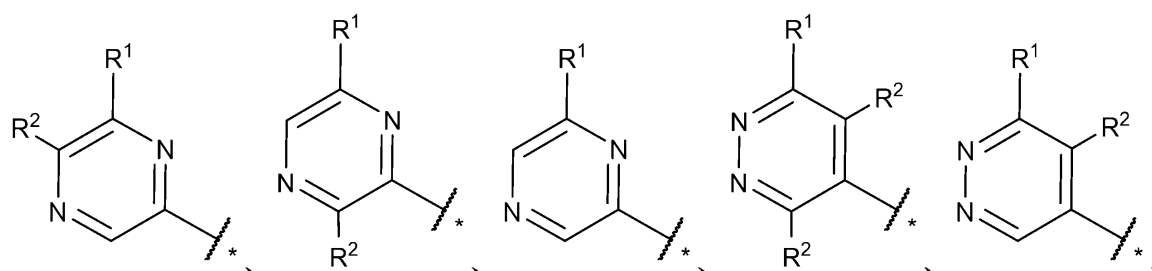
10



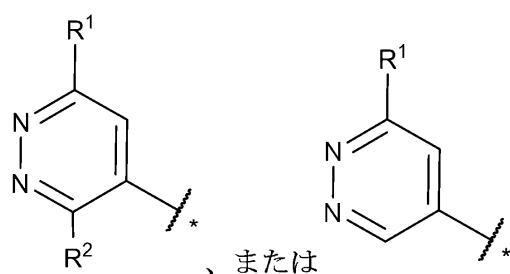
20



30



40

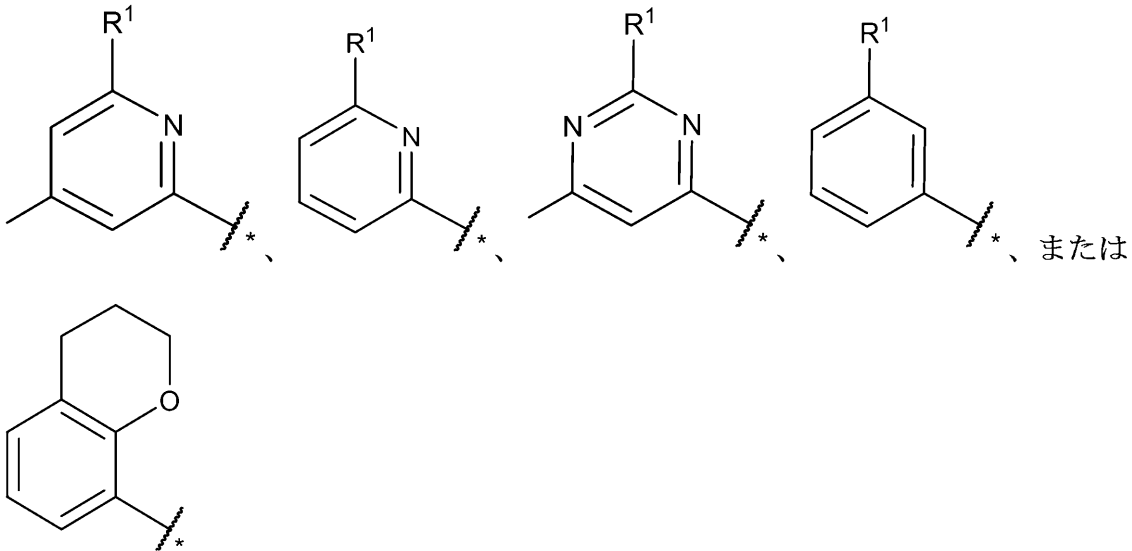


、または

である、実施形態 A 1 ～ A 6 及び A 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 1 2 . 環 A が、

【化 1 5 3】



10

である、実施形態 A 1 ～ A 6 及び A 1 0 ～ A 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

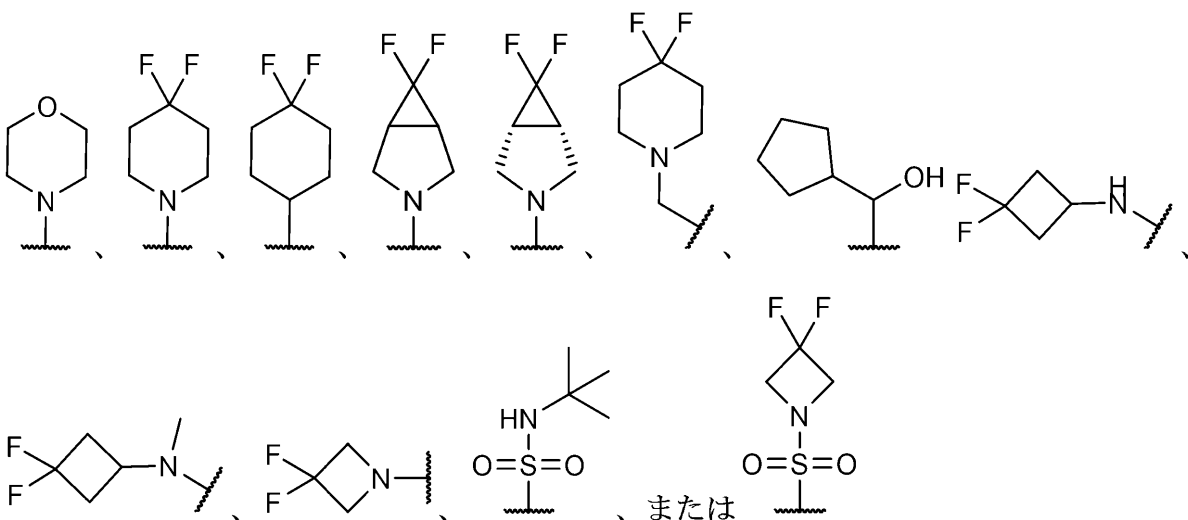
20

A 1 3. R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、または $-S(O)_2R^{a16}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の前記 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルは、1 つ以上のハロゲンで任意に置換される、実施形態 A 1 ～ A 1 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

A 1 4. 前記 R^1 が、

【化 1 5 4】



40

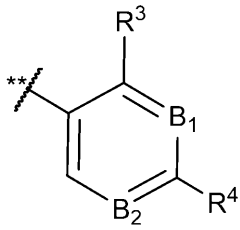
である、実施形態 A 1 ～ A 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容

50

される塩。

A 1 5 . 前記環

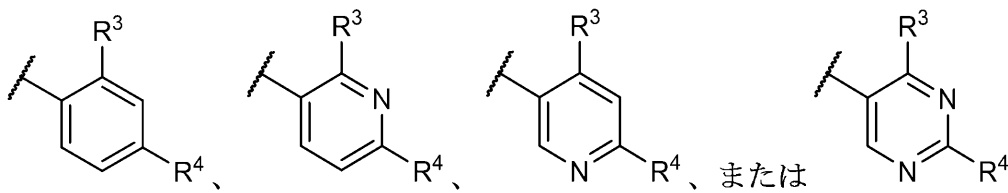
【化 1 5 5】



10

が、

【化 1 5 6】

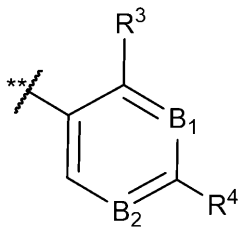


20

である、実施形態 A 1 ～ A 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 1 6 . 前記環

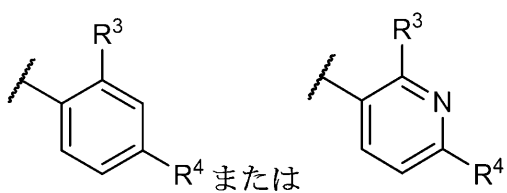
【化 1 5 7】



30

が、

【化 1 5 8】



40

である、実施形態 A 1 ～ A 1 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 1 7 . R³ がピペリジニルであり、前記ピペリジニルは、C₃～₁₀シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 C₃～₁₀シクロアルキルまたは 3～10 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニルとスピロ環式

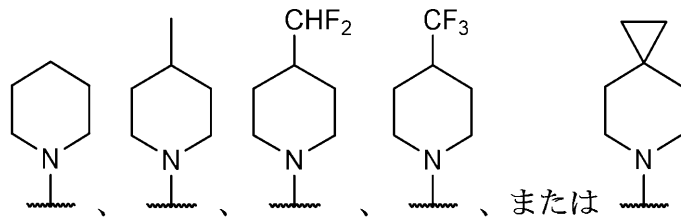
50

または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記ピペリジニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルとピペリジニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態 A 1 ～ A 1 5 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 1 8 . R^3 が、

【化 1 5 9】



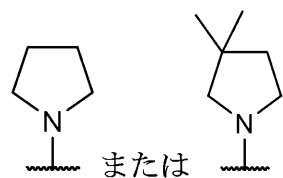
である、実施形態 A 1 ～ A 1 6 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 1 9 . R^3 がピロリジニルであり、前記ピロリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記ピロリジニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルとピロリジニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態 A 1 ～ A 1 5 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 2 0 . R^3 が、

【化 1 6 0】



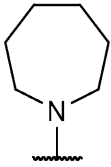
である、実施形態 A 1 ～ A 1 5 及び A 1 9 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 2 1 . R^3 がアゼピニルであり、前記アゼピニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルは、前記アゼピニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記アゼピニル、または $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは $3 \sim 10$ 員のヘテロシクロアルキルとアゼピニルとによって形成されるスピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態 A 1 ～ A 1 5 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 2 2 . R^3 が、

【化 1 6 1】

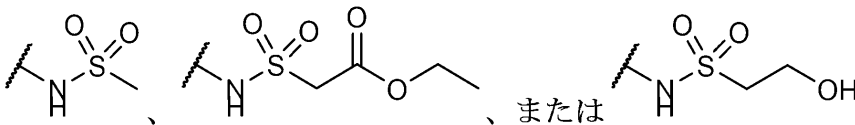


である、実施形態 A 1 ～ A 1 5 及び A 2 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 10

A 2 3 . R^4 が、水素、ハロ、または $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ である、実施形態 A 1 ～ A 2 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 2 4 . R^4 が、H、Br、

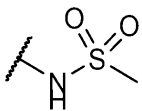
【化 1 6 2】



である、実施形態 A 1 ～ A 2 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 20

A 2 5 . R^4 が

【化 1 6 3】



である、実施形態 A 1 ～ A 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 30

A 2 6 . 前記化合物が表 1 の化合物 1 ～ 4 8 からなる群から選択される、実施形態 A 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

A 2 7 . 実施形態 A 1 ～ A 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

A 2 8 . K I F 1 8 A を阻害する方法であって、細胞を、有効量の実施形態 A 1 ～ A 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 A 2 7 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。 40

A 2 9 . K I F 1 8 A が媒介する疾患または状態の治療を必要とする対象において、前記 K I F 1 8 A が媒介する疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の実施形態 A 1 ～ A 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 A 2 7 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

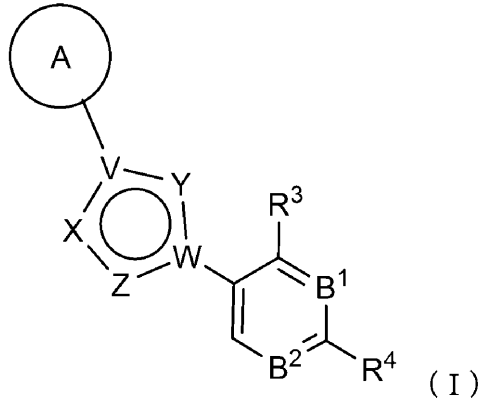
A 3 0 . がんの治療を必要とする対象において前記がんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態 A 1 ～ A 2 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 A 2 7 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

A 3 1 . 前記がんは、癌腫、肛門、膀胱、乳房、結腸、小腸、虫垂、腎臓、腎盂、尿管、尿路上皮、肝臓、肺、胸膜、食道、頭頸部、鼻咽頭、中咽頭、下咽頭、口腔、喉頭、胆道 50

、胆嚢、卵巣、精巣、生殖細胞、子宮、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、唾液腺、または皮膚のがん、リンパ系列の造血腫瘍、骨髄系列の造血腫瘍、任意の系列の造血腫瘍、骨髄腫、肉腫を含む間葉系腫瘍、中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍、神経内分泌系腫瘍、内分泌系腫瘍、小細胞腫瘍、原発不明腫瘍、網膜芽腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫を含む他の腫瘍、及びがんの存在または進行の結果である他のがん関連障害からなる群から選択される、実施形態 A 30 に記載の方法。

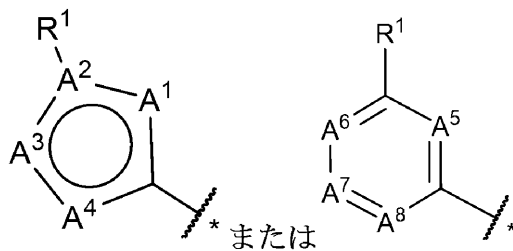
B 1 . 式 (I) の化合物 :

【化 1 6 4】



またはその薬学的に許容される塩であって、
 X 及び Z は独立して O、N、または CH であり ;
 Y は NH または CH であり ;
 V 及び W は、独立して N または C であり ;
 ここで、X 及び Z のうち少なくとも 1 つが N であるか、または Y が NH であり ;
 環 A は、

【化 1 6 5】



であり、ここで、

A¹、A³、及び A⁴ のうち 1 つ、2 つ、または 3 つが独立して N、N R^a、O、または S であり、存在する場合は、A¹、A³、及び A⁴ のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または C R² であり、ここで、R^{A 1} は H または C₁ ~ 3 アルキルであり ;

A² は、N または C であり ;

A⁵ ~ A⁸ は独立して CH、C R²、N、または N R^{A 2} であり、ここで、A⁵、A⁶、A⁷、及び A⁸ のうち少なくとも 2 つが CH または C R² であり、存在する場合は、A⁵、A⁶、A⁷、及び A⁸ のうち残りの 1 つまたは 2 つが、N または N R^{A 2} であり、ここでは R^{A 2} が = O であり ;

ここで「*」は V への結合点を示し ;

B¹ 及び B² はそれぞれ独立して N、CH、または C R^B であり、ここで R^B はハロゲンであり ;

R¹ は、C₁ ~ 6 アルキル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₃ ~ 10 シクロアルケニル、3 ~

10員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0\sim1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、及び1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3\sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3\sim 10$ シクロアルケニルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の前記3～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

10

$R^{a1}\sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6\sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O(C_1\sim 6$ アルキル)、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-S(C_1\sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O(C_1\sim 6$ アルキル)からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1\sim 6$ アルキルであるか；あるいは

20

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の前記 $C_1\sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1\sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

30

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、前記ピペリジニル、前記ピロリジニル、または前記アゼパニルは、 $C_3\sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、

ここで、前記ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルは、任意に $C_1\sim 2$ アルキレンで置換されて、架橋ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニル環系を形成し、ここで、前記ピペリジニル、前記ピロリジニル、前記アゼパニル、または前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、 $C_1\sim C_3$ アルキル、及び $C_1\sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

40

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1}\sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$

50

アルキルであり、ここで、 $R_{c1} \sim R_{c13}$ の各 $C^1 \sim C^6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

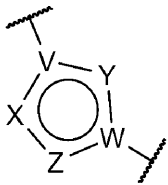
B 2. X は N である、実施形態 B 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 3. Z は N である、実施形態 B 1 または B 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 4. Y は NH である、実施形態 B 1 ～ B 3 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

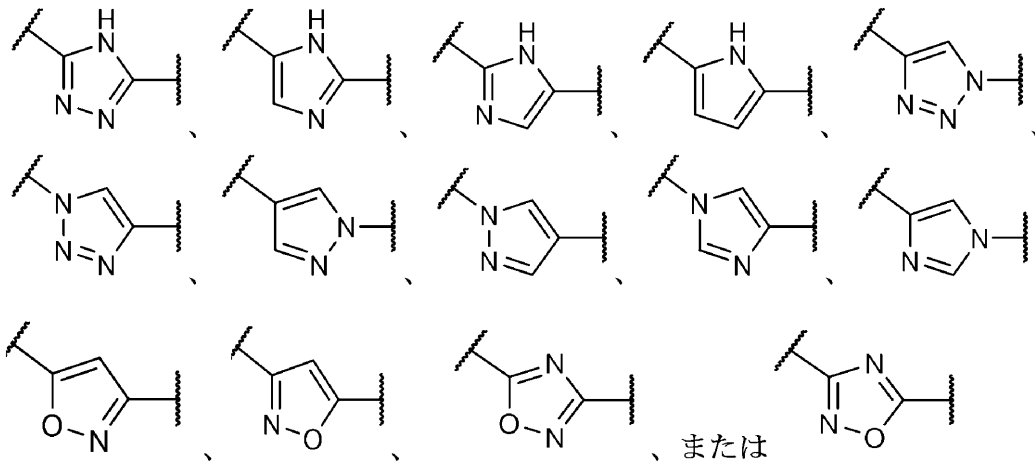
B 5. 前記環

【化 1 6 6】



が、

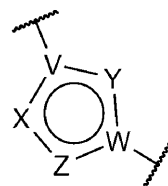
【化 1 6 7】



である、実施形態 B 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 6. 前記環

【化 1 6 8】



が、

10

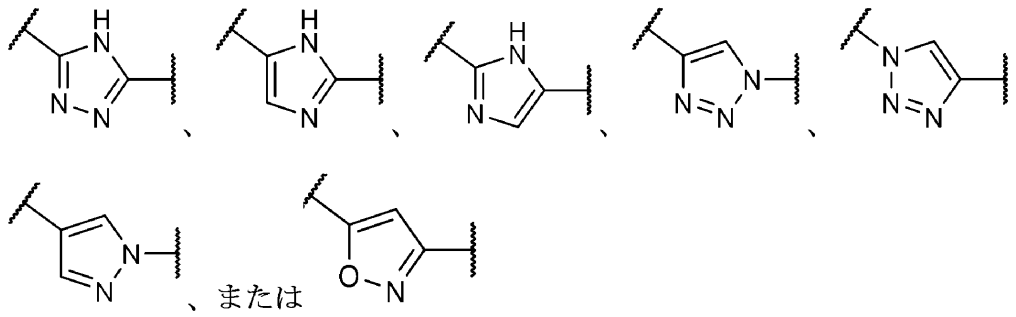
20

30

40

50

【化 1 6 9】

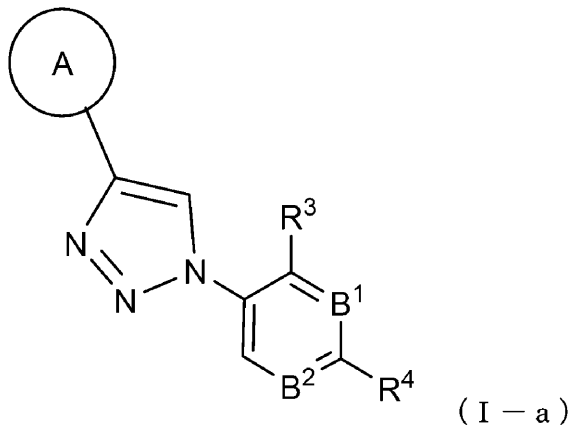


10

である、実施形態 B 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 7 . 前記式 (I) の化合物が、式 (I - a) の化合物である、実施形態 B 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 1 7 0】

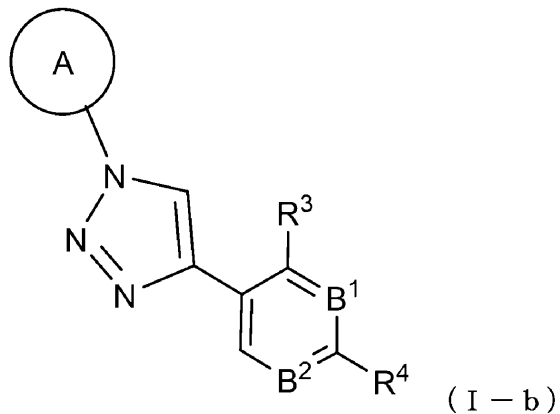


20

B 8 . 前記式 (I) の化合物が、式 (I - b) の化合物である、実施形態 B 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【化 1 7 1】

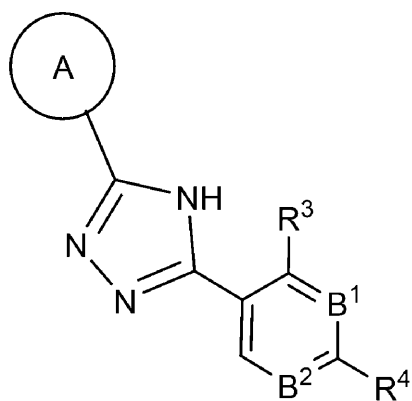


40

B 9 . 前記式 (I) の化合物が、式 (I - c) の化合物である、実施形態 B 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

【化 1 7 2】

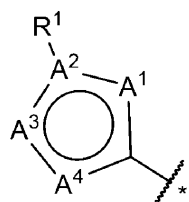


(I - c)

10

B 1 0 . 環 A が

【化 1 7 3】



20

である、実施形態 B 1 ～ B 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

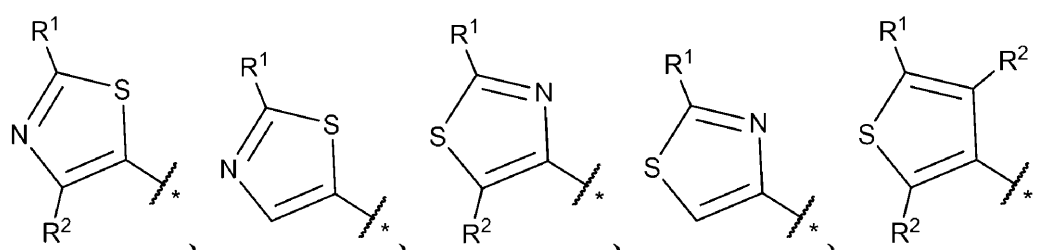
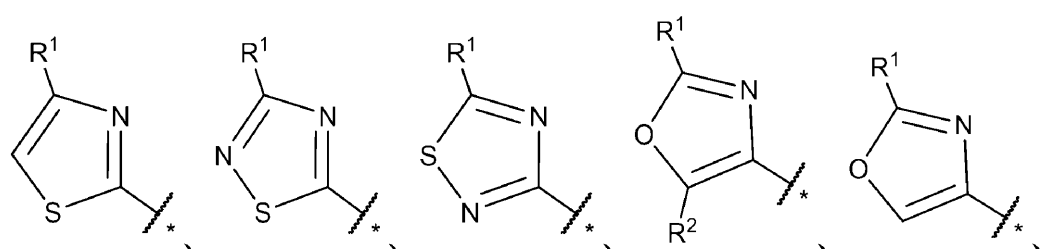
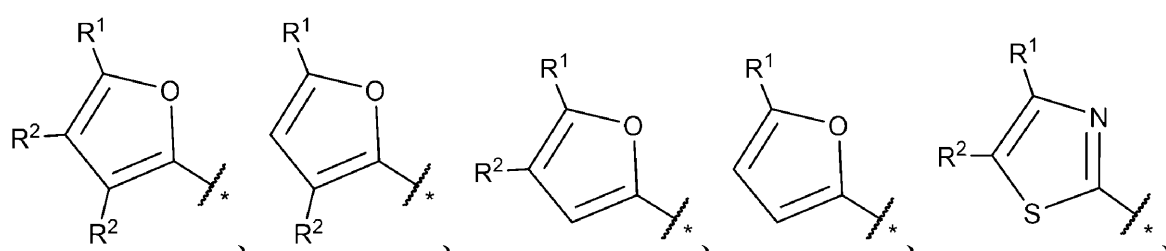
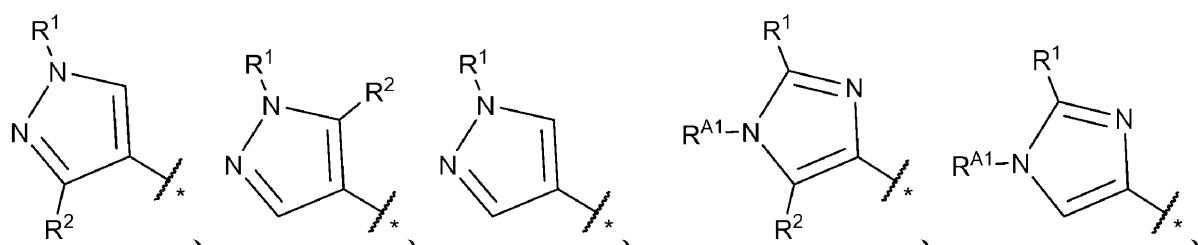
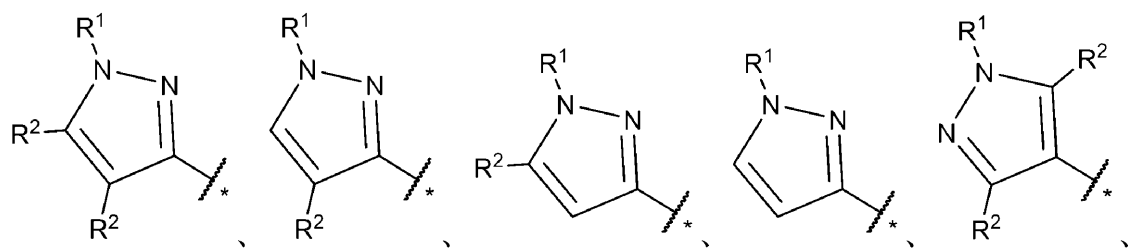
B 1 1 . 環 A が、

30

40

50

【化 1 7 4 - 1】



10

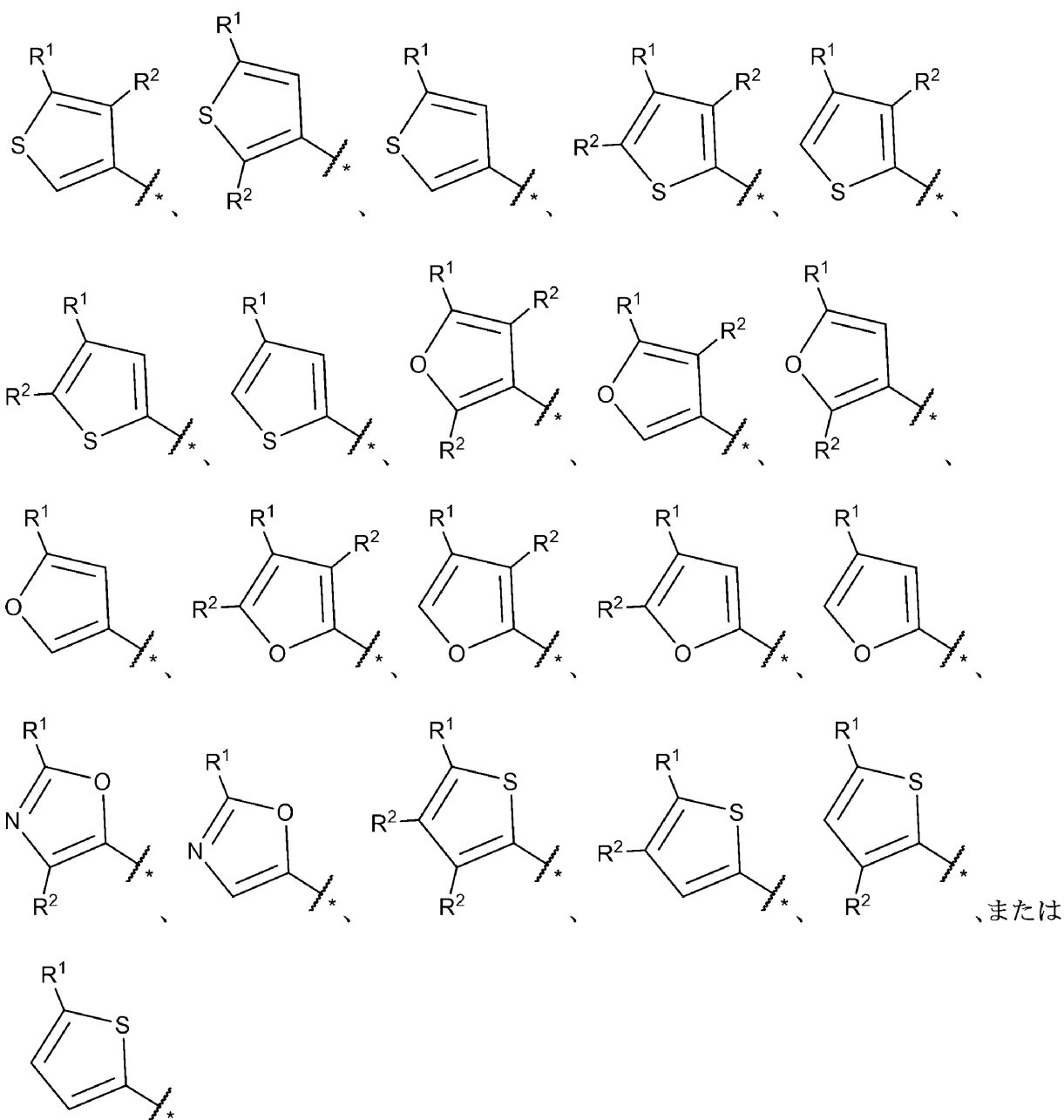
20

30

40

50

【化 1 7 4 - 2】



である、実施形態 B 1 ~ B 1 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 1 2 . 環 A が、

10

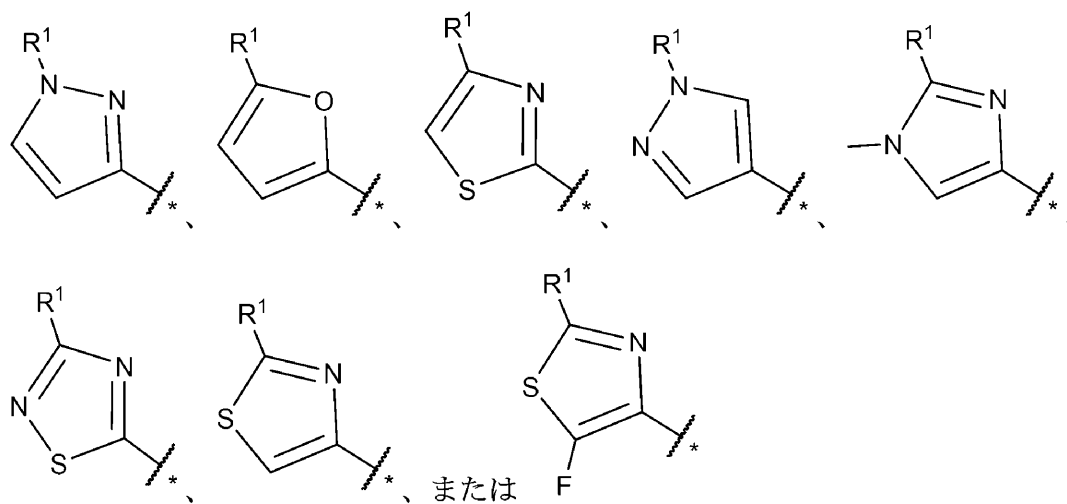
20

30

40

50

【化 1 7 5】



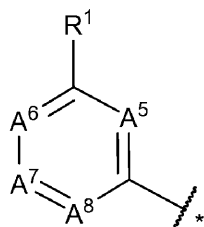
10

である、実施形態 B 1 ～ B 1 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 1 3 . 環 A が

【化 1 7 6】

20



である、実施形態 B 1 ～ B 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

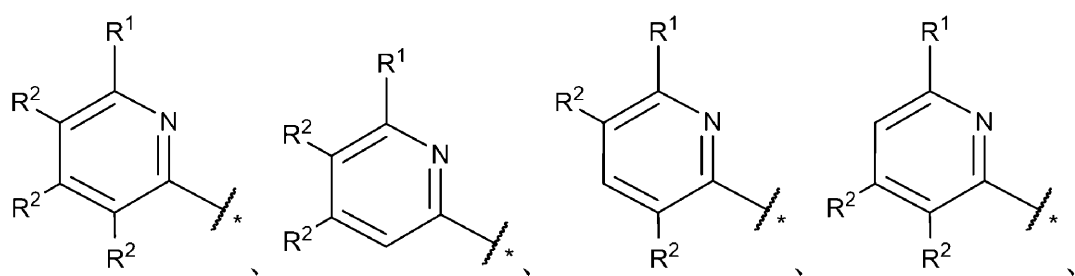
30

B 1 4 . 環 A が、

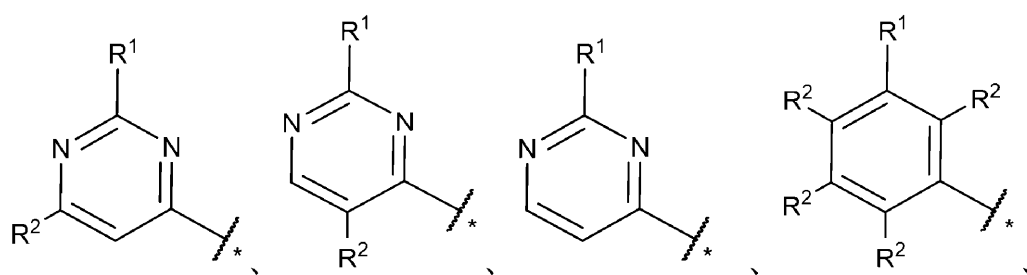
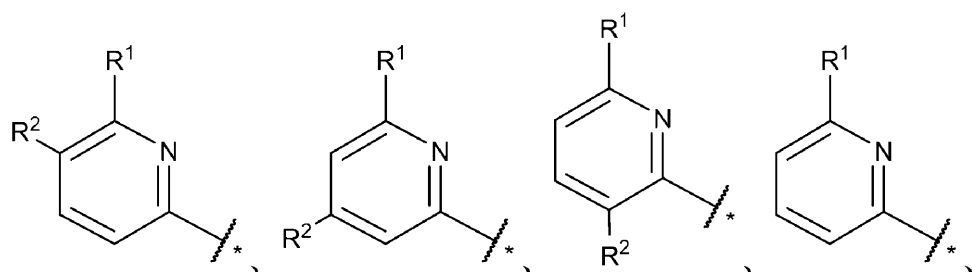
40

50

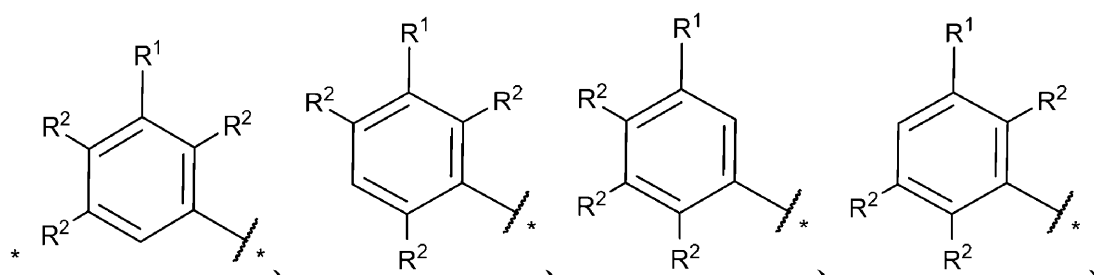
【化 1 7 7 - 1】



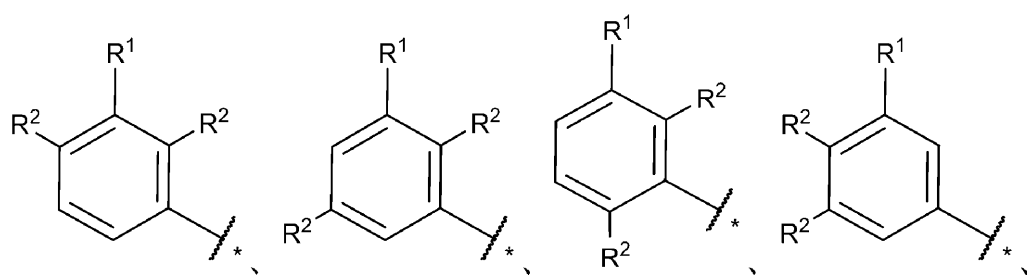
10



20



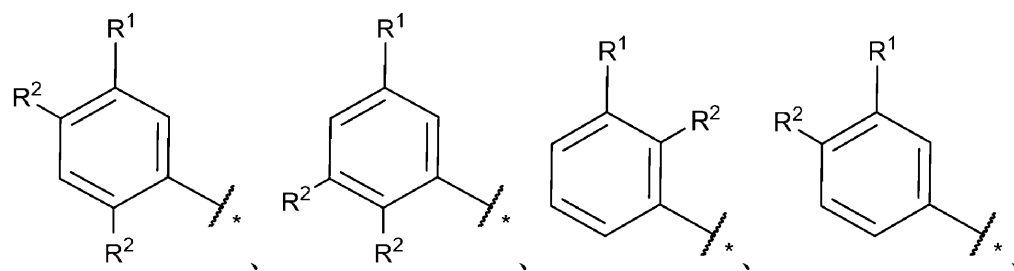
30



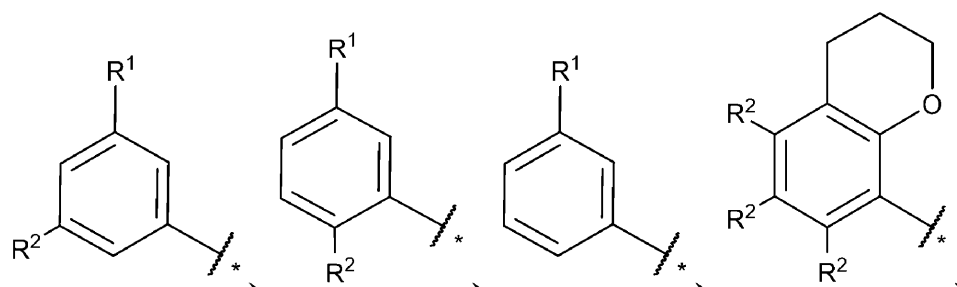
40

50

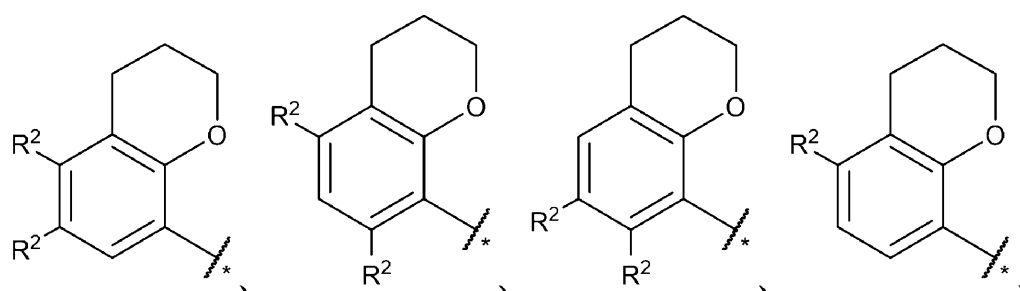
【化 1 7 7 - 2】



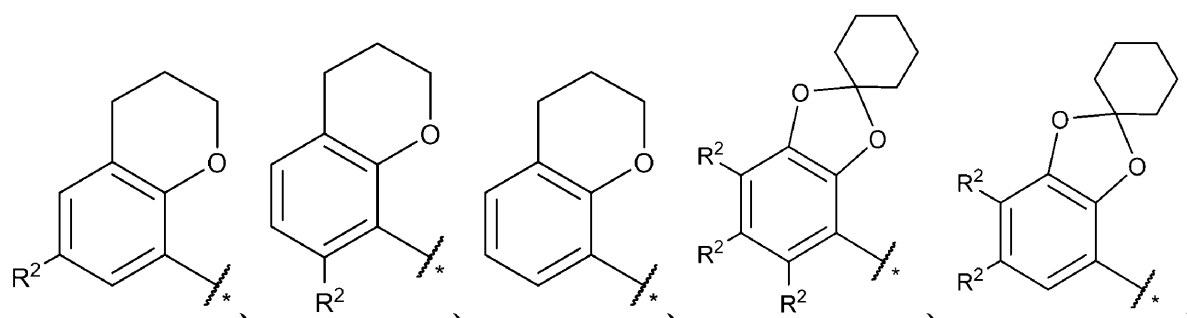
10



20



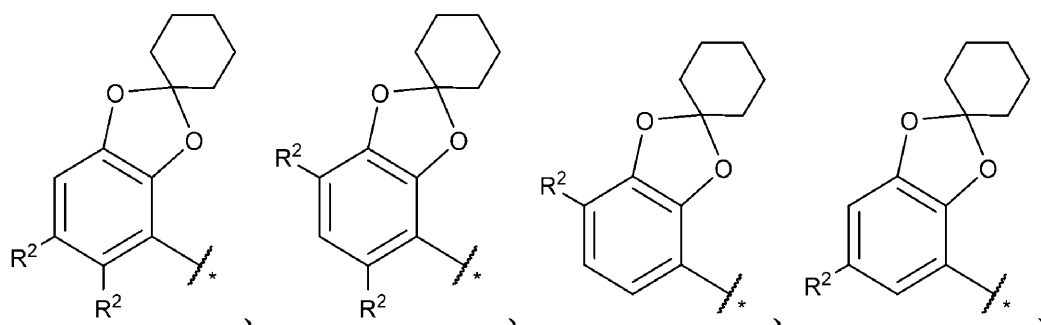
30



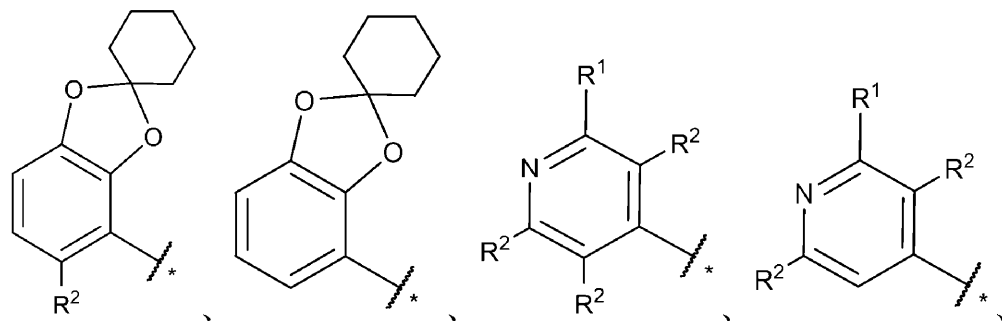
40

50

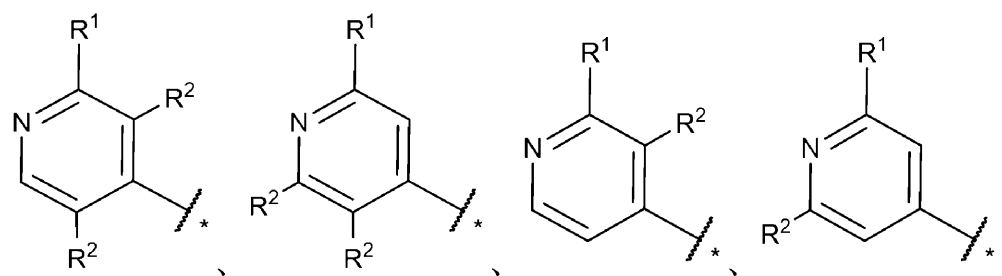
【化 1 7 7 - 3】



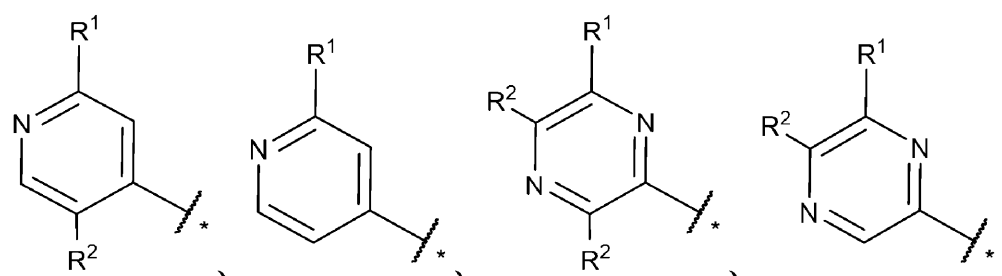
10



20



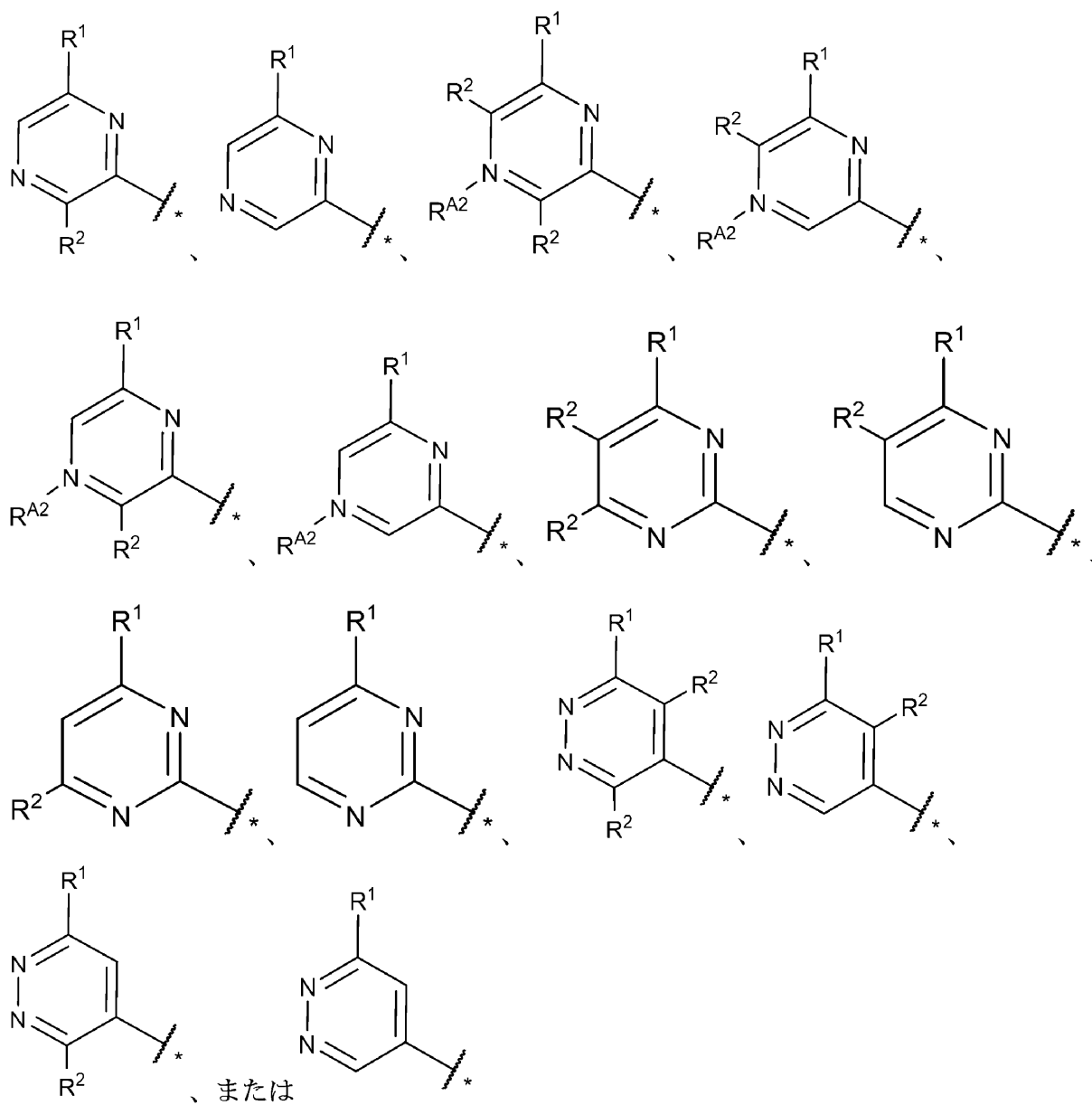
30



40

50

【化 1 7 7 - 4】



である、実施形態 B 1 ~ B 9 及び B 1 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 1 5 . 環 A が、

10

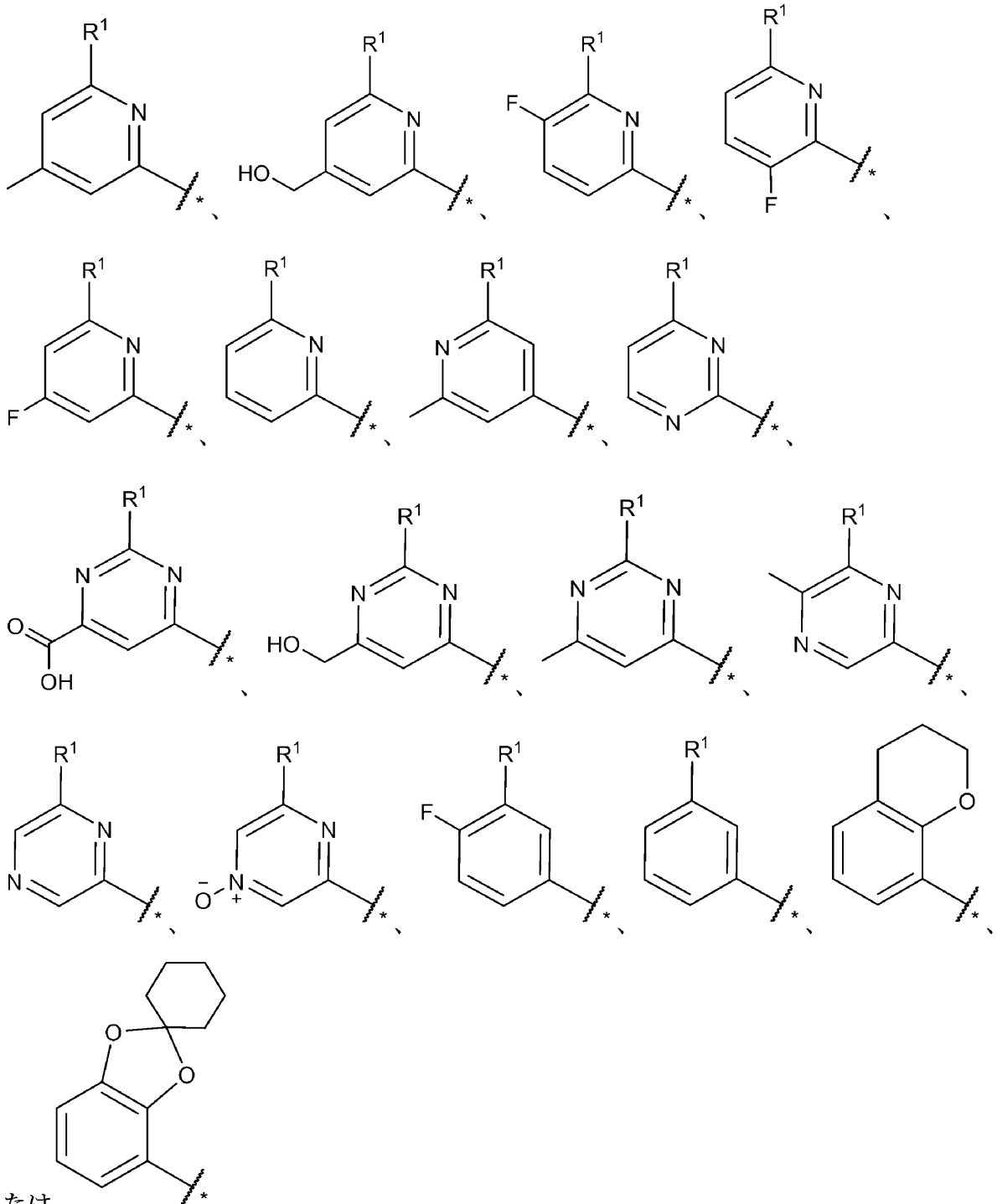
20

30

40

50

【化 1 7 8】



または

である、実施形態 B 1 ~ B 9 及び B 1 3 ~ B 1 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 1 6 . R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、または $-S(O)_2R^{a16}$ であり、

ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、

10

20

30

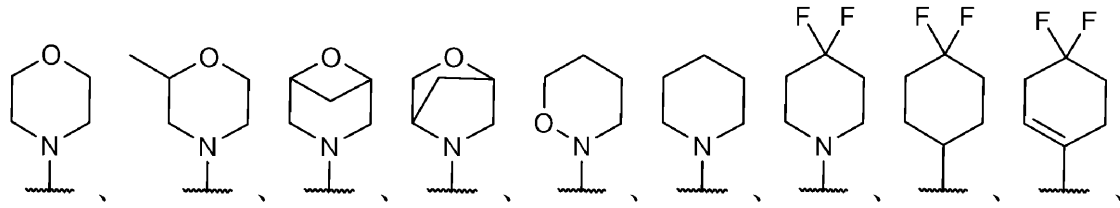
40

50

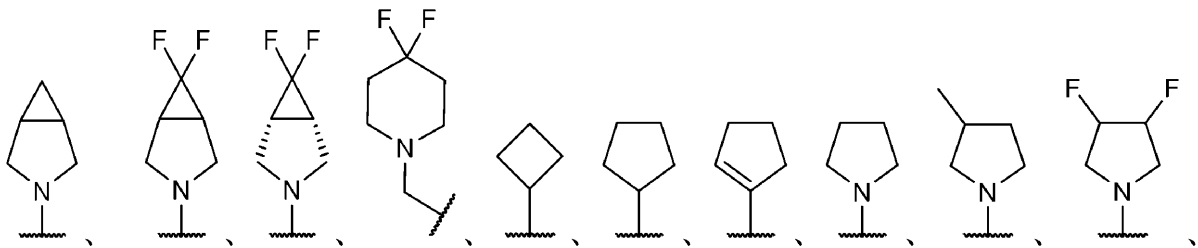
ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の前記3～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態B1～B15のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B17. R^1 は、

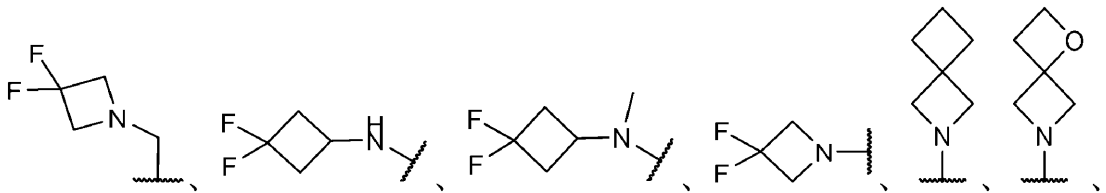
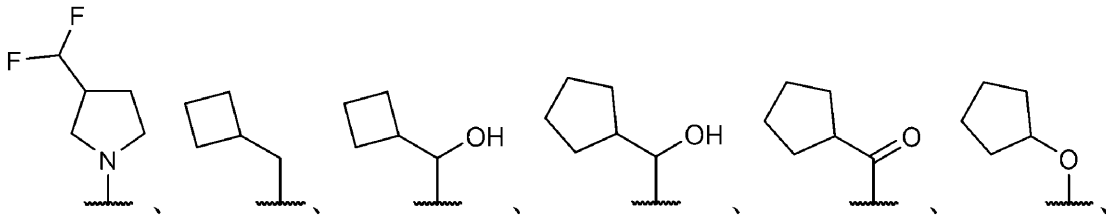
【化179】



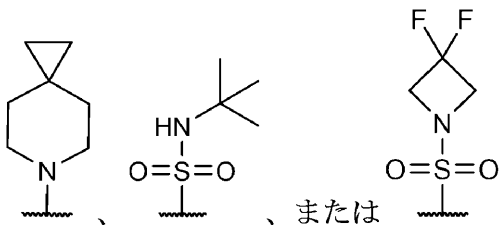
10



20



30

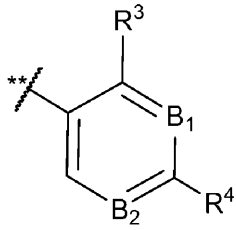


40

である、実施形態B1～B16のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B18. 前記環

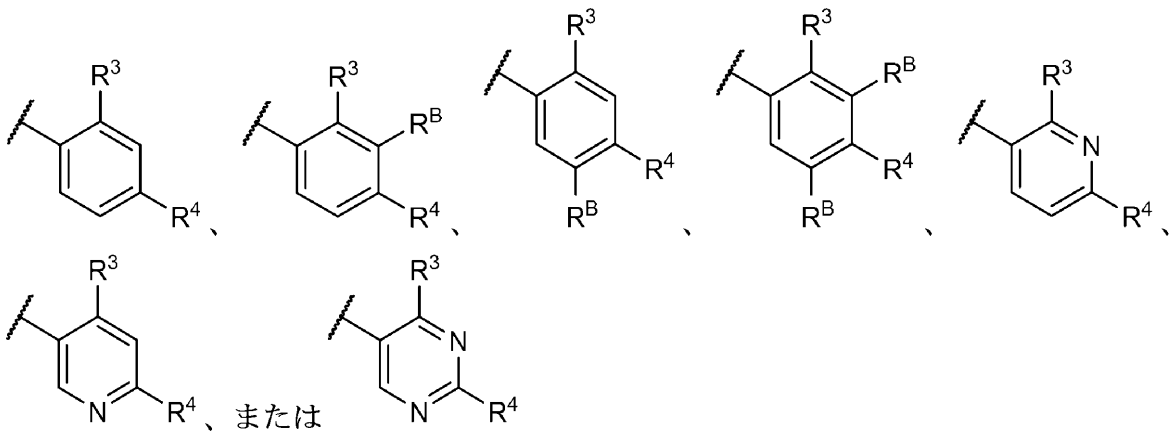
【化 1 8 0】



が、

10

【化 1 8 1】

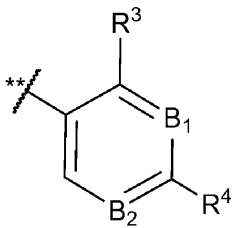


20

である、実施形態 B 1 ～ B 1 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 1 9 . 前記環

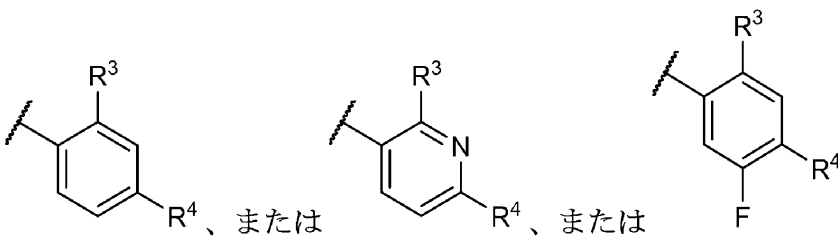
【化 1 8 2】



30

が、

【化 1 8 3】



40

である、実施形態 B 1 ～ B 1 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

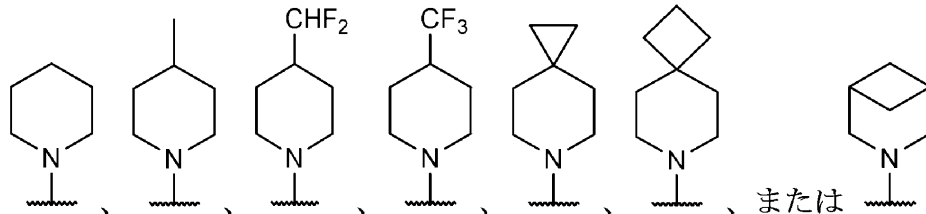
B 2 0 . R³ がピペリジニルであり、前記ピペリジニルは、C₃ ～ 10 シクロアルキルまたは 3 ～ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 C₃ ～ 10 シク

50

ロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、前記ピペリジニルは、任意にC₁～2アルキレンで置換されて架橋ピペリジニル環系を形成し、ここで、前記ピペリジニル、またはC₃～10シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、もしくはC₁～2アルキレンとピペリジニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、C₁～C₃アルキル、及びC₁～C₃ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態B1～B19のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B21. R³は、

【化184】

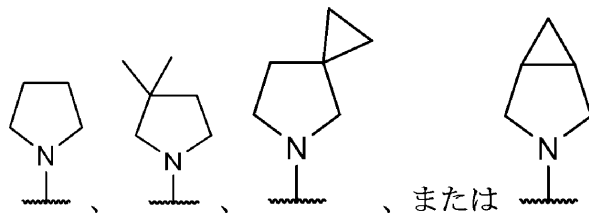


である、実施形態B1～B20のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B22. R³がピロリジニルであり、前記ピロリジニルは、C₃～10シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記C₃～10シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、前記ピロリジニルは、任意にC₁～2アルキレンで置換されて架橋ピロリジニル環系を形成し、ここで、前記ピロリジニル、または前記C₃～10シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、もしくはC₁～2アルキレンと前記ピロリジニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、C₁～C₃アルキル、及びC₁～C₃ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態B1～B19のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B23. R³は、

【化185】



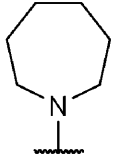
である、実施形態B1～B19、及びB22のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B24. R³がアゼパニルであり、前記アゼパニルは、C₃～10シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記C₃～10シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、前記アゼパニルは、任意にC₁～2アルキレンで置換されて架橋アゼパニル環系を形成し、ここで、前記アゼパニル、または前記C₃～10シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキルもしくはC₁～2アルキレンと前記アゼパニルとによって形成される前記スピロ環式、縮合、もしくは架橋二環式環系は、C₁～C₃アルキル、及びC₁～C₃ハロアルキルからなる群から独立して選択される

1つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態B1～B19のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B25. R^3 は

【化186】



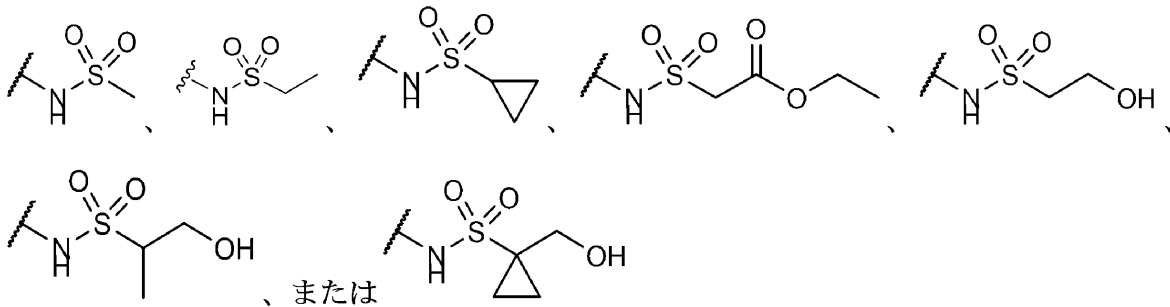
10

である、実施形態B1～B19、及びB24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B26. R^4 が、水素、ハロ、または $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ である、実施形態B1～B25のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B27. H、Br、

【化187】

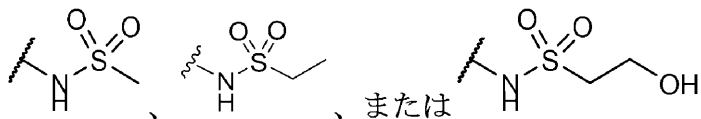


20

である、実施形態B1～B26のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B28. R^4 は、

【化188】



30

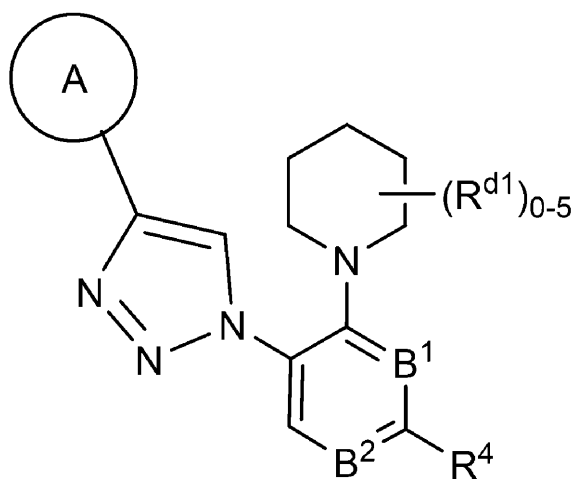
である、実施形態B1～B27のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B29. 式(III)の化合物：

40

50

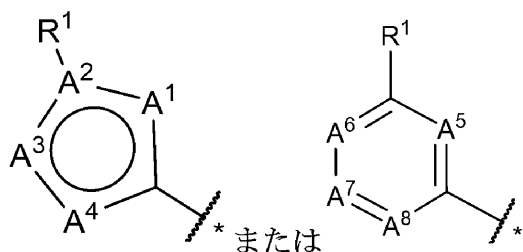
【化 1 8 9】



(III)、

またはその薬学的に許容される塩であって、
環 A は、

【化 1 9 0】



*または

であり、ここで、

A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち 1 つ、2 つ、または 3 つが独立して N、 NR^a 、O、または S であり、存在する場合は、 A^1 、 A^3 、及び A^4 のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または CR^2 であり、ここで、 R^{A^1} は H または $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

A^2 は、N または C であり；

$A^5 \sim A^8$ は独立して CH、 CR^2 、N、または NR^{A^2} であり、ここで、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち少なくとも 2 つが CH または CR^2 であり、存在する場合は、 A^5 、 A^6 、 A^7 、及び A^8 のうち残りの 1 つまたは 2 つが、N または NR^{A^2} であり、ここでは R^{A^2} が = O であり；

ここで「*」は V への結合点を示し；

B^1 及び B^2 はそれぞれ独立して N、CH、または CR^B であり、ここで R^B はハロゲンであり；

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-NR^{a4}C(O)OR^{a5}$ 、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-N=S(O)R^{a8}R^{a9}$ 、 $-OR^{a10}$ 、 $-S(O)R^{a11}$ 、 $-S(O)(NR^{a12})R^{a13}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、 $-S(O)_2R^{a16}$ 、または $-(CR^{a17}R^{a18})_{0 \sim 1}C(O)NR^{a19}R^{a20}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、オキソ、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルは、

ハロゲンからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；ならびに、ここで、 R^1 の前記3～10員のヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

$R^{a1}\sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6\sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1\sim 6$ アルキル)、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1\sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}$ R^{1a2} 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1\sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1\sim 6$ アルキルであるか；あるいは

R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1\sim 3$ アルキル、 $C_3\sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1\sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3\sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^2 の前記 $C_1\sim 3$ アルキルは、 $-OH$ 及びオキソからなる群から選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1\sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

ここで、各 R^{d1} は、 $C_1\sim C_3$ アルキル及び $C_1\sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択されるか、あるいは2つの R^{d1} が一緒になって $C_3\sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成するか、あるいは、2つの R^{d1} が一緒になって $C_1\sim 2$ アルキレンを形成し、ここで前記 $C_1\sim 2$ アルキレンは、架橋ピペリジニル環系を形成し、

ここで、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルキル、または $C_1\sim 2$ アルキレンとピペリジニルとによって形成されるスピロ環式、縮合、または架橋二環式環系は、 $C_1\sim C_3$ アルキル及び $C_1\sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、 H 、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1\sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1}\sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、または $C_1\sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1}\sim R^{c13}$ の各 $C_1\sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1\sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、各 $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、 $C_1\sim C_6$ アルキレン $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B30. 式(I I)の化合物：

10

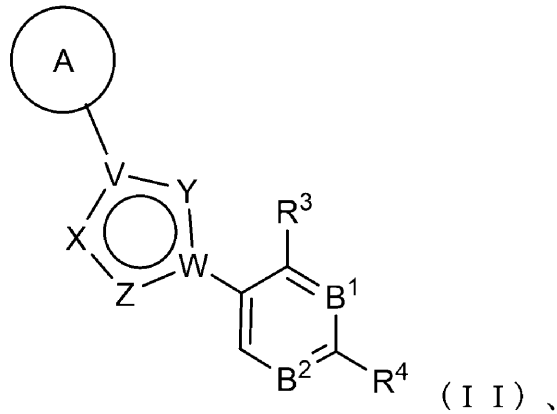
20

30

40

50

【化 1 9 1】

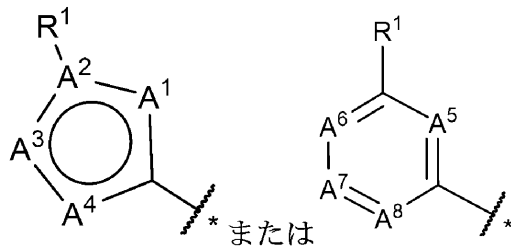


10

またはその薬学的に許容される塩であって、
 X 及び Z は独立して O、N、または CH であり；
 Y は NH または CH であり；
 V 及び W は、独立して N または C であり；
 ここで、X 及び Z のうち少なくとも 1 つが N であるか、または Y が NH であり；
 環 A は、

20

【化 1 9 2】



30

であり、ここで、
 A¹、A³、及び A⁴ のうち 1 つまたは 2 つが独立して N、O、または S であり、A¹、
 A³、及び A⁴ のうち残りの 1 つまたは 2 つが独立して CH または CR² であり；
 A² は N または C であり；
 A⁵ ~ A⁸ は、独立して CH、CR²、または N であり、ここで、A⁵、A⁶、A⁷、及
 び A⁸ のうち少なくとも 2 つが CH または CR² であり、存在する場合は、A⁵、A⁶、
 A⁷、及び A⁸ のうち残りの 1 つまたは 2 つが N であり；
 ここで「*」は V への結合点を示し；
 B¹ 及び B² はそれぞれ独立して N または CH であり；
 R¹ は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₆ シクロアルキル、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキ
 ル、-NR^{a1}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-NR^{a4}C(O)OR^{a5}、-NR^{a6}R^{a7}
 、-N=S(O)R^{a8}R^{a9}、-OR^{a10}、-S(O)R^{a11}、-S(O)(NR^{a12})R^{a13}、-S(O)₂NR^{a14}R^{a15}、-S(O)₂R^{a16}、または-(CR^{a17}R^{a18})_{0~1}C(O)NR^{a19}R^{a20}であり、
 ここで、R¹ の前記 C₁ ~ C₆ アルキルは、ハロゲン、-OH、シアノ、C₃ ~ C₁₀ シク
 ロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル
 からなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、R¹ の
 前記 C₃ ~ C₆ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の
 置換基で任意に置換され；ここで R¹ の前記 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、1 つ
 以上のハロゲンで任意に置換され；

40

50

$R^{a1} \sim R^{a20}$ は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、3～10員のヘテロシクロアルキル、3～10員のヘテロシクロアルケニル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または5～12員のヘテロアリールであり、それぞれハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $-S$ ($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $=CR^{1a1}R^{1a2}$ 、ならびにハロ、 $-OH$ 、及び $-O$ ($C_1 \sim 6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、ここで、 R^{1a1} 及び R^{1a2} は、それぞれ独立して水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであるか；

あるいは、 R^{a14} 及び R^{a15} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、1つ以上のハロで任意に置換された3～10員のヘテロシクロアルキルを形成し；

各 R^2 は、独立してハロゲン、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 3$ アルキルオキシ、 $C_3 \sim 5$ シクロアルキルオキシ、ヒドロキシ、または $NR^{b1}R^{b2}$ であり、ここで、 R^{b1} 及び R^{b2} は、独立して $C_1 \sim C_3$ アルキルで任意に置換されるか、または R^{b1} 及び R^{b2} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～6員環を形成するか；あるいは

A^5 の R^1 及び R^2 は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルまたは3～6員のヘテロシクロアルキルを形成し；

R^3 は、ピペリジニル、ピロリジニル、またはアゼパニルであり、ここで、前記ピペリジニル、前記ピロリジニル、または前記アゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニル、ピロリジニル、または前記アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記ピペリジニル、前記ピロリジニル、前記アゼパニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、もしくは3～10員のヘテロシクロアルキルとピペリジニル、ピロリジニル、もしくはアゼパニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換され；

R^4 は、水素、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-NR^{c3}R^{c4}$ 、 $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ 、 $-P(O)R^{c7}R^{c8}$ 、 $-N=S(O)R^{c9}R^{c10}$ 、 $-S(O)(NR^{c11})R^{c12}$ 、 $-S(O)_2R^{c13}$ 、またはハロ及び $-OH$ からなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換された $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

$R^{c1} \sim R^{c13}$ は、それぞれ独立して水素、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ここで、 $R^{c1} \sim R^{c13}$ の各 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロ、 $-OH$ 、及び $-C(O)-O-C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から独立して選択される1つ以上の置換基で任意に置換される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 3 1. X は N である、実施形態 B 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 3 2. Z は N である、実施形態 B 3 0 または B 3 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 3 3. Y は NH である、実施形態 B 3 0 ～ B 3 2 のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 3 4. 前記環

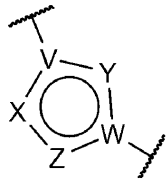
10

20

30

40

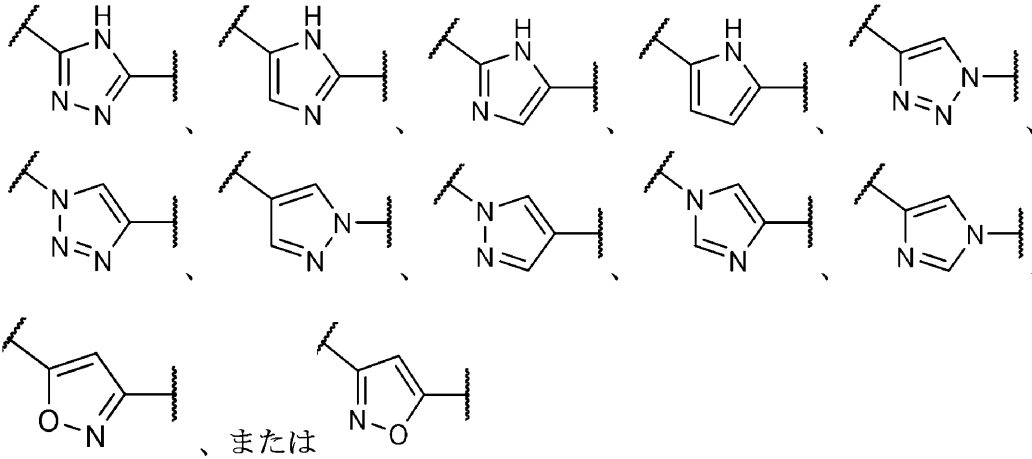
【化 1 9 3】



が、

【化 1 9 4】

10



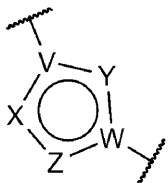
20

である、実施形態 B 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 3 5 . 前記環

【化 1 9 5】

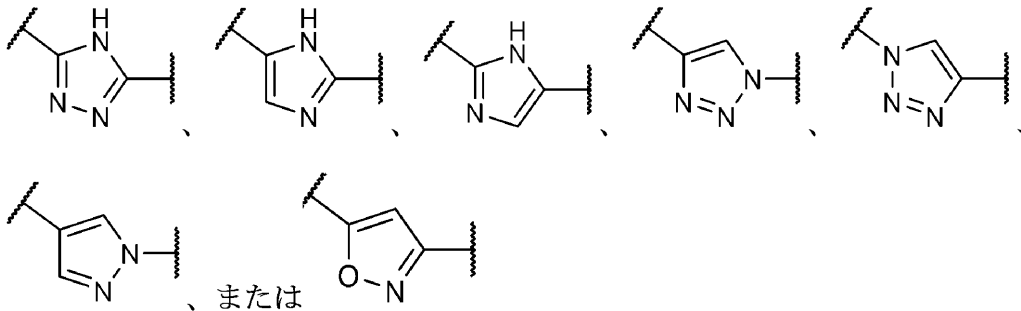
30



が、

【化 1 9 6】

40

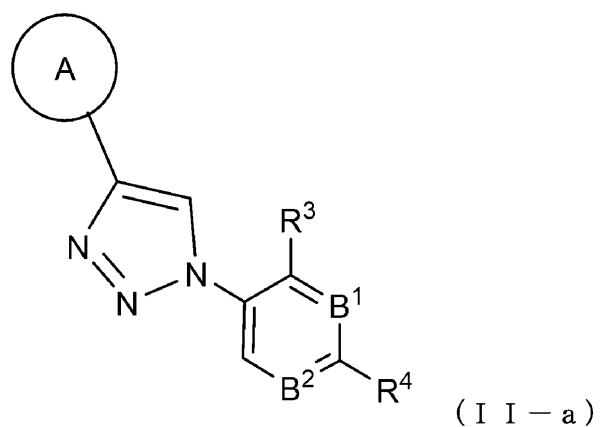


である、実施形態 B 3 0 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 3 6 . 前記式 (I I) の化合物が式 (I I - a) の化合物である、実施形態 B 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

50

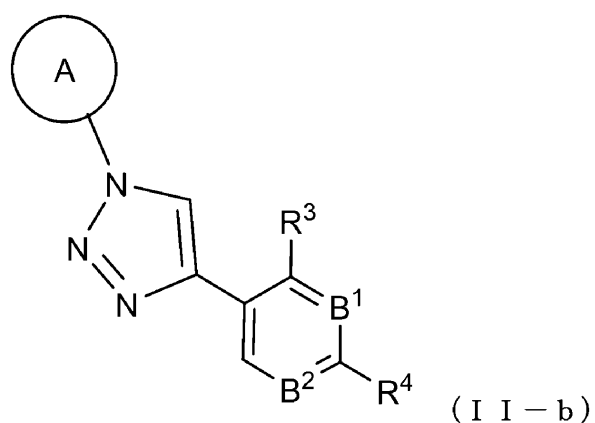
【化 1 9 7】



10

B 3 7 . 前記式 (I I) の化合物が、式 (I I - b) の化合物である、実施形態 B 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 1 9 8】

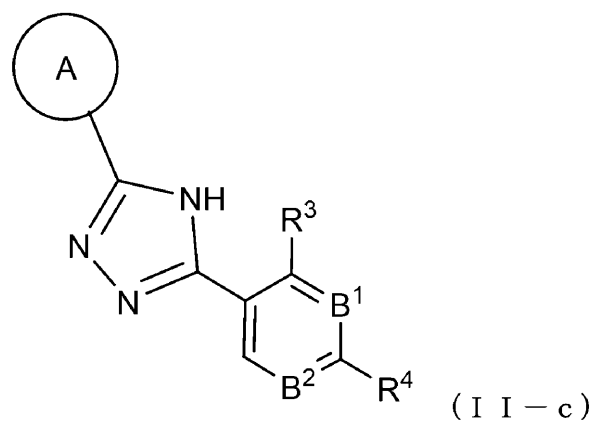


20

B 3 8 . 前記式 (I I) の化合物が、式 (I I - c) の化合物である、実施形態 B 3 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【化 1 9 9】

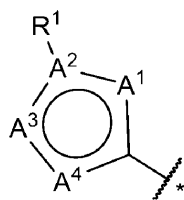


40

B 3 9 . 環 A が

50

【化 2 0 0】



である、実施形態 B 3 0 ～ B 3 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

B 4 0 . 環 A が、

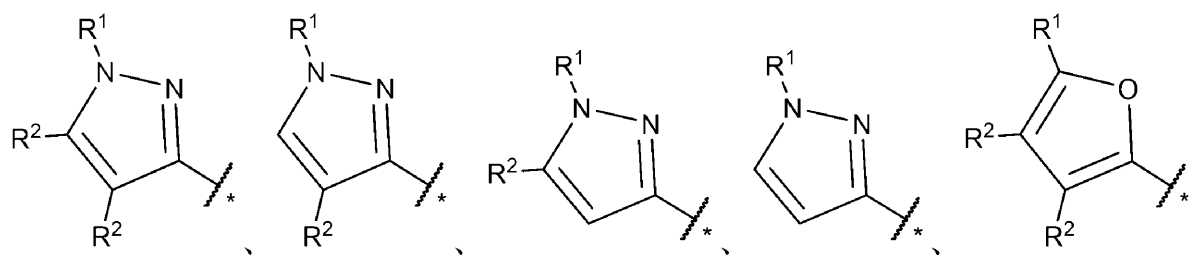
20

30

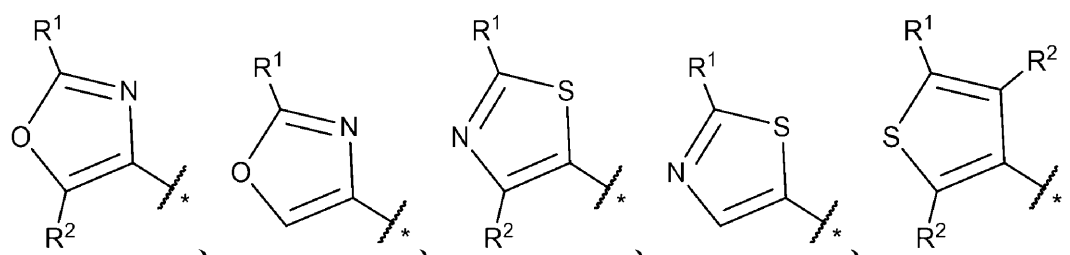
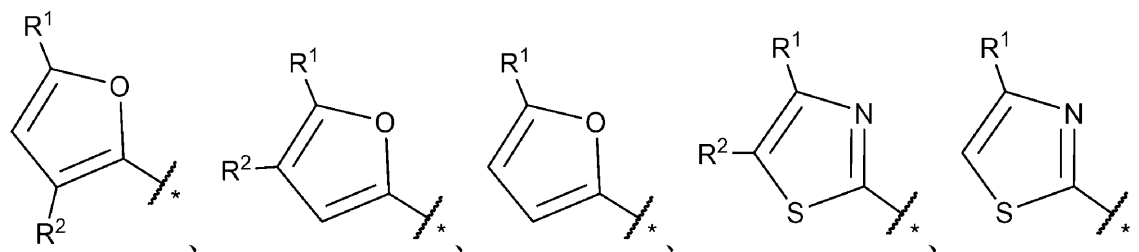
40

50

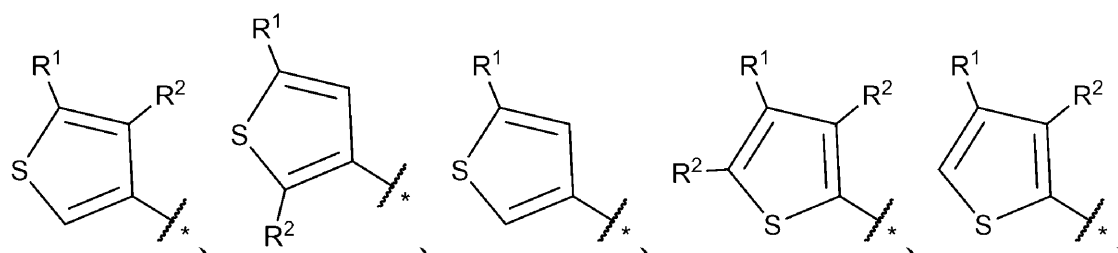
【化 2 0 1 - 1】



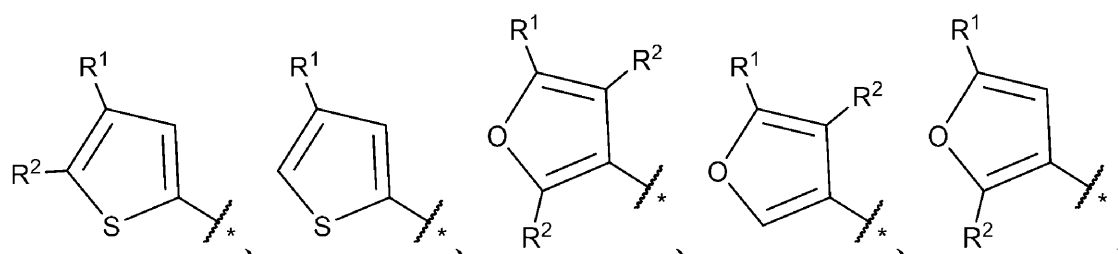
10



20



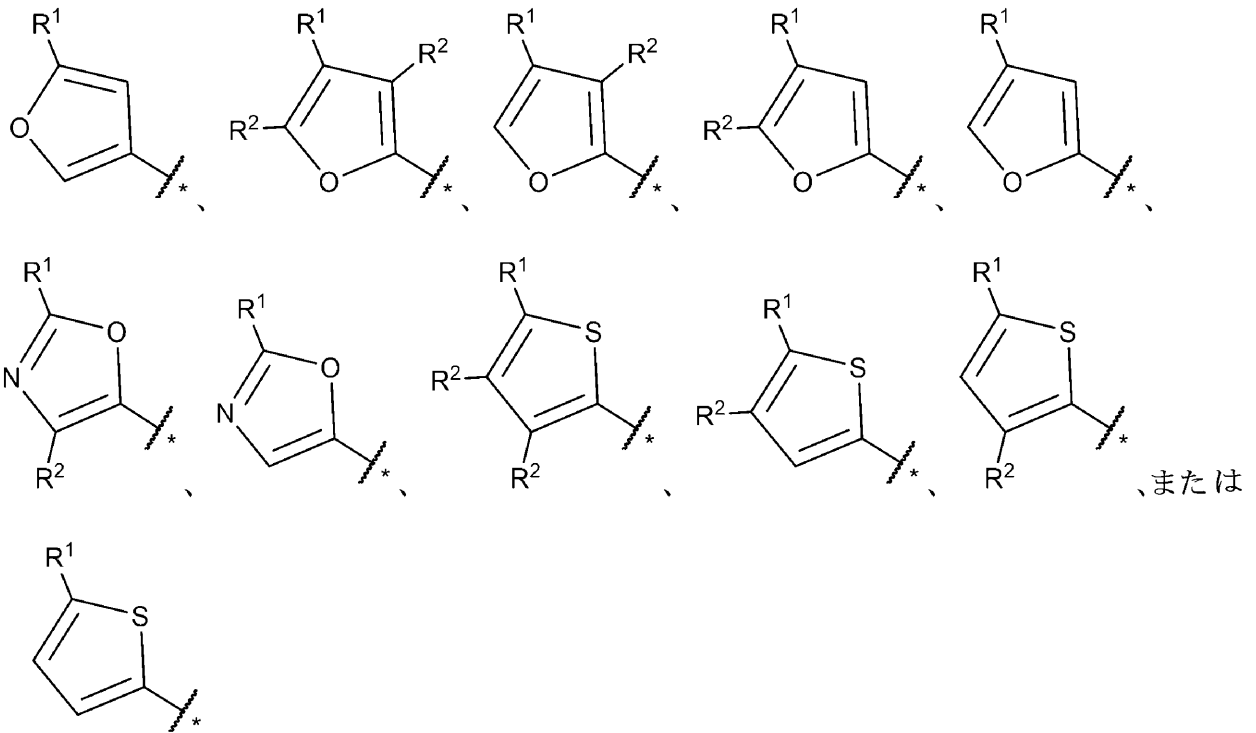
30



40

50

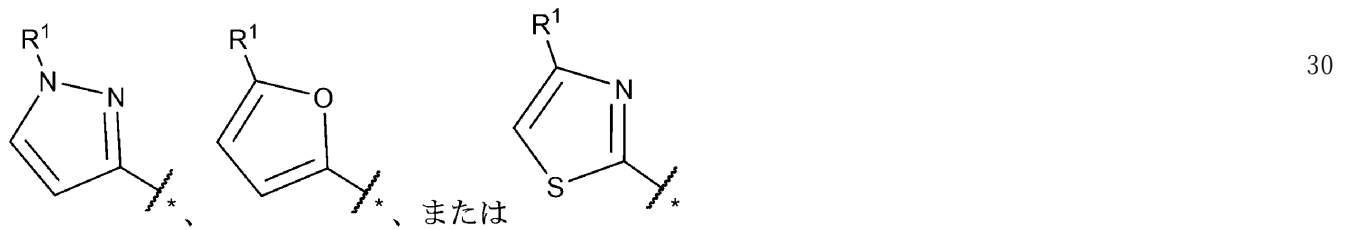
【化 2 0 1 - 2】



である、実施形態 B 3 0 ～ B 3 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 4 1 . 環 A が

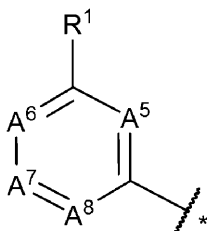
【化 2 0 2】



である、実施形態 B 3 0 ～ B 4 0 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

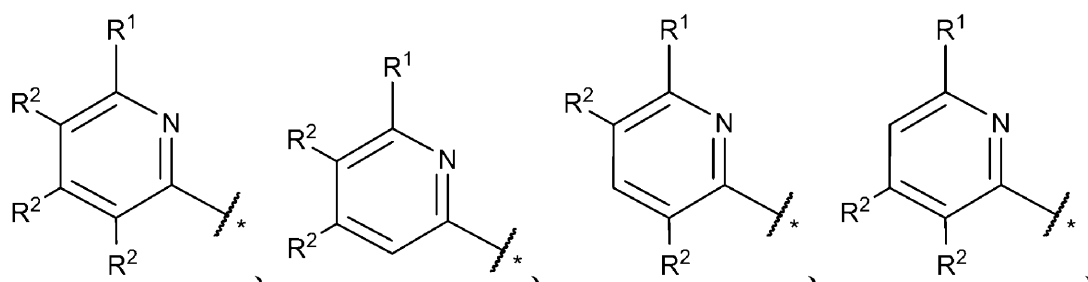
B 4 2 . 環 A が

【化 2 0 3】

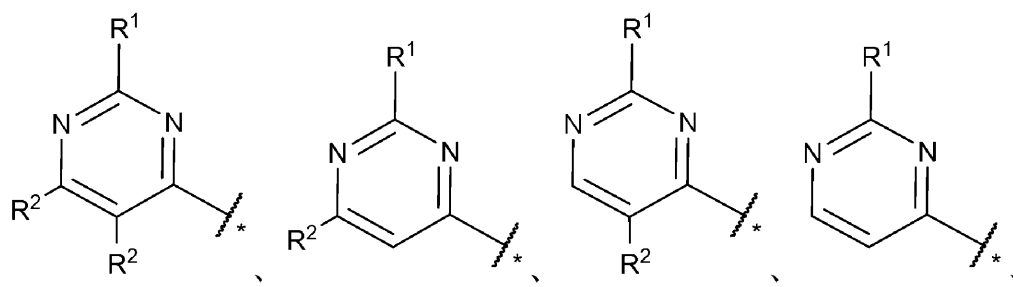
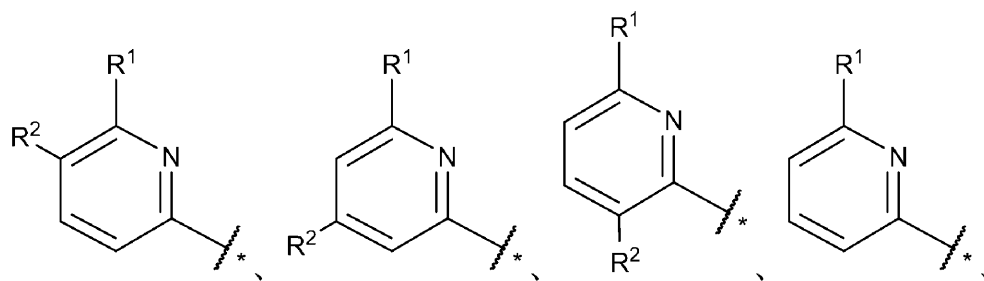


である、実施形態 B 3 0 ～ B 3 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 4 3 . 環 A が、
【化 2 0 4 - 1】



10



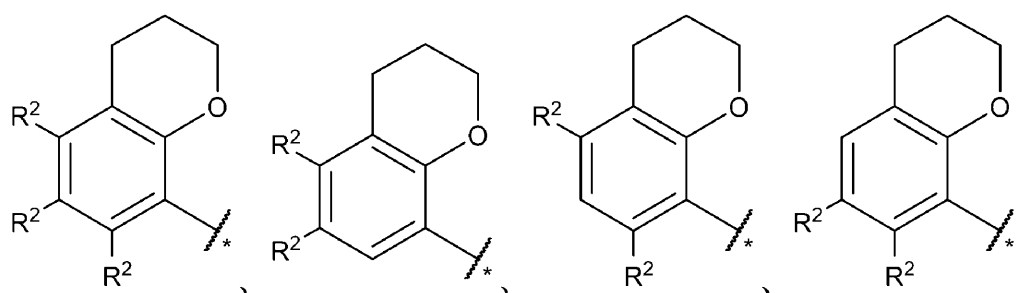
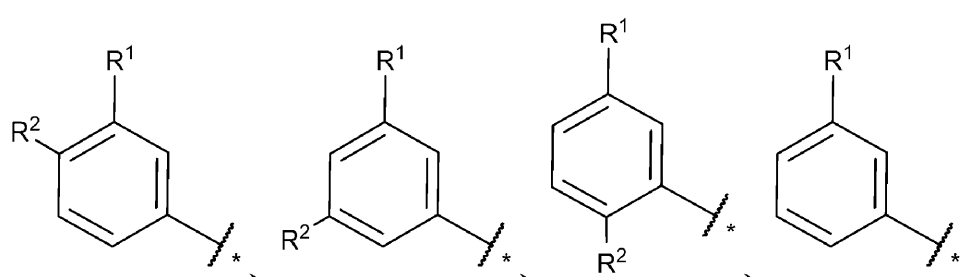
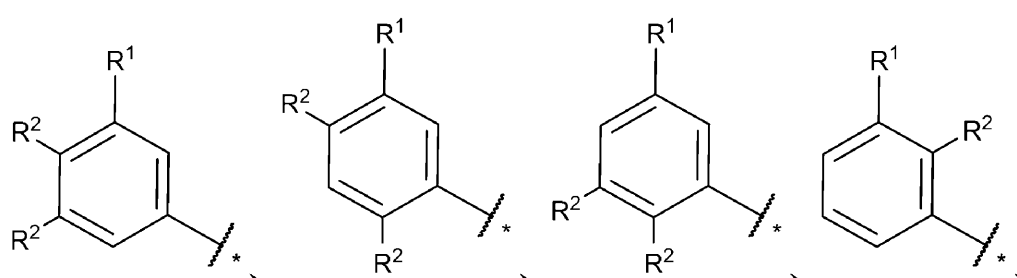
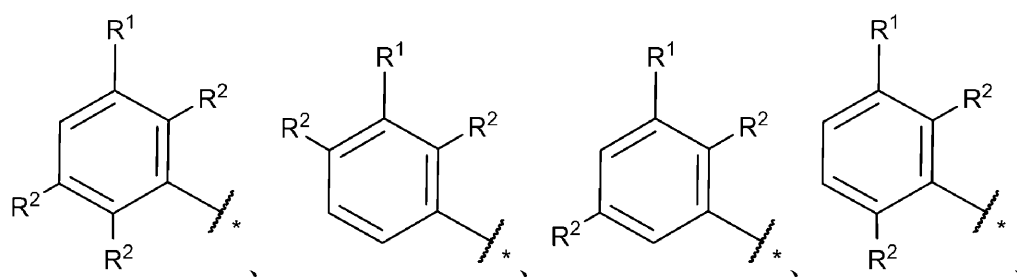
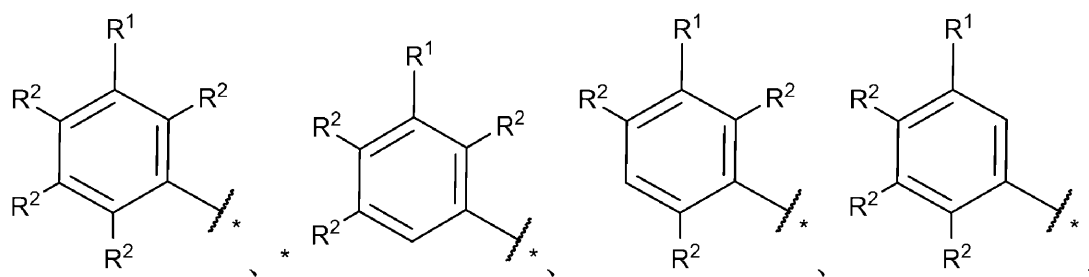
20

30

40

50

【化 2 0 4 - 2】



10

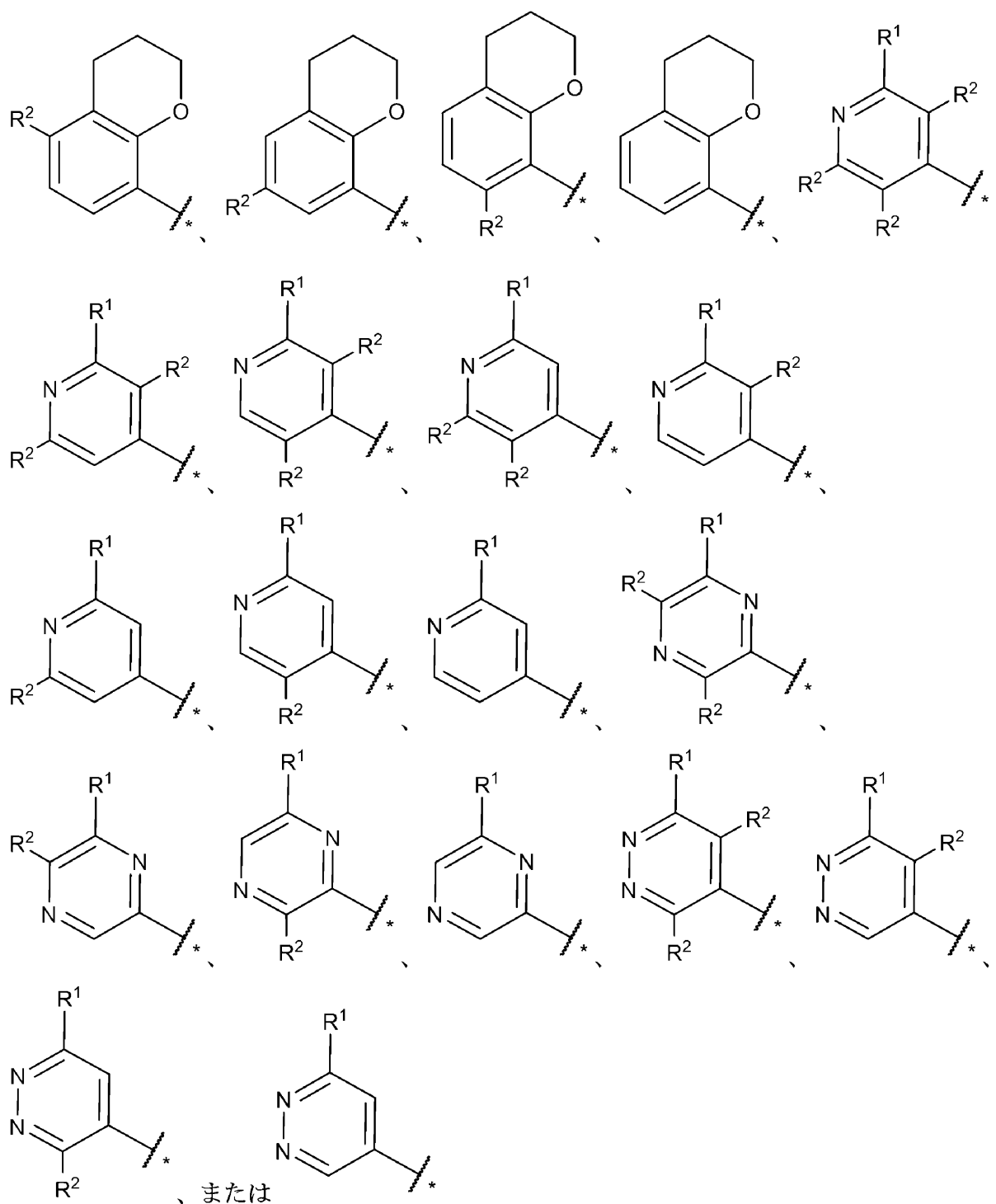
20

30

40

50

【化 2 0 4 - 3】



である、実施形態 B 3 0 ~ B 3 8 及び B 4 2 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 4 4 . 環 A が、

10

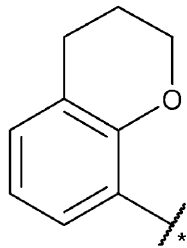
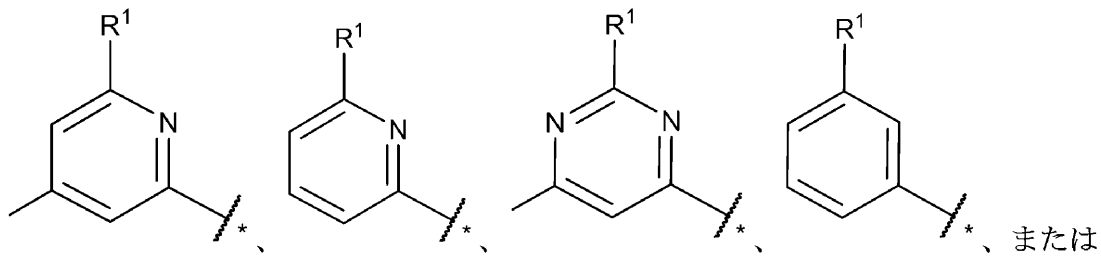
20

30

40

50

【化 2 0 5】



10

である、実施形態 B 3 0 ~ B 3 8 及び B 4 2 ~ B 4 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

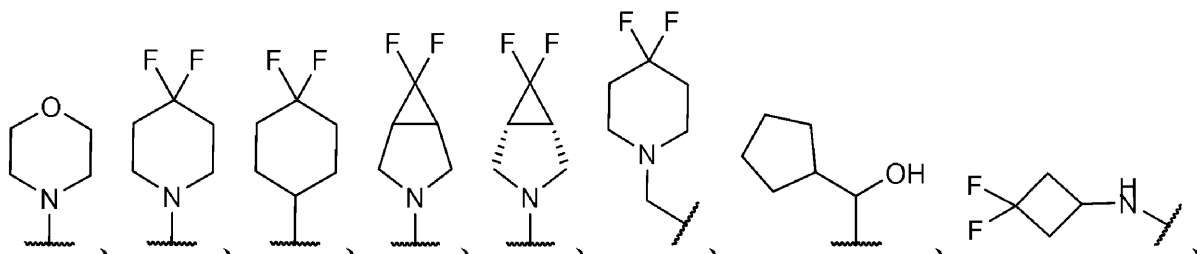
20

B 4 5 . R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキル、 $-NR^{a6}R^{a7}$ 、 $-S(O)_2NR^{a14}R^{a15}$ 、または $-S(O)_2R^{a16}$ であり、ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、ハロゲン、 $-OH$ 、シアノ、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び 1 つ以上のハロで任意に置換された 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで、 R^1 の前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、ハロゲンからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換され；ここで R^1 の前記 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、1 つ以上のハロゲンで任意に置換される、実施形態 B 3 0 ~ B 4 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

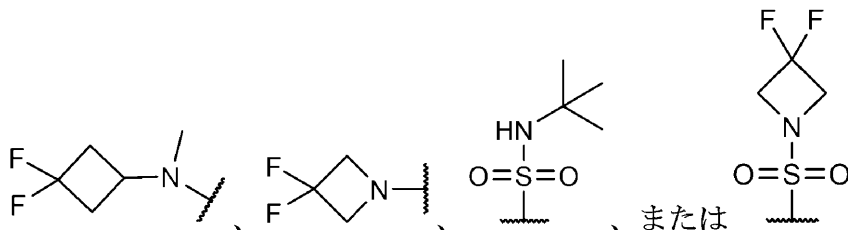
30

B 4 6 . R^1 は、

【化 2 0 6】



40

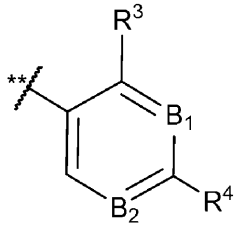


である、実施形態 B 3 0 ~ B 4 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 4 7 . 前記環

50

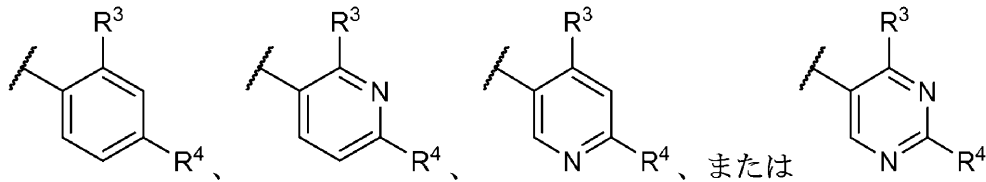
【化 2 0 7】



が、

10

【化 2 0 8】

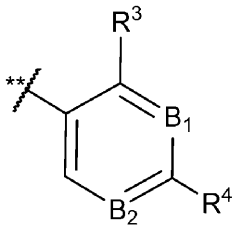


である、実施形態 B 3 0 ~ B 4 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

B 4 8 . 前記環

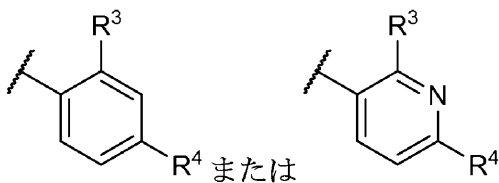
【化 2 0 9】



30

が、

【化 2 1 0】



である、実施形態 B 3 0 ~ B 4 7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

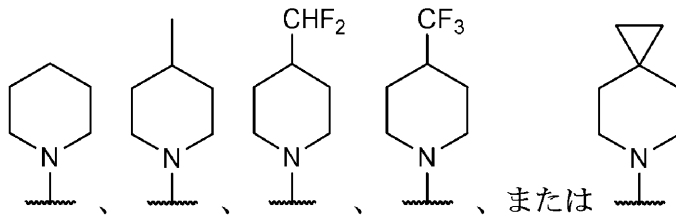
40

B 4 9 . R³ がピペリジニルであり、前記ピペリジニルは、C₃ ~ 10 シクロアルキルまたは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 C₃ ~ 10 シクロアルキルまたは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピペリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記ピペリジニル、または前記 C₃ ~ 10 シクロアルキルもしくは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルとピペリジニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、C₁ ~ C₃ アルキル、及び C₁ ~ C₃ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態 B 3 0 ~ B 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

B 5 0 . R^3 は、
【化 2 1 1】

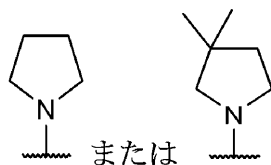


である、実施形態 B 3 0 ~ B 4 9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 1 . R^3 がピロリジニルであり、前記ピロリジニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、前記ピロリジニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記ピロリジニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルとピロリジニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態 B 3 0 ~ B 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 2 . R^3 は
【化 2 1 2】

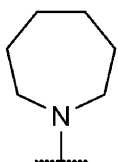


である、実施形態 B 3 0 ~ B 4 8 、及び B 5 1 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 3 . R^3 がアゼパニルであり、前記アゼパニルは、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルで任意に置換され、ここで、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルまたは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルは、前記アゼパニルとスピロ環式または縮合二環式環系を形成し、

ここで、前記アゼパニル、または前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルもしくは 3 ~ 10 員のヘテロシクロアルキルとアゼパニルとによって形成される前記スピロ環式もしくは縮合二環式環系は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意に置換される、実施形態 B 3 0 ~ B 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 4 . R^3 は
【化 2 1 3】



10

20

30

40

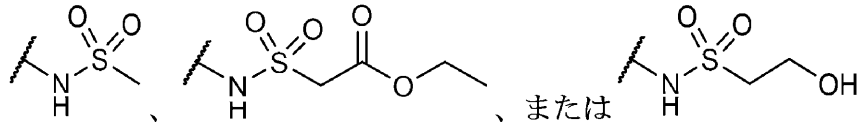
50

である、実施形態 B 3 0 ~ B 4 8、及び B 5 3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 5. R^4 が、水素、ハロ、または $-NR^{c5}S(O)_2R^{c6}$ である、実施形態 B 3 0 ~ B 5 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 6. R^4 が、H、Br、

【化 2 1 4】

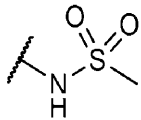


10

である、実施形態 B 3 0 ~ B 5 5 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 7. R^4 は

【化 2 1 5】



20

である、実施形態 B 3 0 ~ B 5 6 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 8. 前記化合物が表 1 の化合物からなる群から選択される、実施形態 B 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

B 5 9. 実施形態 B 1 ~ B 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物。

B 6 0. K I F 1 8 A を阻害する方法であって、細胞を、有効量の実施形態 B 1 ~ B 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 B 5 9 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、前記方法。

30

B 6 1. K I F 1 8 A が媒介する疾患または状態の治療を必要とする対象において、前記 K I F 1 8 A が媒介する疾患または状態を治療する方法であって、治療有効量の実施形態 B 1 ~ B 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 B 5 9 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

B 6 2. がんの治療を必要とする対象において前記がんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態 B 1 ~ B 5 8 のいずれか 1 つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態 B 5 9 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

B 6 3. 前記がんは、癌腫、肛門、膀胱、乳房、結腸、小腸、虫垂、腎臓、腎盂、尿管、尿路上皮、肝臓、肺、胸膜、食道、頭頸部、鼻咽頭、中咽頭、下咽頭、口腔、喉頭、胆道、胆嚢、卵巣、精巣、生殖細胞、子宮、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、唾液腺、または皮膚のがん、リンパ系列の造血腫瘍、骨髄系列の造血腫瘍、任意の系列の造血腫瘍、骨髄腫、肉腫を含む間葉系腫瘍、中枢神経系及び末梢神経系の腫瘍、神経内分泌系腫瘍、内分泌系腫瘍、小細胞腫瘍、原発不明腫瘍、網膜芽腫、黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫を含む他の腫瘍、及びがんの存在または進行の結果である他のがん関連障害からなる群から選択される、実施形態 B 6 2 に記載の方法。

40

【実施例】

【0 1 4 9】

以下の実施例は、本明細書で提供されている組成物、使用、及び方法を例示するために提示されるが、これらを限定するものではない。化合物は、上述した一般的方法を使用し

50

て調製される。

略記：

B S A：ウシ血清アルブミン

D M F：ジメチルホルムアミド

E S I M S：エレクトロスプレー質量分析

H P L C：高速液体クロマトグラフィー

I C₅₀：50%阻害濃度

M s：メタンスルホニル

M s C l：塩化メタンスルホニル

N B S：N-ブロモスクシンイミド

N C S：N-クロロスクシンイミド

N M P：N-メチルピロリジノン

N M R：核磁気共鳴

P E：石油エーテル

T B A F：テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド

T H F：テトラヒドロフラン

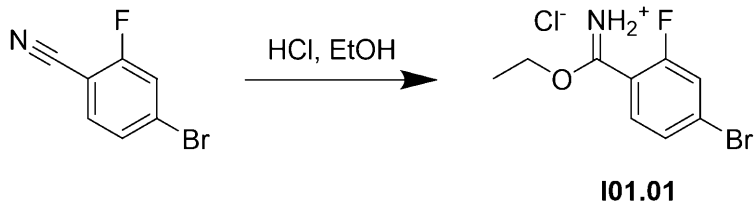
T F A：トリフルオロ酢酸

【0150】

中間体の合成

エチル 4-ブロモ-2-フルオロベンズイミデート塩酸塩 (I 01.01) の合成

【化216】



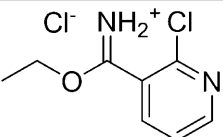
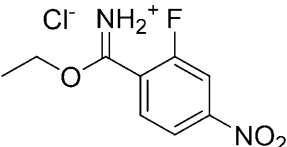
H C l ガスを、15 p s i で2時間、4-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル (1.0 g、5.0 m m o l)、C H₂ C l₂ (20 m L)、及び E t O H (10 m L) の0℃混合物を通してバブリングした。混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで20℃で12時間攪拌し、濃縮して1.2 g の4-ブロモ-2-フルオロベンズイミデート塩酸塩 (I 01.01) を得た。

【0151】

表2のイミデートエステルは、I 01.01と同じ方法で対応するニトリルから調製した。

【表 2】

表 2.

名称	構造	ニトリル
I 0 1. 0 2		2-クロロ-3-シアノピリジン
I 0 1. 0 3		2-フルオロ-4-ニトロベンゾニトリル

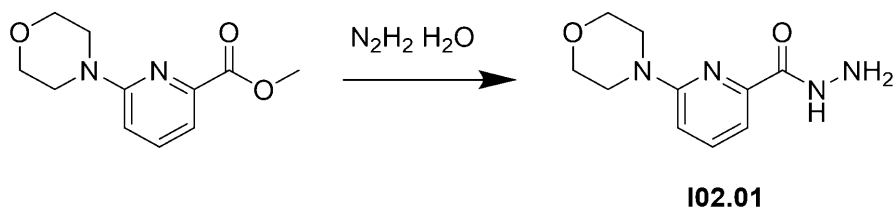
10

【0152】

6-モルホリノピコリノヒドラジド (I 0 2 . 0 1) の合成

【化 2 1 7】

20



メチル 6-モルホリノピリジン-2-カルボキシレート (4.0 g、18 mmol)、EtOH (20 mL)、及びヒドラジン水和物 (3.1 mL、63 mmol) の混合物を、80℃で6時間攪拌した。混合物を0℃まで冷却し、1時間放置した。得られた沈殿物を濾過し、EtOH (3×2 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、3.0 g の 6-モルホリノピコリノヒドラジド (I 0 2 . 0 1) を得た。¹H NMR (DMSO-d⁶, 400 MHz) δ 9.65 (s, 1H), 7.75–7.60 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.80–3.63 (m, 4H), 3.60–3.49 (m, 4H)。

30

【0153】

表 3 の化合物は、I 0 2 . 0 1 と同じ方法で対応するメチルエステルから調製した。

40

50

【表 3】

表 3.

名称	構造
I 0 2 . 0 2	
I 0 2 . 0 3	

名称	構造
I 0 2 . 0 4	

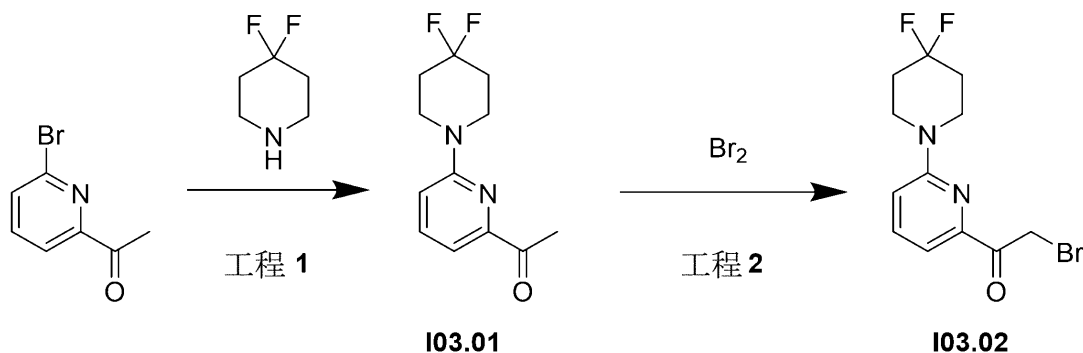
10

【 0 1 5 4 】

2-ブromo-1-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オン (I 0 3 . 0 2) の合成

【化 2 1 8】

20



30

工程 1. 1-(6-ブromo-2-ピリジル)エタノン (2.0 g、10 mmol)、DMF (20 mL)、 K_2CO_3 (2.7 g、20 mmol)、及び 4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1.6 g、10 mmol) の混合物を 130℃で 12 時間攪拌した。混合物を 30 mL の H_2O 中に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、1.6 g の 1-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オン (I 0 3 . 0 1) を得た。

40

【 0 1 5 5 】

工程 2. Br_2 (0.31 mL、6.0 mmol) を、I 0 3 . 0 1 (1.6 g、6.7 mmol)、HBr (12 mL)、及びジオキサン (6 mL) に添加した。混合物を 60℃で 12 時間攪拌した。 $NaHSO_3$ 水溶液 (10 mL) を添加し、 Na_2CO_3 を添加して pH を 7 にし、混合物を 30 mL の水と合わせ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮

50

し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～100% EtOAc）、続いて逆相HPLC（C18、H₂O中30～70% MeCN [0.1%ギ酸]）によって精製して、0.54gの2-ブロモ-1-（6-（4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）エタン-1-オン（I03.02）を得た。

【0156】

表4の化合物は、対応するケトンからI03.02と同じ方法で調製した。

【表4】

表4.

名称	構造
I03.03	

名称	構造
I03.10	

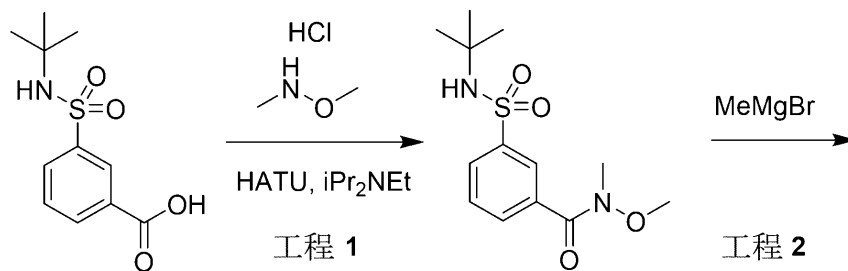
10

20

【0157】

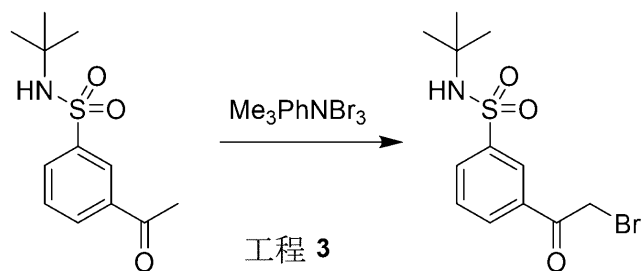
3-（2-ブロモアセチル）-N-（tert-ブチル）ベンゼンスルホンアミド（I03.06）の合成。

【化219】



I03.04

30



I03.05

I03.06

40

工程1. 3-（tert-ブチルスルファモイル）安息香酸（2.0g、7.8mmol）、DMF（20mL）、HATU（4.5g、12mmol）、及びiPr₂NEt（5.4mL、31mmol）の混合物を20℃で0.5時間攪拌した。N-メトキシメ

50

タンアミン塩酸塩 (1.1 g、11 mmol) を加え、混合物を 20 °C で 12 時間攪拌し、EtOAc (30 mL) と合わせ、H₂O (15 mL × 2) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc / PE) によって精製して、3-(tert-ブチルスルファモイル)-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド (I03.04、2.1 g) を得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 7.6, 1.25 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.24 (s, 9H)。

10

【0158】

工程 2. 0 °C の I03.04 (1.0 g、3.3 mmol)、THF (15 mL) の混合物に MeMgBr (3 M、3.3 mL) を加えた。混合物を 20 °C で 5 時間攪拌し、0 °C で飽和 NH₄Cl (20 mL) を加えた。EtOAc (40 mL) を加え、有機相を分離し、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (0 ~ 30 % EtOAc / PE) によって精製して、3-アセチル-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド (I03.05、0.75 g) を得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.51-8.41 (m, 1H), 8.18-8.04 (m, 2H), 7.67-7.56 (m, 1H), 4.72 (s, 1H) 2.66 (s, 3H) 1.26 (s, 9H)。

20

【0159】

工程 3. I03.05 (0.5 g、2.0 mmol) と THF (15 mL) との混合物にフェニルトリメチルアンモニウムペルプロミド (0.77 g、2.1 mmol) を加え、混合物を 20 °C で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (0 ~ 40 % EtOAc / PE) によって精製して、3-(2-ブロモアセチル)-N-tert-ブチル-ベンゼンスルホンアミド (I03.06、0.55 g) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 8.49 (s, 1H) 8.16 (br t, J = 9.19 Hz, 2H) 7.66 (t, J = 7.82 Hz, 1H) 4.85 (br s, 1H) 4.47 (s, 2H) 1.26 (s, 9H)。

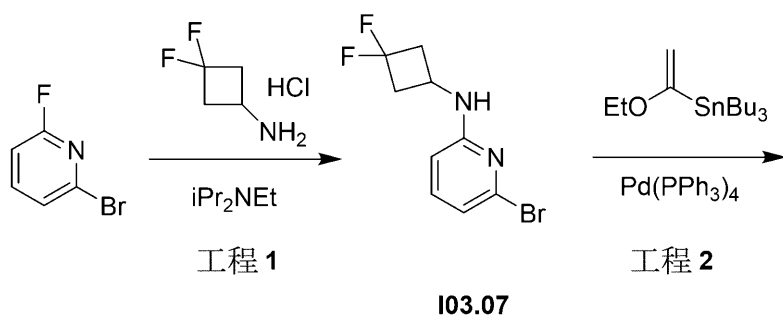
30

2-ブロモ-1-[6-[(3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-ピリジル]エタノン (I03.09) の合成

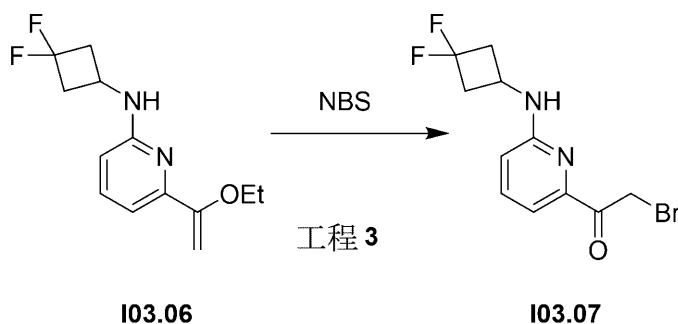
40

50

【化 2 2 0】



10



20

【0 1 6 0】

工程 1. 3, 3-ジフルオロシクロブタナミン塩酸塩 (4.9 g、34 mmol)、iPrOH (15 mL)、iPr₂NEt (5.9 mL、34 mmol)、及び 2-ブロモ-6-フルオロピリジン (2.0 g、11 mmol) の混合物を 90℃ で 12 時間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 10~50% EtOAc) によって精製して、6-ブロモ-N-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)ピリジン-2-アミン (I03.07、1.6 g) を得た。

30

【0 1 6 1】

工程 2. ジオキサン (10 mL)、CsF (0.69 mg、4.6 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.13 g、0.11 mmol) 中の I03.07 (0.60 g、2.3 mmol) 及びトリブチル (1-エトキシビニル) スタンナン (1.2 mL、3.4 mmol) の混合物を、130℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物に水 (50 mL) 中 KF (0.4 g) 溶液を加え、混合物を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、ブライン (10 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 10~50% EtOAc) によって精製して、N-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-6-(1-エトキシビニル)ピリジン-2-アミン (I03.08、0.55 g) を得た。

40

【0 1 6 2】

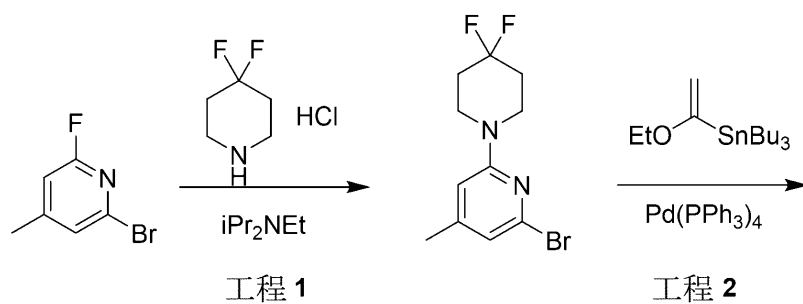
工程 3. I03.08 (0.55 g、2.2 mmol)、THF (5 mL)、及び H₂O (2 mL) の混合物に、NBS (0.31 g、1.7 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌し、水 (10 mL) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 10~50% EtOAc) によって精製して、2-ブロモ-1-[6-[(3, 3-ジフルオロシクロブチル)アミノ]-2-ピリジル]エタノン (I03.09、0.25 g) を得た。

【0 1 6 3】

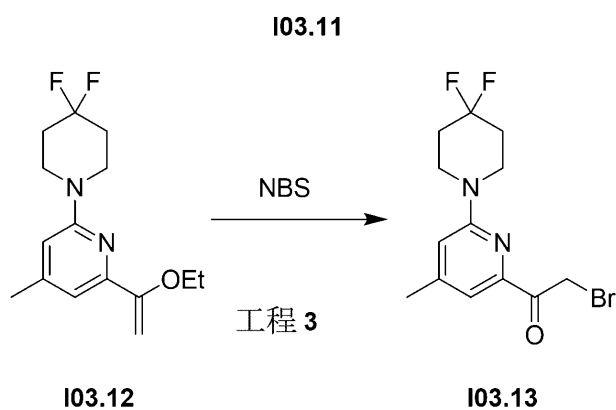
2-ブロモ-1-(6-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-メチルピリ

50

ジン-2-イル)エタン-1-オン (I 0 3 . 1 3) の合成
【化 2 2 1】



10



20

I 0 3 . 1 3 は、3,3-ジフルオロシクロブタナミン塩酸塩を4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩に置き換え、2-ブロモ-6-フルオロピリジンに置き換えることにより、I 0 3 . 0 9 と同じ方法で調製した。

【0 1 6 4】

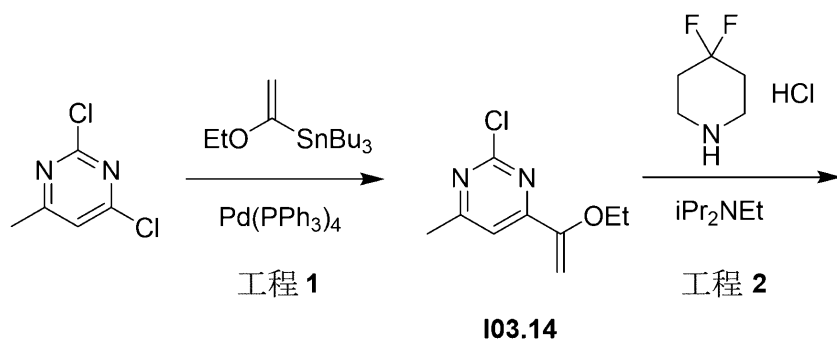
2-ブロモ-1-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル)エタン-1-オン (I 0 3 . 1 6) の合成

30

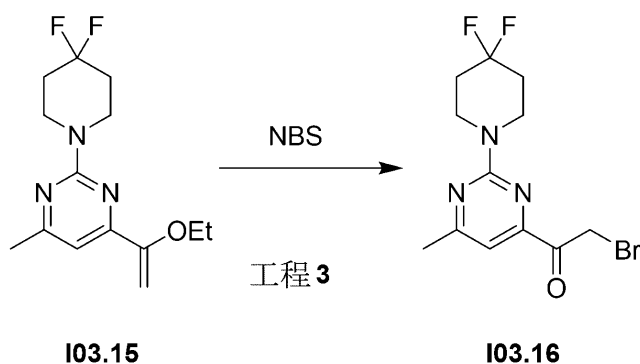
40

50

【化 2 2 2】



10



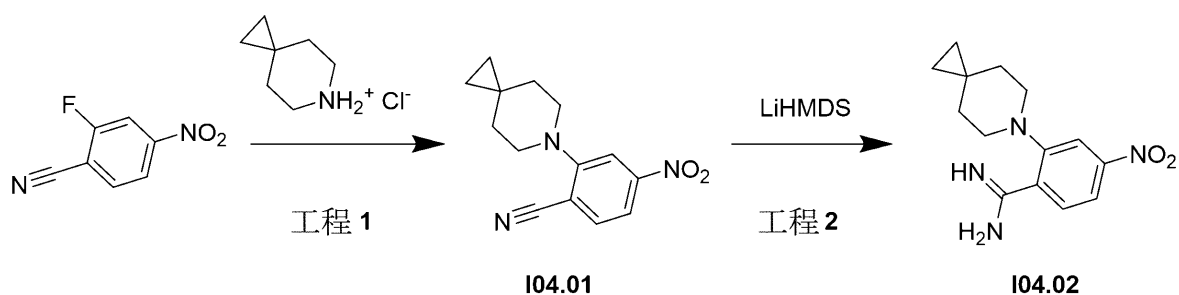
20

103.16は、2-ブromo-6-フルオロピリジンに置き換え、上記のスキームに示されるように反応順序を変更することにより、103.09と同じ方法で調製した。

【0165】

4-ニトロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ベンズイミドアミド(104.02)の合成

【化 2 2 3】



40

工程 1. 2-フルオロ-4-ニトロベンゾニトリル (5.0 g、30 mmol)、DMF (30 mL)、 K_2CO_3 (8.3 g、60 mmol)、及び 6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩 (4.4 g、30 mmol) の混合物を、120℃で12時間攪拌した。混合物を H_2O (80 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2×100 mL) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、MeOH (25 mL) で0.5時間粉碎して、6.8 gの4-ニトロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ベンズニトリル (104.01) を得た。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) ppm δ 8.04 – 7.92 (m, 1 H), 7.86 – 7.73 (m, 2 H), 3.36 – 3.28 (m, 4 H), 1.58 – 1.47 (m, 4 H), 0.37 (

50

s, 4 H)。

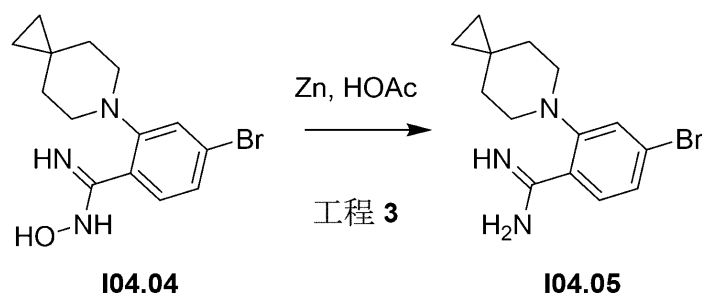
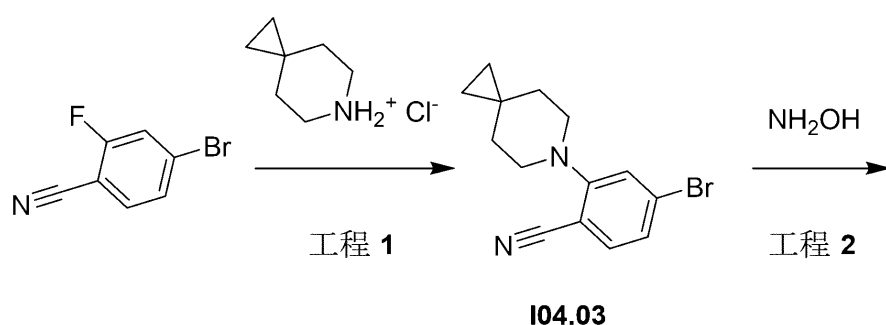
【0166】

工程2. I04.01 (6.5 g、25 mmol) と THF (60 mL) との混合物に 1 M の LiHMDS (130 mL、130 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌し、内部温度を 30℃ 未満に維持するような速度で 2 M の HCl (40 mL) を加えた。混合物を部分的に濃縮し、次いで EtOAc で洗浄し、飽和 NaHCO₃ (30 mL) をゆっくりと加えることにより pH を 8 に調整した。得られた有機相を回収し、濃縮して、1.7 g の 4-ニトロ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ベンズイミドアミド (I04.02) を得た。

【0167】

4-ブromo-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ベンズイミドアミド (I04.05) の合成。

【化224】



工程1. 6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩 (2.7 g、18 mmol)、iPr₂NEt (13 mL、75 mmol)、DMSO (30 mL)、及び 4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリル (3.0 g、15 mmol) の混合物を 140℃ で 12 時間攪拌し、水 (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、フラッシュシリカクロマトグラフィー (PE 中 0~20% EtOAc) によって精製して、2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-4-ブromo-ベンゾニトリル (I04.03、4.0 g) を得た。

【0168】

工程2. I04.03 (4.0 g、14 mmol)、ヒドロキシシルアミン (H₂O 中 50%、1.8 g、28 mmol)、EtOH (40 mL) の混合物を 100℃ で 12 時間攪拌し、水 (150 mL) に注ぎ、EtOAc (2×150 mL) で抽出した。有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、20℃ で 0.5 時間にわたり CH₂Cl₂ (20 mL) で粉碎して、2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-4-ブromo-N-ヒドロキシベンズアミジン (I04.04、3.0 g

)を得た。

【0169】

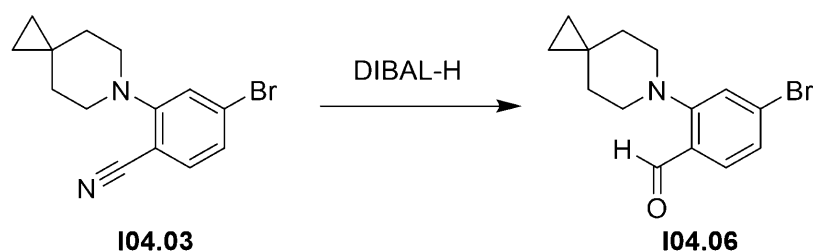
工程3. I04.04 (3.0 g、9.3 mmol)、Zn (6.1 g、93 mmol)、HOAc (30 mL) の脱気混合物を脱気し、N₂ 雰囲気下、80 °Cで0.5時間攪拌した。混合物を冷却し、セライトパッドで濾過し、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、20 °Cで30分間にわたり10:1のEtOAc/PEで粉碎して、2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-4-ブロモベンズアミジン (I04.05、2.1 g) を得た。

【0170】

10

4-ブロモ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ベンズアルデヒド (I04.06) の合成

【化225】



20

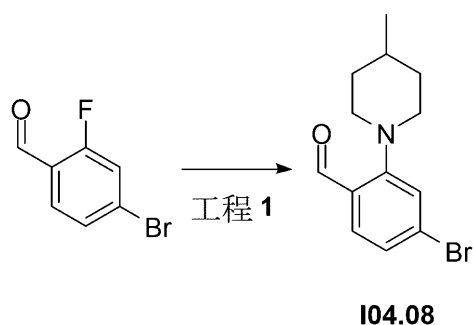
I04.03 (2.2 g、7.6 mmol) とCH₂Cl₂ (30 mL) との混合物に、-5 °CでDIBAL-H (1M、11 mL) を加え、混合物をN₂ 雰囲気下、-5 °Cで2時間攪拌した。混合物にHCl水溶液 (2N、10 mL) をゆっくりと加え、次に混合物を飽和Na₂CO₃ (50 mL) に注いだ。得られた混合物をCH₂Cl₂ (2×50 mL) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE中0~50% EtOAc) によって精製して、4-ブロモ-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ベンズアルデヒド (I04.06、1.5 g、純度91%) を得た。

30

【0171】

4-ブロモ-2-(4-メチル-1-ピペリジル)ベンズアルデヒド (I04.08) の合成

【化226】



40

4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.0 g、10 mmol)、4-メチルピペリジン (1.0 mL、10 mmol)、DMF (40 mL)、K₂CO₃ (4 g、30 mmol) の混合物を100 °Cで12時間攪拌し、冷却し、H₂O (100 mL) と合

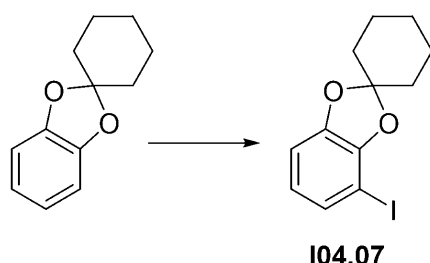
50

わせ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 5 ~ 50 % EtOAc) によって精製して、4-ブromo-2-(4-メチル-1-ピペリジル) ベンズアルデヒド (I04.08、2.3 g) を得た。

【0172】

4-ヨードスピロ [ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-2, 1'-シクロヘキサン] (I04.07) の合成

【化227】



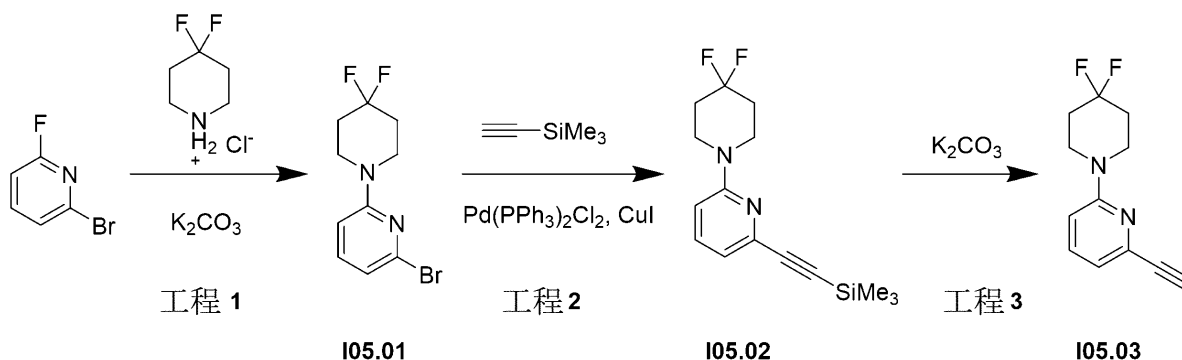
スピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロヘキサン] (2.0 g、11 mmol) と THF (20 mL) との混合物に、-75 °C の Ar₂ 下で sBuLi (1.3 M、12 mL、16 mmol) を加えた。混合物を Ar₂ 下で 2 時間攪拌し、次に -75 °C で I₂ (2.7 g、11 mmol) を加えた。混合物を -75 °C で 2 時間攪拌し、温め、H₂O (30 mL) に注ぎ、得られた混合物を EtOAc (2 x 30.0 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 100 % EtOAc) によって精製して、4-ヨードスピロ [1, 3-ベンゾジオキソール-2, 1'-シクロヘキサン] (I04.07、0.73 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.03 - 7.13 (m, 1 H) 6.76 - 6.89 (m, 1 H) 6.50 - 6.64 (m, 1 H) 1.80 - 1.97 (m, 4 H) 1.56 - 1.72 (m, 4 H) 1.39 - 1.50 (m, 2 H)

【0173】

アルキン合成法 I05A:

2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-エチニルピリジン (I05.03) の合成

【化228】



工程 1. 2-ブromo-6-フルオロピリジン (2.0 g、11 mmol)、4,4-ジ

フルオロピペリジン塩酸塩 (2.7 g、17 mmol)、 K_2CO_3 (4.7 g、34 mmol)、及び DMF (20 mL) の脱気混合物を、 N_2 下、130℃で12時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~30% EtOAc) によって精製して、2.0 g の 2-ブromo-6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン (I05.01) を得た。

【0174】

工程2. I05.01 (1.1 g、4.0 mmol)、エチニルトリメチルシラン (1.7 mL、12 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.28 g、0.40 mmol)、 CuI (75 mg、0.40 mmol)、 Et_3N (1.7 mL、12 mmol)、及び THF (15 mL) の脱気混合物を、 N_2 下、55℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~30% EtOAc) によって精製して、0.50 g の 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン (I05.02) を得た。

10

【0175】

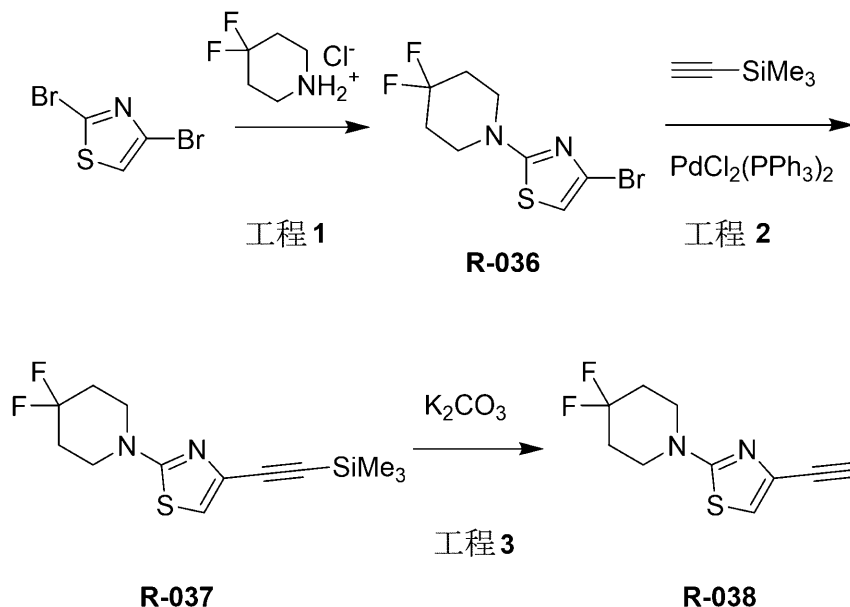
工程3. I05.02 (0.46 g、1.6 mmol)、 K_2CO_3 (0.43 g、3.1 mmol)、及び MeOH の混合物を 20℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~30% EtOAc) によって精製して、0.25 g の 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-エチニルピリジン (I05.03) を得た。

20

【0176】

2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-エチニルチアゾール (R-038) の合成

【化229】



30

40

工程1. 2,4-ジブromothiazole (1.0 g、4.1 mmol)、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1.3 g、8.2 mmol)、DMF (10 mL)、及び Et_3N (2.3 g、17 mmol) の混合物を、80℃で16時間攪拌した。混合物を H_2O (50 mL) と合わせ、 $EtOAc$ (30 mL×3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL×3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~5% EtOH) によって精製して、4-bromo-2-(4,4-ジフルオロ-1-piperidyl)thiazole (R-036; 1.0 g) を得た。

【0177】

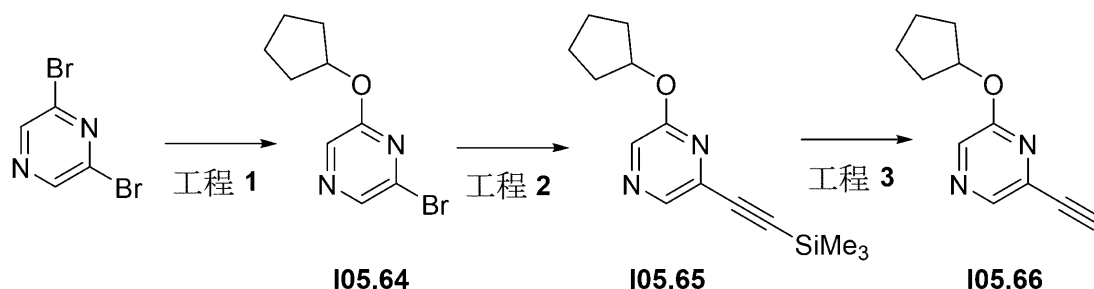
50

工程 2～3. 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-エチニルチアゾール(R-038)は、I05.01の代わりにR-036を使用することにより、アルキン調製法I05Aの工程2及び工程3で説明したように2つの工程で調製した。

【0178】

2-(シクロペンチルオキシ)-6-エチニルピラジン(I05.66)の合成

【化230】



10

工程 1. 2,6-ジブロモピラジン(1.5g、6.3mmol)、シクロペンタノール(0.57mL、6.3mmol)、DMF(20mL)、Cs₂CO₃(4.1g、13mmol)の混合物を100℃で6時間攪拌し、続いてH₂O(50mL)に注ぎ、EtOAc(2×25mL)で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー(PE中10～50% EtOAc)によって精製して、2-ブロモ-6-(シクロペンチルオキシ)ピラジン(I05.64、0.59g)を得た。

20

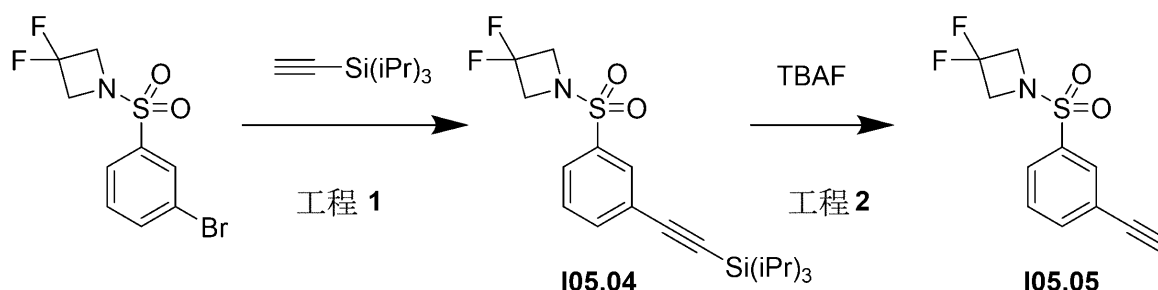
【0179】

工程 2～3. 2-(シクロペンチルオキシ)-6-エチニルピラジン(I05.66)は、I05.01の代わりにI05.64を使用することにより、アルキン調製方法I05Aの工程2及び工程3で説明したように2つの工程で調製した。

【0180】

アルキン合成法I05B: 1-((3-エチニルフェニル)スルホニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン(I05.05)の合成

【化231】



40

工程 1. 1-((3-ブロモフェニル)スルホニル)-3,3-ジフルオロアゼチジン(0.87g、2.8mmol)、MeCN(3mL)、Xantphos Pd G4(0.27g、0.28mmol)、Cs₂CO₃(2.7g、8.4mmol)、エチニル(トリイソプロピル)シラン(3.1mL、14mmol)、CuI(53mg、0.28mmol)の混合物を100℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O(30mL)中に注ぎ、EtOAc(2×30mL)で抽出した。抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して2-[3-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)スルホニルフェニル]エチニルトリイソプロピルシラン(I05.04、3.2g)を得た。

50

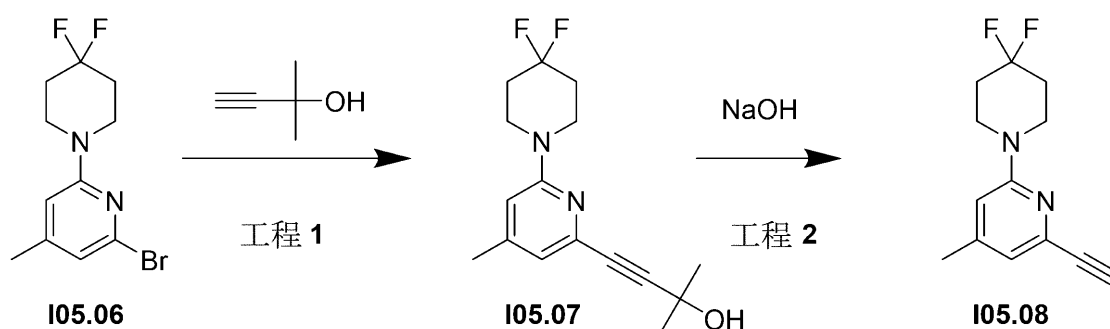
【0181】

工程2. I05.04 (1.2 g、2.2 mmol)、THF (10 mL)、及び TBAF (1 M、11 mL、11 mmol) の混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。混合物を H₂O (30 mL) に注ぎ、EtOAc (30 mL × 3) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。別の残渣を、同じ方法で 0.2 g の I05.04 から調製した。合わせた残渣をシリカクロマトグラフィー (PE 中 5 ~ 10 % EtOAc) によって精製して、1-(3-エチニルフェニル)スルホニル-3,3-ジフルオロアゼチジン (I05.05、0.37 g) を得た。
アルキン合成法 I05C:

【0182】

2-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-6-エチニル-4-メチルピリジン (I05.08) の合成

【化232】



工程1. 2-ブromo-6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-メチル-ピリジン (I05.06) は、I05.01 で説明したものと同一方法で 2-ブromo-6-フルオロ-4-メチルピリジンから調製した。I05.06 (1.0 g、3.4 mmol)、2-メチルブト-3-イン-2-オール (2.0 mL、21 mmol)、CuI (65 mg、0.34 μmol)、Et₃N (1.4 mL、10 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.24 g、0.34 mmol)、及び DMF (10 mL) の脱気混合物を、マイクロ波反応器中で、140 °C で 1.2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 30 % EtOAc) によって精製して、4-[6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-メチル-2-ピリジル]-2-メチルブト-3-イン-2-オール (I05.07、0.50 g) を得た。

【0183】

工程2. I05.07 (0.50 g、1.7 mmol) とトルエン (1 mL) との混合物に、NaOH (0.10 g、2.5 mmol) を加えた。混合物を 110 °C で 12 時間攪拌し、続いて濃縮し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-6-エチニル-4-メチル-ピリジン (I05.08、0.40 mg) を得た。

【0184】

1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-エチニル-1H-ピラゾール (I05.24) の合成

10

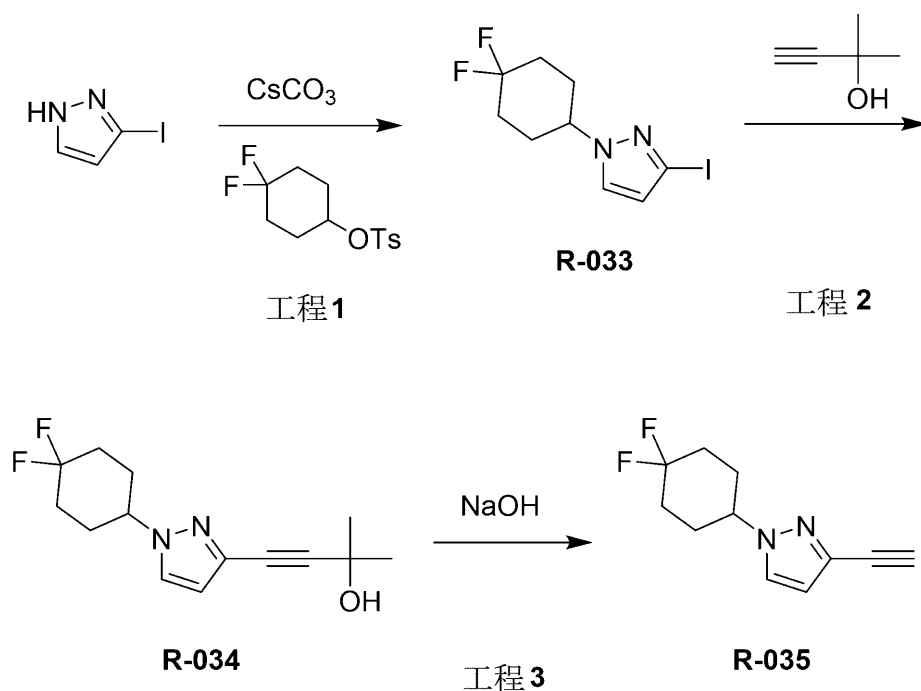
20

30

40

50

【化 2 3 3】



10

20

工程 1. 3-ヨード-1H-ピラゾール (2.0 g、10 mmol)、DMF (20 mL)、Cs₂CO₃ (10 g、31 mmol)、及び (4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-4-メチルベンゼンスルホネート (4.5 g、16 mmol) の混合物を 90℃で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、H₂O (50 mL) と合わせ、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 5~25% EtOAc) によって精製して、1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-3-ヨード-ピラゾール (R-033、2.0 g) を得た。

30

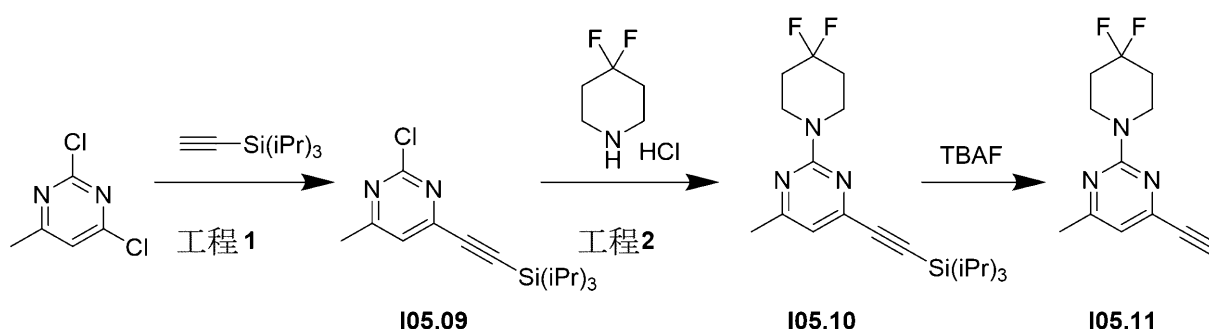
【0185】

工程 2~3 は、I05.06 の代わりに R-033 を用いたアルキン合成法 I05C を使用して実行され、I05.24 が得られた。

【0186】

アルキン合成法 I05D: 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-エチニル-6-メチルピリミジン (I05.11) の合成

【化 2 3 4】



40

工程 1. 2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (2.0 g、12 mmol) 及びエ

50

チニル（トリイソプロピル）シラン（8.3 mL、37 mmol）、THF（20 mL）の混合物に、Pd（PPh₃）₂Cl₂（0.43 g、0.61 mmol）、CuI（0.23 mg、1.2 mmol）、及びEt₃N（5.1 mL、37 mmol）を加え、50℃で12時間攪拌した。混合物をH₂O（10 mL）に注ぎ、EtOAc（2×10 mL）で抽出した。抽出物をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～10% EtOAc）によって精製して、2-（2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-イル）エチニルトリイソプロピルシラン（I05.09、1.2 g）を得た。

【 0 1 8 7 】

工程 2. 4, 4-ジフルオロピペリジン (0.57 g、4.7 mmol)、DMF (5 mL)、 iPr_2NEt (2.0 mL、12 mmol)、及び I05.09 (1.2 g、3.9 mmol) の混合物を 120℃で 1 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ、 $EtOAc$ (2×10 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% $EtOAc$) によって精製して、2-[2-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル] エチニルトリイソプロピル-シラン (I05.10、1.5 g) を得た。

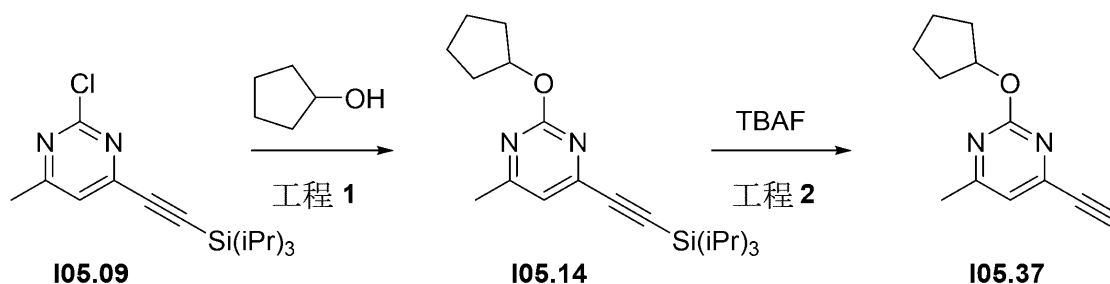
【 0 1 8 8 】

工程 3. I 0 5. 1 0 (1. 5 g、3. 8 m m o l)、T H F (5 m L)、及び T B A F (1 M、1 9 m L、1 9 m m o l) の混合物を 2 0 °C で 4 時間攪拌した。混合物を H₂O (1 0 m L) に注ぎ、E t O A c (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (P E 中 0 ~ 1 0 % E t O A c) によって精製して、2 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 4 - エチニル - 6 - メチル - ピリミジン (I 0 5. 1 1、0. 6 0 g) を得た。

【 0 1 8 9 】

2 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - エチニル - 6 - メチルピリミジン (I 0 5 . 3 7)
の合成

【化 2 3 5】



工程 1. I 0 5. 0 9 (1. 0 g、4. 0 mmol)、シクロペンタノール (0. 9 6 g、1 1 mmol)、ジオキサン (2 5 mL)、及び Cs_2CO_3 (3. 0 g、9. 2 mmol) の脱気混合物を、 N_2 雰囲気下、1 0 0 °C で 1 2 時間 攪拌した。混合物を EtOAc (4 0 mL) で希釈し、濾過した。濾液を H_2O (2 0 mL)、ブライン (2 0 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (P E 中 0 ~ 1 0 % EtOAc) によって精製して、2 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - メチル - 6 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジン (I 0 5. 1 4、1. 0 g) を得た。

【 0 1 9 0 】

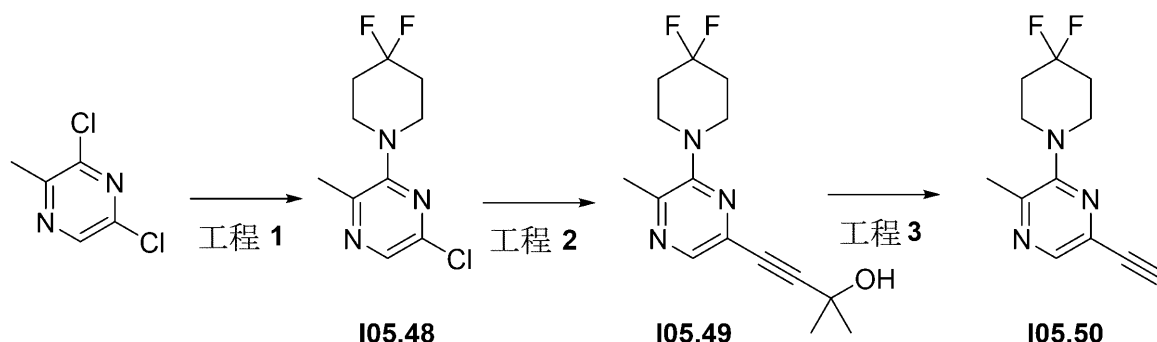
工程 2. 2 - (シクロペンチルオキシ) - 4 - エチニル - 6 - メチルピリミジン (I 05. 37) は、I 05. 11 の合成の工程 3 で説明した方法で、TBAF で処理すること

により、I 0 5 . 1 4 から調製した。

【 0 1 9 1 】

アルキン合成法 I 0 5 E : 3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - エチニル - 2 - メチルピラジンの合成

【 化 2 3 6 】



工程 1 . 3 , 5 - ジクロロ - 2 - メチルピラジン (2 . 0 g 、 1 2 m m o l) 、 4 , 4 - ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1 . 9 g 、 1 2 m m o l) 、 D M S O (4 0 m L) 、 K_2CO_3 (5 . 1 g 、 3 7 m m o l) の混合物を 1 0 0 ° C で 1 2 時間攪拌し、続いて冷却して H_2O (2 0 m L) に注ぎ、得られた混合物を EtOAc (2 x 2 5 m L) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (P E 中 1 0 ~ 5 0 % EtOAc) によって精製して、5 - クロロ - 3 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 2 - メチル - ピラジン (I 0 5 . 4 8 、 1 . 0 g) を得た。

【 0 1 9 2 】

工程 2 . I 0 5 . 4 8 (0 . 8 1 g 、 3 . 3 m m o l) 、 2 - メチルブト - 3 - イン - 2 - オール (0 . 9 6 m L 、 9 . 8 m m o l) 、 CuI (6 2 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 、 $Pd(dppf)Cl_2$ (0 . 2 4 g 、 0 . 3 3 m m o l) 、 KF (0 . 3 8 g 、 6 . 5 m m o l) 、 PPh_3 (8 6 m g 、 0 . 3 3 m m o l) 、 iPr_2NEt (1 . 1 m L 、 6 . 5 m m o l) 、 DMF (1 6 m L) の脱気混合物を、 N_2 雰囲気下、1 2 0 ° C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (2 0 m L) に注ぎ、EtOAc (2 x 1 5 m L) で抽出し、抽出物を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (P E 中 1 0 ~ 1 0 0 % EtOAc) によって精製して、4 - [6 - (4 , 4 - ジフルオロ - 1 - ピペリジル) - 5 - メチル - ピラジン - 2 - イル] - 2 - メチル - ブト - 3 - イン - 2 - オール (I 0 5 . 4 9 、 0 . 6 8 g) を得た。

【 0 1 9 3 】

工程 3 . I 0 5 . 4 9 (0 . 6 8 g 、 2 . 3 m m o l) 、トルエン (7 m L) 、及び $NaOH$ (0 . 1 8 g 、 4 . 6 m m o l) の混合物を 1 2 0 ° C で 1 時間攪拌した。混合物を H_2O (1 0 m L) に注ぎ、EtOAc (2 x 1 5 m L) で抽出し、抽出物を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - エチニル - 2 - メチルピラジン (I 0 5 . 5 0 、 0 . 3 9 g) を得た。

【 0 1 9 4 】

アルキン合成法 I 0 5 F : 3 - (6 - エチニル - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン (I 0 5 . 7 4) の合成

10

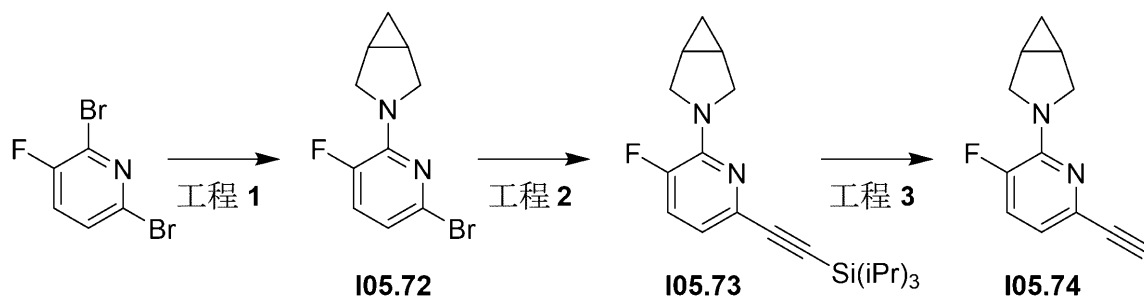
20

30

40

50

【化 2 3 7】



10

工程 1. 2, 6-ジブロモ-3-フルオロピリジン (1.0 g、4.0 mmol)、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン塩酸塩 (0.48 g、4.0 mmol)、DMF (15 mL)、及び K_2CO_3 (1.6 g、12 mmol) の混合物を 100 °C で 12 時間攪拌し、 H_2O (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 100 % EtOAc) によって精製して、3- (6-ブロモ-3-フルオロ-2-ピリジル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (I05.72、0.95 g) を得た。

20

【0195】

工程 2. I05.72 (0.50 g、2.0 mmol)、エチニル (トリイソプロピル) シラン (1.0 mL、6.0 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.14 g、0.19 mmol)、 Et_3N (0.81 mL、6.0 mmol)、 CuI (74 mg、0.39 mmol)、及び THF (10 mL) の混合物を、マイクロ波反応器中で、60 °C で 2 時間加熱した。混合物を H_2O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 100 % EtOAc) によって精製して、2- [6- (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル) -5-フルオロ-2-ピリジル] エチニル-トリイソプロピル-シラン (I05.73、1.2 g) を得た。

30

【0196】

工程 3. I05.73 (1.1 g、3.0 mmol)、THF (12 mL)、及び TBAF (1 M、9 mL、9 mmol) の混合物を 20 °C で 2 時間攪拌し、続いて H_2O (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 50 % EtOAc) によって精製して、3- (6-エチニル-3-フルオロピリジン-2-イル) -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン (I05.74、0.33 g) を得た。

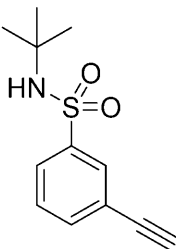
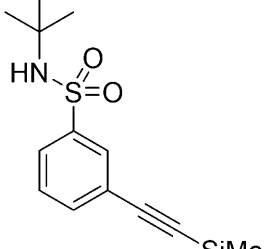
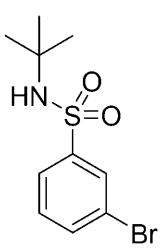
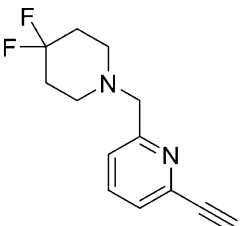
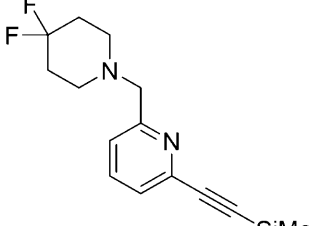
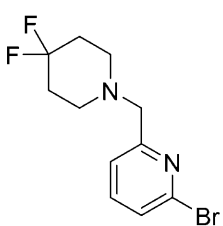
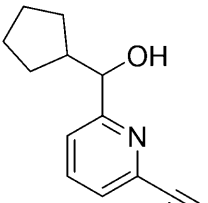
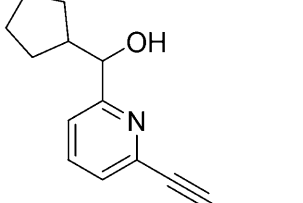
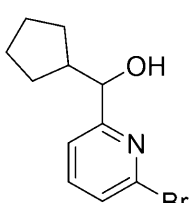
40

【0197】

表 4 A のアルキンは、A I 0 5 - E の方法によって示されるとおりに調製した。

【表 5 - 1】

表 4 A

名称	方法	構造	保護アルキン	ハロゲン化アリール
I 0 5. 1 3	I 0 5 A			
I 0 5. 1 5	I 0 5 A			
I 0 5. 1 6	I 0 5 A			

10

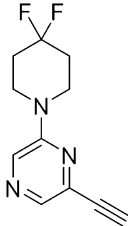
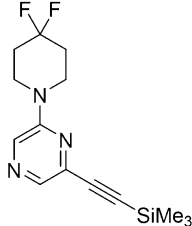
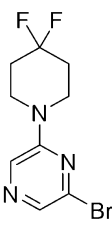
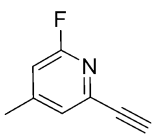
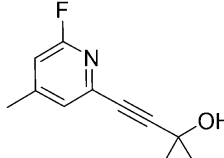
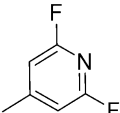
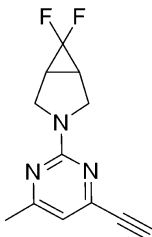
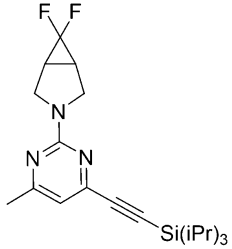
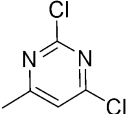
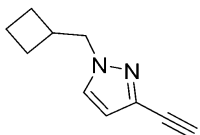
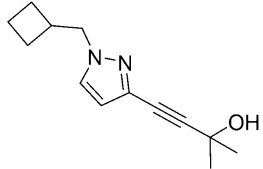
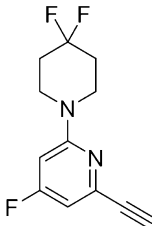
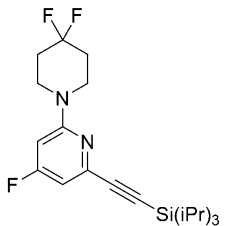
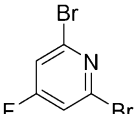
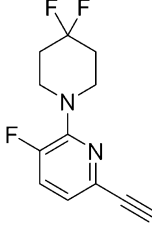
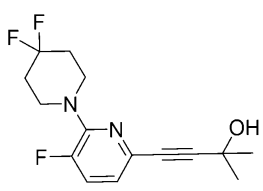
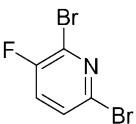
20

30

40

50

【表 5 - 2】

名称	方法	構造	保護アルキン	ハロゲン化アリール
I 0 5. 2 1	I 0 5 A			
I 0 5. 2 2	I 0 5 C			
I 0 5. 2 3	I 0 5 D			
I 0 5. 2 5	I 0 5 C			
I 0 5. 2 6	I 0 5 D			
I 0 5. 2 7	I 0 5 C			

10

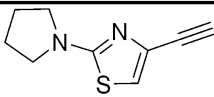
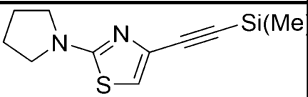
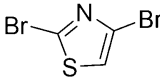
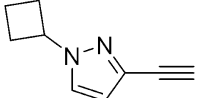
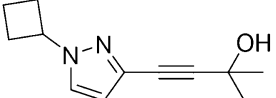
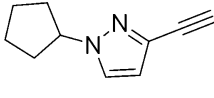
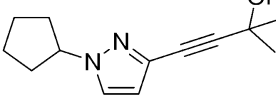
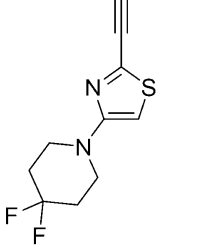
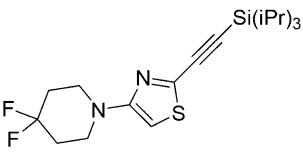
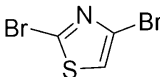
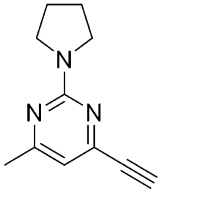
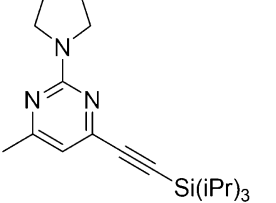
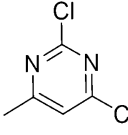
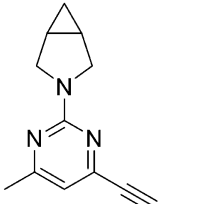
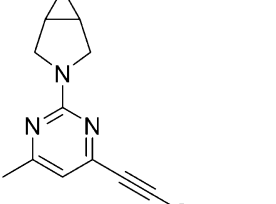
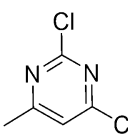
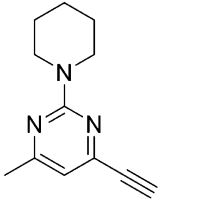
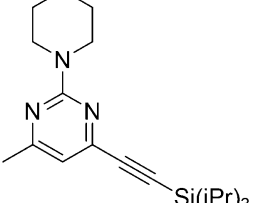
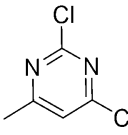
20

30

40

50

【表 5 - 3】

名称	方法	構造	保護アルキン	ハロゲン化アリール
I 0 5 . 2 8	I 0 5 A			
I 0 5 . 2 9	I 0 5 C			
I 0 5 . 3 0	I 0 5 C			
I 0 5 . 3 1	I 0 5 D			
I 0 5 . 3 2	I 0 5 D			
I 0 5 . 3 3	I 0 5 D			
I 0 5 . 3 4	I 0 5 D			

10

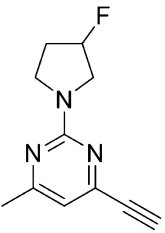
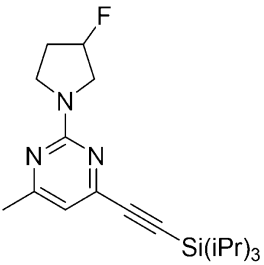
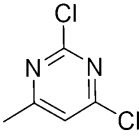
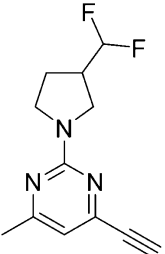
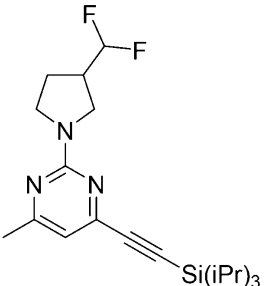
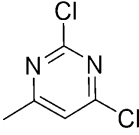
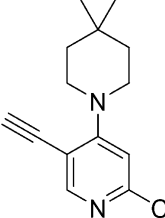
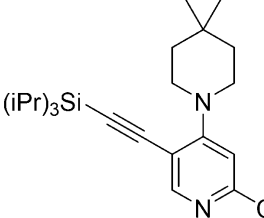
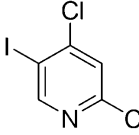
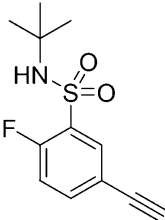
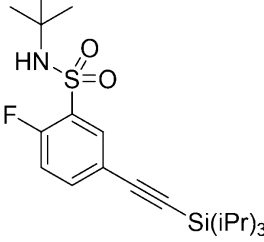
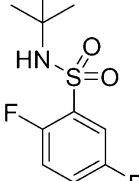
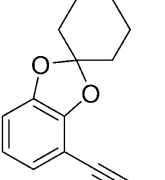
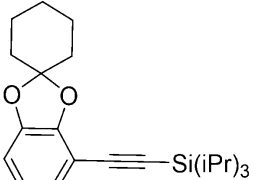
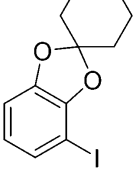
20

30

40

50

【表 5 - 4】

名称	方法	構造	保護アルキン	ハロゲン化アリール
I 0 5. 3 5	I 0 5 D			
I 0 5. 3 6	I 0 5 D			
I 0 5. 4 3	I 0 5 B			
I 0 5. 4 7	I 0 5 B			
I 0 5. 5 3	I 0 5 B			 I 0 4 . 0 7

10

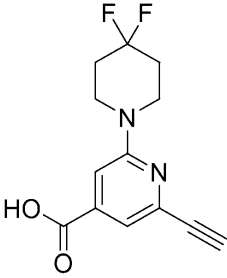
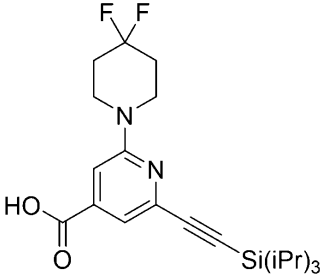
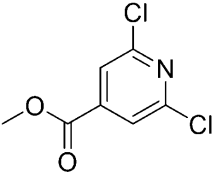
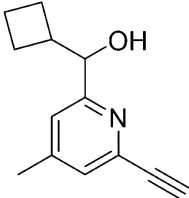
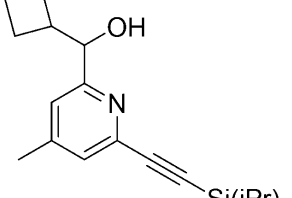
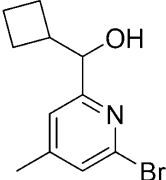
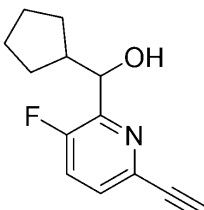
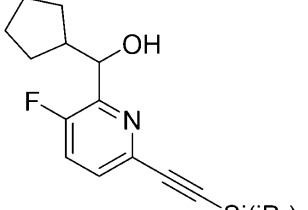
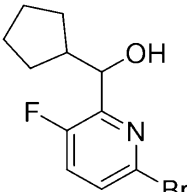
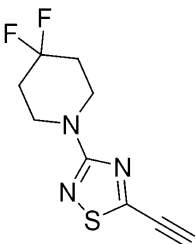
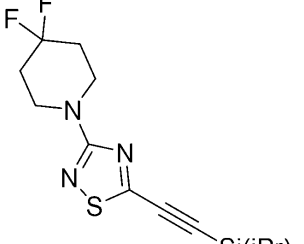
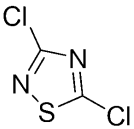
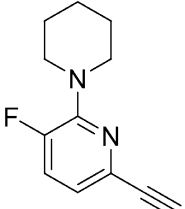
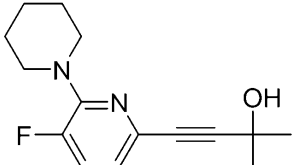
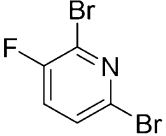
20

30

40

50

【表 5 - 5】

名称	方法	構造	保護アルキン	ハロゲン化アリール
I 0 5. 5 4	I 0 5 D			
I 0 5. 5 8	I 0 5 B			
I 0 5. 5 9	I 0 5 B			
I 0 5. 6 0	I 0 5 D			
I 0 5. 6 1	I 0 5 C			

10

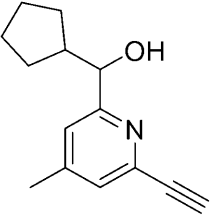
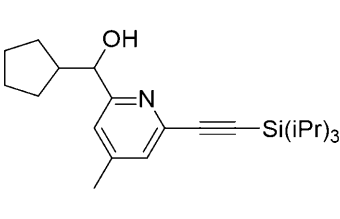
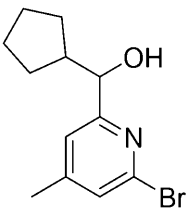
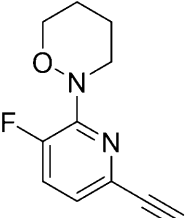
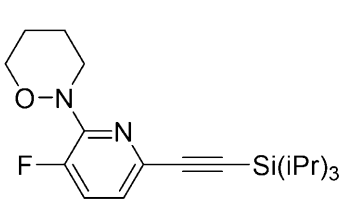
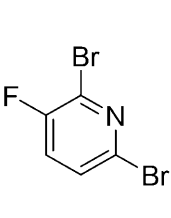
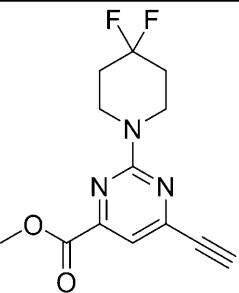
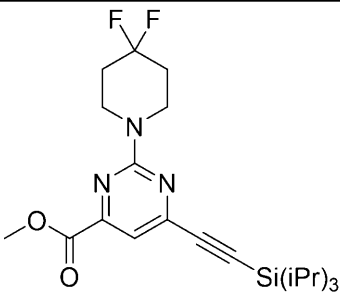
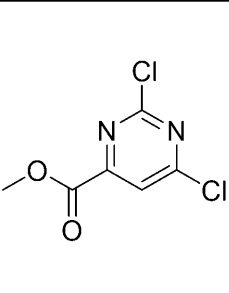
20

30

40

50

【表 5 - 6】

名称	方法	構造	保護アルキン	ハロゲン化アリアル
I 0 5. 6 2	I 0 5 B			
I 0 5. 7 5	I 0 5 F			
I 0 5. 8 2	I 0 5 D			

10

20

【 0 1 9 8】

1 - アジド - 4 - ブロモ - 2 - フルオロベンゼン (I 0 5 . 1 9) の合成

30

40

50

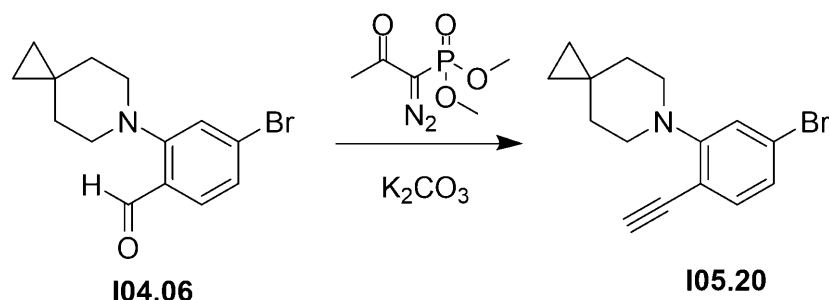
10



40

50

I 0 5 . 2 0) の 合 成
【 化 2 3 9 】



10

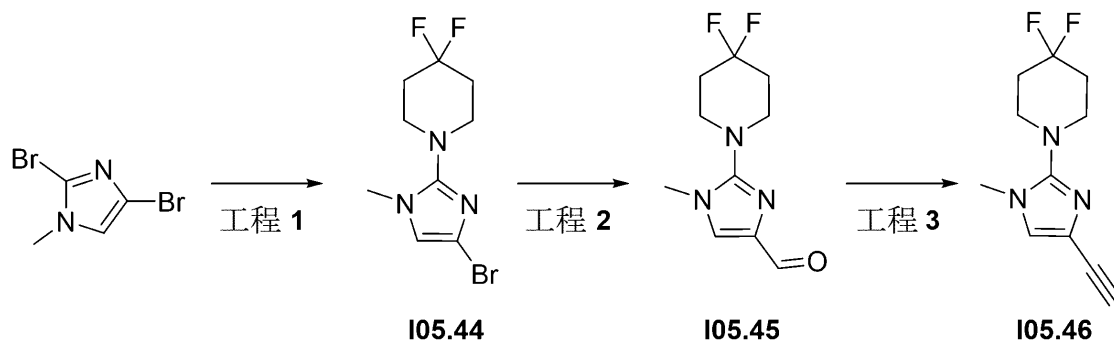
I 0 4 . 0 6 (0 . 5 0 g 、 1 . 7 m m o l) 、 M e O H (1 0 m L) 、 1 - ジ ア ザ - 1 - ジ メ ト キ シ ホ ス ホ リ ル プ ロ パ ン - 2 - オ ン (0 . 3 9 g 、 2 . 0 m m o l) 、 及 び K_2CO_3 (0 . 4 7 g 、 3 . 4 m m o l) の 混 合 物 を 2 0 ° C で 1 2 時 間 攪 拌 し た 。 混 合 物 を H_2O (3 0 m L) に 注 ぎ 、 E t O A c (2 × 3 0 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 抽 出 物 を ブ ラ イ ン (1 0 m L) で 洗 浄 し 、 Na_2SO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 濃 縮 し 、 シ リ カ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (P E 中 0 ~ 3 0 % E t O A c) に よ っ て 精 製 し て 、 4 - ブ ロ モ - 2 - (6 - ア ザ ス ピ ロ [2 . 5] オ ク タ ン - 6 - イ ル) ベ ン ズ ア ル デ ヒ ド (I 0 5 . 2 0 、 0 . 3 3 g) を 得 た 。

20

【 0 2 0 2 】

1 - (4 - エ チ ニ ル - 1 - メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ザ ー ル - 2 - イ ル) - 4 , 4 - ジ フ ル オ ロ ピ ペ リ ジ ン (I 0 5 . 4 6) の 合 成

【 化 2 4 0 】



30

工 程 1 . 2 , 4 - ジ ブ ロ モ - 1 - メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ザ ー ル (1 . 2 g 、 5 . 0 m m o l) 、 N M P (1 m L) 、 D B U (1 4 m L 、 9 6 m m o l) 、 及 び 4 , 4 - ジ フ ル オ ロ ピ ペ リ ジ ン 塩 酸 塩 (4 . 8 g 、 3 1 m m o l) の 混 合 物 を 2 2 0 ° C で 3 時 間 攪 拌 し 、 冷 却 し 、 H_2O (1 0 0 m L) に 注 い だ 。 得 ら れ た 混 合 物 を E t O A c (2 × 1 0 0 m L) で 抽 出 し 、 抽 出 物 を 合 わ せ 、 ブ ラ イ ン (1 0 m L) で 洗 浄 し 、 Na_2SO_4 で 乾 燥 さ せ 、 濾 過 し 、 濃 縮 し 、 シ リ カ ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (P E 中 0 ~ 2 5 % E t O A c) に よ っ て 精 製 し て 、 1 - (4 - ブ ロ モ - 1 - メ チ ル - 1 H - イ ミ ダ ザ ー ル - 2 - イ ル) - 4 , 4 - ジ フ ル オ ロ ピ ペ リ ジ ン (I 0 5 . 4 4 、 0 . 9 6 g) を 得 た 。

40

【 0 2 0 3 】

工 程 2 . $n-BuLi$ (2 . 5 M 、 1 . 1 m L 、 2 . 8 m m o l) を 、 N_2 下 、 - 7 8 ° C で 、 T H F (1 0 m L) 中 の I 0 5 . 4 4 (0 . 7 0 g 、 2 . 5 m m o l) の 攪 拌 混 合

50

物に滴下した。−78℃で20分間攪拌した後、DMF（0.60 mL、7.5 mmol）を滴下し、混合物を−78℃で15分間攪拌し、25℃に温め、1時間攪拌した。反応物をH₂O及び飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。抽出物をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～80% EtOAc）によって精製して、2-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）-1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド（I05.45、0.18 g）を得た。

【0204】

工程3. I05.45（0.17 g、0.74 mmol）とMeOH（2 mL）との混合物に、1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリルプロパン-2-オン（0.17 g、0.89 mmol）及びK₂CO₃（0.2 g、1.5 mmol）を加えた。混合物を25℃で12時間攪拌し、H₂O（30 mL）に注ぎ、EtOAc（2×30 mL）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-（4-エチニル-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）-4，4-ジフルオロピペリジン（I05.46、0.15 g）を得た。

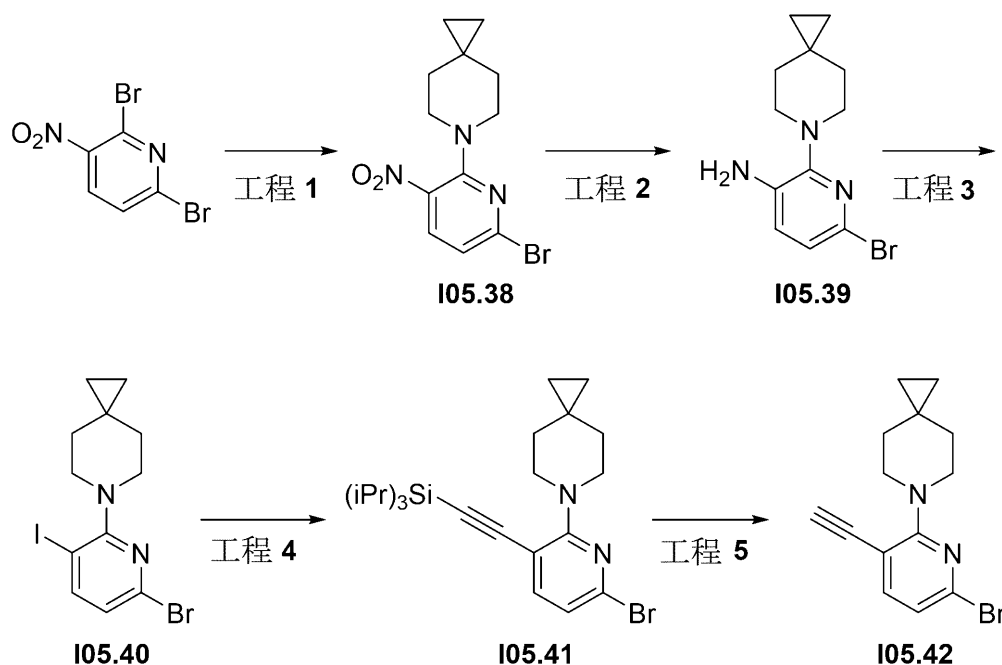
10

【0205】

6-（6-ブロモ-3-エチニルピリジン-2-イル）-6-アザスピロ[2.5]オクタン（I05.42）の合成

【化241】

20



30

工程1. 2，6-ジブロモ-3-ニトロピリジン（1.0 g、3.5 mmol）、6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩（0.42 g、3.5 mmol）、EtOH（30 mL）、Et₃N（1.5 mL、11 mmol）の混合物を25℃で12時間攪拌し、続いてEtOAc（30 mL）で希釈し、H₂O（40 mL）で洗浄した。水性ウォッシュ（aqueous wash）をEtOAc（20 mL）で抽出した。合わせた抽出物をH₂O（20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～8% EtOAc）によって精製して、6-（6-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-イル）-6-アザスピロ[2.5]オクタン（I05.38、0.90 g）を得た。

40

【0206】

50

工程 2. I 0 5 . 3 8 (0 . 8 0 g 、 2 . 6 m m o l) 、 E t O H (2 4 m L) 、 及 び H_2O (6 m L) の混合物に、Fe 粉末 (1 . 5 g 、 2 7 m m o l) 及 び NH_4Cl (1 . 4 g 、 2 6 m m o l) を加えた。混合物を 7 0 °C で 2 時間攪拌し、冷却し、セライトで濾過し、濾過ケーキを MeOH (1 5 m L × 3) で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 2 0 % EtOAc) によって精製して、6-ブロモ-2-(6-アザスピロ [2 . 5] オクタン-6-イル) ピリジン-3-アミン (I 0 5 . 3 9 、 0 . 6 0 g) を得た。

【 0 2 0 7 】

工程 3. 0 °C の 6 M HCl (2 . 6 m L 、 1 6 m m o l) 中の I 0 5 . 3 9 (0 . 4 3 0 g 、 1 . 5 m m o l) の混合物に、 H_2O (1 m L) 中の $NaNO_2$ (0 . 1 4 g 、 2 . 1 m m o l) 溶液を 1 5 分かけて加えた。0 °C で 1 5 分間攪拌した後、 H_2O (4 . 5 m L) 中の KI (1 . 0 g 、 6 . 2 m m o l) を 1 5 分かけて加えた。混合物を 2 5 °C まで温め、1 . 3 時間攪拌し、EtOAc (2 5 m L × 2) で抽出した。合わせた抽出物を飽和 $NaHCO_3$ (1 5 m L × 2) 、 H_2O (1 5 m L) 、及びブライン (1 0 m L) で洗浄し、続いて Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 1 8 % EtOAc) によって精製して、6-(6-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-イル)-6-アザスピロ [2 . 5] オクタン (I 0 5 . 4 0 、 0 . 2 2 g) を得た。

10

【 0 2 0 8 】

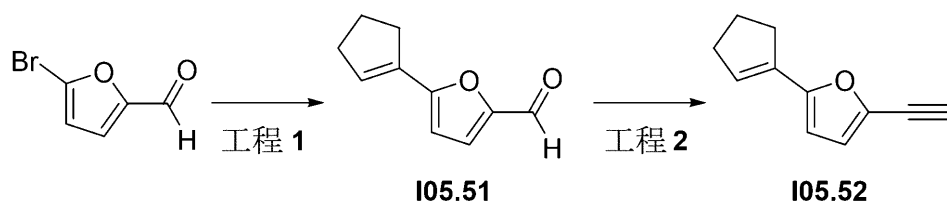
工程 4 及び工程 5 を、アルキン合成法 I 0 5 B に記載されているとおりに実行して、I 0 5 . 4 0 から 6-(6-ブロモ-3-エチニルピリジン-2-イル)-6-アザスピロ [2 . 5] オクタン (I 0 5 . 4 2) を調製した。

20

【 0 2 0 9 】

2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-エチニルフラン (I 0 5 . 5 2) の合成

【 化 2 4 2 】



30

【 0 2 1 0 】

工程 1. 5-ブロモフラン-2-カルバルデヒド (2 . 0 g 、 1 1 m m o l) 、シクロペンテン-1-イルボロン酸 (1 . 4 g 、 1 3 m m o l) 、 K_2CO_3 (3 . 8 g 、 2 7 m m o l) 、RuPhos (0 . 5 3 g 、 1 . 1 m m o l) 、 $Pd(OAc)_2$ (7 7 m g 、 0 3 4 m m o l) 、トルエン (1 8 m L) 、 H_2O (2 m L) の脱気混合物を、 N_2 雰囲気下、1 2 0 °C で 1 2 時間攪拌した。反応物を水 (3 0 m L) に注ぎ、得られた混合物を EtOAc (2 × 3 0 . 0 m L) で抽出し、抽出物をブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 3 0 % EtOAc) によって精製して、5-(シクロペンテン-1-イル) フラン-2-カルバルデヒド (I 0 5 . 5 1 、 1 . 4 g) を得た。

40

【 0 2 1 1 】

工程 2 は、I 0 5 . 2 0 の合成について説明したとおりに実行し、I 0 5 . 5 1 から I 0 5 . 5 2 を調製した。

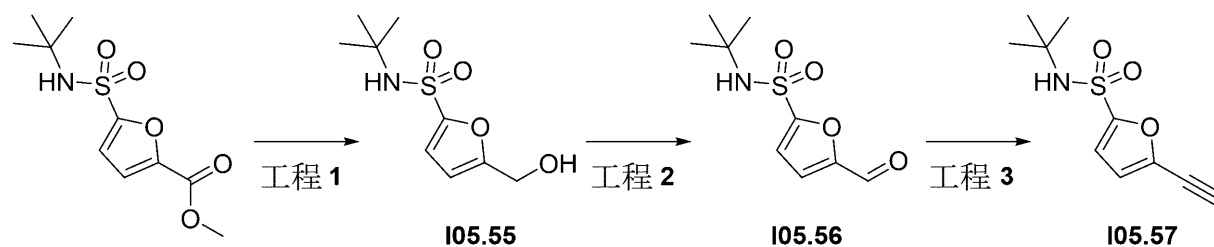
【 0 2 1 2 】

N-(tert-ブチル)-5-エチニルフラン-2-スルホンアミド (I 0 5 . 5 7)

50

の合成

【化 2 4 3】



10

工程 1. メチル 5-(tert-ブチルスルファモイル)フラン-2-カルボキシレート (0.56 g、2.1 mmol) と THF (6 mL) との 0℃ 混合物に、LiBH₄ (0.14 g、6.4 mmol) を少しずつ加えた。混合物を 40℃ で 1 時間攪拌し、0℃ に冷却し、飽和 NH₄Cl (8 mL) 及び H₂O (10 mL) を加え、混合物を EtOAc (2×15 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、N-tert-ブチル-5-(ヒドロキシメチル)フラン-2-スルホンアミド (I 05.55、0.54 g) を得た。

【0 2 1 3】

工程 2. I 05.55 (0.30 g、1.3 mmol)、ジオキサン (3 mL)、及び MnO₂ (1.7 g、19 mmol) の混合物を 100℃ で 1 時間攪拌し、冷却し、濾過し、H₂O (15 mL) と合わせ、EtOAc (15 mL×2) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N-tert-ブチル-5-ホルミル-フラン-2-スルホンアミド (I 05.56、0.16 g) を得た。

20

【0 2 1 4】

工程 3 は、I 05.20 の合成について説明したとおりに実行し、I 05.56 から I 05.57 を調製した。

【0 2 1 5】

次の表の化合物は、示されたアルデヒドから I 05.20 と同じ方法で調製した。

30

【表 6】

化合物	構造	アルデヒド
I 05.63		

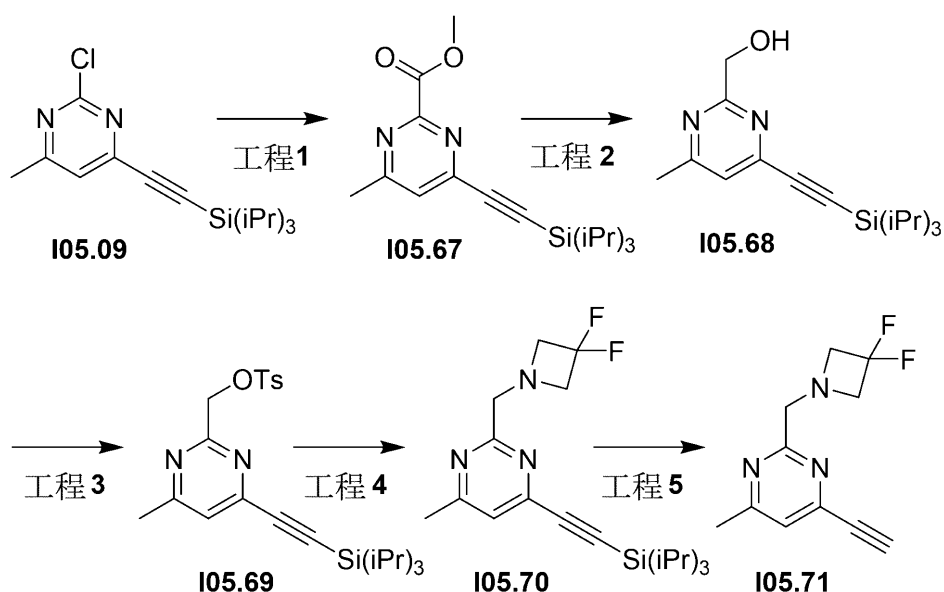
40

【0 2 1 6】

2-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)-4-エチニル-6-メチルピリミジン (I 05.71) の合成

50

【化 2 4 4】



10

工程 1. I 0 5 . 0 9 (4 . 7 g , 1 5 m m o l) と M e O H (1 0 m L) との混合物に、P d C l ₂ (0 . 1 4 g , 0 . 7 6 m m o l) 、 [1 - (2 - ジフェニルホスファニル - 1 - ナフチル) - 2 - ナフチル] - ジフェニルホスファン (9 4 7 m g , 1 . 5 m m o l) 、 及び E t ₃ N (6 . 4 m L , 4 6 m m o l) を加え、混合物を、C O (5 0 p s i) 下、8 0 ° C で 1 2 時間攪拌し、続いて混合物を H ₂ O (1 0 m L) に加え、E t O A c (2 × 1 0 m L) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (P E 中 0 ~ 3 0 % E t O A c) によって精製して、4 - メチル - 6 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジン - 2 - カルボキシレート (I 0 5 . 6 7 、 1 . 9 g) を得た。

20

【 0 2 1 7 】

工程 2. I 0 5 . 6 7 (1 . 0 g , 3 . 0 m m o l) 、 E t O H (1 0 m L) 、 及び N a B H ₄ (0 . 2 3 g , 6 . 0 m m o l) の混合物を 0 ° C で 0 . 5 時間攪拌し、続いて 2 5 ° C で 1 . 5 時間攪拌した。混合物を H ₂ O (3 0 m L) 中に注ぎ、E t O A c (2 × 3 0 m L) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (3 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (P E 中 0 ~ 3 0 % E t O A c) によって精製して、(4 - メチル - 6 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジン - 2 - イル) メタノール (I 0 5 . 6 8 、 0 . 9 0 g) を得た。

30

【 0 2 1 8 】

工程 3. I 0 5 . 6 8 (0 . 6 0 g , 2 . 0 m m o l) 、 C H ₂ C l ₂ (1 . 0 m L) 、 E t ₃ N (0 . 5 5 m L , 4 . 0 m m o l) 、 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (0 . 7 5 g , 4 . 0 m m o l) の混合物を 0 ° C で 0 . 5 時間攪拌し、続いて 2 5 ° C で 3 . 5 時間攪拌した。混合物を H ₂ O (1 0 m L) と合わせ、E t O A c (1 0 m L × 2) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(4 - メチル - 6 - ((トリイソプロピルシリル) エチニル) ピリミジン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (I 0 5 . 6 9 、 1 . 3 g) を得た。

40

【 0 2 1 9 】

工程 4. I 0 5 . 6 9 (1 . 2 g , 3 . 0 m m o l) 、 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0 . 3 6 g , 3 . 0 m m o l) 、 C H ₃ C N (1 0 m L) 、 C s ₂ C O ₃ (1 . 7 g , 5 . 0 m m o l) の混合物を 8 0 ° C で 1 2 時間攪拌し、H ₂ O (3 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 0 m L × 2) で抽出した。抽出物をブライン (3 0 m L) で洗浄し、

50

Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中49～60% EtOAc）によって精製して、2-（（3，3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-4-メチル-6-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリミジン（I05.70、0.35 g）を得た。

【0220】

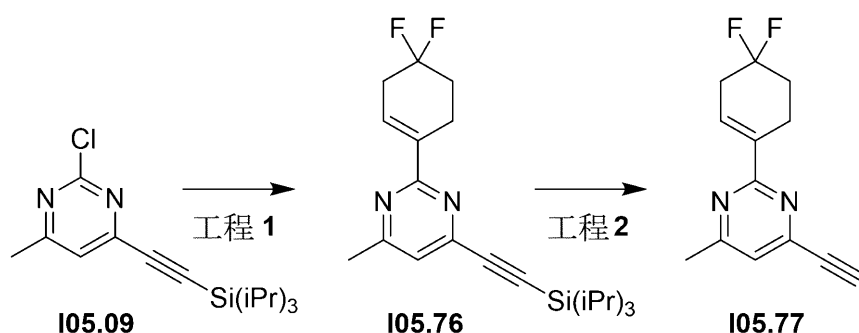
工程5. I05.70（0.15 g、0.40 mmol）、TBAF（3.0 mL、4.0 mmol）の混合物を25℃で2時間攪拌し、H₂O（10 mL）で希釈し、EtOAc（10 mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-（（3，3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）メチル）-4-エチニル-6-メチルピリミジン（I05.71、60 mg）を得た。

10

【0221】

2-（4，4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル）-4-エチニル-6-メチルピリミジン（I05.77）の合成

【化245】



20

工程1. I05.09（0.50 g、2.1 mmol）、ジオキサン（20 mL）、H₂O（4.0 mL）、Na₂CO₃（0.65 g、6.2 mmol）、及びPd（dppf）Cl₂（0.17 g、0.21 mmol）の混合物を100℃で2時間攪拌し、続いてH₂O（30 mL）に注ぎ、EtOAc（2×25 mL）で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中5～50% EtOAc）によって精製して、2-（4，4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル）-4-メチル-6-（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリミジン（I05.76、0.89 g）を得た。

30

【0222】

工程2. I05.76（0.20 g、0.51 mmol）、THF（2 mL）、TBAF（1 M、1.5 mL、1.5 mmol）の混合物を0℃で2時間攪拌し、30 mLの水で希釈し、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-（4，4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル）-4-エチニル-6-メチルピリミジン（I05.77、0.20 g）を得た。

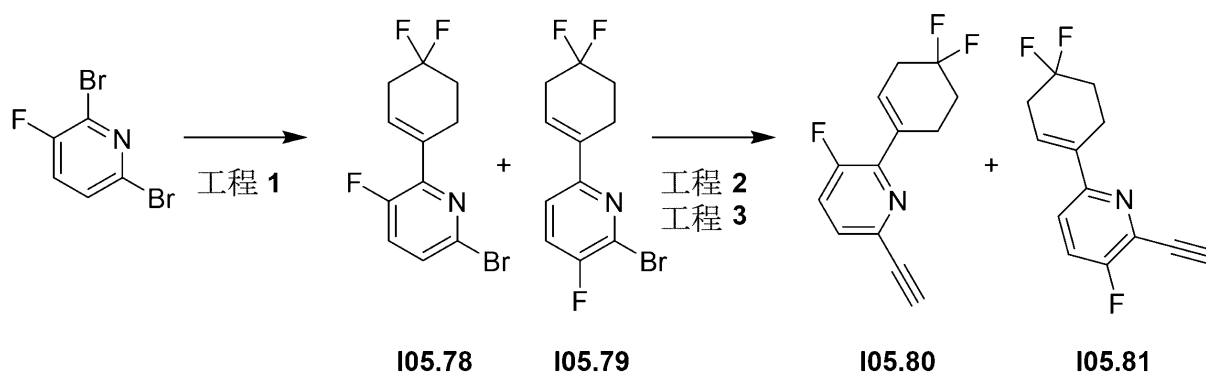
40

【0223】

2-（4，4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル）-6-エチニル-3-フルオロピリジン（I05.80）と6-（4，4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル）-2-エチニル-3-フルオロピリジン（I05.81）との混合物の合成

50

【化 2 4 6】



10

工程 1. 2, 6-ジブロモ-3-フルオロピリジン (1.0 g、3.9 mmol)、2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキセン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.96 g、3.9 mmol)、 Na_2CO_3 (1.3 g、12 mmol)、 H_2O (1 mL)、ジオキサン (5 mL)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0.32 g、0.39 mmol) の脱気混合物を 100°C で 4 時間攪拌し、 H_2O (50 mL) に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC (H_2O 中 40~70% EtOAc [NH_4HCO_3]) によって精製して、0.27 g の 6-ブロモ-2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキセン-1-イル)-3-フルオロピリジン (I05.78) と 2-ブロモ-6-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-3-フルオロピリジン (I05.79) との混合物を得た。

20

【0224】

工程 2. I05.78 及び I05.79 (0.25 g、0.86 mmol)、エチニル (トリイソプロピル) シラン (0.58 mL、2.6 mmol)、 CuI (33 mg、0.17 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (60 mg、86 μmol)、 Et_3N (0.35 mL、2.6 mmol)、ならびに DMF (3 mL) の混合物を、マイクロ波反応器中で、 60°C で 2 時間加熱した。混合物を H_2O (30 mL) に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 30\text{ mL}$) で抽出し、抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~30% EtOAc) によって精製して、0.26 g の 2-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-3-フルオロ-6-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリジンと 2-ブロモ-6-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-3-((トリイソプロピルシリル)エチニル)ピリジンとの混合物を得た。

30

【0225】

工程 3. 工程 2 からの生成物混合物を、I05.77 の合成の工程 2 で説明した条件に供し、I05.80 と 6-(4, 4-ジフルオロシクロヘキサ-1-エン-1-イル)-2-エチニル-3-フルオロピリジン (I05.81) との混合物を得た。

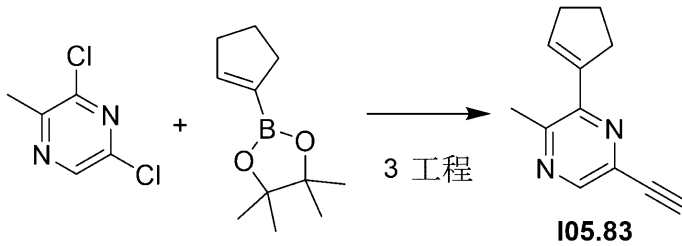
40

【0226】

3-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-5-エチニル-2-メチルピラジン (I05.83) は、3, 5-ジクロロ-2-メチルピラジン及び 2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランから、I05.80 及び I05.81 の合成に関して説明した同じ 3 工程の手順で調製した。

50

【化 2 4 7】

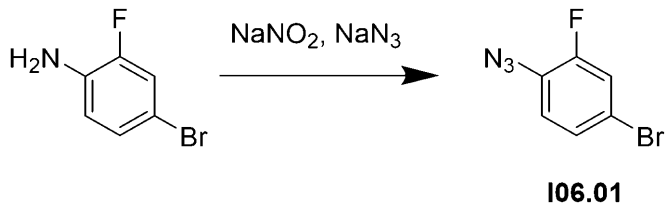


10

【0 2 2 7】

1-アジド-4-ブロモ-2-フルオロベンゼン (I 0 6 . 0 1) の合成

【化 2 4 8】



20

4-ブロモ-2-フルオロアニリン (0.20 g、1.1 mmol) と TFA (3 mL) との 0℃ 混合物に、NaNO₂ (80 mg、1.2 mmol) を少しずつゆっくりと加えた。0℃ で 0.5 時間攪拌した後、1.5 mL の H₂O 中の NaN₃ (80 mg、1.2 mmol) をゆっくりと加えた。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、CH₂Cl₂ (15 mL) を加え、飽和 Na₂CO₃ 水溶液を加えることによって pH を 9 に調整した。有機抽出物を飽和 Na₂CO₃ 水溶液 (2 x 5 mL)、ブライン (2 x 5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、0.22 mg の 1-アジド-4-ブロモ-6-フルオロベンゼン (I 0 6 . 0 1) を得た。

30

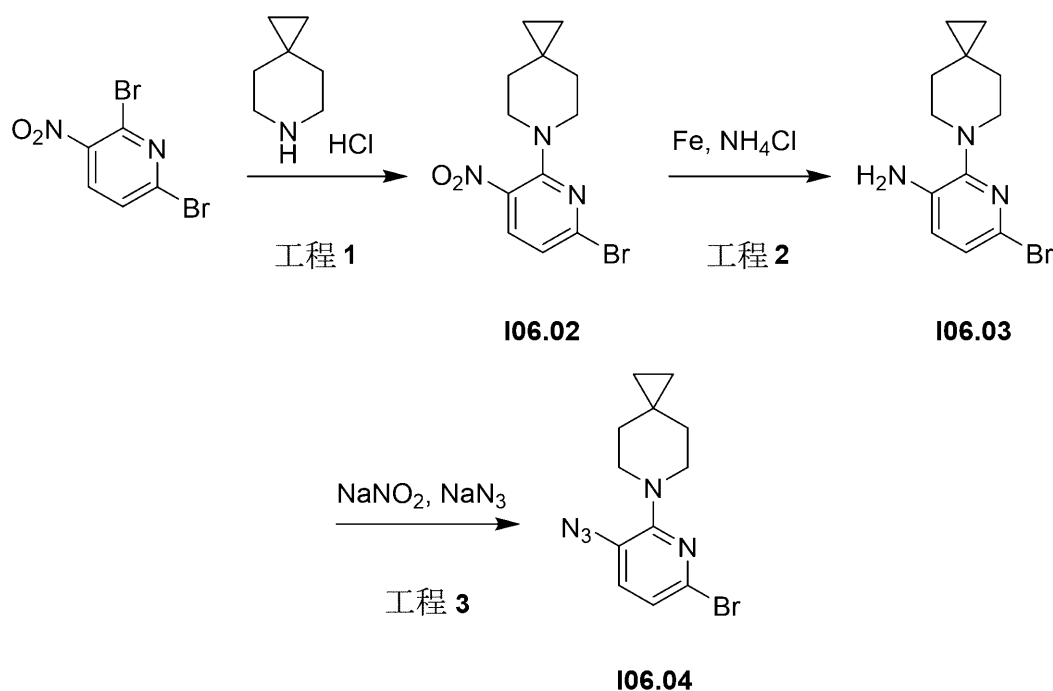
【0 2 2 8】

6-(3-アジド-6-ブロモピリジン-2-イル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン (I 0 6 . 0 4) の合成

40

50

【化 2 4 9】



10

20

30

40

50

工程 1. 2, 6-ジブロモ-3-ニトロピリジン (2.0 g、7.1 mmol)、EtOH (20 mL)、Et₃N (2.0 mL、14 mmol)、及び 6-アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩 (1.1 g、7.1 mmol) の混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、6-(6-ブロモ-3-ニトロ-2-ピリジル)-6-アザスピロ [2.5] オクタン (I06.02、1.80 g) を得た。

【0229】

工程 2. I06.02 (0.40 g、1.3 mmol)、EtOH (3.2 mL)、H₂O (0.8 mL)、Fe (0.72 g、13 mmol)、及び NH₄Cl (0.55 g、10 mmol) の混合物を 80℃で 4 時間攪拌した。THF (20 mL) を加え、混合物をセライトで濾過し、濾液を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、2-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル)-6-ブロモ-ピリジン-3-アミン (I06.03、0.29 g) を得た。

【0230】

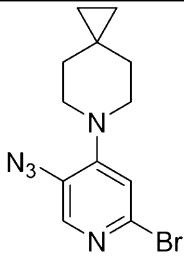
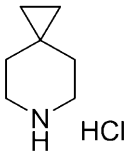
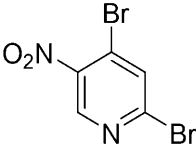
工程 3. I06.03 (0.28 mg、0.99 mmol)、TFA (4.2 mL) の 0℃混合物に、NaNO₂ (75 mg、1.1 mmol) を少しずつ加えた。混合物を 0℃で 0.75 時間攪拌し、冷 H₂O (1.4 mL) 中の NaN₃ (80 mg、1.2 mmol) の溶液を滴下した。混合物を 0℃で 2.3 時間攪拌し、CH₂Cl₂ (20 mL)、飽和 Na₂CO₃ 溶液を加えることにより pH を >9 に調整した。有機相を分離し、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL×2) 及びブライン (20 mL×2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 10~100% EtOAc) によって精製して、6-(3-アジド-6-ブロモ-2-ピリジル)-6-アザスピロ [2.5] オクタン (I06.04、100 mg) を得た。

【0231】

表 4 B のアリールアジドは、I 0 6 . 0 4 の合成について説明した方法で、示された 2-ハロニトロアレーンから調製した。

【表 7 - 1】

表 4 B

中間体	構造	アミン	2-ハロニトロアレーン
I 0 6 . 0 5			

10

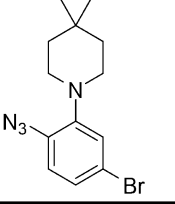
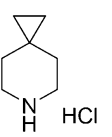
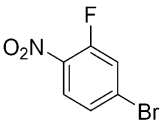
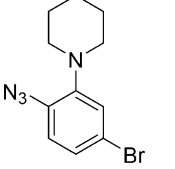
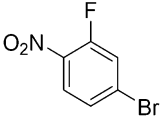
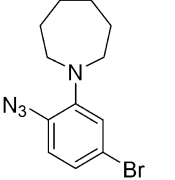
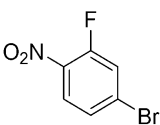
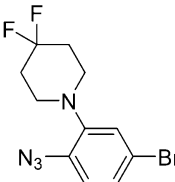
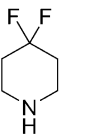
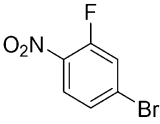
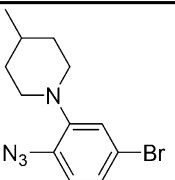
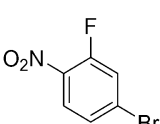
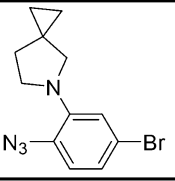
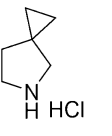
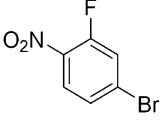
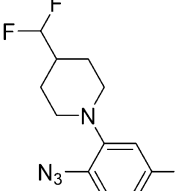
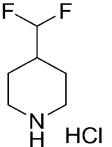
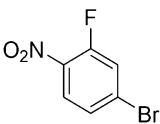
20

30

40

50

【表 7 - 2】

中間体	構造	アミン	2-ハロニトロアレーン
I 0 6 . 0 6		 HCl	
I 0 6 . 1 1		ピペリジン	
I 0 6 . 1 2		ホモピペリジン	
I 0 6 . 1 3			
I 0 6 . 1 7		4-メチルピペリジン	
I 0 6 . 1 8		 HCl	
I 0 6 . 2 6		 HCl	

10

20

30

40

50

【表 7 - 3】

中間体	構造	アミン	2-ハロニトロアレーン
I 0 6 . 2 7			
I 0 6 . 3 0			

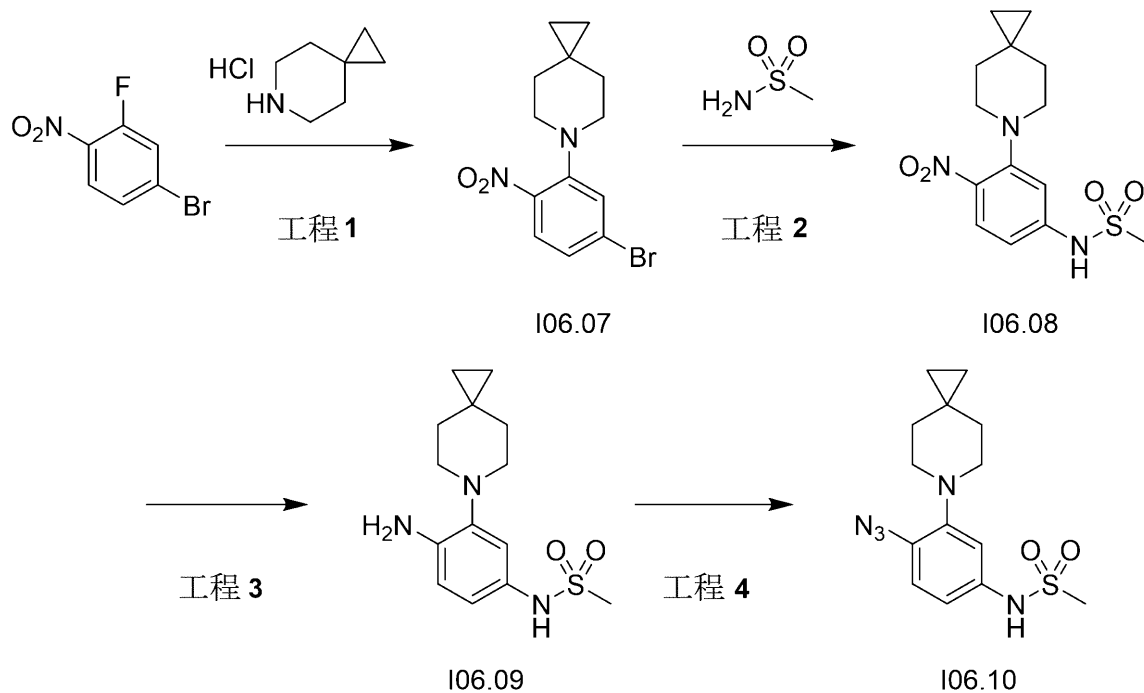
10

20

【 0 2 3 2 】

6 - (5 - ブ ロ モ - 2 - ニ ト ロ フェ ニ ル) - 6 - ア ザ ス ピ ロ [2 . 5] オ ク タ ン (I 0 6 . 1 0) の 合 成

【 化 2 5 0 】



30

40

工程 1 . 6 - ア ザ ス ピ ロ [2 . 5] オ ク タ ン 塩 酸 塩 (0 . 8 5 g 、 5 . 8 m m o l) 、 4 - ブ ロ モ - 2 - フ ル オ ロ - 1 - ニ ト ロ ベ ン ゼ ン (1 . 0 g 、 4 . 6 m m o l) 、 D M F (1 5 m L) 、 及 び K_2CO_3 (1 . 9 g 、 1 4 m m o l) の 混 合 物 を 1 2 0 ° C で 4 時 間

50

攪拌した。混合物を H_2O (40 mL) と合わせ、 EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた抽出物を水 (20 mL $\times$ 3) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (0 ~ 15 % EtOAc / PE) によって精製して、6 - (5 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) - 6 - アザスピロ [2.5] オクタン (R-029、1.3 g、純度 75 %) を得た。

【0233】

工程 2. R-029 (1.2 g、4.0 mmol)、メタンスルホンアミド (1.2 g、13 mmol)、 CuI (0.84 g、4.4 mmol)、 N^1 , N^2 - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン (0.64 g、4.5 mmol)、 K_3PO_4 (2.6 g、12 mmol)、及び DMF (15 mL) の混合物を、 N_2 下、140 °C で 2.5 時間攪拌した。混合物を、 EtOAc (40 mL) 及び H_2O (30 mL) と合わせ、濾過した。濾液を分離し、有機相を H_2O (20 mL $\times$ 2)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (0 ~ 50 % EtOAc / PE) によって精製して、N - [3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) - 4 - ニトロ - フェニル] メタンスルホンアミド (R-030、0.6 g) を得た。

10

【0234】

工程 3. R-030 (0.55 g、1.7 mmol)、 EtOH (25 mL)、 H_2O (5 mL)、 Fe (0.80 g、14 mmol)、及び NH_4Cl (1.0 g、19 mmol) の混合物を 90 °C で 3 時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、 EtOAc (30 mL) と合わせ、 H_2O (15 mL $\times$ 2) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N - [4 - アミノ - 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) フェニル] メタンスルホンアミド (R-031、0.51 g) を得た。

20

【0235】

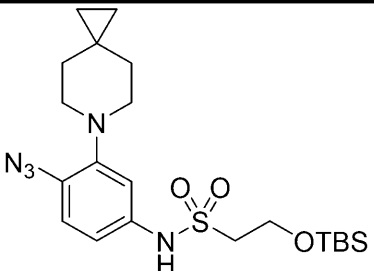
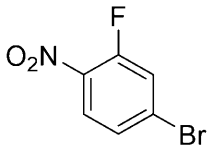
工程 4. R-031 (0.45 mg、1.5 mmol) と MeCN (35 mL) との混合物に、0 °C で MeCN (2.5 mL) 中の TMSN_3 (0.48 mL、3.7 mmol) を加えた。0 °C で 0.5 時間攪拌した後、 MeCN (2.5 mL) 中の t - ブチル亜硝酸塩 (0.44 mL、3.7 mmol) を滴下した。混合物を 20 °C で 9.5 時間攪拌し、 H_2O (40 mL) で希釈し、 CH_2Cl_2 (40 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた抽出物を H_2O (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、N - [3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) - 4 - アジド - フェニル] メタンスルホンアミド (I06.10、0.48 g) を得た。

30

【0236】

以下の化合物は、I06.10 で説明したものと同一 4 工程の手順で、示された 2 - ハロ - ニトロアレーンから調製した。

【表 8】

化合物	構造	2 - ハロアレーン
I06.34		

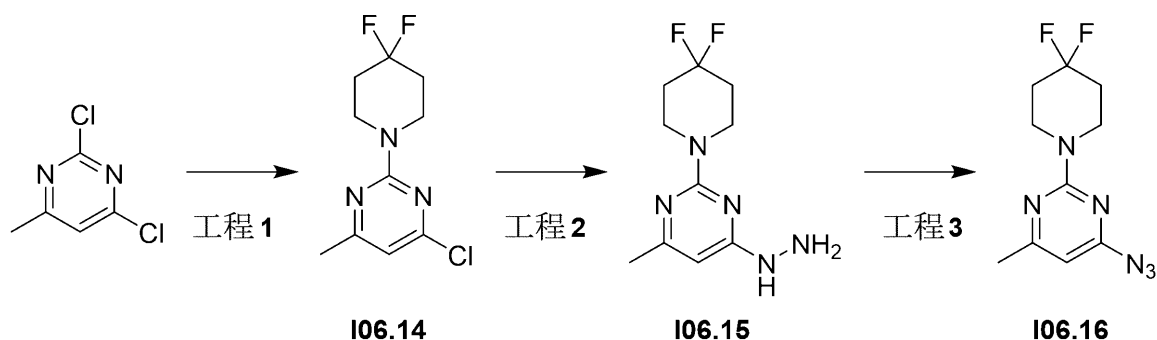
40

50

【0237】

4-アジド-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン (I06.16) の合成。

【化251】



10

工程1. 2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン (3.0 g、18 mmol)、DMF (30 mL)、 Cs_2CO_3 (18 g、55 mmol)、及び4,4-ジフルオロピペリジン (2.2 g、18 mmol) の混合物を100℃で12時間攪拌し、続いて H_2O (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (10:1~1:1 EtOAc / PE) によって精製して、4-クロロ-2-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-6-メチルピリミジン (I06.14、0.64 g) を得た。

20

【0238】

工程2. I06.14 (0.10 g、0.40 mmol)、ジオキサン (1.5 mL)、及び NH_2NH_2 -水和物 (40 μL 、0.81 mmol) の混合物を110℃で4時間攪拌した。2M HCl でpHを2に調整し、 H_2O (10 mL) を加えた。混合物をEtOAc (20 mL x 2) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-ヒドラジニル-6-メチルピリミジン (I06.15、85 mg) を得た。

30

【0239】

工程3. I06.15 (85 mg、0.35 mmol)、HOAc (0.5 mL)、及び H_2O (0.5 mL) の混合物に NaNO_2 (36 mg、0.52 mmol) を加えた。混合物を0℃で4時間攪拌し、続いて氷水 (20 mL) に注ぎ、 CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、4-アジド-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン (I06.16、80 mg) を得た。

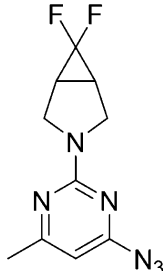
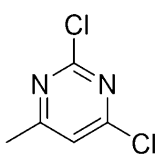
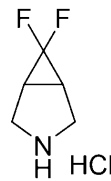
40

【0240】

以下の複素環アジドは、I06.16で説明したのと同じ方法で、示された複素環ハロゲン化合物及びアミンから調製した。

50

【表 9】

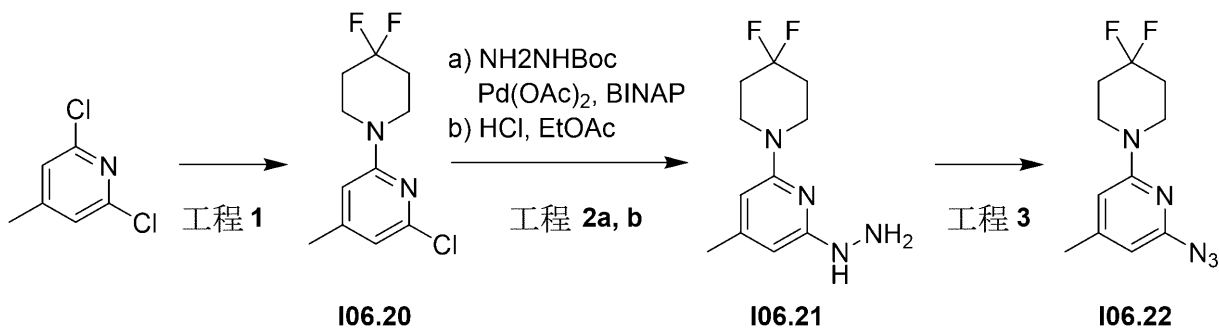
名称	構造	複素環	アミン
I 0 6 . 2 5			

10

【 0 2 4 1 】

2-アジド-6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-メチルピリジン (I 0 6 . 2 2) の合成

【化 2 5 2】



20

工程 1. 2, 6-ジクロロ-4-メチルピリジン (1. 0 g、6. 2 mmol)、4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1. 1 g、6. 8 mmol)、NMP (20 mL)、 iPr_2NEt (4. 3 mL、25 mmol) の混合物を 140℃で 12 時間攪拌し、25 mL の H_2O に注ぎ、 $EtOAc$ (2 x 25 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 9~17% $EtOAc$) によって精製して、2-クロロ-6-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-メチル-ピリジン (I 0 6 . 2 0、0. 95 g) を得た。

30

【 0 2 4 2 】

工程 2 a. ジオキサン (10 mL) 中の I 0 6 . 2 0 (0. 50 g、2. 0 mmol)、BINAP (0. 13 g、0. 20 mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (45 mg、0. 20 mmol)、 Cs_2CO_3 (1. 3 g、4. 1 mmol)、 $BocNHNH_2$ (0. 40 g、3. 0 mmol) の脱気混合物を、 N_2 雰囲気下、100℃で 12 時間攪拌した。混合物を 15 mL の H_2O 中に注ぎ、 $EtOAc$ (2 x 15 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 9~17% $EtOAc$) によって精製して、tert-ブチル N-[[6-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-メチル-2-ピリジン]アミノ]カルバメート (0. 32 g) を得た。

40

【 0 2 4 3 】

工程 2 b. tert-ブチル N-[[6-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-

50

4-メチル-2-ピリジル] アミノ] カルバメート (0.27 g、0.79 mmol) と EtOAc (1 mL) との混合物に、HCl/EtOAc (4 M、20 mL) を加え、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応物を NaHCO₃ (15 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中 9 ~ 50 % MeOH) によって精製して、[6-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-4-メチル-2-ピリジル] ヒドラジン (I 06.21、0.18 g) を得た。

【0244】

工程 3. 2-アジド-6-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-メチルピリジン (I 06.22) は、I 06.16 (工程 3) で説明したのと同じ方法で I 06.21 から調製した。

10

【0245】

以下の複素環アジドは、I 06.22 で説明したのと同じ方法で、示された複素環ハロゲン化合物及びアミンから調製した。

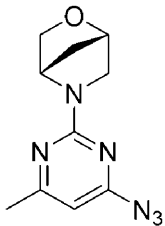
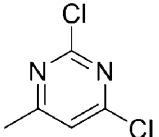
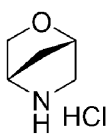
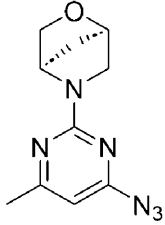
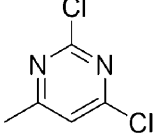
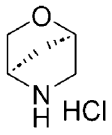
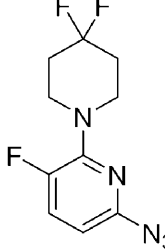
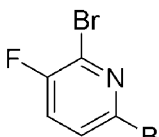
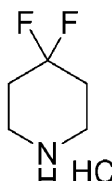
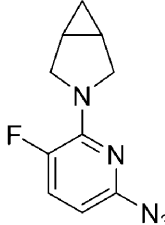
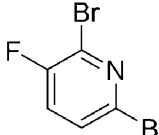
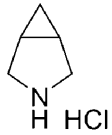
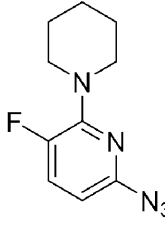
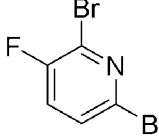
20

30

40

50

【表 10】

名称	構造	複素環	アミン
I 0 6. 2 8			
I 0 6. 2 9			
I 0 6. 3 1			
I 0 6. 3 2			
I 0 6. 3 3			ピペリジン

10

20

30

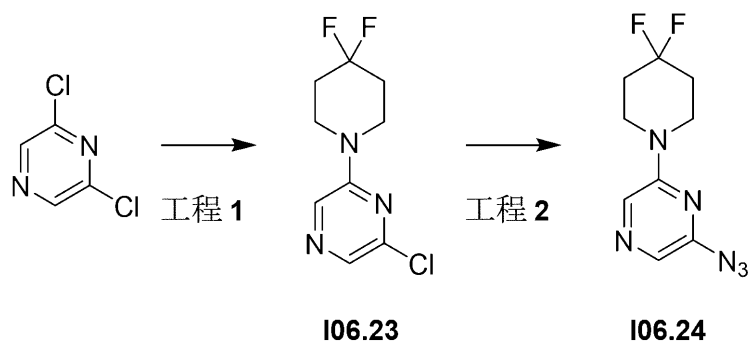
【0246】

2-アジド-6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピラジン(I 0 6. 2 4
)の合成

40

50

【化 2 5 3】



10

工程 1. 2, 6-ジクロロピラジン (1. 0 g、6. 7 mmol)、4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (1. 2 g、7. 4 mmol)、 K_2CO_3 (2. 8 g、20 mmol)、及び DMF (10 mL) の混合物を 25 °C で 2 時間攪拌し、次に 50 mL の H_2O と合わせ、EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 100 % EtOAc) によって精製して、2-クロロ-6-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル) ピラジン (I06. 23、0. 77 g) を得た。

20

【0 2 4 7】

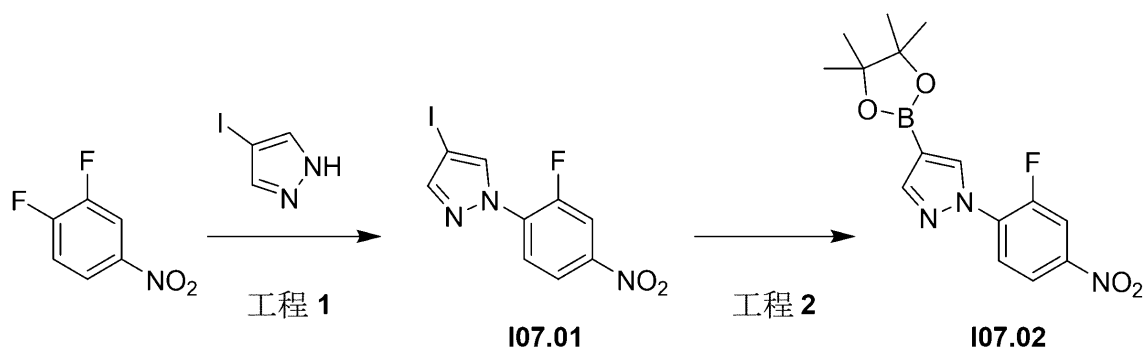
工程 2. I06. 23 (0. 20 g、0. 86 mmol)、DMF (5 mL)、 NaN_3 (0. 17 g、2. 6 mmol) の脱気混合物を、 N_2 雰囲気下、120 °C で 12 時間攪拌した。混合物を H_2O (30 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 x 30 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2 mL の容量を得た。10 mL の CH_2Cl_2 を添加し、2 mL まで濃縮するサイクルを 3 回繰り返し、2 mL の CH_2Cl_2 中の約 0. 86 mmol の 2-アジド-6-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル) ピラジン (I06. 24) の粗溶液を得た。

30

【0 2 4 8】

1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ピラゾール (I07. 02) の合成

【化 2 5 4】



40

工程 1. 4-ヨード-1H-ピラゾール (2. 4 g、13 mmol) と DMSO (40 mL) との混合物に、 K_2CO_3 (3. 5 g、25 mmol) 及び 1, 2-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (1. 4 mL、13 mmol) を 20 °C で加えた。混合物を 90 °C で 2. 5 時間攪拌し、続いて H_2O (100 mL) に注ぎ、EtOAc (40 mL x 3) で

50

抽出した。合わせた抽出物をブライン（100 mL × 3）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～10% EtOH）によって精製して、1-（2-フルオロ-4-ニトロフェニル）-4-ヨードピラゾール（I07.01、3.8 g）を得た。

【0249】

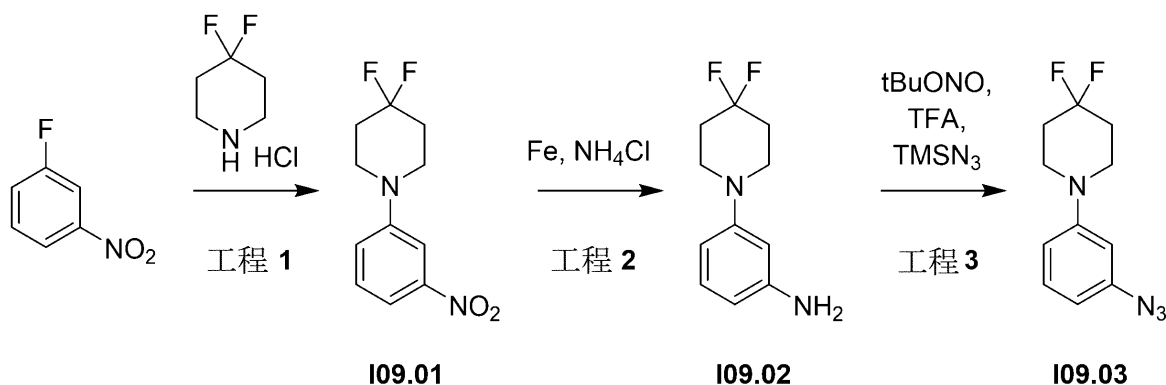
工程2. I07.01（1.0 g、3.0 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1.1 g、4.5 mmol）、及びDMF（10 mL）の混合物に、KOAc（0.88 g、9.0 mmol）及びPd（dppf） Cl_2 （0.22 g、0.30 mmol）を加えた。混合物を90℃の N_2 下で2時間攪拌し、 H_2O （50 mL）に注ぎ、EtOAc（20 mL × 3）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（30 mL × 3）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～15% EtOAc）によって精製して、1-（2-フルオロ-4-ニトロフェニル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピラゾール（I07.02、0.64 g）を得た。

10

【0250】

1-（3-アジドフェニル）-4,4-ジフルオロピペリジン（I09.03）の合成

【化255】



20

工程1. 1-フルオロ-3-ニトロベンゼン（各1.5 mL、14 mmol及び）、DMSO（各20 mL）、 K_2CO_3 （各5.9 g、43 mmol）、及び4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩（各2.7 g、17 mmol）の2つの混合物を90℃で12時間攪拌した。混合物を冷却し、合わせ、 H_2O （300 mL）に注ぎ、EtOAc（2 × 300 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～100% EtOAc）によって精製して、4,4-ジフルオロ-1-（3-ニトロフェニル）ピペリジン（I09.01、1.3 g）を得た。

30

【0251】

工程2. I09.01（1.2 g、5.0 mmol）、EtOH（10 mL）、及び H_2O （2 mL）の混合物に、Fe（2.8 g、50 mmol）及び NH_4Cl （1.3 g、25 mmol）を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌し、THF（20 mL）を加え、混合物を濾過し、パッドをTHF（50 mL × 2）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、3-（4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル）アニリン（I09.02、1.0 g）を得た。

40

【0252】

工程3. 0℃のI09.02（1.0 g、4.7 mmol）、MeCN（10 mL）の0℃混合物に、MeCN（2 mL）中の TMSN_3 （1.5 mL、11 mmol）溶液を加えた。0℃で0.5時間攪拌した後、MeCN（2 mL）中のtBuONO（1.3 mL、11 mmol）溶液をゆっくりと加えた。混合物を20℃で12時間攪拌し、水（3

50

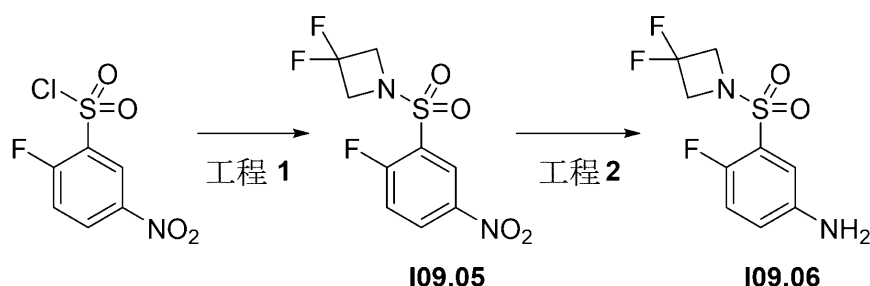
00 mL) に注ぎ、部分的に濃縮し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、1- (3-アジドフェニル) -4, 4-ジフルオロピペリジン (I09.03、1.0 g) を得た。

【0253】

1- ((5-アジド-2-フルオロフェニル) スルホニル) -3, 3-ジフルオロアゼチジン (I09.07) の合成

【化256】

10



工程1. 2-フルオロ-5-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.80 g、3.3 mmol)、Et₃N (0.47 mL、3.3 mmol)、及びCH₂Cl₂ (20 mL) の0℃混合物を、3, 3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩 (0.42 g、3.2 mmol)、Et₃N (1.4 mL、10 mmol)、及びCH₂Cl₂ (10 mL) の攪拌混合物にゆっくりと加えた。新しい混合物を1時間攪拌し、CH₂Cl₂ (30 mL) で希釈し、H₂O (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE中0~30% EtOAc) によって精製して、3, 3-ジフルオロ-1- ((2-フルオロ-5-ニトロフェニル) スルホニル) アゼチジン (I09.05、0.75 g) を得た。

20

【0254】

工程2. I09.05 (0.69 g、2.3 mmol)、NH₄Cl (1.0 g、19 mmol)、Fe粉末 (1.3 g、23 mmol)、及びEtOH (20 mL) の混合物を70℃で10時間攪拌し、冷却し、セライトで濾過した。フィルターパッドをMeOH (3×10 mL) で洗浄し、合わせた濾液を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE中0~25% EtOAc) によって精製して (I09.06、0.45 g) を得た。

30

【0255】

以下の化合物は、I09.03の調製に関して説明した方法で示されたアニリンから調製した。

40

50

【表 1 1】

化合物	構造	アニリン
I 0 9 . 0 4		
I 0 9 . 0 7		
I 0 9 . 0 8		

10

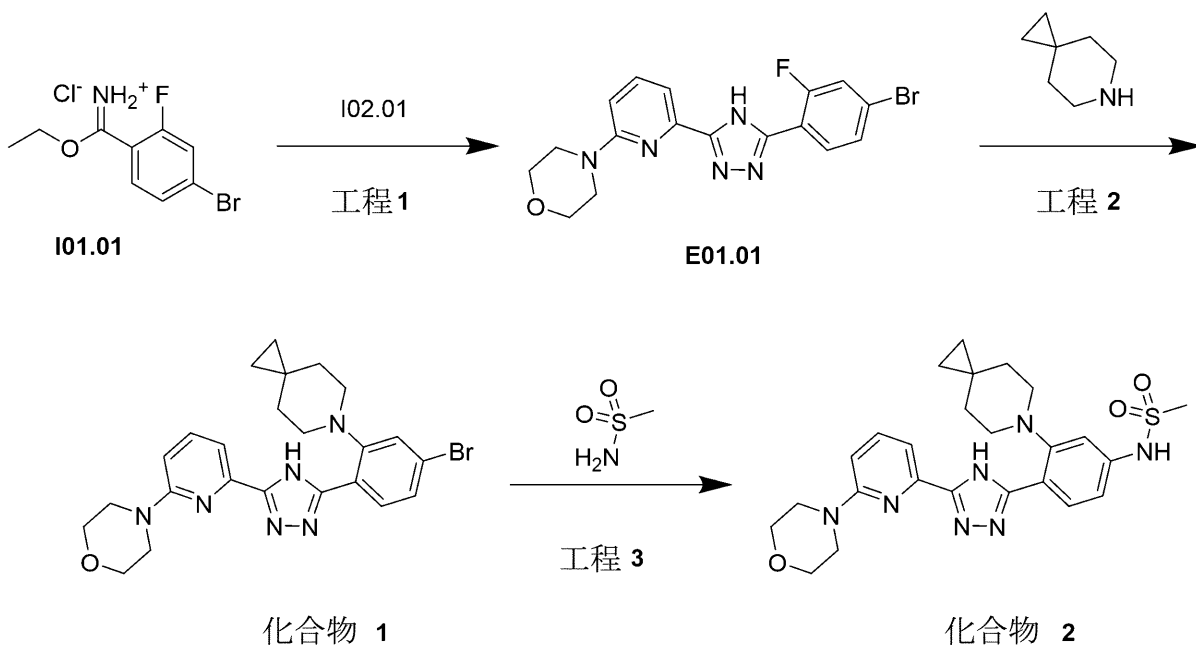
20

【 0 2 5 6 】

実施例 1：4－（6－（5－（4－ブロモ－2－（6－アザスピロ〔2．5〕オクタン－6－イル）フェニル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）ピリジン－2－イル）モルホリン（化合物 1）及び N－（4－（5－（6－モルホリノピリジン－2－イル）－4H－1，2，4－トリアゾール－3－イル）－3－（6－アザスピロ〔2．5〕オクタン－6－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物 2）の合成

30

【化 2 5 7】



40

50

工程 1. エチル 4-ブロモ-2-フルオロベンゼンカルボキシミダート塩酸塩 (I 0 1. 0 1) (1. 0 g、4. 0 mmol)、6-モルホリノピコリノヒドラジド (I 0 2. 0 1) (0. 5 g、2. 3 mmol)、及び Et₃N (2. 0 mL、14 mmol) の混合物を 130℃で3時間攪拌し、続いて濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~40% [EtOAc 中 10% MeOH] / PE) によって精製して、0. 28 g の 4-[6-(5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-2-ピリジル] モルホリン (E 0 1. 0 1) を得た。

【0257】

工程 2. E 0 1. 0 1 (0. 24 g、0. 59 mmol)、6-アザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩 (0. 19 g、1. 3 mmol)、K₂CO₃ (0. 30 g、2. 2 mmol)、及び DMF (6 mL) の混合物を、マイクロ波反応器中で、140℃で3時間攪拌した。追加の 6-アザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩 (0. 17 g、1. 2 mmol) を加え、混合物を、マイクロ波反応器中で、140℃で更に3時間加熱した。混合物を 30 mL の EtOAc と合わせて濾過した。濾液を H₂O (3 x 15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (0~35% [EtOAc 中 50% THF] / PE) によって精製して、77 mg の 4-(6-(5-(4-ブロモ-2-(6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) ピリジン-2-イル) モルホリン (化合物 1) を得た。

【0258】

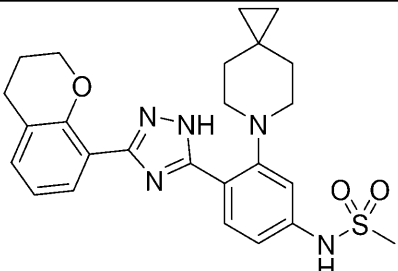
工程 3. 化合物 1 (57 mg、0. 12 mmol)、メタンスルホンアミド (30 mg、0. 32 mmol)、CuI (16 mg、0. 084 mmol)、N¹, N²-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (12 mg、0. 084 mmol)、K₃PO₄ (74 mg、0. 35 mmol)、及び DMF (2. 5 mL) の脱気混合物を、マイクロ波反応器中で、150℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮し、逆相 HPLC (C18、H₂O 中 30-60% MeCN [1 mM NH₄CO₃]) によって精製して、2. 5 mg の N-(4-(5-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-3-(6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 2) を得た。

【0259】

以下の化合物は、実施例 1 の化合物 2 に関して説明した方法で、適切なイミデートエステル及びアシルヒドラジンから調製した。

【表 12】

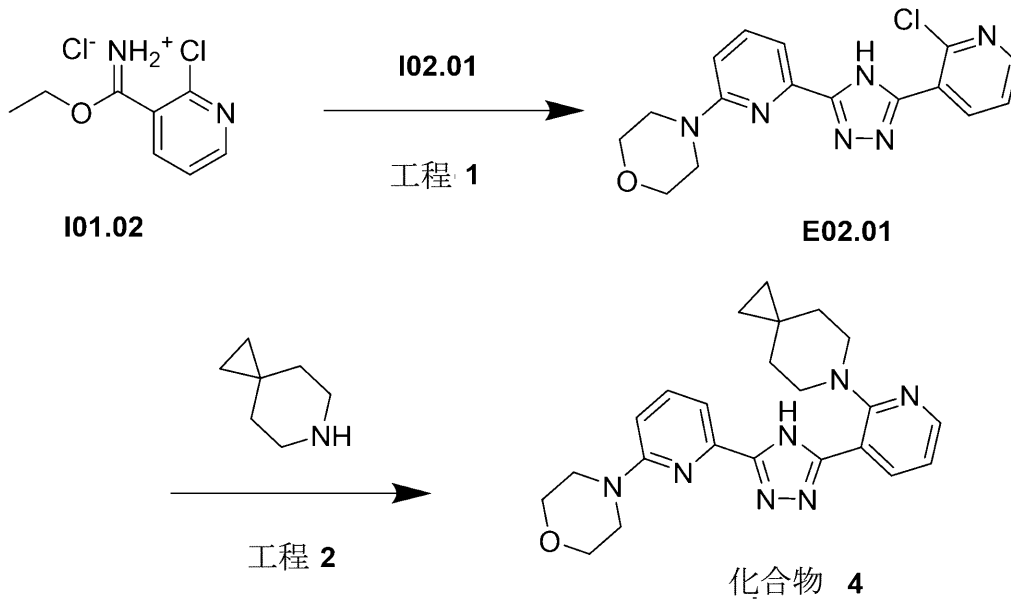
表 5.

名称	構造	イミデートエステル	アシルヒドラジン
化合物 3		I 0 1. 0 1	I 0 2. 0 2

【0260】

実施例 2: 4-(6-(5-(2-(6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) ピ

リジン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)
)モルホリン(化合物4)の合成
 【化258】



工程 1. E02.01 は、実施例 1 の工程 1 で E01.01 に関して説明した方法で I01.02 及び I02.01 から調製した。

【0261】

工程 2. 化合物 4 は、実施例 1 の工程 2 で化合物 1 に関して説明した方法で、E02.01 及び 6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩から調製した。

【0262】

実施例 3. N-(4-(5-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(化合物 5)の合成

10

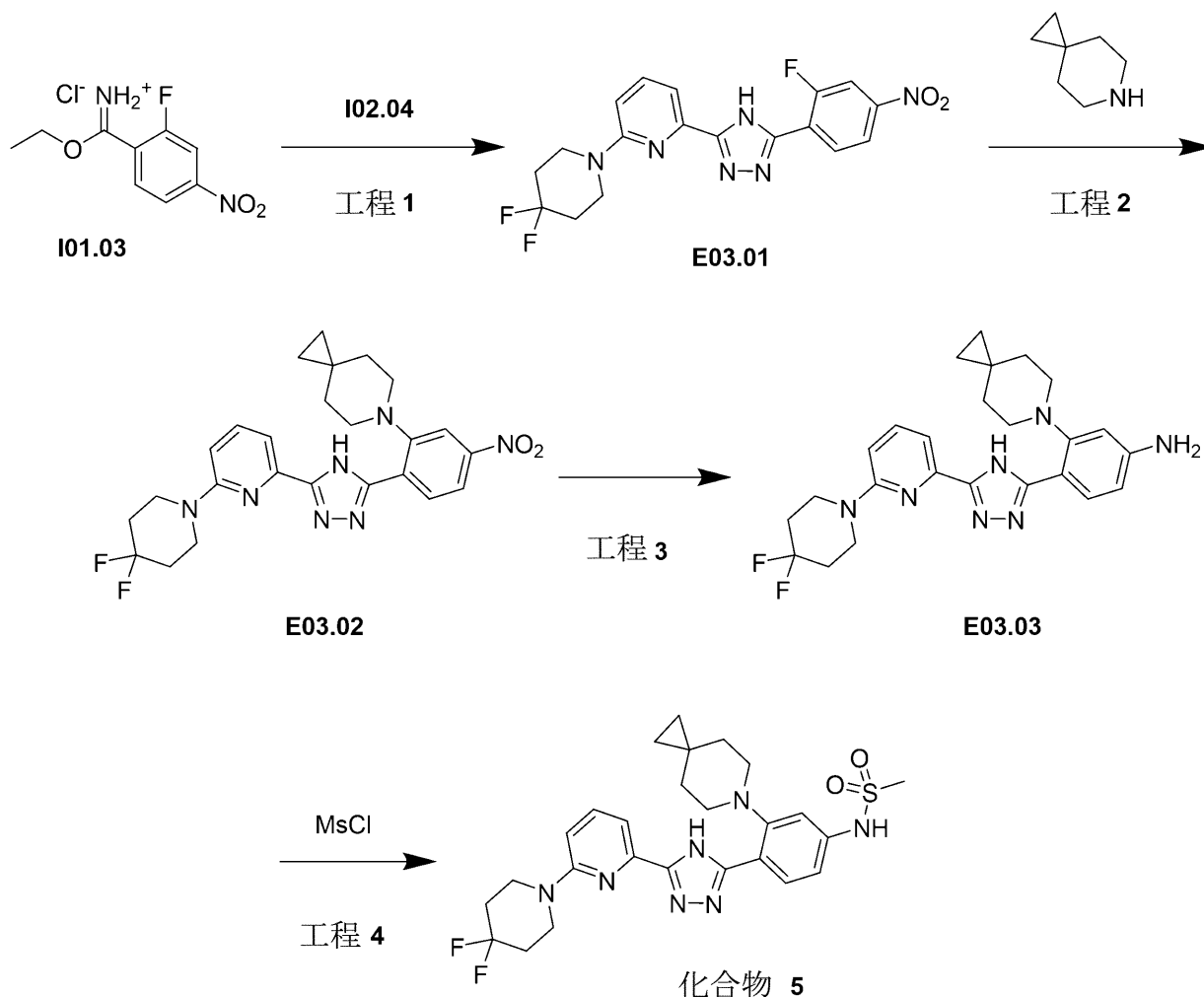
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

20

30

40

50

工程 1. I02.04 (0.36 g, 1.4 mmol)、エチル 2-フルオロ-4-ニトロベンズイミデート塩酸塩 (I01.03) (0.45 g, 2.1 mmol)、及び CH_2Cl_2 (1 mL) を合わせ、濃縮し、得られた残渣を $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1 mL) と合わせ、 150°C で 1 時間加熱し、次に 180°C で 2 時間加熱し、次に 30 mL の H_2O に注ぎ、 EtOAc ($2 \times 30\text{ mL}$) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、0.86 g の 2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-(5-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリジン (E03.01) を得た。

【0263】

工程 2. E03.01 (0.20 g, 0.49 mmol)、6-アザスピロ[2.5]オクタン塩酸塩 (95 mg, 0.64 mmol)、NMP (2 mL)、及び K_2CO_3 (0.21 g, 1.5 mmol) の混合物を 140°C で 4 時間攪拌し、その後 40 mL の H_2O に注いだ。混合物を EtOAc ($2 \times 30\text{ mL}$) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~11% EtOAc) によって精製して、245 mg の 6-(2-(5-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-ニトロフェニル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン (E03.02) を得た。

【0264】

工程3. 鉄粉 (0.23 g、4.0 mmol) 及び NH_4Cl (0.11 g、2.0 mmol) を、E03.02 (0.20 g、0.40 mmol)、EtOH (6 mL)、及び H_2O (1.2 mL) に加え、混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。THF (30 mL) を加え、混合物を濾過し、濃縮し、 H_2O (30 mL) と合わせ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 100 % EtOAc) によって精製して、0.10 g の 4 - (5 - (6 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) アニリン (E03.03) を得た。

10

【0265】

工程4. E03.03 (90 mg、0.19 mmol)、 CH_2Cl_2 (2 mL)、MsCl (67 mg、0.58 mmol)、及びピリジン (0.12 mg、1.6 mmol) の混合物を 50 °C で 1 時間攪拌し、次に 10 mL の H_2O に注ぎ、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相 HPLC (C18、 H_2O 中 25 ~ 55 % MeCN [1 mM NH_4CO_3]) によって精製して、20 mg の N - (4 - (5 - (6 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 5) を得た。

20

【0266】

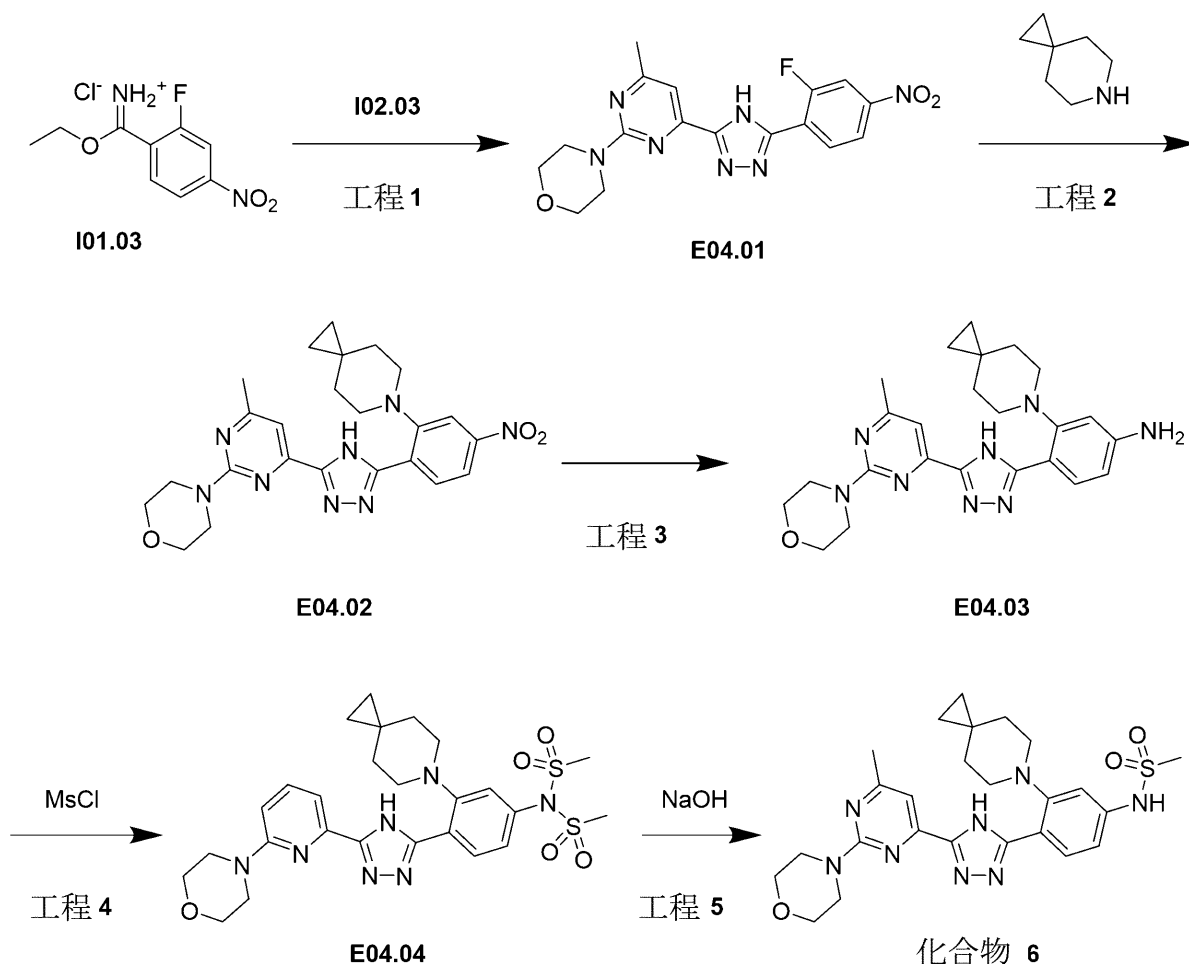
実施例 4. N - (4 - (5 - (6 - メチル - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 6) の合成

30

40

50

【化 2 6 0】



10

20

30

40

50

工程 1～3 を、E 0 3 . 0 3（実施例 3）の合成に関して説明した方法で実行し、E 0 4 . 0 3 を得た。

【 0 2 6 7】

工程 4 . E 0 4 . 0 3（30 mg、67 μ mol）、 CH_2Cl_2 （0.2 mL）、 Et_3N （28 μ L、0.20 mmol）、及び MsCl（5 μ L、67 μ mol）の混合物を 2 時間攪拌し、更に 94 μ L の MsCl（1.2 mmol）を 0℃ でゆっくりと加えた。混合物を 20℃ で 2 時間攪拌し、5 mL の飽和 NaHCO_3 水溶液に注ぎ、10 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH （2 $\times$ 5 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（5 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、40 mg の N -（4 -（5 -（6 - メチル - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル） - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル） - 3 -（6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル）フェニル） - N -（メチルスルホニル）メタンスルホンアミド（E 0 4 . 0 4）を得た。

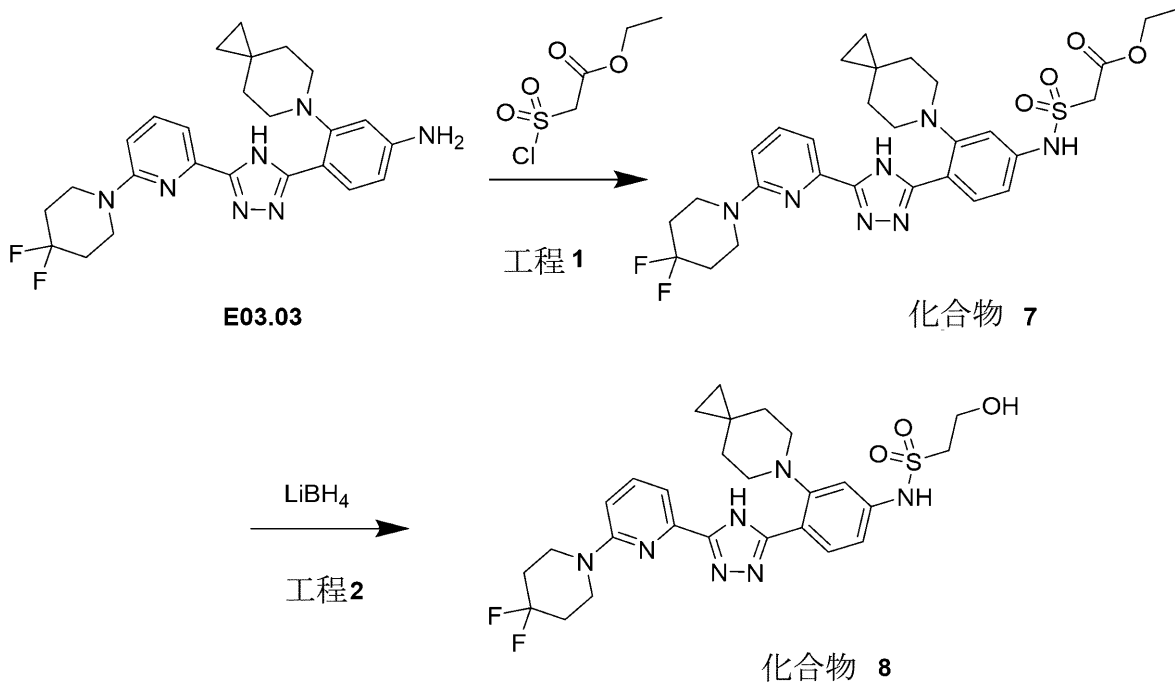
【 0 2 6 8】

工程 5 . E 0 4 . 0 4（27 mg、44 μ mol）、THF（0.1 mL）、及び 2 M NaOH （44 μ mol、22 μ L）の混合物を 1 時間攪拌し、5 mL の H_2O に注ぎ、2 M HCl で pH を 7 に調整した。混合物を 10 : 1 の CH_2Cl_2 / MeOH （2 $\times$ 5 mL）で抽出し、合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相 HPLC（C18、 H_2O 中 1～40% MeCN [0.1% 酢酸]）によって精製して、3.7 mg の N -（4 -（5 -（6 - メチル - 2 - モルホリノピリミジン - 4 - イル） - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル） - 3 -（6 - アザスピロ [2.5] オクタン - 6 - イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物 6）を得た。

【0269】

実施例5：エチル2-（N-（4-（5-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-3-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル）フェニル）スルファモイル）アセテート（化合物7）及びN-（4-（5-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-3-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル）フェニル）-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド（化合物8）の合成

【化261】



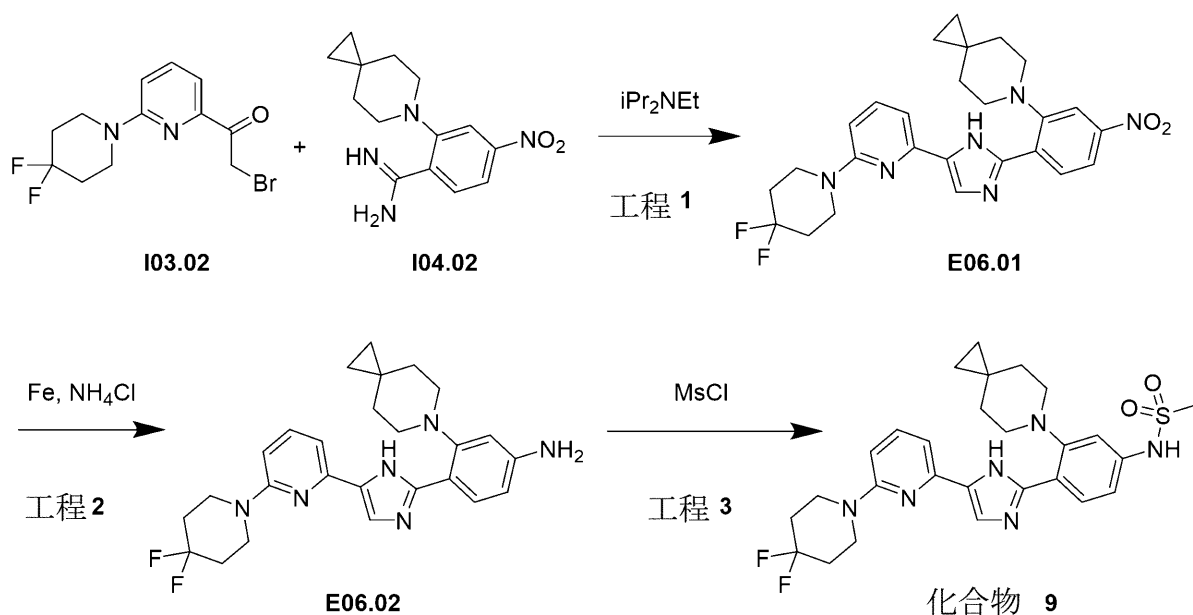
工程1．E03.03（0.10g、0.22mmol）、エチル2-クロロスルホニルアセテート（48μg、0.26mmol）、 CH_2Cl_2 （2mL）、ピリジン（68mg、0.86mmol）の混合物を2時間攪拌した。混合物を H_2O （10mL）に注ぎ、EtOAc（2×10mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（10mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～100% EtOAc）によって精製して、80mgのエチル2-（N-（4-（5-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-3-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル）フェニル）スルファモイル）アセテート（化合物7）を得た。

【0270】

工程2．化合物7（70mg、0.11mmol）とTHF（2mL）との0℃混合物に、 LiBH_4 （7mg、0.34mmol）を加えた。混合物を20℃に温めて2時間攪拌し、飽和 NH_4Cl 水溶液（20mL）に注ぎ、EtOAc（2×20mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（10mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相HPLC（C18、 H_2O 中30～60% EtOAc [0.1%ギ酸]）によって精製して、14mgのN-（4-（5-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-イル）-3-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル）フェニル）-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド（化合物8）を得た。

【0271】

実施例 6：N-（4-（5-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-3-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物 9）の合成
【化 2 6 2】



工程 1．それぞれ I 0 4 . 0 2（0 . 1 9 g、0 . 6 9 m m o l）、DMF（8 . 5 m L）、 K_2CO_3 （0 . 2 2 g、1 . 6 m m o l）、及び I 0 3 . 0 2（0 . 1 7 g、0 . 5 3 m m o l）からなる 3 つの別個の混合物を 1 2 時間攪拌した。混合物を水（2 0 m L）に注ぎ、EtOAc（2 x 1 5 m L）で抽出し、ブライン（2 0 m L）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE 中 0 ~ 5 0 % EtOAc）によって精製して、0 . 1 1 g の合わせた 6 -（2 -（5 -（6 -（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-5-ニトロフェニル）-6-アザスピロ[2.5]オクタン（E 0 6 . 0 1）を得た。

【0 2 7 2】

工程 2．E 0 6 . 0 1（0 . 1 1 m g、0 . 2 2 m m o l）、EtOH（5 m L）、 H_2O （1 m L）、Fe 粉末（0 . 1 2 g、2 . 2 m m o l）、及び NH_4Cl （5 9 m g、1 . 1 m m o l）の混合物を 8 0 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、8 6 m g の 4 -（5 -（6 -（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-3-（6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル）アニリン（E 0 6 . 0 2）を得た。

【0 2 7 3】

工程 3．E 0 6 . 0 2（0 . 1 0 g、0 . 2 2 m m o l）と CH_2Cl_2 （3 m L）との 0 °C 混合物に、 MsCl （7 4 m g、0 . 6 5 m m o l）、及び Et_3N （0 . 1 3 m g、1 . 3 m m o l）を加えた。得られた混合物を 2 0 °C で 1 時間攪拌し、飽和 H_2O （1 0 m L）に注ぎ、EtOAc（2 x 1 0 m L）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（1 0 m L）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣を MeOH（1 . 5 m L）及び K_2CO_3 （0 . 1 2 g、0 . 8 8 m m o l）と合わせ、1 時間攪拌し、 H_2O （1 0 m L）に注ぎ、EtOAc（2 x 1 0 m L）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（1 0 m L）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相 HPLC（C18、 H_2O 中 3 0 ~ 5 3 % MeCN [0 . 1 % ギ酸]）によって精製して、8 . 5 m g の N -（4 -（5 -（6 -（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル

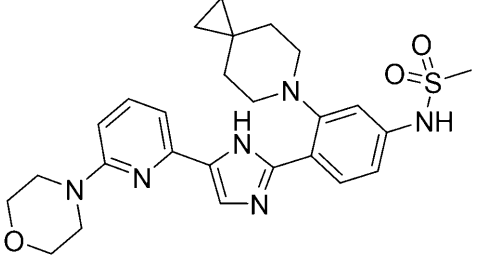
）ピリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物9）を得た。

【0274】

表6の化合物は、化合物9と同じ方法で適切なアミジン及びα-ブロモケトンから調製した。

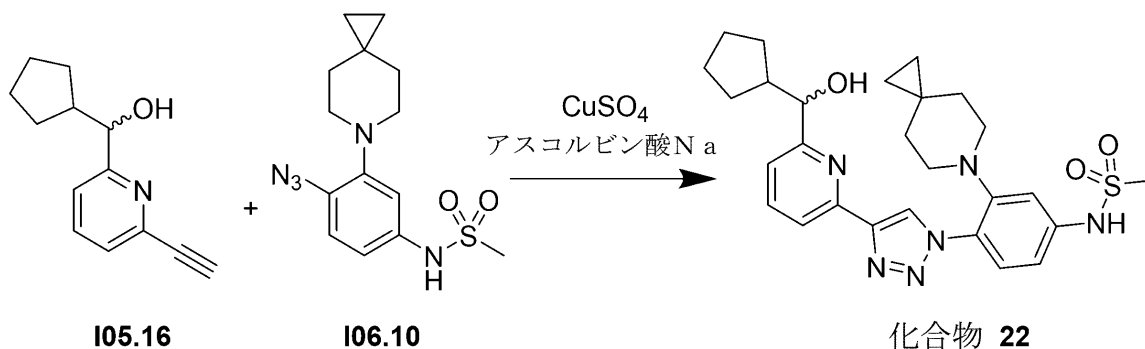
【表13】

表6

名称	構造	アミジン	α-ブロモケトン
化合物10		I 0 4 . 0 2	I 0 3 . 0 3

【0275】

実施例6A：N-（4-（4-（6-（シクロペンチル（ヒドロキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物22）の合成
【化263】



I 0 6 . 1 0 (0 . 1 0 g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 I 0 5 . 1 6 (7 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 、 CH_2Cl_2 (4 m L) 、 H_2O (4 m L) 、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (1 1 m g 、 4 5 μmol) 、 及びアスコルビン酸ナトリウム (8 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l) の混合物を 2 5 ° C で 1 2 時間攪拌した。混合物を、EtOAc (2 0 m L) 及び H_2O (1 0 m L) と合わせ、濾過し、有機相を分離し、 H_2O (1 0 m L $\times$ 3) 及びブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC (C 1 8 ; H_2O 中 4 0 ~ 7 5 % MeCN (NH_4HCO_3)) によって精製して、N-（4-（4-（6-（シクロペンチル（ヒドロキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物22、53mg）を得た。

【0276】

表 6 X の化合物は、化合物 2 2 と同じ方法で適切なアルキン及びアジドから調製した。
【表 1 4 - 1】

表 6 X

名称	構造	アルキン	アジド
化合物 4 1		I 0 5 . 2 4	I 0 6 . 1 0
T 6 X. 0 1		I 0 5 . 1 9	I 0 6 . 1 0
T 6 X. 0 2		2-エチニルー 6-フルオロピ リジン	I 0 6 . 1 0
T 6 X. 0 3		2-エチニルー 6-フルオロピ リジン	I 0 6 . 0 6
T 6 X. 0 4		I 0 5 . 2 2	I 0 6 . 1 1
E 1 4. 0 1		I 0 5 . 2 0	2-アジド- 6-クロロピ リジン

10

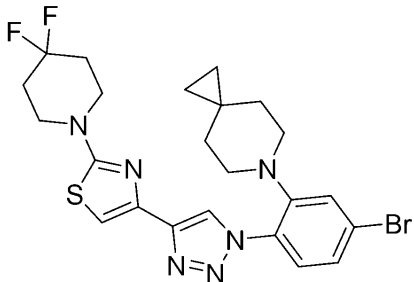
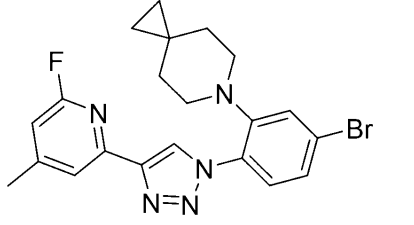
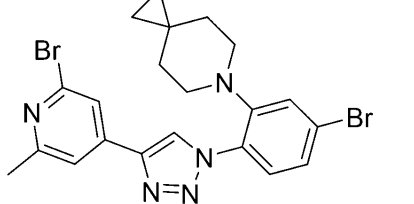
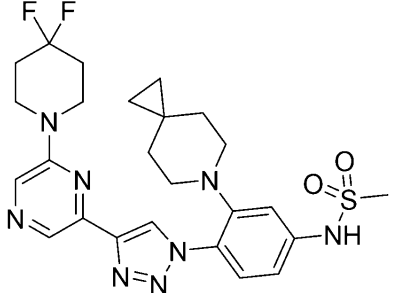
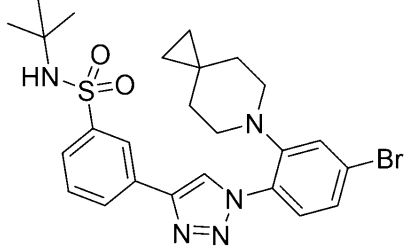
20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

名称	構造	アルキン	アジド
T 6 X. 0 6		R - 0 3 8	I 0 6 . 0 6
T 6 X. 0 7		I 0 5 . 2 2	I 0 6 . 0 6
T 6 X. 0 8		I 0 5 . 2 0	I 0 9 . 0 8
化合物 6 3		I 0 5 . 2 1	I 0 6 . 1 0
T 6 X. 0 9		I 0 5 . 1 3	I 0 6 . 0 6

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

名称	構造	アルキン	アジド
T 6 X. 1 0		I 0 5 . 2 4	I 0 6 . 3 0
T 6 X. 1 1		I 0 5 . 2 1	I 0 6 . 0 6
化合物 1 5 2		I 0 5 . 7 1	I 0 6 . 3 4
T 6 X. 1 2		I 0 5 . 7 5	I 0 6 . 0 6

10

20

30

40

50

【表 1 4 - 4】

名称	構造	アルキン	アジド
T 6 X. 1 3		I 0 5 . 7 7	I 0 6 . 0 6
T 6 X. 1 6		I 0 5 . 8 2	I 0 6 . 0 6

10

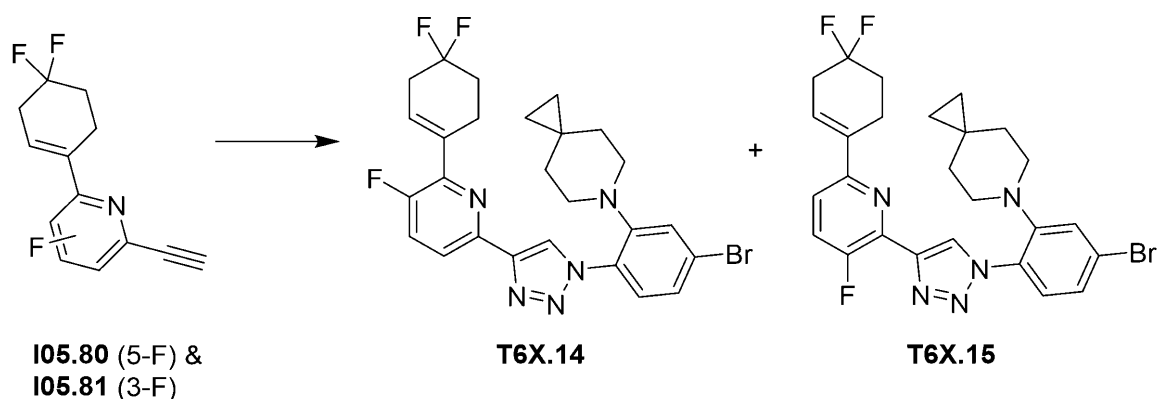
20

【 0 2 7 7】

6 - (5 - ブロモ - 2 - (4 - (6 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (T 6 X . 1 4) と 6 - (5 - ブロモ - 2 - (4 - (6 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (T 6 X . 1 5) との混合物の合成

30

【化 2 6 4】



40

化合物 2 2 と同じ方法でアルキン I 0 5 . 8 0 及び I 0 5 . 8 1 (7 0 m g 、 0 . 3 0 m m o l) ならびにアジド I 0 6 . 0 6 を反応させることによって、6 - (5 - ブロモ - 2 - (4 - (6 - (4 , 4 - ジフルオロシクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) - 5 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン (T 6 X . 1 4) と 6 - (5 - ブロモ - 2 - (4 - (6

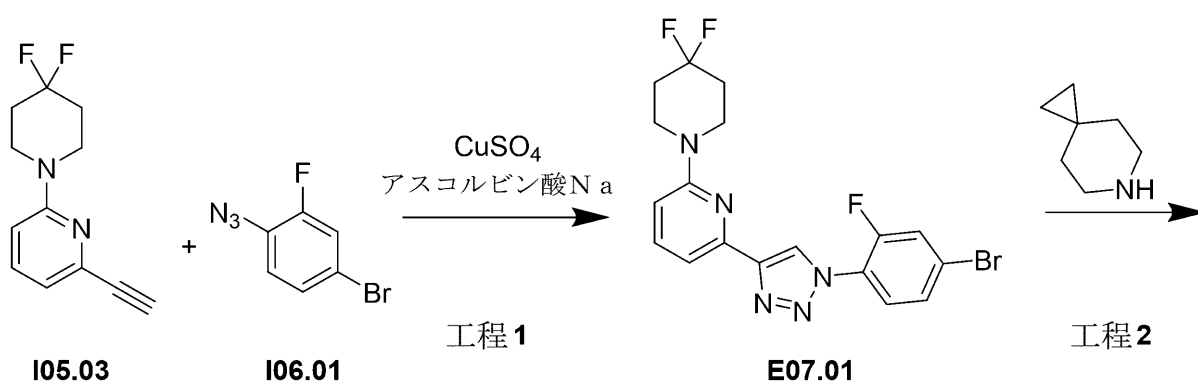
50

－（４，４－ジフルオロシクロヘキサ－１－エン－１－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）－６－アザスピロ〔２．５〕オクタン（Ｔ６Ｘ．１５）との混合物を得た。シリカクロマトグラフィー（ＰＥ中０～３０％ＥｔＯＡｃ）により生成物を分離して、２７ｍｇのＴ６Ｘ．１４及び７０ｍｇのＴ６Ｘ．１５を得た。

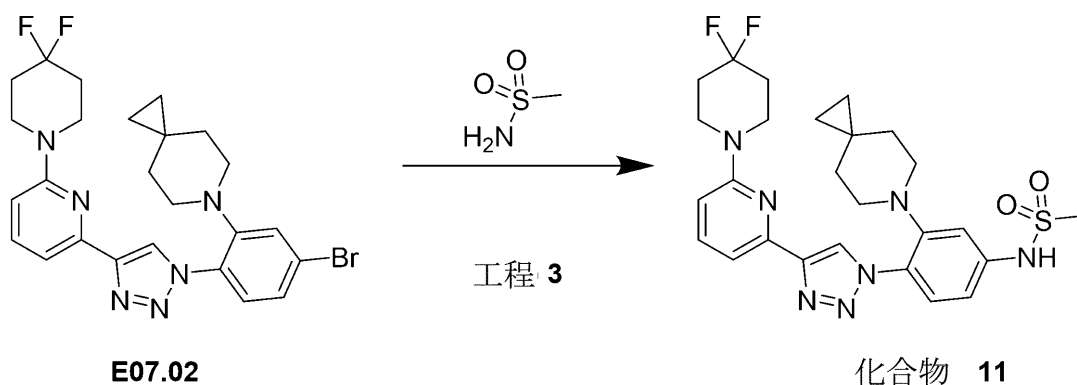
【０２７８】

実施例７．Ｎ－（４－（４－（６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３－（６－アザスピロ〔２．５〕オクタン－６－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物１１）の合成【化２６５】

10



20



30

工程１．Ｉ０６．０１（０．１８ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、Ｉ０５．０３（０．３７ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ＣＨ_２Ｃｌ_２（２ｍＬ）、Ｈ_２Ｏ（２ｍＬ）、ＣｕＳＯ_４五水和物（２１ｍｇ、８３μｍｏｌ）、及びアスコルビン酸ナトリウム（０．１７ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）の混合物を１２時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＰＥ中０～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、０．１０ｇの２－（１－（４－ブromo－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン（Ｅ０７．０１）を得た。

40

【０２７９】

工程２．Ｅ０７．０１（０．１０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、６－アザスピロ〔２．５〕オクタン塩酸塩（６７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（３ｍＬ）、及びＫ_２ＣＯ_３（９５ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で１２時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（ＰＥ中０～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して、１００ｍｇの６－（５－ブromo－２－（４－（６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）フェニル）－６－アザスピロ〔２．５〕オクタン（Ｅ０７．０２）を得た。

50

【０２８０】

工程 3. E 0 7 . 0 2 (9 0 m g , 0 . 1 7 m m o l) 、メタンスルホンアミド (4 0 m g , 0 . 4 2 m m o l) 、 C u I (1 . 6 m g , 9 μ m o l) 、 N ¹ , N ² -ジメチルシクロヘキサン-1 , 2 -ジアミン (2 . 4 m g , 1 7 μ m o l) 、 K ₃ P O ₄ (0 . 1 1 m g , 0 . 5 1 m m o l) 、及び D M F (2 m L) の脱気混合物を、 N ₂ 下で、 1 4 0 ° C で 2 時間攪拌した。混合物を H ₂ O (1 0 m L) と合わせ、 E t O A c (3 x 1 0 m L) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (1 0 m L) で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相 H P L C (C 1 8 、 H ₂ O 中 5 5 ~ 8 0 % M e C N [H C l]) によって精製して、 N - (4 - (4 - (6 - (4 , 4 -ジフルオロピペリジン-1 -イル) ピリジン-2 -イル) -1 H -1 , 2 , 3 -トリアゾール-1 -イル) -3 - (6 -アザスピロ [2 . 5] オクタン-6 -イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 1 1) を得た。

10

【 0 2 8 1 】

表 6 A の化合物は、工程 1 で適切なアルキン及びアジド、工程 2 でアミン、ならびに工程 3 でスルホンアミドから、化合物 1 1 と同じ方法で調製した。

20

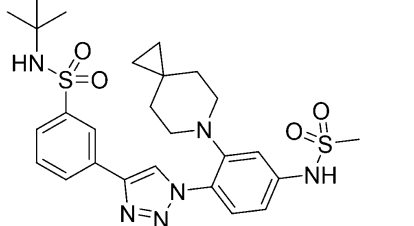
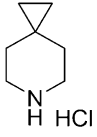
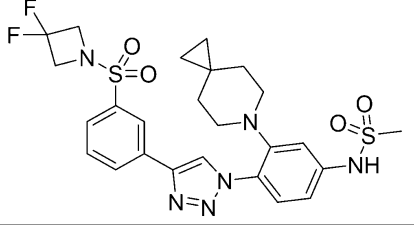
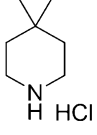
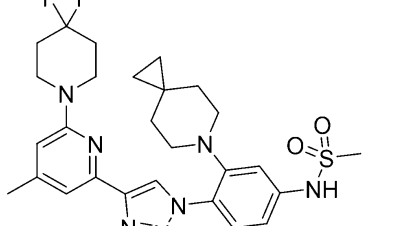
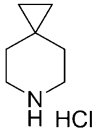
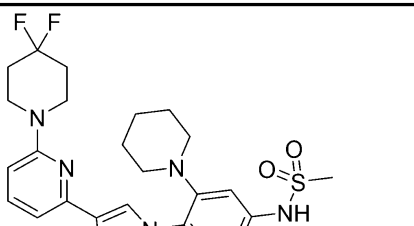
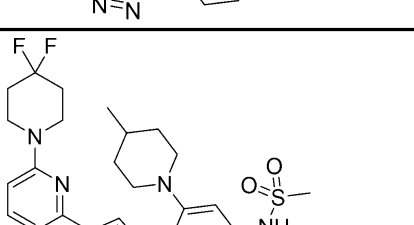
30

40

50

【表 15 - 1】

表 6 A.

名称	構造	アルキン	アジド	アミン	スルホンアミド
化合物 12		10 5. 1 3	10 6. 0 1		
化合物 13		10 5. 0 5	10 6. 0 1		
化合物 14		10 5. 0 8	10 6. 0 1		
化合物 15		10 5. 0 3	10 6. 0 1	ピペリジン	
化合物 18		10 5. 0 3	10 6. 0 1	4-メチルピペリジン	

10

20

30

40

50

【表 15 - 2】

名称	構造	アルキン	アジド	アミン	スルホンアミド
化合物 19		I 0 5. 0 3	I 0 6. 0 1		
化合物 20		I 0 5. 0 3	I 0 6. 0 1		
化合物 21		I 0 5. 1 1	I 0 6. 0 1		
化合物 23		I 0 5. 1 5	I 0 6. 0 1		
化合物 47		I 0 5. 1 1	I 0 6. 0 1		
化合物 50		R - 0 3 8	I 0 6. 0 1		

10

20

30

40

50

【表 15 - 3】

名称	構造	アル キン	アジ ド	アミン	スルホンアミ ド
化合 物 9 2		1 0 5. 1 9	1 0 6. 0 1		
化合 物 5 2		1 0 5. 0 3	1 0 6. 0 1		
化合 物 5 3		1 0 5. 0 3	1 0 6. 0 1		
T 6 A. 0 3		1 0 5. 0 3	1 0 6. 0 1		
T 6 A. 0 4		1 0 5. 0 3	1 0 6. 0 1		
化合 物 6 9		R - 0 3 8	1 0 6. 0 1		

10

20

30

40

50

【表 15 - 4】

名称	構造	アル キン	アジ ド	アミン	スルホンアミ ド
化合物 1 06		10 5. 11	10 6. 01		
化合物 1 16		10 5. 13	10 6. 01		
化合物 1 51		10 5. 11	10 6. 01		

10

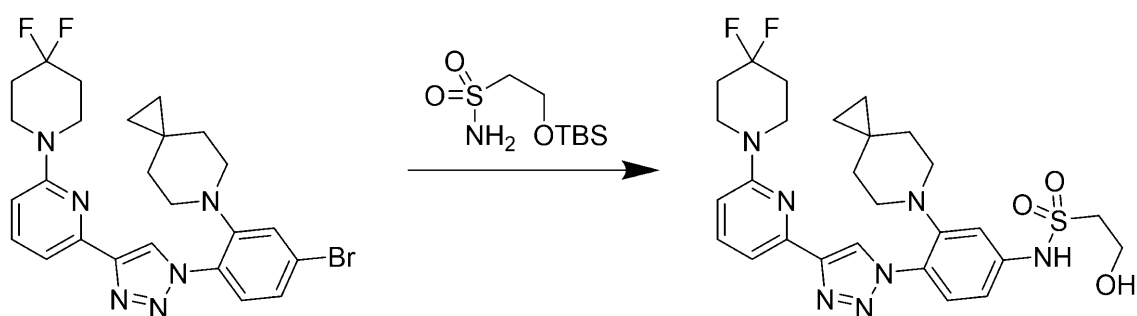
20

【0282】

実施例 7A：N-（4-（4-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド（化合物 45）の合成

【化 266】

30



E07.02

化合物 45

40

E07.02 (0.20 g、0.38 mmol)、2-〔tert-ブチル（ジメチル

50

シリル] オキシエタンスルホンアミド (0.27 g、1.1 mmol)、CuI (80 mg、0.42 mmol)、N¹, N²-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (60 mg、0.42 mmol)、K₃PO₄ (0.24 g、1.1 mmol)、及びDMF (4 mL) の脱気混合物を、N₂下で、140℃で4時間攪拌した。別の混合物を、同じ方法で20 mgのE07.02から調製した。2つの混合物を合わせ、濾過し、濾液をEtOAc (40 mL) で希釈した。混合物を水 (20 mL×3) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC (C18: H₂O中40~70% MeCN [10 mM NH₄HCO₃]) によって精製して、N-(4-(4-(6-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド (化合物45、50 mg) を得た。

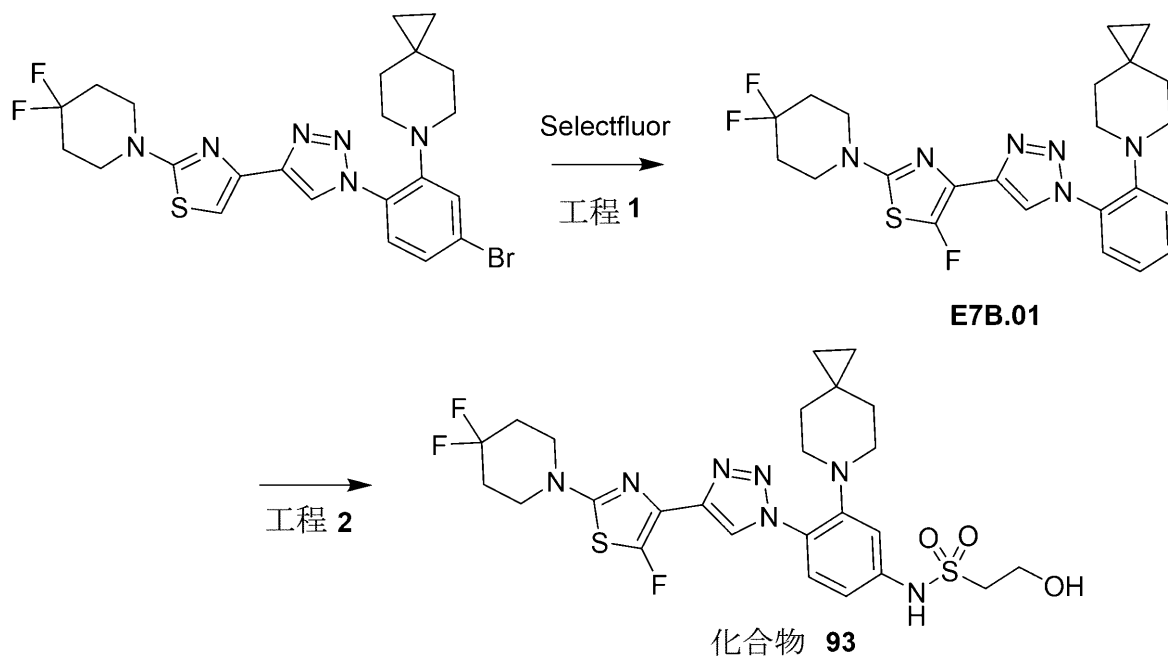
10

【0283】

実施例7B: N-(4-(4-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド (化合物93) の合成

【化267】

20



30

工程1. T6X.06 (0.90 g、2 mmol) とDMF (15 mL) との混合物に、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1, 4-ジウムジテトラフルオロボレート (0.60 g、2 mmol) 及び2, 6-ジメチルピリジン (0.39 mL、3 mmol) を0℃で加えた。混合物を25℃で12時間攪拌し、H₂O (60 mL) に注ぎ、EtOAc (2×35 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE中5~50% EtOAc) によって精製して、4-[1-[2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-4-プロモ-フェニル]トリアゾール-4-イル]-2-(4, 4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-5-フルオロチアゾール (E7B.01、0.56 g) を得た。

40

【0284】

50

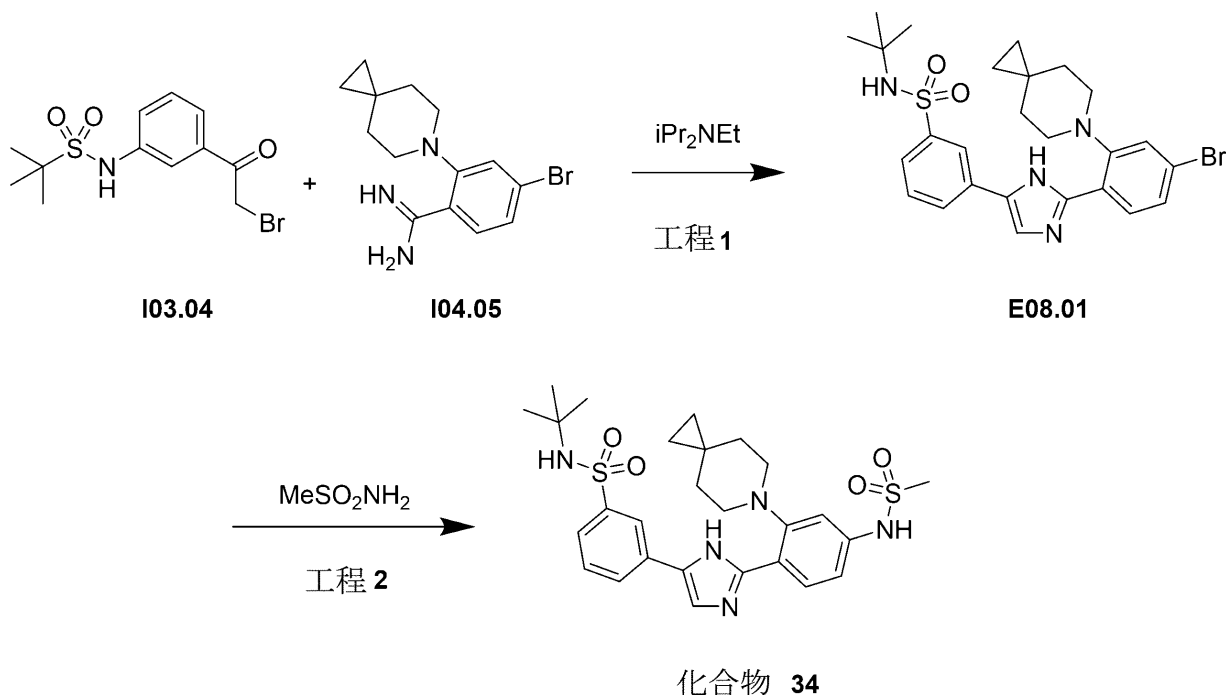
工程 2. E 7 B. 0 1 (0.46 g、0.83 mmol) と 2-ヒドロキシエタンスルホンアミド (0.21 g、2 mmol)、DMF (10 mL)、CuI (0.11 g、0.58 mmol)、N¹, N²-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (83 mg、0.58 mmol)、及び K₃PO₄ (0.53 g、2 mmol) の混合物を 130 °C で 2 時間攪拌し、40 mL の H₂O に注ぎ、EtOAc (2 x 15 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (C18; H₂O 中 45 ~ 65 % MeCN [NH₄HCO₃]) によって精製して、N-(4-(4-(2-(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロチアゾール-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド (化合物 93、0.18 g) を得た。

10

【0285】

実施例 8: N-(tert-ブチル)-3-(2-(4-(メチルスルホンアミド)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (化合物 34) の合成

【化268】



20

30

工程 1. I 0 3. 0 4 (0.20 g、0.60 mmol)、THF (8 mL)、及び iPr₂NEt (0.45 mL、2.6 mmol) の混合物を 80 °C で 15 分間攪拌し、I 0 4. 0 5 (0.19 g、0.60 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 12 時間攪拌した。別の混合物を、19 mg の I 0 3. 0 4 及び 19 mg の I 0 4. 0 5 から調製した。2つの反応混合物を合わせ、EtOAc (20 mL) で希釈し、ブライン (10 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 TLC (PE 中 33 % EtOAc) によって精製して、3-[2-[2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)-4-プロモ-フェニル]-1H-イミダゾール-5-イル]-N-tert-ブチルベンゼンスルホンアミド (E 0 7. 0 1、85 mg、純度 65 %) を得た。

40

【0286】

工程 2. E 0 7. 0 1 (65 mg、0.12 mmol)、メタンスルホンアミド (58 mg、0.61 mmol)、CuI (26 mg、0.14 mmol)、N¹, N²-ジメ

50

チルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (20 mg、0.14 mmol)、 K_3PO_4 (78 mg、0.37 mmol)、及び DMF (2 mL) の混合物を、 N_2 下、120℃で3.5時間攪拌した。別の混合物を、同じ方法で10 mgのE07.01から調製した。両方の混合物を合わせて濾過した。濾液を濃縮し、分取HPLC (C18、 H_2O 中40~70% MeCN [10 mM NH_4HCO_3]) によって精製して、N-(tert-ブチル)-3-(2-(4-(メチルスルホンアミド)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド (化合物34、20 mg) を得た。

【0287】

表6Bの化合物は、化合物34と同じ方法で適切なアミジン、 α -ブロモケトン、及びスルホンアミドから調製した。

10

20

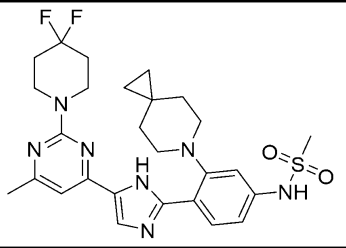
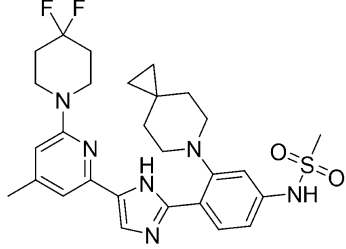
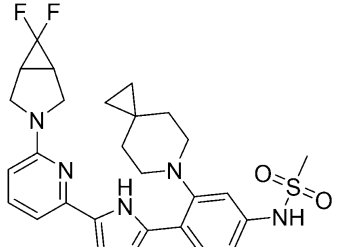
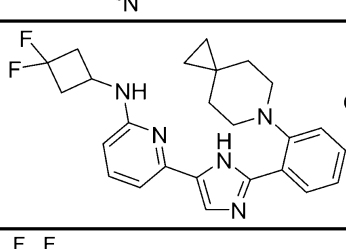
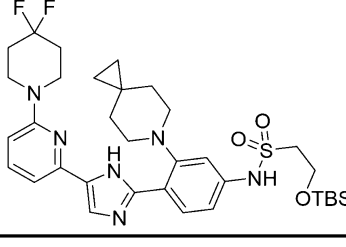
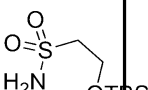
30

40

50

【表 16】

表 6 B

名称	構造	アミジン	α -プロ モークト ン	スルホン アミド
化合物 26		104. 05	103. 16	
化合物 28		104. 05	103. 13	
化合物 30		104. 05	103. 10	
化合物 32		104. 05	103. 09	
E0 8.0 2		104. 05	103. 02	

【0288】

実施例 9. N-(4-(5-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド (化合物 35) の合成

10

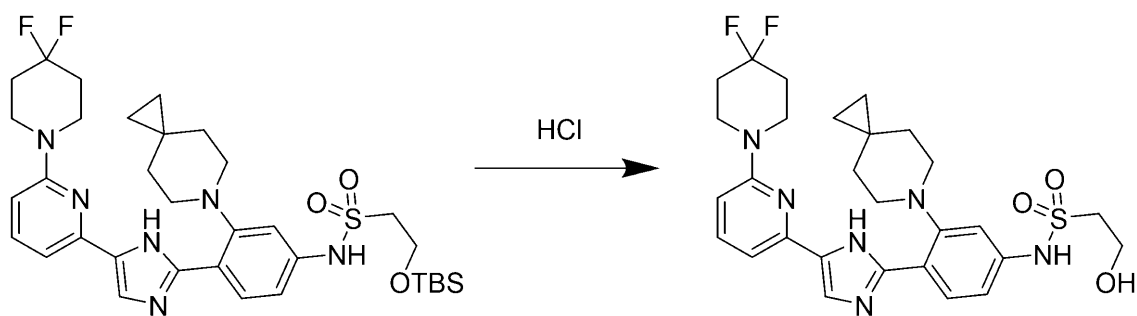
20

30

40

50

【化 2 6 9】



E08.02

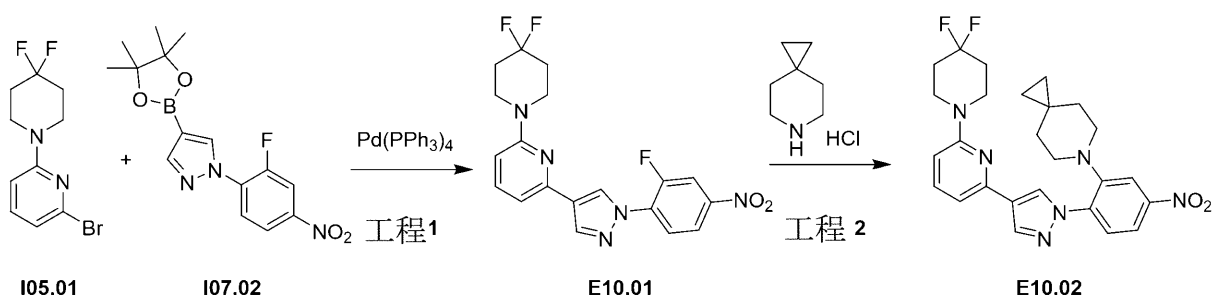
化合物 35

E08.02 (50 mg、73 μ mol)、EtOAc (0.5 mL)、EtOAc 中の 6 M HCl (12 μ L、73 μ mol) の混合物を 25 $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。別の混合物を、同じ方法で 10 mg の E08.02 から調製した。混合物を合わせ、濃縮し、水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2 $\times$ 30 mL) で抽出した。有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、分取 HPLC (C18; H_2O 中 1 ~ 50 % MeCN [0.1 % ギ酸]) によって精製して、N-(4-(5-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド (化合物 35、3.8 mg) を得た。

【0289】

実施例 10. N-(4-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (化合物 17) の合成

【化 2 7 0】

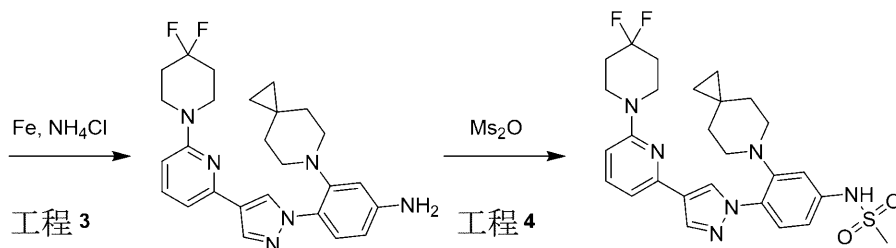


I05.01

I07.02

E10.01

E10.02



E10.03

化合物 17

工程 1. I07.02 (0.55 g、1.7 mmol)、I05.01 (0.55 g、2.0 mmol)、 Na_2CO_3 (0.53 mg、5.0 mmol)、 H_2O (5 mL)

、ジオキサン（15 mL）、及びPd（PPh₃）₄（0.19 g、0.17 mmol）の混合物を、N₂下で、90℃で2時間加熱した。混合物をH₂O（20 mL）に注ぎ、EtOAc（10 mL×3）で抽出し、合わせた抽出物をブライン（20 mL×2）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～40% EtOAc）によって精製して、2-（4，4-ジフルオロ-1-ピペリジル）-6-〔1-（2-フルオロ-4-ニトロフェニル）ピラゾール-4-イル〕ピリジン（E10.01、0.47 g）を得た。

【0290】

工程2. 6-アザスピロ〔2.5〕オクタン塩酸塩（0.59 g、4.0 mmol）とDMF（7 mL）との混合物に、K₂CO₃（0.74 g、5.4 mmol）、E10.01（0.54 g、1.3 mmol）を加えた。混合物を120℃で16時間攪拌し、H₂O（10 mL）及びEtOAc（10 mL）に注いだ。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、6-〔2-〔4-〔6-（4，4-ジフルオロ-1-ピペリジル）-2-ピリジル〕ピラゾール-1-イル〕-5-ニトロフェニル〕-6-アザスピロ〔2.5〕オクタン（E10.02、0.40 g）を得た。

10

【0291】

工程3. E10.02（0.4 g、0.81 mmol）、NH₄Cl（0.22 g、4.0 mmol）、EtOH（15 mL）及びH₂O（7.5 mL）の混合物にFe（0.45 g、8.1 mmol）を加えた。混合物を70℃で1.5時間加熱した。混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮し、EtOAc（10 mL）に溶解し、H₂O（10 mL×2）、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー（PE中0～70% EtOAc）によって精製して、3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）-4-〔4-〔6-（4，4-ジフルオロ-1-ピペリジル）-2-ピリジル〕ピラゾール-1-イル〕アニリン（E10.03、0.36 g）を得た。

20

【0292】

E10.03（0.05 g、0.11 mmol）、Et₃N（45 μg、0.32 mmol）、CH₂Cl₂（1 mL）の混合物に、CH₂Cl₂（1 mL）中のメチルスルホニルメタンスルホネート（23 mg、0.13 mmol）を0℃で滴下した。混合物を20℃で1.5時間攪拌した。追加のメチルスルホニルメタンスルホネート（23 mg、0.13 mmol）及びEt₃N（45 μg、0.32 mmol）を加え、混合物を20℃で4.5時間攪拌し、続いて17時間かけて40℃に加熱した。混合物をH₂O（10 mL）中に注ぎ、EtOAc（10 mL×2）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（10 mL×3）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取HPLC（C18、H₂O中40～70% MeCN〔HCl〕）によって精製して、N-（4-（4-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物17、5.8 mg）を得た。

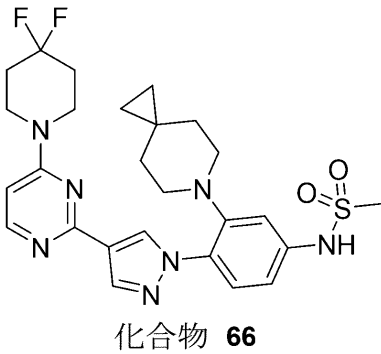
30

【0293】

N-（4-（4-（4-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリミジン-2-イル）-1H-ピラゾール-1-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物66）は、化合物17と同じ方法で、I07.02及び2-クロロ-4-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリミジンから調製した。

40

【化 2 7 1】



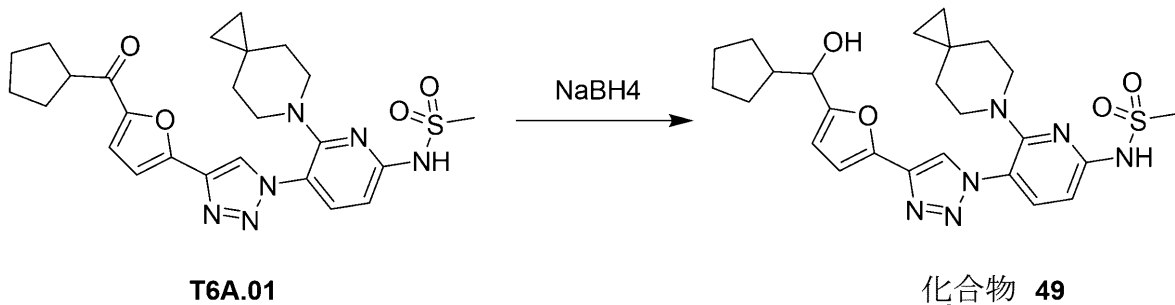
10

【 0 2 9 4】

実施例 11. N-(5-(4-(5-(シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル)フラン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物 49)の合成

【化 2 7 2】

20



30

【 0 2 9 5】

0℃のT6A.01(60mg、0.12mmol)、MeOH(0.5mL)、及びNaBH₄(9mg、0.24mmol)の混合物を、20℃で2時間攪拌した。混合物をH₂O(10mL)に注ぎ、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC(C18、H₂O中40%~70%MeCN[NH₄HCO₃])によって精製して、N-(5-(4-(5-(シクロペンチル(ヒドロキシ)メチル)フラン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-6-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物 49、12mg)を得た。

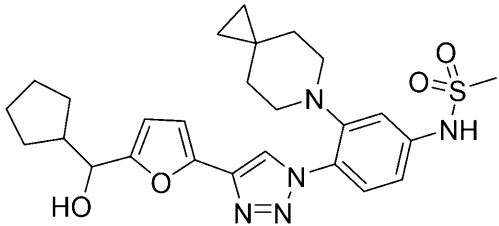
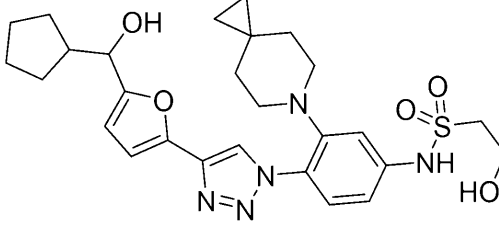
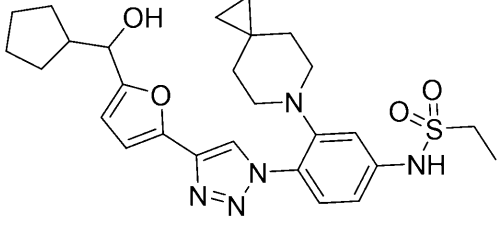
40

表 6 C の化合物は、化合物 49 と同じ方法でケトンから調製した。

50

【表 17】

表 6 C.

名称	構造	ケトン
化合物 2 5		T 6 X. 0 1
化合物 5 1		化合物 9 2
化合物 1 2 3		T 6 A. 0 6

10

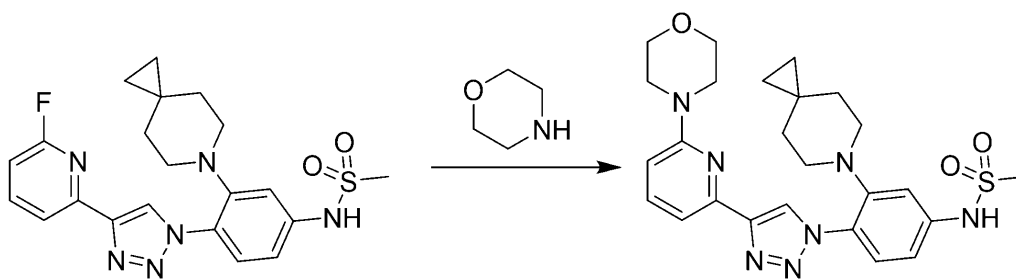
20

【0296】

実施例 12. N- (4- (4- (6-モルホリノピリジン-2-イル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3- (6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 54) の合成

30

【化 273】



40

T6X.02

化合物 54

T 6 X. 0 2 (90 mg、0.20 mmol)、モルホリン (0.14 mL、1.6 mmol)、DMF (5 mL)、及び K_2CO_3 (84 mg、0.61 mmol) の混合物を 120 °C で 12 時間攪拌した。混合物を H_2O (30 mL) 中に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (C18; 水中 45 ~ 60 % MeCN [ギ酸]) によって精製して、N- (4- (4- (6-モルホリノピリジン-2-イル) -1

50

H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(化合物54; 14mg)を得た。

【0297】

表6Dの化合物は、化合物54と同じ方法で、示されたフッ化アリール及び示された求核剤から調製した。

【表18】

表6D

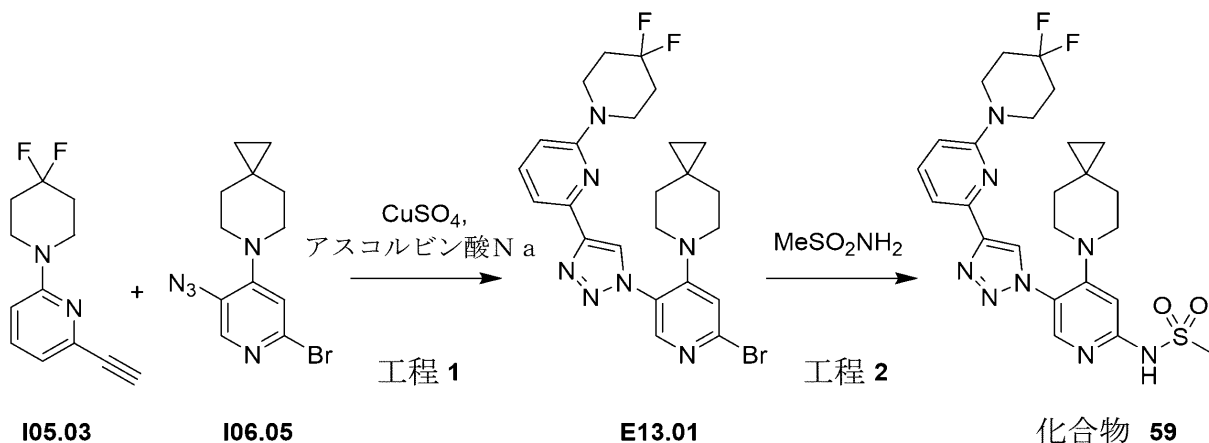
名称	構造	フッ化物	求核剤
化合物55		T6X. 02	
化合物56		T6X. 02	
化合物57		T6X. 02	
化合物58		T6X. 02	
化合物60		T6X. 02	

【0298】

実施例13 N-(5-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド(化合物

59) の合成

【化274】



10

20

30

40

工程1. I05.03 (0.12g、0.54mmol及び0.05g、0.23mmol)、I06.05 (0.20g、0.65mmol及び0.08g、0.27mmol)、CH₂Cl₂ (2mL及び0.85mL)、H₂O (2mL及び0.85mL)、アスコルビン酸ナトリウム (0.11g、0.54mmol及び0.045g、0.23mmol)、及びCuSO₄・5H₂O (14mg、54μmol及び5.8mg、23μmol)の2つの混合物を、20℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を合わせ、H₂O (10mL)に注ぎ、EtOAc (2×10mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE中0～50% EtOAc)によって精製して、6-[2-ブromo-5-[4-[6-(4,4-ジフルオロ-1-ピペリジル)-2-ピリジル]トリアゾール-1-イル]-4-ピリジル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン (E13.01、0.20g)を得た。

【0299】

工程2. メタンスルホンアミド (38mg、0.40mmol及び)、E13.01 (70mg、0.13mmol及び20mg、0.04mmol)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン1,2-ジアミン (11mg、79μmol及び3.1mg、23μmol)、DMF (0.5mL及び0.15mL)、CuI (15mg、79μmol及び4.3mg、23μmol)、及びK₃PO₄ (84mg、0.40mmol及び24mg、0.11mmol)の2つの混合物を140℃で2時間攪拌した。混合物を合わせ、H₂O (30mL)に注ぎ、EtOAc (2×30mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC (C18、H₂O中35～65% MeCN [ギ酸])によって精製して、N-(5-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-4-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド (化合物59、25mg)を得た。

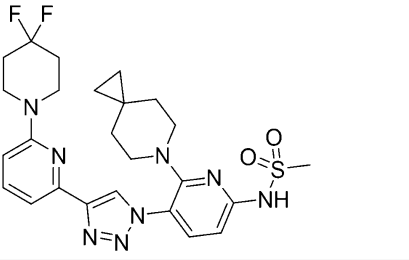
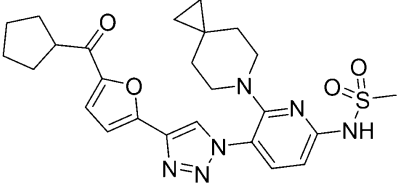
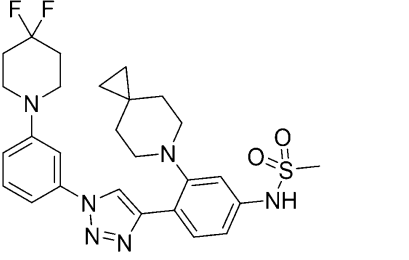
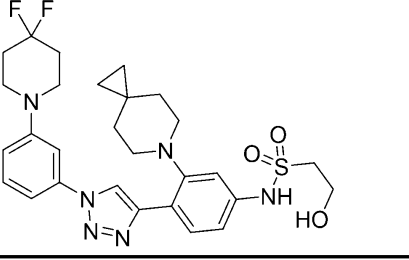
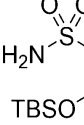
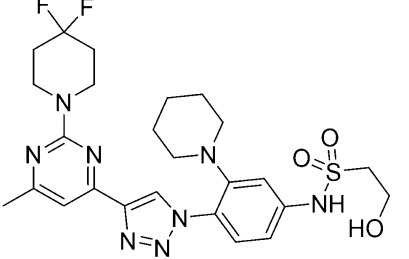
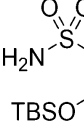
【0300】

表6Eの化合物は、化合物59と同じ方法で、示されたアジド、アルキン、スルホンアミドから調製した。

50

【表 19 - 1】

表 6 E

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 46		I 06. 0 4	I 05. 0 3	
T 6 A. 0 1		I 06. 0 4	I 05. 1 9	
化合物 64		I 09. 0 3	I 05. 2 0	
化合物 65		09. 03	I 05. 2 0	
化合物 67		I 06. 1 1	I 05. 1 1	

10

20

30

40

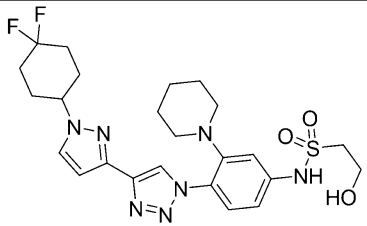
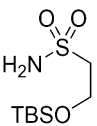
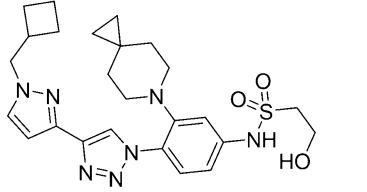
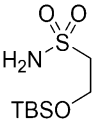
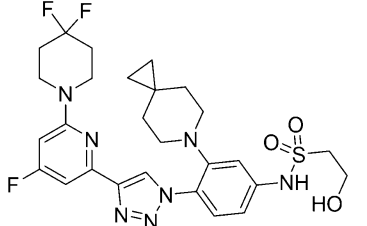
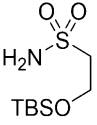
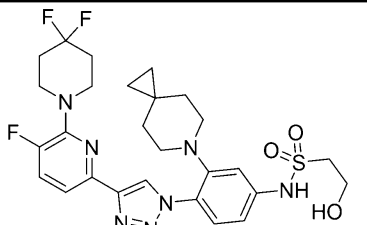
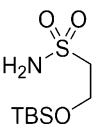
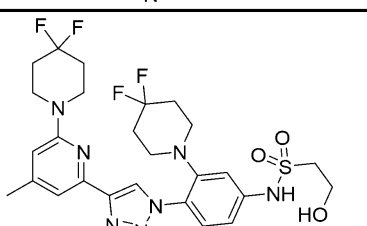
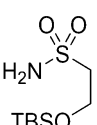
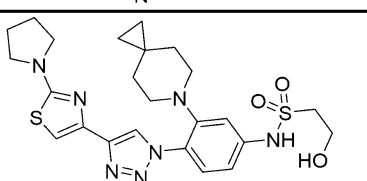
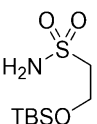
50

10

30

40

【表 19 - 3】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 76		I 0 6 . 1 1	I 0 5 . 2 4	
化合物 77		I 0 6 . 0 6	I 0 5 . 2 5	
化合物 78		I 0 6 . 0 6	I 0 5 . 2 6	
化合物 79		I 0 6 . 0 6	I 0 5 . 2 7	
化合物 80		I 0 6 . 1 3	I 0 5 . 0 8	
化合物 81		I 0 6 . 0 6	I 0 5 . 2 8	

10

20

30

40

50

【表 19 - 4】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 82		I 0 6 . 0 6	I 0 5 . 2 9	
化合物 83		I 0 6 . 0 6	I 0 5 . 3 0	
化合物 84		I 0 6 . 0 6	I 0 5 . 2 4	
化合物 86		I 0 6 . 0 1	R - 0 3 8	
化合物 87		I 0 6 . 1 6	I 0 5 . 2 0	
化合物 88		I 0 6 . 1 8	I 0 5 . 1 1	

10

20

30

40

50

【表 19-5】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 89		I 0 6. 1 7	I 0 5. 1 1	
化合物 90		I 0 6. 0 6	I 0 5. 1 6	
T 6 A. 0 5		I 0 6. 1 1	I 0 5. 1 1	
化合物 94		I 0 6. 0 6	I 0 5. 3 1	
化合物 95		I 0 6. 2 2	I 0 5. 2 0	
化合物 96		I 0 6. 2 4	I 0 5. 2 0	

10

20

30

40

50

【表 19 - 6】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 97		10 6.2 5	105.2 0	
化合物 98		10 6.0 6	105.3 3	
化合物 99		10 6.0 6	105.3 3	
化合物 101		10 6.0 6	105.3 4	
化合物 102		10 6.0 6	105.3 5	
化合物 103		10 6.0 6	105.3 6	

10

20

30

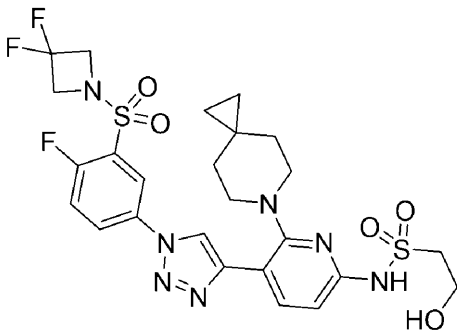
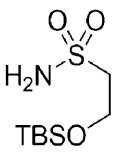
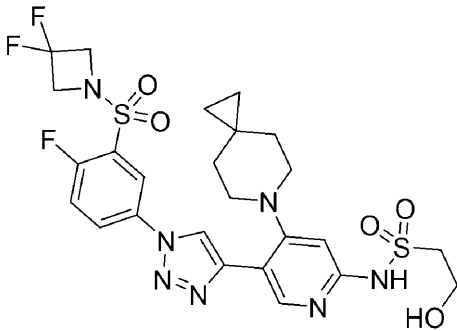
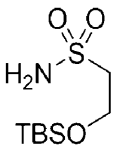
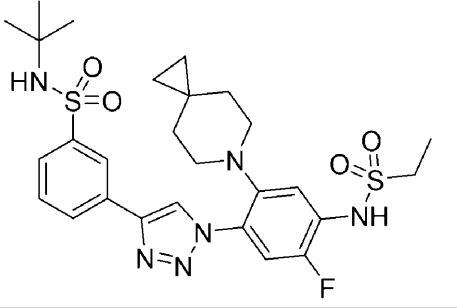
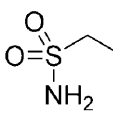
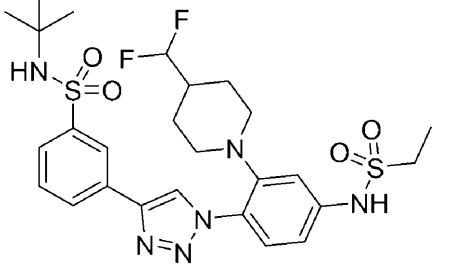
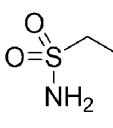
40

50

10

30

【表 19-8】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 111		109. 07	105. 4 2	
化合物 112		109. 07	105. 4 3	
化合物 117		106. 27	105. 1 3	
化合物 118		106. 26	105. 1 3	

10

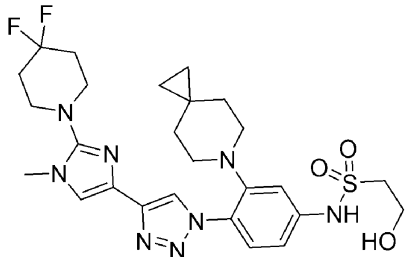
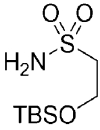
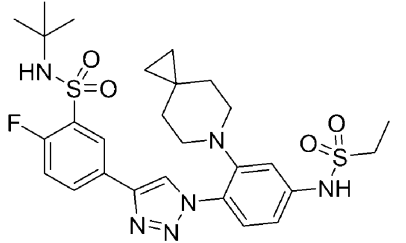
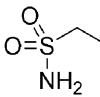
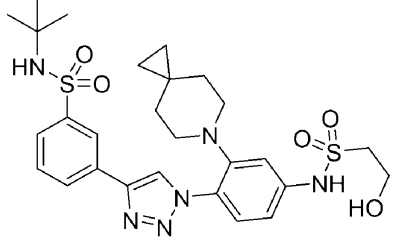
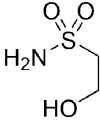
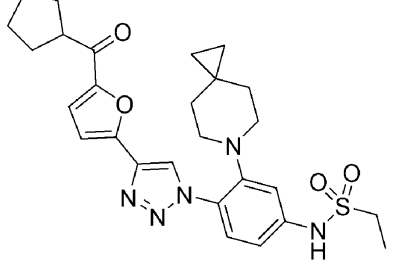
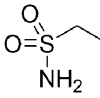
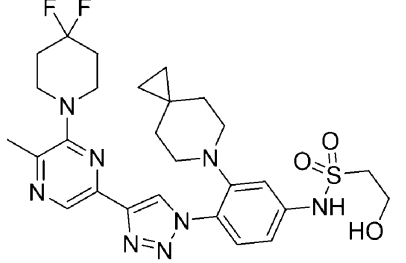
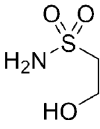
20

30

40

50

【表 19 - 9】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 119		106. 06	105. 4 6	
化合物 120		106. 06	105. 4 7	
化合物 121		106. 06	105. 1 3	
T6 A. 0 6		106. 06	105. 1 9	
化合物 124		106. 06	105. 5 0	

10

20

30

40

50

【表 19 - 10】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 125		106. 06	105. 5 2	
化合物 127 A		106. 28	105. 2 0	
化合物 127 B		106. 29	105. 2 0	
化合物 128		106. 06	105. 5 3	
化合物 129		109. 07	105. 2 0	

10

20

30

40

50

【表 19 - 11】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
T 6 A. 0 7		I 0 6. 0 6	I 0 5. 5 4	
化合物 1 3 2		I 0 6. 0 6	I 0 5. 5 7	
化合物 1 3 3		I 0 6. 0 6	I 0 5. 5 8	
化合物 1 3 4		I 0 6. 0 6	I 0 5. 5 9	
化合物 1 3 5		I 0 6. 0 6	I 0 5. 6 0	

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【表 19 - 13】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 141		I 06. 31	I 05. 6 3	
化合物 142		I 06. 32	I 05. 2 0	
化合物 143		I 06. 17	I 05. 2 1	
化合物 144		I 06. 27	I 05. 2 1	

10

20

30

40

50

【表 19 - 14】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 145		10 6.0 6	105. 50	
化合物 147		10 6.3 2	105. 20	
化合物 148		10 6.0 6	105. 27	
化合物 149		10 6.0 6	105. 27	
化合物 150		10 6.0 6	105. 66	

10

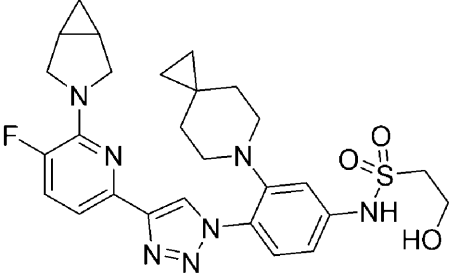
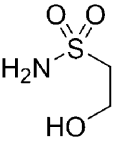
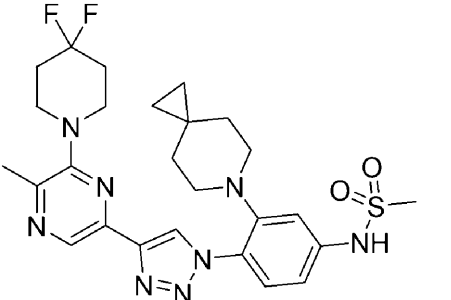
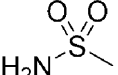
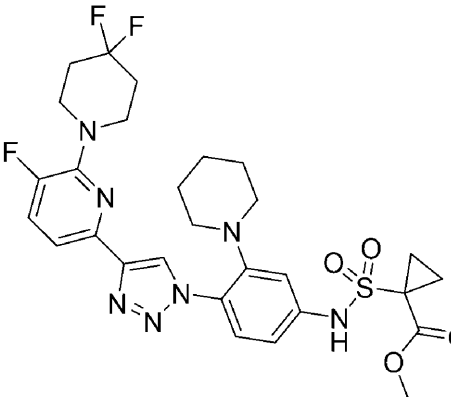
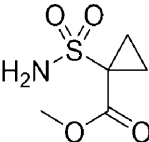
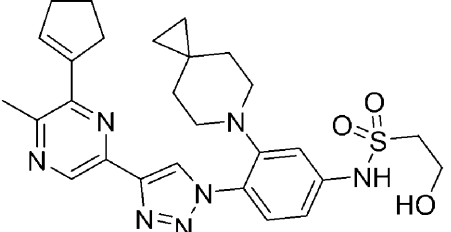
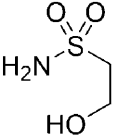
20

30

40

50

【表 19-15】

名称	構造	アジド	アルキン	スルホンアミド
化合物 153		106. 06	105. 7 4	
化合物 156		106. 06	105. 5 0	
T6 A. 0 8		106. 11	105. 2 7	
化合物 161		106. 06	105. 8 3	

【0301】

実施例 14 N-(4-(1-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド(化合物 29)の合成

10

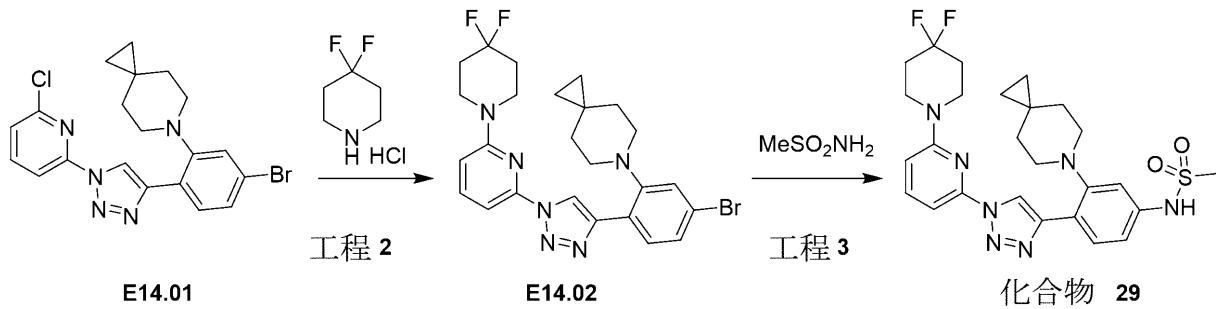
20

30

40

50

【化 2 7 5】



工程 2. E14.01 (0.28 g、0.63 mmol)、4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (0.20 g、1.3 mmol)、DMSO (5 mL)、及び CsF (0.29 mg、1.9 mmol) の混合物を 120 °C で 12 時間攪拌した。混合物を H₂O (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 40 % EtOAc) によって精製して、化合物 6 - (5-プロモ-2 - (1 - (6 - (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル) - 6-アザスピロ [2.5] オクタン (E14.02、0.17 g) を得た。

【0302】

工程 3. N - (4 - (1 - (6 - (4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-2-イル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) - 3 - (6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (化合物 29) は、実施例 13 の工程 2 に記載の方法で、E14.02 及びメタンスルホンアミドから調製した。

【0303】

表 6 F の化合物は、化合物 29 と同じ方法で、示された中間体、アミン、及びスルホンアミドから調製した。

【表 20-1】

表 6 F

名称	構造	中間体	アミン	スルホンアミド
化合物 61		T 6 X. 03		
化合物 70		T 6 X. 04		
化合物 71		E 14. 01		
化合物 107		T 6 X. 07		
化合物 114		T 6 X. 08		

10

20

30

40

50

【表 20-2】

名称	構造	中間体	アミン	スルホンアミド
化合物 115		T 6 X. 07		

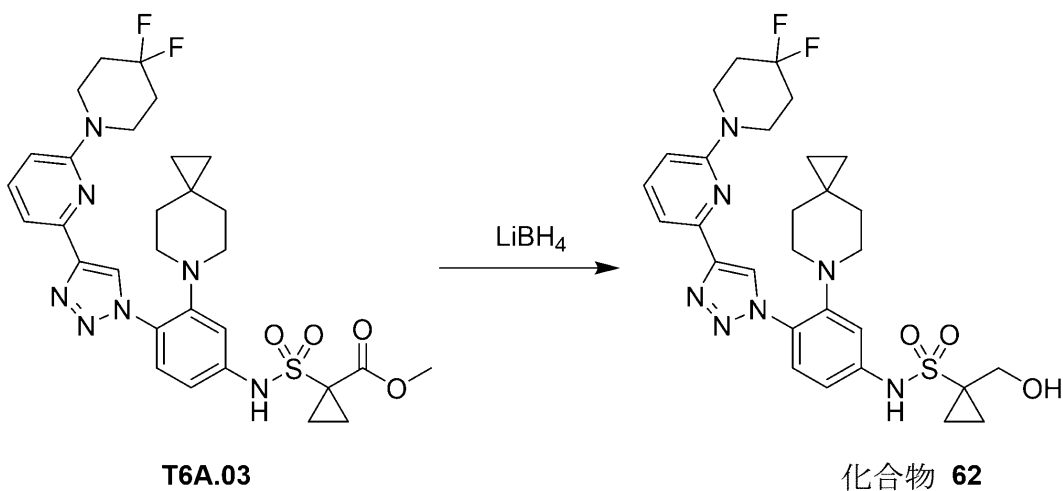
10

【0304】

実施例 15：N-（4-（4-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）-1-（ヒドロキシメチル）シクロプロパン-1-スルホンアミド（化合物 62）の合成

【化 276】

20



30

T 6 A . 03（50mg、80μmol及び20mg、32μmol）とTHF（1mL及び0.4mL）との混合物に、-78℃でLiBH₄（10mg、0.48mmol及び4mg、0.19mmol）を加えた。混合物を2時間かけてゆっくりと25℃まで温めた。混合物を合わせ、飽和NH₄Cl水溶液（20mL）に注ぎ、EtOAc（2×10mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（10mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、分取HPLC（C18、H₂O中45～75%MeCN〔ギ酸〕）によって精製して、N-（4-（4-（6-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）ピリジン-2-イル）-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）-3-（6-アザスピロ〔2.5〕オクタン-6-イル）フェニル）-1-（ヒドロキシメチル）シクロプロパン-1-スルホンアミド（化合物 62、8mg）を得た。

40

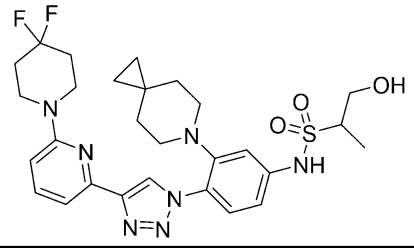
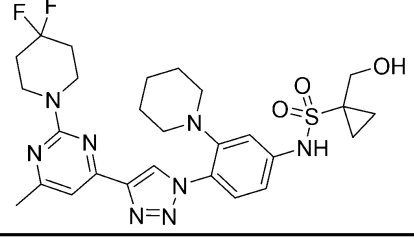
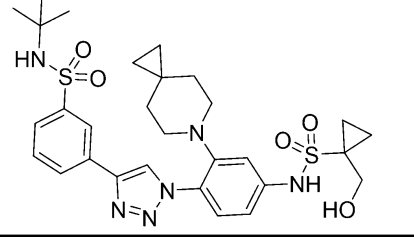
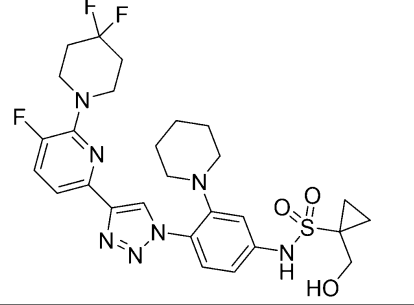
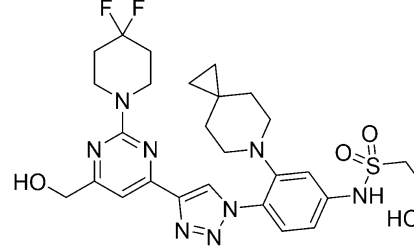
【0305】

表 6 H の化合物は、化合物 62 と同じ方法で、示されたエステルから調製した。

50

【表 2 1】

表 6 H

名称	構造	エステル
化合物 8 0		T 6 A. 0 4
化合物 9 1		T 6 A. 0 5
化合物 1 2 2		E 1 5. 0 1
化合物 1 5 7		T 6 A. 0 8
化合物 1 6 0		E 1 5. 0 2

【0306】

実施例 1 5 A : N - (4 - (4 - (6 - (シクロペンチルオキシ) ピリジン - 2 - イル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシエタン - 1 - スルホンアミド (化合物 1 0 0) の合成

10

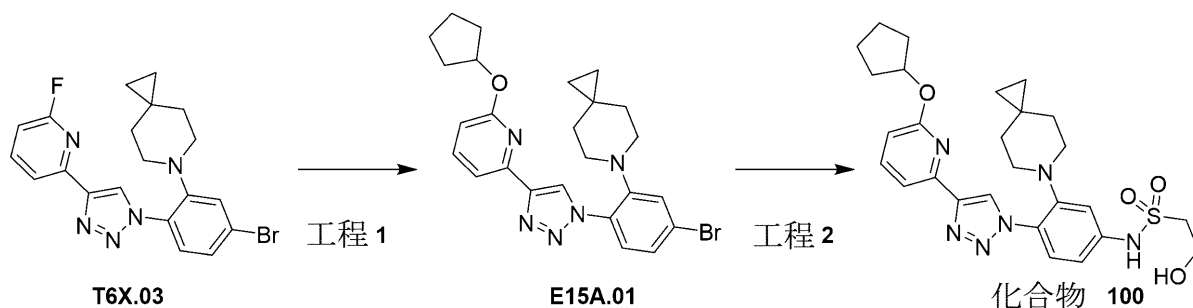
20

30

40

50

【化 2 7 7】



10

工程 1. T6X.03 (0.50 g、1.2 mmol、1.00 eq)、シクロペンタノール (0.15 g、1.8 mmol)、及び THF (10 mL) の混合物に、KOtBu (0.46 g、4.1 mmol) を加えた。混合物を 80℃ で 3 時間攪拌し、H₂O (50 mL) に注ぎ、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、6-[5-ブromo-2-[4-[6-(シクロペンチルオキシ)-2-ピリジン-1-イル]フェニル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン (E15A.01、0.40 g) を得た。

20

【0307】

工程 2. E15A.01 (0.20 g、0.40 mmol)、2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエタンスルホンアミド (0.12 g、0.49 mmol)、Pd(dba)₂ (5 mg、8 μmol)、t-Bu Xphos (7 mg、16 μmol)、K₂CO₃ (0.11 g、0.81 mmol)、及び 2-MeTHF (5 mL) の脱気混合物を、N₂ 雰囲気下で、100℃ で 12 時間攪拌した。反応物を H₂O (30 mL) に注ぎ、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、5 mL の EtOAc 及び 5 mL の 2 M HCl の中で 2 時間攪拌した。H₂O (30 mL) を加え、混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (C18; H₂O 中 50~85% MeCN [0.1% ギ酸]) によって精製して、N-(4-(4-(6-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド (化合物 100、36 mg) を得た。

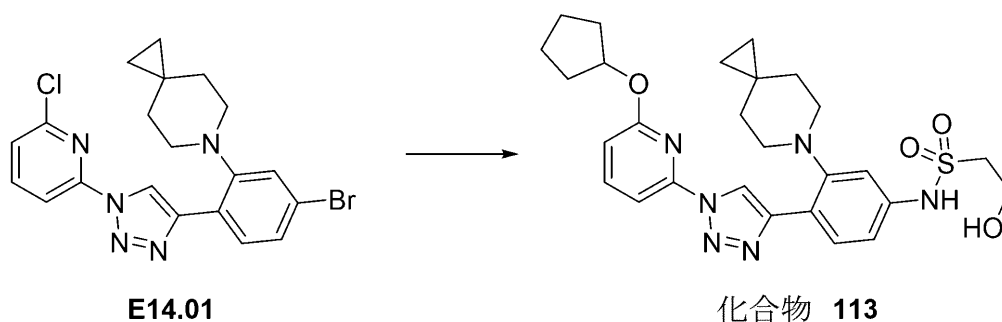
30

【0308】

N-(4-(1-(6-(シクロペンチルオキシ)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエタン-1-スルホンアミド (化合物 113) の合成

40

【化 2 7 8】



10

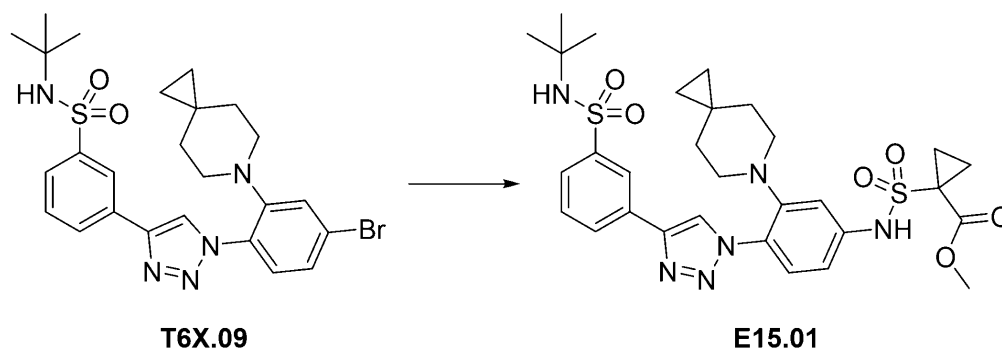
化合物 113 は、化合物 100 に関して説明した方法で、E14.01 から 2 工程で調製した。

【0309】

メチル 1 - (N - (4 - (4 - (3 - (N - (t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) スルファモイル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (E 1 5 . 0 1) の合成

20

【化 2 7 9】



30

T6X.09 (0.20 g、0.37 mmol)、メチル 1 - スルファモイルシクロプロパン - 1 - カルボキシレート (80 mg、0.45 mmol)、Pd₂(dba)₃ (17 mg、19 μmol)、t-Bu Xphos (13 mg、30 μmol)、K₂CO₃ (0.10 g、0.74 mmol)、及び 2-MeTHF (4 mL) の脱気混合物を、N₂ 雰囲気下で、100℃で 3 時間攪拌した。混合物を H₂O (30 mL) と合わせ、EtOAc (2 × 30 mL) で抽出し、合わせた抽出物をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 45 % EtOAc) によって精製して、メチル 1 - (N - (4 - (4 - (3 - (N - (t e r t - ブチル) スルファモイル) フェニル) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - (6 - アザスピロ [2 . 5] オクタン - 6 - イル) フェニル) スルファモイル) シクロプロパン - 1 - カルボキシレート (E 1 5 . 0 1 、 0 . 2 5 g) を得た。

40

【0310】

以下の表の化合物は、E15.01 の合成に関して説明した手順を介して、示されたハロゲン化アリールから調製した。

50

【表 2 2 - 1】

化合物	構造	ハロゲン化物	スルホンアミド
化合物 1 3 0		T 6 X. 1 0	
化合物 1 5 4		T 6 X. 1 2	
化合物 1 5 5		T 6 X. 1 3	
E 1 5. 0 2		T 6 X. 1 6	
化合物 1 5 9		T 6 X. 1 5	

10

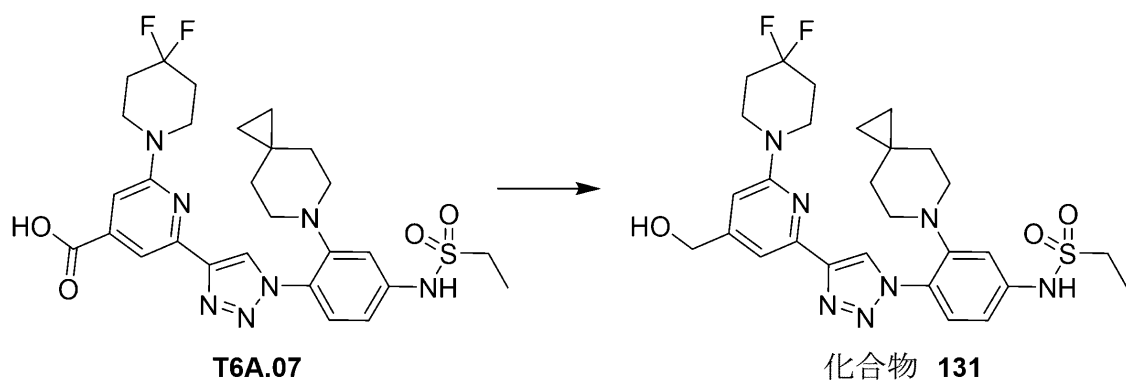
20

30

40

50

【化 2 8 1】



10

T6A.07 (34 mg、57 μmol) と THF (2 mL) との混合物に、0℃で $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M、0.28 mL、35 mmol) を加えた。混合物を 80℃で 2 時間攪拌し、5～10℃で 2 N HCl (1 mL) をゆっくりと加えた。次に、 H_2O (10 mL) を加え、混合物を EtOAc (20 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (H_2O 中 40～70% MeCN [HCl 改質剤]) によって精製して、N-(4-(4-(6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)エタンスルホンアミド (化合物 131、6 mg) を得た。

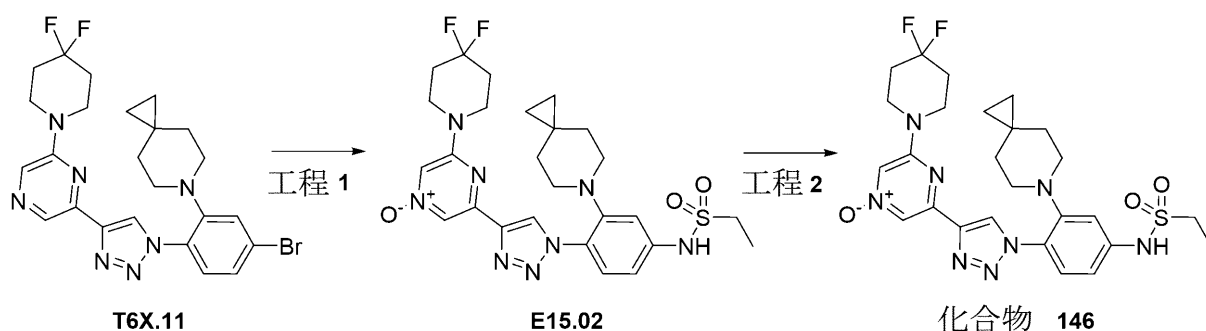
20

【0313】

実施例 15D. 3-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-(1-(4-(エチルスルホンアミド)-2-(6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ピラジン-1-オキシド (化合物 146 の合成

【化 2 8 2】

30



40

工程 1. T6X.11 (0.20 g、0.38 mmol) と CHCl_3 (30 mL) との 0℃混合物に、m-CPBA (0.11 g、0.57 mmol、純度 85%) を加えた。混合物を 20℃で 3 時間攪拌し、1 M Na_2SO_3 (10 mL) に注ぎ、得られた混合物を CH_2Cl_2 (2 $\times$ 10 mL) で抽出した。抽出物を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0～50% EtOAc) によって精製して、6-[5-ブromo-2-[4-[6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-4-オキシド-ピラジン-4-イル]トリアゾール-1-イル]フェニル]-6-アザスピロ[2.5]オクタン (E15

50

． 0 2、 0． 1 7 g）を得た。

【 0 3 1 4】

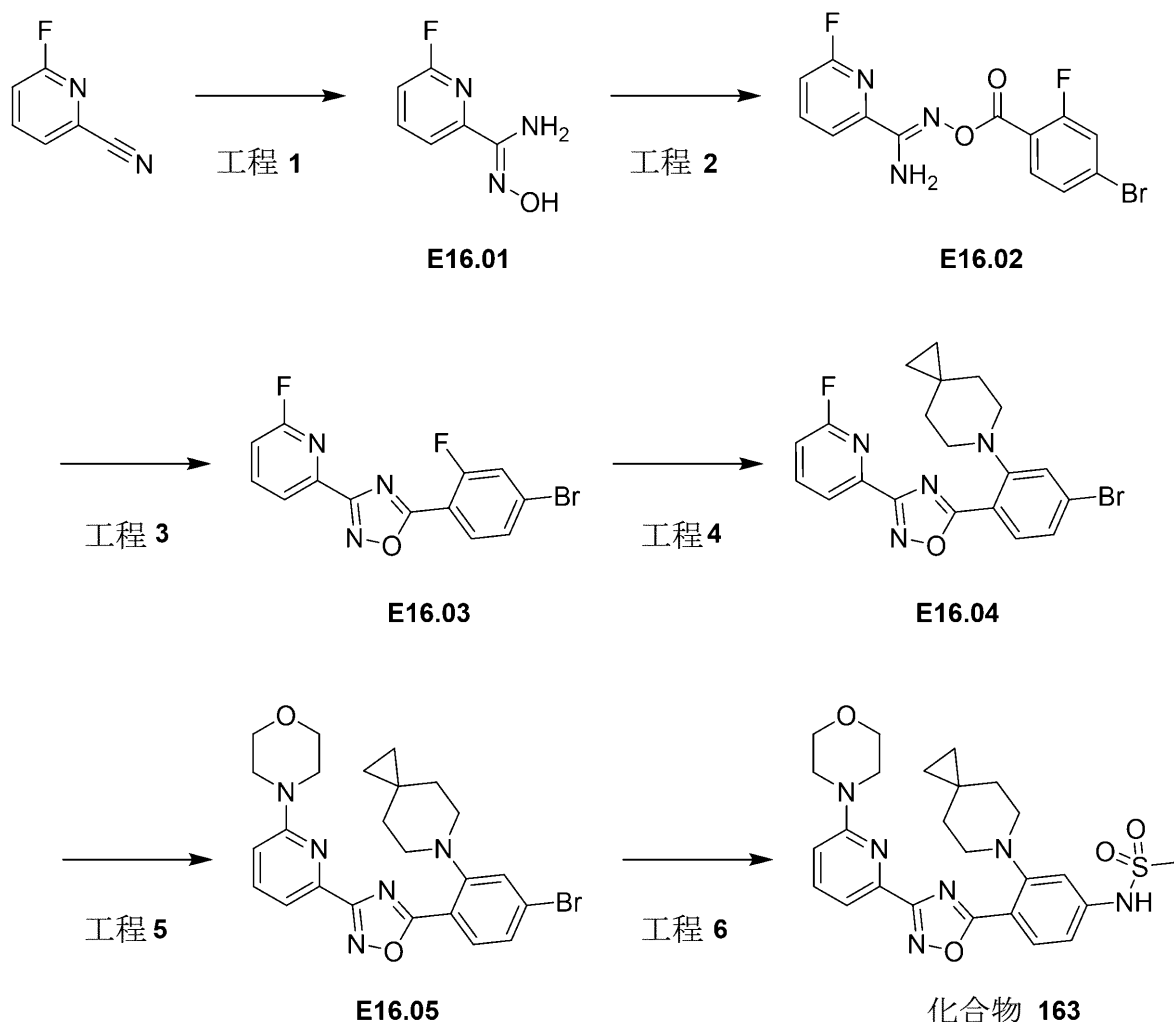
工程 2． 3－（ 4， 4－ジフルオロピペリジン－ 1－イル）－ 5－（ 1－（ 4－（エチルスルホンアミド）－ 2－（ 6－アザスピロ〔 2． 5〕オクタン－ 6－イル）フェニル）－ 1 H－ 1， 2， 3－トリアゾール－ 4－イル）ピラジン 1－オキシド（化合物 1 4 6）を、実施例 1 3 の工程 2 に記載の方法で E 1 5． 0 2 及びエタンスルホンアミドから調製した。

【 0 3 1 5】

実施例 1 6： N－（ 4－（ 3－（ 6－モルホリノピリジン－ 2－イル）－ 1， 2， 4－オキサジアゾール－ 5－イル）－ 3－（ 6－アザスピロ〔 2． 5〕オクタン－ 6－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物 1 6 3）の合成

10

【化 2 8 3】



20

30

40

工程 1． 6－フルオロピリジン－ 2－カルボニトリル（ 5． 0 g、 4 1 m m o l）と E t O H（ 4 m L）との混合物に、 i P r₂ N E t（ 2 1 m L、 1 2 3 m m o l）及び N H₂ O H 塩酸塩（ 5． 7 g、 8 2 m m o l）を加えた。混合物を 2 5℃で 1 2 時間攪拌し、続いて H₂ O（ 0． 5 L）と合わせた。混合物を E t O A c（ 0． 4 L× 3）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（ 0． 4 L）で洗浄し、 N a₂ S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、 6－フルオロ－ N’－ヒドロキシーピリジン－ 2－カルボキサミジン（ E 1 6． 0 1、 9． 8 g）を得た。

【 0 3 1 6】

50

工程 2. 0℃の E16.01 (1.0 g、6.5 mmol)、CH₂Cl₂ (30 mL)、iPr₂NEt (2.3 mL、13 mmol) の混合物に、4-ブロモ-2-フルオロベンゾイルクロリド (1.8 g、7.7 mmol) を滴下した。得られた混合物を 0℃で 12 時間攪拌し、続いて濃縮して、[(E)-[アミノ-(6-フルオロ-2-ピリジル)メチレン]アミノ] 4-ブロモ-2-フルオロベンゾエート (E16.02、5.8 g、粗製) を得た。

【0317】

工程 3. E16.02 (5.80 g、16 mmol)、トルエン (50 mL)、及び K₂CO₃ (6.8 g、49 mmol) の混合物を 110℃で 12 時間攪拌した。混合物を冷却し、CH₂Cl₂ (100 mL×2) と合わせた。合わせた抽出物を飽和 NaHCO₃ (200 mL) で洗浄し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、5-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3-(6-フルオロ-2-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール (E16.03、1.4 g) を得た。

10

【0318】

工程 4. E16.03 (1.1 g、3.3 mmol)、DMF (25 mL)、K₂CO₃ (1.4 g、9.8 mmol)、及び 6-アザスピロ [2.5] オクタン (0.54 g、4.9 mmol) の混合物を 60℃で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、5-[2-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル)-4-ブロモフェニル]-3-(6-フルオロ-2-ピリジル)-1,2,4-オキサジアゾール (E16.04、0.35 mg) を得た。

20

【0319】

工程 5. E16.04 (0.27 g、0.63 mmol)、DMF (13 mL)、K₂CO₃ (0.26 g、1.9 mmol)、モルホリン (82 mg、0.94 mmol) の混合物。混合物を 110℃で 24 時間攪拌し、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0~100% EtOAc) によって精製して、4-[6-[5-[2-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル)-4-ブロモフェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-2-ピリジル] モルホリン (E16.05、0.24 g) を得た。

【0320】

30

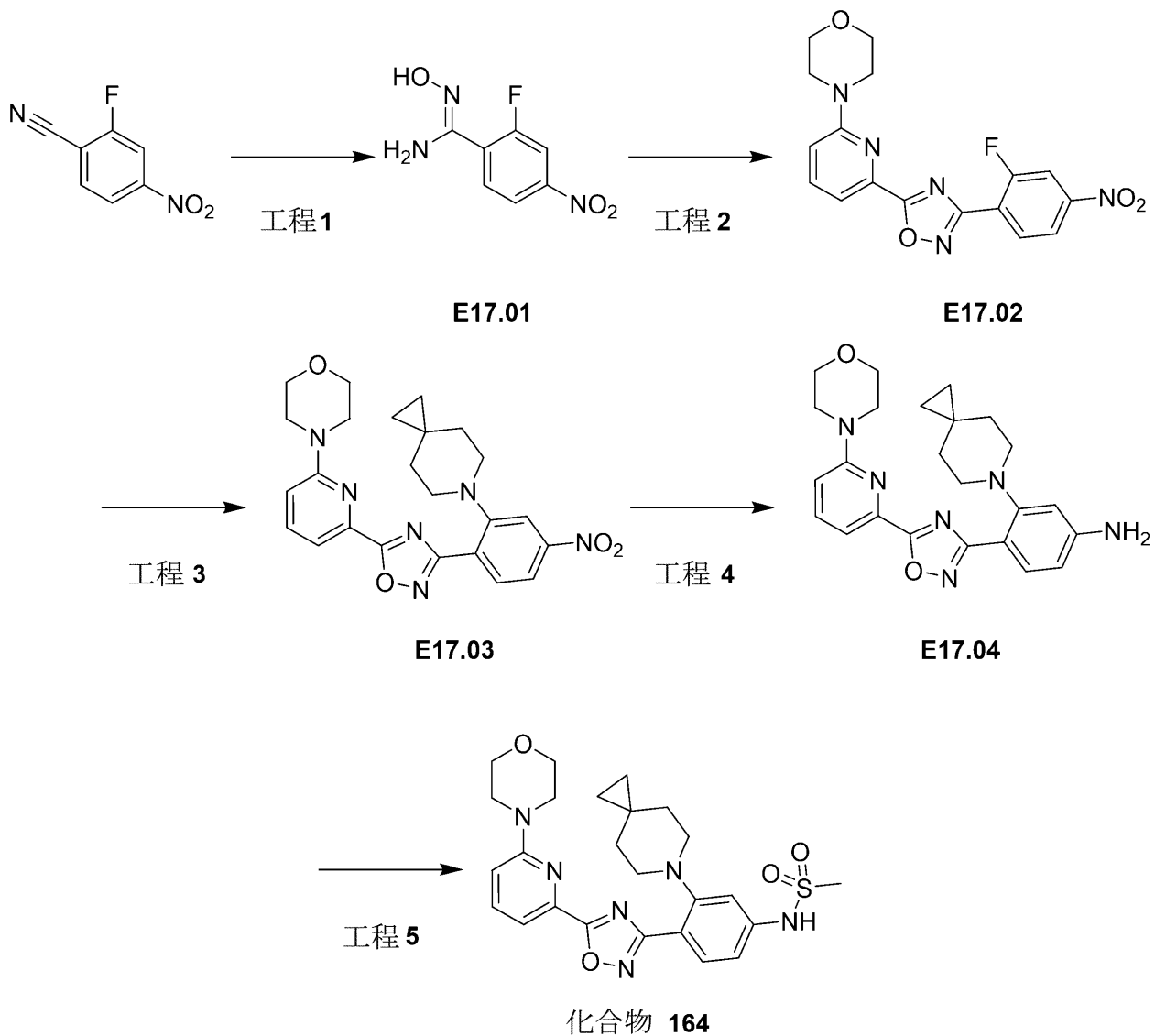
工程 6. E16.04 (0.24 g、0.49 mmol)、メタンスルホンアミド (0.14 g、1.5 mmol)、N¹, N²-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (70 mg、0.49 mmol)、DMA (20 mL)、ビス [(テトラブチルアンモニウムヨージド) 銅 (I) ヨージド] (0.55 g、0.49 mmol)、及び Cs₂CO₃ (0.40 g、1.2 mmol) の脱気混合物を、N₂ 雰囲気下で、100℃で 2 時間攪拌した。混合物を 10 mL の H₂O で希釈し、EtOAc (10 mL×3) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、分取 HPLC (C18、H₂O 中 40~70% MeCN [0.1% ギ酸]) によって精製して、N-(4-(3-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 163、46 mg) を得た。

40

【0321】

実施例 17. N-(4-(5-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物 164) の合成

【化 2 8 4】



10

20

30

40

50

工程 1. 1. 5 mL の H_2O 中の、2-フルオロ-4-ニトロベンゾニトリル (2.0 g、12 mmol) 及び NH_2OH 塩酸塩 (2.6 g、37 mmol)、EtOH (18 mL)、ならびに $NaHCO_3$ (3.2 g、38 mmol) の混合物。混合物を $85^\circ C$ で 6 時間攪拌し、濃縮して EtOH を除去した。残渣を EtOAc (30 mL) に溶解し、溶液を水 (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、 $0^\circ C$ の iPrOH (10 mL) で 20 分間粉碎した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを冷却した iPrOH (1 mL $\times$ 3) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、2-フルオロ-N'-ヒドロキシ-4-ニトロベンズイミダミド (E17.01、1.9 g) を得た。

【0322】

工程 2. E17.01 (1.3 g、6.5 mmol)、THF (60 mL)、及び NaOEt (2.0 g、29 mmol) の混合物を $20^\circ C$ で 15 分間攪拌した。6-モルホリノピコリノイルクロリド塩酸塩 (2.0 g、7.6 mmol) を少しずつ加えた。混合物を $80^\circ C$ で 12 時間攪拌し、THF (80 mL) 及び EtOAc (50 mL) で希釈し、pH が中性になるまで 2M HCl を加えた。有機相をブライン (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過、濃縮し、シリカクロマトグラフィー (PE 中 0 ~ 80% [1 : 1 EtOAc / THF]) によって精製して、4-[6-[3-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-ピリ

ジル] モルホリン (E 17. 02、1 g) を得た。

【0323】

工程3. E 17. 02 (0. 60 g、1. 6 mmol) 及び6-アザスピロ [2. 5] オクタン塩酸塩 (0. 60 g、4. 1 mmol)、ならびにNMP (12 mL)、ならびに K_2CO_3 (1. 1 g、8. 1 mmol) の混合物を120℃で12時間攪拌した。 H_2O (36 mL) を滴下し、得られた混合物を濾過し、水 (5 mL×3) で洗浄した。濾過ケーキをEtOAc (40 mL) に溶解し、ブライン (10 mL) で洗浄し、濃縮し、MTBE (5 mL) を用いて20℃で15分間粉碎した。懸濁液を濾過し、濾過ケーキをMTBE (3 mL×2) で洗浄し、乾燥させて、4-(6-(3-(4-ニトロ-2-(6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) モルホリン (E 17. 03、0. 31 g) を得た。

10

【0324】

工程4. E 17. 03 (0. 30 g、0. 65 mmol)、 $SnCl_2$ 二水和物 (1. 7 g、7. 5 mmol)、THF (7 mL)、及びEtOH (20 mL) の混合物を100℃で12時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ (60 mL) を加え、得られた懸濁液をセライトで濾過した。濾液を50 mLのEtOAc (50 mL) で抽出し、抽出物を濃縮し、シリカクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中0~40% MeOH) によって精製して、4-(5-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) アニリン (E 17. 04、80 mg) を得た。

20

【0325】

工程5. E 17. 04 (60 mg、0. 14 mmol)、 CH_2Cl_2 (3 mL)、及び Et_3N (42 mg、0. 42 mmol) の混合物に、MsCl (50 mg、0. 44 mmol) を加え、混合物を20℃で1時間攪拌した。 H_2O (5 mL) を加え、混合物を CH_2Cl_2 (10 mL) で抽出した。抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、濾過し、濃縮し、分取TLC (SiO_2 、8:1 CH_2Cl_2 /MeOH) によって精製して、N-(4-(5-(6-モルホリノピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(6-アザスピロ [2. 5] オクタン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド (化合物164、2. 1 mg) を得た。

30

【0326】

表6Gは、特定の実施例での異性体のクロマトグラフィー分離を説明している。

40

50

【表 2 3】

表 6 G

化合物	条件	第 1	純度%	第 2	純度%
5 1	Chiralcel OX-H (250mm x 30mm, 10 μ m) 超臨界CO ₂ 中で50% [iPrOH]	5 1 a	100% (e r)	5 1 b	100% (e r)
9 0	Chiralpak IG (250mm x 30mm, 10 μ m) 超臨界CO ₂ 中で20~45% [EtOH (0.1% NH ₃)]	9 0 a	100% (e r)	9 0 b	99.1% (e r)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1】

表 7. 分光分析データ

化合物	ESIMS (m/z)	NMR 要約 (400MHz) ppm
化合物 1	497. 0, 49 5.1 (M+H)	(DMSO-d ⁶) δ 7.77-7.64 (m, 2H), 7.42 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 6.92 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.61 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.28 (s, 4H)
化合物 2	510.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.89 (br s, 1H), 7.79-7.61 (br s, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.07-6.83 (m, 3H), 3.73 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.04 (br s, 3H), 2.87 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.36-0.23 (m, 4H)
化合物 3	480.3 (M+H) +	(80 °C, DMSO-d ⁶) δ 13.4 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 8.10-7.79 (m, 1H), 7.68 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24-6.89 (m, 4H), 4.49-4.29 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 5H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.32-1.24 (m, 1H), 0.40-0.23 (m, 4H)
化合物 4	418.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.25 (br d, J = 3.2 Hz, 1H) 7.94 (br d, J = 6.0 Hz, 1H) 7.77-7.66 (m, 1H) 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 6.99-6.87 (m, 2H) 3.82-3.68 (m, 4H) 3.64-3.54 (m, 4H) 3.16 (m, 4H) 1.37 (m, 4H) 0.27 (br s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 5	542.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 14.10 (b r s, 1 H) 9.64 (b r s, 1 H) 7.61 - 7.92 (m, 2 H) 7.34 - 7.59 (m, 1 H) 6.84 - 7.29 (m, 3 H) 3.67 - 4.00 (m, 2 H) 3.01 (b r s, 3 H) 2.82 - 2.99 (m, 4 H) 1.89 - 2.25 (m, 4 H) 1.29 - 1.69 (m, 4 H) 0.31 (b r s, 4 H)
化合物 6	525.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 7.75-7.62 (m, 1 H), 7.32-7.16 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 1H), 7.00-6.87 (m, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.69 (b r d, J = 3.9 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.58-1.37 (m, 4H), 0.29 (s, 4H)
化合物 7	616.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 7.63 - 7.78 (m, 2 H) 7.38 - 7.57 (m, 1 H) 6.91 - 7.24 (m, 3 H) 4.07 - 4.26 (m, 4 H) 3.85 (b r s, 4 H) 2.91 (b r s, 4 H) 1.95 - 2.16 (m, 4 H) 1.39 - 1.62 (m, 4 H) 1.15 - 1.29 (m, 3 H) 0.23 - 0.43 (m, 4 H)
化合物 8	574.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.82 (b r s, 1 H) 7.71 - 7.67 (m, 2 H) 7.41 (s, 1 H) 7.05 - 6.91 (m, 3 H) 4.90 (b r s, 1 H) 3.85 - 3.74 (m, 6 H) 3.29 - 3.28 (m, 2 H) 2.89 - 2.83 (m, 4 H) 2.03 - 2.01 (m, 4 H) 1.44 - 1.23 (m, 4 H) 0.31 - 0.24 (m, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 9	543.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 12.22 - 11.86 (m, 1 H), 8.13 - 7.83 (m, 1 H), 7.74 - 7.53 (m, 2 H), 7. 37 - 7.10 (m, 2 H), 7.09 - 7.00 (m, 1 H), 6.85 - 6.67 (m, 1 H), 3.86 - 3.73 (m, 4 H), 3.03 (s, 3 H), 2.93 (b r s 4 H), 2.08 (s, 4 H), 1.59 (s, 4 H), 0.38 (s, 4 H)
化合物 10	509.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 12.15 - 11.97 (m, 1 H) 9.866 (s, 1 H) 8.08 - 7.81 (m, 1 H) 7.70 - 7.65 (m, 1 H) 7.62 - 7.54 (m, 1 H) 7.31 - 7.07 (m, 2 H) 7.06 - 6.96 (m, 1 H) 6.72 - 6.63 (m, 1 H) 3.80 - 3.70 (m, 4 H) 3.62 - 3.46 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.93 - 2.79 (m, 4 H) 1.72 - 1.45 (m, 4 H) 0.39 - 0.31 (m, 4 H)
化合物 11	544.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.08 (s, 1 H) 9.07 (s, 1 H) 7.71 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1 H) 7.58-7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1 H) 7.36-7. 38 (d, J = 7.2 Hz, 1 H) 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1 H) 7.05 (d d, J = 8.8, 2.20 Hz, 1 H) 6. 96-6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1 H) 3.78 - 3.81 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 2.67 - 2.69 (m, 4 H) 1.93 - 2.09 (m, 4 H) 1.32 (m, 4 H) 0.25 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 13	579.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.23 - 9.95 (m, 1H), 9.36 - 9.24 (m, 1H), 8.44 - 8.42 (m, 1H), 8.40 - 8.37 (m, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.16 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 4H), 3.13 - 3.06 (m, 3H), 2.76 - 2.61 (m, 4H), 1.26 (br d, J = 3.9 Hz, 4H), 0.18 (br s, 4H)
化合物 14	558.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.05 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 7.59 (d, J=8.53 Hz, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.11 (d, J=2.26 Hz, 1H) 7.03 (dd, J=8.60, 2.20 Hz, 1H) 6.81 (s, 1H) 3.79 (br t, J=5.33 Hz, 4H) 3.09 (s, 3H) 2.68 (br t, J=4.96 Hz, 4H) 2.33 (s, 3H) 2.09 - 1.89 (m, 4H) 1.31 (br s, 4H) 0.24 (s, 4H)
化合物 15	518.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.69 (t, J=8.22 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.45 Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.97 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.66, 1.86 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.55 Hz, 1H), 3.79 (br d, J=5.92 Hz, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.46 (br s, 6H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 17	543.1 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.91 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.72 (br s, 4H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.38 (br s, 4H), 0.26 (s, 4H)
化合物 18	532.1 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.74 (m, J = 2.0 Hz, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 1H), 1.09 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H)
化合物 19	568.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.09 (m, 1H) 8.89 (s, 1H) 7.69 (m, 1H) 7.55 (d, J=8.50 Hz, 1H) 7.38 (d, J=7.20 Hz, 1H) 7.10 (d, J=2.20 Hz, 1H) 7.04 (m, 1H) 6.94 (d, J=8.60 Hz, 1H) 6.06 - 5.68 (m, H) 3.76 (br t, J=5.50 Hz, 4H) 3.09 (s, 3H) 2.86 (br d, J=11.51 Hz, 2H) 2.58 (br t, J=11.10 Hz, 2H) 1.79 - 2.07 (m, 5H) 1.64 (br d, J=11.38 Hz, 2H) 1.29 (m, 2H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 6】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 20	586.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.93 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 8.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.10 - 7.07 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.75 (br t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.05 1.90 (m, 4H), 1.76 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 2H)
化合物 21	559.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.06 (br d, J = 6.25 Hz, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.63 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 3.98 (br t, J = 5.50 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.68 (br t, J = 4.88 Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.08-1.93 (m, 4H), 1.28 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 22	523.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.06 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 5.26 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 - 2.59 (m, 4H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.66-1.38 (m, 8H), 1.35-1.20 (m, 4H), 0.22 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 7】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 23	558.1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.10 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (br d, J = 5.5 Hz, 4H), 2.57 - 2.62 (m, 4H), 1.93 - 2.02 (m, 4H), 1.25 (br s, 4H), 0.22 (s, 4H)
化合物 25	512.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.16-9.88 (m, 1H), 8.80-8.57 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 1H), 7.18-6.59 (m, 2H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44-4.25 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.67 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.40-2.21 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 1H), 1.62-1.14 (m, 10H), 0.24 (s, 4H)
化合物 26	558.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 12.12 - 12.50 (m, 1H), 9.69 - 10.14 (m, 1H), 8.03 - 8.11 (m, 1H), 7.76 - 7.92 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.92 - 7.12 (m, 2H), 3.90 - 4.07 (m, 4H), 3.01 - 3.10 (m, 3H), 2.77 - 2.92 (m, 4H), 2.27 - 2.33 (m, 3H), 1.92 - 2.12 (m, 4H), 1.08 - 1.71 (m, 4H), 0.27 - 0.42 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 8】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 28	557.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ ppm 11.96 - 12.19 (m, 1 H) 9.83 - 9.96 (m, 1 H) 7.79 - 8.08 (m, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 6.95 - 7.23 (m, 3 H) 6.60 - 6.70 (m, 1 H) 3.68 - 3.87 (m, 4 H) 3.01 - 3.10 (m, 3 H) 2.78 - 2.96 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 1.92 - 2.13 (m, 4 H) 1.43 - 1.73 (m, 4 H) 0.26 - 0.43 (m, 4 H)
化合物 29	554.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.88 (br s, 1 H) 9.35 - 9.43 (m, 1 H) 8.02 - 8.17 (m, 1 H) 7.79 - 7.90 (m, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 3.79 - 3.88 (m, 4 H) 3.04 (s, 3 H) 2.78 - 2.91 (m, 4 H) 1.98 - 2.15 (m, 4 H) 1.54 (br s, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
化合物 30	541.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 12.22 (s, 1 H) 9.94 (br d, J=5.75 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.50 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.58 - 7.48 (m, 1 H) 7.28 - 7.17 (m, 1 H) 7.14 - 7.00 (m, 2 H) 6.37 - 6.27 (m, 1 H) 3.95 (br d, J=10.88 Hz, 2 H) 3.87 - 3.67 (m, 2 H) 3.11 - 3.00 (m, 3 H) 2.98 - 2.79 (m, 4 H) 2.76 - 2.63 (m, 2 H) 1.82 - 1.51 (m, 4 H) 0.48 - 0.25 (m, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 9】

化合物	ESI MS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 3 2	5 2 9 . 1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 12.02-11.74 (m, 1H), 9.88-9.52 (m, 1H), 7.88-7.63 (m, 1H), 7.59-7.41 (m, 1H), 7.37-7.19 (m, 1H), 7.06-6.67 (m, 4H), 6.31-6.10 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.11-3.89 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 5H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.48-2.37 (m, 2H), 1.59-1.24 (m, 4H), 0.32-0.04 (m, 4H)
化合物 3 4	5 5 8 . 3 (M+H) +	(CDCl ₃) δ 12.31-12.04 (br s, 1H), 8.44-8.29 (m, 2H), 8.09 (br s, 1H), 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.03 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.01 (br s, 4H), 1.83-1.61 (m, 4H), 1.28 (s, 9H), 0.45 (s, 4H)
化合物 3 5	5 7 3 . 1 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 12.21-11.99 (m, 1H), 8.32-7.99 (m, 1H), 7.89-7.66 (m, 2H), 7.15-7.33 (m, 2H), 7.09-6.94 (m, 1H), 6.87-6.74 (m, 1H), 3.89-3.68 (m, 6H), 3.21-3.21 (m, 2H), 2.96-2.79 (m, 4H), 2.16-1.93 (m, 5H), 1.71-1.48 (m, 4H), 0.44-0.28 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 0】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 45	574.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.36-9.58 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.40 Hz, 1H), 5.22-4.66 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 6H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 4H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物 46	545.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.85 - 10.69 (m, 1H), 8.97 - 8.89 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.44 - 3.39 (m, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 2.08 - 1.89 (m, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 4H), 0.31 - 0.17 (m, 4H)
化合物 47	589.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.31-9.70 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.21-4.73 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 4H), 3.78 (t, J=6.50 Hz, 2H), 2.68 (br s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 4H), 0.31-0.18 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 1】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 49	513.1 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 8.77-8.58 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 1H), 6.89-6.70 (m, 1H), 6.56-6.29 (m, 2H), 5.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42-4.20 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.08-2.90 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 1H), 1.63-1.38 (m, 6H), 1.34-1.16 (m, 6H), 0.37-0.17 (m, 4H)
化合物 50	550.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.02 - 10.13 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 3.65 (br dd, J = 5.3, 5.9 Hz, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.62 - 2.76 (m, 4H), 2.06 - 2.21 (m, 4H), 1.19 - 1.35 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物 51	542.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 8.62 (s, 1H) 7.37 - 7.54 (m, 1H) 7.10 - 7.22 (m, 1H) 6.95 - 7.08 (m, 1H) 6.65 - 6.80 (m, 1H) 6.23 - 6.42 (m, 1H) 4.95 - 5.13 (m, 1H) 4.27 - 4.48 (m, 1H) 3.72 - 3.92 (m, 2H) 3.22 - 3.42 (m, 2H) 2.66 - 2.77 (m, 4H) 2.24 - 2.39 (m, 1H) 1.68 - 1.83 (m, 1H) 1.45 - 1.67 (m, 6H) 1.21 - 1.43 (m, 5H) 0.27 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 2】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 5 2	5 3 2. 0 (M+H)	(DMSO-d ⁶) δ 10. 03 - 9. 87 (m, 1 H), 8. 82 - 8. 76 (m, 1 H), 7. 72 - 7. 63 (m, 1 H), 7. 41 - 7. 34 (m, 1 H), 7. 32 - 7. 26 (m, 1 H), 7. 10 - 7. 01 (m, 1 H), 6. 96 - 6. 89 (m, 1 H), 6. 88 - 6. 79 (m, 1 H), 3. 79 - 3. 73 (m, 4 H), 3. 11 - 3. 03 (m, 3 H), 2. 96 - 2. 87 (m, 4 H), 2. 05 - 1. 93 (m, 4 H), 1. 45 (br s, 8 H)
化合物 5 3	5 3 0. 3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9. 96 (br d, J=1. 76 Hz, 1 H) 8. 82 (s, 1 H) 7. 67 (dd, J=8. 34, 7. 47 Hz, 1 H) 7. 37 (d, J=7. 28 Hz, 1 H) 7. 26 (d, J=8. 40 Hz, 1 H) 7. 04 (d, J=2. 12 Hz, 1 H) 6. 92 (d, J=8. 52 Hz, 1 H) 6. 80 (m, 1 H) 3. 76 (br t, J=5. 52 Hz, 4 H) 3. 08 (s, 3 H) 3. 03 (s, 4 H) 2. 30 (br t, J=5. 52 Hz, 2 H) 1. 89 - 2. 05 (m, 6 H) 1. 30 - 1. 38 (m, 2 H)
化合物 5 4	5 1 0. 3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9. 03 (m, 1 H) 7. 65 - 7. 72 (m, 1 H) 7. 56 - 7. 61 (m, 1 H) 7. 34 - 7. 38 (m, 1 H) 7. 08 - 7. 12 (m, 1 H) 6. 99 - 7. 04 (m, 1 H) 6. 80 - 6. 85 (m, 1 H) 3. 68 - 3. 78 (m, 4 H) 3. 50 - 3. 61 (m, 4 H) 3. 07 (m, 3 H) 2. 65 - 2. 73 (m, 4 H) 1. 18 - 1. 40 (m, 4 H) 0. 17 - 0. 32 (m, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 3】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 55	522.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.02 - 9.06 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.59 - 7.63 (m, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.60 - 6.68 (m, 1 H) 4.69 - 4.78 (m, 2 H) 3.76 - 3.85 (m, 2 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.12 - 3.20 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 1.89 - 1.95 (m, 1 H) 1.35 (s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 56	524.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.05 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.58 - 7.75 (m, 2H), 7.35-7.36 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.79 - 2.93 (m, 1H), 2.84-2.86 (m, 5H), 1.34 (s, 4 H), 1.22 - 1.12 (m, 3H), 0.26 (s, 4H)
化合物 57	520.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.33 - 6.38 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.64 - 2.75 (m, 4 H), 2.13 - 2.23 (m, 4H), 1.78 - 1.88 (m, 2H), 1.32 - 1.43 (m, 4H), 0.28 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 4】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 58	522.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.82 - 10.32 (m, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 7.53 - 7.70 (m, 2 H) 7.35 (d, J=7.13 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.25 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.57, 2.31 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 4.46 (t, J=7.50 Hz, 2 H) 4.24 (d, J=10.51 Hz, 2 H) 4.01 - 4.12 (m, 2 H) 3.10 (s, 3 H) 2.87 (t, J=7.44 Hz, 2 H) 2.70 (br t, J=5.13 Hz, 4 H) 1.36 (br s, 4 H) 0.28 (s, 4 H)
化合物 59	545.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.90 (s, 1 H) 8.11 - 8.27 (m, 1 H) 7.57 - 7.82 (m, 1 H) 7.27 - 7.45 (m, 1 H) 6.83 - 7.07 (m, 1 H) 6.54 - 6.70 (m, 1 H) 4.06 - 4.13 (m, 1 H) 3.69 - 3.96 (m, 4 H) 3.13 - 3.21 (m, 3 H) 2.70 - 2.86 (m, 4 H) 1.86 - 2.14 (m, 4 H) 1.14 - 1.39 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 60	516.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.04 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.75 (t, J=7.84 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=7.40 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 6.97 - 7.07 (m, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 4.36 - 4.53 (m, 4 H) 3.09 (s, 3 H) 2.69 (br t, J=5.02 Hz, 4 H) 1.33 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 5】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 6 1	530.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.10 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.69 - 7.79 (m, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 1 H) 7.44 - 7.50 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.55 - 6.63 (m, 1 H) 4.33 - 4.53 (m, 4 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 2.62 - 2.75 (m, 4 H) 1.33 (br s, 4 H) 1. 21-1.33 (m, 3 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 6 2	600.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.07 (s, 1H), 7. 65 - 7.73 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.75 - 3.85 (m, 6H), 2.6 6 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 1. 92 - 2.06 (m, 4H), 1.32 (br s, 4H), 1.09 - 1.16 (m, 2H), 0.95 - 1.03 (m, 2H), 0.25 (s, 4H)
化合物 6 3	545.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.85-10.22 (m, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 7.59 (d, J= 8.50 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=2.2 5 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=8.57, 2.31 Hz, 1 H) 3.87 (br t, J= 5.57 Hz, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 2.62 - 2.73 (m, 4 H) 1.96 - 2.15 (m, 4 H) 1.30 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 6】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 6 4	5 4 3. 3 (M+H) +	(DMSO- d^6) δ 9. 7 8 - 9. 9 1 (m, 1 H) 9. 0 7 (s, 1 H) 7. 8 4 - 7. 9 0 (m, 1 H) 7. 4 3 - 7. 5 0 (m, 2 H) 7. 2 7 - 7. 3 3 (m, 1 H) 7. 0 9 - 7. 1 8 (m, 2 H) 6. 9 8 - 7. 0 4 (m, 1 H) 3. 4 5 - 3. 5 4 (m, 4 H) 3. 0 4 (s, 3 H) 2. 8 3 (b r t, $J=5. 0 7$ Hz, 4 H) 2. 0 0 - 2. 1 4 (m, 4 H) 1. 3 9 - 1. 5 4 (m, 4 H) 0. 3 1 (s, 4 H)
化合物 6 5	5 7 3. 3 (M+H) +	(DMSO- d^6) δ 9. 6 5 - 10. 0 3 (m, 1 H) 9. 0 1 - 9. 1 1 (m, 1 H) 7. 8 6 (d, $J=8. 4 4$ Hz, 1 H) 7. 4 0 - 7. 5 3 (m, 2 H) 7. 3 5 (s, 1 H) 7. 0 8 - 7. 1 9 (m, 2 H) 7. 0 1 (d d, $J=8. 4 4$, 2. 0 8 Hz, 1 H) 4. 8 2 - 5. 0 7 (m, 1 H) 3. 6 9 - 3. 8 0 (m, 2 H) 3. 4 5 - 3. 5 6 (m, 4 H) 3. 2 3 - 3. 3 0 (m, 2 H) 2. 8 2 (b r t, $J=5. 0 1$ Hz, 4 H) 2. 0 0 - 2. 1 4 (m, 4 H) 1. 3 7 - 1. 5 6 (m, 4 H) 0. 3 5 (s, 4 H)
化合物 6 6	5 4 4. 3 (M+H) +	(DMSO- d^6) δ 9. 8 9 - 9. 9 2 (m, 1 H) 8. 9 7 (s, 1 H) 8. 2 6 (d, $J=6. 1 3$ Hz, 1 H) 8. 1 8 (s, 1 H) 7. 5 1 (d, $J=8. 5 0$ Hz, 1 H) 7. 0 5 (d, $J=2. 1 3$ Hz, 1 H) 6. 9 7 (d d, $J=8. 5 7$, 2. 1 9 Hz, 1 H) 6. 8 0 (d, $J=6. 2 5$ Hz, 1 H) 3. 7 8 - 3. 9 3 (m, 4 H) 3. 0 5 (s, 3 H) 2. 6 5 - 2. 7 5 (m, 4 H) 1. 9 6 - 2. 1 1 (m, 4 H) 1. 2 8 - 1. 4 4 (m, 4 H) 0. 2 6 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 7】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 67	563.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.14 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 - 7.03 (m, 1H), 3.98 (br t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.61 (br s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.92 - 2.06 (m, 4H), 1.42 (br s, 6H)
化合物 68	562.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.94 - 10.07 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.71 - 3.82 (m, 6H), 3.29 - 3.32 (m, 2H), 2.56 - 2.67 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.89 - 2.03 (m, 4H), 1.35 - 1.50 (m, 6H).
化合物 69	580.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (br t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.66 (br t, J = 4.9 Hz, 6H), 1.98 - 2.20 (m, 4H), 1.27 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 70	534.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.85 (s, 1H) 7.50 - 7.56 (m, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.05 - 7.09 (m, 1H) 6.97 - 7.03 (m, 1H) 6.40 - 6.45 (m, 1H) 4.32 - 4.48 (m, 4H) 3.74 - 3.81 (m, 2H) 2.57 - 2.72 (m, 6H) 2.34 (s, 3H) 1.37 - 1.51 (m, 6H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 8】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 7 1	575.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.39 (s, 1 H) 8.04 - 8.09 (m, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 1 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.13 - 7.1 (m, 1 H) 7.02 - 7.12 (m, 2 H) 3.84 (br t, J=5.52 Hz, 4 H) 3.75 (t, J=6.65 Hz, 2 H) 3.27 - 3.30 (m, 2 H) 2.78 - 2.90 (m, 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 4 H) 1.42 - 1.67 (m, 4 H) 0.36 (s, 4 H)
化合物 7 2	588.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.96 - 10.09 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.23 - 7.26 (m, 1H), 7.08 - 7.14 (m, 1H), 6.98 - 7.04 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 4.89 - 5.02 (m, 1H), 3.71 - 3.83 (m, 6H), 3.32 - 3.35 (m, 2H), 2.63 - 2.71 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.91 - 2.06 (m, 4H), 1.23 - 1.35 (m, 4H), 0.19 - 0.27 (m, 4H)
化合物 7 3	587.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.15 (s, 1 H) 7.54 - 7.62 (m, 1 H) 7.17 - 7.22 (m, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 3.93 - 4.11 (m, 2 H) 3.72 - 3.85 (m, 4 H) 3.33 (br d, J=1.13 Hz, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 6 H) 2.38 (s, 3 H) 1.31 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 1 9】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 74	561.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.86 – 10.26 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.51 – 7.56 (m, 1H), 7.19 – 7.22 (m, 1H), 7.06 – 7.11 (m, 1H), 6.98 – 7.04 (m, 1H), 4.76 – 5.17 (m, 1H), 3.93 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (br t, J = 6.6 Hz, 4H), 3.32 – 3.35 (m, 2H), 2.57 – 2.72 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (br s, 6H)
化合物 75	577.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.61 – 10.32 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.16 – 7.37 (m, 2H), 7.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 2.1, 6.4 Hz, 1H), 4.69 – 5.31 (m, 1H), 3.88–4.09 (m, 4H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.80 – 3.02 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.89 – 2.10 (m, 4H), 1.32–1.60 (m, 8H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 0】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 76	536.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d⁶) δ 9.69 - 10.37 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.22 - 4.78 (m, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 3.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.61 (br s, 4H), 1.97 - 2.24 (m, 8H), 1.41 (br s, 6H) (CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.44 - 7.61 (m, 2H), 7.08 - 7.24 (m, 2H), 7.00 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.36 (br t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.28 - 3.45 (m, 2H), 2.99 - 3.26 (m, 1H), 2.72 (br s, 4H), 2.11 - 2.38 (m, 6H), 1.90 - 2.06 (m, 2H), 1.38 - 1.57 (m, 6H)
化合物 77	512.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d⁶) δ 8.51 (s, 1H), 7.60 - 7.64 (m, 1H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 1H), 6.80 - 6.87 (m, 1H), 6.46 - 6.51 (m, 1H), 3.97 - 4.07 (m, 2H), 3.55 - 3.65 (m, 2H), 3.10 - 3.20 (m, 5H), 2.56 - 2.69 (m, 1H), 2.32 - 2.36 (m, 1H), 1.76 - 1.91 (m, 2H), 1.51 - 1.72 (m, 4H), 1.10 (s, 4H), 0.08 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 1】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 78	592.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.11 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 3.68 - 3.91 (m, 6 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 1.89 - 2.10 (m, 4 H) 1.30 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 79	592.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.11 (s, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 2 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 3.68 - 3.91 (m, 6 H) 3.28 - 3.32 (m, 2 H) 2.59 - 2.74 (m, 4 H) 1.89 - 2.10 (m, 4 H) 1.30 (s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)
化合物 80	598.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.56 - 7.62 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.02 - 7.10 (m, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 3.74 - 3.77 (m, 4H), 3.30 - 3.37 (m, 4H), 2.77 (br t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 8H)
化合物 81	530.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.02 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 2H), 6.96 - 7.05 (m, 1H), 4.93 - 5.02 (m, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 2H), 3.43 (br t, J = 6.5 Hz, 4H), 3.36 (m, 2H) 2.67 (br t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.96 - 2.05 (m, 4H), 1.28 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 2】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 82	498.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.23 - 9.81 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.53 (br s, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.26 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 83	512.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.64 - 8.72 (m, 1H) 7.81 - 7.90 (m, 1H) 7.42 - 7.49 (m, 1H) 7.06 - 7.13 (m, 1H) 6.95 - 7.03 (m, 1H) 6.59 - 6.67 (m, 1H) 4.69 - 4.81 (m, 1H) 3.72 - 3.85 (m, 2H) 3.28 - 3.31 (m, 2H) 2.61 - 2.73 (m, 4H) 2.04 - 2.18 (m, 2H) 1.90 - 2.03 (m, 2H) 1.76 - 1.89 (m, 2H) 1.59 - 1.73 (m, 2H) 1.18 - 1.35 (m, 4H) 0.17 - 0.31 (m, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 3】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 84	562.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.60 - 10.43 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 - 5.23 (m, 1H), 4.40-4.59 (m, 1H), 3.78 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31-3.49 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 1.92-2.26 (m, 8H), 1.26 (br s, 4H), 0.24 (s, 4H)
化合物 85	588.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.01 - 9.10 (s, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 1H), 7.53 - 7.58 (m, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.12 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.94 - 7.00 (m, 1H), 3.73 - 3.94 (m, 5H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 3.22 - 3.28 (m, 1H), 2.65 - 2.72 (m, 4H), 1.90-2.12 (m, 4H), 1.30 (br d, J = 6.8 Hz, 7H), 0.25 (s, 4H)
化合物 86	554.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.03 (br s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.46 (d, J = 8.20 Hz, 1H) 7.25 - 7.31 (m, 1H) 7.07 (d, J = 2.40 Hz, 1H) 6.95 - 7.02 (m, 1H) 4.98 (br s, 1H) 3.72 - 3.84 (m, 2H) 3.59 - 3.69 (m, 4H) 3.28 - 3.31 (m, 2H) 2.56 - 2.65 (m, 4H) 2.04 - 2.21 (m, 4H) 1.43 (br s, 6H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 4】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 87	589.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 1.8, 8.5 Hz, 1H), 3.96 - 4.06 (m, 4H), 3.68 - 3.81 (m, 2H), 3.23 - 3.29 (m, 2H), 2.78 - 2.89 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.99 - 2.13 (m, 4H), 1.45 - 1.63 (m, 4H), 0.36 (s, 4H)
化合物 88	575.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.99 (s, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 6.72 - 6.76 (m, 1H), 6.62 - 6.68 (m, 1H), 3.93 - 4.00 (m, 4H), 3.73 - 3.80 (m, 2H), 3.29 - 3.31 (m, 2H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 2.69 - 2.74 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.93 - 2.06 (m, 4H), 1.65 - 1.71 (m, 2H), 0.43 - 0.51 (m, 4H)
化合物 89	577.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.11 (s, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 4H), 3.78 - 3.83 (m, 2H), 3.33 - 3.36 (m, 2H), 2.71 - 2.79 (m, 2H), 2.54 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 1.52 - 1.61 (m, 2H), 1.34 - 1.46 (m, 1H), 1.00 - 1.13 (m, 2H), 0.81 - 0.89 (m, 3H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 5】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物90	553.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.96 - 10.11 (m, 1H), 8.96 - 9.07 (m, 1H), 7.84 - 7.97 (m, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 5.26 - 5.39 (m, 1H), 4.89 - 5.03 (m, 1H), 4.39 - 4.53 (m, 1H), 3.69 - 3.87 (m, 2H), 3.34 - 3.37 (m, 2H), 2.57 - 2.77 (m, 4H), 2.26 - 2.38 (m, 1H), 1.40 - 1.69 (m, 8H), 1.17 - 1.36 (m, 4H), 0.12 - 0.30 (m, 4H)
化合物91	589.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.06 - 9.88 (m, 1H), 9.17 - 9.14 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 5.11 - 4.89 (m, 1H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.81 - 3.76 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 4H), 2.41 - 2.39 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 2H)
化合物92	540.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.06 (1H, s) 7.62 (1H, d, J=3.75 Hz) 7.51 (1H, d, J=8.51 Hz) 7.09 - 7.16 (2H, m) 7.02 (1H, m) 4.90 - 5.08 (1H, m) 3.78 (2H, t, J=6.57 Hz) 3.56 - 3.69 (1H, m) 3.36 (1H, br s) 3.30 (1H, br d, J=1.50 Hz) 2.68 (4H, br t, J=5.07 Hz) 1.87 - 2.00 (2H, m) 1.71 - 1.83 (2H, m) 1.58 - 1.70 (4H, m) 1.23 - 1.33 (4H, m) 0.25 (4H, s)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 6】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 93	598.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.15 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 4.95 (s, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.53 - 3.60 (m, 4 H) 3.32 - 3.37 (m, 2 H) 2.69 - 2.69 (m, 1 H) 2.64 - 2.69 (m, 3 H) 2.06 - 2.18 (m, 4 H) 1.22 - 1.32 (m, 4 H) 0.28 (s, 4 H)
化合物 94	580.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 8.96 (s, 1 H) 7. 49 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.1 1 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J = 8.57, 2.19 Hz, 1 H) 6.49 (s, 1 H) 3.78 (t, J = 6.57 Hz, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 5 H) 3.31 - 3.32 (m, 2 H) 2.67 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H) 2.00 - 2.16 (m, 4 H) 1. 25 (br d, J = 4.88 Hz, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 95	588.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.8-10.0 (m, 1 H), 9.4-9.4 (m, 1H), 8.0-8.1 (m, 1H), 7.3-7.3 (m, 1H), 7. 1-7.2 (m, 1H), 7.0-7.1 (m, 1 H), 6.9-7.0 (m, 1H), 4.8-5.1 (m, 1H), 3.8-3.9 (m, 4H), 3. 7-3.8 (m, 2H), 3.3-3.3 (m, 2 H), 2.8-2.9 (m, 4H), 2.4-2.4 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 4H), 1. 4-1.7 (m, 4H), 0.3-0.4 (m, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 7】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 96	575.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.38 (s, 1 H) 8.58 (d, J=2.80 Hz, 2 H) 8.06 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1 H) 3.85 - 3.97 (m, 4 H) 3.70 - 3.80 (m, 2 H) 3.24 - 3.29 (m, 2 H) 2.78 - 2.90 (m, 4 H) 2.04 - 2.19 (m, 4 H) 1.54 (br s, 4 H) 0.35 (s, 4 H)
化合物 97	587.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.5-9.5 (m, 1 H), 8.1-8.1 (m, 1 H), 7.3-7.3 (m, 1 H), 7.1-7.2 (m, 1 H), 7.0-7.1 (m, 1 H), 4.0-4.1 (m, 2 H), 3.8-3.9 (m, 2 H), 3.7-3.8 (m, 2 H), 3.3-3.3 (m, 2 H), 2.8-2.9 (m, 4 H), 2.7-2.8 (m, 2 H), 2.4-2.5 (m, 3 H), 1.5-1.7 (m, 4 H), 0.3-0.4 (m, 4 H)
化合物 98	539.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.92 - 10.15 (m, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 7.59 (d, J = 8.51 Hz, 1 H) 7.08 - 7.16 (m, 2 H) 7.03 (dd, J = 8.51, 2.13 Hz, 1 H) 4.88 - 5.10 (m, 1 H) 3.78 (t, J = 6.50 Hz, 2 H) 3.54 (br s, 4 H) 3.34 - 3.38 (m, 4 H) 2.67 (br t, J = 4.94 Hz, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 1.89 - 1.99 (m, 4 H) 1.31 (br s, 4 H) 0.25 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 8】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 99	551.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.12 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.63 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 2 H) 7.03 (dd, J = 8.57, 2.31 Hz, 1 H) 3.81 - 3.95 (m, 2 H) 3.78 (t, J = 6.50 Hz, 2 H) 3.48 (br d, J = 11.13 Hz, 2 H) 3.35 (br s, 2 H) 2.68 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H) 2.35 (s, 3 H) 1.61 - 1.70 (m, 2 H) 1.32 (br s, 4 H) 0.74 (br d, J = 4.25 Hz, 1 H) 0.26 (s, 4 H) 0.16 (d, J = 4.13 Hz, 1 H)
化合物 100	539.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.04 - 9.12 (m, 1 H) 7.73 - 7.85 (m, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 2 H) 7.13 (s, 1 H) 7.00 - 7.07 (m, 1 H) 6.73 (d, J = 8.00 Hz, 1 H) 5.40 - 5.51 (m, 1 H) 3.73 - 3.83 (m, 2 H) 3.30 - 3.33 (m, 2 H) 2.61 - 2.75 (m, 4 H) 1.99 - 2.15 (m, 2 H) 1.52 - 1.84 (m, 6 H) 1.34 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 101	533.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.16 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.12 (d, J = 2.25 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 1 H) 7.02 (dd, J = 8.63, 2.25 Hz, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 6 H) 3.36 (s, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 1 H) 3.28 - 3.29 (m, 1 H) 2.67 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H) 2.36 (s, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 1.59 - 1.68 (m, 2 H) 1.49 - 1.58 (m, 4 H) 1.30 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 2 9】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物102	557.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.14 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.66 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, J=2.26 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.60, 2.20 Hz, 1H), 5.39-5.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.94 (m, 4H), 3.50 - 3.66 (m, 1H), 3.33 - 3.36 (m, 2H), 2.68 (br t, J=5.21 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.19 - 2.32 (m, 2H), 1.27 - 1.38 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 0.25 (s, 4H)
化合物103	589.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.13 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.16 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.03 (dd, 1H, J=2.2, 8.6 Hz), 6.0-6.4 (m, 1H), 3.7-3.8 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 2.85 (dt, 1H, J=6.9, 13.8 Hz), 2.67 (br t, 4H, J=4.9 Hz), 2.54 (br s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.9-2.0 (m, 1H), 1.30 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物104	612.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.83 - 10.22 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, J=2.13 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.67 - 6.05 (m, 1H), 4.80 - 5.13 (m, 1H), 3.67 - 3.83 (m, 6H), 3.34 (br s, 2H), 2.84 (br d, J=11.63 Hz, 2H), 2.53 - 2.65 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.77 - 2.07 (m, 5H), 1.56 - 1.70 (m, 2H), 1.20 - 1.37 (m, 2H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 0】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 105	584.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.69 - 9.98 (m, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.07 (d, J=8.38 Hz, 1 H), 7.24 - 7.37 (m, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 1 H), 6.92 - 6.98 (m, 1 H), 3.72 - 3.92 (m, 4 H), 2.84 (br s, 4 H), 2.64 - 2.70 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 2.01 - 2.12 (m, 4 H), 1.39 - 1.68 (m, 4 H), 0.90 - 1.05 (m, 4 H), 0.24 - 0.50 (m, 4 H)
化合物 106	573.5 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.94 - 10.35 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=6.4, 2.19 Hz, 1 H) 3.98 (br t, J=5.6 Hz, 4 H) 3.19 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 2.67 (br t, J=5.2 Hz, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 1.93 - 2.06 (m, 4 H) 1.28 (br s, 4 H) 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 0.20 - 0.30 (m, 4 H)
化合物 107	574.5 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 8.98 - 9.03 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.10 - 7.14 (m, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.35 - 6.40 (m, 1 H), 5.47 - 5.56 (m, 1 H), 5.34 - 5.43 (m, 1 H), 3.82 - 3.95 (m, 2 H), 3.74 - 3.81 (m, 2 H), 3.59 - 3.72 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 2 H), 2.64 - 2.75 (m, 4 H), 2.27 - 2.38 (m, 3 H), 1.25 - 1.42 (m, 4 H), 0.19 - 0.31 (m, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 1】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 108	584.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.81 – 10.03 (m, 1 H), 9.34 – 9.45 (m, 1 H), 8.06 (d, J=8.51 Hz, 1 H), 7.24 – 7.36 (m, 1 H), 7.13 – 7.19 (m, 1 H), 7.02 – 7.10 (m, 1 H), 6.92 – 6.98 (m, 1 H), 3.76 – 3.86 (m, 4 H), 3.07 – 3.19 (m, 3 H), 2.78 – 2.90 (m, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 1.98 – 2.12 (m, 4 H), 1.40 – 1.66 (m, 4 H), 1.14 – 1.27 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H)
化合物 109	553.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.75 – 10.38 (m, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.57 (d, J=8.63 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=8.57, 2.19 Hz, 1 H) 5.39 – 5.46 (m, 1 H) 4.74 – 5.19 (m, 1 H) 3.78 (t, J=6.57 Hz, 2 H) 3.32 – 3.37 (m, 2 H) 2.67 (br t, J=5.07 Hz, 4 H) 2.47 (s, 3 H) 1.95 – 2.08 (m, 2 H) 1.68 – 1.82 (m, 4 H) 1.54 – 1.67 (m, 2 H) 1.29 (br s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 110	573.5 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.08 – 9.74 (m, 1 H), 9.14 (s, 1H), 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.98 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.47 (br s, 4 H), 1.21 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 0.31 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 2】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 1 1 1	627.2 (M+H) +	(CDCl ₃) δ 8.74 – 8.75 (m, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.31 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=5.57, 2.69 Hz, 1 H), 8.09 (dt, J=8.57, 3.53 Hz, 1 H), 7.50 (t, J=8.94 Hz, 1 H), 6.80 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 4.41 – 4.48 (m, 4 H), 4.15 (br s, 2 H), 3.63 – 3.70 (m, 2 H), 3.14 – 3.21 (m, 4 H), 2.73 – 2.89 (m, 1 H), 1.45 – 1.49 (m, 4 H), 0.37 (s, 4 H).
化合物 1 1 2	627.2 (M+H) +	(DMSO-d ₆) δ 9.18 (s, 1 H), 8.34 – 8.45 (m, 2 H), 8.04 – 8.27 (m, 1 H), 7.90 (t, J=9.32 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 4.77 – 4.98 (m, 1 H), 4.50 (t, J=12.57 Hz, 4 H), 3.78 (br t, J=6.63 Hz, 2 H), 3.39 – 3.69 (m, 2 H), 3.01 (br s, 4 H), 1.41 (br s, 4 H), 0.31 (s, 4 H)
化合物 1 1 3	539.4 (M+H) +	(DMSO-d ₆) δ 9.97 – 9.81 (1 H, m) 9.37 (1 H, s) 8.10 (1 H, d, J=8.53 Hz) 7.99 (1 H, t, J=7.97 Hz) 7.71 (1 H, d, J=7.40 Hz) 7.18 (1 H, d, J=2.01 Hz) 7.07 (1 H, m) 6.91 (1 H, d, J=8.28 Hz) 5.45 – 5.55 (1 H, m) 4.88 – 5.00 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, J=6.46 Hz) 3.28 – 3.31 (2 H, m) 2.81 – 2.93 (4 H, m) 2.04 – 2.16 (2 H, m) 1.46 – 1.92 (10 H, m) 0.35 (4 H, s)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 3】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 1 1 4	588.5 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.18 (s, 1 H) 7.81 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.24 (br s, 1 H) 7.17 (br s, 1 H) 7.11 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 3.68 - 3.88 (m, 6 H) 3.25 - 3.28 (m, 2 H) 2.75 - 2.88 (m, 4 H) 2.44 (s, 3 H) 1.89 - 2.13 (m, 4 H) 1.35 - 1.53 (m, 4 H) 0.29 (s, 4 H)
化合物 1 1 5	575.5 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.89 - 10.13 (m, 1 H), 8.97 - 9.06 (m, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.09 - 7.16 (m, 1 H), 6.99 - 7.07 (m, 1 H), 6.38 - 6.45 (m, 1 H), 5.51 - 5.61 (m, 1 H), 5.37 - 5.48 (m, 1 H), 4.89 - 5.06 (m, 1 H), 3.68 - 3.98 (m, 6 H), 3.35 (s, 2 H), 2.69 (s, 4 H), 2.31 - 2.35 (m, 3 H), 1.30 - 1.42 (m, 4 H), 0.17 - 0.37 (m, 4 H)
化合物 1 1 6	573.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.90 - 8.96 (m, 1 H), 8.41 - 8.46 (m, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 3.16 - 3.25 (m, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 4 H), 2.12 - 2.19 (m, 1 H), 1.31 - 1.39 (m, 7 H), 1.20 - 1.26 (m, 9 H), 0.22 - 0.32 (m, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 4】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 1 1 7	591.2 (M+H) +	(MeOH-d ⁴) δ 8.98 - 9.10 (m, 1 H) 8.35 - 8.48 (m, 1 H) 8.07 - 8.19 (m, 1 H) 7.83 - 7.97 (m, 1 H) 7.62 - 7.74 (m, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 2 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 2.70 - 2.85 (m, 4 H) 1.34 - 1.44 (m, 7 H) 1.12 - 1.25 (m, 9 H) 0.18 - 0.33 (m, 4 H)
化合物 1 1 8	597.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.05 - 10.20 (m, 1 H), 9.05 - 9.11 (m, 1 H), 8.41 - 8.47 (m, 1 H), 8.04 - 8.11 (m, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.60 - 7.73 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 6.99 (br d, J=4.88 Hz, 1 H), 5.98 (d, J=3.75 Hz, 1 H), 5.79 - 5.88 (m, 1 H), 5.67 - 5.73 (m, 1 H), 3.17 - 3.24 (m, 2 H), 2.79 - 2.87 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 (m, 2 H), 1.79 - 1.92 (m, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.20 - 1.29 (m, 5 H), 1.09 - 1.15 (m, 9 H)
化合物 1 1 9	577.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.92 - 10.08 (1 H, m) 8.44 (1 H, s) 7.44 (1 H, d, J = 8.50 Hz) 7.36 (1 H, s) 7.09 (1 H, d, J = 2.25 Hz) 6.98 (1 H, m) 4.87 - 5.04 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.50 - 3.57 (3 H, m) 3.34 (2 H, br d, J = 1.00 Hz) 3.14 - 3.21 (4 H, m) 2.63 - 2.71 (4 H, m) 2.06 - 2.22 (4 H, m) 1.26 (4 H, br d, J = 4.63 Hz) 0.17 - 0.28 (4 H, m)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 5】

化合物	ESI/MS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 1 2 0	591.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.09 (br s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 8.39 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 1 H), 7.49 (d, J=8.50 Hz, 1 H), 7.13 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 3.20 (m, 2 H), 2.67 (br t, J = 5.00 Hz, 4 H), 1.20 - 1.30 (m, 7 H), 1.16 (s, 9 H), 0.23 (s, 4 H)
化合物 1 2 1	589.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.93 - 10.16 (m, 1 H) 9.11 - 9.15 (m, 1 H) 8.43 - 8.46 (m, 1 H) 8.11 - 8.16 (m, 1 H) 7.79 - 7.84 (m, 1 H) 7.67 - 7.73 (m, 1 H) 7.61 - 7.65 (m, 1 H) 7.49 - 7.53 (m, 1 H) 7.10 - 7.14 (m, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 4.90 - 5.05 (m, 1 H) 3.74 - 3.82 (m, 2 H) 3.34 - 3.37 (m, 2 H) 2.65 - 2.70 (m, 4 H) 1.22 - 1.30 (m, 4 H) 1.13 (s, 9 H) 0.19 - 0.25 (m, 4 H)
化合物 1 2 2	615.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.15 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.65 (br t, J = 4.8 Hz, 4H), 1.26 (br s, 4H), 1.12 (s, 11H), 1.02 - 0.95 (m, 2H), 0.22 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 6】

化合物	ESI/MS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 1 2 3	526.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.05 - 10.11 (m, 1 H) 8.71 - 8.75 (m, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 7.10 - 7.13 (m, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 1 H) 6.76 - 6.79 (m, 1 H) 6.36 - 6.39 (m, 1 H) 5.33 - 5.36 (m, 1 H) 4.33 - 4.37 (m, 1 H) 3.16 - 3.23 (m, 2 H) 2.64 - 2.69 (m, 4 H) 1.41 - 1.83 (m, 9 H) 1.20 - 1.28 (m, 7 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 1 2 4	589.2 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.68 - 10.35 (m, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.66 - 5.26 (m, 1 H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.45-3.58 (m, 4 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 2.65-2.80 (m, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 2.07 - 2.22 (m, 4 H), 1.32 (br s, 4 H), 0.24 (s, 4 H)
化合物 1 2 5	510.4 (M+H) +	(CDCl ₃) δ 8.46 (s, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 1 H) 6.92 - 7.11 (m, 2 H) 6.90 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 6.31 (d, J=3.4 Hz, 1 H) 6.19 (br d, J=2.0 Hz, 1 H) 4.13 - 4.20 (m, 2 H) 3.29 - 3.40 (m, 2 H) 2.74 - 2.90 (m, 4 H) 2.62 - 2.69 (m, 2 H) 2.52 - 2.60 (m, 2 H) 1.97 - 2.06 (m, 2 H) 1.24 - 1.48 (m, 5 H) 0.30 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 7】

化合物	ESI MS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 1 2 6	512.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 0.18 - 0.33 (m, 4 H) 1.20 - 1.36 (m, 4 H) 1.56 - 1.80 (m, 6 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.67 (t, J=5.0 Hz, 4 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.32 (br s, 2 H), 3.78 (t, J=6.4 Hz, 2 H) 6.19 - 6.32 (m, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.98 - 7.05 (m, 1 H) 7.09 - 7.14 (m, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 8.68 - 8.76 (m, 1 H) 9.97 - 10.11 (m, 1 H)
化合物 1 2 7 A	566.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.41 (s, 1 H), 8.07 (d, J = 8.51 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 1.88 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.03 (dd, J = 8.38, 2.00 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 3.75 (t, J = 6.50 Hz, 3 H), 3.83 (d, J = 7.00 Hz, 1 H), 3.56 (br d, J=9.76 Hz, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 4 H), 2.84 (br t, J = 4.63 Hz, 4 H), 2.33 - 2.39 (m, 3 H), 1.99 (br d, J = 9.76 Hz, 1 H), 1.91 (br d, J = 10.01 Hz, 1 H), 1.43 - 1.70 (m, 4 H), 0.35 (s, 4 H).

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 8】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 27 B	566.6 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.73-10.05 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.83-5.13 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 3H), 3.56 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 3H), 2.84 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.87-2.04 (m, 2H), 1.47-1.68 (m, 3H), 0.35 (s, 4H)
化合物1 28	536.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.93 - 10.15 (m, 1H) 8.80 - 8.94 (m, 1H) 7.49 - 7.65 (m, 2H) 7.09 - 7.16 (m, 1H) 7.00 - 7.06 (m, 1H) 6.91 - 6.98 (m, 1H) 6.84 - 6.90 (m, 1H) 2.99 - 3.16 (m, 3H) 2.61 - 2.83 (m, 4H) 1.90 - 2.03 (m, 4H) 1.64 - 1.85 (m, 4H) 1.44 - 1.61 (m, 2H) 1.27 - 1.41 (m, 4H) 0.18 - 0.38 (m, 4H)
化合物1 29	527.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.85 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 8.34-8.37 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.71-5.20 (m, 1H), 4.51 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.93-2.72 (m, 4H), 1.48 (br s, 4H), 0.32 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 3 9】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 130	576/4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.98 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 7.90 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.50 Hz, 1 H) 7.05 (d, J = 1.88 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J = 8.50, 1.88 Hz, 1 H) 6.67 (d, J = 2.13 Hz, 1 H) 4.99 (br s, 1 H) 4.41 - 4.53 (m, 1 H) 3.77 (t, J = 6.57 Hz, 2 H) 3.34 (br s, 2 H) 2.53 (br d, J = 4.25 Hz, 4 H) 1.98 - 2.2 2 (m, 8 H) 1.75 - 1.85 (m, 2 H) 1.63 - 1.71 (m, 4 H) 1.42 - 1.52 (m, 4 H)
化合物 131	584.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.07 - 10.10 (m, 1 H), 9.01 - 9.05 (m, 1 H) 7.59 (d, J=8.63 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 1 H), 7.03 (dd, J=8.50, 2.25 Hz, 1 H), 6.85 - 6.89 (m, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.7 5 - 3.83 (m, 5 H), 3.16 - 3. 24 (m, 2 H), 2.65 - 2.69 (m, 4 H), 1.93 - 2.07 (m, 4 H), 1.31 (br s, 4H), 1.21 (s, 1 H), 1.19 - 1.26 (m, 1 H), 0. 24 (s, 4 H)
化合物 132	563.5 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 8.90 (s, 1 H) 7. 95 (s, 1 H) 7.56 - 7.58 (m, 1 H) 7.09 - 7.22 (m, 2 H) 6. 99 - 7.07 (m, 2 H) 3.15 - 3. 23 (m, 2 H) 2.65 (br t, J = 5.07 Hz, 4 H) 1.25 (s, 4 H) 1.23 (s, 3 H) 1.19 (s, 9 H) 0.23 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 0】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 133	537.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.05-10.13 (br s, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.40 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 7.02-7.04 (m, 1 H) 5.31 (d, J=5.20 Hz, 1 H) 4.48 - 4.51 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H) 2.63 - 2.69 (m, 5 H) 2.40 (s, 3 H) 1.91 - 2.13 (m, 2 H) 1.76 - 1.79 (m, 4 H) 1.20 - 1.28 (m, 7 H) 0.22 (s, 4 H)
化合物 134	555.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.09 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 7.99-8.03 (d, J=4.00 Hz, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 1 H), 7.54 - 7.56 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.01 - 7.04 (m, 1 H), 5.26 - 5.27 (m, 1 H), 4.61 - 4.66 (m, 1 H), 3.18 - 3.20 (m, 2 H), 2.62-2.71 (m, 5 H), 1.54 - 1.66 (m, 7 H), 1.20 - 1.28 (m, 6 H), 0.21 - 0.24 (s, 4 H)
化合物 135	551.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.94 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.66 (br t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.93 (s, 3 H), 2.32 (td, J = 1.8, 3.5 Hz, 4H), 1.84 - 1.97 (m, 4H), 1.05 (br s, 4H), 0.06 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 1】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 36	555.9 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 8.98 (s, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 2 H), 7.11 - 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 7.04 (m, 1 H), 6.88 (m, 1 H), 3.76 - 3.79 (m, 2 H), 3.55 - 3.56 (m, 4 H), 3.35 (br s, 1 H), 3.30 (m, 1 H), 2.65 - 2.68 (m, 4 H), 1.59 (m, 6 H), 1.32 (m, 4 H), 0.25 (s, 4 H)
化合物1 37	558.9 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.09 (br s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.02 - 7.05 (m, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 4 H), 3.19 - 3.32 (m, 2 H), 2.68 - 2.68 (m, 4 H), 2.01 - 2.07 (m, 4 H), 1.20 - 1.29 (m, 7 H), 0.24 (s, 4 H)
化合物1 38	551.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.11 (br s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 7.77 (br s, 1 H) 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.27 (br s, 1 H) 7.13 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.02 (dd, J=2.0 Hz, 2.4 Hz 1 H) 5.28 (d, J=5.2 Hz, 1 H) 4.39 - 4.48 (m, 1 H) 3.16 - 3.25 (m, 2 H) 2.58 - 2.73 (m, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 - 2.35 (m, 1 H) 1.40 - 1.60 (m, 8 H) 1.18 - 1.33 (m, 7 H) 0.21 (br s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 2】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 39	563.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.03 (br s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 1 H) 7.15 (d, J=2. 4 Hz, 1 H) 7.05 (dd, J=2.0 H z, 2.0 Hz 1 H) 5.29 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 2.59 - 2.79 (m, 5 H) 2.41 (s, 3 H) 2.24 - 2.36 (m, 1 H) 1.3 9 - 1.60 (m, 8 H) 1.20 - 1.35 (m, 4 H) 1.00 (d, J=6.4 Hz, 4 H) 0.23 (s, 4 H)
化合物1 40	592.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.64 - 9.98 (m, 1 H) 9.30 - 9.35 (m, 1 H) 8.02 - 8.09 (m, 1 H) 7.80 - 7.89 (m, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 1 H) 4.80 - 5.04 (m, 1 H) 3.71 - 3.79 (m, 6 H) 3.25 - 3. 30 (m, 2 H) 2.80 - 2.88 (m, 4 H) 2.10 - 2.22 (m, 4 H) 1.33 - 1.73 (m, 4 H) 0.33 - 0.40 (m, 4 H)
化合物1 41	580.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.70 - 9.97 (m, 1 H) 9.07 - 9.11 (m, 1 H) 8.02 - 8.08 (m, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.11 - 7.15 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 4.78 - 5.06 (m, 1 H) 3.67 - 3.78 (m, 6 H) 3.2 6 - 3.28 (m, 2 H) 2.97 - 3.05 (m, 2 H) 2.57 - 2.62 (m, 2 H) 2.09 - 2.20 (m, 4 H) 1.71 - 1.79 (m, 2 H) 1.45 - 1.59 (m, 1 H) 1.23 - 1.37 (m, 2 H) 0.9 7 - 0.97 (m, 2 H) 0.93 - 1.01 (m, 3 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 3】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 42	554.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.87 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.05 - 8.09 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 1 H), 7.17 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 7.03 - 7.07 (m, 1 H), 3.92-3.95 (dd, J=10.45, 3.36 Hz, 2 H), 3.75 (m, 2 H), 3.69 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 2.85 (m, 4 H), 1.68 - 1.74 (m, 2 H), 1.46 - 1.68 (m, 4 H), 0.74 - 0.81 (m, 1 H), 0.39 (s, 4 H), 0.28 - 0.31 (m, 1 H)
化合物1 43	563.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.02 - 9.09 (m, 1 H), 8.50 - 8.57 (m, 1 H), 8.41 - 8.46 (m, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.06 - 7.12 (m, 1 H), 6.99 - 7.04 (m, 1 H), 4.76 - 5.17 (m, 1 H), 3.81 - 3.88 (m, 4 H), 3.74 - 3.80 (m, 2 H), 3.33 - 3.36 (m, 1 H), 3.29 - 3.31 (m, 1 H), 2.69 - 2.79 (m, 2 H), 2.52 - 2.56 (m, 2 H), 1.98 - 2.12 (m, 4 H), 1.50 - 1.60 (m, 2 H), 1.31 - 1.45 (m, 1 H), 0.97 - 1.14 (m, 2 H), 0.78 - 0.87 (m, 3 H)
化合物1 44	593.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.88 (1 H, br d, J = 2.00 Hz) 9.27 (1 H, s) 8.52 (1 H, s) 8.45 (1 H, s) 7.68 (1 H, d, J = 10.38 Hz) 7.35 (1 H, d, J = 7.75 Hz) 5.02 (1 H, br d, J = 2.88 Hz) 3.84 - 3.89 (4 H, m) 3.79 - 3.84 (2 H, m) 3.36 (2 H, br s) 2.68 (2 H, br s) 1.96 - 2.12 (4 H, m) 1.31 (4 H, br s) 0.25 (4 H, s)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 4】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 45	573.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.05 (br s, 1 H) 9.13 (s, 1H), 8.70 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.00 Hz, 1H) 7.13 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 7.02 - 7.06 (m, 1 H) 3.45 - 3.49 (m, 4 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 2.66 - 2.69 (m, 4 H) 2.54 (br s, 3 H) 2.09 - 2.21 (m, 4 H) 1.29 - 1.38 (m, 4 H) 1.20 - 1.26 (m, 3 H) 0.20 - 0.28 (m, 4 H)
化合物1 46	575.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.76 - 10.29 (m, 1 H) 9.14 - 9.28 (m, 1 H) 8.16 - 8.23 (m, 1 H) 8.05 - 8.13 (m, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 6.97 - 7.05 (m, 1 H) 3.73 - 3.91 (m, 4 H) 3.13 - 3.23 (m, 2 H) 2.63 - 2.68 (m, 4 H) 1.96 - 2.10 (m, 4 H) 1.25 - 1.44 (m, 4 H) 1.01 - 1.23 (m, 3 H) 0.12 - 0.37 (m, 4 H)
化合物1 47	555.2 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.85 (br s, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 8.08 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=12.92, 8.28 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 7.04-7.06 (dd, J=8.28, 1.63 Hz, 1 H) 4.93 (m, 1 H), 3.73-3.76 (br t, J=6.46 Hz, 2 H), 3.59 (m, 4 H), 3.27 (br s, 2 H), 2.84 (m, 4 H), 1.37 - 1.79 (m, 10 H), 0.35 (s, 4 H).

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 5】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 48	576.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.09 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.1, 13.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.8, 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.74 (m, 4H), 3.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.02 - 2.16 (m, 4H), 1.32 (br s, 4H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.24 (s, 4H)
化合物1 49	562.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.05 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.64-7.67 (dd, J = 8.1, 13.3 Hz, 1H), 7.58-7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 2.7, 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.02-7.04 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.70 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.67 - 2.70 (m, 4H), 2.08 - 2.11 (m, 4H), 1.33 (br s, 4H), 0.25 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 6】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 150	540.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.86 – 10.05 (m, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 7.60 – 7.62 (m, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.03 – 7.05 (m, 1 H), 5.43 – 5.46 (m, 1 H), 4.76 – 5.16 (m, 1 H), 3.76 – 3.96 (m, 2 H), 3.34 – 3.37 (m, 2 H), 2.66 – 2.69 (m, 4 H), 2.06 – 2.09 (m, 2 H), 1.59 – 1.79 (m, 6 H), 1.32 (m, 4 H), 0.23 (s, 4 H)
化合物 151	603.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.12 (br s, 1 H) 9.22 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.80 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.02 – 7.04 (m, 1 H) 4.66 (br s, 1 H) 3.96 – 3.99 (m, 4 H) 3.426 (m, 2 H) 3.19 – 3.21 (m, 2 H) 2.65 – 2.67 (m, 4 H) 2.40 (s, 3 H) 2.07 (s, 1 H) 1.99 – 2.07 (m, 4 H) 1.83 (m, 2 H) 1.28 (m, 4 H) 0.24 (s, 4 H)
化合物 152	575.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.02 (br s, 1 H), 9.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1 H), 7.55 – 7.57 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.02 – 7.04 (m, 1 H), 4.98 (m, 1H), 3.94 (m, 2 H), 3.81 – 3.90 (m, 4H), 3.76 – 3.81 (m, 2H), 3.35 (m, 3 H), 2.67 (m, 4H), 2.54 (s, 3 H), 1.23 – 1.30 (m, 4H), 0.23 (s, 4H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 7】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 53	554.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.01-10.04 (br s, 1 H) 8.97 (s, 1 H) 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=2.4 Hz, 2.4 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.01-7.04 (m, 1 H) 4.96-5.01 (br s, 1 H) 3.90-3.93 (dd, J=10.48, 3.20 Hz, 1 H) 3.75-3.77 (m, 2 H) 3.60 (m, 2 H) 3.34 (m, 2 H) 2.67 - 2.70 (m, 4 H) 1.65 - 1.67 (m, 2 H) 1.23 - 1.35 (m, 4 H) 0.69 - 0.72 (m, 1 H) 0.27 (s, 5 H)
化合物1 54	558.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.87 - 10.19 (br s, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 7.70 - 7.74 (m, 2 H), 7.58-7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 4.06 (t, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.78 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.68 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.66-2.69 (br t, J = 5.0 Hz, 4 H), 1.86 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.33 (m, 4 H), 0.25 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 8】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物1 55	586.4 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.10 (br s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.76-3.79 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.83 - 2.91 (m, 4H), 2.66-2.69 (br t, J = 4.9 Hz, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.19-2.21 (td, J = 7.0, 13.6 Hz, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.25 (s, 4H)
化合物1 56	559.5 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.13 (s, 1H) 8.70 (s, 1H) 7.60 (d, J=8.40 Hz, 1H) 7.02-7.12 (m, 2H) 3.44 - 3.47 (m, 4H) 3.09 (s, 3H) 2.67 - 2.70 (m, 3H) 2.54 (s, 3H) 2.14 - 2.15 (m, 4H) 1.31 (m, 4H) 0.24 (s, 4H)
化合物1 57	592.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 9.96 (br s, 1H) 8.98 (s, 1H) 7.64 - 7.67 (m, 1H) 7.51 - 7.56 (m, 2H) 7.13 (d, J = 1.75 Hz, 1H) 7.02 - 7.04 (m, 1H) 4.99 (m, 1H) 3.78 (s, 2H) 3.68 (br t, J = 5.50 Hz, 4H) 2.59 (br d, J = 5.38 Hz, 4H) 2.07 - 2.12 (m, 4H) 1.42 - 1.47 (m, 6H) 1.10 - 1.12 (m, 2H) 0.98 - 1.00 (m, 2H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 4 9】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 158	619.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.30 (s, 1 H) 7.58 - 7.64 (m, 2 H) 7.14 (d, J = 1.63 Hz, 1 H) 7.03 - 7.06 (m, 1 H) 4.99 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 4H) 3.77 - 3.80 (m, 2 H) 3.35 - 3.37 (m, 2 H) 2.68 - 2.71 (m, 4 H) 1.95 - 2.09 (m, 4 H) 1.24 - 1.34 (m, 4 H) 0.21 - 0.28 (m, 4 H)
化合物 159	589.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.90 - 10.20 (m, 1 H), 9.11 - 9.14 (m, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 1 H), 7.70 - 7.74 (m, 1 H), 7.58 - 7.62 (m, 1 H), 7.14 (d, J=2.00 Hz, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 4.78 - 5.12 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 2.76 - 2.90 (m, 4 H), 2.69 (br t, J=4.82 Hz, 4 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.34 (br s, 4 H), 0.22 - 0.30 (m, 4 H)
化合物 160	605.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.04 (br s, 1 H) 9.24 (s, 1 H) 7.58 (d, J = 8.40 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.02 (d, J = 1.60 Hz, 1 H) 5.55 - 5.58 (m, 1 H) 4.97 (br s, 1 H) 4.46 (d, J = 6.00 Hz, 1 H) 3.97 (s, 4 H) 3.76 - 3.79 (m, 2 H) 3.35 - 3.37 (m, 2 H,) 2.66 - 2.67 (m, 4 H) 1.96 - 2.03 (m, 4 H) 1.34 (s, 4 H) 0.24 (s, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5 0】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 161	536.4 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 9.93 - 10.15 (m, 1 H) 9.13 - 9.17 (m, 1 H) 8.94 - 8.97 (m, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 1 H) 7.11 - 7.14 (m, 1 H) 7.01 - 7.06 (m, 1 H) 6.50 - 6.53 (m, 1 H) 4.91 - 5.07 (m, 1 H) 3.75 - 3.80 (m, 2 H) 2.91 - 2.97 (m, 2 H) 2.62 - 2.72 (m, 11 H) 1.91 - 1.99 (m, 2 H) 1.28 - 1.36 (m, 4 H) 0.24 - 0.25 (m, 4 H)
化合物 162	589.3 (M+H) +	(DMSO-d ⁶) δ 10.16 (s, 1 H), 9.11 - 9.13 (m, 1 H), 7.96 - 8.00 (m, 1 H), 7.86 (dd, J=11.55, 8.50 Hz, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.11 - 7.14 (m, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 6.51 - 6.57 (m, 1 H), 4.88 - 5.06 (m, 1 H), 4.88 - 5.06 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 2 H), 3.35 - 3.37 (m, 2 H), 2.80 - 2.94 (m, 4 H), 2.64 - 2.73 (m, 4 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.29 - 1.37 (m, 4 H), 0.23 - 0.27 (m, 4 H)

10

20

30

40

50

【表 2 4 - 5 1】

化合物	ESIMS (m/z)	NMR要約 (400MHz) ppm
化合物 1 63	519.3 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.30 (s, 1H), 8.01 - 7.96 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 4H), 1.61 - 1.46 (m, 4H), 0.36 - 0.29 (m, 4H)
化合物 1 64	511.1 (M+H) ⁺	(DMSO-d ⁶) δ 10.55 (br s, 1H), 7.85 - 7.93 (m, 2H), 7.77 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 1H), 7.34 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.08 - 4.21 (m, 2H), 3.86 - 3.99 (m, 4H), 3.59 - 3.67 (m, 4H), 3.23 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.94 - 3.05 (m, 2H), 1.18 - 1.23 (m, 2H), 0.60 - 0.75 (m, 4H)

【0327】

生物学的アッセイ

KIF18A 微小管依存性 ATP 分解酵素活性の阻害

試験化合物を3倍希釈スキームで384ウェルプレートに入れた。アッセイ緩衝液：H₂O中、80mMのPIPES (pH6.9)、1mMのMgCl₂、75mMのKCl、1mMのEGTA、1mMのDTT、0.01%BSA、0.005%Tween-20、1μMのタキソール。DMSO中化合物50nLに、酵素ミックス（アッセイ緩衝液中4nM hKIF18A (1~374)）2.5μLを加えた。室温で30分間インキュベートした後、微小管ミックス [アッセイ緩衝液中、予形成された微小管0.2mg/mL、2.0mM ATP] 2.5μLを加え、プレートを30秒間遠心分離し、次に28℃で60分間インキュベートした。5μLのPromega（登録商標）ADP-Glo Max R1を加え、プレートを30秒間遠心分離し、混合物を室温で4時間インキュベートした。10μLのPromega（登録商標）ADP-Glo Max R2を加え、プレートを30秒間遠心分離し、室温で60分間インキュベートした。発光をEnvisionプレートリーダーで測定し、各ウェルの阻害%を（[最大-最小] - [試験-最小]） / [最大-最小] として算出した。4パラメーター可変勾配モデルを介して阻害%データに対比させた濃度からIC₅₀値を算出した。生物学的アッセイからの結果を表8に要約する。

【0328】

表8は、本明細書で提供される化合物がKIF18aの強力な阻害剤であることを示す。比較として、AMG650（2- {6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル} -N-[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-4-(2-ヒドロキシエタンスルホンアミド)ベンズアミド)のデータは17 nMである。

【0329】

KIF18a-微小管複合体複合体に対する結合動態

化合物結合動態パラメーター (k_{on} 及び k_{off}) を包括的プログレス曲線分析 (GPCA) の方法によって決定した。KIF18A (0.25 nM) を、80 mMのPIPEs、pH 6.9、1 mMのATP、0.1 mg/mLブタ脳由来前形成微小管 (細胞骨格)、1 mMのMgCl₂、1 µMのタキソール、75 mMのKCl、1 mMのEGTA、1 mMのDTT、0.01% BSA、及び0.005% Tween-20を含むアッセイ緩衝液中で連続希釈した化合物とともに最大24時間インキュベートした。Promega (登録商標) ADP-GloアッセイによってADP産物のレベルを決定した。次に、時間/用量依存性のプログレス曲線を、1ステップ遅い結合阻害を伴うMichaelis-Menten反応速度モデルに包括的に当てはめて、オンレートの k_{on} 値及びオフレートの k_{off} 値を導出したZhang, R., Wong, K. (2017): “High performance enzyme kinetics of turnover, activation and inhibition for translational drug discovery”, Expert Opinion on Drug Discovery, 2017 Jan; 12 (1): 17-37. doi: 10.1080/17460441.2017.1245721)。

【0330】

結合動態アッセイからの結果を表9に要約する。表9のデータは、本明細書で提供される化合物が、小さいオフレートまたは非常に長い解離半減期 ($\ln(2)/k_{off}$) でナノモル以下の効力を達成できることを示している。比較として、AMG650（2- {6-アザスピロ [2.5] オクタン-6-イル} -N-[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン-4-イル]-4-(2-ヒドロキシエタンスルホンアミド)ベンズアミド)のデータは、 $k_{on}=0.059 \text{ nM}^{-1} \text{ h}^{-1}$; $k_{off}=0.21 \text{ h}^{-1}$, 解離 $t_{1/2}=4.1 \text{ h}$; $K_I=3.4 \text{ nM}$ である。

【0331】

KIF18a感受性細胞株の細胞生存度

化合物処理の24時間前に、以下のように細胞株を播種した: HCC15 (Korean Cell Line Bank) 600細胞/ウェル、100単位/mLペニシリン、100単位/mLストレプトマイシン及び10% FBSで補完した95 µLのRPMI-1640培地; NIH: OVCAR-3 (ATCC)、1000細胞/ウェル、100単位/mLペニシリン、100単位/mLストレプトマイシン、0.01 mg/mLウシインスリン、及び20% FBSで補完した95 µLのRPMI-1640培地; JIMT-1 (Addexbio)、1000細胞/ウェル、100単位/mLペニシリン、100単位/mLストレプトマイシン、及び10% FBSで補完した95 µLのDMEM培地。

【0332】

プレートに連続希釈した化合物5 µLを加えることによって試験化合物を20倍希釈スキームで細胞に加え、処理した細胞を、37°C、5% CO₂のインキュベーターにてさらに7日間インキュベートした。陰性対照としてDMSOを使用し(0%効果)、陽性対照として細胞を除くウェルを使用した(100%効果)。細胞を7日間インキュベートし、Promega Cell Titre-Glo (登録商標) アッセイキットを介して細胞生存度を決定した。ATP標準曲線(10ポイント、5 µMから2倍希釈)を介して発光単位をATP濃度に変換した。各ウェルの阻害%を([最大-最小]-[試験-最小])

）／〔最大－最小〕）として算出した。４パラメーター可変勾配モデルを介して阻害％データに対比させた濃度からＩＣ₅₀値を算出した。生物学的アッセイからの結果を表１０に要約する。

【０３３３】

表１０は、本明細書で提供されている化合物が、ＫＩＦ１８α感受性がん細胞株に対して細胞増殖を強力に阻害する、または細胞死を誘導することを示している。比較として、ＡＭＧ６５０（２－〔６－アザスピロ〔２．５〕オクタン－６－イル〕－Ｎ－〔２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－６－メチルピリミジン－４－イル〕－４－（２－ヒドロキシエタンスルホンアミド）ベンズアミド）のデータは：ＨＣＣ－１５、０．０６６μＭ；ＪＩＭＴ－１ ０．１３μＭ；ＮＩＨ：ＯＶＣＡＲ３ ０．１０μＭである。

10

【表２５－１】

表８．生化学的アッセイ・データの要約

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	1,200
化合物 2	14
化合物 3	280
化合物 4	5,600
化合物 5	6.6
化合物 6	25
化合物 7	83
化合物 8	5.1
化合物 9	21
化合物 10	9.2
化合物 11	23
化合物 12	9.1
化合物 13	7.2
化合物 14	39
化合物 15	6.6
化合物 16	1100
化合物 17	29
化合物 18	8.7

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 19	14
化合物 20	23
化合物 21	32
化合物 22	11
化合物 23	11
化合物 25	4.7
化合物 26	44
化合物 27	> 3.00E+03
化合物 28	45
化合物 29	18
化合物 30	21
化合物 32	140
化合物 33	36
化合物 34	74
化合物 35	27
化合物 41	16
化合物 45	6.6
化合物 46	9.1

20

30

40

50

【表 2 5 - 2】

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 47	19
化合物 48	17
化合物 49	19
化合物 50	7.2
化合物 51	2.8
化合物 51a	2.4
化合物 51b	3.1
化合物 52	18
化合物 53	43
化合物 54	8.3
化合物 55	29
化合物 56	13
化合物 57	37
化合物 58	41
化合物 59	1.6
化合物 60	6.5
化合物 61	8.0
化合物 62	18
化合物 63	3.4
化合物 64	25
化合物 65	8.6
化合物 66	14
化合物 67	22
化合物 68	12
化合物 69	6.0
化合物 70	27
化合物 71	10
化合物 73	11
化合物 74	18
化合物 75	7.1
化合物 76	29
化合物 77	12
化合物 78	17
化合物 79	15
化合物 80	13
化合物 81	140
化合物 82	60
化合物 83	10
化合物 84	8.2
化合物 85	11
化合物 86	27
化合物 87	27

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 88	120
化合物 89	21
化合物 90a	5.2
化合物 90b	5.6
化合物 91	36
化合物 92	9.6
化合物 93	10
化合物 94	12
化合物 95	38
化合物 96	4.4
化合物 97	36
化合物 98	12
化合物 99	8.1
化合物 100	11
化合物 101	17
化合物 102	16
化合物 103	20
化合物 104	15
化合物 105	75
化合物 106	32
化合物 107	16
化合物 108	63
化合物 109	8.8
化合物 110	15
化合物 111	68
化合物 112	77
化合物 113	23
化合物 114	58
化合物 115	44
化合物 116	14
化合物 117	20
化合物 118	15
化合物 119	42
化合物 120	19
化合物 121	14
化合物 122	18
化合物 123	4.6
化合物 124	7.3
化合物 125	9.0
化合物 126	71
化合物 127A	11
化合物 127B	43

10

20

30

40

50

【表 2 5 - 3】

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 128	98
化合物 129	14
化合物 130	5.0
化合物 131	29
化合物 132	8.5
化合物 133	12
化合物 134	14
化合物 135	150
化合物 136	6.5
化合物 137	6.3
化合物 138	26
化合物 139	40
化合物 140	18
化合物 141	17
化合物 142	26
化合物 143	5.5
化合物 144	2.8
化合物 145	17
化合物 146	4.4

化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物 147	22
化合物 148	31
化合物 149	21
化合物 150	6.0
化合物 151	27
化合物 152	14
化合物 153	16
化合物 154	7.1
化合物 157	21
化合物 158	3.8
化合物 159	14
化合物 160	4.4
化合物 161	63
化合物 162	20
化合物 163	3600
化合物 164	>30,000
化合物 165	283
化合物 166	2800

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 9. 動態アッセイデータの要約

化合物	k_{on} (nM ⁻¹ h ⁻¹) ^a	k_{off} (h ⁻¹) ^b	disc. $t_{1/2}$ (h) ^c	K_I (nM) ^d
化合物 2	0. 0 1 4	0. 1 3	5. 5	8. 9
化合物 5	0. 0 6 1	0. 0 9 1	7. 6	1. 5
化合物 9	0. 0 2 4	0. 2 1	3. 3	8. 7
化合物 1 0	0. 0 1 7	0. 2 4	2. 9	1 4
化合物 1 1	0. 1 3	0. 0 1 6	4 3	0. 1 3
化合物 1 5	0. 0 7 9	0. 0 4 1	1 7	0. 5 2
化合物 4 5	0. 1 1	0. 0 2 4	2 8	0. 2 1
化合物 4 7	0. 0 5 2	0. 0 1 0	6 8	0. 2 0
化合物 6 7	0. 0 4 4	0. 0 7 4	9. 4	1. 7
化合物 6 8	0. 0 7 9	0. 0 6 5	1 1	0. 8 2
化合物 6 9	0. 1 3	0. 0 7 0	9. 9	0. 5 3
化合物 7 0	0. 0 0 9 0	0. 1 3	5. 4	1 5

10

20

30

【0 3 3 4】

a) 結合動態アッセイからのオンレート。b) 結合動態アッセイからのオフレート。c) 解離半減期 $\ln(2) / k_{off}$ 。d) 結合動態アッセイの k_{off} / k_{on} から決定した K_I 。

40

50

【表 27-1】

表10. 細胞データの要約

化合物	HCC-15IC ₅₀ (μM)	JIMT-1IC ₅₀ (μM)	NIH-OVCAR3IC ₅₀ (μM)
化合物2	0.13	0.48	
化合物9	0.11	0.10	0.20
化合物10	0.12	0.13	0.21
化合物11	0.013	0.0091	0.023
化合物13	0.0030	0.0047	0.0045
化合物15	0.012	0.012	0.018
化合物29	0.025	0.023	0.021
化合物45	0.0039	0.0069	0.0055
化合物47	0.0092	0.016	0.013
化合物61	0.015	0.015	0.016
化合物62	0.013	0.0095	0.013
化合物64	0.12	0.12	0.12
化合物67	0.051	0.066	0.047
化合物68	0.028	0.030	0.021
化合物69	0.029	0.038	0.032
化合物71	0.012	0.020	0.013
化合物72	0.016	0.024	0.025
化合物73	0.010	0.042	0.014
化合物79	0.0054	0.0078	0.0083
化合物87	0.043	0.090	0.049
化合物89	0.034	0.048	0.051
化合物90a	0.0074	0.011	0.014
化合物90b	0.013	0.020	0.021
化合物91	0.029	0.035	0.040
化合物95	0.037	0.068	0.051
化合物96	0.017	0.044	0.028
化合物97	0.037	0.11	0.072
化合物100	0.045	0.060	0.080
化合物101	0.016	0.027	0.027
化合物106	0.018	0.024	0.025
化合物110	0.0033	0.0068	0.0044
化合物116	0.0036	0.0063	0.0039

10

20

30

40

50

【表 27-2】

化合物	HCC-15IC ₅₀ (μM)	JIMT-1IC ₅₀ (μM)	NIH-OVCAR3IC ₅₀ (μM)
化合物117	0.010	0.014	0.013
化合物130	0.012	0.029	0.019

10

【0335】

生体内活性の評価

37℃の空气中5%CO₂雰囲気下、試験管内の20%ウシ胎児血清、0.01mg/mLウシインスリン、及び1%抗抗で補完したRPMI-1640培地中で、OVCAR-3 (ATCC) 腫瘍細胞を維持した。37℃の空气中5%CO₂雰囲気下、試験管内の10%ウシ胎児血清、及び1%抗抗で補完したRPMI-1640培地中で、HCC15 (DSMZ) 腫瘍細胞を維持した。

【0336】

腫瘍細胞を週に2回継代培養した。指数関数的増殖期に増殖している細胞を回収し、腫瘍接種について計数した。

20

【0337】

マトリゲルと混合した(50:50)0.2mLのPBS中の腫瘍細胞(10×10⁶個)を各マウスの右脇腹に皮下接種した。平均腫瘍体積が110~175mm³に達した場合、動物を10の群に無作為化し、処理を開始した。Balb/CヌードマウスにOVCAR-3細胞を移植し、SCID BeigeマウスにHCC15細胞を移植した。

【0338】

化合物を1日1回または2回(12時間)経口投与した。以下の式： $TGI(\%) = [1 - (TN - T0) / (VN - V0)] \times 100$ を使用して腫瘍増殖阻害(TGI)を算出した；TNは示された時点での処置群の平均腫瘍体積であり、T0は処置0日目での処置群の平均腫瘍体積であり、VNは示された時点でのビヒクル対照群の平均腫瘍体積であり、V0は処置0日目でのビヒクル群の平均腫瘍体積である。P値は、それぞれビヒクル群と比較した、GraphPad Prism 9.4.0を用いた一元配置ANOVAによって腫瘍サイズに基づいて算出した。****はp<0.0001を示す。

30

【0339】

処置開始後の時間の関数としてのビヒクル処理及び化合物処置マウスの腫瘍体積、ならびにHCC15またはOVCAR-3を移植したSCID Beigeマウスまたはヌードマウスにおける選択された化合物による処置の結果を図1及び2に示す。選択された化合物を用いた処置に対して計算されたTGIを表11に示す。

40

【表 2 8】

表 1 1

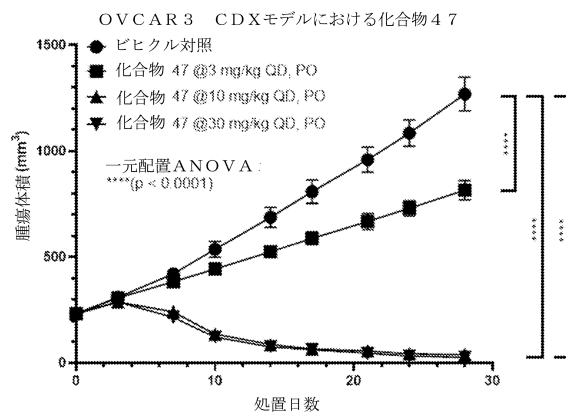
化合物	モデル	図	用量	T G I
化合物 4 7	O V C A R 3	1	3 m g / k g Q D P O	4 4 ± 1 1 %
化合物 4 7	O V C A R 3	1	1 0 m g / k g Q D P O	1 1 9 ± 1 %
化合物 4 7	O V C A R 3	1	3 0 m g / k g Q D P O	1 2 0 ± 1 %
化合物 4 7	H C C 1 5	2	3 m g / k g Q D P O	6 4 ± 7 %
化合物 4 7	H C C 1 5	2	1 0 m g / k g Q D P O	8 3 ± 4 %
化合物 4 7	H C C 1 5	2	3 0 m g / k g Q D P O	8 7 ± 4 %

10

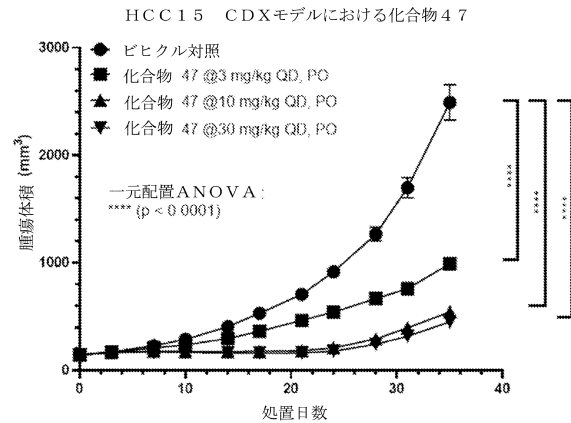
20

【図 面】

【図 1】



【図 2】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/10 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/14 A61P35/00 C07D471/08 C07D491/107 C07D498/08 A61K31/438 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/268230 A1 (HANGZHOU INNOGATE PHARMA CO LTD [CN]) 29 December 2022 (2022-12-29) abstract; claim 1 -----	1-63
A	WO 2020/132649 A1 (AMGEN INC [US]) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1, 34 -----	1-63
A	WO 2020/132653 A1 (AMGEN INC [US]) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1, 36 -----	1-63
A	WO 2021/026100 A1 (AMGEN INC [US]) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1, 43 ----- -/-	1-63
☒ 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
11 July 2023		19/07/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Johnson, Claire

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/020268

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/026098 A1 (AMGEN INC [US]) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1,31 -----	1-63

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/020268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2022268230 A1	29-12-2022	NONE	
WO 2020132649 A1	25-06-2020	AU 2019404576 A1	24-06-2021
		CA 3123227 A1	25-06-2020
		EP 3898616 A1	27-10-2021
		JP 2022513967 A	09-02-2022
		MA 54546 A	30-03-2022
		US 2022056015 A1	24-02-2022
		WO 2020132649 A1	25-06-2020
WO 2020132653 A1	25-06-2020	AU 2019401495 A1	24-06-2021
		CA 3123044 A1	25-06-2020
		EP 3898592 A1	27-10-2021
		JP 2022513971 A	09-02-2022
		MA 54547 A	30-03-2022
		US 2022002311 A1	06-01-2022
		WO 2020132653 A1	25-06-2020
WO 2021026100 A1	11-02-2021	AU 2020325115 A1	17-03-2022
		CA 3147276 A1	11-02-2021
		CN 114391012 A	22-04-2022
		EP 4007638 A1	08-06-2022
		JP 2022542392 A	03-10-2022
		US 2022372018 A1	24-11-2022
		WO 2021026100 A1	11-02-2021
WO 2021026098 A1	11-02-2021	AU 2020326627 A1	17-03-2022
		CA 3146693 A1	11-02-2021
		CN 114302880 A	08-04-2022
		EP 4007752 A1	08-06-2022
		JP 2022542967 A	07-10-2022
		US 2022289724 A1	15-09-2022
		WO 2021026098 A1	11-02-2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 491/107 (2006.01)	C 0 7 D 491/107	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/438 (2006.01)	A 6 1 K 31/438	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/5355(2006.01)	A 6 1 K 31/5355	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/04	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
	A 6 1 P 13/10	

(32)優先日 令和5年3月31日(2023.3.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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. T W E E N
F ターム (参考)

BC42 BC60 BC72 BC73 BC82 CB22 GA02 GA07 GA08 GA10
GA12 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA34 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75
ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB21 ZB26 ZB27 ZC06 ZC41