

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7424637号
(P7424637)

(45)発行日 令和6年1月30日(2024.1.30)

(24)登録日 令和6年1月22日(2024.1.22)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

A 6 1 K 47/54

A 6 1 K 31/454 (2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 2 (全178頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-526059(P2020-526059)

(86)(22)出願日 平成30年11月9日(2018.11.9)

(65)公表番号 特表2021-502386(P2021-502386
A)

(43)公表日 令和3年1月28日(2021.1.28)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/060101

(87)国際公開番号 WO2019/094772

(87)国際公開日 令和1年5月16日(2019.5.16)

審査請求日 令和3年11月9日(2021.11.9)

(31)優先権主張番号 62/584,473

(32)優先日 平成29年11月10日(2017.11.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 507238218

ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシテ
ィ オブ ミシガン
アメリカ合衆国 4 8 1 0 9 - 2 5 9 0
ミシガン、アナーバー、ヒューロン パ
ークウェイ 1 6 0 0、セカンド フロアー
110000338

(74)代理人

弁理士法人 HARAKENZO WOR
LD PATENT & TRADEMA
RK

(72)発明者

グレンベッカ、ヨランタ
アメリカ合衆国、4 8 1 0 9 ミシガン
州、アン アーバー、ヒューロン パーク
ウェイ 1 6 0 0、セカンド フロアー、
シー／オー ザ リージェンツ オブ ザ
最終頁に続く

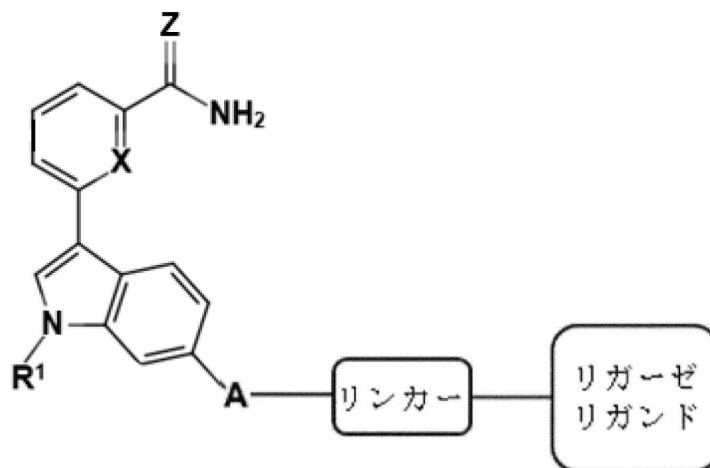
(54)【発明の名称】 A S H 1 L 分解剤及びそれを用いた治療方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

A S H 1 L および E 3 リガーゼ複合体に結合可能であるタンパク質分解標的キメラ (P
R O T A C) 化合物またはその塩を含む組成物であって、前記 P R O T A C 化合物の構造
は、

【化1】



[式Ia]

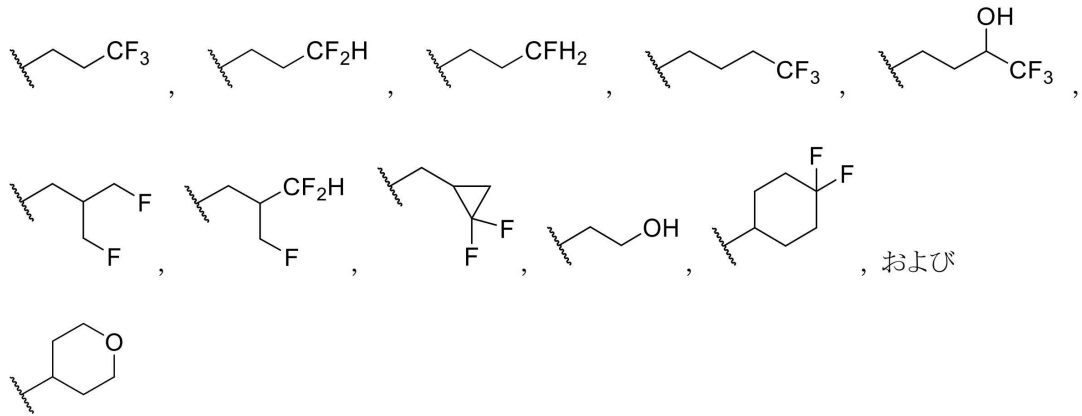
を含み、

XはCHであり、

ZはSであり、

R¹は

【化2】

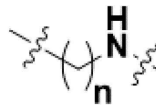


10

から選択され、

Aは

【化3】



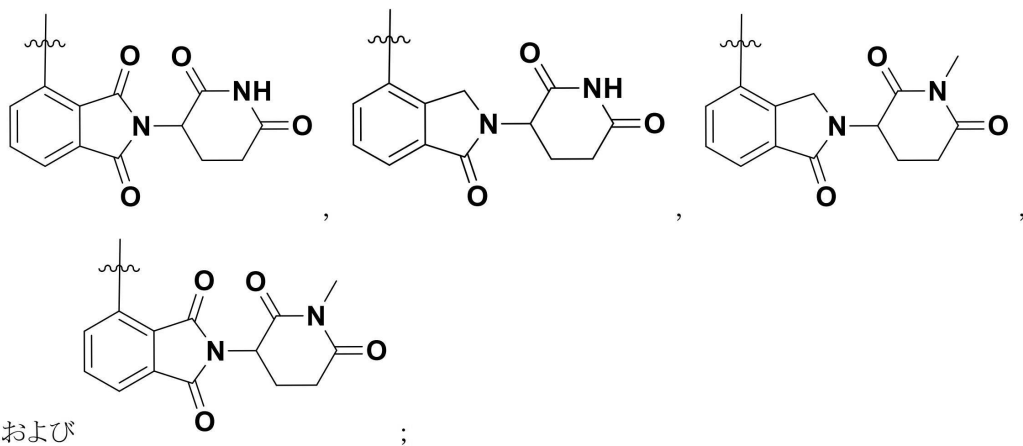
20

であり、

nは0であり、

リガーゼリガンドは、E3リガーゼ複合体に結合可能な分子であり、かつ

【化4】



30

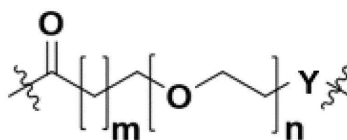
および

;

から選択され、

リンカーは

【化5】



であり、

YはOまたはNHであり、

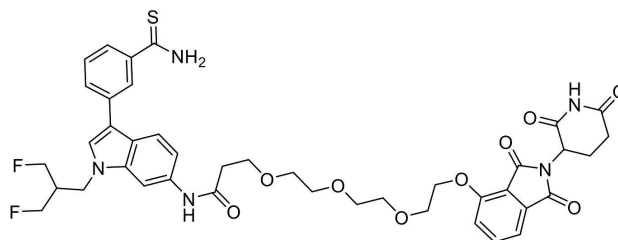
50

mは0～8であり、

nは0～3であり、

前記化合物は、

【化6】



10

ではない、組成物。

【請求項2】

前記化合物がN-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)-9-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド)ノナンアミドである、請求項1の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔技術分野〕

20

関連出願の相互参照

本発明は、2017年11月10日に出願された米国仮特許出願62/584,473の優先権の利益を主張し、これは参照によりその全体が組み込まれる。

【0002】

本明細書では、ASH1Lに結合する第1のドメイン及びASH1Lの分解を促進する第2のドメインを含む小分子が提供される。特に、ASH1L標的タンパク質分解標的キメラ(PROTAC)ならびに疾患(例えば、急性白血病、固形がん及びASH1Lの活性に依存する他の疾患)の治療のためのその使用方法が提供される。

【0003】

〔背景技術〕

30

ASH1L(Absent small and homeotic disksタンパク質1相同体;EC:2.1.1.43)は、ヒストン3のリジン36(H3K36)をメチル化するヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼ(KMTase)である。ASH1Lは、重要な白血病標的遺伝子におけるMLL融合タンパク質のクロマチン結合のため及びMLL融合タンパク質が媒介性する発がん性形質転換のために必要とされ、このことは、ASH1LがMLL白血病及び高いHOX発現を有する他の白血病における治療標的を表すことを示唆している(参考文献1;それらの全体が参照により組み込まれる)。ASH1Lはまた、甲状腺及び乳癌を含む様々な固形腫瘍で過剰発現する(参考文献2、3;それらの全体が参照により組み込まれる)。甲状腺癌では、ASH1Lは、腫瘍特異的切断型で過剰発現する。腫瘍抑制因子であるマイクロRNAのmiR-142-3pは、ASH1Lの3'UTRに結合することによってASH1Lタンパク質発現を阻害し、コロニー形成の阻害及び甲状腺癌細胞成長の遅延化と相関する効果を示す(参考文献2;その全体が参照により組み込まれる)。また、ASH1L遺伝子は、侵襲性基底様乳癌においてコピー数増幅を頻繁に受け、ASH1LのmRNAの高発現は、乳癌患者のより短い生存期間と関連している(参考文献3;その全体が参照により組み込まれる)。最後に、肝細胞癌(HCC)では、ASH1L遺伝子付近に構造変化が見られ、HCC細胞におけるASH1Lのノックダウンは、増殖を遅延させる(参考文献4;その全体が参照により組み込まれる)。

40

【0004】

複数の発生及び発がん性に関連して、ASH1Lは、HOXA-B、-C、及び-D遺

50

伝子及びMEIS1を活性化する（参考文献5～8；それらの全体が参照により組み込まれる）。マウス胚性幹細胞の分化においてASH1L SETドメインの欠失がHox及びWntファミリーのメンバーを含む152種の遺伝子の発現の欠損をもたらすので、ASH1LのKMTase活性は、その遺伝子活性化機能の少なくとも一部に必要とされる（参考文献8；その全体が参照により組み込まれる）。これらの知見は、HOX遺伝子が多くの異なる血液及び固形腫瘍において発がん性ドライバーであるため、非常に関連性がある（参考文献9；その全体が参照により組み込まれる）。例えば、HOXA9の過剰発現は、AMLにおける予後不良と高度に関連しており（参考文献10；その全体が参照により組み込まれる）、HOXA9及びその協力体であるMEIS1は、MLL再編成白血病細胞の生存に必要である（参考文献11、12；それらの全体が参照により組み込まれる）。ASH1L欠損は、マウス骨髄における長期造血幹細胞（HSC）の大幅な減少を引き起こすが、HSCの下流での前駆体の増殖の増加により、末梢血数に対して非常に控えめな影響を有する（参考文献5；その全体が参照により組み込まれる）。ASH1Lはまた、がん以外の疾患において重要な役割を果たしている。例えば、顔面肩甲上腕筋ジストロフィーでは、ASH1Lは、ノンコーディングRNAによって染色体領域4q35に動員され、そこでH3K36ジメチル化、クロマチンリモデリング、及び4q35遺伝子の異常転写を引き起こす（参考文献13；その全体が参照により組み込まれる）。肝線維化において、肝星細胞の線維化筋線維芽細胞への分化転換中、ASH1Lは、上方制御され、線維形成遺伝子に結合し、それを活性化する（参考文献14；その全体が参照により組み込まれる）。

【0005】

〔発明の概要〕

本明細書では、ASH1Lに結合する第1のドメイン及びASH1Lの分解を促進する第2のドメインを含む小分子が提供される。特に、ASH1L標的タンパク質分解標的キメラ（PROTAC）ならびに疾患（例えば、急性白血病、固形がん及びASH1Lの活性に依存する他の疾患）の治療のためのその使用方法が提供される。

【0006】

いくつかの実施形態では、ASH1Lに結合する化合物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書の化合物は、(i) ASH1L結合部分及び(ii)結合したASH1Lの分解を促進する第2の部分（例えば、分解部分）を含む。いくつかの実施形態では、本明細書の化合物のASH1Lへの結合は、ASH1L活性を阻害する。いくつかの実施形態では、本明細書の化合物のASH1Lへの結合は、ASH1L活性を阻害しない。いくつかの実施形態では、本明細書の化合物のASH1Lへの結合は、ASH1L分解を促進する。いくつかの実施形態では、本明細書の化合物のASH1Lへの結合は、ASH1L活性を阻害し、ASH1L分解を促進する。ASH1Lに関する本明細書の化合物の作用のメカニズムを理解することは、本明細書に記載の実施形態を実施するために必要ではない。いくつかの実施形態では、第2の部分（例えば、分解部分）は、ユビキチンリガーゼ（例えば、セレブロンのE3ユビキチンリガーゼ、フォンヒッペル・リンドウ（VHL）のE3リガーゼまたは任意の他のE3ユビキチンリガーゼ）に対するリガンドを含む。いくつかの実施形態では、E3ユビキチンリガーゼリガンド及びASH1L結合部分は、適切なリンカーによって接続されている。

【0007】

いくつかの実施形態では、構造：

【0008】

10

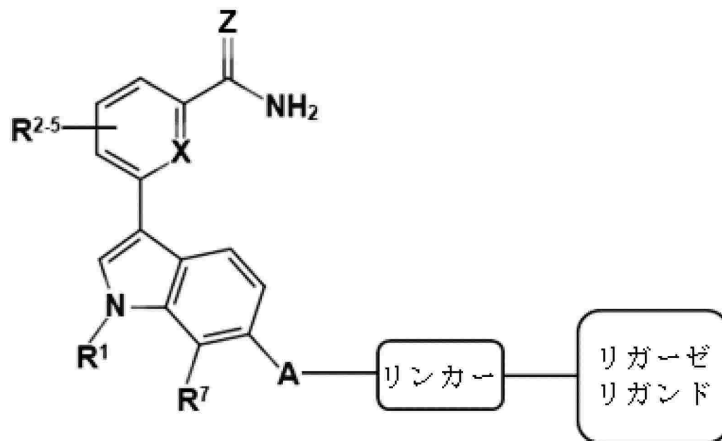
20

30

40

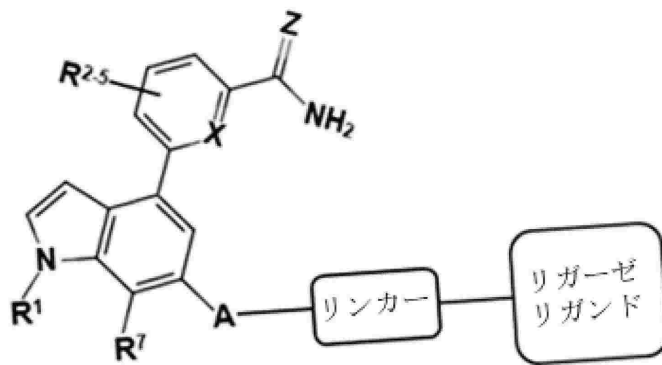
50

【化 1】



10

[式 (I a)]; または



20

[式 (I c)];

【0009】

(式中、X、Z、A、リンカー、リガーゼリガンド、及び $R^1 \sim R^7$ は、本明細書に記載及び／または図示される好適な置換基及び部分の任意の組み合わせから選択される)を含む化合物;

30

またはその塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式(I c)の化合物は、式(I a)について本明細書で記載される任意の部分及び置換基を含む。

【0010】

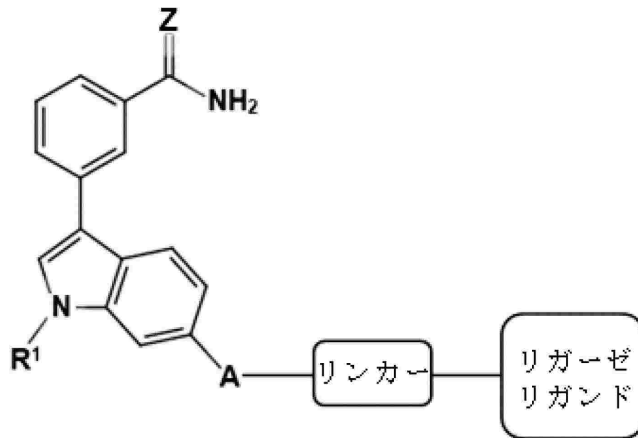
いくつかの実施形態では、

【0011】

40

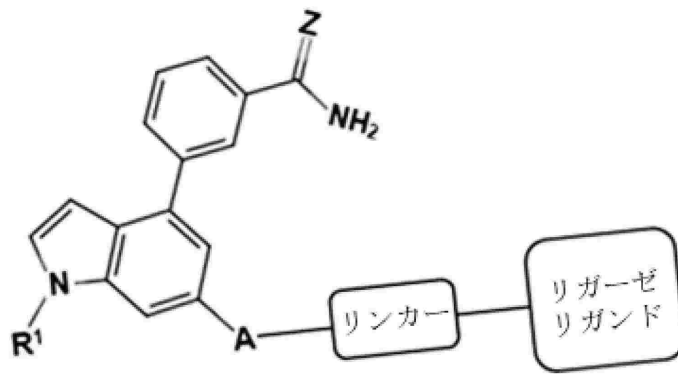
50

【化 2】



10

[式 (I b)]; または



20

[式 (I d)];

【0012】

(式中、Z、A、リンカー、リガーゼリガンド、及びR1は、本明細書に記載及び／または図示される好適な置換基及び部分の任意の組み合わせから選択される)の構造を含む化合物;

またはその塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式(I d)の化合物は、式(I b)について本明細書で記載される任意の部分及び置換基を含む。

30

【0013】

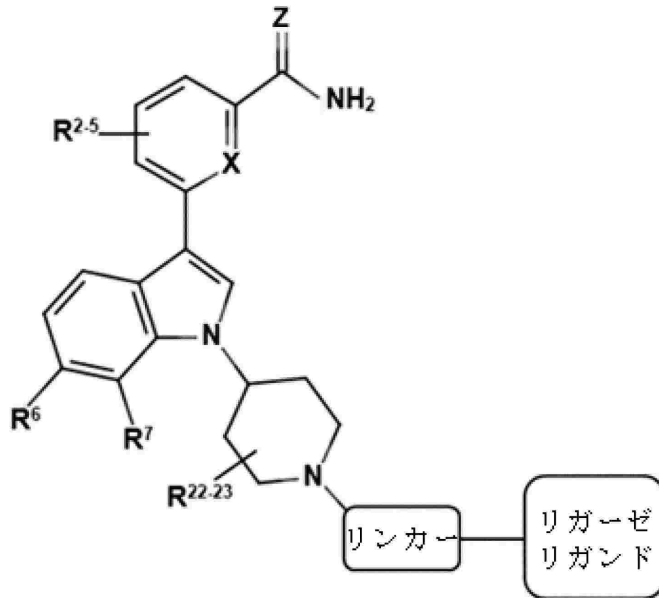
いくつかの実施形態では、

【0014】

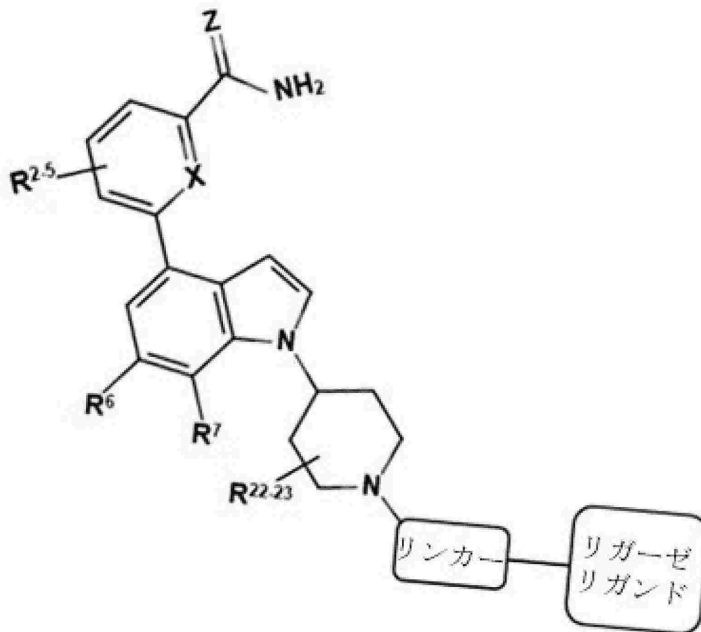
40

50

【化 3】



[式 (I I a)]; または



[式 (I I c)];

【0015】

(式中、 X 、 Z 、 A 、リンカー、リガーゼリガンド、 $R^2 \sim R^7$ 、及び $R^{22} \sim R^{23}$ は、本明細書に記載及び／または図示される好適な置換基及び部分の任意の組み合わせから選択される) の構造を含む化合物；

またはその塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式 (I I c) の化合物は、式 (I I a) について本明細書で記載される任意の部分及び置換基を含む。

【0016】

いくつかの実施形態では、

【0017】

10

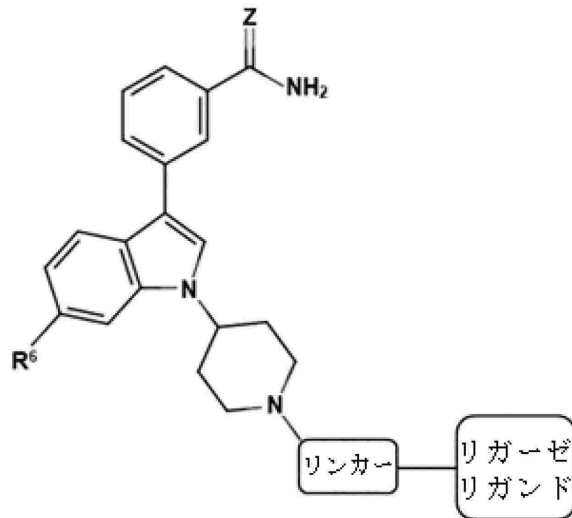
20

30

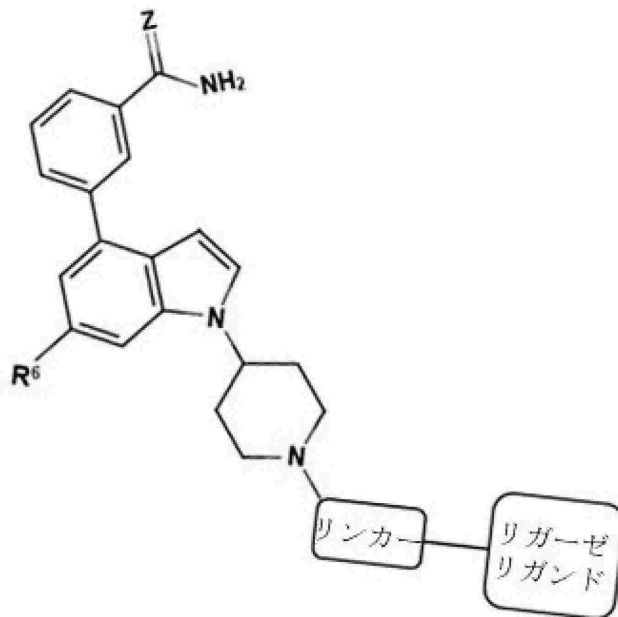
40

50

【化 4】



[式 (I I b)]; または



[式 (I I d)];

【0018】

(式中、Z、リンカー、リガーゼリガンド、及び R^6 は、本明細書に記載及び／または図示される好適な置換基及び部分の任意の組み合わせから選択される)の構造を含む化合物；
 またはその塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式 (I I d) の化合物は、式 (I I b) について本明細書で記載される任意の部分及び置換基を含む。

【0019】

いくつかの実施形態では、

【0020】

10

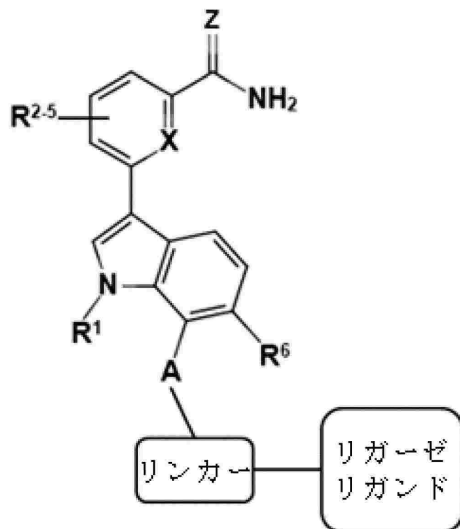
20

30

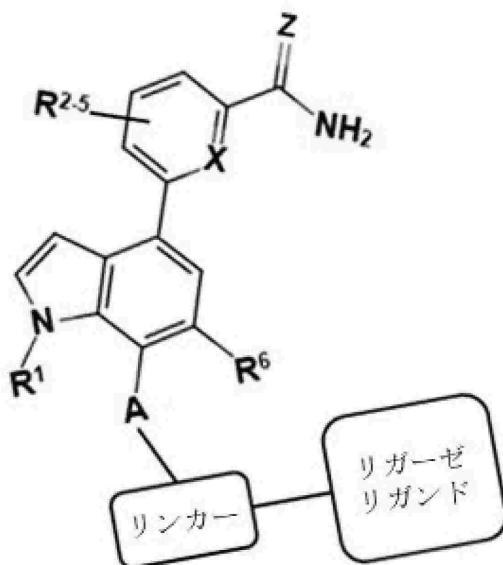
40

50

【化 5】



[式 (I I I a)]; または



[式 (I I I c)];

【0021】

(式中、X、Z、A、リンカー、リガーゼリガンド、及び $R^1 \sim R^6$ は、本明細書に記載及び／または図示される好適な置換基及び部分の任意の組み合わせから選択される)の構造を含む化合物；

またはその塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式 (I I I c) の化合物は、式 (I I I a) について本明細書で記載される任意の部分及び置換基を含む。

【0022】

いくつかの実施形態では、

【0023】

10

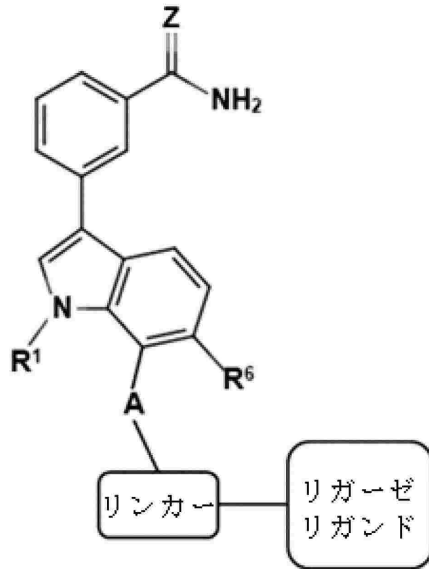
20

30

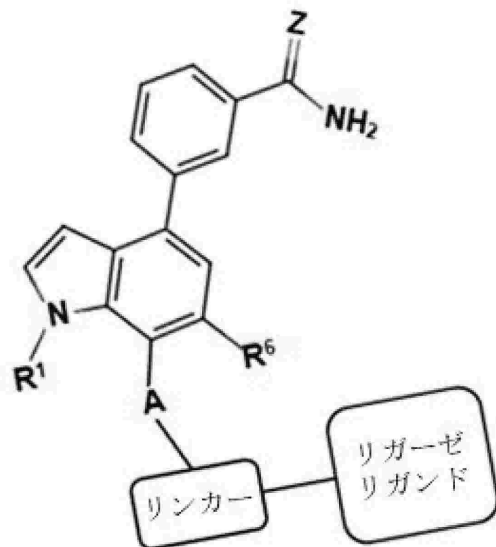
40

50

【化 6】



[式 (I I I b)]; または



[式 (I I I d)];

【0024】

(式中、Z、A、リンカー、リガーゼリガンド、 R^1 、及び R^6 は、本明細書に記載及び／または図示される好適な置換基及び部分の任意の組み合わせから選択される)の構造を含む化合物；

またはその塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式 (I I I d) の化合物は、式 (I I I b) について本明細書で記載される任意の部分及び置換基を含む。

【0025】

いくつかの実施形態では、化合物 1～182 (例えば、表 8 の化合物 1～91 及びそれらの交互に接続された型 (例えば、化合物 92～182))、それらの塩、またはそれらの薬学的組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、式 (I a～d)、(I I a～d)、または (I I I a～d) (式中、X、Z、A、リンカー、リガーゼリガンド、及び R^1 ～ R^7 は、存在する場合、化合物 1～91 の X、Z、A、リンカー、リガーゼリガンド、及び R^1 ～ R^7 基から任意の組み合わせで選択される) の化合物またはそれらのうちの 1 つが本明細書で提供される。

【0026】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む

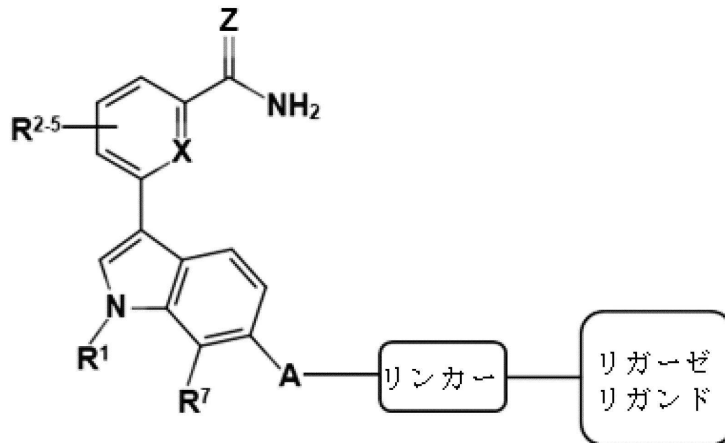
薬学的組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、注射のために製剤化される。

【0027】

いくつかの実施形態では、式(Ia)の構造：

【0028】

【化7】



10

20

【0029】

(式中、Xは、CHまたはNであり；

Zは、OまたはSであり；

R¹は、H、アルキル、置換アルキル（例えば、ハロゲン置換アルキル）、分岐状アルキル、置換分岐状アルキル（例えば、ハロゲン置換分岐状アルキル）、アルコキシ、アミン、置換アミン、チオアルキル、ケトン、アミド、置換アミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、ピペリジン、メチルピペリジン、架橋ピペリジン、テトラヒドロピラン、アルキルスルホニル置換ピペリジン、スルホンアミド置換ピペリジン、アリールスルホニル置換ピペリジン、1-((トリフルオロメチル)スルホニル)ピペリジン)、ジフルオロシクロヘキサン、モノフルオロシクロヘキサン、シクロヘキサン、置換ジフルオロシクロヘキサン、ビスシクロオクタン、シクロヘプタン、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；

30

R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁷は、独立して、H、ハロゲン（例えば、Cl、F、Br、I）、CH₃、OH、SH、NH₂、CN、CF₃、CCl₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-OH、-CH₂NH₂、CH₃SH、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂F、CHF₂、CH₂CN、CH₂CF₃、及びCH₂Cl₃、アルキル、ハロアルキル、アルコールから選択され；

40

Aは、共有結合（すなわち、原子が存在しない）であるか、または表1に列挙された構造（式中、nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；mは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15またはそれらの間の範囲であり；kは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；lは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である）から選択され；

リンカーは、表2に列挙された構造（式中、nは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15であり；mは、存在する場合

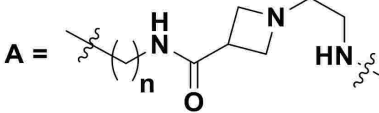
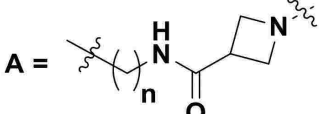
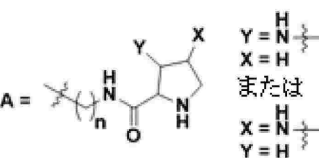
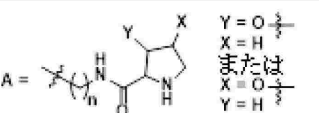
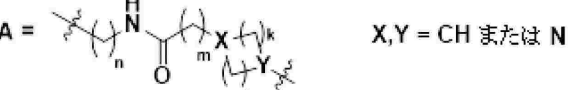
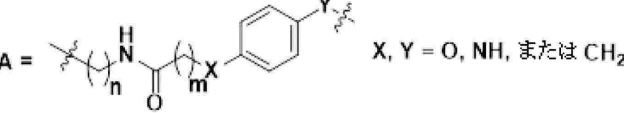
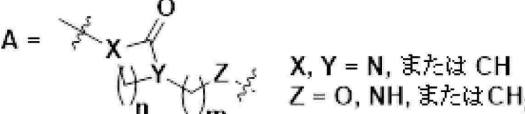
50

合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15またはそれらの間の範囲であり）；kは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；lは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である）から選択され；リガーゼリガンドは、表3に列举されたものから選択される）を含むASH1L分解を誘導する化合物が本明細書で提供される。

【0030】

【表1】

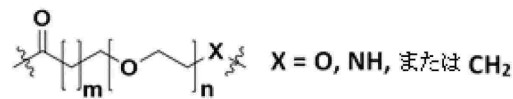
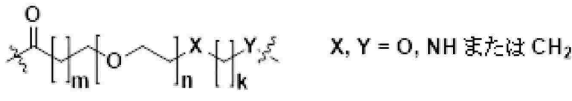
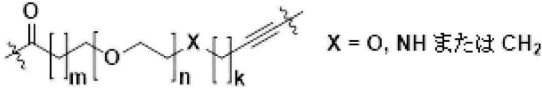
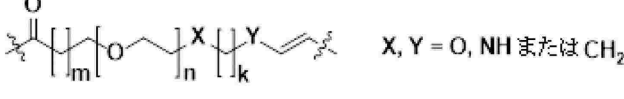
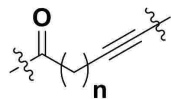
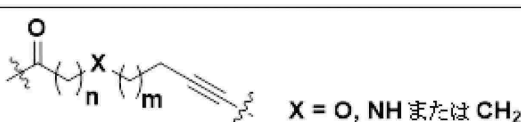
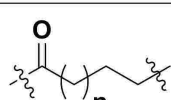
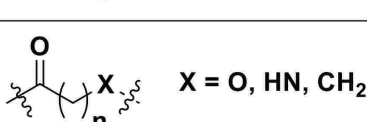
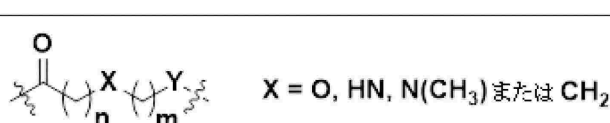
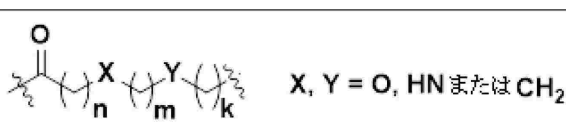
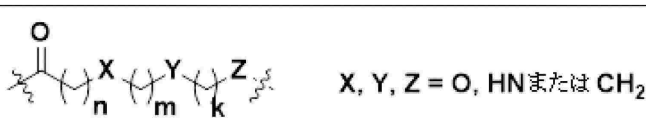
表1. 式（I a～d）及び（I I I a～d）からの例示的なA群。

A-1		10
A-2		
A-3		20
A-4		
A-5		
A-6		30
A-7		
A-8		
A-9		40

【0031】

【表 2】

表 2. 式 (I a ~ d) 及び (I I I a ~ d) のための例示的なリンカー。

La-1	 $X = O, NH, \text{または } CH_2$
La-2	 $X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
La-3	 $X = O, NH \text{ または } CH_2$
La-4	 $X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
La-5	
La-6	 $X = O, NH \text{ または } CH_2$
La-7	
La-8	 $X = O, HN, CH_2$
La-9	 $X = O, HN, N(CH_3) \text{ または } CH_2$
La-10	 $X, Y = O, HN \text{ または } CH_2$
La-11	 $X, Y, Z = O, HN \text{ または } CH_2$

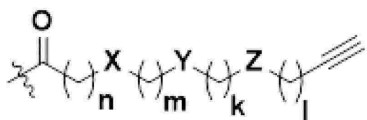
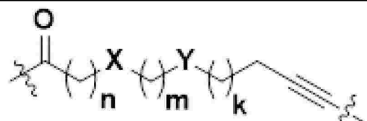
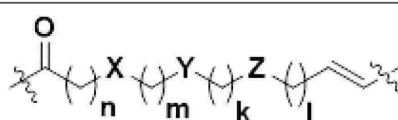
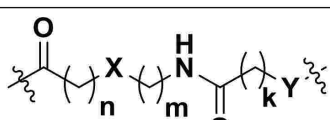
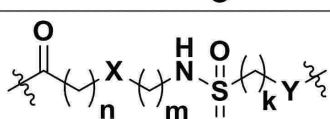
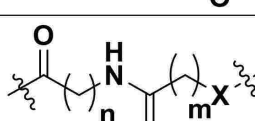
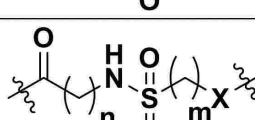
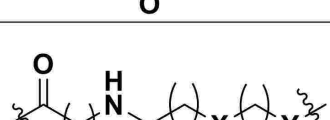
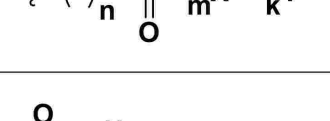
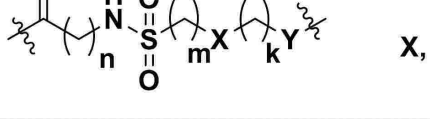
10

20

30

40

50

La-12	 $X, Y, Z = O, \text{HN または } \text{CH}_2$
La-13	 $X, Y = O, \text{HN または } \text{CH}_2$
La-14	 $X, Y, Z = O, \text{HN または } \text{CH}_2$
La-15	 $X = O, \text{HN}, \text{CH}_2$
La-16	 $X = O, \text{HN}, \text{CH}_2$
La-17	 $X = O, \text{HN}, \text{CH}_2$
La-18	 $X = O, \text{HN}, \text{CH}_2$
La-19	 $X, Y = O, \text{HN}, \text{CH}_2$
La-20	 $X, Y = O, \text{HN}, \text{CH}_2$
La-21	 $X, Y = O, \text{HN}, \text{CH}_2$

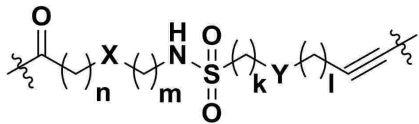
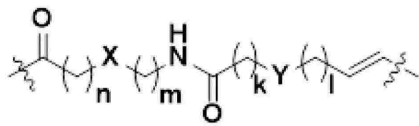
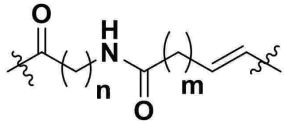
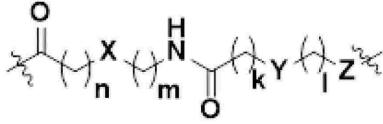
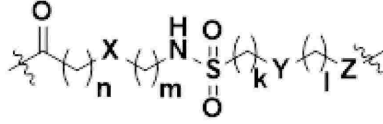
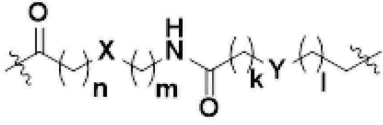
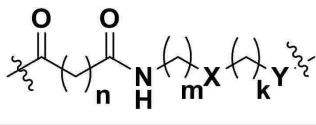
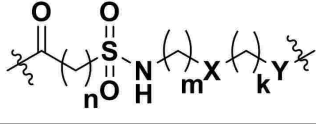
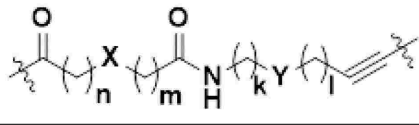
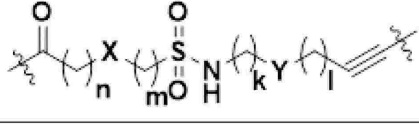
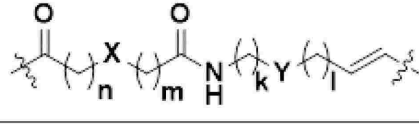
10

20

30

40

50

La-22		X, Y = O, HN, CH ₂
La-23		X, Y = O, HNまたはCH ₂
La-24		
La-25		X, Y, Z = O, HNまたはCH ₂
La-26		X, Y, Z = O, HNまたはCH ₂
La-27		X, Y = O, HNまたはCH ₂
La-28		X, Y = O, HN, CH ₂
La-29		X, Y = O, HN, CH ₂
La-30		X, Y = O, HNまたはCH ₂
La-31		X, Y = O, HNまたはCH ₂
La-32		X, Y = O, HNまたはCH ₂

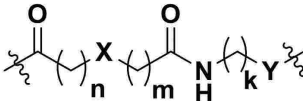
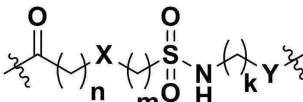
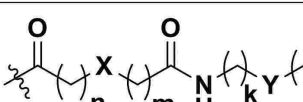
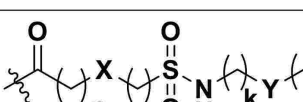
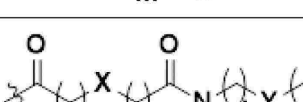
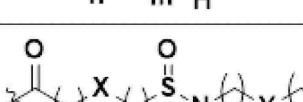
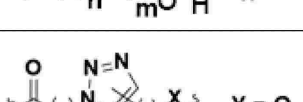
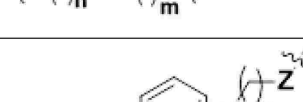
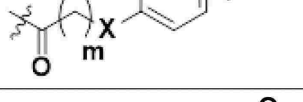
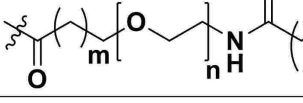
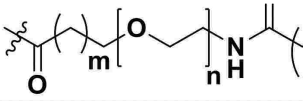
10

20

30

40

50

La-33	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_n \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_k \text{---} \text{Z} \quad \text{X, Y = O, HN, CH}_2$	
La-34	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_n \text{---} \text{SO}_2 \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_k \text{---} \text{Z} \quad \text{X, Y = O, HN, CH}_2$	
La-35	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_n \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_k \text{---} \text{Z} \quad \text{X, Y = O, HN, CH}_2$	10
La-36	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_n \text{---} \text{SO}_2 \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_k \text{---} \text{Z} \quad \text{X, Y = O, HN, CH}_2$	
La-37	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_n \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_k \text{---} \text{Z} \quad \text{X, Y, Z = O, HNまたはCH}_2$	
La-38	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_n \text{---} \text{SO}_2 \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_k \text{---} \text{Z} \quad \text{X, Y, Z = O, HNまたはCH}_2$	20
La-38	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_n \text{---} \text{Z} \quad \text{X = O, NH,またはCH}_2$	
La-39	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_m \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_n \text{---} \text{Z} \quad \text{X, Y, Z = O, NHまたはCH}_2$	
La-40	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_m \text{---} \text{O} \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_n \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{Z} \text{---})_k \quad \text{X = O, NH, CH}_2$	30
La-41	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_m \text{---} \text{O} \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_n \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{Z} \text{---})_k \quad \text{X, Y, Z = O, NH, CH}_2$	
La-42	 $\text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{X} \text{---})_m \text{---} \text{O} \text{---} (\text{---} \text{Y} \text{---})_n \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} (\text{---} \text{Z} \text{---})_k \quad \text{X = O, NH, CH}_2$	40

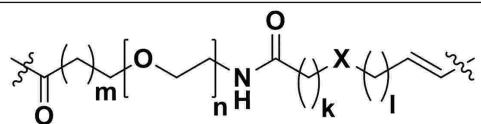
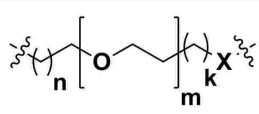
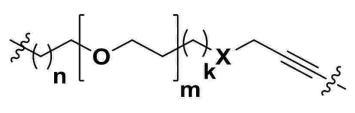
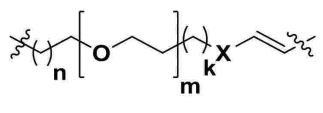
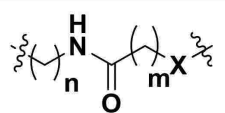
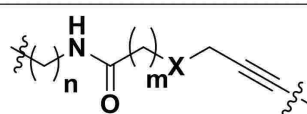
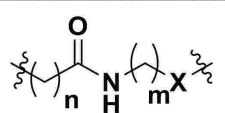
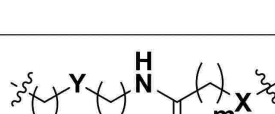
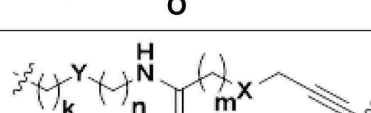
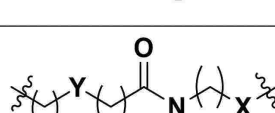
10

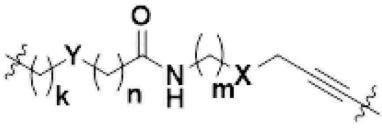
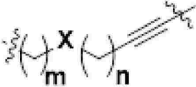
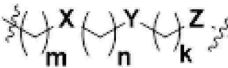
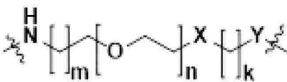
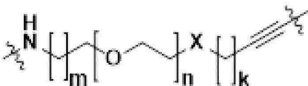
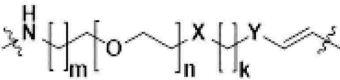
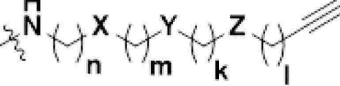
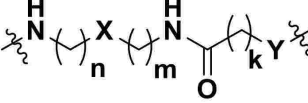
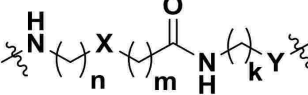
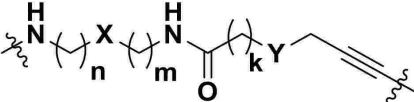
20

30

40

50

La-43		$X = O, NH, CH_2$
La-44		$X = O, NH, CH_2$
La-45		$X = O, NH, CH_2$
La-46		$X = O, NH, CH_2$
La-47		$X = O, NH, CH_2$
La-48		$X = O, NH, CH_2$
La-49		$X = O, NH, CH_2$
La-50		$X = O, NH, CH_2$
La-51		$X = O, NH, CH_2$
La-52		$X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
La-53		$X = O, NH, CH_2$

La-54	 $X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
La-55	 $X = O, NH \text{ または } CH_2$
La-56	 $X, Y, Z = O, NH \text{ または } CH_2$
La-57	 $X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
La-58	 $X = O, NH \text{ または } CH_2$
La-59	 $X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
La-60	 $X, Y, Z = O, NH \text{ または } CH_2$
La-61	 $X, Y, Z = O, NH \text{ または } CH_2$
La-62	 $X, Y = O, NH, CH_2$
La-63	 $X, Y = O, NH, CH_2$
La-64	 $X, Y = O, NH, CH_2$

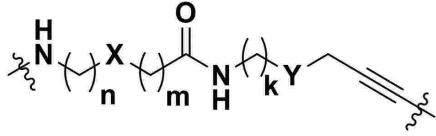
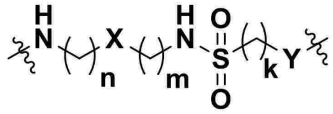
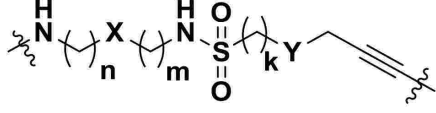
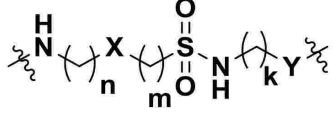
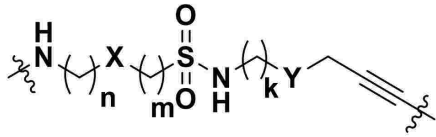
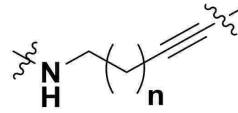
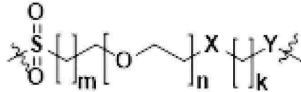
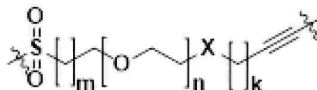
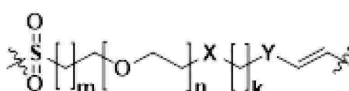
10

20

30

40

50

La-65	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-66	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-67	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-68	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-69	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-70	 $X = O, HN, \text{または} CH_2$
La-71	
La-72	 $X, Y = O, HN \text{または} CH_2$
La-73	 $X = O, HN \text{または} CH_2$
La-74	 $X, Y = O, HN \text{または} CH_2$

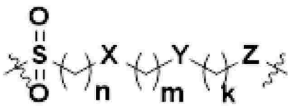
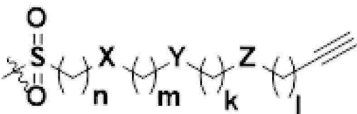
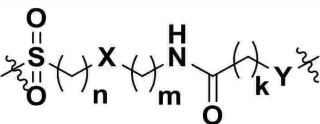
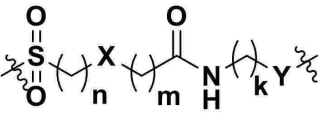
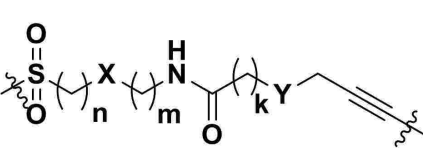
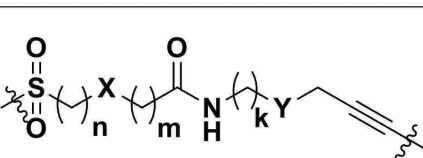
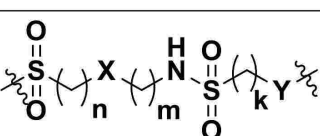
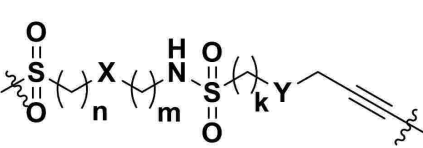
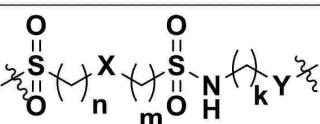
10

20

30

40

50

La-75	 $X, Y, Z = O, HN \text{ または } CH_2$
La-76	 $X, Y, Z = O, HN \text{ または } CH_2$
La-77	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-78	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-79	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-80	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-81	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-82	 $X, Y = O, HN, CH_2$
La-83	 $X, Y = O, HN, CH_2$

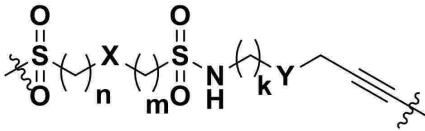
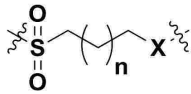
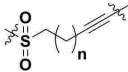
10

20

30

40

50

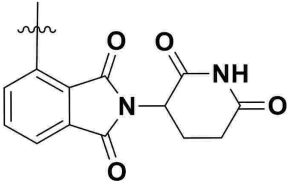
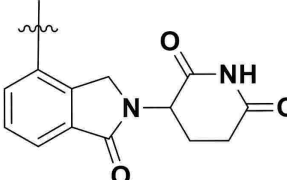
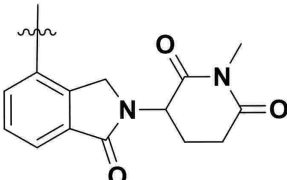
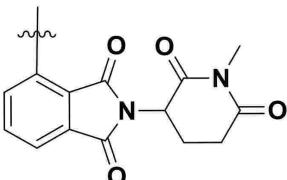
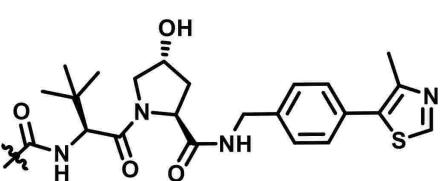
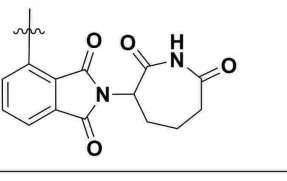
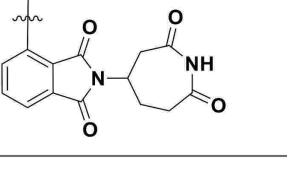
La-84	 X, Y = O, HN, CH₂
La-85	 X = O, NH, CH₂
La-86	

* X、Y、及びZ基は、上記のリンカー（表2）に存在する場合、独立して、O、NH、またはCH₂であり、同じリンカーに存在する場合は同じ基である必要はない。

【 0 0 3 2 】

【表 3】

表 3. 式 (I a ~ d) 及び (I I I a ~ d) のための例示的なリガーゼリガンド。

LLa-1	
LLa-2	
LLa-3	
LLa-4	
LLa-5	
LLa-6	
LLa-7	

【0033】

いくつかの実施形態では、式 (I a) の R^1 置換基は、式 (a ~ q) のうちの 1 つである：

【0034】

10

20

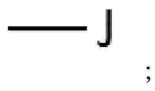
30

40

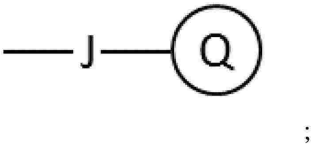
50

【化 8】

式 (a) :

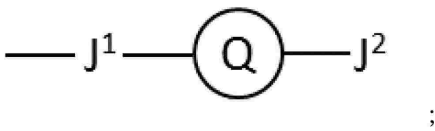


式 (b) :



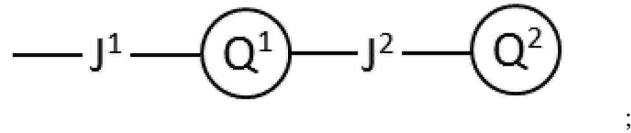
10

式 (c) :

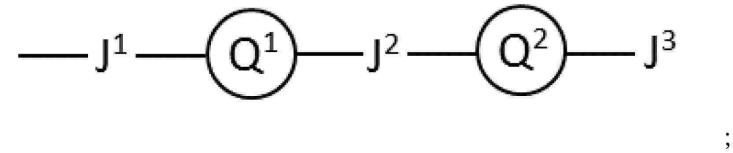


式 (d) :

20

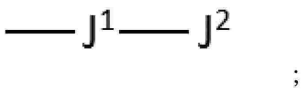


式 (e) :

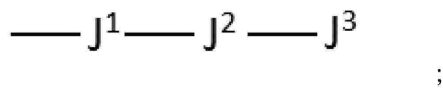


30

式 (f) :



式 (g) :

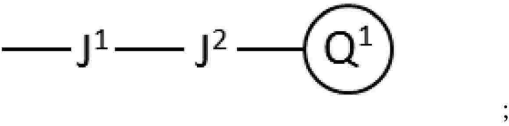


40

【 0 0 3 5】

【化 9】

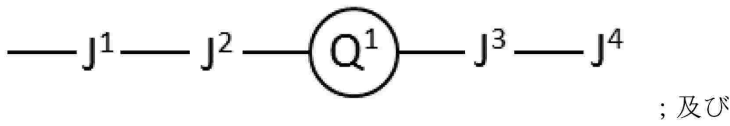
式 (h) :



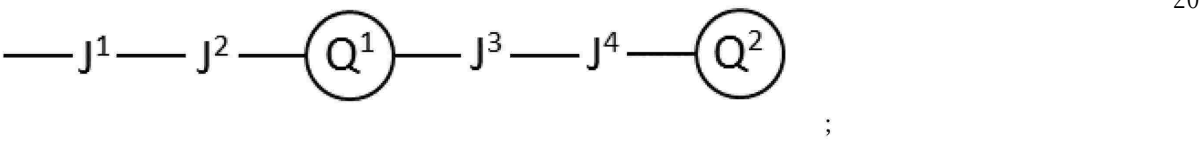
式 (i) :



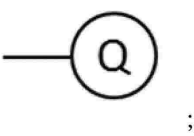
式 (j) :



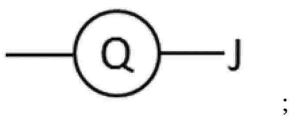
式 (k) :



式 (l) :



式 (m) :



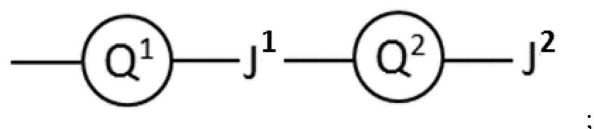
式 (n) :



【 0 0 3 6 】

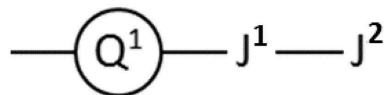
【化 10】

式 (o) :



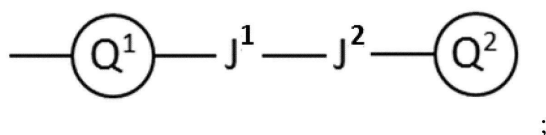
;

式 (p) :



; 及び

式 (q) :



;

【0037】

(式中、J、Q¹、またはJ¹のうちの1つは、存在する場合、主骨格に連結されており；

各J、J¹、J²、J³、及びJ⁴は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル₁₋₁₅、アルケニル₁₋₆、アルキニル₁₋₆、(CH₂)₀₋₆C(S)NH₂、(CH₂)₀₋₆C(O)NH₂、O、S、NH、(CH₂)₀₋₆C(O)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NHC(O)(CH₂)₁₋₆、アルキニスルホニル、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、(CH₂)₀₋₆C(S)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆N(CH₂)₁₋₆(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NH₂、(CH₂)₀₋₆SO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NHSO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SO₂NH₂、ハロゲン (例えば、F、Cl、Br、またはI)、ハロアルキル (例えば、(CH₂)₀₋₆CH₂F、(CH₂)₀₋₃CHF(CH₂)₀₋₂CH₃、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、ジハロアルキル (例えば、(CH₂)₀₋₆CF₂H、(CH₂)₀₋₃CF₂(CH₂)₀₋₂CH₃、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、トリハロアルキル (例えば、(CH₂)₀₋₆CF₃、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、その長さに沿って2つ以上の位置で1~3個のハロゲンを有するアルキル、(CH₂)₁₋₄SP(Ph)₂=S、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆S(CH

10

20

30

40

50

2) $1-6\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2\text{O})_{1-6}$ 、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；

各Q、Q¹、及びQ²は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、インダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エプスルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）、オキサジリジン、ジオキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペリジン、オキサン、チアン、ペピエラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン、ホモピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、任意の好適なC³~C⁷シクロアルキル基、及び表4で示される環構造のいずれかからなる群から選択され；

各Q、Q¹、及びQ²は、存在する場合、Q環上の任意の位置で1つ以上の追加のJ基を示し得；

上記の任意のアルキルまたは $(\text{CH}_2)_{x-y}$ 基は、直鎖または分岐状であり得；

上記の任意のアルキルまたは $(\text{CH}_2)_{x-y}$ 基は追加的に、1つ以上の炭素上でOH、

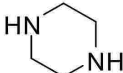
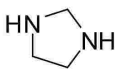
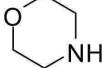
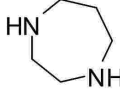
= O、NH₂、CN、ジハロアルキル（例えば、CF₂H）、トリハロアルキル（例えば、CF₃）、またはハロゲン（例えば、F）置換基を含み得；

上記の基の末端位置上の水素の数は、基が追加の基に連結している場合に調整され得（例えば、CH₃はCH₂に調整される、OHはOに調整されるなど）、または基が末端である場合に調整され得る（例えば、CH₂はCH₃に調整される、OはOHに調整されるなど））。

【0038】

【表4】

表4. 環構造の非限定的な例。

R-1		R-2	
R-3		R-4	
R-5		R-6	
R-7		R-8	
R-9		R-10	
R-11		R-12	
R-13		R-14	
R-15		R-16	
R-17		R-18	
R-19		R-20	
R-21		R-22	
R-23		R-24	

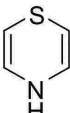
10

20

30

40

50

R-25		R-26	
R-27		R-28	
R-29		R-30	
R-31		R-32	
R-33		R-34	
R-35		R-36	
R-37		R-38	
R-39		R-40	
R-41		R-42	
R-43		R-44	
R-45		R-46	
R-47		R-48	
R-49		R-50	

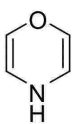
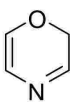
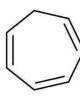
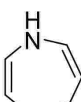
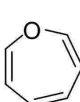
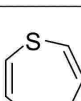
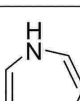
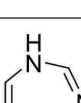
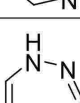
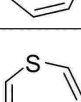
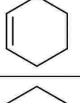
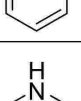
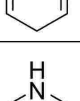
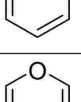
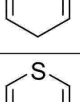
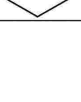
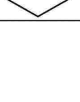
10

20

30

40

50

R-51		R-52	
R-53		R-54	
R-55		R-56	
R-57		R-58	
R-59		R-60	
R-61		R-62	
R-63		R-64	
R-65		R-66	
R-67		R-68	
R-69		R-70	
R-71		R-72	
R-73		R-74	
R-75		R-76	

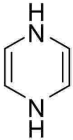
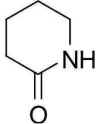
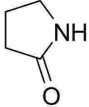
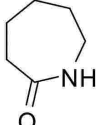
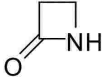
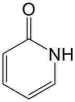
10

20

30

40

50

R-77		R-78	
R-79		R-80	
R-81		R-82	
R-83		R-84	
R-85			

【0039】

いくつかの実施形態では、リンカー及びAは、表5に列挙された1つまたは組み合わせから選択される。

【0040】

10

20

30

40

50

【表 5】

表5. 式 (I a ~ d) 及び (I I I a ~ d) のための例示的なリンカー及びAの組み合わせ。

AL-1	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$ $n=0\sim5$	$\text{---} \left(\text{---} \right)_m \text{O} \left(\text{---} \right)_n \text{X} \text{---} \quad \text{X} = \text{O, N, C}$ $m=0\sim15 ; n=0\sim15$ (n, mについての同じ値が以下のリンカーに適用される)
AL-2	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \left(\text{---} \right)_m \text{O} \left(\text{---} \right)_n \text{O} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---}$
AL-3	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \left(\text{---} \right)_m \text{O} \left(\text{---} \right)_n \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{---}$
AL-4	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{C} \equiv \text{C} \text{---}$
AL-5	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{---}$
AL-6	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{O} \text{---}$
AL-7	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \text{O} \left(\text{---} \right)_n \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{---}$
AL-8	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{N} \equiv \text{N} \left(\text{---} \right)_m \text{X} \text{---} \quad \text{X} = \text{N, O, C}$
AL-9	$A = \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---}$	$\text{---} \left(\text{---} \right)_m \text{O} \left(\text{---} \right)_n \text{NH} \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---}$

10

20

30

40

50

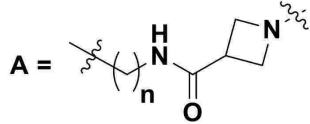
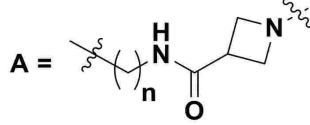
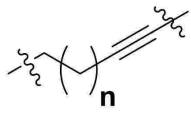
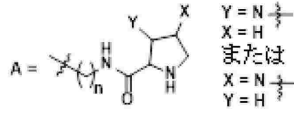
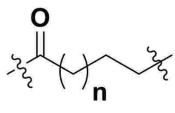
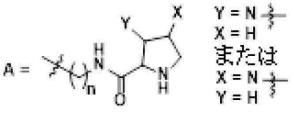
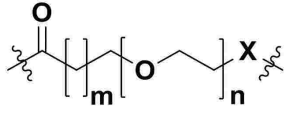
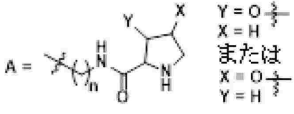
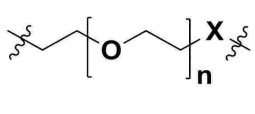
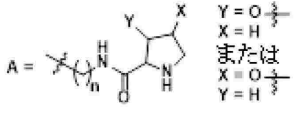
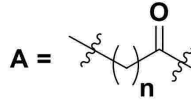
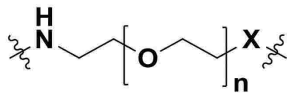
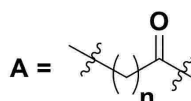
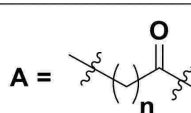
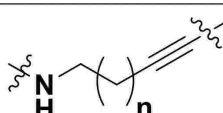
AL-10	A = n=0~3	 X = O,N,C
AL-11	A =	
AL-12	A =	
AL-13	A =	
AL-14	A =	
AL-15	A =	
AL-16	A =	
AL-17	A =	 X = N,O,C
AL-18	A =	
AL-19	A =	 X = O,N

10

20

30

40

AL-20		 $X = O, N, C$
AL-21		
AL-22	 $Y = N$ $X = H$ または $X = N$ $Y = H$	
AL-23	 $Y = N$ $X = H$ または $X = N$ $Y = H$	 $X = O, N, C$
AL-24	 $Y = O$ $X = H$ または $X = O$ $Y = H$	 $X = O, N, C$
AL-25	 $Y = O$ $X = H$ または $X = O$ $Y = H$	 $X = O, N, C$
AL-26		 $X = O, N, C$
AL-27		 $X = O, N, C$
AL-28		

*上記リンカーとAの組み合わせは、例示的であり、本明細書の範囲内のすべての可能な組み合わせが含まれるわけではない。本明細書に記載の任意の好適なリンカー及びA基は、本明細書の実施形態において組み合わせられ得る。例えば、表2の任意のリンカー及び表1のA基は、本明細書の範囲内で任意の好適な組み合わせで組み合わせられ得る。

【0041】
いくつかの実施形態では、式(Ib)の構造：
【0042】

10

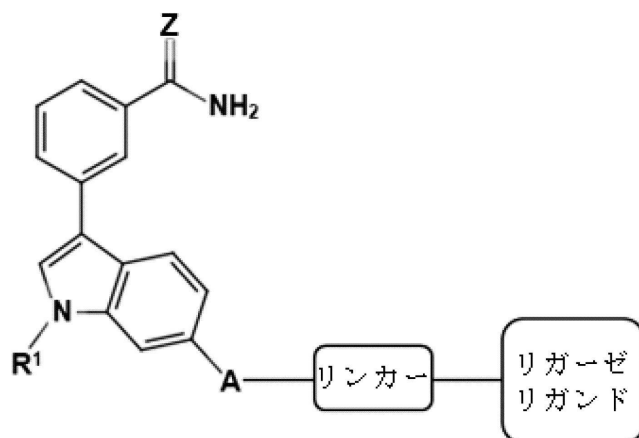
20

30

40

50

【化 1 1】



10

【0043】

(式中、Zは、OまたはSであり；

R^1 は、H、アルキル、置換アルキル（例えば、ハロゲン置換アルキル）、分岐状アルキル、置換分岐状アルキル（例えば、ハロゲン置換分岐状アルキル）、アルコキシ、アミン、置換アミン、チオアルキル、ケトン、アミド、置換アミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、ピペリジン、メチルピペリジン、架橋ピペリジン、テトラヒドロピラン、アルキルスルホニル置換ピペリジン、スルホンアミド置換ピペリジン、アリールスルホニル置換ピペリジン、1-（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン）、ジフルオロシクロヘキサン、モノフルオロシクロヘキサン、シクロヘキサン、置換ジフルオロシクロヘキサン、ビスシクロオクタン、シクロヘプタン、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；

20

Aは、共有結合（すなわち、原子が存在しない）であるか、または表1に列挙された構造（式中、nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；mは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15またはそれらの間の範囲であり；kは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；lは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である）から選択され；

30

リンカーは、表2に列挙された構造（式中、nは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15であり；mは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15またはそれらの間の範囲であり；kは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；lは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である）から選択され；

40

リガーゼリガンドは、表3に列挙されたものから選択される）を含むASH1L分解を誘導する化合物である。

【0044】

いくつかの実施形態では、式(Ib)の R^1 置換基は、式(a~q)のうちの1つである；

(式中、J、 Q^1 、または J^1 のうちの1つは、存在する場合、主骨格に連結されており；

各J、 J^1 、 J^2 、 J^3 、及び J^4 は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル $_{1-15}$ 、アルケニル $_{1-6}$ 、アルキニル $_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH_2$ 、O、S、NH、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH(CH_2)_{1-}$

50

50

) $0-3 \text{ OC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{ OC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、
 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{ SC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3} \text{ SC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、
 $(\text{CH}_2\text{O})_{1-6}$ 、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；

各 Q、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベン
 ゴフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ベン
 ゴ[c]チオフエン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、イン
 ダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール
 、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキ
 ノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、
 フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-
 トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エピ
 スルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）、オキサジリジン、ジオキ
 シラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン
 、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサ
 ザリジン、イソキサザリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキサラン、ジチオ
 ラン、ピペリジン、オキサン、チアン、ペピエラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジ
 オキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン、ホモ
 ピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘ
 キセン、シクロヘプテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、
 1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロ
 ヘキシル、任意の好適な $C^3 \sim C^7$ シクロアルキル基、及び表 4 で示される環構造のいず
 れかからなる群から選択され；

各 Q、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、Q 環上の任意の位置で 1 つ以上の追加の J 基
 を示し得；

上記の任意のアルキルまたは $(\text{CH}_2)_{x-y}$ 基は、直鎖または分岐状であり得；

上記の任意のアルキルまたは $(\text{CH}_2)_{x-y}$ 基は追加的に、1 つ以上の炭素上で OH、
 $=\text{O}$ 、 NH_2 、CN、ジハロアルキル（例えば、 CF_2H ）、トリハロアルキル（例えば
 CF_3 ）、またはハロゲン（例えば、F）置換基を含み得；

上記の基の末端位置上の水素の数は、基が追加の基に連結している場合に調整され得（
 例えば、 CH_3 は CH_2 に調整される、OH は O に調整されるなど）、または基が末端で
 ある場合に調整され得る（例えば、 CH_2 は CH_3 に調整される、O は OH に調整される
 など））。

【0045】

いくつかの実施形態では、式 (IIa) の構造：

【0046】

10

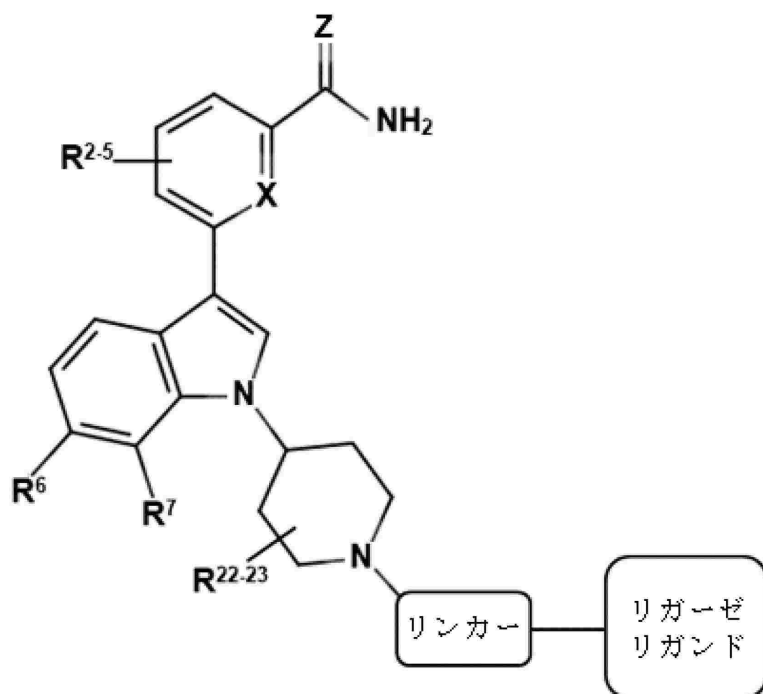
20

30

40

50

【化 1 2】



【0047】

(式中、Xは、CHまたはNであり；

Zは、OまたはSであり；

R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁷は、独立して、H、ハロゲン（例えば、Cl、F、Br、I）、CH₃、OH、SH、NH₂、CN、CF₃、CCl₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-OH、-CH₂NH₂、CH₃SH、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂F、CHF₂、CH₂CN、CH₂CF₃、及びCH₂Cl₃から選択され；

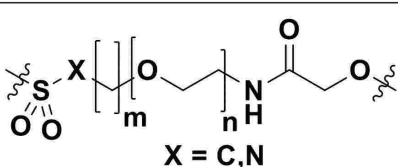
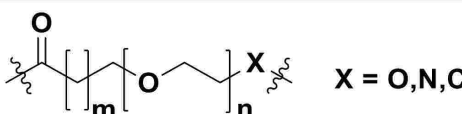
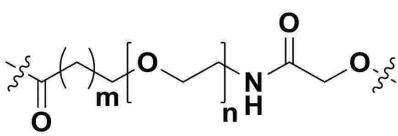
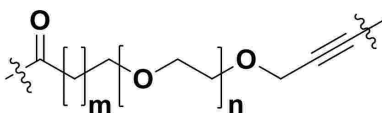
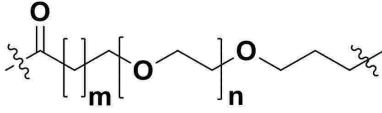
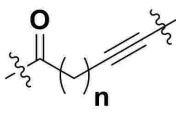
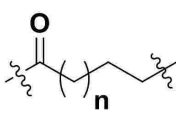
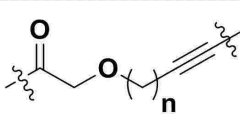
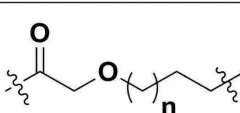
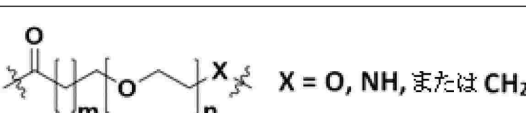
R⁶は、H、アルキル、置換アルキル（例えば、ハロゲン置換アルキル）、分岐状アルキル、置換分岐状アルキル（例えば、ハロゲン置換分岐状アルキル）ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、置換アミン、チオアルキル、ハロゲン、ケトン、アミド、置換アミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、ピペリジン、メチルピペリジン、架橋ピペリジン、テトラヒドロピラン、アルキルスルホニル置換ピペリジン、スルホンアミド置換ピペリジン、アリールスルホニル置換ピペリジン）、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；

R²²及びR²³は、独立して、H、ハロゲン（例えば、Cl、F、Br、I）、CH₃、OH、SH、NH₂、CN、CF₃、CCl₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-OH、-CH₂NH₂、CH₃SH、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂F、CHF₂、CH₂CN、CH₂CF₃、及びCH₂Cl₃から選択され；

リンカーは、表6に列挙された構造（式中、nは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15であり；mは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15またはそれらの間の範囲であり；kは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；lは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である）から選択され；

リガーゼリガンドは、表7に列挙されたものから選択される）を含むASH1L分解化合物が本明細書で提供される。

【 0 0 4 8 】
【表 6】

Lb-1	 X = C, N
Lb-2	 X = O, N, C
Lb-3	
Lb-4	
Lb-5	
Lb-6	
Lb-7	
Lb-8	
Lb-9	
Lb-10	 X = O, NH, または CH ₂

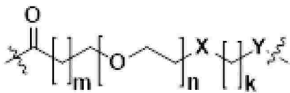
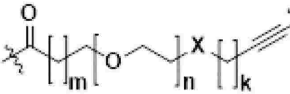
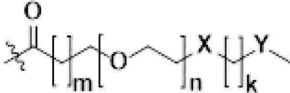
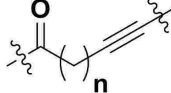
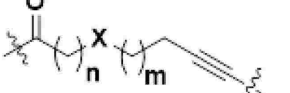
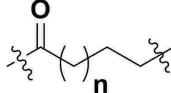
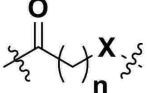
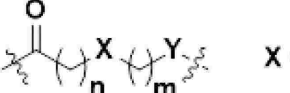
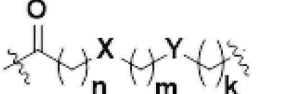
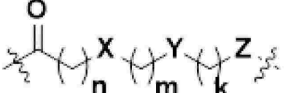
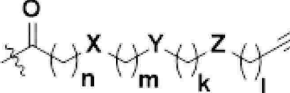
10

20

30

40

50

Lb-11	 $X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
Lb-12	 $X = O, NH \text{ または } CH_2$
Lb-13	 $X, Y = O, NH \text{ または } CH_2$
Lb-14	
Lb-15	 $X = O, NH \text{ または } CH_2$
Lb-16	
Lb-17	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-18	 $X = O, HN, N(CH_3) \text{ または } CH_2$
Lb-19	 $X, Y = O, HN \text{ または } CH_2$
Lb-20	 $X, Y, Z = O, HN \text{ または } CH_2$
Lb-21	 $X, Y, Z = O, HN \text{ または } CH_2$

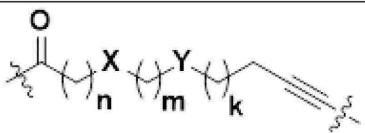
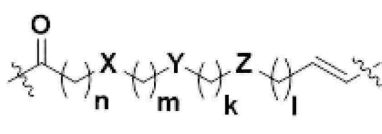
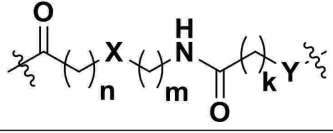
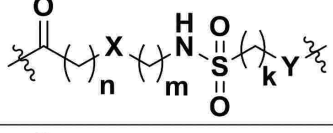
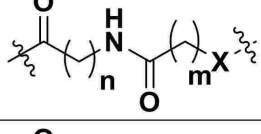
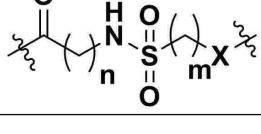
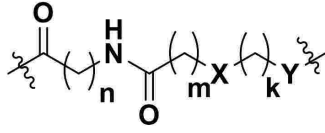
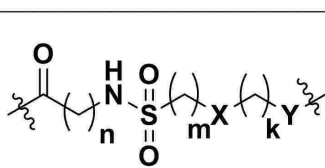
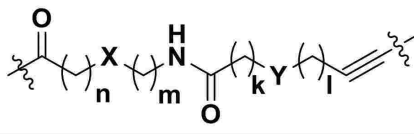
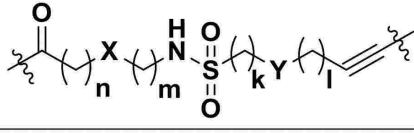
10

20

30

40

50

Lb-22	 $X, Y = O, HN \text{ または } CH_2$
Lb-23	 $X, Y, Z = O, HN \text{ または } CH_2$
Lb-24	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-25	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-26	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-28	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-29	 $X, Y = O, HN, CH_2$
Lb-30	 $X, Y = O, HN, CH_2$
Lb-31	 $X, Y = O, HN, CH_2$
Lb-32	 $X, Y = O, HN, CH_2$

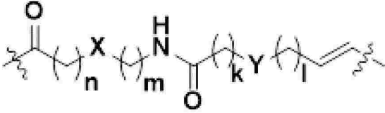
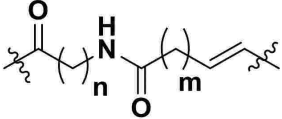
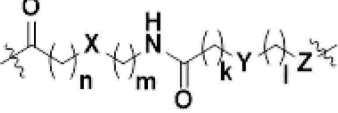
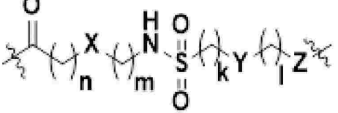
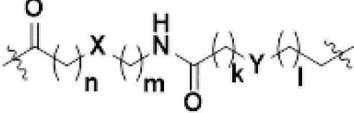
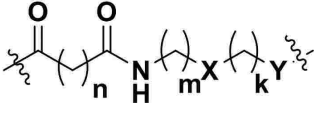
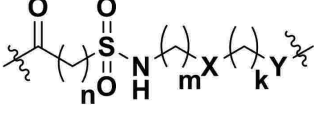
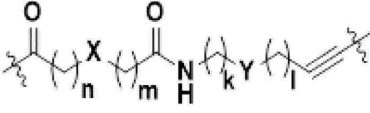
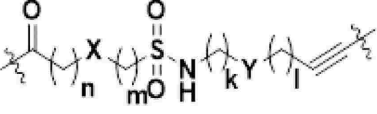
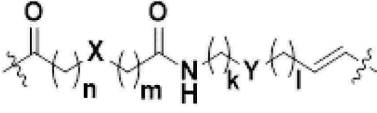
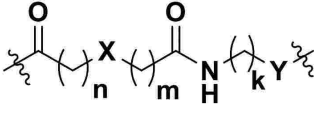
10

20

30

40

50

Lb-33	 $X, Y = O, HN$または CH_2
Lb-34	
Lb-35	 $X, Y, Z = O, HN$または CH_2
Lb-36	 $X, Y, Z = O, HN$または CH_2
Lb-37	 $X, Y = O, HN$または CH_2
Lb-38	 $X, Y = O, HN, CH_2$
Lb-39	 $X, Y = O, HN, CH_2$
Lb-40	 $X, Y = O, HN$または CH_2
Lb-41	 $X, Y = O, HN$または CH_2
Lb-42	 $X, Y = O, HN$または CH_2
Lb-43	 $X, Y = O, HN, CH_2$

10

20

30

40

50

Lb-44	$X, Y = O, NH, CH_2$
Lb-45	$X, Y = O, NH, CH_2$
Lb-46	$X, Y = O, NH, CH_2$
Lb-47	$X, Y, Z = O, NH \text{ または } CH_2$
Lb-48	$X, Y, Z = O, NH \text{ または } CH_2$
Lb-49	$X = O, NH, \text{または} CH_2$
Lb-50	$X, Y, Z = O, NH \text{ または } CH_2$
Lb-51	$X = O, NH, CH_2$
Lb-52	$X, Y, Z = O, NH, CH_2$
Lb-53	$X = O, NH, CH_2$
Lb-54	$X = O, NH, CH_2$

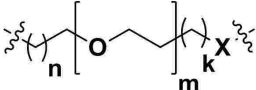
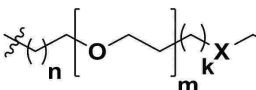
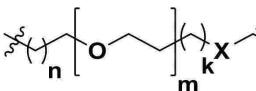
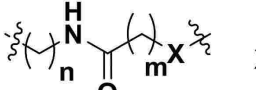
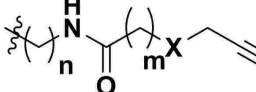
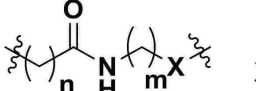
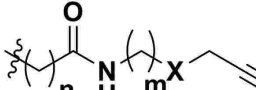
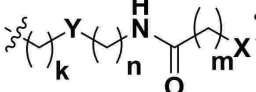
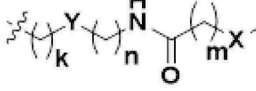
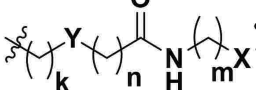
10

20

30

40

50

Lb-55	 $X = O, NH, CH_2$
Lb-56	 $X = O, NH, CH_2$
Lb-57	 $X = O, NH, CH_2$
Lb-58	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-59	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-60	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-61	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-62	 $X = O, HN, CH_2$
Lb-63	 $X, Y = O, HN \text{ または } CH_2$
Lb-64	 $X = O, HN, CH_2$

10

20

30

40

50

Lb-65		X, Y = O, NH または CH ₂
Lb-66		X = O, NH または CH ₂
Lb-67		X, Y, Z = O, NH または CH ₂
Lb-68		X, Y = O, NH または CH ₂
Lb-69		X = O, NH または CH ₂
Lb-70		X, Y = O, NH または CH ₂
Lb-71		X, Y, Z = O, NH または CH ₂
Lb-72		X, Y, Z = O, NH または CH ₂
Lb-73		X, Y = O, NH, CH ₂
Lb-74		X, Y = O, NH, CH ₂

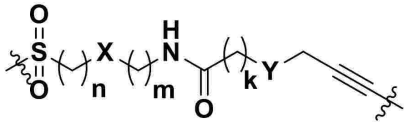
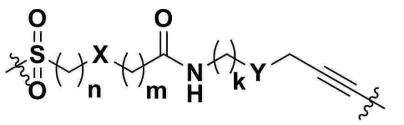
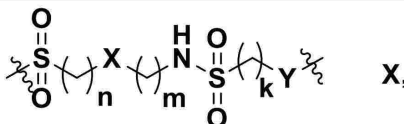
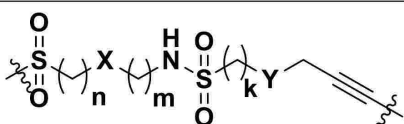
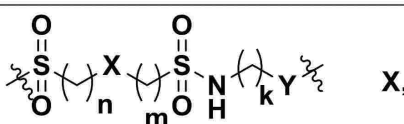
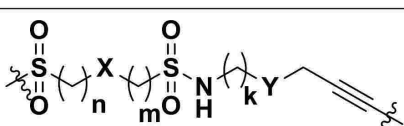
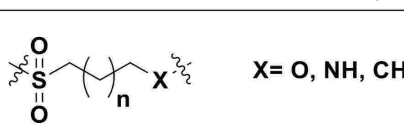
10

20

30

40

50

Lb-75	 $\text{X, Y = O, HN, CH}_2$
Lb-76	 $\text{X, Y = O, HN, CH}_2$
Lb-77	 $\text{X, Y = O, HN, CH}_2$
Lb-78	 $\text{X, Y = O, HN, CH}_2$
Lb-79	 $\text{X, Y = O, HN, CH}_2$
Lb-80	 $\text{X, Y = O, HN, CH}_2$
Lb-81	 X = O, NH, CH_2
Lb-82	

* X、Y、及びZ基は、上記のリンカー（表2）に存在する場合、独立して、O、NH、またはCH₂であり、同じリンカーに存在する場合は同じ基である必要はない。

【 0 0 4 9 】

【表 7】

表 7. 式 (I I a)、(I I b)、(I I c)、及び (I I d) のための例示的なリガーゼリガンド.

LLb-1	
LLb-2	
LLb-3	
LLb-4	
LLb-5	
LLb-6	
LLb-7	

【0050】

いくつかの実施形態では、式 (I I a) の R^6 置換基は、式 (a ~ q) のうちの 1 つである ;

(式中、J、 Q^1 、または J^1 のうちの 1 つは、存在する場合、主骨格に連結されており ;

各 J、 J^1 、 J^2 、 J^3 、及び J^4 は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル₁₋₁₅、アルケニル₁₋₆、アルキニル₁₋₆、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH_2$ 、O、S、NH、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NHC(O)(CH_2)_{1-6}$ 、アルキニスルホニル、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 (CH_2)

$0-6O(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}N(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH SO_2(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2NH_2$ 、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、またはI）、ハロアルキル（例えば、 $(CH_2)_{0-6}CH_2F$ 、 $(CH_2)_{0-3}CHF(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、ジハロアルキル（例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_2H$ 、 $(CH_2)_{0-3}CF_2(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、トリハロアルキル（例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、その長さに沿って2つ以上の位置で1~3個のハロゲンを有するアルキル、 $(CH_2)_{1-4}SP(Ph)_2=S$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)S(CH_2)_{0-3}$

10

20

30

40

50

0-3、(CH₂O)₁₋₆、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；

各Q、Q¹、及びQ²は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、インダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エビスルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）、オキサジリジン、ジオキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペリジン、オキサン、チアン、ペピエラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン、ホモピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、任意の好適なC³~C⁷シクロアルキル基、及び表4で示される環構造のいずれかからなる群から選択され；

各Q、Q¹、及びQ²は、存在する場合、Q環上の任意の位置で1つ以上の追加のJ基を示し得；

上記の任意のアルキルまたは(CH₂)_{x-y}基は、直鎖または分岐状であり得；

上記の任意のアルキルまたは(CH₂)_{x-y}基は追加的に、1つ以上の炭素上でOH、=O、NH₂、CN、ジハロアルキル（例えば、CF₂H）、トリハロアルキル（例えば、CF₃）、またはハロゲン（例えば、F）置換基を含み得；

上記の基の末端位置上の水素の数は、基が追加の基に連結している場合に調整され得（例えば、CH₃はCH₂に調整される、OHはOに調整されるなど）、または基が末端である場合に調整され得る（例えば、CH₂はCH₃に調整される、OはOHに調整されるなど）。

【0051】

いくつかの実施形態では、式(IIb)の構造：

【0052】

10

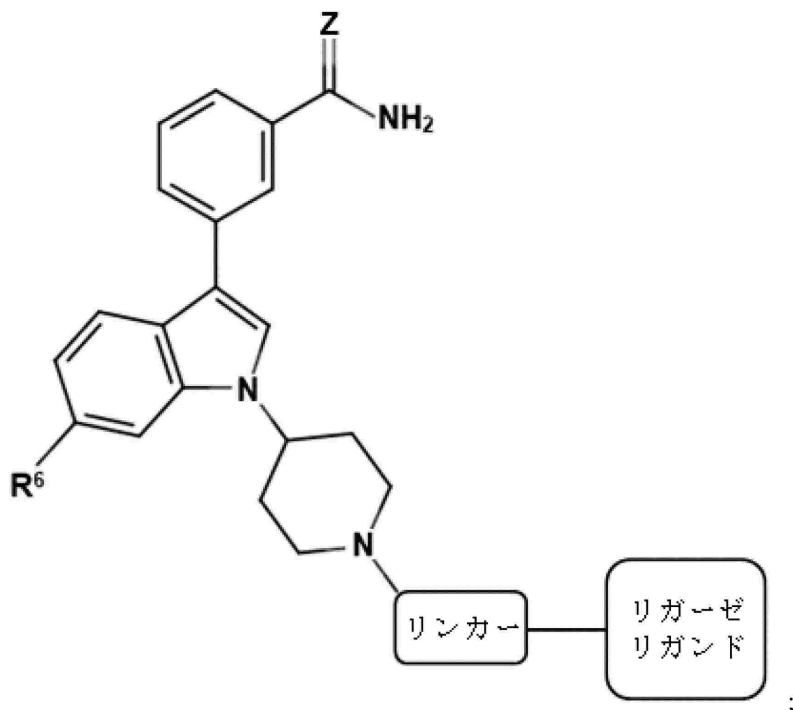
20

30

40

50

【化 13】



【0053】

(式中、Zは、OまたはSであり；

R⁶は、H、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、置換アミン、アルキルアミン、置換アルキルアミン、チオアルキル、ハロゲン、ケトン、アミド、置換アミド、アルキルアミド、置換アルキルアミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；

リンカーは、表6に列挙された構造(式中、nは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15であり；mは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15またはそれらの間の範囲であり)；kは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；lは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である)から選択され；リガーゼリガンドは、表7に列挙されたものから選択される)を含むASH1L分解化合物が本明細書で提供される。

【0054】

いくつかの実施形態では、式(IIb)のR⁶置換基は、式(a~q)のうちの1つである；

(式中、J、Q¹、またはJ¹のうちの1つは、存在する場合、主骨格に連結されており；各J、J¹、J²、J³、及びJ⁴は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル₁₋₁₅、アルケニル₁₋₆、アルキニル₁₋₆、(CH₂)₀₋₆C(S)NH₂、(CH₂)₀₋₆C(O)NH₂、O、S、NH、(CH₂)₀₋₆C(O)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NHC(O)(CH₂)₁₋₆、アルキニスルホニル、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、(CH₂)₀₋₆C(S)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆N(CH₂)₁₋₆(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NH₂、(CH₂)₀₋₆SO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NHSO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SO₂NH₂、ハロゲン

(例えば、F、Cl、Br、またはI)、ハロアルキル(例えば、 $(CH_2)_{0-6}CH_2F$ 、 $(CH_2)_{0-3}CHF$ $(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、ジハロアルキル(例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_2H$ 、 $(CH_2)_{0-3}CF_2$ $(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、トリハロアルキル(例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、その長さに沿って2つ以上の位置で1~3個のハロゲンを有するアルキル、 $(CH_2)_{1-4}SP(Ph)_2=S$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2O)_{1-6}$ 、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；

各Q、Q¹、及びQ²は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、イン

10

20

30

40

50

ダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エプスルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）、オキサジリジン、ジオキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペリジン、オキサン、チアン、ペピエラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン、ホモピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、任意の好適な $C^3 \sim C^7$ シクロアルキル基、及び表 4 で示される環構造のいずれかからなる群から選択され；

各 Q 、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、 Q 環上の任意の位置で 1 つ以上の追加の J 基を示し得；

上記の任意のアルキルまたは $(CH_2)_{x-y}$ 基は、直鎖または分岐状であり得；

上記の任意のアルキルまたは $(CH_2)_{x-y}$ 基は追加的に、1 つ以上の炭素上で OH 、 $=O$ 、 NH_2 、 CN 、ジハロアルキル（例えば、 CF_2H ）、トリハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、またはハロゲン（例えば、 F ）置換基を含み得；

上記の基の末端位置上の水素の数は、基が追加の基に連結している場合に調整され得（例えば、 CH_3 は CH_2 に調整される、 OH は O に調整されるなど）、または基が末端である場合に調整され得る（例えば、 CH_2 は CH_3 に調整される、 O は OH に調整されるなど）。

【0055】

いくつかの実施形態では、式 (I a)、(I b)、(II a)、及び (II b) の A 、リンカー、リガーゼリガンド、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 X 及び／または任意の他の置換基は、独立して、表 8 の化合物 1～91 に存在する置換基のいずれかであるが、化合物 1～91 の置換基の特定の組み合わせに限定されない。

【0056】

いくつかの実施形態では、式 (III a) の構造：

【0057】

10

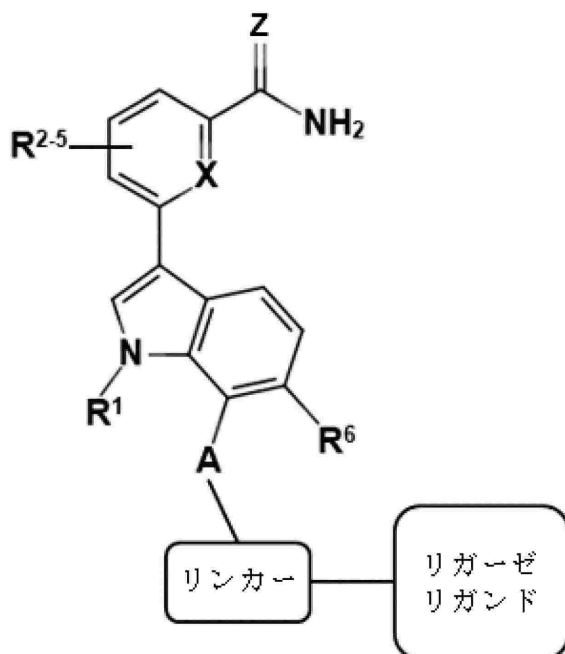
20

30

40

50

【化 1 4】



;

【0058】

(式中、Xは、CHまたはNであり；

Zは、OまたはSであり；

R¹は、H、アルキル、置換アルキル（例えば、ハロゲン 置換アルキル）、分岐状アルキル、置換分岐状アルキル（例えば、ハロゲン置換分岐状アルキル）、アルコキシ、アミン、置換アミン、チオアルキル、ケトン、アミド、置換アミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、ピペリジン、メチルピペリジン、架橋ピペリジン、テトラヒドロピラン、アルキルスルホニル置換ピペリジン、スルホンアミド置換ピペリジン）、1-（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン）、ジフルオロシクロヘキサン、モノフルオロシクロヘキサン、シクロヘキサン、置換ジフルオロシクロヘキサン、ビスシクロオクタン、シクロヘプタン、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；

R²、R³、R⁴、及びR⁵は、独立して、H、ハロゲン（例えば、Cl、F、Br、I）、CH₃、OH、SH、NH₂、CN、CF₃、CCl₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-OH、-CH₂NH₂、CH₃SH、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂F、CHF₂、CH₂CN、CH₂CF₃、CH₂Cl₃、アルキル、ハロアルキル、及びアルコールから選択され；

R⁶は、H、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、置換アミン、アルキルアミン、置換アルキルアミン、チオアルキル、ハロゲン、ケトン、アミド、置換アミド、アルキルアミド、置換アルキルアミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、アゼチジン）、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択される）を含むASH1L阻害化合物が本明細書で提供される。

【0059】

いくつかの実施形態では、式（IIIa）のR¹及び／またはR⁶置換基は、独立して、式（a～q）のうちの1つである；

(式中、 J 、 Q^1 、または J^1 のうちの1つは、存在する場合、主骨格に連結されており；
 各 J 、 J^1 、 J^2 、 J^3 、及び J^4 は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル₁₋₁₅、アルケニル₁₋₆、アルキニル₁₋₆、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH_2$ 、O、S、NH、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NHC(O)(CH_2)_{1-6}$ 、アルキニスルホニル、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}N(CH_2)_{1-6}(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH SO_2(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2NH_2$ 、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、またはI）、ハロアルキル（例えば、 $(CH_2)_{0-6}CH_2F$ 、 $(CH_2)_{0-3}CHF(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、ジハロアルキル（例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_2H$ 、 $(CH_2)_{0-3}CF_2(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、トリハロアルキル（例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、その長さに沿って2つ以上の位置で1~3個のハロゲンを有するアルキル、 $(CH_2)_{1-4}SP(Ph)_2=S$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、

10

20

30

40

50

(CH₂)₀₋₃NHC(S)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(O)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(S)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(O)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(S)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(O)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(S)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(O)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(S)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(O)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(S)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂O)₁₋₆、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；

各Q、Q¹、及びQ²は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、インダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エビスルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）、オキサジリジン、ジオキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペリジン、アゼチジン、オキサン、チアン、ペピエラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン、ホモピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、任意の好適なC³~C⁷シクロアルキル基、及び表4で示される環構造のいずれかからなる群から選択され；

各Q、Q¹、及びQ²は、存在する場合、Q環上の任意の位置で1つ以上の追加のJ基を示し得；

上記の任意のアルキルまたは(CH₂)_{x-y}基は、直鎖または分岐状であり得；

上記の任意のアルキルまたは(CH₂)_{x-y}基は追加的に、1つ以上の炭素上でOH、=O、NH₂、CN、ジハロアルキル（例えば、CF₂H）、トリハロアルキル（例えば、CF₃）、またはハロゲン（例えば、F）置換基を含み得；

上記の基の末端位置上の水素の数は、基が追加の基に連結している場合に調整され得（例えば、CH₃はCH₂に調整される、OHはOに調整されるなど）、または基が末端である場合に調整され得（例えば、CH₂はCH₃に調整される、OはOHに調整されるなど）。

【0060】

いくつかの実施形態では、式(IIIa)のリンカー及びAは、表5に列挙された1つまたは組み合わせから選択される。

【0061】

10

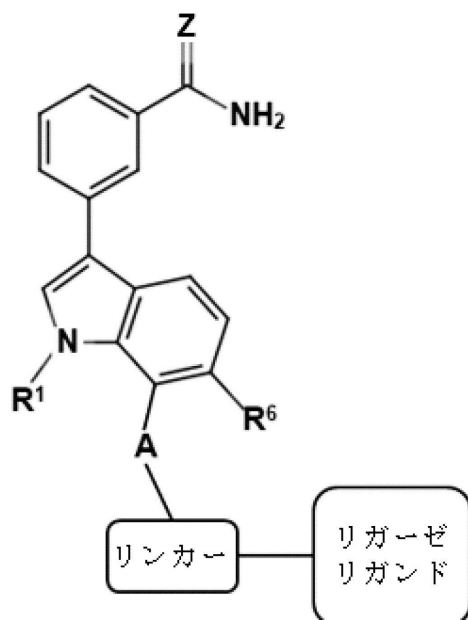
20

30

40

50

【化 15】



10

【0062】

(式中、Zは、OまたはSであり；

R¹は、H、アルキル、置換アルキル（例えば、ハロゲン 置換アルキル）、分岐状アルキル、置換分岐状アルキル（例えば、ハロゲン置換分岐状アルキル）、アルコキシ、アミン、置換アミン、チオアルキル、ケトン、アミド、置換アミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、ピペリジン、メチルピペリジン、架橋ピペリジン、テトラヒドロピラン、アルキルスルホニル置換ピペリジン、スルホンアミド置換ピペリジン）、1-（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン）、ジフルオロシクロヘキサン、モノフルオロシクロヘキサン、シクロヘキサン、置換ジフルオロシクロヘキサン、ビスシクロオクタン、シクロヘプタン、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；

30

R⁶は、H、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、置換アミン、アルキルアミン、置換アルキルアミン、チオアルキル、ハロゲン、ケトン、アミド、置換アミド、アルキルアミド、置換アルキルアミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、アゼチジン）、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；

Aは、共有結合（すなわち、原子が存在しない）であるか、または表1に列挙された構造（式中、nは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である）から選択され；

40

リンカーは、表2に列挙された構造（式中、nは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15であり；mは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14もしくは15またはそれらの間の範囲であり；kは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり；lは、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である）から選択され；

リガーゼリガンドは、表3に列挙されたものから選択される）を含むASH1L分解化合物が本明細書で提供される。

50

【0063】

いくつかの実施形態では、式 (III b) の R^1 及び／または R^6 置換基は、独立して、式 (a~q) のうちの1つである；

(式中、 J 、 Q^1 、または J^1 のうちの1つは、存在する場合、主骨格に連結されており；各 J 、 J^1 、 J^2 、 J^3 、及び J^4 は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル₁₋₁₅、アルケニル₁₋₆、アルキニル₁₋₆、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH_2$ 、O、S、NH、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NHC(O)(CH_2)_{1-6}$ 、アルキニスルホニル、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}N(CH_2)_{1-6}(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH SO_2(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2NH_2$ 、ハロゲン (例えば、F、Cl、Br、またはI)、ハロアルキル (例えば、 $(CH_2)_{0-6}CH_2F$ 、 $(CH_2)_{0-3}CHF(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、ジハロアルキル (例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_2H$ 、 $(CH_2)_{0-3}CF_2(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、トリハロアルキル (例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、その長さに沿って2つ以上の位置で1~3個のハロゲンを有するアルキル、 $(CH_2)_{1-4}SP(Ph)_2=S$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}C(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、

10

20

30

40

50

$2) 0-3$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)$
 $NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)NH(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(O)O(CH_2)_{0-3}$ 、
 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(O)O(CH_2)$
 $_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(O)O$
 $(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)O(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC$
 $(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}NHC(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、 (CH_2)
 $_{0-3}OC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}OC(S)S(CH_2)_{0-3}$ 、
 $(CH_2)_{0-3}SC(O)S(CH_2)_{0-3}$ 、 $(CH_2)_{0-3}SC(S)S(CH_2)$
 $_{0-3}$ 、 $(CH_2O)_{1-6}$ 、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；

10

各 Q 、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベン
 ゴフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフエン、ベンゾチオフエン、ベン
 ゴ [c] チオフエン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、イン
 ダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール
 、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキ
 ノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、
 フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-
 トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エピ
 スルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）、オキサジリジン、ジオキ
 シラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン
 、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサ
 ザリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオ
 ラン、ピペリジン、アゼチジン、オキサン、チアン、ペピエラジン、モルホリン、チオモ
 ルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チ
 エパン、ホモピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテ
 ン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘ
 キサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペン
 チル、シクロヘキシル、任意の好適な $C^3 \sim C^7$ シクロアルキル基、及び表 4 で示される
 環構造のいずれかからなる群から選択され；

20

各 Q 、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、 Q 環上の任意の位置で 1 つ以上の追加の J 基
 を示し得；

30

上記の任意のアルキルまたは $(CH_2)_{x-y}$ 基は、直鎖または分岐状であり得；

上記の任意のアルキルまたは $(CH_2)_{x-y}$ 基は追加的に、1 つ以上の炭素上で OH 、
 $=O$ 、 NH_2 、 CN 、ジハロアルキル（例えば、 CF_2H ）、トリハロアルキル（例えば
 CF_3 ）、またはハロゲン（例えば、 F ）置換基を含み得；

上記の基の末端位置上の水素の数は、基が追加の基に連結している場合に調整され得（
 例えば、 CH_3 は CH_2 に調整される、 OH は O に調整されるなど）、または基が末端で
 ある場合に調整され得る（例えば、 CH_2 は CH_3 に調整される、 O は OH に調整される
 など）。

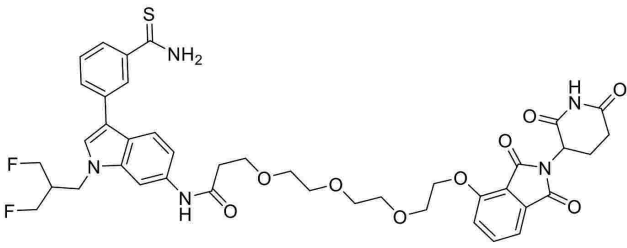
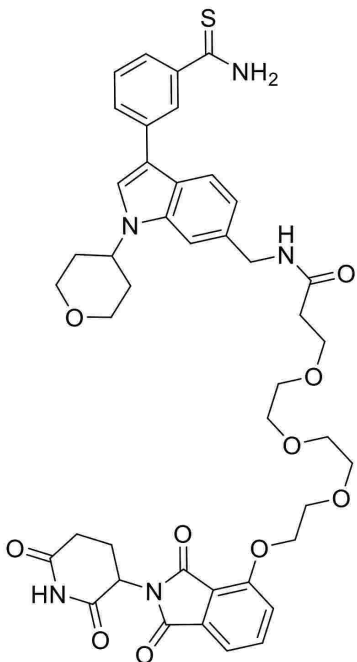
【0064】

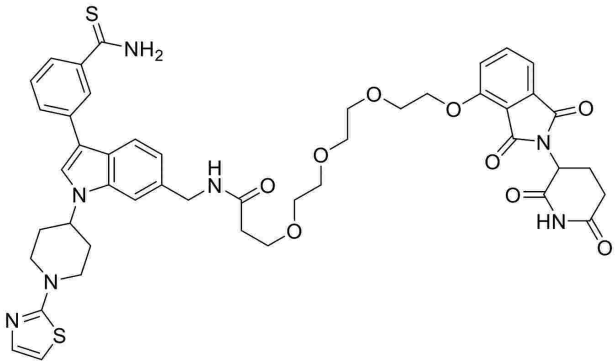
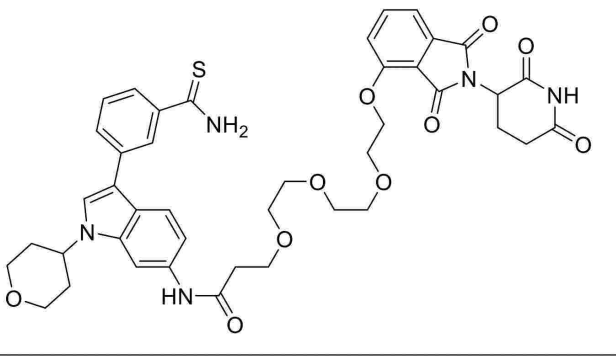
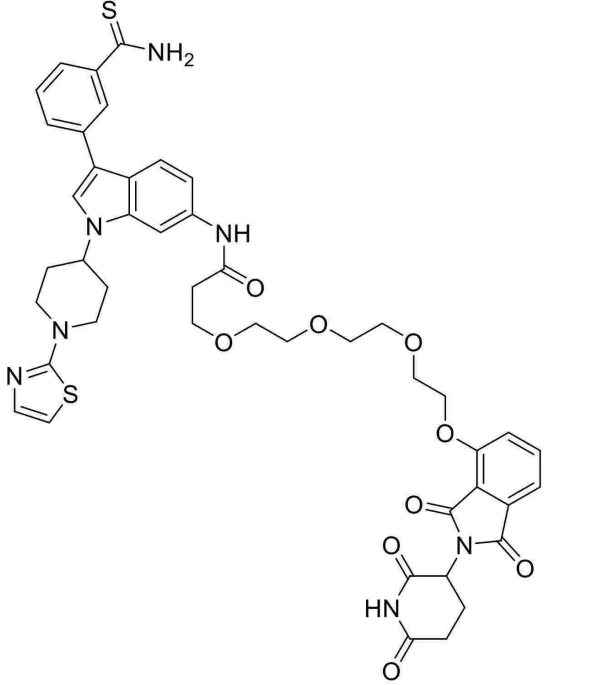
40

いくつかの実施形態では、式 (IIIb) のリンカー及び A は、表 5 に列挙された 1 つ
 または組み合わせから選択される。

【0065】

【表 8】

番号	構造	M _v 計算値 (Da)	[MH] ⁺ 実測値 (Da)
1		819.27	820.2812
2		825.3044	848.2927 (M+Na ⁺)

3		908. 058 0	908. 310 5
4		811. 907 0	848. 292 7 (M+Na ⁺)
5		894. 031 0	

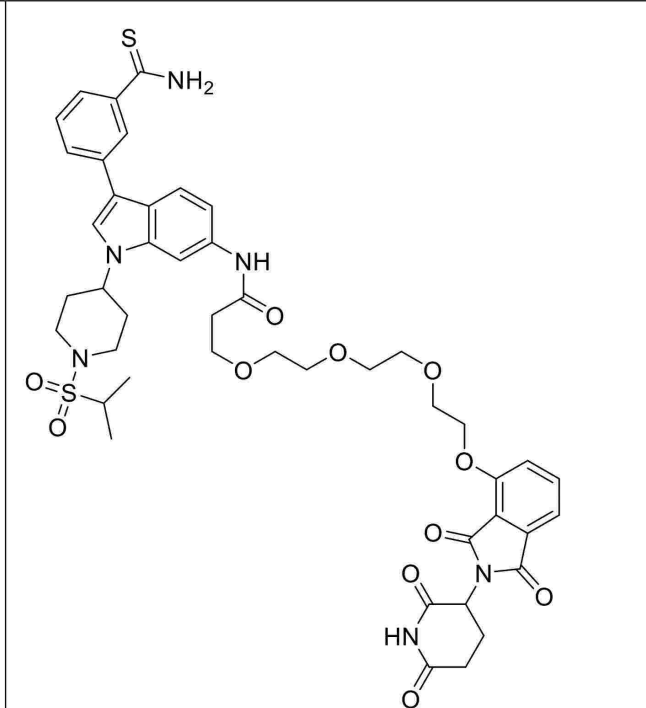
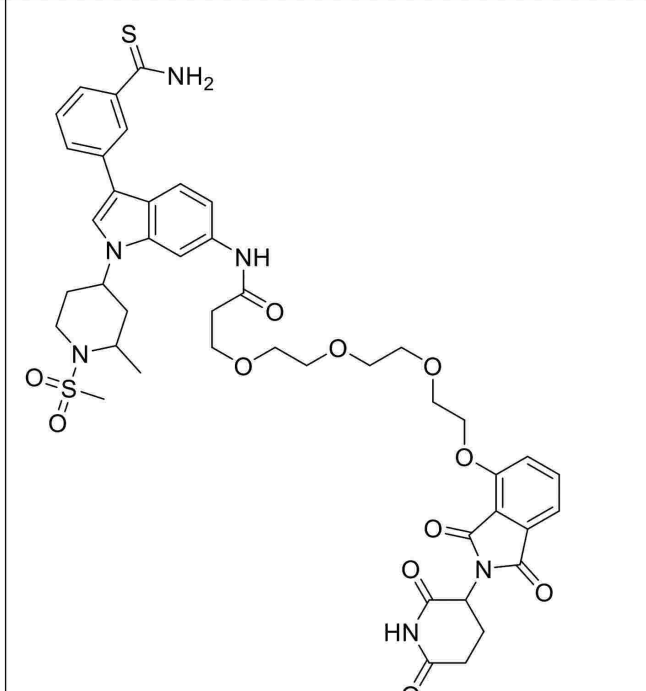
10

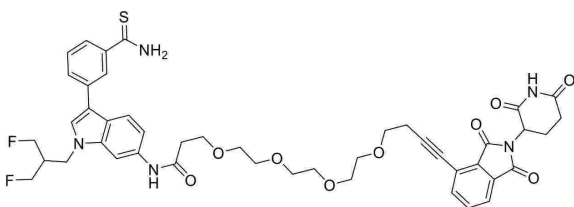
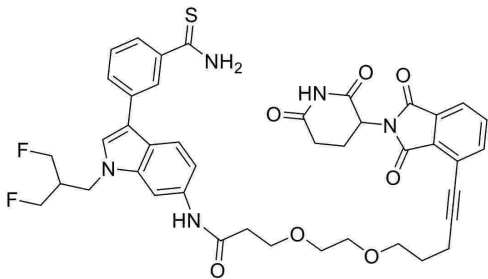
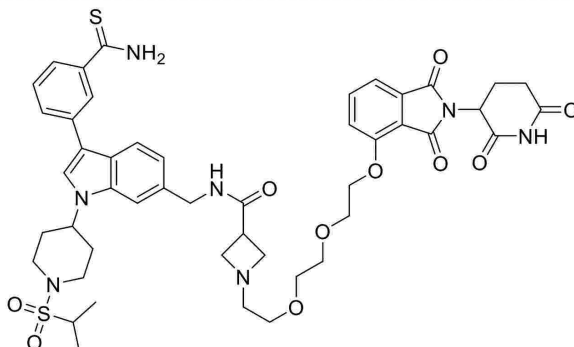
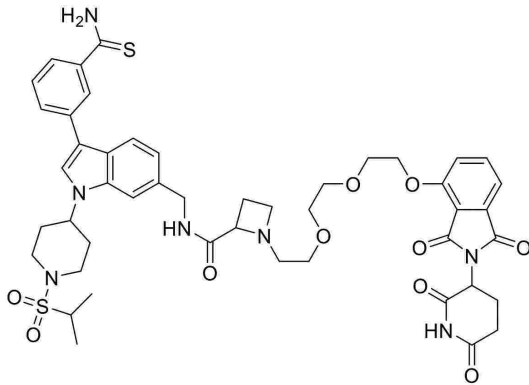
20

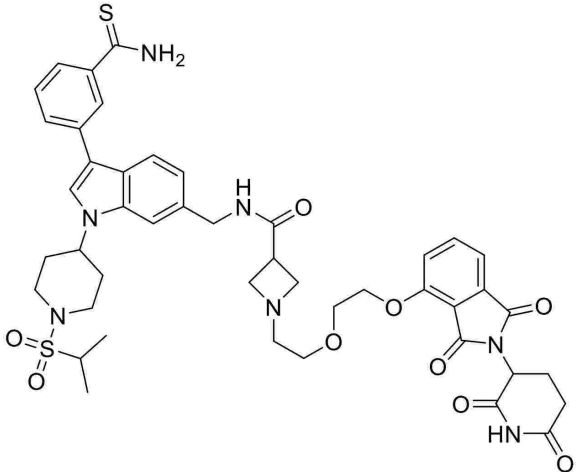
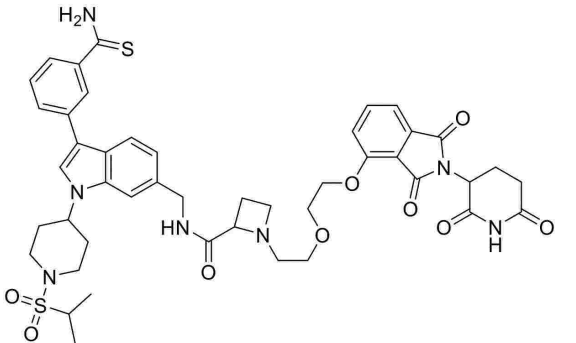
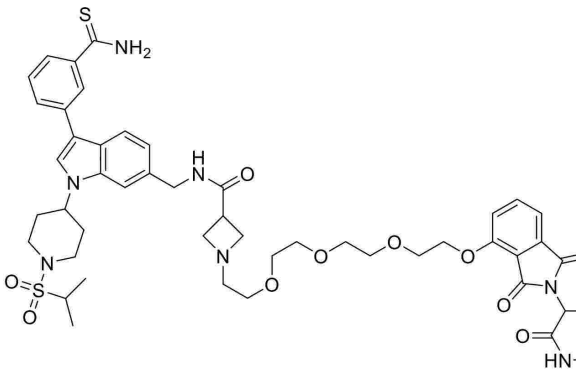
30

40

50

6		917.0620
7		903.0350

8		871.31	
9		797.27	
10		942.1160	
11		942.1160	

12		898.0630	
13		898.0630	
14		986.1690	

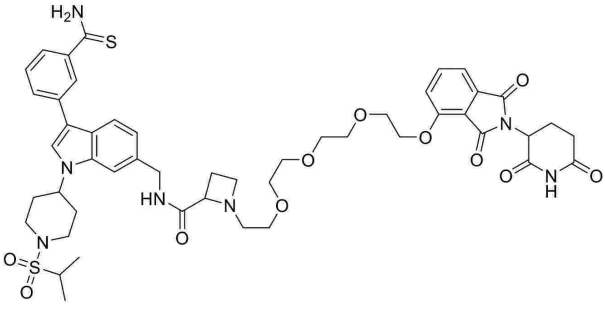
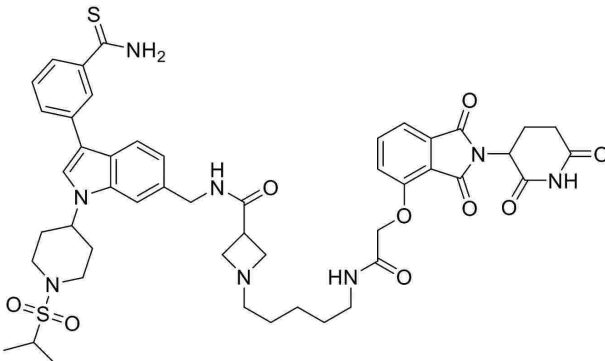
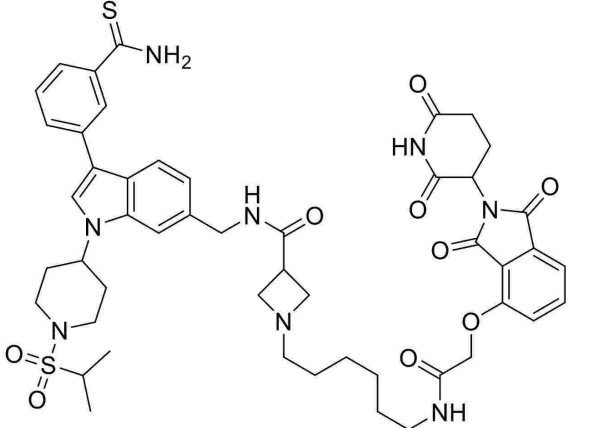
10

20

30

40

50

15		986.1690	
16		953.1430	
17		967.1700	

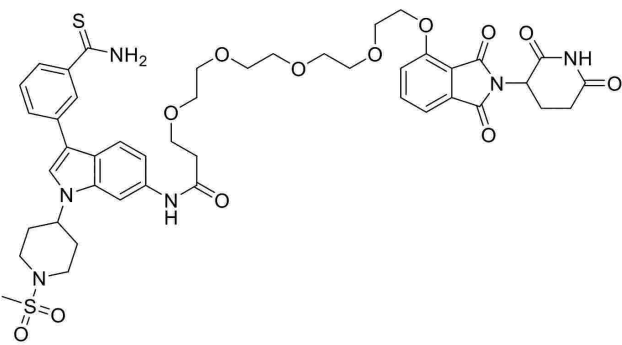
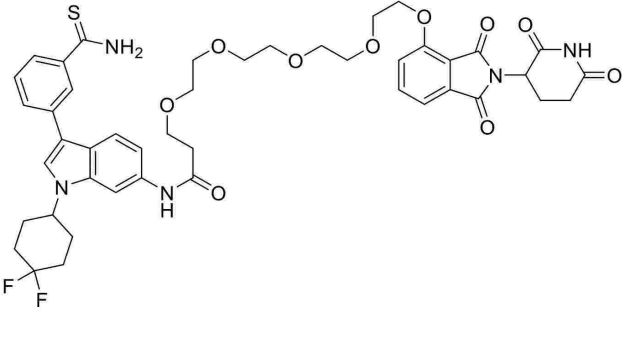
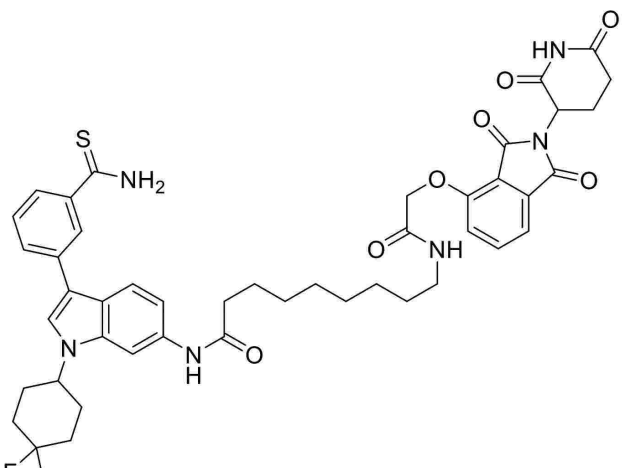
10

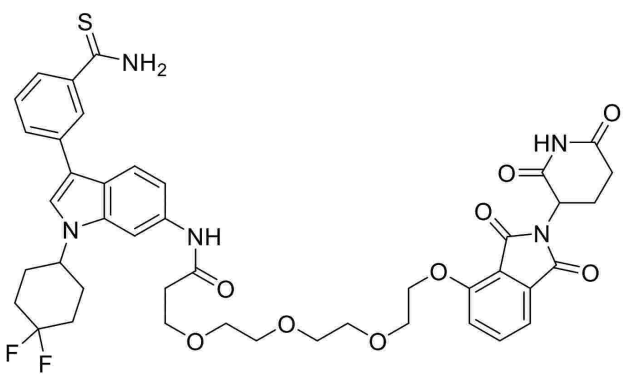
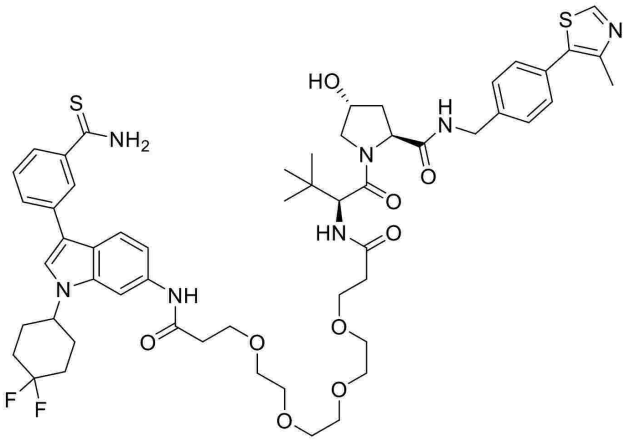
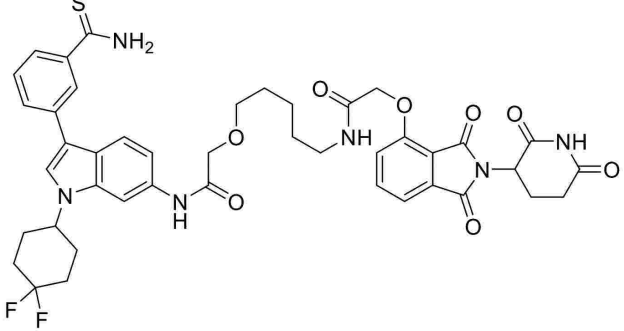
20

30

40

50

22		933.0610	933.3162
23		889.9688	890.3239
24		854.9708	855.3345

25		845. 915 8	846. 297 5
26		1074. 31 38	1074. 46 36
27		842. 915 8	843. 298 3

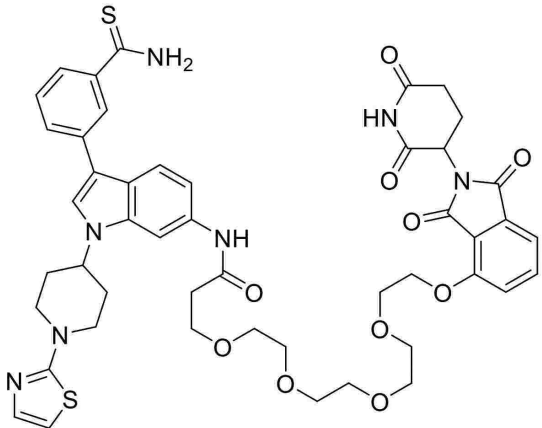
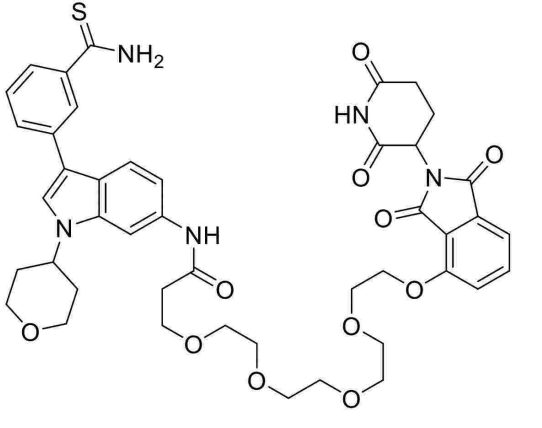
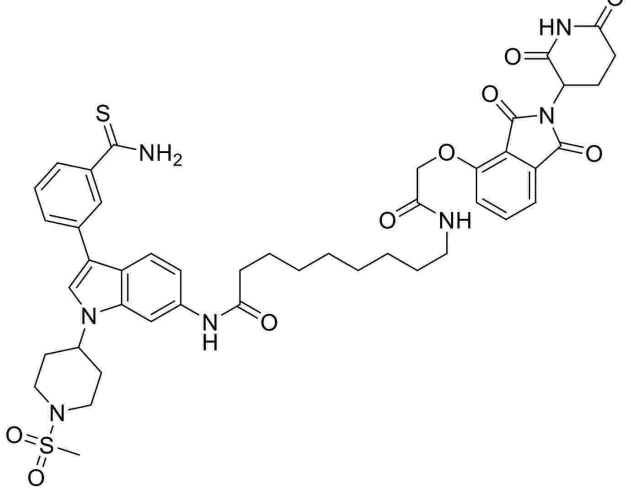
10

20

30

40

50

28		938.0840	938.3212
29		855.9600	878.3045 (M+Na ⁺)
30		898.0630	898.3261

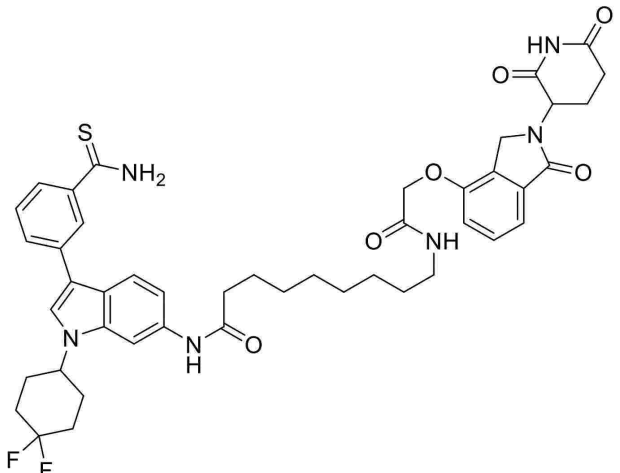
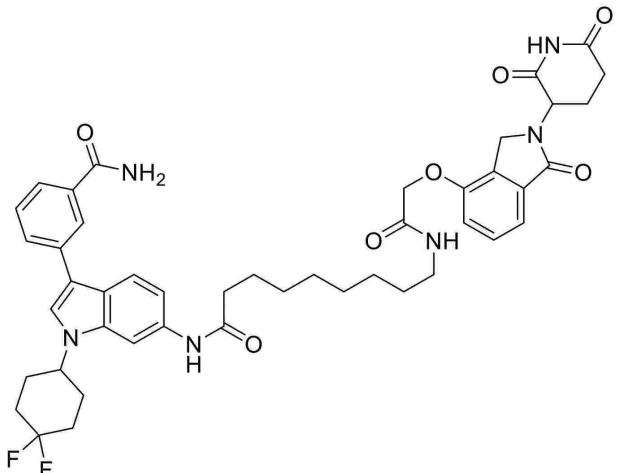
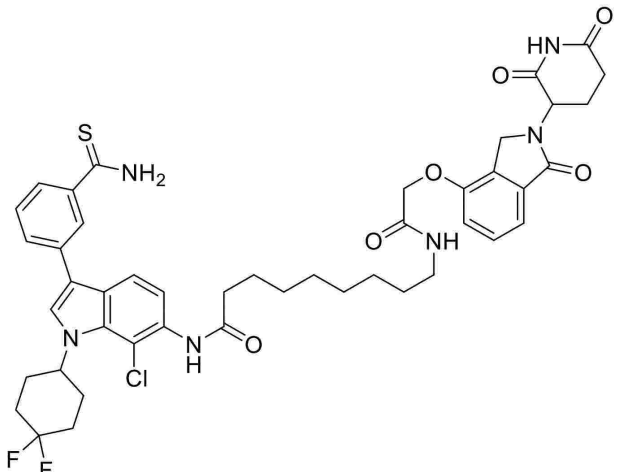
10

20

30

40

50

31		840. 987 8	841. 355 4
32		824. 926 8	
33		875. 429 8	

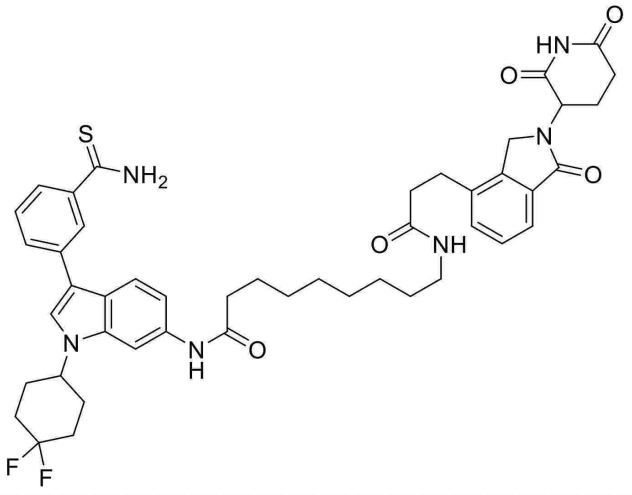
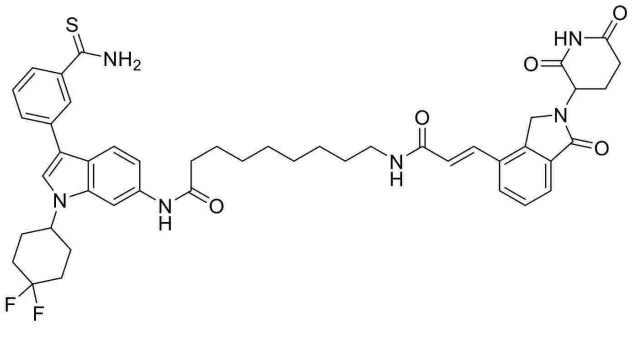
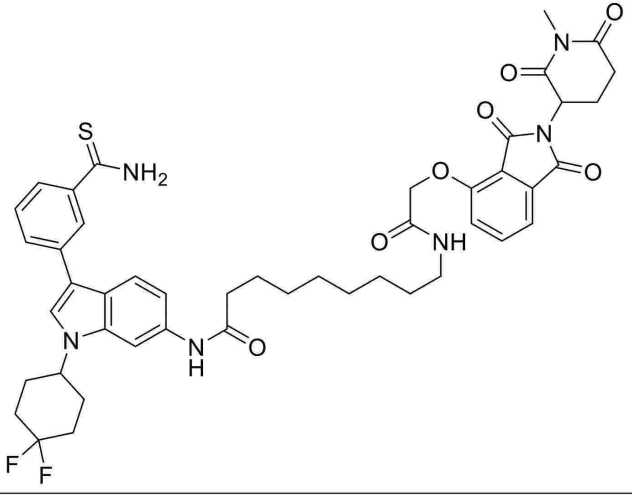
10

20

30

40

50

34		839. 015 8	839. 376 5
35		836. 999 8	837. 364 2
36		868. 997 8	868. 343 5

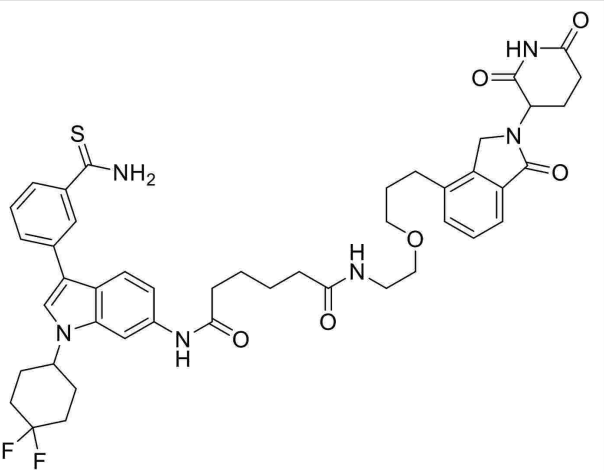
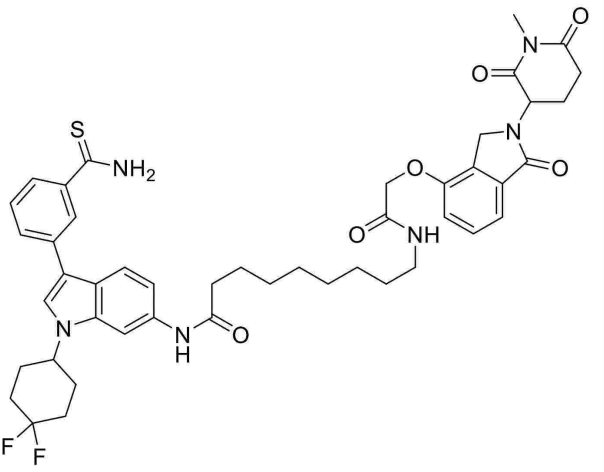
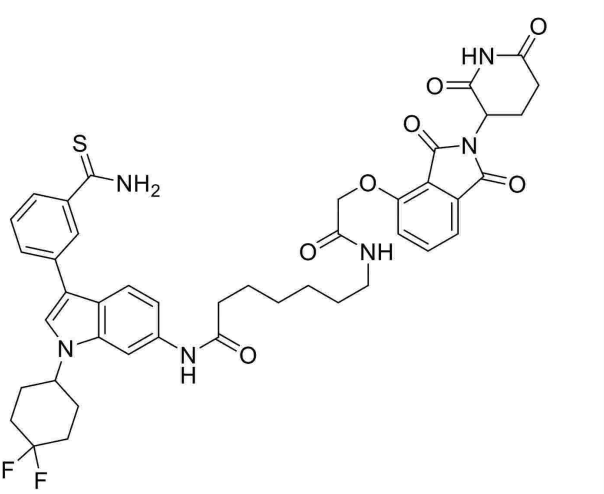
10

20

30

40

50

37		840. 987 8	
38		855. 014 8	
39		826. 916 8	

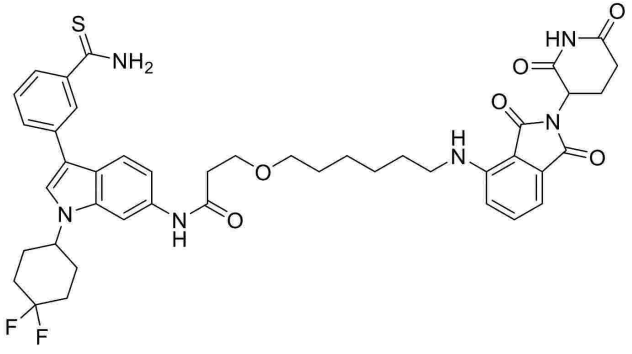
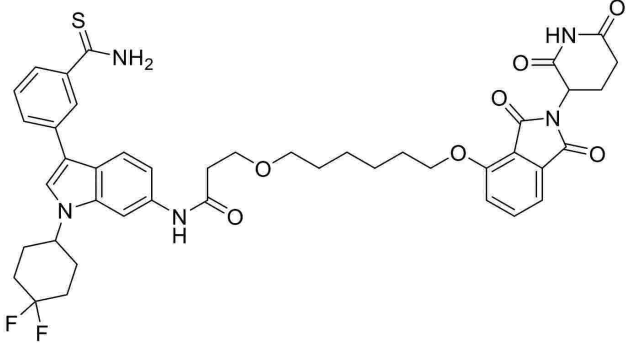
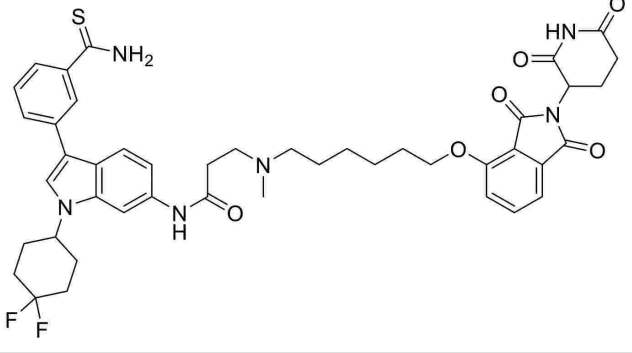
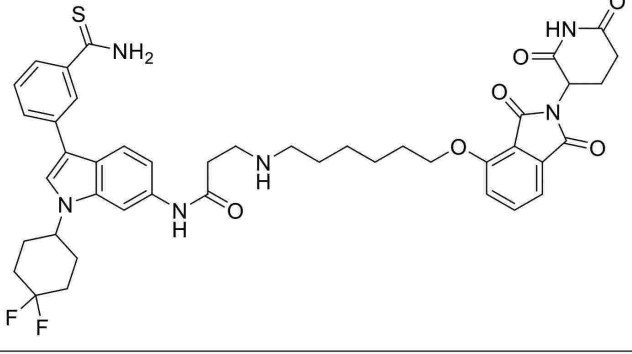
10

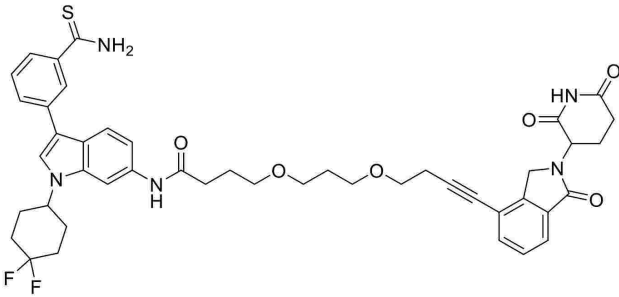
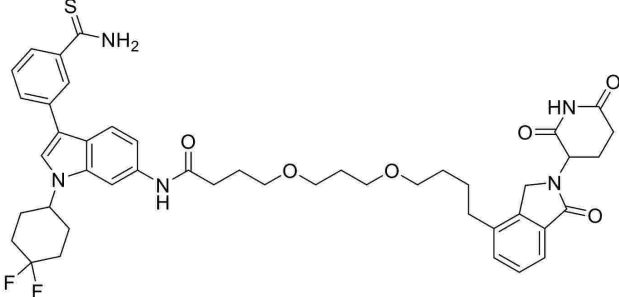
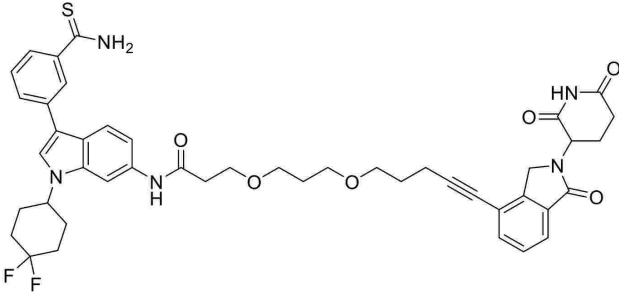
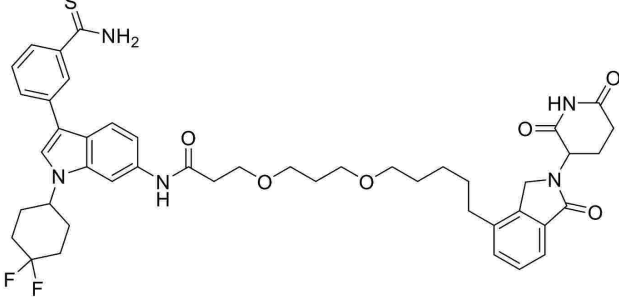
20

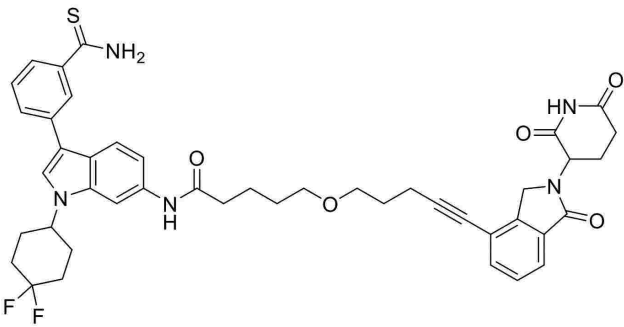
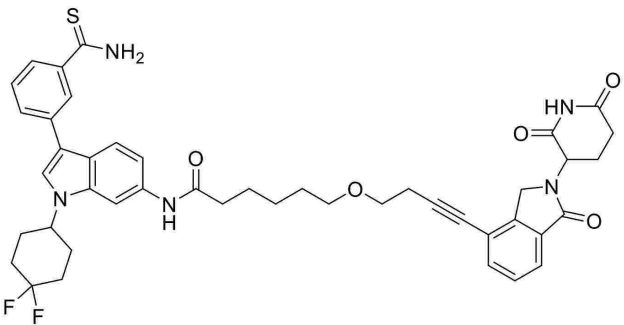
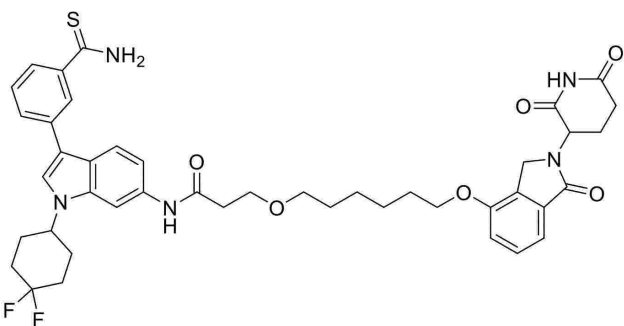
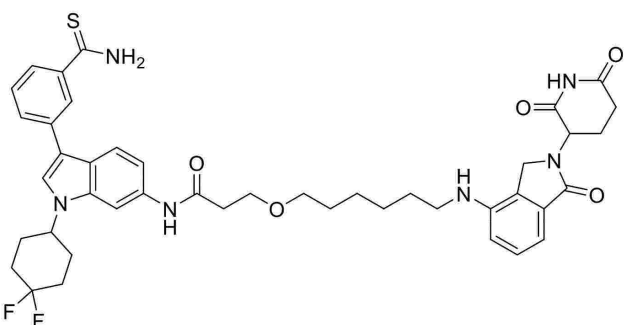
30

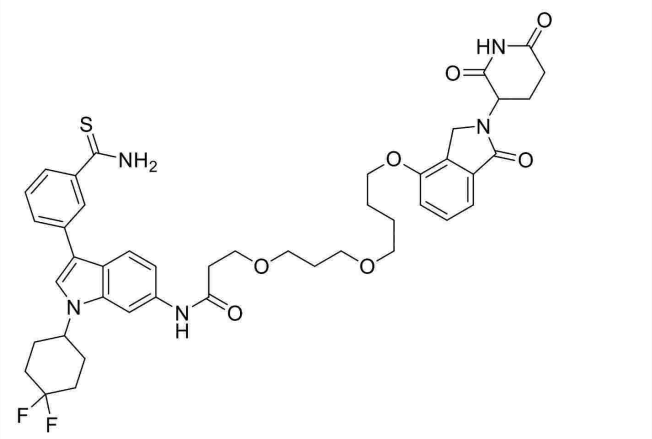
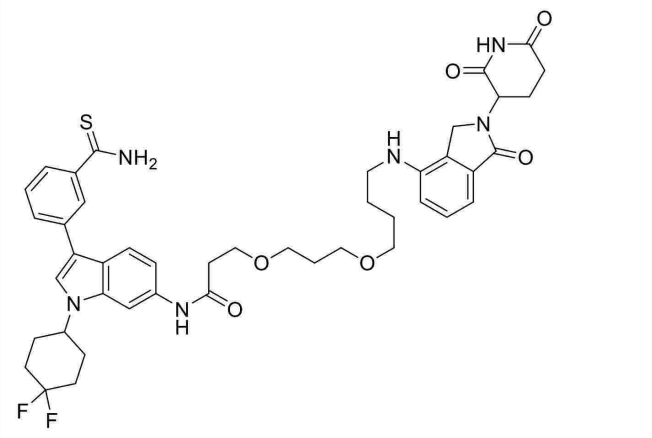
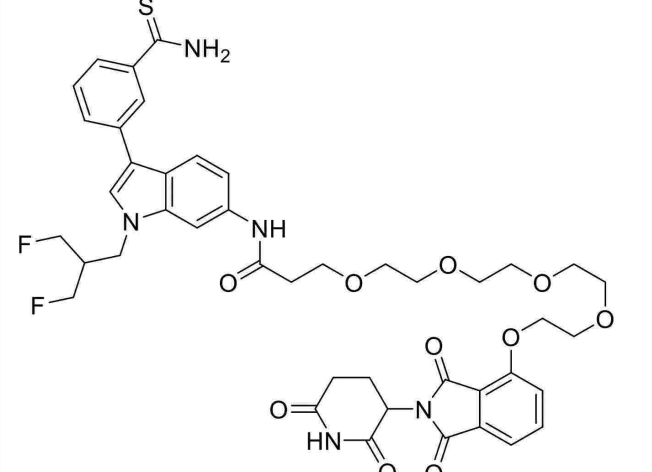
40

50

40		812. 933 8		10
41		813. 917 8	814. 307 9	20
42		826. 960 8		30
43		812. 933 8		40

44		823.9568	
45		827.9888	
50		823.9568	
51		827.9888	

52		793. 930 8	
53		793. 930 8	
54		799. 934 8	
55		798. 950 8	

56		829.960 8	
57		828.976 8	
58		863.930 8	

10

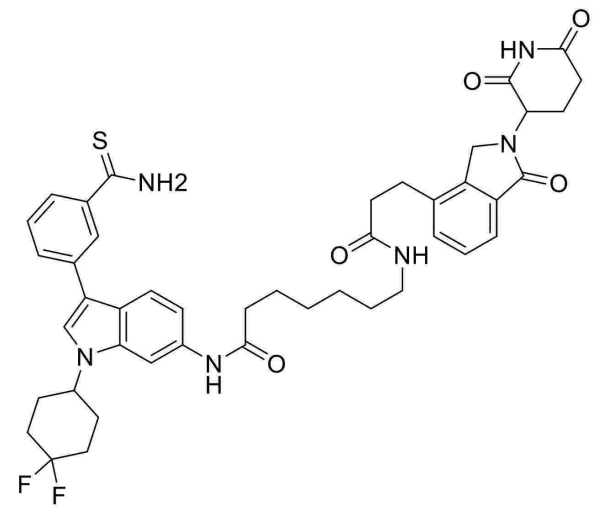
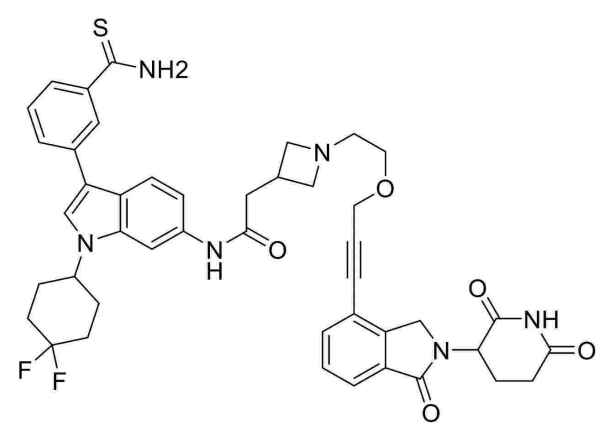
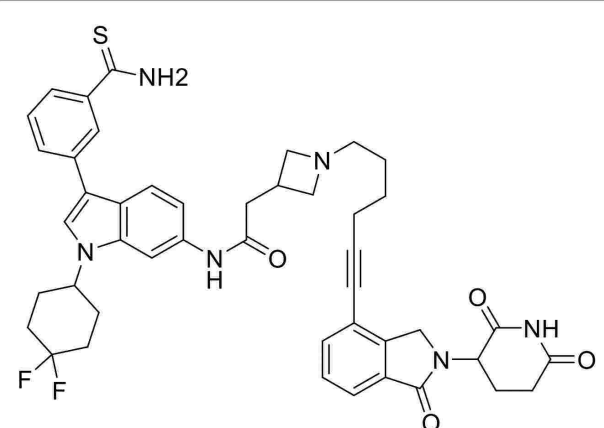
20

30

40

50

59		775.824 8	
60		907.983 8	
61		812.933 8	

62		810.9618	
63		806.9298	
64		804.9578	

10

20

30

40

50

65		818.9408	
66		839.9598	
67		850.9828	
68		852.9988	

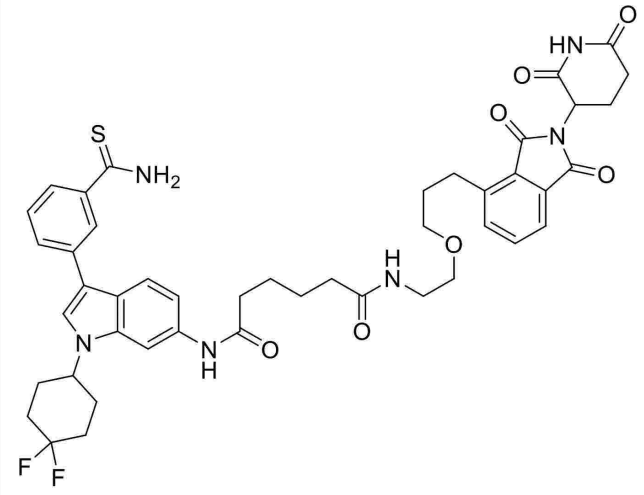
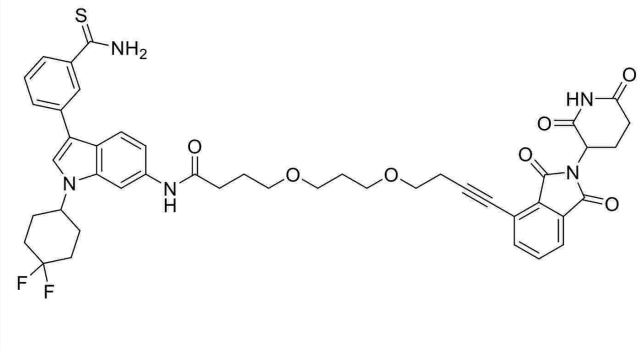
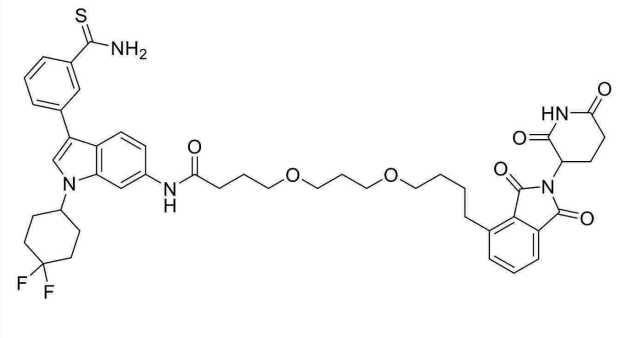
10

20

30

40

50

69		854. 970 8	
70		837. 939 8	
71		841. 971 8	

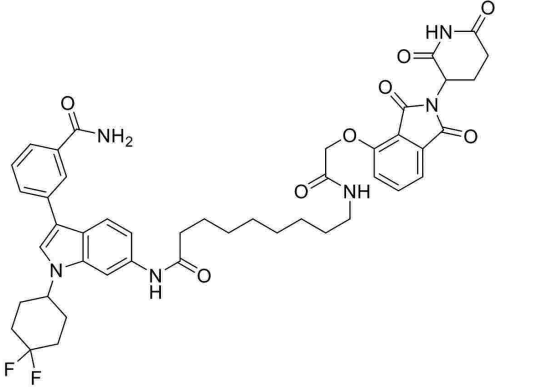
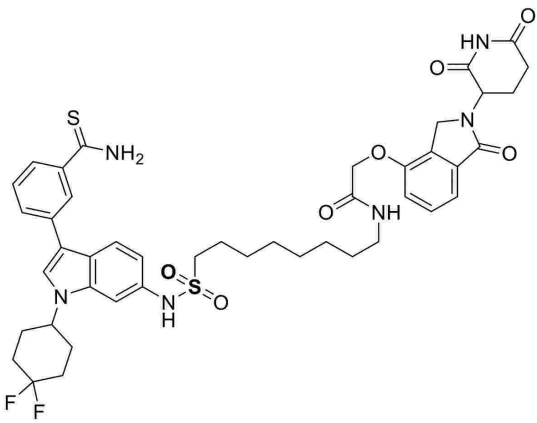
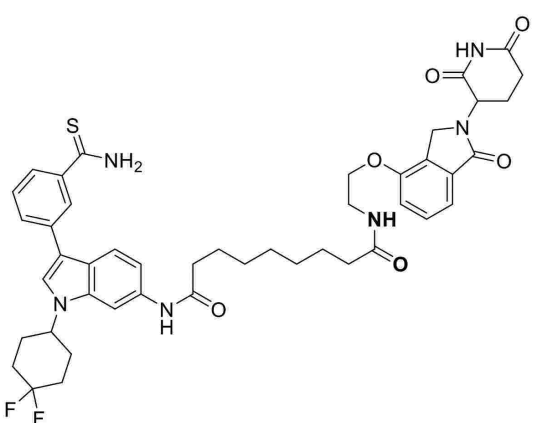
10

20

30

40

50

72		838.35	
73		876.32	
74		840.35	

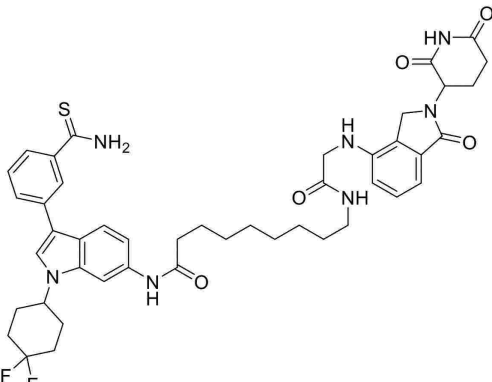
10

20

30

40

50

7 5		8 3 9 . 3 6	

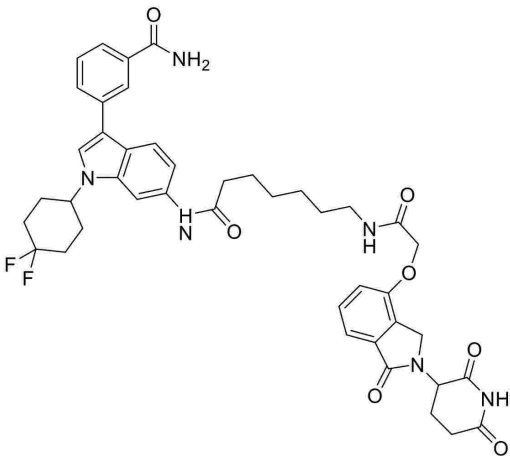
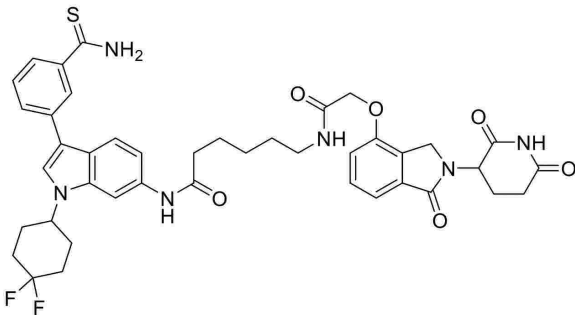
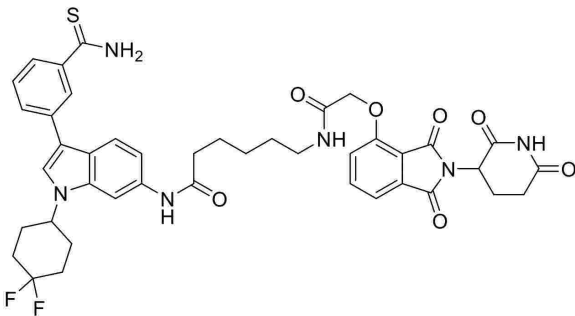
10

20

30

40

50

76		796.34	
77		798.90 68	
78		812.889 8	

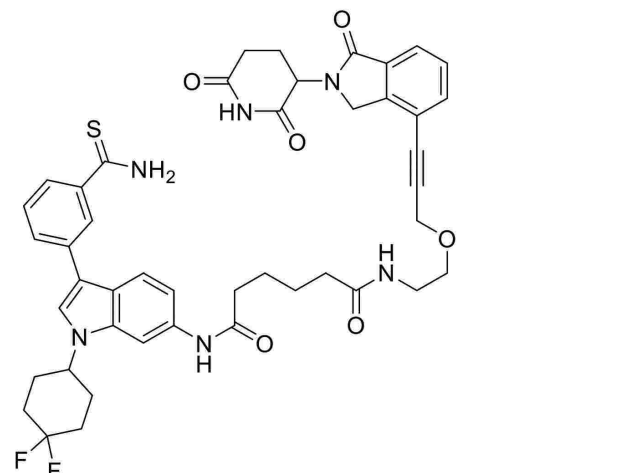
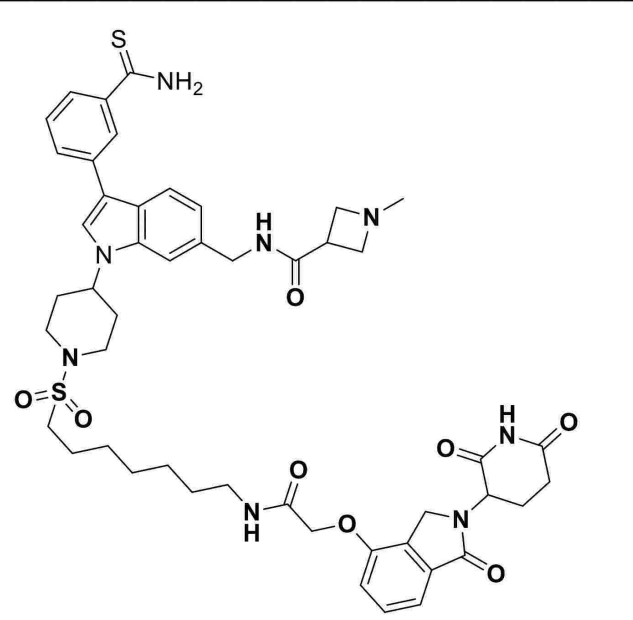
10

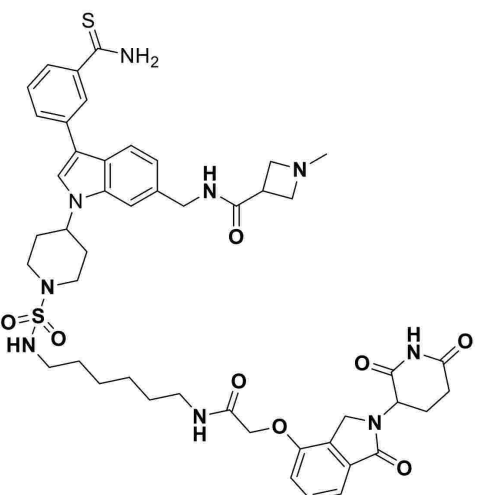
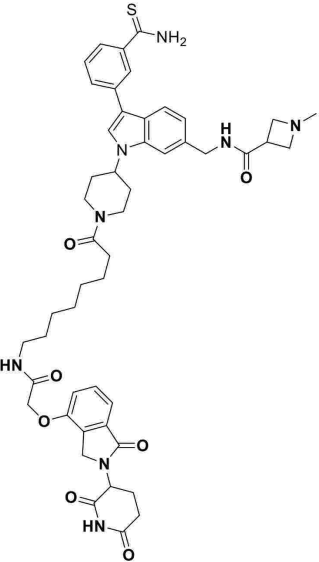
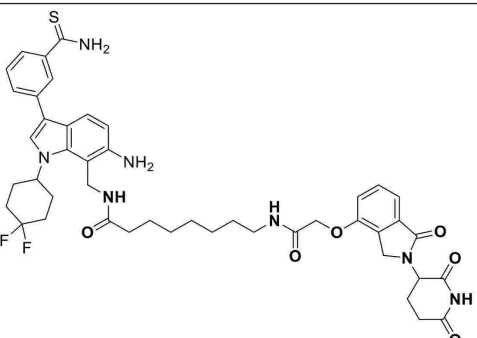
20

30

40

50

79		836. 955 8	
80		938. 38	

81		939. 38	
82		902. 41	
83		855. 36	

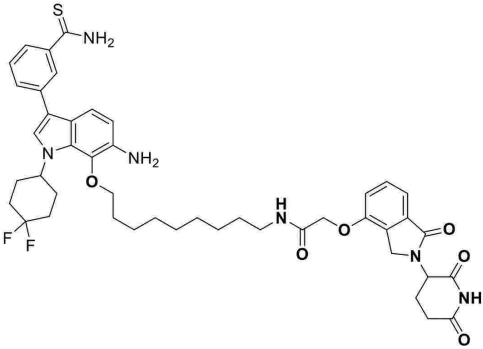
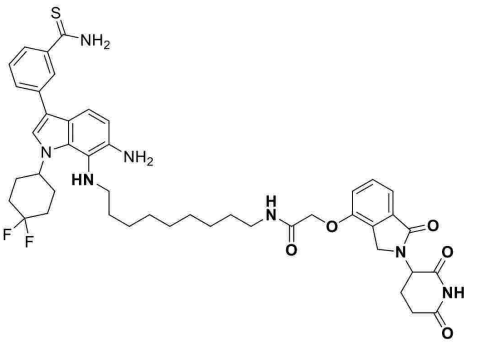
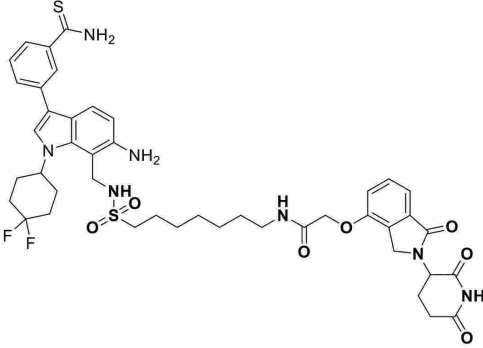
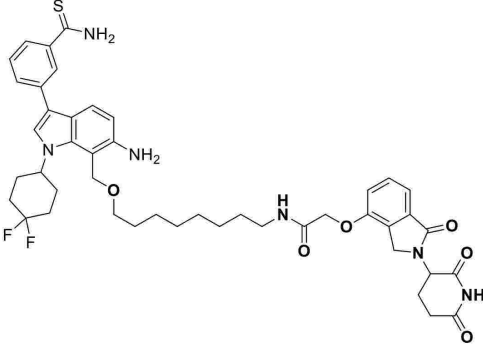
10

20

30

40

50

84		842. 36	
85		841. 38	
86		891. 33	
87		842. 36	

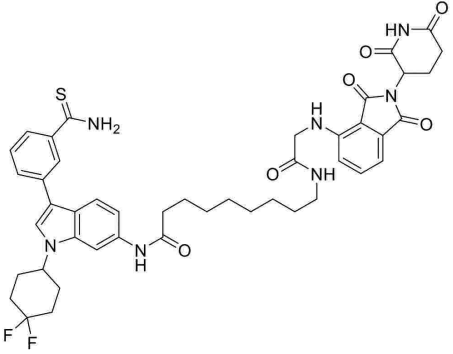
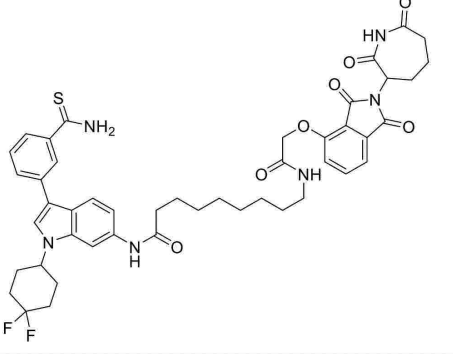
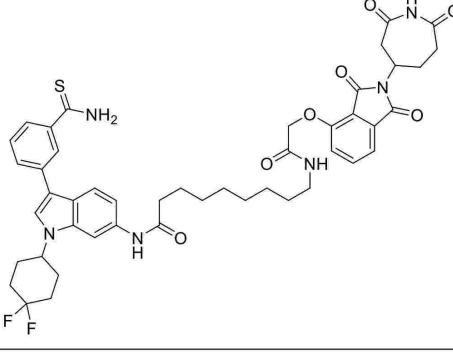
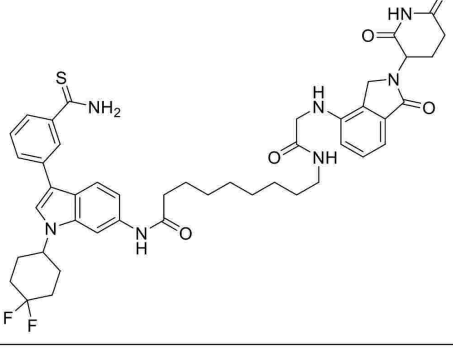
10

20

30

40

50

88		853. 34	
89		868. 34	
90		868. 34	
91		839. 36	

【0066】

いくつかの実施形態では、化合物は、表8に示される化合物（例えば、化合物1～91）から選択される。

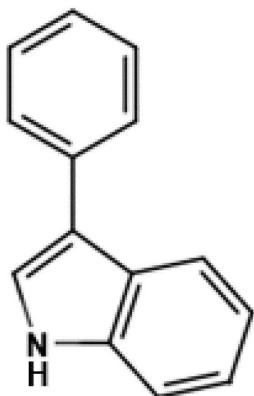
【0067】

いくつかの実施形態では、式（Ia）、（Ib）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）、及び（IIIb）のうちの1つによって定義される化合物であって、しかし、ベンゾチオアミド（またはベンゾアミド）が、インドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結している（式（Ia）、（Ib）、（IIa）、（IIb）、（IIIa）、及び（IIIb）に示されているように）、化合物が本明細書で提供される。例

え、ベンゾチオアミドーピロールまたはベンゾアミドーピロール環接続、例えば：

【 0 0 6 8 】

【 化 1 6 】



10

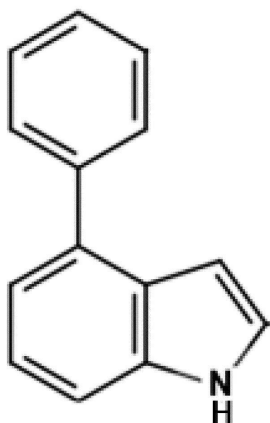
【 0 0 6 9 】

を有するものとしての本明細書に記載の任意の式（例えば、式（I a）、（I b）、（I I a）、（I I b）、（I I I a）、及び（I I I b））または化合物（例えば、化合物 1～91）について、ベンゾチオアミドーベンゼンベンゾアミドーベンゼン環接続、例えば：

20

【 0 0 7 0 】

【 化 1 7 】



30

【 0 0 7 1 】

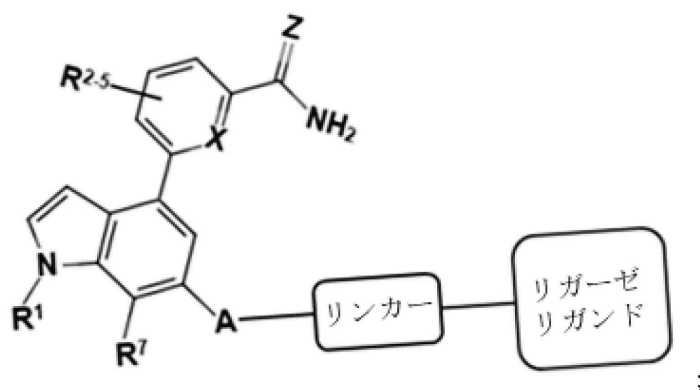
を有する対応する式（例えば、式（I c）、（I d）、（I I c）、（I I d）、（I I I c）、（I I I d）、（I V c）、及び（I V d））及び化合物（例えば、化合物 92～182）が本明細書で提供され、本明細書の実施形態の範囲内である。例えば、式（I a）に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式（I c）：

40

【 0 0 7 2 】

50

【化 18】

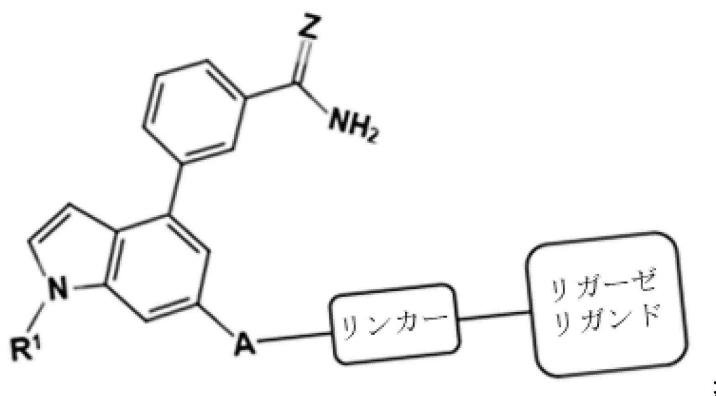


【0073】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式（I b）に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式（I d）：

【0074】

【化 19】



【0075】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式（I I a）に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式（I I c）：

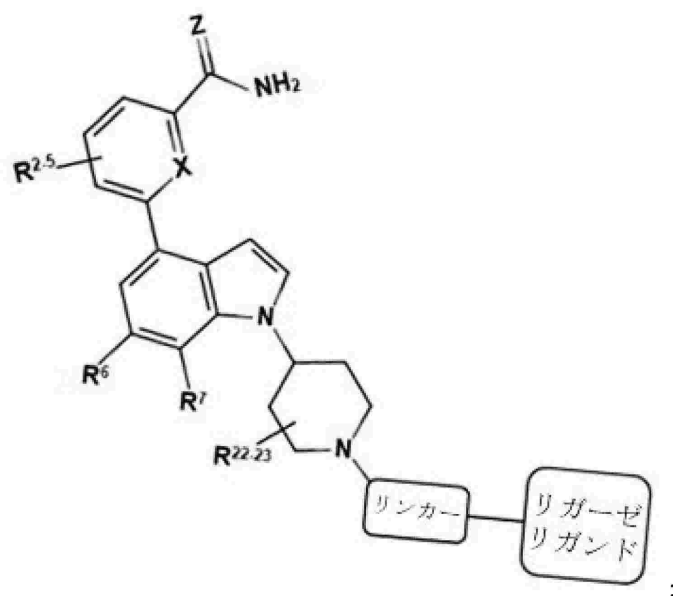
【0076】

30

40

50

【化 20】



10

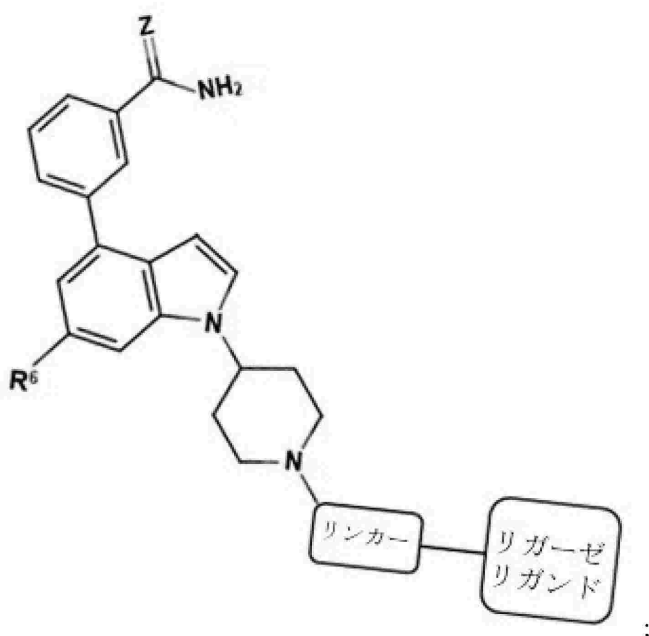
【0077】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式（IIb）に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式（II d）：

20

【0078】

【化 21】



30

40

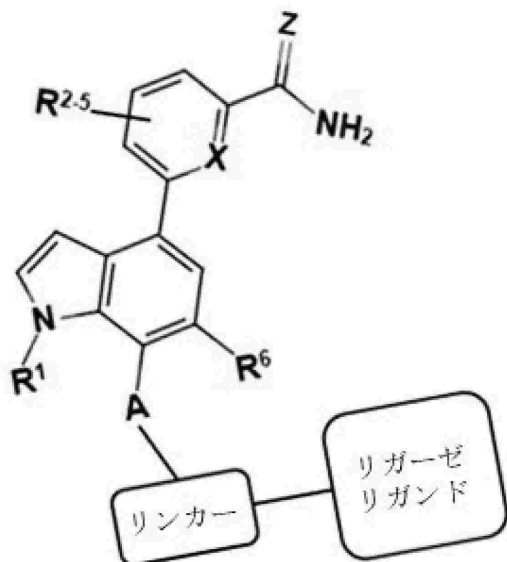
【0079】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式（IIIa）に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式（III c）：

【0080】

50

【化 2 2】



10

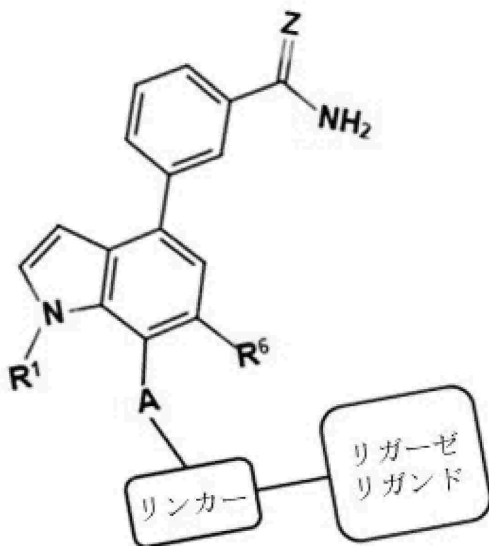
【 0 0 8 1】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式 (I I I b) に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式 (I I I d) :

20

【 0 0 8 2】

【化 2 3】



30

【 0 0 8 3】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。

40

【 0 0 8 4】

化合物 9 2 ~ 1 8 2 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 1 ~ 9 1 に相当する。例えば、化合物 9 2 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 1 に相当する ; 化合物 9 3 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 2 に相当する ; 化合物 9 4 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 3 に相当する ; などであ

50

る。

【0085】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物及び薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、経口投与、注射、または任意の他の好適な投与経路のために製剤化される。

【0086】

いくつかの実施形態では、ASH1Lの活性を阻害する方法であって、ASH1Lを有効量の明細書に記載の化合物と接触させることを含む、方法が本明細書で提供される。

【0087】

いくつかの実施形態では、ASH1L及びE3ユビキチンリガーゼ複合体のタンパク質（例えば、セレブロン、VHLリガーゼなど）の両方を、ASH1Lのユビキチン化及びプロテアソーム媒介分解のために動員するように機能する二官能性化合物によってASH1Lを分解する方法が本明細書で提供される。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、疾患を治療する方法であって、ASH1Lの活性を阻害する及び／またはASH1Lを分解するのに有効な量で本明細書に記載の薬学的組成物を対象に投与することを含む、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、疾患は、がんである。いくつかの実施形態では、疾患は、増殖性障害である。いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、追加のがん治療剤と共投与される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

20

【0089】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、ASH1L活性の阻害またはASH1Lの分解のための本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、疾患（例えば、がん）の治療のための本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。

【0090】

〔図面の簡単な説明〕

〔図1〕化合物1によって誘導されるAsh1Lの分解。

【0091】

〔図2〕化合物1は、急性白血病細胞株において増殖を選択的に阻止し、分化を誘導する。様々な白血病細胞株の7日間の処置後の細胞成長阻害（GI₅₀値）の相違が示されている。

30

【0092】

〔図3〕化合物1は、MV4；11MLL白血病細胞株におけるMLL融合標的遺伝子の発現を下方制御する。化合物1での7日間の処置後に収集されたデータ。

【0093】

〔図4〕パネルA～C。（パネルA）化合物24は、24時間の処置後にHeLa細胞においてASH1Lの分解を誘導する。化合物24の濃度は、μMで示されている。（パネルB）MOLM13白血病細胞株における化合物24での処置での遺伝子発現試験（150nMで6日間の処置後）。化合物24は、MLL融合タンパク質標的遺伝子の発現を下方制御する。（パネルC）化合物24は、様々な急性白血病細胞の生存能力を阻害する（7日間の処置後）。白血病細胞株における化合物24のGI₅₀値：MV4；11では62nM、MOLM13では52nM、KOPN8では103nM及びK562対照細胞株では>6μM。

40

【0094】

〔図5〕パネルA～B。化合物24は、MV4；11異種移植モデルにおいてインビボで白血病の進行を阻止する（化合物24は、25mg/kgでi.p.、q.d.で使用された）。マウスにおける生物発光シグナル（パネルA）。化合物24またはビヒクルで処置したマウスの骨髄、脾臓及び末梢血中のフローサイトメトリーによって測定された17日間の処置後のhCD45+細胞のレベル（パネルB）。

50

【0095】

定義

本明細書に記載されるものと類似または同等である任意の方法及び材料は、本明細書に記載の実施形態の実施または試験に使用され得るが、いくつかの好ましい方法、組成物、装置、及び材料が本明細書に記載されている。しかしながら、本材料及び方法を記載する前に、本発明は本明細書に記載される特定の分子、組成物、方法論またはプロトコルに限定されず、その理由は、これらは日常的な実験及び最適化に応じて変わり得るからであることが理解されるべきである。また、本明細書で使用される用語は、特定のバージョンまたは実施形態の記載のみを目的としており、本明細書に記載の実施形態の範囲を限定することは意図されていないことが理解されるべきである。

10

【0096】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者に共通して理解されているものと同じ意味を有する。しかしながら、矛盾が生じる場合には、定義を含めて本明細書が優先される。したがって、本明細書に記載の実施形態の文脈では、以下の定義が適用される。

【0097】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が別段明示的に示していない限り、複数の言及を含む。それ故、例えば、「ASH1L阻害剤」に対する言及は、1つ以上のASH1L阻害剤及び当業者に知られているその均等物などに対する言及である。

20

【0098】

本明細書で使用される場合、用語「含む」及びその言語的变化形は、記述された特徴（複数可）、要素（複数可）、方法工程（複数可）などの存在を意味し、追加の特徴（複数可）、要素（複数可）、方法工程（複数可）などの存在は除外されない。反対に、用語「からなる」及びその言語的变化形は、記述された特徴（複数可）、要素（複数可）、方法工程（複数可）などの存在を意味し、通常付随する不純物を除き、記述されていない特徴（複数可）、要素（複数可）、方法工程（複数可）などを除外する。語句「本質的に～からなる」は、記述された特徴（複数可）、要素（複数可）、方法工程（複数可）など、及び組成物、系、または方法の基本的な性質に実質的に影響を与えない、任意の追加の特徴（複数可）、要素（複数可）、方法工程（複数可）などを意味する。本明細書の多くの実施形態は、開放形式の「含む」という文言を使用して記載されている。そのような実施形態は、「からなる」及び／または「本質的に～からなる」という閉鎖式の複数の実施形態を包含しており、代替的にそのような文言を使用して特許請求または記載され得る。

30

【0099】

本明細書で使用される場合、用語「タンパク質分解標的キメラ」（「PROTAC」）は、2つの官能性部分、すなわち、好適なリンカーによって互いに繋がれている標的（例えば、ASH1L）結合部分及び分解部分を含む化合物を指す。PROTACは、標的分子（例えば、ASH1L）に結合し、標的分子の分解のためにシグナル伝達をする（例えば、E3リガーゼの動員によって、ユビキチン化及びその後のプロテアソームによる標的タンパク質の分解をもたらす）。PROTACは、標的活性部位へのそれらの結合を通じて標的の活性を阻害し得（例えば、従来の酵素阻害剤と同様に）、または活性を有意に阻害することなく標的に結合し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、PROTACである。

40

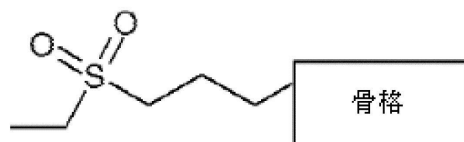
【0100】

置換基のすべての化学名は、IUPAC、及び／または置換基内の官能基が骨格または主構造から分岐した順に読まれる修正された形式に照らして解釈されるべきである。例えば、修正された命名法では、メチルースルホニループロパノールは、 $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ または：

【0101】

50

【化 2 4】



【0 1 0 2】

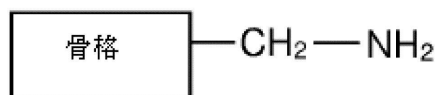
である。

【0 1 0 3】

別の例として、修正された命名法によれば、メチルアミン置換基は：

【0 1 0 4】

【化 2 5】

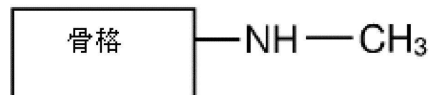


【0 1 0 5】

である一方で、アミノメチル置換基は：

【0 1 0 6】

【化 2 6】



【0 1 0 7】

である。

【0 1 0 8】

置換基のすべての化学名は、IUPAC及び／または修正された命名法に照らして、また、本明細書で図示及び／または記載される化学構造を参照して解釈されるべきである。

【0 1 0 9】

本明細書で使用される場合、用語「対象」は、ヒト及び非ヒト動物（例えば、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヒツジ、家禽、魚、甲殻類など）を含むがこれらに限定されない任意の動物を広く指す。本明細書で使用される場合、用語「患者」は通常、疾患または病態が治療されている対象を指す。

【0 1 1 0】

本明細書で使用される場合、用語「疾患のリスクがある対象」、例えば、「がんのリスクがある対象」は、疾患（例えば、がん）を発症させる1つ以上のリスク因子を有する対象を指す。具体的な疾患に応じて、リスク因子には、性別、年齢、遺伝的素因、環境曝露、感染症、及び疾患の既往歴、生活習慣などが含まれ得るがこれらに限定されない。

【0 1 1 1】

本明細書で使用される場合、用語「有効量」は、有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な組成物の量を指す。有効量は、1回以上の投与、適用または投薬量で投与され得、特定の製剤または投与経路に限定されることは意図されていない。

【0 1 1 2】

本明細書で使用される場合、用語「投与」及び「投与する」は、対象、またはインビボ、インビトロ、もしくは生体外細胞外で細胞、組織、及び臓器に薬物、プロドラッグ、もしくは他の薬剤、または治療的処置を与える行為を指す。人体への例示的な投与経路は、脳または脊髄のくも膜下領域（髄腔内）、眼（眼内）、口腔（経口）、皮膚（局所または経皮）、鼻（経鼻）、肺（吸入）、口腔粘膜（頬側）、耳、直腸、膣を経由するもの、注

10

20

30

40

50

射（例えば、静脈内、皮下、腫瘍内、腹腔内など）によるものなどであり得る。

【0113】

本明細書で使用される場合、用語「共投与」及び「共投与する」は、少なくとも2つの薬剤（複数可）（例えば、ASH1L分解剤及び1つ以上の追加の治療剤）または療法を対象に投与することを指す。いくつかの実施形態では、2つ以上の薬剤または療法の共投与は、同時である。他の実施形態では、第1の薬剤／療法は、第2の薬剤／療法の前に投与される。使用される様々な薬剤または療法の製剤及び／または投与経路が変わり得ることを当業者は理解する。共投与のための適切な投薬量は、当業者によって容易に決定され得る。いくつかの実施形態では、薬剤または療法が共投与される場合、それぞれの薬剤または療法は、それらの単独投与に適切な投薬量よりも少ない投薬量で投与される。それ故、共投与は、薬剤または療法の共投与により潜在的に有害な（例えば、毒性の）薬剤（複数可）の必要投薬量が低下する実施形態において、及び／または2つ以上の薬剤の共投与により、他方の薬剤の共投与によって薬剤のうち一方の有益な効果に対して対象の感受性がもたらされる場合に、特に望ましい。

10

【0114】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的組成物」は、活性薬剤と不活性または活性の担体との組み合わせであって、組成物をインビトロ、インビボまたはエクスビボでの診断的または治療的使用に特に好適なものにするものを指す。

【0115】

用語「薬学的に許容可能な」または「薬理学的に許容可能な」は、本明細書で使用される場合、対象に投与された場合に、有害反応、例えば、毒性、アレルギー性、または免疫学的反応を実質的にもたらさない組成物を指す。

20

【0116】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な担体」は、リン酸緩衝生理食塩水、水、エマルジョン（例えば、油／水または水／油エマルジョンなど）、ならびに様々な種類の湿潤剤、任意及びすべての溶媒、分散媒体、コーティング剤、ラウリル硫酸ナトリウム、等張及び吸収遅延剤、崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）などを含むがこれらに限定されない標準的な薬学的担体のいずれかを指す。組成物はまた、安定化剤及び防腐剤を含み得る。担体、安定化剤及びアジュバントの例については、例えば、Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, Pa. (1975)（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい。

30

【0117】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容可能な塩」は、対象に投与すると、本発明の化合物またはその活性代謝物もしくは残留物を提供することが可能な本発明の化合物の任意の薬剤学的に許容可能な塩（例えば、酸または塩基）を指す。当業者に知られているように、本発明の化合物の「塩」は、無機または有機の酸及び塩基に由来し得る。酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが含まれるがこれらに限定されない。シュウ酸などの他の酸は、それら自体は薬学的に許容可能ではないが、本発明の化合物及びそれらの薬学的に許容可能な酸付加塩を得るための中間体として有用な塩の調製に用いられ得る。

40

【0118】

塩基の例には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）水酸化物、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、水酸化物、アンモニア、及び式 NW_4^+ （式中、Wは、 C_{1-4} アルキルである）の化合物などが含まれるがこれらに限定されない。

【0119】

50

塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘブタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘブタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などが含まれるがこれらに限定されない。塩の他の例には、 Na^+ 、 NH_4^+ 、及び NW_4^+ （式中、Wは、 C_{1-4} アルキル基である）などの好適なカチオンを有する本発明の化合物のアニオンが含まれる。

10

【0120】

治療用途の場合、本明細書の化合物の塩は、薬学的に許容可能であるものとして企図される。しかしながら、非薬学的に許容可能な酸及び塩基の塩もまた、例えば、薬学的に許容可能な化合物の調製または精製に利用され得る。

【0121】

本明細書で使用される場合、用語「前記化合物を対象に投与するための指示書」及びその文法上の等価表現には、病態の治療のためにキットに含まれる組成物を使用する（例えば、患者特異的な特性と治療の行動過程とを相関させるために投薬、投与経路、決定木を治療する医師に提供する）ための指示書を含む。

20

【0122】

「アミノ」は、 $-\text{NH}_2$ 部分を指す。

【0123】

「カルボニル」は、式 $-\text{C}(=\text{O})-$ の部分を指す。

【0124】

「カルボキシ」または「カルボキシル」は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 部分を指す。

【0125】

「シアノ」は、 $-\text{CN}$ 部分を指す。

【0126】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-\text{OH}$ 部分を指す。

30

【0127】

「イミノ」は、 $=\text{NH}$ 部分を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、イミノ基は、任意に置換されている。

【0128】

「ニトロ」は、 $-\text{NO}_2$ 部分を指す。

【0129】

「オキソ」は、 $=\text{O}$ 部分を指す。

【0130】

「チオキソ」は、 $=\text{S}$ 部分を指す。

【0131】

「アシル」は、基 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ （式中、 R_a は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）、ヘテロアルキル、及びヘテロシクリルアルキルからなる群から選択される）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アシル基は、任意に置換されている。

40

【0132】

「アルキル」は、飽和または不飽和（すなわち、1つ以上の二重及び／または三重結合を含有する）の炭素原子及び水素原子のみからなる直鎖または分岐状炭化水素部分であって、1～12個の炭素原子（ C_1-C_{12} アルキル）、好ましくは1～8個の炭素原子（ C_1-C_8 アルキル）または1～6個の炭素原子（ C_1-C_6 アルキル）を有し、分子の残部に単結合によって結合しているもの、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチ

50

ルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、プロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ペント-1-エニル、ペンター1,4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを指す。アルキルには、アルケニル（1つ以上の炭素-炭素二重結合）及びアルキニル（1つ以上の炭素-炭素三重結合）が含まれる。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルキル基は、任意に置換されている。

【0133】

「アルコキシ」は、式-OR_a（式中、R_aは、1～12個の炭素原子を含有する本明細書で定義されるアルキル基である）の部分指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルコキシ基は、任意に置換されている。

【0134】

「アルキルアミノ」は、式-NHR_aまたは-NR_aR_b（式中、R_a及びR_bは、それぞれ独立して、1～12個の炭素原子を含有する本明細書で定義されるアルキル基である）の部分指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルキルアミノ基は、任意に置換されている。

【0135】

「アルキルアミノアルキル」は、少なくとも1つのアルキルアミノ置換基を含むアルキル部分を指す。アルキルアミノ置換基は、第3級、第2級または第1級炭素上にあり得る。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルキルアミノアルキル基は、任意に置換されている。

【0136】

「アミド（amide）」または「アミド（amido）」は、式-C(=O)NR_aR_bまたは-NR_aC(=O)R_b（式中、R_a及びR_bは、それぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）、ヘテロアルキル、及びヘテロシクリルアルキルから選択される）を有する部分を指し、その部分の各々は、それ自体が任意に置換されていてよい。いくつかの実施形態では、それは、C₁～C₄アミド（amido）またはアミド（amide）基であり、これは、基内の総炭素数にアミドカルボニルを含む。アミドの-NR_aR_bのR_aR_bは、任意にそれが結合する窒素と一緒に4、5、6、または7員環を形成する。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アミド基は、任意に置換されている。

【0137】

「アミノアルキル」は、少なくとも1つのアミノ置換基を含むアルキル部分を指す。アミノ置換基は、第3級、第2級または第1級炭素上にあり得る。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アミノアルキル基は、任意に置換されている。

【0138】

「アミノカルボニル」は、式-C(=O)NR_aR_b（式中、R_a及びR_bは、それぞれ独立して、Hまたはアルキルである）のアミド部分を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アミノカルボニル基は、任意に置換されている。

【0139】

「アリール」は、6～18個の炭素原子及び少なくとも1つの芳香族環を含む炭化水素環系部分を指す。本発明の目的のため、アリール部分は、縮合または架橋環系を含み得る単環式、二環式、三環式、または四環式環系である。アリール部分には、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、*a*s-インダセン、*s*-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、及びトリフェニレンが含まれるがこれらに限定されない。本明細書で別段具体的に記述されない限り、用語「アリール」または接頭辞「アリ（ar）～」（「アラルキル」におけるものなど）は、任意に置換されたアリール基を含むことを意味する。

【0140】

「アラルキル」は、式-R_b-R_c（式中、R_bは、本明細書で定義されるアルキレン鎖

10

20

30

40

50

であり、 R_c は、本明細書で定義される1つ以上のアリアル部分、例えば、ベンジル、ジフェニルメチルなどである）の部分に指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アラルキル基は、任意に置換されている。

【0141】

「アラルキルアミノ」は、アラルキル- NR_a -部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルである）に指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アラルキルアミノは、任意に置換されている。

【0142】

「アラルキルオキシ」は、アラルキル-O-部分に指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アラルキルオキシは、任意に置換されている。

【0143】

「アリアルアミノ」は、- NR_a -アリアル部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルである）に指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アリアルアミノは、任意に置換されている。

【0144】

「アリアルオキシ」は、-O-アリアル部分に指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アリアルオキシは、任意に置換されている。

【0145】

「ビシクロアルキル」は、共通する2個以上の原子を有するシクロアルキル部分を有する部分に指す。シクロアルキル部分が正確に共通する2個の隣接原子を有する場合、それらは「縮合」と言われている。例には、ビシクロ[3.1.0]ヘキシル、ペルヒドロナフチルなどが含まれるがこれらに限定されない。シクロアルキル部分が共通する2個を超える原子を有する場合、それらは「架橋」と言われている。例には、アダマンチル、ビシクロ[3.2.1]ヘプチル（「ノルボルニル」）、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどが含まれるがこれらに限定されない。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ビシクロアルキルは、任意に置換されている。

【0146】

「カルボキシアルキル」は、式- R_b-R_c （式中、 R_b は、本明細書で定義されるアルキレン鎖であり、 R_c は、本明細書で定義されるカルボキシ基である）の部分に指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、カルボキシアルキル基は、任意に置換されている。

【0147】

「シアノアルキル」は、式- R_b-R_c （式中、 R_b は、本明細書で定義されるアルキレン鎖であり、 R_c は、本明細書で定義されるシアノ基である）の部分に指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、シアノアルキル基は、任意に置換されている。

【0148】

「炭素環」または「炭素環式環」は、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子を有する、縮合または架橋環系を含み得る飽和または不飽和の非芳香族単環式または多環式炭化水素部分を指し、シクロアルキル、シクロアルケニルなどを含む。「シクロアルキル」は、3～15個の炭素原子、好ましくは3～10個の炭素原子を有する、縮合または架橋環系を含み得る飽和芳香族単環式または多環式炭化水素部分を指す。単環式シクロアルキル部分には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが含まれる。多環式シクロアルキル部分には、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが含まれる。「シクロアルケニル」は、環内に1つ以上の炭素-炭素二重結合を含むシクロアルキル、例えば、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルである。本明細書で別段具体的に記述されない限り、シクロアルキル基は、任意に置換されている。

【0149】

「シクロアルキルアルキル」は、式- R_bR_d （式中、 R_b は、本明細書で定義されるア

10

20

30

40

50

ルキレン鎖であり、 R_d は、本明細書で定義されるシクロアルキル部分である）の部分を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、シクロアルキルアルキル基は、任意に置換されている。

【0150】

「シクロアルキルアルキルアミノ」は、シクロアルキルアルキル- NR_a -部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルであり、シクロアルキルアルキル部分は、炭素原子を介して窒素に結合しており、窒素は、その部分を分子の残部に結合させるリンカーとして機能する）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、シクロアルキルアルキルアミノは、任意に置換されている。

【0151】

「シクロアルキルアルキルオキシ」は、-O-シクロアルキルアルキル部分（式中、シクロアルキルアルキル部分は、炭素原子を介して酸素に結合しており、酸素は、その部分を分子の残部に結合させるリンカーとして機能する）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、シクロアルキルアルキルオキシは、任意に置換されている。

【0152】

「シクロアルキルアミノ」は、- NR_a -シクロアルキル部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルである）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、シクロアルキルアミノは、任意に置換されている。

【0153】

「シクロアルキルオキシ」は、-O-シクロアルキル部分を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、シクロアルキルオキシは、任意に置換されている。

【0154】

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

【0155】

「ハロアルキル」は、本明細書で定義される1つ以上のハロ原子によって置換された本明細書で定義されるアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、- CH_2CF_3 、- CH_2CHF_2 、- CH_2CH_2F 、- $CHF CF_3$ 、- $CHF CHF_2$ 、- $CHF CH_2F$ 、- $CHF CH_3$ 、- CF_2CF_3 、- CF_2CHF_2 、- CF_2CH_2F 、- CF_2CH_3 、- $CH_2CF_2CH_3$ 、- CH_2CHFCH_3 、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1,2-ジブロモエチルなどを指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ハロアルキル基は、任意に置換されている。

【0156】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素を含むことを意味する。好ましいヘテロ原子は、酸素（O）、窒素（N）、硫黄（S）、及びリン（P）である。

【0157】

「ヘテロアルキル」は、別段記述されない限り、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、少なくとも1つの炭素原子及び少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、O、N、P、S i 及びSを含む直鎖もしくは分岐鎖；単環式もしくは多環式部分（縮合または架橋環系を含み得る）；またはそれらの任意の組み合わせであって、1つ以上のヘテロ原子が酸化されていてもよいものを意味する。ヘテロ原子（複数可）は、アルキル部分、例えば、- CH_2-O-CH_2 -内に位置してもよく；分子の残部との結合部分、例えば、- $SO_2CH(CH_3)CH_2$ -に位置してもよく；またはそれらの組み合わせ、例えば、- $NH_2CH_2CH_2SO_2CH_2$ -であってもよい。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアルキル基は、任意に置換されている。

【0158】

「ヘテロアリール」は、1~13個の炭素原子；1~6個の窒素、酸素、及び硫黄などのヘテロ原子；ならびに1つまたは複数の環（少なくとも1つの環が芳香族である）を含む5~14員の環系部分を指す。本発明の目的のため、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり得、これらは、縮合または架橋環系を含み得、

10

20

30

40

50

1つ以上のヘテロ原子が酸化されていてもよい。例には、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ [4, 6] イミダゾ [1, 2-a] ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノニル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフエニル（すなわち、チエニル）が含まれるがこれらに限定されない。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリール基は、任意に置換されている。

【0159】

「ヘテロアリールアルキル」は、式- R_bR_f （式中、 R_b は、本明細書で定義されるアルキレン鎖であり、 R_f は、本明細書で定義されるヘテロアリール基である）の部分を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリールアルキル基は、任意に置換されている。

【0160】

「ヘテロアリールアルキルアミノ」は、ヘテロアリールアルキル-N R_a -部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルである）を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリールアルキルアミノは、任意に置換されている。

【0161】

「ヘテロアリールアルキルオキシ」は、ヘテロアリールアルキル-O-部分を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリールアルキルオキシは、任意に置換されている。

【0162】

「ヘテロアリールアミノ」は、-N R_a -ヘテロアリール部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルである）を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリールアミノは、任意に置換されている。

【0163】

「ヘテロアリールオキシ」は、-O-ヘテロアリール部分を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリールオキシは、任意に置換されている。

【0164】

「ヘテロビシクロアルキル」は、少なくとも1つの炭素原子が、酸素、窒素、及び硫黄などのヘテロ原子で置き換えられたビシクロアルキル構造を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロビシクロアルキルは、任意に置換されている。

【0165】

「ヘテロシクリル」または「複素環式環」は、2～12個の炭素原子ならびに窒素、酸素、及び硫黄などの1～6個のヘテロ原子からなる3～18員の非芳香環を目指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクリル基は、単環式、二環式、三環式、または四環式環系であり、これらは、縮合または架橋環系を含み得；ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよく；ヘテロシクリルは、不飽和または飽和であり得る。そのようなヘテロシクリル部分の例には、ジオキサラニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒド

10

20

30

40

50

ロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが含まれるがこれらに限定されない。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクリル基は、任意に置換されている。

【0166】

「ヘテロシクリルアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」は、式- $R_b R_e$ （式中、 R_b は、本明細書で定義されるアルキレン鎖であり、 R_e は、本明細書で定義されるヘテロシクリル部分である）の部分进行指し、ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、そのヘテロシクリルは、窒素原子においてアルキル部分に任意に結合されている。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクリルアルキル基は、任意に置換されている。

10

【0167】

「ヘテロシクリルアルキルアミノ」は、ヘテロシクリルアルキル-N R_a -部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルであり、ヘテロシクリルアルキル部分は、炭素原子を介して窒素に結合しており、窒素は、その部分を分子の残部に結合させるリンカーとして機能する）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクリルアルキルアミノは、任意に置換されている。

20

【0168】

「ヘテロシクリルアルキルオキシ」は、-O-ヘテロシクロアルキル部分（式中、ヘテロシクリルアルキル部分は、炭素原子を介して酸素に結合しており、酸素は、その部分を分子の残部に結合させるリンカーとして機能する）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクリルアルキルオキシは、任意に置換されている。

【0169】

「ヘテロシクリルアミノ」は、-N R_a -ヘテロシクリル部分（式中、 R_a は、Hまたはアルキルであり、ヘテロシクリル部分は、炭素原子を介して窒素に結合しており、窒素は、その部分を分子の残部に結合させるリンカーとして機能する）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクリルアミノは、任意に置換されている。

30

【0170】

「ヘテロシクリルオキシ」は、-O-ヘテロシクリル部分（式中、ヘテロシクリル部分は、炭素原子を介して酸素に結合しており、酸素は、その部分を分子の残部に結合させるリンカーとして機能する）を指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクリルオキシは、任意に置換されている。

【0171】

「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」は、少なくとも1つのヒドロキシル置換基を含むアルキル基を指す。-OH置換基は、第1級、第2級、または第3級炭素に存在し得る。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヒドロキシルアルキル基は、任意に置換されている。

40

【0172】

「N-ヘテロアリール」は、少なくとも1つの窒素を含有する本明細書で定義されるヘテロアリール部分であって、ヘテロアリール部分と分子の残部との結合箇所がヘテロアリール環の窒素原子を介しているものを指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、N-ヘテロアリール基は、任意に置換されている。

【0173】

「N-ヘテロシクリル」は、少なくとも1つの窒素を含有する本明細書で定義されるヘテロシクリル部分であって、ヘテロシクリル部分と分子の残部との結合箇所がヘテロシクリル環の窒素原子を介しているものを指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、

50

N-ヘテロシクリル基は、任意に置換されている。

【0174】

「チオアルキル」は、式 $-SR_a$ （式中、 R_a は、1～12個の炭素原子を含有する本明細書で定義されるアルキル部分である）の部分指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、チオアルキル基は、任意に置換されている。

【0175】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、分子内の2つの基を連結する直鎖または分岐状の二価炭化水素鎖であって、飽和または不飽和（すなわち、1つ以上の二重及び／または三重結合を含有する）であり得、1～12個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子（ C_1-C_8 アルキレン）または1～6個の炭素原子（ C_1-C_6 アルキレン）を有するもの、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレン、エテニレン、プロペニレン、*n*-ブテニレン、プロピニレン、*n*-ブチニレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合または二重結合を介して分子の残部に結合する。アルキレン鎖と分子の残部との結合箇所は、1つの炭素を介していても（例えば、メチレン）、または鎖内の任意の2つの炭素を介していてもよい（例えば、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ）。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルキレン鎖は、任意に置換されている。

【0176】

「アルキレンカルボニル」は、式 $-C(=O)R_a-$ （式中、 R_a は、本明細書で定義されるアルキレン鎖である）の部分指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルキレンカルボニルは、任意に置換されている。

【0177】

「アルケニレン」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を含む、本明細書で定義される不飽和アルキレンである。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルケニレンは、任意に置換されている。

【0178】

「アルケニレンカルボニル」は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を含む、本明細書で定義される不飽和アルキレンカルボニルを指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、アルケニレンカルボニルは、任意に置換されている。

【0179】

「アリーレン」は、分子のある部分を分子の別の部分に連結させる二価アリール基を指す。別段具体的に記述されない限り、アリーレンは、任意に置換されている。

【0180】

「ヘテロアルキレン」は、少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、N、O、またはS）を含むアルキレン基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロ原子は、アルキレン鎖内にある（すなわち、ヘテロアルキレンは、少なくとも1つの炭素-ヘテロ原子-炭素結合を含む）。他の実施形態では、ヘテロ原子は、アルキレンの末端にあり、アルキレンを分子の残部に結合させる（例えば、 $M_1-H-A-M_2$ （式中、 M_1 及び M_2 は、分子の一部であり、Hは、ヘテロ原子であり、Aは、アルキレンである））。ヘテロアルキレンは、内部及び末端の両方のヘテロ原子を有し得る（例えば、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ）。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアルキレンは、任意に置換されている。

【0181】

「ヘテロアルキレンカルボニル」は、式 $-C(=O)R_a-$ （式中、 R_a は、本明細書で定義されるヘテロアルキレン鎖である）の部分指す。本明細書で別段具体的に記述されない限り、ヘテロアルキレンカルボニルは、任意に置換されている。

【0182】

「ヘテロアリーレン」は、分子のある部分を分子の別の部分に連結させる二価ヘテロアリール基を指す。別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリーレンは、任意に置換されている。

【0183】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリーレンカルボニル」は、式 $-C(=O)R_a-$ (式中、 R_a は、本明細書で定義されるヘテロアリーレンである) の部分を指す。別段具体的に記述されない限り、ヘテロアリーレンカルボニルは、任意に置換されている。

【0184】

「ヘテロシクリルアルキレン」は、分子のある部分を分子の別の部分に連結させる二価ヘテロシクリル基を指す。別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクロアルキレンは、任意に置換されている。

【0185】

「ヘテロシクリルアルキレンカルボニル」は、式 $-C(=O)R_a-$ (式中、 R_a は、本明細書で定義されるヘテロシクロアルキレンである) の部分を指す。別段具体的に記述されない限り、ヘテロシクロアルキレンカルボニルは、任意に置換されている。

【0186】

本明細書で使用される用語「置換された」は、少なくとも1つの水素原子を上記の基 (例えば、アミノ、カルボキシ、ヒドロキシル、イミノ、アシル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アミド、アミノアルキル、アミノカルボニル、アリール、アラルキル、アラルキルアミノ、アラルキルオキシ、アリールアミノ、アリールオキシ、ビシクロアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロ原子、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアルキル、N-ヘテロアリール、N-ヘテロシクリル、チオアルキル、アルキレン、アルキレンカルボニル、アルケニレン、アルケニレンカルボニル、アリーレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルキレンカルボニル、ヘテロアリーレン、ヘテロアリーレンカルボニル、ヘテロシクリルアルキレン、及び/またはヘテロシクリルアルキレンカルボニル) のいずれかで置き換えることを指し、ここで、少なくとも1つの水素原子は、F、Cl、Br、及びIなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、及びエステル基などの基内の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、アルキルスルホン基などのスルホン基、スルホンアミド基などのスルホニル基及びスルホニルメタンなどのスルホニルアルキル基、ならびにアルキルスルホキシド基などのスルホキシド基などの基内の硫黄原子；アミノ、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-オキシド、イミド、及びエナミンなどの基内の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、及びトリアリールシリル基などの基内のケイ素原子；ジアルキルホスフィンオキシド基などの基内のリン原子；ならびに様々な他の基内の他のヘテロ原子など (これらに限定されない) の非水素原子との結合によって置き換えられる。「置換された」はまた、上記の基のいずれかであって、1つ以上の水素原子が、炭素原子またはヘテロ原子、例えば、オキシ基、カルボニル基、カルボキシル基、及びエステル基中の酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基中の窒素への高次結合 (例えば、二重または三重結合) によって置き換えられているものを意味する。「置換された」には、上記の基のいずれかであって、1つ以上の水素原子が、 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、 $-SO_2NR_gR_h$ 、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、または $-CH_2SO_2NR_gR_h$ (式中、 R_g 及び R_h は、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシ

10

20

30

40

50

クリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール及び／またはヘテロアリールアルキルである）で置き換えられているものが含まれる。「置換された」はさらに、上記の基のいずれかであって、1つ以上の水素原子が、アミノ、カルボニル、カルボキシ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、アシル、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノアルキル、アミド、アミノアルキル、アミノカルボニル、アリール、アラルキル、アラルキルアミノ、アラルキルオキシ、アリールアミノ、アリールオキシ、ビスクロアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、シクロアルキルアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、シクロアルキルオキシ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロ原子、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロビスクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアルキル、N-ヘテロアリール、N-ヘテロシクリル、チオアルキル、アルキレン、アルキレンカルボニル、アルケニレン、アルケニレンカルボニル、アリーレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルキレンカルボニル、ヘテロアリーレン、ヘテロアリーレンカルボニル、ヘテロシクリルアルキレン、ヘテロシクリルアルキレンカルボニル、トリメチルシラニル、ジアルキルホスフィンオキシド、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （式中、 t は、1または2である）、 $-S(O)_tOR^a$ （式中、 t は、1または2である）、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （式中、 t は、1または2である）、 $-PO(R^a)_2$ 、または $-PO(OR^a)_2$ 基（式中、各 R^a は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基である）への結合によって置き換えられているものを意味する。また、前述の置換基の各々は、上記置換基の1つ以上で任意に置換されている。

【0187】

用語「任意に置換されている」は、本明細書で使用される場合、参照される基（例えば、アルキル、シクロアルキルなど）が1つ以上の追加の基（複数可）で置換されていてもいなくてもよいことを意味する。

【0188】

本明細書で使用される場合、官能基または置換基に関して、特に化合物の化学構造に関して使用される用語「非存在」は、特定の官能基または置換基が、記載されている化合物中に存在しないことを意味する。置換基（例えば、連結基ではなくペンダント基）に関して使用される場合、置換基の非存在は典型的には、置換基への結合が非存在であること、及び結合の非存在がH原子で補われることを意味する。鎖または環内の位置（例えば、ペンダント基ではなく、連結基）に関して使用される場合、位置の非存在は典型的には、非存在の位置によって本来結合されるはずの2つの位置が、その構造から明らかであるか、または明示的に示されるように、（1）共有結合によって直接結合されているか、または（2）結合されていないことを意味する。

【0189】

本明細書で使用される場合、用語「環系」及び「多環系」は、少なくとも1つの結合（及び2つ以上の原子位置）を共有する2つ以上の環を含む化学構造または部分を指す。例えば、シクロヘキサン及びシクロペンタンを含む多環系は：

【0190】

10

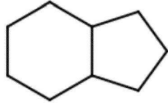
20

30

40

50

【化 2 7】



【0 1 9 1】

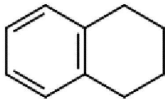
である。

【0 1 9 2】

アリールまたはヘテロアリール環が多環系に含まれる場合、別段記載されない限り、その環の芳香性は維持され、例えば、ベンゼン及びシクロヘキサンを含む多環系は：

【0 1 9 3】

【化 2 8】



【0 1 9 4】

である。

【0 1 9 5】

詳細な説明

本明細書では、A S H 1 L に結合する第 1 のドメイン及び A S H 1 L の分解を促進する第 2 のドメインを含む小分子が提供される。特に、A S H 1 L 標的タンパク質分解標的キメラ（P R O T A C）ならびに疾患（例えば、急性白血病、固形がん及び A S H 1 L の活性に依存する他の疾患）の治療のためのその使用方法が提供される。

【0 1 9 6】

いくつかの実施形態では、A S H 1 L の S E T ドメインを直接標的とする小分子が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、一旦 S E T ドメインに結合すると、本明細書に記載の化合物は、A S H 1 L の触媒活性を遮断する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、A S H 1 L の分解を促進するために、作用物質（例えば、酵素）に結合及び／またはそれを動員する。本明細書の実施形態の開発中に行われた実験において、A S H 1 L の小分子分解剤（及び／または阻害剤）は、抗増殖性及び標的遺伝子の発現の下方制御を実証した。

【0 1 9 7】

いくつかの実施形態では、内因性タンパク質を分解のために E 3 ユビキチンリガーゼに動員するように機能する二官能性化合物、及びそれを使用する方法が本明細書で提供される。特に、本開示は、様々なポリペプチド及び他のタンパク質の標的ユビキチン化の調節剤としての利用が見出された二官能性またはタンパク質分解標的キメラ（P R O T A C）化合物を提供し、その様々なポリペプチド及び他のタンパク質はその後、本明細書に記載される二官能性化合物によって分解及び／またはそうでなければ阻害される。本明細書で提供される化合物の利点は、実質的に任意のタンパク質クラスまたはファミリーからの標的ポリペプチドの分解／阻害と一致して、幅広い範囲の薬理学的活性が可能であることである。また、本明細書は、がん、例えば、急性骨髄性白血病（A M L）などの疾患状態の治療または改善のために、本明細書に記載される化合物の有効量を使用する方法を提供する。

【0 1 9 8】

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 9 1 5 6 2 号及び第 2 0 1 4 / 0 3 5 6 3 2 2 号（それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているものなどの二官能性化合物は、内因性タンパク質を分解のために E 3 ユビキチンリガーゼに動員するように機能する。特に、その刊行物は、様々なポリペプチド及び他のタンパク質の標的ユビキチ

10

20

30

40

50

ン化の調節剤としての利用が見出された二官能性またはタンパク質分解標的キメラ（P R O T A C）化合物を記載しており、その様々なポリペプチド及び他のタンパク質はその後、二官能性化合物によって分解及び／またはそうでなければ阻害される。

【0199】

E3ユビキチンリガーゼ（ヒトでは数百のE3ユビキチンリガーゼが知られている）は、ユビキチン化のための基質特異性を付与するため、所定のタンパク質基質に対するそれらの特異性のため、一般的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。最近の開発により、これらのリガーゼに結合する特異的なリガンドが提供されてきた。例えば、最初の小分子E3リガーゼ阻害剤であるヌトリンの発見以来、追加の化合物が報告されてきた。例えば、最初の小分子E3リガーゼマウス二重微小2相同体（MDM2）阻害剤であるヌトリンの発見以来、MDM2（例えば、ヒト二重微小2またはHDM2）E3リガーゼを標的とする追加の化合物が報告されてきた（J. Di, et al. Current Cancer Drug Targets (2011), 11 (8), 987-994; その全体が参照により本明細書に組み込まれる）。

10

【0200】

刺激的な治療潜在性を有する1つのE3リガーゼは、E3リガーゼ複合体VCBの基質認識サブユニットであるフォンヒッペル・リンドウ（VHL）腫瘍抑制因子であり、これもエロンギンスB及びC、Cul2ならびにRbx1からなる。VHLの主な基質は、低酸素レベルに応答して血管新生成長因子VEGF及び赤血球誘導サイトカインエリスロポエチンなどの遺伝子を上方制御する転写因子である低酸素誘導因子1 α （HIF-1 α ）である。E3リガーゼの基質認識サブユニットに対するフォンヒッペルリンドウ（VHL）の最初の小分子リガンドが生成され、その化合物は、VHLの主要基質である転写因子HIF-1 α の結合モードを模倣することを確認している結晶構造が得られた。

20

【0201】

セレブロンは、ヒトにおいてCRBN遺伝子によってコードされるタンパク質である。CRBNオルソログは、植物からヒトまで高度に保存されており、その生理的重要性を浮き彫りにしている。セレブロンは、損傷DNA結合タンパク質1（DDB1）、Cullin4A（CUL4A）、Cullin調節因子1（ROCL）とE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。この複合体は、多数の他のタンパク質をユビキチン化する。

【0202】

アポトーシスタンパク質の阻害因子（IAP）は、アポトーシスの抑制に関与するタンパク質ファミリーである。ヒトのIAPファミリーは、8つのメンバーを含み、多数の他の生物は、IAP相同体を含有する。IAPは、E3リガーゼ特異的ドメイン、及び基質を認識し、かつそれらのユビキチン化を促進するバキュロウイルスIAPリピート（BIR）ドメインを含有する。IAPは、ユビキチン化を促進する。

30

【0203】

いくつかの実施形態では、二官能性（P R O T A C）化合物（例えば、式（Ia~d）、（IIa~d）、または（IIIa~d）の1つ）であって、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されてそのタンパク質の分解（阻害）を達成するようにE3ユビキチンリガーゼリガンド（またはE3リガーゼ結合部分）及び標的タンパク質に結合する部分を含む、二官能性（P R O T A C）化合物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、リガーゼリガンドは、フォンヒッペル・リンドウのE3ユビキチンリガーゼ結合部分（例えば、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシプロリン誘導体、または米国特許出願公開第2014/03022523号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の結合部分）、セレブロンのE3ユビキチンリガーゼ結合部分（例えば、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイド、その類似体、そのアイソスター、その誘導体、または米国特許出願公開US2015/0291562（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の結合部分）、マウス二重微小2相同体（MDM2）のE3ユビキチンリガーゼ結合部分（例えば、米国特許出願第15/206,497号（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載の結合部分）、またはIAPのE3ユビ

40

50

キチンリガーゼ結合部分である。上記の E 3 ユビキチンリガーゼ、及び他の既知の E 3 ユビキチンリガーゼに結合するのに好適なリガンドは、当該分野で理解されており、例えば、米国公開第 2015/0291562 号、第 2014/0356322 号、第 2018/0256586 号、第 2018/0228907 号、第 2018/0193470 号、第 2018/0179183 号、第 2018/0134684 ; 2017/0327469 号（それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。本明細書の実施形態の範囲内の化合物及び式は、本明細書に記載される、または参照により組み込まれる特定のリガーゼリガンド構造に限定されないが、当該分野で理解されているリガーゼリガンドを含む。

【0204】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、疾患（例えば、がん（例えば、白血病、乳癌、卵巣癌、黒色腫、前立腺癌、甲状腺癌、またはそれらの転移、筋ジストロフィー、肝線維症など））の治療もしくは予防及び／またはそれらに関連する症状の緩和に利用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される及び／または本明細書の範囲内の化合物を含む薬学的組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される及び／または本明細書の範囲内の化合物を含む薬学的組成物は、疾患病態（例えば、がん（例えば、白血病、乳癌、卵巣癌、黒色腫、前立腺癌、甲状腺癌、またはそれらの転移）、筋ジストロフィー、肝線維症など）を治療するために対象に投与される。

【0205】

いくつかの実施形態では、ASH1L 分解を促進／誘導する化合物であって、式 (I a)、(I b)、(II a)、(II b)、(III a)、及び／または (III b) :

【0206】

10

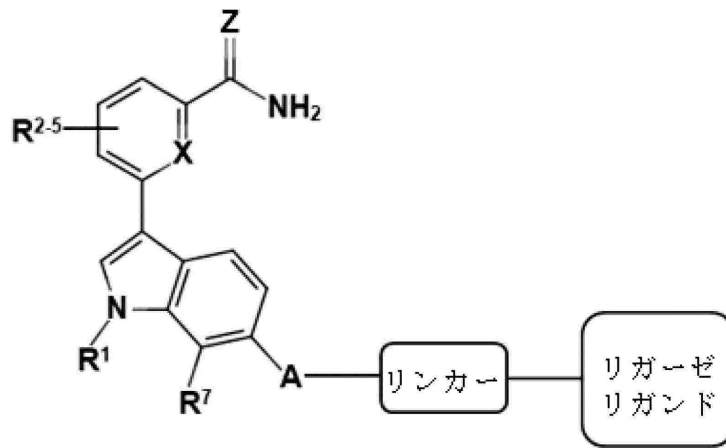
20

30

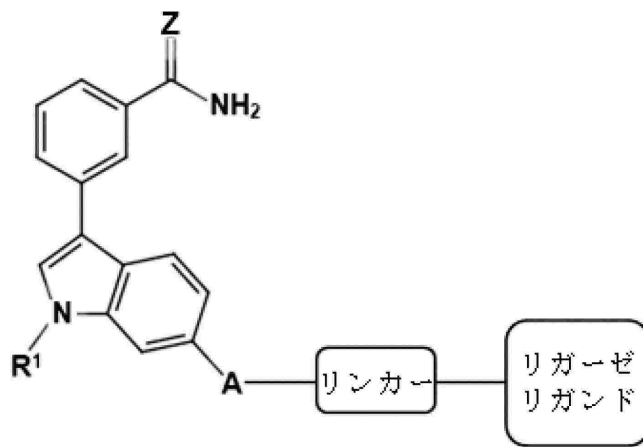
40

50

【化 2 9】



[式 (I a)];



[式 (I b)];

【 0 2 0 7 】

10

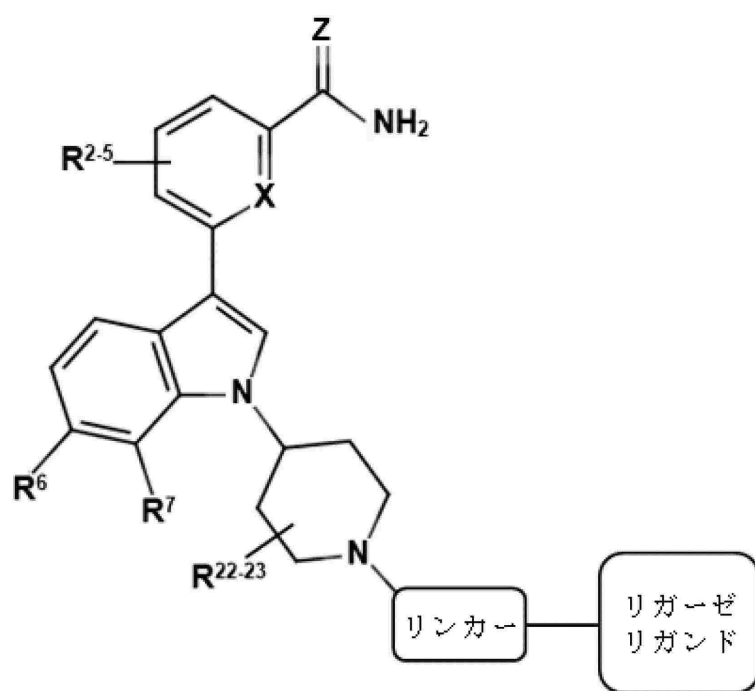
20

30

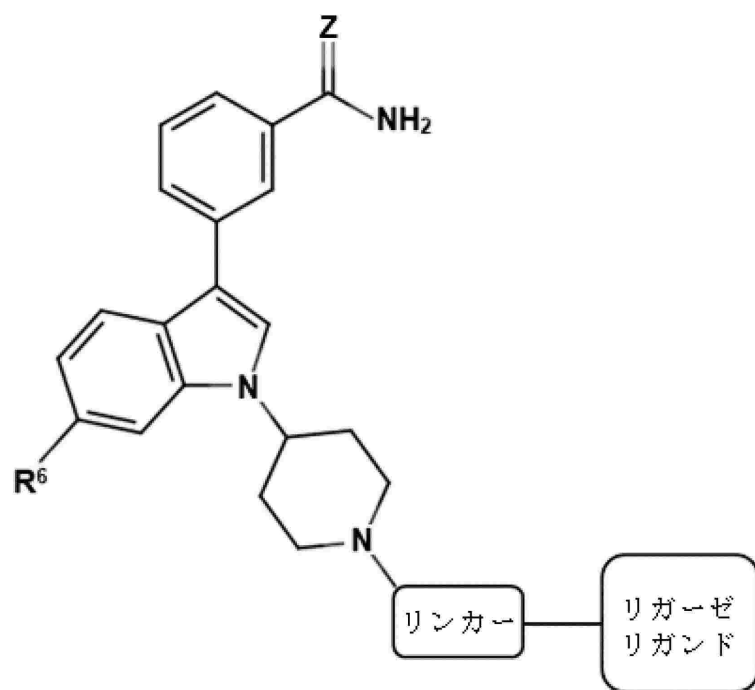
40

50

【化 3 0】



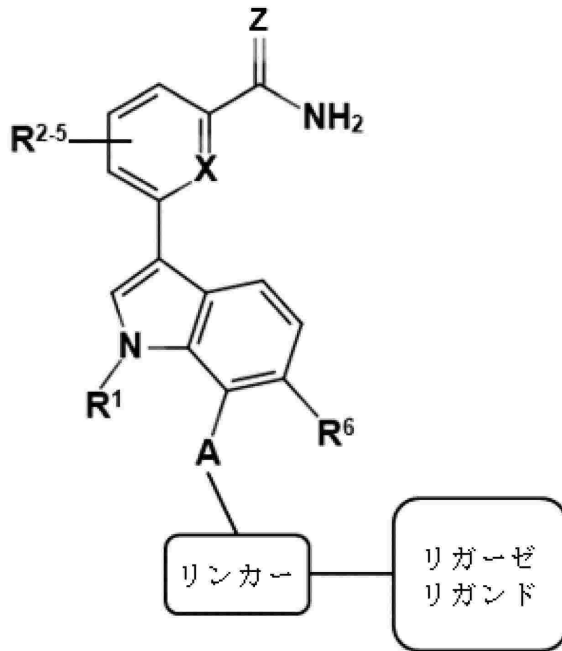
[式 (I I a)];



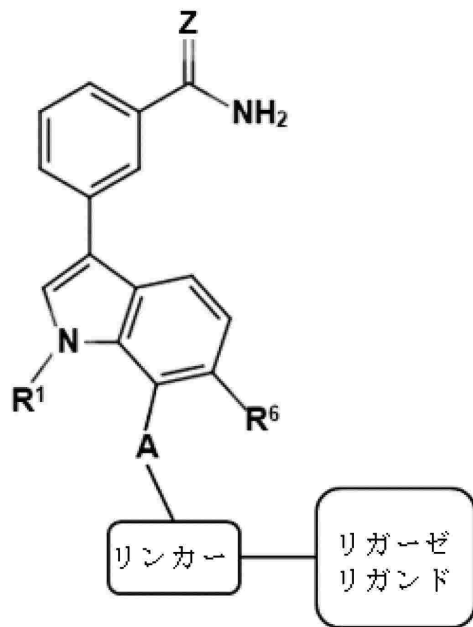
[式 I I b)];

【 0 2 0 8】

【化 3 1】



[式 (I I I a)]; 及び



[式 (I I I b)]

【0209】

のうちの1つ以上の構造を含む化合物が本明細書で提供される。

【0210】

いくつかの実施形態では、Zは、OまたはSである。いくつかの実施形態では、Zは、Sである。

【0211】

いくつかの実施形態では、X基は、存在する場合（例えば、式 (I a)、(I I a)、及び (I I I a) において）、C（例えば、CH）またはNである。

【0212】

いくつかの実施形態では、R²、R³、R⁴、R⁵、及びR⁷は、存在する場合（例えば、Hではない場合）、独立して、ハロゲン（例えば、Cl、F、Br、I）、CH₃、O

10

20

30

40

50

H、SH、NH₂、CN、CF₃、CCl₃、-CH₂-CH₃、-CH₂-OH、-CH₂NH₂、CH₃SH、CH₂Cl、CH₂Br、CH₂F、CHF₂、CH₂CN、CH₂CF₃、CH₂Cl₃、アルキル、ハロアルキル、及びアルコールから選択される。

【0213】

いくつかの実施形態では、R¹は、存在する場合（例えば、式（I a）、（I b）、（III a）、及び（III b）において）、H、アルキル、置換アルキル、（例えば、ハロゲン置換アルキル）、分岐状アルキル、置換分岐状アルキル（例えば、ハロゲン置換分岐状アルキル）ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、置換アミン、チオアルキル、ハロゲン、ケトン、アミド、置換アミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、ピペリジン、メチルピペリジン、架橋ピペリジン、テトラヒドロピラン、アルキルスルホニル置換ピペリジン、スルホンアミド置換ピペリジン、1-（（トリフルオロメチル）スルホニル）ピペリジン）、ジフルオロシクロヘキサン、モノフルオロシクロヘキサン、シクロヘキサン、置換ジフルオロシクロヘキサン、ビスシクロオクタン、シクロヘプタン、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態では、R¹は、表9～12に示される置換基から選択される：

【0214】

10

20

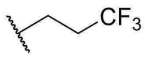
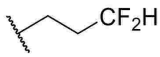
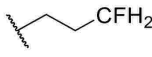
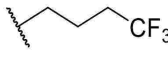
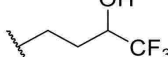
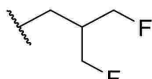
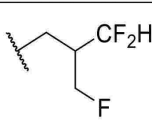
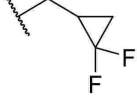
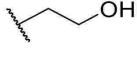
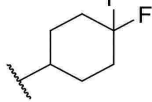
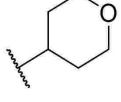
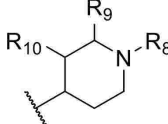
30

40

50

【表 9】

表 9. 例示的な R¹ 置換基.












 R ₉ , R ₁₀ =H, CH ₃ , F, CFH ₂ , CF ₂ H, CF ₃ , OH

10

20

30

40

【0215】

式中、R⁸は、表 9 の R¹ 置換基に存在する場合、表 10 または表 13 に示される基から選択される：

【0216】

50

【表 1 0】

表 1 0. 例示的な R^8 置換基.

10

【0 2 1 7】

式中、 R^{11} は、表 1 1 に示される基から選択される：

【0 2 1 8】

【表 1 1】

表 1 1. 表 1 0 の R^8 置換基のための例示的な R^{11} 置換基.

20

30

【0 2 1 9】

【表 1 2】

表 1 2. 例示的な R^1 置換基.

40

【0 2 2 0】

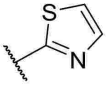
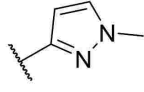
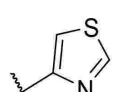
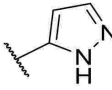
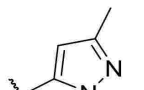
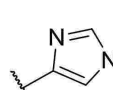
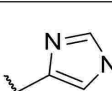
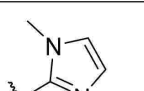
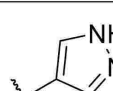
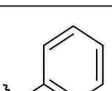
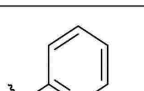
50

式中、 R^8 は、表9または12の R^1 置換基に存在する場合、表13に示される基から選択される：

【0221】

【表13】

表13. 例示的な R^8 置換基.

【0222】

いくつかの実施形態では、 R^1 置換基のいずれかは、式(a~q)のうちの1つである；(式中、J、 Q^1 、または J^1 のうちの1つは、存在する場合、主骨格に連結されており；各J、 J^1 、 J^2 、 J^3 、及び J^4 は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル $_{1-15}$ 、アルケニル $_{1-6}$ 、アルキニル $_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH_2$ 、O、S、NH、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NHC(O)(CH_2)_{1-6}$ 、アルキニルスルホニル、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}N(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(SO_2)(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SO_2NH_2$ 、ハロゲン(例えば、F、Cl、Br、またはI)、ハロアルキル(例えば、 $(CH_2)_{0-6}CH_2F$ 、 $(CH_2)_{0-3}CHF(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、ジハロアルキル(例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_2H$ 、 $(CH_2)_{0-3}CF_2(CH_2)_{0-2}CH_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、トリハロアルキル(例えば、 $(CH_2)_{0-6}CF_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物)、その長さに沿って2つ以上の位置で1~3個のハロゲンを有するアルキル、 $(CH_2)_{1-4}SP(Ph)_2=S$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-5}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(CH_2)_{1-5}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}S(C$

$\text{H}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2\text{O})_{1-6}$ 、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；各 Q 、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ピロール、インドール、イソインドール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾ[c]チオフェン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、インダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エビスルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）

、オキサジリジン、ジオキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキサラン、ジチオラン、ピペリジン、オキサン、チアン、ピペラジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン、ホモピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、任意の好適な $C^3 \sim C^7$ シクロアルキル

基、及び表 4 で示される環構造のいずれかからなる群から選択され；各 Q、Q¹、及び Q² は、存在する場合、Q 環上の任意の位置で 1 つ以上の追加の J 基を示し得；上記の任意のアルキルまたは (CH₂)_{x-y} は、直鎖または分岐状であり得；上記の任意のアルキルまたは (CH₂)_{x-y} 基は追加的に、1 つ以上の炭素上で OH、=O、NH₂、CN、ジハロアルキル（例えば、CF₂H）、トリハロアルキル（例えば、CF₃）、またはハロゲン（例えば、F）置換基を含み得；上記の基の末端位置上の水素の

いくつかの実施形態では、R⁶ は、存在する場合（例えば、式 (I Ia)、(I Ib)、(I II a)、及び (I II b) において）、H、アルキル、置換アルキル（例えば、ハロゲン置換アルキル）、分岐状アルキル、置換分岐状アルキル（例えば、ハロゲン置換分岐状アルキル）ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、置換アミン、チオアルキル、ハロゲン、ケトン、アミド、置換アミド、シアノ、スルホニル、カルボキシ、ジアルキルホスフィンオキシド、炭素環式環、置換炭素環式環、芳香族環、置換芳香族環、複素環式芳香族環、置換複素環式芳香族環、置換または非置換複素環式非芳香族環（例えば、ピペリジン、メチルピペリジン、架橋ピペリジン、テトラヒドロピラン、アルキルスルホニル置換ピペリジン、スルホンアミド置換ピペリジン）、別の芳香族環に縮合した炭素環式または複素環式芳香族環、水素結合供与体、水素結合受容体、及びそれらの組み合わせから選択され；特定の実施形態では、R⁶ は、表 1 4 に示される置換基から選択される：

【0 2 2 3】

10

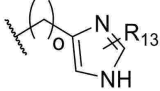
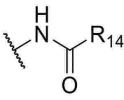
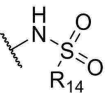
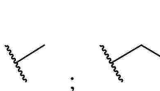
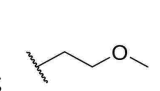
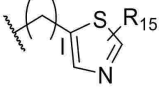
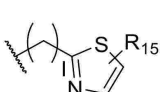
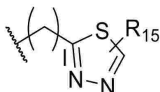
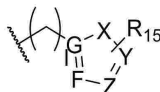
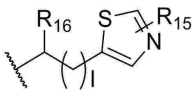
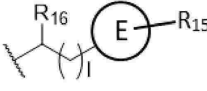
20

30

40

50

【表 1 4】

R^6	R^6 の追加の置換基
	
	R^{12}  $o = 0 \sim 4$; $R^{13} = H$、$(-CH_2)_{0-8}CH_3$ (線状または分岐状); $-NH-(CH_2)_{0-8}CH_3$; $(-CH_2)_{0-8}(O)_{0-1}(CH_2)_{0-8}CH_3$; $-NH-(-CH_2)_{0-8}(O)_{0-1}(CH_2)_{0-8}CH_3$
 ; 	R^{14}  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ; または  X、Y、Z、及びFは、独立して、C、S、N、またはOである $G = C$、N Eは、任意の5員複素環である（例えば、表4の5員複素環を参照されたい）。 $l = 0 \sim 4$ $R^{15} = H$、$(-CH_2)_{0-8}CH_3$ (線状または分岐状); $-NH-(CH_2)_{0-8}CH_3$; $(-CH_2)_{0-8}(O)_{0-1}(CH_2)_{0-8}CH_3$; $-NH-(-CH_2)_{0-8}(O)_{0-1}(CH_2)_{0-8}CH_3$ $R^{16} = (-CH_2)_{0-8}CH_3$

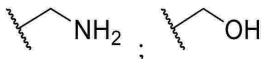
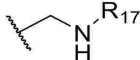
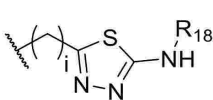
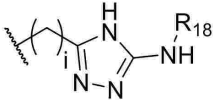
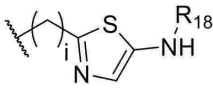
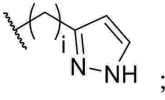
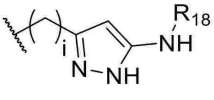
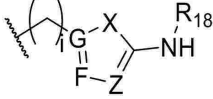
10

20

30

40

50

	
	R 1 7       R 1 8=H、$(-\text{CH}_2)_{0-8} \text{CH}_3$ (線状または分岐状) ; $(-\text{CH}_2)_{0-8} (\text{O})_{0-1} (\text{CH}_2)_{0-8} \text{CH}_3$; <i>i</i> = 0~4

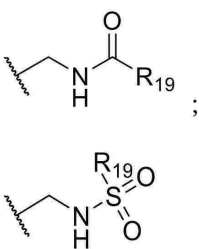
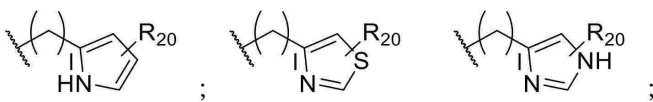
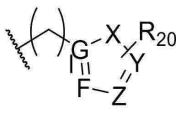
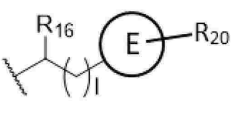
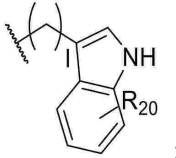
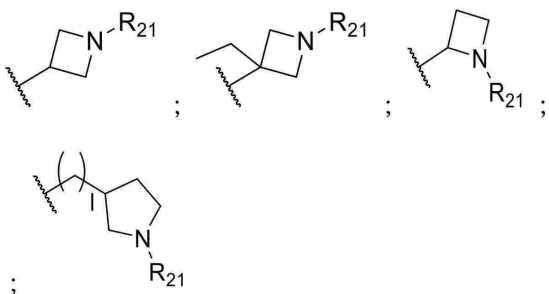
10

20

30

40

50

	$R_{19} =$ $-H$; $-CH_3$; ; ; ; ; ; $l = 0 \sim 4$ Eは、任意の5員複素環である（例えば、表4の5員複素環を参照されたい）。 $R_{20} = H$、$(-CH_2)_{0-8}CH_3$（線状または分岐状であり得る）；$-NH-(CH_2)_{0-8}CH_3$；$-NH-(CH_2)_{0-8}(O)_{0-1}(CH_2)_{0-8}CH_3$；$(-CH_2)_{0-8}(O)_{0-1}(CH_2)_{0-8}CH_3$； $R_{21} : H$、$(-CH_2)_{0-8}CH_3$（線状または分岐状）； $(-CH_2)_{0-8}(O)_{0-1}(CH_2)_{0-8}CH_3$
---	---

10

20

30

40

【0224】

いくつかの実施形態では、 R^6 置換基は、式(a~q)のうちの1つである；(式中、 J 、 Q^1 、または J^1 のうちの1つは、存在する場合、主骨格に連結されており；各 J 、 J^1 、 J^2 、 J^3 、及び J^4 は、存在する場合、独立して、共有結合、H、アルキル $_{1-5}$ 、アルケニル $_{1-6}$ 、アルキニル $_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH_2$ 、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH_2$ 、O、S、NH、 $(CH_2)_{0-6}C(O)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}NHC(O)(CH_2)_{1-6}$ 、アルキニルスルホニル、スルホンアミド、アルキルスルホンアミド、 $(CH_2)_{0-6}C(S)NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}O(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}OH$ 、 $(CH_2)_{0-6}S(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}SH$ 、 $(CH_2)_{0-6}NH(CH_2)_{1-6}$ 、 $(CH_2)_{0-6}N(CH_2)_{1-6}(C$

50

H_2) 1-6、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{SO}_2(\text{CH}_2)_1-6$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}\text{SO}_2(\text{CH}_2)_1-6$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、またはI）、ハロアルキル（例えば、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{CH}_2\text{F}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{CHF}(\text{CH}_2)_0-2\text{CH}_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、ジハロアルキル（例えば、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{CF}_2\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{CF}_2(\text{CH}_2)_0-2\text{CH}_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、トリハロアルキル（例えば、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{CF}_3$ 、またはBr、Cl、もしくはIを有する類似物）、その長さに沿って2つ以上の位置で1~3個のハロゲンを有するアルキル、 $(\text{CH}_2)_1-4\text{SP}(\text{Ph})_2=\text{S}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{O}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_0-6\text{NH}(\text{CH}_2)_1-6\text{S}(\text{CH}_2)_1-5\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{C}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{C}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{C}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{O})(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{S})(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{S})(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{O})(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{S})(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{NHC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{OC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2)_0-3\text{SC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_0-3$ 、 $(\text{CH}_2\text{O})_1-6$ 、及びトリメチルメタンからなる群から選択され；各Q、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、独立して、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ピロール

10

20

30

40

50

、インドール、イソインドール、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾ [c] チオフェン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、ピラゾール、インダゾール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、イソキサゾール、ベンズイソキサゾール、チアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、キノロン、イソキノリン、ピラジン、キノキサリン、ピリミジン、キナゾリン、ピリダジン、シンノリン、フタラジン、サリドマイド、トリアジン（例えば、1, 2, 3-トリアジン；1, 2, 4-トリアジン；1, 3, 5-トリアジン）、チアジアゾール、アジリジン、チイラン（エピスルフィド）、オキシラン（エチレンオキシド、エポキシド）、オキサジ

リジン、ジオキシラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ジアゼチジン、ジオキセタン、ジチエタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキソラン、ジチオラン、ピペリジン、オキサン、チアン、ピペラジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサン、ジチアン、トリオキサン、チチアン、アゼパン、オキセパン、チエパン、ホモピペラジン、アゾカン、テトラヒドロピラン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘブテン、1, 3-シクロヘキサジエン、1, 4-シクロヘキサジエン、1, 5-シクロオクタジエン、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、任意の好適な $C^3 \sim C^7$ シクロアルキル基、及び表 4 で示される環構造のいずれかからなる群から選択され；各 Q、 Q^1 、及び Q^2 は、存在する場合、Q 環上の任意の位置で 1 つ以上の追加の J 基を示し得；上記の任意のアルキルまたは $(CH_2)_{x-y}$ は、直鎖または分岐状であり得；上記の任意のアルキルまたは $(CH_2)_{x-y}$ 基は追加的に、1 つ以上の炭素上で OH、=O、 NH_2 、CN、ジハロアルキル（例えば、 CF_2H ）、トリハロアルキル（例えば、 CF_3 ）、またはハロゲン（例えば、F）置換基を含み得；上記の基の末端位置上の水素の数は、基が

いくつかの実施形態では、 R^{22} 及び R^{23} は、存在する場合（例えば、式 I Ia）は、独立して、H、ハロゲン（例えば、Cl、F、Br、I）、 CH_3 、OH、SH、 NH_2 、CN、 CHF_2 、 CF_3 、 CCl_3 、 $-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 CH_3SH 、 CH_2Cl 、 CH_2Br 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CH_2CN 、 CH_2CF_3 、及び CH_2Cl_3 から選択される。

【0225】

いくつかの実施形態では、A 基は、存在する場合（例えば、式 (I a)、(I b)、(III a)、及び (III b)）、共有結合（すなわち、原子が存在しない）であるか、または表 1 に列挙された構造（式中、n は、0、1、2、または 3 である）から選択される。

【0226】

いくつかの実施形態では、リンカーは、存在する場合（例えば、式 (I a)、(I b)、(II a)、(II b)、(III a)、及び (III b)）、表 2 または 6 に列挙された構造（式中、m は、存在する場合、0、1、2、3、4 または 5 であり；n は、存在する場合、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、またはそれらの間の範囲である）から選択される。

【0227】

いくつかの実施形態では、-A-リンカーは、存在する場合（例えば、式 (I a)、(I b)、(III a)、及び (III b)）、表 5 に列挙された構造から選択される。

【0228】

いくつかの実施形態では、リガーゼリガンドは、存在する場合（例えば、式 (I a)、(I b)、(II a)、(II b)、(III a)、及び (III b)）、表 3 及び 7 に列挙された構造から選択される。

【0229】

いくつかの実施形態では、化合物は、表 8 及び 9 に列挙された化合物に存在する任意の好適な X、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、A、リンカー、リガーゼリガ

10

20

30

40

50

ンド、R 8、R 9、R 10、R 11、または任意の他の基もしくは置換基を任意の組み合わせで含む。

【0230】

いくつかの実施形態では、化合物は、表 8 及び 9 に示される構造のうちの 1 つである。

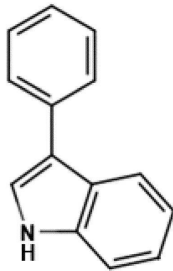
【0231】

いくつかの実施形態では、式 (I a)、(I b)、(II a)、(II b)、(III a)、及び (III b) のうちの 1 つによって定義される化合物であって、しかし、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) が、インドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結している (式 (I a)、(I b)、(II a)、(II b)、(III a)、及び (III b) に示されているように)、化合物が本明細書で提供される。例えば、ベンゾチオアミドーピロールまたはベンゾアミドーピロール環接続、例えば：

10

【0232】

【化 3 2】



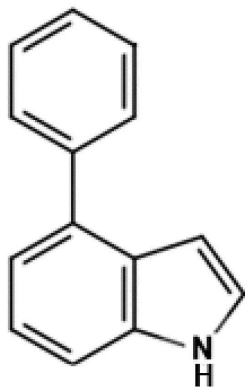
20

【0233】

を有するものとしての本明細書に記載の任意の式 (例えば、式 (I a)、(I b)、(II a)、(II b)、(III a)、及び (III b)) または化合物について、ベンゾチオアミドーベンゼンベンゾアミドーベンゼン環接続、例えば：

【0234】

【化 3 3】



30

【0235】

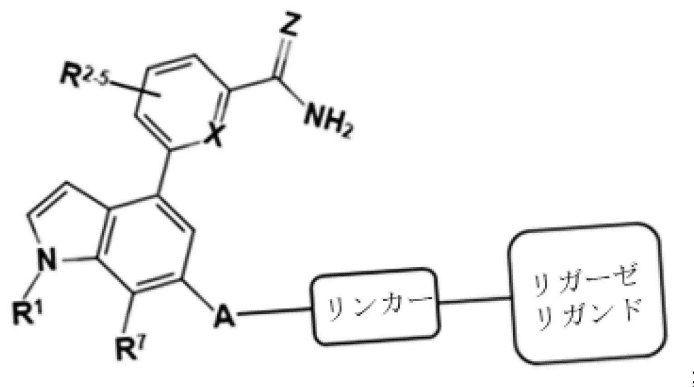
を有する対応する式 (例えば、式 (I c)、(I d)、(II c)、(II d)、(III c)、(III d)、(IV c)、及び (IV d)) 及び化合物が本明細書で提供され、本明細書の実施形態の範囲内である。例えば、式 (I a) に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式 (I c)：

40

【0236】

50

【化 3 4】

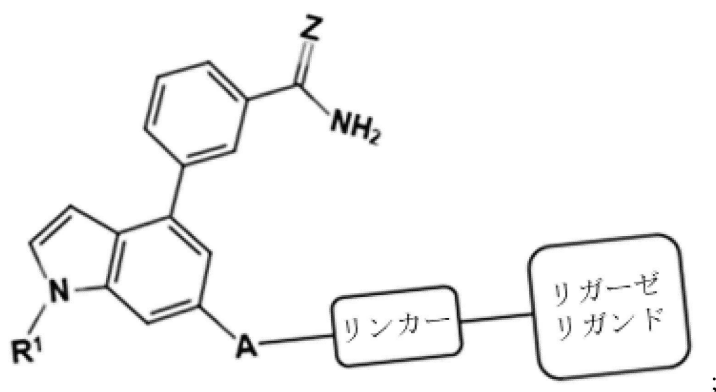


【 0 2 3 7】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式 (I b) に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式 (I d) :

【 0 2 3 8】

【化 3 5】



【 0 2 3 9】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式 (I I a) に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式 (I I c) :

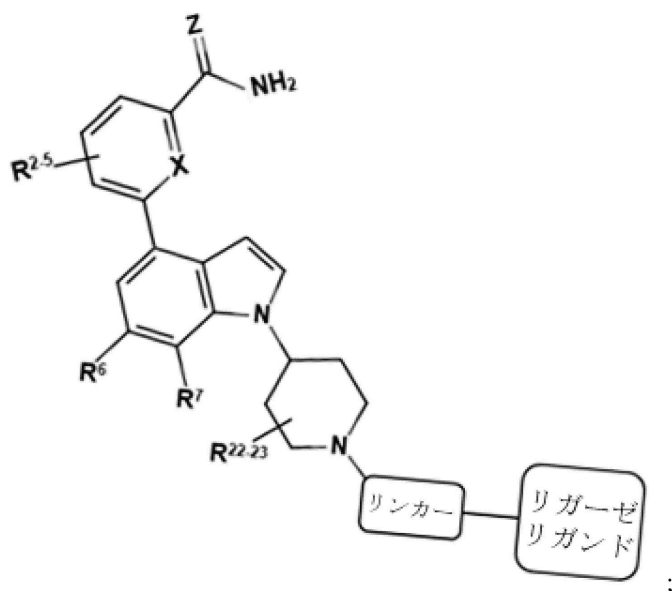
【 0 2 4 0】

30

40

50

【化 3 6】

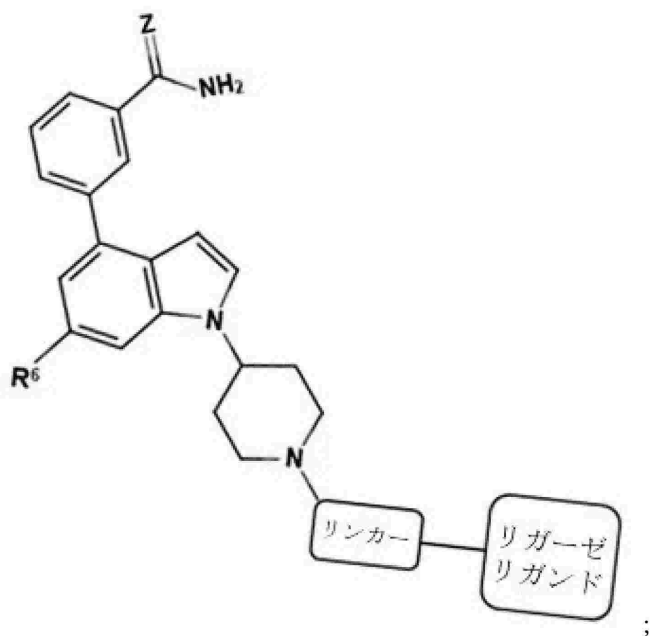


【 0 2 4 1】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式（I I b）に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式（I I d）：

【 0 2 4 2】

【化 3 7】



【 0 2 4 3】

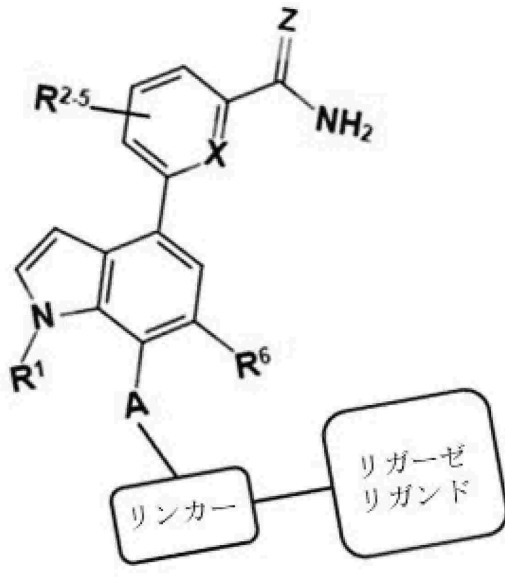
に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式（I I I a）に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式（I I I c）：

【 0 2 4 4】

40

50

【化 3 8】



10

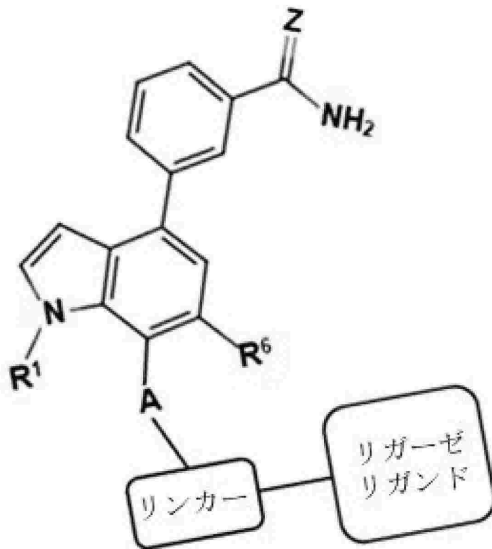
【 0 2 4 5】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。式 (I I I b) に関する本明細書に記載の任意の実施形態、置換基、化合物などはまた、式 (I I I d) :

20

【 0 2 4 6】

【化 3 9】



30

【 0 2 4 7】

に関する実施形態において本明細書で提供され得る。

40

【 0 2 4 8】

化合物 8 6 ~ 1 5 0 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 2 1 ~ 8 5 に相当する。例えば、化合物 8 6 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 2 1 に相当する ; 化合物 8 7 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 2 2 に相当する ; 化合物 8 8 は、ベンゾチオアミド (またはベンゾアミド) がインドール二環式構造のピロール部分ではなくベンゼン部分に連結していること以外は化合物 2 3 に相当する ;

50

などである。

【0249】

本明細書に記載の化合物は、いくつかの場合では、ジアステレオマー、エナンチオマー、または他の立体異性形態として存在し得る。本明細書に提示される化合物には、すべてのジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマー形態ならびにそれらの適切な混合物が含まれる。立体異性体の分離は、クロマトグラフィによってまたはジアステレオマーを形成し、再結晶、もしくはクロマトグラフィ、またはそれらの任意の組み合わせによる分離によって実施され得る。(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981、本開示のために参照により本明細書に組み込まれる)。立体異性体はまた、立体選択的合成によって得られ得る。

10

【0250】

いくつかの実施形態では、化合物は、互変異性体として存在し得る。すべての互変異性体を含む実施形態は、本明細書に記載の式に含まれる。

【0251】

別段特定されない限り、本明細書に記載の二価の可変要素または基は、それらが示されている配向で結合し得るか、または逆の配向で結合し得る。

【0252】

本明細書に記載の方法及び組成物は、非晶質形態及び結晶形態（多形としても知られる）の使用を含む。本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態であり得る。同様に、同種の活性を有するこれらの化合物の活性代謝物も本開示の範囲内に含まれる。また、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態及び水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒との溶媒和形態で存在し得る。

20

【0253】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、プロドラッグであり得る。「プロドラッグ」は、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグはしばしば、いくつかの状況では、親薬物よりも容易に投与し得るため有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物学的に利用可能となり得る一方で、親薬物はそうではない。プロドラッグはまた、親薬物よりも改善された薬学的組成物の溶解性を有し得る。プロドラッグの一例は、限定されないが、水溶性が移動にとって弊害である細胞膜への透過を促進するエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、水溶性が有益である細胞内に入ると代謝により活性要素であるカルボン酸に加水分解される本明細書に記載の化合物であろう。プロドラッグのさらなる例は、酸性基に結合した短いペプチド（ポリアミノ酸）であって、そのペプチドが代謝されて活性部分を提示するものであり得る。所定の実施形態では、インビボ投与時に、プロドラッグは、生物学的、薬学的または治療的に活性な形態の化合物に化学的に変換される。所定の実施形態では、プロドラッグは、1つ以上の工程またはプロセスによって生物学的、薬学的、または治療的に活性な形態の化合物に酵素的に代謝される。

30

【0254】

プロドラッグを製造するために、薬学的に活性な化合物は、インビボ投与時に活性化化合物が再生されるように修飾される。プロドラッグは、薬物の代謝安定性もしくは輸送特性を変化させる、副作用もしくは毒性を遮断する、薬物の香味を改善する、または薬物の他の特性もしくは性質を変化させるように設計され得る。いくつかの実施形態では、薬力学的プロセス及びインビボでの薬物代謝の知識により、薬学的に活性な化合物が決定されると、その化合物のプロドラッグが設計される。（例えば、Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Acade

40

50

mic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Miller et al., J. Med. Chem. Vol. 46, no. 24, 5097-5116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006を参照されたい)。

【0255】

本明細書に記載の化合物は、同位体で（例えば、放射性同位体で）または他の手段によって標識され得、それには、発色団または蛍光部分、生物発光標識、光励起性または化学発光標識、親和性標識（例えば、ビオチン）、分解タグ（例えば、サリドマイドコンジュゲート（例えば、化合物1〜91など）、VHLリガンドコンジュゲートなど）の使用が含まれるがこれらに限定されない。

【0256】

本明細書に記載の化合物及び塩には、同位体標識化合物が含まれる。一般に、同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、自然界で最も一般的な原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているという事実を除き、本明細書に提示される様々な式及び構造で記述されたものと同一である。本化合物に組み込まれ得る同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl が含まれる。本明細書に記載の所定の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものは、薬物及び／または基質の組織分布アッセイに有用である。さらに、重水素、すなわち、 ^2H などの同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加または低減した投薬量要件などから得られる所定の治療上の利点をもたらし得る。

【0257】

追加のまたはさらなる実施形態では、本明細書に記載の化合物は、必要とする生物に投与すると代謝されて代謝産物を生成し、それは次いで、所望の治療効果を含む所望の効果をもたらすために使用される。

【0258】

本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な塩として形成され得る及び／または使用され得る。薬学的に許容可能な塩の種類には：（1）遊離塩基形態の化合物を薬学的に許容可能な：無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタリン酸など；または有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、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、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ-[2.2.2]オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4,4'-メチレンビス（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、酪酸、フェニル酢酸、フェニル酪酸、バルプロ酸などと反応させることによって形成される酸付加塩；（2）親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類イオン（例えば、マグネシウムまたはカルシウム）、またはアルミニウムイオンによって置き換えられた場合に形成される塩が含まれるがこれらに限定されない。いくつかの場合では、本明細書に記載の化合物は、有機塩基、例えば、限定されないが、エタノ

10

20

30

40

50

ールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンと配位し得る。他の場合では、本明細書に記載の化合物は、アミノ酸、例えば、限定されないが、アルギニン、リジンなどと塩を形成し得る。酸性プロトンを含む化合物と塩を形成するために使用される許容可能な無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0259】

薬学的に許容可能な塩に対する言及には、溶媒付加形態またはその結晶形態、特に溶媒和物または多形が含まれることが理解されるべきである。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的のいずれかの量の溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成され得る。水和物は、溶媒が水である場合に形成され、アルコール和物（alcoholate）は、溶媒がアルコールである場合に形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に好都合に調製または形成され得る。また、本明細書で提供される化合物は、非溶媒和及び溶媒和形態で存在し得る。一般に、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的にとって非溶媒和形態と同等であると考えられる。

【0260】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（I I a）、（I I b）、（I I I a）、及び（I I I b）のうちのいずれか1つの化合物などの本明細書に記載の化合物は、非晶質形態、粉碎形態及びナノ粒子形態を含むがこれらに限定されない様々な形態である。また、本明細書に記載の化合物には、多形としても知られる結晶形態が含まれる。多形は、化合物の同じ元素組成物の異なる結晶充填配列を含む。多形は通常、異なるX線回折パターン、融点、密度、硬度、結晶形状、光学特性、安定性、及び溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化速度、及び保存温度などの様々な要因は、単結晶形態が優勢になることを引き起こし得る。

【0261】

薬学的に許容可能な塩、多形及び／または溶媒和物のスクリーニング及び特性化は、熱分析、X線回折、分光法、蒸気吸着、及び顕微鏡法を含むがこれらに限定されない様々な技術を使用して達成され得る。熱分析法は、多形遷移を含むがこれに限定されない熱化学的分解または熱物理的プロセスに対処し、そのような方法は、多形形態間の関係进行分析するため、重量損失を決定するため、ガラス転移温度を見出すため、または賦形剤適合性試験のために使用される。そのような方法には、示差走査熱量測定（DSC）、変調示差走査熱量測定（MDSC）、熱重量分析（TGA）、及び熱重量分析兼赤外線分析（TG/IR）が含まれるがこれらに限定されない。X線回折法には、単結晶及び粉末回折計ならびにシンクロトロン源が含まれるがこれらに限定されない。使用される様々な分光技術には、ラマン、FTIR、UV-VIS、及びNMR（液体及び固体状態）が含まれるがこれらに限定されない。様々な顕微鏡技術には、偏光顕微鏡法、走査型電子顕微鏡（SEM）とエネルギー分散型X線分析（EDX）の併用、環境走査電子顕微鏡とEDXの併用（気体または水蒸気雰囲気中）、IR顕微鏡法、及びラマン顕微鏡法が含まれるがこれらに限定されない。

【0262】

本明細書全体を通じて、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を提供するように選択され得る。

【0263】

薬学的組成物

所定の実施形態では、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（I I a）、（I I b）、（I I I a）、及び（I I I b）のうちのいずれか1つの化合物または塩は、1つ以上の追加の薬剤と組み合わせられて薬学的組成物を形成する。薬学的組成物は、活性化合物の薬学的に使用され得る調製剤への処理を容易にする賦形剤及び補助剤を含む1つ以上の生理学的に許容可能な担体を使用して従来の

手法で製剤化され得る。適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。本明細書に記載の薬学的組成物に好適な賦形剤に関するさらなる詳細については、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; 及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見ることができ、そのような開示について参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0264】

薬学的組成物は、本明細書で使用される場合、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、及び (IIIb) のいずれか1つの化合物または塩と、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び／または賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。薬学的組成物は、化合物の生物への投与を容易にする。本明細書で提供される治療方法または使用方法を実施する際、治療的有効量の本明細書に記載の化合物が、薬学的組成物として、治療される疾患、障害、または病態を有する哺乳動物に投与される。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。治療的有効量は、疾患の重篤度、対象の年齢及び相対的な健康状態、使用される化合物の効力ならびに他の要因に応じて大幅に変わり得る。本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、及び (IIIb) のいずれか1つの化合物または塩は、単独で、または混合物の成分として1つ以上の治療剤と組み合わせて（併用療法として）使用され得る。

20

【0265】

本明細書に記載の薬学的製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または経皮を含むがこれらに限定されない複数の投与経路によって対象に投与され得る。その上、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、及び (IIIb) のいずれか1つの化合物を含む本明細書に記載の薬学的組成物は、水性経口分散液、液体、ゲル、シロップ、エリキシル、スラリー、懸濁液、エアロゾル、速溶製剤、発泡性製剤、凍結乾燥製剤、錠剤、粉末、丸剤、糖衣錠、及びカプセルを含むがこれらに限定されない任意の好適な投薬形態に製剤化され得る。

30

【0266】

化合物及び／または組成物を、例えば臓器または組織への化合物の直接注射によって、しばしば、デポー調製剤または持続放出製剤で全身的手法ではなく局所的に投与してもよい。そのような長期作用製剤は、埋込（例えば、皮下または筋肉内）によってまたは筋肉内注射によって投与され得る。さらに、標的薬物送達系、例えば、臓器特異的抗体で被覆されたリポソームで薬物を投与してもよい。リポソームは、標的とされ、臓器によって選択的に取り込まれる。また、薬物は、急速放出製剤の形態、延長放出製剤の形態、または中間放出製剤の形態で提供され得る。

40

【0267】

本明細書に記載の化合物を含む薬学的組成物は、例えば、例示にすぎないが、慣用の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠製造、粉末化、乳化、カプセル化、封入または圧縮プロセスなどを用いて慣用の手法で製造され得る。

【0268】

薬学的組成物は、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (I

50

a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び(I I I b)のいずれか1つの少なくとも1つの化合物を活性成分として遊離酸もしくは遊離塩基の形態、または薬学的に許容可能な塩の形態で含む。

【0269】

所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物はまた、微生物活性を阻害するための1つ以上の防腐剤を含み得る。好適な防腐剤には、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム及び塩化セチルピリジニウムなどの第4級アンモニウム化合物が含まれる。

【0270】

経口使用のための薬学的調製剤は、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式(I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び(I I I b)のいずれか1つの化合物または塩のうちの1つ以上と1つ以上の固体賦形剤を混合し、任意に得られた混合物を粉碎し、所望の場合は好適な助剤を添加した後に、顆粒の混合物を処理して錠剤、丸剤、またはカプセルを得ることによって得られ得る。好適な賦形剤には、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガムトラガカント、メチルセルロース、微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製剤；またはその他のもの：ポリビニルピロリドン(PVPまたはポビドン)もしくはリン酸カルシウムなどが含まれる。所望の場合、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはその塩、例えばアルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤が添加され得る。

【0271】

糖衣錠のコアには、好適なコーティングが提供される。この目的のため、濃縮糖溶液が使用され得、これは、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボールゲル、ポリエチレングリコール、及び／または二酸化チタン、ラッカー溶液、及び好適な有機溶媒または溶媒混合物を任意に含有し得る。識別のため、または活性化合物の用量の異なる組み合わせを特性化するため、染料または顔料が錠剤または糖衣錠コーティングに添加され得る。

【0272】

経口で使用され得る薬学的調製剤には、ゼラチンから作製されるプッシュフィットカプセル、及びゼラチン及びグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から作製される軟質の密封カプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、及び、任意に、安定化剤と混和した活性成分を含有し得る。軟質カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体に溶解または懸濁され得る。また、安定化剤が添加され得る。

【0273】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される固体投薬形態は、錠剤(懸濁錠、速溶錠、一口崩壊錠、急速崩壊錠、発泡性錠、またはカプレットを含む)、丸剤、粉末(滅菌包装粉末、非必須粉末、または発泡性粉末を含む)、カプセル(軟または硬カプセルの両方を含み、例えば、動物由来のゼラチンまたは植物由来のHPMCから作製されたカプセル、または「スプリングルカプセル」、固体分散液、固溶体、生体内分解性投薬形態、多粒子状投与薬形態、ペレット、顆粒、またはエアロゾルの形態であり得る。他の実施形態では、薬学的製剤は、粉末の形態である。さらに他の実施形態では、薬学的製剤は、即溶錠を含むがこれに限定されない錠剤の形態である。また、本明細書に記載の化合物の薬学的製剤は、単一のカプセルとしてまたは複数のカプセル投薬形態で投与され得る。いくつかの実施形態では、薬学的製剤は、2個、または3個、または4個のカプセルまたは錠剤で投与される。

【0274】

いくつかの実施形態では、固体投薬形態、例えば、錠剤、発泡性錠剤、及びカプセルは、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び (I I I b) のいずれか 1 つの化合物または塩の粒子を 1 つ以上の薬学的賦形剤と混合してバルクブレンド組成物を形成することによって調製される。これらのバルクブレンド組成物を均質なものと言及する場合、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び (I I I b) のいずれか 1 つの化合物または塩の粒子が組成物全体にわたって均一に分散することで、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセルなどの等しく有効な単位投薬形態に細分化され得ることを意味する。個々の単位投薬剤はまた、経口摂取時または希釈剤との接触時に崩壊するフィルムコーティングを含み得る。これらの製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

10

【0275】

本明細書に記載の薬学的固体投薬形態は、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び (I I I b) のいずれか 1 つの化合物、及び 1 つ以上の薬学的に許容可能な添加剤、例えば、適合性担体、結合剤、充填剤、懸濁剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、保湿剤、可塑剤、安定化剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、酸化防止剤、防腐剤、またはそれらの 1 つ以上の組み合わせを含み得る。さらに他の態様では、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000) に記載されているものなどの標準的なコーティング手順を使用して、本明細書に記載の化合物の製剤の周りにフィルムコーティングが提供される。一実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子の一部またはすべては、コーティングされている。別の実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子の一部またはすべては、マイクロカプセル化されている。さらに別の実施形態では、本明細書に記載の化合物の粒子は、マイクロカプセル化されておらず、コーティングされていない。

20

【0276】

本明細書に記載の固体投薬形態で使用するのに好適な担体には、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ステアロイル乳酸ナトリウム、カラギーナン、モノグリセリド、ジグリセリド、プレゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロース、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトールなどが含まれるがこれらに限定されない。

30

【0277】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用するのに好適な充填剤には、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストレート、デキストラン、デンプン、プレゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ステアリン酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどが含まれるがこれらに限定されない。

40

【0278】

本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び (I I I b) のいずれか 1 つの化合物またはその塩を可能な限り効率的に固体投薬形態マトリックスから放出するために、特に投薬形態が結合剤で圧縮されている場合に、崩壊剤がしばしば製剤で使用される。崩壊剤は、水分が投薬形態に吸収されたときに、膨潤または毛細管作用によって投薬形態マトリックスを破裂させるのを補助する。本明細書に記載の固体投薬形態で使用するのに好適な崩壊剤には、天然デンプン、例えば、トウモロコシデンプンもしくはジャガイモデンプン、ア

50

ルファ化デンプン、例えば、National 1551もしくはAmijel（登録商標）、もしくはグリコール酸ナトリウムデンプン、例えば、Promogel（登録商標）もしくはExploTab（登録商標）、セルロース、例えば、木製製品、メチル結晶性セルロース、例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、もしくは架橋セルロース、例えば、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、もしくは架橋クロスカルメロース、架橋デンプン、例えば、グリコール酸ナトリウムデンプン、架橋ポリマー、例えば、クロスポビドン、架橋ポリビニルピロリドン、アルギネート、例えば、アルギン酸もしくはアルギン酸の塩、例えば、アルギン酸ナトリウム、粘土、例えば、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）、ガム、例えば、寒天、グアー、イナゴマメ、カラヤ、ペクチン、もしくはトラガカント、グリコール酸ナトリウムデンプン、ベントナイト、天然海綿、界面活性剤、樹脂、例えば、陽イオン交換樹脂、柑橘類パルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムとデンプンとの組み合わせなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0279】

結合剤は、固体経口投薬形態製剤に結束性を付与する：粉末充填カプセル製剤の場合、それらは、軟または硬シェルカプセル内に充填され得るプラグ形成を補助し、錠剤製剤の場合、それらは、圧縮後に錠剤が無傷のままであることを確保し、圧縮または充填工程の前にブレンドの均一性を保証するのに役立つ。本明細書に記載の固体投薬形態において結合剤として使用するのに好適な材料には、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、ヒプロメロースUSP Pharmaccoat-603、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートステアレート（Aqoate HS-LF及びHS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微結晶デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、多糖酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、アルファ化デンプン、トラガカント、デキストリン、糖類、例えば、スクロース（例えば、Dipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えば、Xylitab（登録商標））、ラクトース、天然もしくは合成ガム、例えば、アカシア、トラガカント、ガティガム、イサポルハスクのガム粘液、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、Povidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyp lasdone（登録商標）XL-10、及びPovidone（登録商標）K-12）、ラーチアラボガラクタン、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0280】

一般に、20～70%の結合剤レベルが粉末充填ゼラチンカプセル製剤に使用される。錠剤製剤中の結合剤使用レベルは、直接圧縮、湿式顆粒化、ローラー圧縮、またはそれ自体が適度な結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用法に応じて変わる。いくつかの実施形態では、製剤化者が、製剤用の結合剤レベルを決定するが、錠剤製剤中に最大で70%の結合剤使用レベルが一般的である。

【0281】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用するのに好適な滑沢剤または流動促進剤には、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、アルカリ金属及びアルカリ土類金属塩、例えばアルミニウム、カルシウム、マ

10

20

30

40

50

グネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコールまたはメトキシポリエチレングリコール、例えばCarbowax（商標）、PEG4000、PEG5000、PEG6000、プロピレングリコール、オレイン酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウムまたはラウリル硫酸ナトリウムなどが含まれるがこれらに限定されない。

【0282】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用するのに好適な希釈剤には、糖類（ラクトース、スクロース、及びデキストロースを含む）、多糖類（デキストレート及びマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、及びソルビトールを含む）、シクロデキストリンなどが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0283】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用するのに好適な湿潤剤には、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、第4級アンモニウム化合物（例えば、Polyquat10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE TP GSなどが含まれる。

20

【0284】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用するのに好適な界面活性剤には、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などが含まれる。

【0285】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用するのに好適な懸濁剤には、ポリビニルピロリドン、例えば、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、またはポリビニルピロリドンK30、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300～約6000、または約3350～約4000、または約5400～約7000の分子量を有し得る）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ガム、例えば、トラガカントガム及びアカシアガム、グアーガム、キサンタンガムを含むキサンタン、糖類、セルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドンなどが含まれるがこれらに限定されない。

30

40

【0286】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用するのに好適な酸化防止剤には、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェロールが含まれる。

【0287】

本明細書に記載の固体投薬形態に使用される添加剤の間にはかなりの重複がある。それ故、上記で列挙された添加剤は、本明細書に記載の薬学的組成物の固体投薬形態に含まれる添加剤の種類の単なる例示であって限定ではないと解釈されるべきである。

【0288】

他の実施形態では、薬学的製剤の1つ以上の層は、可塑化されている。例示として、可

50

塑剤は一般に、高沸点の固体または液体である。好適な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%～約50重量%(w/w)で添加され得る。可塑剤には、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油が含まれるがこれらに限定されない。

【0289】

圧縮錠剤は、上述した製剤のバルクブレンドを圧縮することによって調製される固体投薬形態である。様々な実施形態では、口内で溶解するように設計された圧縮錠剤は、1つ以上の香味剤を含む。他の実施形態では、圧縮錠剤は、最終圧縮錠を取り囲むフィルムを含む。いくつかの実施形態では、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを補助する(例えば、Opadry(登録商標)コーティングまたは糖コーティング)。Opadry(登録商標)を含むフィルムコーティングは典型的には、錠剤重量の約1%～約3%の範囲である。他の実施形態では、圧縮錠は、1つ以上の賦形剤を含む。

【0290】

カプセルは、例えば、カプセルの内部に上述した化合物の製剤のバルクブレンドを入れることによって調製され得る。いくつかの実施形態では、製剤(非水性懸濁液及び溶液)は、軟質ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態では、製剤は、標準的なゼラチンカプセルまたは非ゼラチンカプセル、例えばHPMCを含むカプセルに入れられる。他の実施形態では、製剤は、スプリンクルカプセルに入れられ、そのカプセルは、全体が飲み込まれ得るか、またはそのカプセルは、食前に開けられ、内容物が食品に振りかけられ得る。いくつかの実施形態では、治療用量は、複数(例えば、2つ、3つ、または4つ)のカプセルに分割される。いくつかの実施形態では、製剤の全体用量が、カプセル形態で送達される。

【0291】

様々な実施形態では、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式(Ia)、(Ib)、(IIa)、(IIb)、(IIIa)、及び(IIIb)のいずれか1つの化合物または塩の粒子、及び1つ以上の賦形剤は、乾燥混合され、経口投与後約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、または約60分未満で実質的に崩壊し、これにより製剤を胃腸液に放出する薬学的組成物を提供するのに十分な硬度を有する錠剤などの塊に圧縮される。

【0292】

別の態様では、投薬形態は、マイクロカプセル化製剤を含み得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の他の適合性材料が、マイクロカプセル化材料中に存在する。例示的な材料には、pH調整剤、浸食促進剤、消泡剤、酸化防止剤、香味剤、ならびに担体材料、例えば結合剤、懸濁剤、崩壊剤、増量剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、滑沢剤、湿潤剤、及び希釈剤などが含まれるがこれらに限定されない。

【0293】

本明細書に記載のマイクロカプセル化に有用な材料には、本明細書に記載の化合物と適合性があり、他の非適合性賦形剤から化合物を十分に隔離する材料が含まれる。

【0294】

さらに他の実施形態では、本開示に従って発泡性粉末も調製される。発泡性塩は、経口投与のために医薬品を水に分散させるために使用されてきた。発泡性塩は、通常は重炭酸ナトリウム、クエン酸及び／または酒石酸から構成される乾燥混合物中に医薬剤を含有する顆粒または粗粉末である。そのような塩が水に添加された場合、酸及び塩基が反応して二酸化炭素ガスを遊離させ、これにより「発泡」を引き起こす。発泡性塩の例には、例えば、次の成分：重炭酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウム、クエン酸、及び／または酒石酸の混合物が含まれる。成分が薬学的使用に好適であり、約6.0以上のpHが得られる限り、重炭酸ナトリウムとクエン酸及び酒石酸の組み合わせの代わりに、二酸化炭素の遊離をもたらす任意の酸-塩基の組み合わせが使用され得る。

【0295】

他の実施形態では、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び (I I I b) のいずれか1つの化合物または塩を含む本明細書に記載の製剤は、固体分散液である。そのような固体分散液を製造する方法には、例えば、米国特許第4,343,789号、第5,340,591号、第5,456,923号、第5,700,485号、第5,723,269号、及び米国特許公開第2004/0013734号が含まれるがこれらに限定されない。さらに他の実施形態では、本明細書に記載の製剤は、固溶体である。固溶体には、活性薬剤及び他の賦形剤と一緒に物質が取り込まれており、これにより、混合物を加熱して薬物を溶解させ、次いで得られた組成物を冷却して固体ブレンドを提供し、これをさらに製剤化するか、直接カプセルに加えるか、または錠剤に圧縮することができる。そのような固溶体を製造する方法には、例えば、米国特許第4,151,273号、第5,281,420号、及び第6,083,518号が含まれるがこれらに限定されない。

10

【0296】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式 (I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び (I I I b) のいずれか1つの化合物または塩の粒子、及び対象への経口投与のための少なくとも1つの分散剤または懸濁剤を含む薬学的製剤が提供される。製剤は、懸濁用の粉末及び／または顆粒であり得、水と混合すると実質的に均一な懸濁液が得られる。

20

【0297】

経口投与のための液体製剤投薬形態は、薬学的に許容可能な水性経口分散液、エマルション、溶液、エリキシル、ゲル、及びシロップを含むがこれらに限定されない群から選択される水性懸濁液であり得る。例えば、Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., p. 754-757 (2002) を参照されたい。

【0298】

本明細書に記載の水性懸濁液及び分散液は、USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905) で定義されているような均質な状態を少なくとも4時間保持し得る。均質性は、組成物全体の均質性の決定に関して一貫したサンプリング方法によって決定されるべきである。一実施形態では、水性懸濁液は、1分未満持続する物理的攪拌によって均質な懸濁液に再懸濁され得る。別の実施形態では、水性懸濁液は、45秒未満持続する物理的攪拌によって均質な懸濁液に再懸濁され得る。さらに別の実施形態では、水性懸濁液は、30秒未満持続する物理的攪拌によって均質な懸濁液に再懸濁され得る。また別の実施形態では、均質な水性分散液を維持するために攪拌は必要とされない。

30

【0299】

本明細書に記載の薬学的組成物は、甘味剤、例えば、限定されないが、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリテーム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、ベリー、クロスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、キャラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、風船ガム、柑橘類、シトラスポンチ、シトラスクリーム、綿菓子、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、チクロ、シラメート、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツポンチ、ショウガ、グリチルレチン酸塩、甘草 (リコリス) シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、蜂蜜、イソマルト、レモン、ライム、レモンクリーム、モノアンモニウムグリリジネート (Magna Sweet (登録商標))、マルトール、マンニトール、メープル、マシュマロ、メントール、ミントクリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジンDC、ネオテーム、オレンジ、ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミントクリーム、Prosweet (登録商標) 粉末、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミントクリーム、イチゴ、イチゴクリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、サッカリンナトリウム、サッカリン、アスパルテ

40

50

ーム、アセスルファミカリウム、マンニトール、タリン、スクラロース、ソルビトール、スイスクリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、ワイルドチェリー、ウィンターグリーン、キシリトール、またはこれらの香味成分の任意の組み合わせ、例えば、アニスーメントール、チェリーーアニス、シナモンーオレンジ、チェリーーシナモン、チョコレートーミント、蜂蜜ーレモン、レモンーライム、レモンーミント、メントールーユーカリ、オレンジークリーム、バニラーミント、及びこれらの混合物を含み得る。

【0300】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の薬学的製剤は、自己乳化型薬物送達系（SEDDS）であり得る。エマルションは、ある非混和性の相が、通常は液滴の形態で別の相に分散したものである。一般に、エマルションは、激しい機械的分散によって生成される。SEDDSは、エマルションまたはマイクロエマルションとは対照的に、外部の機械的な分散または攪拌を伴わず、過剰の水に添加すると自発的にエマルションを形成する。SEDDSの利点は、液滴を溶液全体に分配する際に穏やかな混合しか必要とされないことである。また、水または水相を投与の直前に添加できるため、不安定なまたは疎水性の活性成分の安定性が確保される。それ故、SEDDSは、疎水性活性成分の経口及び非経口送達のための効果的な送達系を提供する。SEDDSは、疎水性活性成分の生物学的利用能の改善を提供し得る。自己乳化投薬形態を製造する方法には、例えば、米国特許第5,858,401号、第6,667,048号、及び第6,960,563号が含まれるがこれらに限定されない。

【0301】

所与の添加剤がしばしば、当該分野の異なる実施者によって異なって分類されるので、またはいくつかの異なる機能のいずれかのために共通して使用されるので、本明細書に記載の水性分散液または懸濁液に使用される上記で列挙された添加剤の間には重複が存在する。それ故、上記で列挙された添加剤は、本明細書に記載の製剤に含まれ得る添加剤の種類の単なる例示であって限定ではないと解釈されるべきである。

【0302】

鼻腔内製剤にとって潜在的な賦形剤には、例えば、米国特許第4,476,116号、第5,116,817号、及び第6,391,452号が含まれる。ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、フルオロカーボン、及び／または他の可溶化剤もしくは分散剤を用いた、生理食塩水中の製剤溶液。例えば、Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)を参照されたい。好ましくは、これらの組成物及び製剤は、好適な非毒性の薬学的に許容可能な成分を用いて調製される。好適な担体の選択は、所望とする経鼻投薬形態、例えば、溶液、懸濁液、軟膏、またはゲルの厳密な性質に大きく依存する。経鼻投薬形態は一般に、活性成分に加えて多量の水を含有する。少量の他の成分、例えば、pH調整剤、乳化剤もしくは分散剤、防腐剤、界面活性剤、ゲル化剤、または緩衝剤ならびに他の安定化剤及び可溶化剤もまた存在し得る。好ましくは、経鼻投薬形態は、鼻分泌物と等張性であるべきである。

【0303】

吸入による投与の場合、本明細書に記載の化合物は、エアロゾル、ミストまたは粉末としての形態であり得る。本明細書に記載の薬学的組成物は、好適な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガスを用いて、加圧バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提供の形態で好都合に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって投薬単位が決定され得る。吸入器または通気器で使用するための、単なる例示としてのゼラチンなどのカプセル及びカートリッジは、本明細書に記載の化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有させて製剤化され得る。

【0304】

本明細書に記載の化合物を含むバッカル製剤は、米国特許第4,229,447号、第4,596,795号、第4,755,386号、及び第5,739,136号を含むがこれらに限定されない様々な製剤を使用して投与され得る。また、本明細書に記載のバッカル投薬形態はさらに、投薬形態を頬側粘膜に付着させる機能も有する生体内分解性（加水分解性）ポリマー担体を含み得る。バッカル投薬形態は、所定の期間にわたって徐々に浸食するように製造されており、化合物の送達は、本質的に初めから終わりまで提供される。バッカル薬の送達は、経口薬物投与で直面する不利益、例えば、吸収遅延、胃腸管に存在する流体による活性薬剤の分解、及び／または肝臓における初回通過不活性化を回避する。生体内分解性（加水分解性）ポリマー担体に関しては、所望の薬物放出プロファイルが損なわれず、かつ、担体が本明細書に記載の化合物、及びバッカル投薬単位に存在し得る任意の他の成分と適合性である限り、実質的にいかなるそのような担体も使用され得る。一般に、ポリマー担体は、頬側粘膜の湿った表面に付着する親水性（水溶性及び水膨潤性）ポリマーを含む。本明細書で有用なポリマー担体の例には、アクリル酸ポリマー及びコポリマー、例えば、「カルボマー」として知られるもの（B. F. Goodrichから入手可能なCarbopol（登録商標）は、そのようなポリマーの1つである）が含まれる。他の成分もまた、本明細書に記載のバッカル投薬形態に組み込まれ得、これには、崩壊剤、希釈剤、結合剤、滑沢剤、香味剤、着色剤、防腐剤などが含まれるがこれらに限定されない。頬側または舌下投与の場合には、組成物は、従来の手法で製剤化された錠剤、トローチ、またはゲルの形態を取り得る。

【0305】

本明細書に記載の経皮製剤は、米国特許第3,598,122号、第3,598,123号、第3,710,795号、第3,731,683号、第3,742,951号、第3,814,097号、第3,921,636号、第3,972,995号、第3,993,072号、第3,993,073号、第3,996,934号、第4,031,894号、第4,060,084号、第4,069,307号、第4,077,407号、第4,201,211号、第4,230,105号、第4,292,299号、第4,292,303号、第5,336,168号、第5,665,378号、第5,837,280号、第5,869,090号、第6,923,983号、第6,929,801号、及び第6,946,144号を含むがこれらに限定されない様々なデバイスを使用して投与され得る。

【0306】

本明細書に記載の経皮投薬形態は、当該技術分野で慣用の所定の薬学的に許容可能な賦形剤を組み込み得る。一実施形態では、本明細書に記載の経皮製剤は、少なくとも3つの成分：（1）本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式（I a）、（I b）、（II a）、（II b）、（III a）、及び（III b）のいずれか1つの化合物または塩の製剤；（2）浸透促進剤；及び（3）水性アジュバントを含む。また、経皮製剤は、ゲル化剤、クリーム、及び軟膏基剤など（これらに限定されない）の追加成分を含み得る。いくつかの実施形態では、経皮製剤は、吸収を促進し、皮膚からの経皮製剤の除去を防止するために、織布または不織布の裏地材料をさらに含み得る。他の実施形態では、本明細書に記載の経皮製剤は、飽和または過飽和状態を維持して皮膚への拡散を促進し得る。

【0307】

本明細書に記載の化合物の経皮投与に好適な製剤は、経皮送達デバイス及び経皮送達パッチを用いてもよく、ポリマーまたは接着剤に溶解及び／または分散された親油性エマルションまたは緩衝水溶液であり得る。そのようなパッチは、連続的、パルス式、またはオンデマンドでの薬学的薬剤の送達のために構築され得る。またさらに、本明細書に記載の化合物の経皮送達は、イオン導入パッチなどを用いて達成され得る。また、経皮パッチは、本明細書に記載の化合物の制御送達を提供し得る。吸収速度は、速度制御膜を使用することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲル内に化合物をトラップすることによって遅延され得る。逆に、吸収促進剤が、吸収性を増大させるために使用され得る。

吸収促進剤または担体は、皮膚の通過を補助するための吸収性の薬学的に許容可能な溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、裏地部材、任意に担体を有する化合物を含有するリザーバー、任意に化合物を長期間にわたって制御された既定の速度で宿主の皮膚に送達する速度制御障壁、及びデバイスを皮膚に固定する手段を含む包帯の形態である。

【0308】

筋肉内、皮下、または静脈内注射に好適な製剤には、生理学的に許容可能な滅菌の水溶液もしくは非水性溶液、分散液、懸濁液またはエマルション、ならびに滅菌注射用溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末が含まれ得る。好適な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリセロール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモフォルなど）、それらの好適な混合物、植物油（オリーブ油など）ならびにオレイン酸エチルなどの注射用の有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合には必要とされる粒子サイズの維持、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。皮下注射に好適な製剤はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などの添加剤を含有し得る。微生物の成長の阻止は、様々な抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確保され得る。また、等張剤、例えば糖類、塩化ナトリウムなどを含むことが望ましい場合がある。注射用薬学的形態の延長された吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収遅延させる薬剤の使用によってもたらされ得る。

【0309】

静脈内注射の場合、本明細書に記載の化合物は、水溶液、好ましくはハanks液、リンゲル液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合する緩衝液で製剤化され得る。経粘膜投与の場合、浸透する障壁に適切な浸透剤が製剤に使用される。そのような浸透剤は一般に、当該分野で認識されている。他の非経口注射の場合、適切な製剤は、好ましくは生理学的に適合する緩衝液または賦形剤を有する、水溶液または非水溶液を含み得る。そのような賦形剤は一般に、当該分野で認識されている。

【0310】

非経口注射は、ボーラス注射または連続注入を含み得る。注射用製剤は、単位投薬形態で、例えば、アンプルまたは複数用量容器で、防腐剤を添加して提供され得る。本明細書に記載の薬学的組成物は、油性または水性ビヒクル中の滅菌懸濁液、溶液またはエマルションとして非経口注射に好適な形態であり得、懸濁剤、安定化剤及び／または分散剤などの製剤用薬剤を含有し得る。非経口投与用の薬学的製剤には、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。また、活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製され得る。好適な親油性溶媒またはビヒクルには、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが含まれる。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。任意に、懸濁液はまた、化合物の溶解度を増大させて高濃度溶液の調製を可能にする好適な安定化剤または薬剤を含有し得る。代替的には、活性成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば、パイロジェン非含有滅菌水を用いて構成される粉末形態であり得る。

【0311】

所定の実施形態では、例えば、リポソーム及びエマルションなどの薬学的化合物用の送達系が用いられ得る。所定の実施形態では、本明細書で提供される組成物はまた、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、及びデキストランの中から選択される粘膜付着性ポリマーを含む。

【0312】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、局所投与され得、溶液、懸濁液、ローション、ゲル、ペースト、薬用スティック、香油、クリームまたは軟膏などの様々

10

20

30

40

50

な局所投与可能な組成物に製剤化され得る。そのような薬学的化合物は、可溶化剤、安定化剤、等張化促進剤、緩衝液及び防腐剤を含有し得る。

【0313】

本明細書に記載の化合物はまた、従来の坐剤ベース、例えば、ココアバターまたは他のグリセリド、及び合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、PEGなどを含有する、直腸組成物、例えば、浣腸、直腸ジェル、直腸フォーム、直腸エアロゾル、坐剤、ゼリー坐剤、または保持浣腸で製剤化され得る。組成物の坐剤形態では、任意にココアバターと組み合わされた脂肪酸グリセリドの混合物など（これらに限定されない）の低融点ワックスが最初に溶融する。

【0314】

一般に、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式（I a）、（I b）、（II a）、（II b）、（III a）、及び（III b）のいずれか1つの化合物などの薬剤が、疾患または障害の改善、またはその症状の発症の予防に有効な量（すなわち、治療的有效量）で投与される。それ故、治療的有效量は、疾患または障害を少なくとも部分的に予防または逆転することが可能な量であり得る。有効量を得るために必要とされる用量は、薬剤、製剤、疾患または障害、及び薬剤が投与される個体に依りて変わり得る。

【0315】

有効量の決定はまた、インビボで必要とされる濃度を計算するために、様々な用量の薬剤が培養中の細胞に投与され、症状の一部またはすべてを改善するのに有効な薬剤の濃度が決定されるインビトロアッセイを含み得る。有効量はまた、インビボ動物試験に基づき得る。

【0316】

薬剤は、疾患または障害の症状が出現する前、それと同時に、及びその後に投与され得る。いくつかの実施形態では、疾患もしくは障害の家族歴を有する対象、または疾患もしくは障害の素因を示し得る表現型を有する対象、または対象に疾患もしくは障害の素因を与える遺伝子型を有する対象に薬剤が投与される。

【0317】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の組成物は、薬学的及び／または治療組成物として提供される。本発明の薬学的及び／または治療組成物は、局所治療または全身治療いずれが望ましいかに依りて、及び治療する領域に依りて多数の方法で投与され得る。投与は、局所（眼内、ならびに膣及び直腸送達を含む粘膜に対するものを含む）、肺（例えば、ネブライザーによるものを含む、粉末またはエアロゾルの吸引または吸入による；気管内、鼻腔内、上皮及び経皮）、経口または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内もしくは筋肉内への注射もしくは注入；または頭蓋内、例えば、くも膜下腔内もしくは脳室内投与が含まれる。局所投与用の組成物及び製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、滴剤、坐剤、スプレー、液体及び粉末が含まれ得る。従来の担体；水性、粉末、または油性の基剤；増粘剤などが必要であるか、または望ましい場合がある。経口投与用の組成物及び製剤には、粉末もしくは顆粒、水または非水性媒体中の懸濁液もしくは溶液、カプセル、サシェまたは錠剤が含まれる。増粘剤、香味剤、希釈剤、乳化剤、分散助剤または結合剤が望ましい場合がある。非経口、くも膜下腔、または脳室内投与用の組成物及び製剤は、滅菌水溶液を含み得、これはまた、緩衝液、希釈液ならびに他の好適な添加剤、例えば、限定されないが、浸透促進剤、担体化合物及び他の薬学的に許容可能な担体または賦形剤を含有し得る。本発明の薬学的及び／または治療用組成物には、溶液、エマルジョン、及びリポソーム含有製剤が含まれるがこれらに限定されない。これらの組成物は、事前に形成された液体、自己乳化型固体及び自己乳化型半固体を含むがこれらに限定されない様々な成分から生成され得る。

【0318】

単位投薬形態で好都合に提供され得る薬学的及び／または治療用製剤は、薬学／栄養学業界でよく知られている従来技術に従って調製され得る。そのような技術は、活性成分を

10

20

30

40

50

薬学的担体（複数可）または賦形剤（複数可）と会合させる工程を含む。一般に、液体担体もしくは微細に分割された固体担体、またはその両方と活性成分を均一かつ緊密に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって製剤が調製される。本発明の組成物は、錠剤、カプセル、液体シロップ、軟質ゲル、坐剤、及び浣腸など（これらに限定されない）の多くの可能な投薬形態のいずれかに製剤化され得る。本発明の組成物はまた、水性、非水性、油系、または混合媒体中の懸濁液として製剤化され得る。懸濁液はさらに、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール及び／またはデキストランを含む、懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。懸濁液はまた、安定化剤を含有し得る。本発明の一実施形態では、薬学的組成物は、フォームとして製剤化され、使用され得る。薬学的フォームには、エマルジョン、マイクロエマルジョン、クリーム、ゼリー、及びリポソームなど（これらに限定されない）の製剤が含まれる。これらの製剤は、基本的には性質が類似しているが、最終製品の成分及び粘稠度は変わる。

10

【0319】

本明細書に記載の薬学的組成物は、正確な用量の単回投与に好適な単位投薬形態であり得る。単位投薬形態では、製剤は、適切な量の1つ以上の化合物を含有する単位用量に分割される。単位投薬量は、別々の量の製剤を含有する包装の形態であり得る。非限定的な例は、包装された錠剤またはカプセル、及びバイアルまたはアンプル中の粉末である。水性懸濁組成物は、単回用量の再密閉不可能な容器に包装され得る。代替的には、複数用量の再密閉可能な容器が使用され得、この場合、組成物中に防腐剤を含むことが典型的である。例示にすぎないが、非経口注射用製剤は、アンプルを含むがこれに限定されない単位投薬形態で、または複数用量容器で、防腐剤を添加して提供され得る。

20

【0320】

投薬及び投与レジメンは、所望のレベルの治療効果、及び得ることが可能な実用レベルの治療効果を含むがこれらに限定されないよく知られている薬理学的及び治療上の考慮に基づいて、臨床医、または薬理学分野の当業者によって調整される。一般に、化学療法剤を投与するためによく知られている薬理学的原理に従うことが推奨される（例えば、投薬量を一度に50%を超えて変化させず、かつ3～4回毎以下の薬剤半減期を変化させないことが一般的に推奨される）。用量と関係する毒性の考慮が比較的少ないか、または全くない組成物であって、最大有効性が望ましい組成物の場合、平均必要用量を超える用量は稀ではない。このアプローチは一般的に、「最大用量」戦略と称される。所定の実施形態では、化合物は、約0.01mg/kg～約200mg/kg、より好ましくは約0.1mg/kg～約100mg/kg、さらにより好ましくは約0.5mg/kg～約50mg/kgの用量で対象に投与される。本明細書に記載の化合物が別の薬剤（例えば、増感剤）と共投与される場合、有効量は、薬剤が単独で使用される場合よりも少ない場合がある。投薬は、1日1回または1日に複数回、1日以上連続して行われ得る。

30

【0321】

治療方法

本開示は、ASH1Lに結合し、ASH1Lタンパク質の分解を促進するための化合物及び方法を提供する。所定の実施形態では、本開示は、結合時にASH1Lの阻害もする化合物を提供する。ASH1L分解／阻害の機構の十分な理解は、本発明の実施には必要とされない。

40

【0322】

ASH1L活性の低下は、当該技術分野で知られている多種多様な方法によって評価され、実証され得る。非限定的な例には、（a）ASH1L活性の低下；（b）細胞増殖及び／または細胞生存率の低下；（c）細胞分化の増加；（d）ASH1L活性の下流標的のレベルの低下；ならびに（e）ASH1Lレベルの直接的低下、（f）腫瘍体積及び／または腫瘍体積成長速度の低下の測定が含まれる。キット及び商用利用可能なアッセイが、上記の1つ以上を決定するために利用され得る。

【0323】

ASH1L活性の阻害は、当該技術分野で知られている多種多様な方法によって評価さ

50

れ、実証され得る。非限定的な例には、(a) A S H 1 L 活性の直接的低下；(b) 細胞増殖及び／または細胞生存率の低下；(c) 細胞分化の増加；(d) A S H 1 L 活性の下流標的のレベルの低下；ならびに(e) 腫瘍体積及び／または腫瘍体積成長速度の低下の測定が含まれる。キット及び商用利用可能なアッセイが、上記の1つ以上を決定するために利用され得る。

【0324】

いくつかの実施形態では、本発明を実施するために、A S H 1 L 効果の全体的な減少に対するA S H 1 L の分解及び／または阻害の相対的な寄与を理解する必要はない。

【0325】

本開示は、疾患に罹患している対象を治療するための化合物及び方法であって、本明細書に記載の化合物または塩、例えば、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式(I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び(I I I b)のいずれかの化合物または塩を対象に投与することを含む、化合物及び方法を提供する。所定の実施形態では、疾患は、A S H 1 L 発現(例えば、異常発現、過剰発現など)及び／または活性に関連する疾患(例えば、がん)から選択される。所定の実施形態では、疾患は、A S H 1 L の活性及び／または発現(例えば、異常発現、過剰発現など)によって媒介される。所定の実施形態では、疾患は、白血病、血液悪性腫瘍、固形腫瘍癌、神経膠腫、他のがん、筋ジストロフィー、肝線維症などである。

【0326】

いくつかの実施形態では、本開示は、対象におけるがんを治療するための方法であって、本明細書に記載の化合物または塩、例えば、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式(I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び(I I I b)のいずれかの化合物または塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、がんは、A S H 1 L の発現(例えば、異常発現、過剰発現など)及び／または活性によって媒介される。所定の実施形態では、がんは、白血病、乳癌、前立腺癌、膵臓癌、肺癌、甲状腺癌、肝臓癌、皮膚癌、または脳腫瘍である。

【0327】

所定の実施形態では、本開示は、対象における疾患を治療する方法であって、対象がA S H 1 L 媒介性病態(例えば、がん)を有するかどうかを決定すること、及び治療の有効用量の本明細書に記載の化合物または塩、例えば、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式(I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び(I I I b)のいずれか1つの化合物または塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0328】

いくつかの実施形態では、A S H 1 L の発現(例えば、異常発現、過剰発現など)及び／または活性は、血液悪性腫瘍、例えば、血液、骨髄及び／またはリンパ節に影響を及ぼすがんにおいて同定されている。したがって、所定の実施形態は、本明細書に記載の化合物または塩、例えば、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式(I a)、(I b)、(I I a)、(I I b)、(I I I a)、及び(I I I b)のいずれか1つのいずれかの化合物または塩を、血液悪性腫瘍を有する対象に投与することに関する。そのような悪性腫瘍には、白血病及びリンパ腫が含まれるがこれらに限定されない。例えば、本発明で開示される化合物は、A L L、A M L、慢性リンパ性白血病(C L L)、小リンパ球性リンパ腫(S L L)、慢性骨髄性白血病(C M L)、急性単球性白血病(A M o L)、有毛細胞白血病、及び／または他の白血病などの疾患の治療に使用され得る。所定の実施形態では、本開示の化合物または塩は、すべてのサブタイプのホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫などのリンパ腫の治療に使用され得る。

【0329】

腫瘍またはがんがA S H 1 L を発現している(例えば、過剰発現している、異常発現しているなど)かどうかの決定は、A S H 1 L をコードするヌクレオチド配列を評価することによって、またはA S H 1 L のアミノ酸配列を評価することによって行われ得る。A S

10

20

30

40

50

H 1 Lヌクレオチド配列を検出するための方法は、当業者に知られている。これらの方法には、ポリメラーゼ連鎖反応－制限断片長多型（P C R－R F L P）アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応－本鎖構造多型（P C R－S S C P）アッセイ、リアルタイムP C Rアッセイ、P C Rシーケンシング、変異体対立遺伝子特異的P C R増幅（M A S A）アッセイ、直接シーケンシング、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、T a q M a nアッセイ、S N Pジェノタイピングアッセイ、高分解能溶融アッセイ及びマイクロアレイ分析が含まれるがこれらに限定されない。A S H 1 Lタンパク質を検出するための方法は、当業者に知られている。これらの方法には、A S H 1 Lに特異的な結合剤、例えば、抗体を使用する検出、タンパク質電気泳動及びウェスタンブロッティング、及び直接ペプチドシーケンシングが含まれるがこれらに限定されない。

10

【0330】

腫瘍またはがんがA S H 1 Lを発現（例えば、過剰発現、異常発現など）しているかどうか、またはA S H 1 L活性によって媒介されるかどうかを決定するための方法は、様々な試料を使用し得る。いくつかの実施形態では、試料は、腫瘍またはがんを有する対象から採取される。いくつかの実施形態では、試料は、がんまたは腫瘍を有する対象から採取される。いくつかの実施形態では、試料は、新鮮な腫瘍／がんの試料である。いくつかの実施形態では、試料は、凍結された腫瘍／がんの試料である。いくつかの実施形態では、試料は、ホルマリン固定されたパラフィン包埋試料である。いくつかの実施形態では、試料は、細胞溶解物に処理される。いくつかの実施形態では、試料は、D N AまたはR N A

20

【0331】

所定の実施形態では、本開示は、試料中のA S H 1 L活性を（A S H 1 Lの分解を促進することによって、A S H 1 L活性を阻害することによって、A S H 1 Lの分解及びA S H 1 L活性の阻害などによって）阻害する方法であって、本明細書に記載の化合物または塩をA S H 1 Lを含む前記試料に投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、本開示は、試料中のA S H 1 Lタンパク質を分解する方法であって、本明細書に記載の化合物または塩をA S H 1 Lを含む前記試料に投与することを含む、方法を提供する。

【0332】

本開示は、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（I I a）、（I I b）、（I I I a）、及び（I I I b）のいずれか1つの化合物または塩を疾患に罹患している対象に投与することによって疾患を治療するための方法であって、その化合物は、E 3ユビキチンリガーゼ複合体を関与させる／動員することによってA S H 1 Lに結合し、A S H 1 L活性を阻害し、及び／またはA S H 1 Lの分解を促進する、方法を提供する。所定の実施形態では、化合物は、A S H 1 Lに共有結合する。所定の実施形態では、化合物は、A S H 1 Lに非共有結合で結合する。所定の実施形態では、化合物は、E 3ユビキチンリガーゼ複合体に共有結合する。所定の実施形態では、化合物は、E 3ユビキチンリガーゼ複合体に非共有結合で結合する。

30

【0333】

本開示はまた、哺乳動物における過剰増殖性障害を治療する方法であって、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（I I a）、（I I b）、（I I I a）、及び（I I I b）のいずれか1つの化合物または塩の治療的有効量を哺乳動物に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、急性骨髄性白血病、青年期のがん、小児副腎皮質癌、A I D S関連癌、例えば、リンパ腫及びカポジ肉腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ性白血病（C L L）、慢性骨髄性白血病（C M L）、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性

40

50

肝外管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、CNS癌、子宮内膜癌、上衣細胞腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、骨線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝臓癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、口唇口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌（LCIS）、肺癌、リンパ腫、潜伏性原発転移性扁平上皮頸部癌、正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌新生物症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、悪性骨線維性組織球腫及び骨肉腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔癌、口唇及び口腔癌、口腔咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌、胃（腹部）癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、絨毛性腫瘍、小児特殊癌、尿道癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、またはウイルス誘発性癌などのがんの治療に関する。いくつかの実施形態では、方法は、皮膚の良性過形成、例えば、乾癬、再狭窄、または前立腺、例えば、良性前立腺肥大（BPH）などの非がん性過剰増殖性障害の治療に関する。いくつかの場合では、方法は、白血病、血液悪性腫瘍、固形腫瘍癌、前立腺癌、例えば去勢抵抗性前立腺癌、乳癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、原発性骨肉腫、T細胞前リンパ球白血病、神経膠腫、膠芽腫、肝臓癌、例えば、肝細胞癌、または糖尿病の治療に関する。

【0334】

本発明の方法に従って、本発明の化合物、またはその化合物の薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、アイソトポログ、水和物もしくは誘導体で治療され得る対象には、例えば、急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、青年期のがん、小児副腎皮質癌、AIDS関連癌、例えば、リンパ腫及びカポジ肉腫、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳幹神経膠腫、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、非浸潤性肝外管癌（DCIS）、胎児性腫瘍、CNS癌、子宮内膜癌、上衣細胞腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼癌、骨線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝臓癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、口唇口腔癌、肝臓癌、非浸潤性小葉癌（LCIS）、肺癌、リンパ腫、潜伏性原発転移性扁平上皮頸部癌、正中線管癌、口腔癌、多発性内分泌新生物症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、悪性骨線維性組織球腫及び骨肉腫、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、口腔癌、口唇及び口腔癌、中咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌、胃（腹部）癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、絨毛性腫瘍、小児特殊癌、尿道癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ウイルス誘発性癌、白血病、血液悪性腫瘍、固形腫瘍癌、前立腺癌、去勢抵抗性前立腺癌、乳癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、原発性骨肉腫、T細胞前リンパ球白血病、神経膠腫、膠芽腫、肝細胞癌、肝臓癌、または糖尿病を有すると診断された対象が含まれる。いくつかの実施形態では、本発明の化合物で治療される対象には、皮膚の良性過形成、例えば、

10

20

30

40

50

乾癬、再狭窄、または前立腺、例えば、良性前立腺肥大（BPH）などの非がん性過剰増殖性障害を有すると診断された対象が含まれる。

【0335】

本発明はさらに、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a～d）、（II a～d）、及び（III a～d）のいずれか1つの化合物または塩の有効量とASH1Lを接触させる（例えば、ASH1Lを発現する細胞、組織、または臓器と接触させる）ことによってASH1L活性を阻害する及び／またはASH1Lの分解を促進する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a～d）、（II a～d）、及び（III a～d）のいずれか1つの化合物または塩の有効量を対象に投与することによってげっ歯類及び哺乳動物、例えば、ヒトを含むがこれらに限定されない対象におけるASH1L活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、阻害率は、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%を超える。

10

【0336】

いくつかの実施形態では、本開示は、活性を阻害するのに十分な量の本発明の化合物と細胞を接触させることによって細胞におけるASH1L活性を阻害する及び／またはASH1Lの分解を誘導する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、組織におけるASH1L活性を阻害するのに十分な量の、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a～d）、（II a～d）、及び（III a～d）のいずれか1つの化合物または塩と組織を接触させることによって組織におけるASH1L活性を阻害する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、生物におけるASH1L活性を阻害するのに十分な量の、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a～d）、（II a～d）、及び（III a～d）のいずれか1つの化合物または塩と生物を接触させることによって生物（例えば、哺乳動物、ヒトなど）におけるASH1L活性を阻害する方法を提供する。

20

【0337】

本明細書に記載の化合物またはその塩を含有する組成物は、予防的及び／または治療的処置のために投与され得る。治療用途の場合、組成物は、既に疾患に罹患している患者に、疾患の症状を治療または少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で投与される。このために有効な量は、疾患の重篤度及び経過、先行療法、患者の健康状態、体重、及び薬物に対する反応、ならびに治療臨床医の判断に依存する。

30

【0338】

予防用途では、本明細書に記載の化合物またはその塩を含有する組成物は、特定の疾患、障害または病態に感受性であるか、またはそうでなければそのリスクがある患者に投与される。そのような量は、「予防的有効量または用量」として定義される。この使用方法では、正確な量はまた、患者の健康状態、体重などに依存する。患者に使用される場合、このために有効な量は、疾患、障害または病態の重篤度及び経過、先行療法、患者の健康状態及び薬物に対する反応、ならびに治療臨床医の判断に依存する。

【0339】

患者の病態が改善しない場合、臨床医の裁量により、患者の疾患の症状を改善するかまたはそうでなければ抑制または限定するために、化合物の投与が、慢性的に、すなわち、患者の生存期間にわたるものを含む長期間で投与され得る。

40

【0340】

患者の状態が改善する場合、臨床医の裁量により、化合物の投与は、継続的に行われ得；代替的に、投与されている薬物の用量は、一時的に低減され得るか、または所定の長さの時間、一時的に中断（すなわち「休薬日」）され得る。休薬日の長さは、例示にすぎないが、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日を含む2日～1年の間で変わり得る。休薬日中の用量低減は、例示にすぎないが、約10%、約15%、約20

50

％、約 25％、約 30％、約 35％、約 40％、約 45％、約 50％、約 55％、約 60％、約 65％、約 70％、約 75％、約 80％、約 85％、約 90％、約 95％、または約 100％を含む約 10％～約 100％であり得る。

【0341】

患者の病態の改善が生じたら、必要に応じて維持用量が投与される。その後、症状に応じて、投薬量もしくは投与頻度、またはその両方は、改善された疾患、障害または病態が保持されるレベルまで低減され得る。しかしながら、患者は、症状の再発時には、長期的に間欠治療を必要とし得る。

【0342】

そのような量に相当する所与の薬剤の量は、特定の化合物、疾患及びその重篤度、治療を必要とする対象または宿主の独自性（例えば、体重）などの要因に応じて変わるが、それにもかかわらず、例えば、投与される具体的な薬剤、投与経路、治療される病態、及び治療される対象または宿主を含む、その症例を取り巻く特定の状況に応じて当該分野で認識されている手法で決定され得る。しかしながら、一般に、成人の治療に用いられる用量は典型的には、1日当たり約 0.02～約 5000 mg、いくつかの実施形態では 1日当たり約 1～約 1500 mg の範囲である。所望の用量は、好都合には、単回用量または同時に（または短期間で）もしくは適切な間隔で、例えば、1日当たり 2回、3回、4回またはそれ以上で投与される分割用量として提供され得る。

【0343】

そのような治療レジメンの毒性及び治療有効性は、細胞培養または実験動物（LD₅₀（集団の 50％の致死用量）及び ED₅₀（集団の 50％に治療上有効な用量）の決定を含むがこれに限定されない）における標準的な薬学的手順によって決定され得る。毒性と治療効果との用量比は、治療指数であり、LD₅₀と ED₅₀との比で表され得る。高い治療指数を示す化合物が好ましい。ヒトに使用するための投薬量の範囲を策定する際に、細胞培養アッセイ及び動物試験から得たデータが使用され得る。そのような化合物の投薬量は好ましくは、最小限の毒性を有する ED₅₀を含む血中濃度の範囲内に収まる。投薬量は、用いられる投薬形態及び利用される投与経路に応じてこの範囲内で変わり得る。

【0344】

併用療法

本明細書では、他の経路を調節することが知られている薬剤、もしくは同じ経路の他の成分、またはさらに重複する一連の標的酵素が、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（II a）、（II b）、（III a）、及び（III b）のいずれか 1つの化合物または塩と併用される併用療法のための方法が提供される。一態様では、そのような療法は、相乗的または追加的な治療効果を提供するための、本発明の 1つ以上の化合物と化学療法剤、標的薬剤、治療抗体、及び放射線治療との組み合わせを含むがこれらに限定されない。

【0345】

一般に、本明細書に記載の化合物及び、併用療法が用いられる実施形態では、他の薬剤は、同じ薬学的組成物で投与される必要はなく、異なる物理的及び化学的特性のため、異なる経路によって投与されなければならない場合がある。可能であれば、同じ薬学的組成物での投与様式及び投与の適否の決定は、十分に臨床医の知識の範囲内である。当該分野で認識されている確立されたプロトコルに従って初期投与が行われ、次いで、観察された効果に基づいて、投薬量、投与様式、及び投与時間が臨床医によって変更され得る。

【0346】

所定の場合では、本明細書に記載の少なくとも 1つの化合物を別の治療剤と組み合わせて投与することが適切な場合がある。例示にすぎないが、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（II a）、（II b）、（III a）、及び（III b）のいずれか 1つの化合物または塩などの本明細書の化合物のいずれか 1つを与えたときに患者が経験する副作用のうちの 1つが悪心である場合、そのときは、最初の治療剤と組み合わせて抗悪心剤を投与することが適切な場合がある。

いは、例示にすぎないが、本明細書に記載の化合物のうちの1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強され得る（すなわち、アジュバント単独では最小限の治療的利益を有し得るが、別の治療剤と組み合わせると、患者への全体的な治療的利益が増強される）。あるいは、例示にすぎないが、本明細書に記載の化合物の1つと共に治療的利益を同様に有する別の治療剤（治療レジメンも含む）を投与することによって患者が経験する利益が増大され得る。いずれにしても、治療される疾患、障害または病態にかかわらず、患者が経験する全体的な利益は、単に2つの治療剤の和であり得、または患者は、相乗的利益を経験し得る。

【0347】

使用される化合物の具体的な選択は、患者の病態の診断及び判定ならびに適切な治療プロトコルに依存する。疾患、障害、または病態の性質、患者の状態、及び使用される化合物の実際の選択に応じて、化合物は、一緒に（例えば、同時に、本質的に同時に、または同じ治療プロトコル内で）または逐次的に投与され得る。治療プロトコル中の各治療剤の投与順序、及び投与反復回数の決定は、治療される疾患及び患者の状態を評価した後において、十分に臨床医の知識の範囲内である。

【0348】

併用治療で薬物が使用される場合、治療の有効投薬量は変わり得る。併用治療レジメンで使用するための薬物及び他の薬剤の治療の有効投薬量を実験的に決定するための方法は、文献に記載されている。例えば、メトロノーム投薬の使用、すなわち、毒性副作用を最小限に抑えるためにより少ない用量をより頻度で提供することは、広く文献に記載されている。併用治療はさらに、患者の臨床管理に役立つように様々な時期で開始及び停止する周期的治療を含む。

【0349】

本明細書に記載の併用療法では、共投与される化合物の投薬量は、当然ながら、用いられる共薬物の種類、用いられる具体的な薬物、治療される疾患などに応じて変わる。また、1つ以上の生物学的に活性な薬剤と共投与される場合、本明細書で提供される化合物は、生物学的に活性な薬剤（複数可）と同時に、または逐次投与され得る。逐次投与される場合、主治医は、タンパク質を生物学的に活性な薬剤（複数可）と組み合わせて投与する適切な順序を決定する。

【0350】

いずれにしても、複数の治療剤（そのうちの1つが、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（I I a）、（I I b）、（I I I a）、及び（I I I b）のいずれか1つの化合物または塩である）は、任意の順序またはさらに同時に投与され得る。同時の場合、複数の治療剤は、単一の一体形態または複数の形態（例示にすぎないが、単一の丸剤としてまたは2つの別々の丸剤としてのいずれか）で提供され得る。治療剤のうち1つは、複数の用量で与えられ得るか、または両方が複数の用量として与えられ得る。同時ではない場合、複数の用量の間の期間は、0週間超～4週間未満で変わり得る。また、併用方法、組成物及び製剤は、2つの薬剤のみの使用に限定されず；複数の療法の組み合わせの使用も想定される。

【0351】

緩和が求められる病態（複数可）を治療、予防、または改善する投薬レジメンは、様々な要因に従って変更され得ることが理解される。これらの要因には、対象が罹患している障害または病態、ならびに対象の年齢、体重、性別、食事、及び健康状態が含まれる。それ故、実際に用いられる投薬レジメンは、広く変わり得、そのため、本明細書で説明される投薬レジメンから逸脱し得る。

【0352】

本明細書に開示される併用療法を構成する薬学的薬剤は、組み合わせられた投薬形態または実質的な同時投与を意図した別々の投薬形態であり得る。併用療法を構成する薬学的薬剤はまた、逐次的に投与され得、2段階投与を必要とするレジメンによっていずれかの治療化合物が投与される。2段階投与レジメンは、活性薬剤の逐次投与または別々の活性薬

10

20

30

40

50

剤の間隔を空けた投与を必要とし得る。複数の投与段階の間の期間は、薬学的薬剤の効力、溶解度、生物学的利用能、血漿半減期及び動態プロファイルなどの各薬学的薬剤の特性に応じて、数分から数時間の範囲であり得る。標的分子濃度の概日変動も、最適投与間隔を決定し得る。

【0353】

また、本明細書に記載の化合物はまた、追加的または相乗的利益を患者に提供し得る手順と組み合わせて使用され得る。例示にすぎないが、患者は、本明細書に記載の方法において治療的及び／または予防的利益を見出すことが予測され、その場合、本明細書に開示される化合物の薬学的組成物及び／または他の治療剤との組み合わせを遺伝子検査と組み合わせ、その個体が、所定の疾患または病態と関連することが知られている変異遺伝子のキャリアであるかどうかを決定する。

10

【0354】

本明細書に記載の化合物及び併用療法は、疾患の発症前、発症中、または発症後に投与され得、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは、変わり得る。それ故、例えば、疾患の発症を予防するために、化合物は、予防薬として使用され得、病態または疾患を発症する傾向のある対象に継続的に投与され得る。化合物及び組成物は、症状の発症中または発症後可能な限り早く対象に投与され得る。化合物の投与は、症状の発症の最初の48時間以内、好ましくは症状の発症の最初の48時間以内、より好ましくは症状の発症の最初の6時間以内、最も好ましくは症状の発症の3時間以内に開始され得る。初期投与は、例えば、静脈内注射、ボーラス注射、約5分～約5時間にわたる注入、丸剤、カプセル、経皮パッチ、頬側送達など、またはそれらの組み合わせなどの任意の実用的な経路によるものであり得る。化合物は、好ましくは、疾患の発症が検出されたまたは疑われた後、実施可能になり次第速やかに、疾患の治療に必要な期間、例えば、1日～約3か月間投与される。治療の長さは対象ごとに変わり得、その長さは、既知の基準を使用して決定され得る。例えば、化合物または化合物を含有する製剤は、少なくとも2週間、好ましくは約1ヶ月～約5年間投与され得る。

20

【0355】

特に本明細書の化合物及び薬学的組成物ががんの治療に使用される場合、それらは、1つ以上の化学療法剤と共投与され得る。多くの化学療法剤が当該技術分野で現在知られており、本明細書の化合物と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、インターカレーション抗生剤、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、タンパク質-タンパク質相互作用阻害剤、生体応答調節剤、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、及び抗アンドロゲン剤からなる群から選択される。

30

【0356】

非限定的な例は、化学療法剤、細胞傷害剤、及び非ペプチド小分子、例えば、Gleevec（登録商標）（メシル酸イマチニブ）、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブ）、Casodex（ビカルタミド）、Iressa（登録商標）（ゲフィチニブ）、及びアドリアマイシンならびに多数の化学療法剤である。化学療法剤の非限定的な例には、チオテパ及びシクロホスファミド（CYTOXAN（商標））などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、及びウレドパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチラメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノブエンビキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアマイシン、カラビシン、

40

50

カルミノマイシン、カルジノフィリン、Casodex（商標）、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-ε-ノルロイシン、ドキシソルピシン、エビルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシンなどの抗生剤；メトトレキサート及び5-フルオロウラシル（5-FU）などの代謝拮抗薬；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フォリン酸などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトレキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK、RTM；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ビボプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えば、パクリタキセル（TAXOL（商標）、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）及びドセタキセル（TAXOTERE（商標）、Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France）；レチノイン酸；エスペラミシン；カペシタビン；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体が含まれる。また、好適な化学療法細胞調節剤として、腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン（Nolvadex（商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害4（5）-イミダゾール、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びトレミフェン（Fareston）を含む抗エストロゲン剤；ならびにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、リュープロリド、及びゴセレリンなどの抗アンドロゲン剤；クロラムブシル；ゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金類似体；ピンブラスチン；白金；エトポシド（VP-16）；イホスファミド；マイトマイシンC；ミトキサントロン；ピンクリスチン；ビノレルビン；ナベルピン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；カンプトテシン-11（CPT-11）；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DFMFO）が含まれる。所望の場合、本発明の化合物または薬学的組成物は、一般的に処方される抗がん剤、例えば、Herceptin（登録商標）、Avastin（登録商標）、Erbix（登録商標）、Rituxan（登録商標）、Taxol（登録商標）、Arimidex（登録商標）、Taxotere（登録商標）、ABVD、AVICINE、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、アルファラディン、アルボシジブ、3-アミノピリジン-2-カルボキサルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗CD22免疫毒素、抗新生物剤、抗腫瘍活性ハーブ、アパジコン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、BI BW2992、ピリコダル、プロスタリシン、プリオスタチン、プチオニンスルホキシミン、CBV（化学療法）、カリキュリン、細胞周期非特異的抗新生物剤、ジク

10

20

30

40

50

ロロ酢酸、ディスコデルモライド、エルサミトルシン、エノシタピン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エクシスリンド、フェルギノール、フォロデシン、ホスフェストロール、ICE化学療法レジメン、IT-101、イメキソン、イミキモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニキダール、ラロタキセル、レナリドミド、ルカントン、ルルトテカン、マホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、PAC-1、ポーポー、ピキサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベッカマイシン、レシキモド、ルビテカン、SN-38、サリノスポラミドA、サパシタピン、スタンフォードV、スワインソニン、タラポルフィン、タリキダール、テガフルーウラシル、テモダール、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス(2-クロロエチル)アミン、トロキサシタピン、ウラムスチン、バジメザン、ビンフルニン、ZD6126またはゾスキダールと組み合わせて使用され得る。

10

【0357】

本明細書の実施形態はさらに、哺乳動物における異常細胞成長を阻害するか、または過剰増殖性障害を治療するために、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する式(Ia~d)、(IIa~d)、(IIIa~d)のいずれかの化合物もしくは塩、または本明細書で提供される薬学的組成物を放射線療法と組み合わせて使用するための方法に関する。放射線療法を適用するための技術は、当該技術分野で既知であり、これらの技術は、本明細書に記載の併用療法で使用され得る。この併用療法における本発明の化合物の投与は、本明細書に記載されているように決定され得る。

【0358】

放射線療法は、限定されないが、外照射療法、内照射療法、埋込照射、定位放射線外科治療、全身放射線療法、放射線療法及び永続的または一時的な組織内小線源療法を含むいくつかの方法のうちの1つ、または方法の組み合わせにより適用され得る。用語「小線源療法」は、本明細書で使用される場合、体内にまたは腫瘍もしくは他の増殖性組織疾患部位においてまたはその近くに挿入された空間的に制限された放射性物質によって送達される放射線療法を指す。その用語は、限定されないが、放射性同位体(例えば、At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32、及びLuの放射性同位体)への曝露を含むことが意図されている。本発明の細胞調節剤としての使用に好適な放射線源には、固体及び液体の両方が含まれる。非限定的な例として、放射線源は、放射性核種、例えば、I-125、I-131、Yb-169、固体源としてのIr-192、固体源としてのI-125、または光子、ベータ粒子、ガンマ線、もしくは他の治療線を放射する他の放射性核種であり得る。放射性物質はまた、任意の放射性核種(複数可)の溶液、例えば、I-125またはI-131の溶液から作製された流体であり得、または放射性流体は、Au-198、Y-90などの固体放射性核種の小粒子を含有する好適な流体のスラリーを使用して製造され得る。その上、放射性核種(複数可)は、ゲルまたは放射性マイクロスフィア内に統合され得る。

20

30

【0359】

本明細書の化合物または薬学的組成物はまた、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤、抗増殖剤、解糖阻害剤、またはオートファジー阻害剤から選択される所定量の1つ以上の物質と組み合わせて使用される。

40

【0360】

MMP-2(マトリックスメタロプロテイナーゼ2)阻害剤、MMP-9(マトリックスメタロプロテイナーゼ9)阻害剤、及びCOX-11(シクロオキシゲナーゼ11)阻害剤などの抗血管新生剤は、本発明の化合物及び本明細書に記載の薬学的組成物と組み合わせて使用され得る。抗血管新生剤には、例えば、ラパマイシン、テムシロリムス(CCI-779)、エベロリムス(RAD001)、ソラフェニブ、スニチニブ、及びベバシズマブが含まれる。有用なCOX-II阻害剤の例には、CELEBREX(商標)(アレコキシブ)、バルデコキシブ、及びロフェコキシブが含まれる。有用なマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤の例は、WO96/33172(1996年10月24日

50

公開)、WO96/27583(1996年3月7日公開)、欧州特許出願第97304971.1号(1997年7月8日出願)、欧州特許出願第99308617.2号(1999年10月29日出願)、WO98/07697(1998年2月26日公開)、WO98/03516(1998年1月29日公開)、WO98/34918(1998年8月13日公開)、WO98/34915(1998年8月13日公開)、WO98/33768(1998年8月6日公開)、WO98/30566(1998年7月16日公開)、欧州特許公開第606,046号(1994年7月13日公開)、欧州特許公開第931,788号(1999年7月28日公開)、WO90/05719(1990年5月31日公開)、WO99/52910(1999年10月21日公開)、WO99/52889(1999年10月21日公開)、WO99/29667(1999年6月17日公開)、PCT国際出願第PCT/IB98/01113号(1998年7月21日出願)、欧州特許出願第99302232.1号(1999年3月25日出願)、英国特許出願第9912961.1号(1999年6月3日出願)、米国仮出願第60/148,464号(1999年8月12日出願)、米国特許第5,863,949号(1999年1月26日発行)、米国特許第5,861,510号(1999年1月19日発行)、及び欧州特許公開第780,386号(1997年6月25日公開)に記載されており、これらのすべてが全体として参照により本明細書に組み込まれる。好ましいMMP-2及びMMP-9阻害剤は、MMP-1の阻害活性をほとんどまたは全く有さないものである。より好ましくは、他のマトリックスメタロプロテイナーゼ(例えば、MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12、及びMMP-13)と比較してMMP-2及び/またはAMP-9を選択的に阻害するものである。本発明に有用なMMP阻害剤のいくつかの具体例は、AG-3340、RO32-3555、及びRS13-0830である。

【0361】

オートファジー阻害剤には、クロロキン、3-メチルアデニン、ヒドロキシクロロキン(Plaquenil(商標))、バフィロマイシンA1、5-アミノ-4-イミダゾールカルボキサミドリボシド(AICAR)、オカダ酸、2A型または1型のプロテインホスファターゼを阻害するオートファジー抑制性藻類毒、cAMPの類似体、ならびにアデノシン、LY204002、N6-メルカプトプリンリボシド、及びビンブラスチンなどのcAMPレベルを上昇させる薬物が含まれるがこれらに限定されない。また、(オートファジーに参与する)ATG5を含むがこれに限定されないタンパク質の発現を阻害するアンチセンスまたはsiRNAも使用され得る。

【0362】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、滑沢剤としても知られる液体または固体の組織障壁と組み合わせて製剤化または投与される。組織障壁の例には、多糖類、ポリグリカン、セプラフィルム、インターシード及びヒアルロン酸が含まれるがこれらに限定されない。

【0363】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物と組み合わせて投与される医薬品には、吸入によって有用に送達される任意の好適な薬物、例えば、鎮痛剤、例えば、コデイン、ジヒドロモルヒネ、エルゴタミン、フェンタニルまたはモルヒネ;狭心症調製剤、例えば、ジルチアゼム;抗アレルギー剤、例えば、クロモグリケート、ケトチフェンまたはネドクロミル;抗感染剤、例えば、セファロスポリン、ペニシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンまたはペンタミジン;抗ヒスタミン剤、例えば、メタピリレン;抗炎症剤、例えば、ベクロメタゾン、フルニソリド、ブデソニド、チプレダン、トリアムシノロンアセトニドまたはフルチカゾン;鎮咳剤、例えば、ノスカピン;気管支拡張剤、例えば、エフェドリン、アドレナリン、フェノテロール、フォルモテロール、イソプレナリン、メタプロテレノール、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、ピルブテロール、レプロテロール、リミテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン、イソエタリン、ツロブテロール、オルシプレナリンまたは(-)-4-ア

ミノール 3, 5-ジクロロ- α -[[[6-[2-(2-ピリジニル)エトキシ]ヘキシル]-アミノ]メチル]ベンゼンメタノール；利尿剤、例えば、アミロリド；抗コリン作動剤、例えば、イプラトロピウム、アトロピンまたはオキシトロピウム；ホルモン、例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾロン；キサンチン、例えば、アミノフィリン、コリンテオフィリネート、リジンテオフィリネートまたはテオフィリン；ならびに治療用タンパク質及びペプチド、例えば、インスリンまたはグルカゴンが含まれる。必要に応じて、医薬品の活性及び／または安定性を最適化するために、塩の形態で（例えば、アルカリ金属もしくはアミン塩としてまたは酸付加塩として）またはエステル（例えば、低級アルキルエステル）としてまたは溶媒和物（例えば、水和物）として医薬品が使用されることは当業者に明らかである。

【0364】

併用療法に有用な他の例示的な治療剤には、上述のような薬剤、放射線療法、ホルモンアンタゴニスト、ホルモン及びそれらの放出因子、甲状腺薬及び抗甲状腺薬、エストロゲン及びプロゲステロン、アンドロゲン、副腎皮質刺激ホルモン；副腎皮質ステロイド及びそれらの合成類似体；副腎皮質ホルモンの合成及び作用の阻害剤、インスリン、経口血糖降下薬、及び膵内分泌の薬理作用、石灰化及び骨代謝回転に影響を及ぼす薬剤：カルシウム、リン酸塩、副甲状腺ホルモン、ビタミンD、カルシトニン、ビタミン、例えば、水溶性ビタミン、ビタミンB複合体、アスコルビン酸、脂溶性ビタミン、ビタミンA、K及びE、成長因子、サイトカイン、ケモカイン、ムスカリン受容体アゴニスト及びアンタゴニスト；抗コリンエステラーゼ剤；神経筋接合部及び／または自律神経節で作用する薬剤；カテコールアミン、交感神経様作用薬、及びアドレナリン受容体アゴニストまたはアンタゴニスト；ならびに5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT、セロトニン）受容体アゴニスト及びアンタゴニストが含まれるがこれらに限定されない。

【0365】

本明細書の化合物との共投与のための他の好適な治療剤にはまた、疼痛及び炎症用の薬剤、例えば、ヒスタミン及びヒスタミンアンタゴニスト、ブラジキニン及びブラジキニンアンタゴニスト、5-ヒドロキシトリプタミン（セロトニン）、膜リン脂質の選択的加水分解の生成物の生体内変換によって生成される脂質物質、エイコサノイド、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエン、アスピリン、非ステロイド抗炎症剤、鎮痛解熱剤、プロスタグランジン及びトロンボキサンの合成を阻害する薬剤、誘導性シクロオキシゲナーゼの選択的阻害剤、誘導性シクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害剤、オータコイド、パラクリンホルモン、ソマトスタチン、ガストリン、体液性及び細胞性免疫応答に関与する相互作用を媒介するサイトカイン、脂質由来のオータコイド、エイコサノイド、 β -アドレナリンアゴニスト、イプラトロピウム、グルココルチコイド、メチルキサンチン、ナトリウムチャンネル遮断薬、オピオイド受容体アゴニスト、カルシウムチャンネル遮断薬、膜安定化剤及びロイコトリエン阻害剤が含まれる。

【0366】

本明細書の化合物及び組成物との共投与が企図される追加の治療剤には、利尿薬、バソプレッシン、腎臓の水分保持に影響を及ぼす薬剤、レニン、アンジオテンシン、心筋虚血の治療に有用な薬剤、抗高血圧剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、 β -アドレナリン受容体アンタゴニスト、高コレステロール血症の治療用薬剤、及び脂質異常症の治療用薬剤が含まれる。

【0367】

本明細書の化合物及び組成物との共投与が企図される他の治療剤には、胃液酸度の制御に使用される薬物、消化性潰瘍の治療用薬剤、胃食道逆流症の治療用薬剤、運動促進剤、制吐剤、過敏性腸症候群に使用される薬剤、下痢に使用される薬剤、便秘に使用される薬剤、炎症性腸疾患に使用される薬剤、胆管疾患に使用される薬剤、膵臓疾患に使用される薬剤が含まれる。原虫感染症の治療に使用される治療剤、マラリア、アメーバ症、ランブル鞭毛虫症、トリコモナス症、トリパノソーマ症、及び／またはリーシュマニア症の治療に使用される薬物、及び／または蠕虫症の化学療法に使用される薬物。他の治療剤には、

抗菌剤、スルホンアミド、トリメトプリムスルファメトキサゾールキノロン、及び尿路感染症用薬剤、ペニシリン、セファロsporin、及び他のβ-ラクタム抗生剤、アミノグリコシドを含む薬剤、タンパク質合成阻害剤、結核、マイコバクテリウムアビウム複合疾患及びハンセン病の化学療法に使用される薬物、抗真菌剤、非レトロウイルス剤及び抗レトロウイルス剤を含む抗ウイルス剤が含まれる。

【0368】

本明細書の化合物と組み合わせられ得る治療用抗体の例には、抗受容体型チロシンキナーゼ抗体（セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ）、抗CD20抗体（リツキシマブ、トシツモマブ）、及びアレムツズマブ、ベバシズマブ、及びゲムツズマブなどの他の抗体が含まれるがこれらに限定されない。

10

【0369】

その上、免疫調節のために使用される治療剤、例えば、免疫調節剤、免疫抑制剤、トレロゲン、及び免疫刺激剤が、本明細書の方法によって企図される。また、血液及び造血器官に作用する治療剤、造血剤、成長因子、ミネラル、ならびにビタミン、抗凝固薬、血栓溶解薬、及び抗血小板薬。

【0370】

腎臓癌を治療するために、本発明の化合物をソラフェニブ及び／またはアバスチンと組み合わせ得る。子宮内膜障害を治療するために、本発明の化合物をドキソルビンシン、タキソテル（タキソール）、及び／またはシスプラチン（カルボプラチン）と組み合わせ得る。卵巣癌を治療するために、本発明の化合物をシスプラチン（カルボプラチン）、タキソテル、ドキソルビンシン、トポテカン、及び／またはタモキシフェンと組み合わせ得る。乳癌を治療するために、本発明の化合物をタキソテル（タキソール）、ゲムシタビン（カペシタビン）、タモキシフェン、レトロゾール、タルセバ、ラパチニブ、PD0325901、アバスチン、ハーセプチン、OSI-906、及び／またはOSI-930と組み合わせ得る。肺癌を治療するために、本発明の化合物をタキソテル（タキソール）、ゲムシタビン、シスプラチン、ペメトレキセド、タルセバ、PD0325901、及び／またはアバスチンと組み合わせ得る。

20

【0371】

本明細書の化合物と組み合わせられ得るさらなる治療剤は、Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Tenth Edition edited by Hardman, Limbird and Gilmanまたはthe Physician's Desk Referenceに記載されており、その両方は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0372】

本明細書に記載の化合物は、治療される病態に応じて、本明細書に開示される薬剤または他の好適な薬剤と組み合わせ使用され得る。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書における1つ以上の化合物は、上述したように他の薬剤と共投与される。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第2の薬剤と同時にまたは別々に投与される。この併用投与には、2つの薬剤の同じ投薬形態での同時投与、別々の投薬形態での同時投与、及び別々の投与が含まれ得る。すなわち、本明細書に記載の化合物及び上述の薬剤のいずれかが、同じ投薬形態と一緒に製剤化され、同時に投与され得る。代替的には、本発明の化合物及び上述の薬剤のいずれかは、同時に投与され得、その薬剤の両方が別々の製剤中に存在する。別の代替的手法では、本発明の化合物が投与された直後に上述の薬剤のいずれかが投与され得るか、またはその逆である。別々の投与プロトコルのいくつかの実施形態では、本発明の化合物及び上記の薬剤のいずれかは、数分間隔で、または数時間間隔で、または数日間隔で投与される。

40

【0373】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、白血病及び／または他のがんの治療に有効な別の治療剤と共投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化

50

合物は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）の治療のために承認された1つ以上の治療剤、例えば：ABITREXATE（メトトレキサート）、ADRIAMYCIN PFS（塩酸ドキソルビシン）、ADRIAMYCIN RDF（塩酸ドキソルビシン）、ARRANON（ネララビン）、アスパラギナーゼエルウィニアクリサンテミ、CERUBIDINE（塩酸ダウノルビシン）、CLAFEN（シクロホスファミド）、CLOFARABINE、CLOFAREX（クロファラビン）、CLOLAR（クロファラビン）、シクロホスファミド、シタラビン、CYTOSAR-U（シタラビン）、CYTOXAN（シクロホスファミド）、ダサチニブ、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、エルウィナーゼ（アスパラギナーゼエルウィニアクリサンテミ）、FOLEX（メトトレキサート）、FLEX PFS（メトトレキサート）、GLEEVEC（メシル酸イマチニブ）、ICLUSIG（塩酸ボナチニブ）、メシル酸イマチニブ、MARQIBO（硫酸ビンクリスチンリポソーム）、メトトレキサート、METHOTREXATE LPF（メトトレキサート）、MEXATE（メトトレキサート）、MEXATE-AQ（メトトレキサート）、ネララビン、NEOSAR（シクロホスファミド）、ONCASPAR（ペガスパルガーゼ）、ペガスパルガーゼ、塩酸ボナチニブ、RUBIDOMYCIN（塩酸ダウノルビシン）、SPRYCEL（ダサチニブ）、TARABINE PFS（シタラビン）、VINCASAR PFS（硫酸ビンクリスチン）、硫酸ビンクリスチンなどと共投与される。

【0374】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、急性骨髄性白血病（AML）の治療のために承認された1つ以上の治療剤、例えば：ADRIAMYCIN PFS（塩酸ドキソルビシン）、ADRIAMYCIN RDF（塩酸ドキソルビシン）、三酸化ヒ素、CERUBIDINE（塩酸ダウノルビシン）、CLAFEN（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、シタラビン、CYTOSAR-U（シタラビン）、CYTOXAN（シクロホスファミド）、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、NEOSAR（シクロホスファミド）、RUBIDOMYCIN（塩酸ダウノルビシン）、TARABINE PFS（シタラビン）、TRISENOX（三酸化ヒ素）、VINCASAR PFS（硫酸ビンクリスチン）、硫酸ビンクリスチンなどと共投与される。

【0375】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、慢性リンパ性白血病（CLL）の治療のために承認された1つ以上の治療剤、例えば：アレムツズマブ、AMBOCHLORIN（クロラムブシル）、AMBOCLORIN（クロラムブシル）、ARZERRA（オファツムマブ）、塩酸ベンダムスチン、CAMPATH（アレムツズマブ）、CHLORAMBUCIL CLAFEN（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、CYTOXAN（シクロホスファミド）、FLUDARA（リン酸フルダラビン）、リン酸フルダラビン、LEUKERAN（クロラムブシル）、LINFOLIZIN（クロラムブシル）、NEOSAR（シクロホスファミド）、オファツムマブ、TREANDA（塩酸ベンダムスチン）などと共投与される。

【0376】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、慢性骨髄性白血病（CML）の治療のために承認された1つ以上の治療剤、例えば：BOSULIF（ボスチニブ）、ボスチニブ、CLAFEN（シクロホスファミド）、シクロホスファミド、シタラビン、CYTOSAR-U（シタラビン）、CYTOXAN（シクロホスファミド）、ダサチニブ、GLEEVEC（メシル酸イマチニブ）、ICLUSIG（塩酸ボナチニブ）、メシル酸イマチニブ、NEOSAR（シクロホスファミド）、ニロチニブ、オマセタキシメペスクシナート、塩酸ボナチニブ、SPRYCEL（ダサチニブ）、SYNRIBO（オマセタキシメペスクシナート）、TARABINE PFS（シタラビン）、TASIGNA（ニロチニブ）などと共投与される。

【0377】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、髄膜白血病の治療のために承認

10

20

30

40

50

された1つ以上の治療剤、例えば：CYTARABINE、CYTOSAR-U（シタラビン）、TARABINE PFS（シタラビン）などと共投与される。

【0378】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロホスファミド、イホスファミド、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド、アルトレタミン、アパジコン、ブロスタリシン、ベンダムスチン、カルムスチン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、マホスファミド、ベンダムスチン、ミトラクトール、シスプラチン、カルボプラチン、エプタプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、及びサトラプラチンから選択される1つ以上のアルキル化剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

10

【0379】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクフォスフェート、エノシタビン、ゲムシタビン、フルダラビン、5-アザシチジン、カペシタビン、クラドリビン、クロファラビン、デシタビン、エフロルニチン、エチニルシチジン、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、メルファラン、ネララビン、ノラトレキセド、オクフォスフ [イオタ] テ、プレメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ペリトレキソール、ラルチトレキセド、トリアピン、トリメトレキサート、ビダラビン、ビンクリスチン、及びビンORELビンから選択される1つ以上の代謝拮抗剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

20

【0380】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、エクセメスタン、ルプロロン、アナストロゾール、ドキセルカルシフェロール、ファドロゾール、フォルメスタン、酢酸アピラテロン、フィナステリド、エプリステリド、クエン酸タモキシフェン、フルベストラント、トレルスター、トレミフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、レトロゾール、サゴピロン、イクサベピロン、エボチロンB、ビンブラスチン、ビンフルニン、ドセタキセル、及びパクリタキセルから選択される1つ以上のホルモン療法剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0381】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、アクリラルビシン、ドキシソルビシン、アモナフィド、ベロテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、ジフロモテカン、イリノテカン、トポテカン、エドテカリン、エピンビシン、エトポシド、エキサテカン、ギマテカン、ラルトテカン、ミトキサントロン、ピランビシン、ピキサントロン、ルビテカン、ソブゾキサン、タフルボシドなどから選択される1つ以上の細胞毒性トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

30

【0382】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、アシトレチン、アフリベルセプト、アンジオスタチン、アプリジン、アセントール、アキシチニブ、レセンチン、ベバシズマブ、ブリバニブアラニナート、シレングチド、コンブレタスタチン、DAST、エンドスタチン、フェンレチニド、ハロフギノン、パゾパニブ、ラニビズマブ、リビマスタット、リモバブ、リブリミド、ソラフェニブ、バタラニブ、スクアラミン、スニチニブ、テラチニブ、サリドマイド、ウクレイン、及びビタキシンから選択される1つ以上の抗血管新生化合物（例えば、がんの治療用）と共投与される。

40

【0383】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、トラスツズマブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、チシリムマブ、イピリムマブ、ルミリキシマブ、カツマキソマブ、アタシセプト、オレゴボマブ、及びアレムツズマブから選択される1つ以上の抗体（例えば、がんの治療用）と共投与される。

50

【0384】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、ソラフェニブ、DAST、ベバシズマブ、スニチニブ、レセンチン、アキシチニブ、アフリベルセプト、テラチニブ、ブリバニブアラニナート、バタラニブ、パゾパニブ、及びラニビズマブから選択される1つ以上のVEGF阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0385】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、セツキシマブ、パニツムマブ、ベクチビックス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、及びザクティマから選択される1つ以上のEGFR阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0386】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、ラパチニブ、トラツズマブ、及びペルツズマブから選択される1つ以上のHER2阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される；CDK阻害剤は、ロスコビチン及びフラボピリドールから選択される。

【0387】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブから選択される1つ以上のプロテアソーム阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0388】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、MEK阻害剤及びRaf阻害剤、例えばソラフェニブから選択される1つ以上のセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0389】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、ダサチニブ、ニロチニブ、DAST、ボスチニブ、ソラフェニブ、ベバシズマブ、スニチニブ、AZD2171、アキシチニブ、アフリベルセプト、テラチニブ、メシル酸イマチニブ、ブリバニブアラニナート、パゾパニブ、ラニビズマブ、バタラニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ベクチビックス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、トラツズマブ及びペルツズマブから選択される1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0390】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、デカン酸ナンドロロン、フルオキシメステロン、アンドロイド、プロスタイド、アンドロムスチン、ビカルタミド、フルタミド、アポシプロテロン、アポフルタミド、酢酸クロルマジノン、アンドロクルール、タビ、酢酸シプロテロン、及びニルタミドから選択される1つ以上のアンドロゲン受容体アンタゴニスト（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0391】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、アナストロゾール、レトロゾール、テストラクトン、エクセメスタン、アミノグルテチミド、及びフォルメスタンから選択される1つ以上のアロマターゼ阻害剤（例えば、がんの治療用）と共投与される。

【0392】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、例えば、アリトレチノイン、アンブリゲン、アトラセンタンベキサロテン、ボルテゾミブ、ボセンタン、カルシトリオール、エクシスリンド、フォテムスチン、イバンドロン酸、ミルテフォシン、ミトキサントロン、1-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、タザロテン、ベルケイド、硝酸ガリウム、カンフォスファミド、ダリナパルシン、及びトレチノインを含む1つ以上の他の抗がん剤と共投与される。好ましい実施形態では、本開示の化合物は、化学療法（例えば、細胞毒性剤）、抗ホルモン及び／または標的療法、例えば、他のキナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤及び血

10

20

30

40

50

管新生阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【0393】

本明細書における化合物及び薬学的組成物が非がん疾患及び／または病態の治療または予防のために使用される実施形態では、本明細書における化合物及び薬学的組成物は、そのような疾患及び／または病態の治療のために適切であることが当該分野で知られている治療剤及び／または療法と共通適用され得る。

【0394】

キット

本明細書に記載の治療用途での使用のために、キット及び製造品も提供される。いくつかの実施形態では、そのようなキットは、バイアル、チューブなどの1つ以上の容器を受け取るように区画化されたキャリア、パッケージ、または容器を含み、容器（複数可）の各々は、本明細書に記載の方法で使用される別々の要素のうちの1つを含む。好適な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管が含まれる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成される。

【0395】

本明細書で提供される製造品は、包装材料を含有する。薬学的製品を包装するのに使用するための包装材料には、例えば、米国特許第5,323,907、第5,052,558号及び第5,033,252号に記載されているものが含まれる。薬学的包装材料の例には、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、ボトル、及び選択された製剤ならびに意図される投与様式及び治療に好適な任意の包装材料が含まれるがこれらに限定されない。例えば、容器（複数可）は、任意に組成物中にまたは本明細書に開示される別の薬剤と組み合わせて、本明細書に開示される任意の好適な置換基及び官能基を有する、式（I a）、（I b）、（I I a）、（I I b）、（I I I a）、及び（I I I b）のいずれかの化合物または塩を含む。容器（複数可）は任意に、滅菌アクセスポートを有する（例えば、容器は、静脈内溶液バッグまたは皮下注射針によって穿孔可能な栓を有するバイアルである）。そのようなキットは任意に、化合物と共に、識別用の記載もしくはラベルまたは本明細書に記載の方法でのその使用に関連する指示書を含む。

【0396】

例えば、キットは典型的には、本明細書に記載の化合物の使用にとって商業的及び使用者の観点から望ましい様々な材料（任意の濃縮形態の試薬、及び／または装置など）のうちの1つ以上をそれぞれ有する1つ以上の追加の容器を含む。そのような材料の非限定的な例には、緩衝液、希釈液、フィルター、針、注射器；内容物及び使用のための指示が記載されたキャリア、包装、容器、バイアル及び／またはチューブのラベル、ならびに使用のための指示を有する添付文書が含まれるがこれらに限定されない。一連の指示書も典型的には含まれる。ラベルは任意に、容器上にあるか、または容器に付属している。例えば、ラベルを形成する文字、数字または他の文字が容器自体に付着、成形またはエッチングされている場合、ラベルは容器上にあり、ラベルは、例えば、添付文書として、容器を同様に保有する入れ物または輸送物内に存在する場合、容器に付属している。また、ラベルは、内容物が特定の治療用途に使用されるべきであることを示すために使用される。また、ラベルは、本明細書に記載の方法などにおいて内容物の使用のための説明を示す。所定の実施形態では、薬学的組成物は、本明細書で提供される化合物を含有する1つ以上の単位投薬形態を含有するパックまたはディスペンサー装置内に提供される。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属またはプラスチックホイルを含有する。または、パックまたはディスペンサー装置は、投与のための指示書が付随している。または、パックまたはディスペンサーには、医薬品の製造、使用、または販売を規制する政府当局によって定められた形態で容器に添付される通知が付属しており、この通知は、ヒトまたは動物投与用の薬物形態としての当局による承認を表す。そのような通知は、例えば、処方薬に対して米国食品医薬品局によって承認されたラベル付け、または承認済み製品挿入物である。いくつかの実施形態では、適合性薬学的担体で製剤化された本明細書で提供される化合物

を含有する組成物が調製され、適切な容器に入れられ、示された病態の治療のためにラベル付けされる。

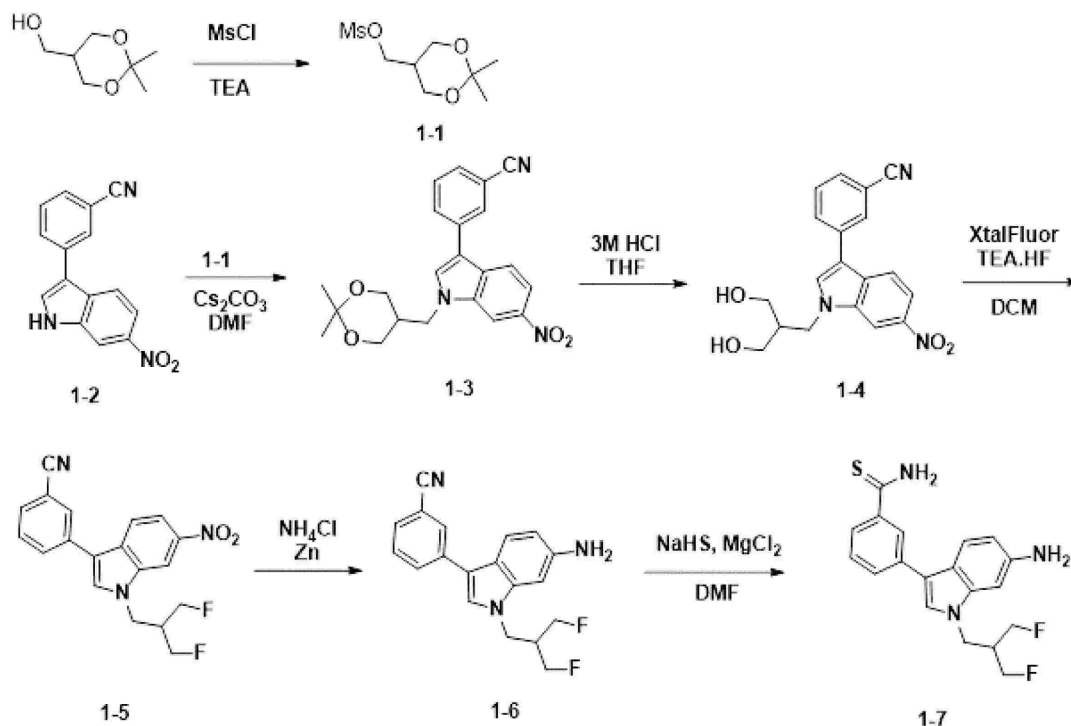
【0397】

〔実施例〕

実施例1：N-（3-（3-カルバモチオイルフェニル）-1-（3-フルオロ-2-（フルオロメチル）プロピル）-1H-インドール-6-イル）-3-（2-（2-（2-（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド（化合物1）の合成。

【0398】

【化40】



【0399】

工程A：（2,2-ジメチル-1,3-ジオキササン-5-イル）メチルメタンスルホネート（1-1）の調製。アルコール（50mg、0.34mmol）DCM（0.4mL）に溶解した。混合物を -78°C に冷却した。トリエチルアミン（143 μL 、1mmol）及びメタンスルホニルクロライド（32 μL 、0.4mmol）を逐次添加した。反応混合物を $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$ で撹拌した。3時間後、反応混合物を分離漏斗に移し、DCMで希釈し、重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。 $^1\text{H NMR}$ （600 MHz, アセトン- d_6 ） δ ppm 1.35（d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 3H）1.42（d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 3H）2.03（td, $J = 7.2, 3.3\text{ Hz}$, 1H）3.14（d, $J = 3.3\text{ Hz}$, 3H）3.74 – 3.83（m, 2H）4.04 – 4.15（m, 2H）4.39（dd, $J = 7.2, 3.1\text{ Hz}$, 2H）；

工程B：3-（6-ニトロ-1H-インドール-3-イル）ベンゾニトリル（1-2）の調製。（3-シアノフェニル）ボロン酸（805mg、5.5mmol）、3-ブロモ-6-ニトロ-1H-インドール（660mg、2.7mmol） $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （512mg、0.6mmol）、トリ-*t*-ブチルホスホニウムテトラフルロボレート（157mg、0.5mmol）及びKF（477mg、8.2mmol）をTHF中で組み合わせた。混合物を脱気した。反応物をアルゴン雰囲気下で維持し、 40°C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドを通して濾過し、これを酢酸エチル（6

0 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して暗赤色の固体を生成した。カラムクロマトグラフィによって精製した。¹H NMR (600 MHz, アセトニトリル-d₃) δ ppm 7.63 – 7.71 (m, 2 H) 7.93 – 7.96 (m, 1 H) 7.99 – 8.05 (m, 2 H) 8.05 – 8.09 (m, 2 H) 8.47 – 8.50 (m, 1 H) 10.00 – 10.40 (bs, 1 H);

工程C: 3-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル)-6-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(1-3)の調製。3-(6-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(540 mg)及び炭酸セシウムを乾燥DMF(4 mL)中で組み合わせた。暗赤色の反応混合物を室温で数分間攪拌した。次いでDMF(3 mL)中のメシレートの懸濁液を添加した。フラスコをアルゴン下で攪拌し、60°Cに加熱した。水及び化合物を酢酸エチルによって抽出した。水相を酢酸エチルで2回抽出し、組み合わされた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。蒸発後、粗化合物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル)を使用して精製した。470 mg(50%)の黄色の固体が得られた。¹H NMR(600 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.51 (s, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 2.06 – 2.13 (m, 1 H) 3.59 (d, J = 11.4 Hz, 2 H) 4.13 (dd, J = 12.3, 2.8 Hz, 2 H) 4.61 (d, J = 8.4 Hz, 2 H) 7.55 – 7.67 (m, 3 H) 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1 H) 7.88 – 7.95 (m, 2 H) 8.12 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H) 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1 H); ¹³C NMR(150 MHz, CDCl₃) δ ppm 19.6, 28.3, 34.8, 46.1, 61.0, 98.9, 107.2, 113.3, 116.1, 116.1, 118.7, 119.6, 129.8, 130.1, 130.2, 130.8, 131.6, 132.0, 135.4, 135.8, 143.7;

工程D: 3-(1-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)-6-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(1-4)の調製。3-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)メチル)-6-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(350 mg、0.9 mmol)をTHF(4.5 mL)に溶解し、3 MのHCl(水性、0.6 mL)を添加した。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮してTHFを除去し、水で希釈し、いくつかの部分の酢酸エチルで抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して鮮やかな橙色の固体(280 mg、89%の収率)を生成した。¹H NMR(600 MHz, アセトニトリル-d₃) δ ppm 2.23 (td, J = 12.0, 6.1 Hz, 1 H) 2.96 (br. s., 2 H) 3.51 – 3.63 (m, 4 H) 4.45 (d, J = 7.0 Hz, 2 H) 7.62 – 7.72 (m, 2 H) 7.96 (m, 1 H) 7.99 – 8.11 (m, 4 H) 8.60 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); ¹³C NMR(150 MHz, アセトニトリル-d₃) δ ppm 45.5, 46.2, 61.7, 109.1, 114.2, 116.4, 116.7, 120.2, 120.8, 131.1, 131.2, 131.8, 132.9, 135.3, 136.9, 137.4, 144.7;

工程E: 3-(1-(3-フルオロ-2-(フルオロメチル)プロピル)-6-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(1-5)の調製。乾燥DCM(0.9 mL)中のTEA・HF(93 µL、0.57 mmol)の溶液に、Xtalfluor E(97 mg、0.42 mmol)を0°Cで添加した。次いでDCM(0.5 mL)中の3-(1-(3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロピル)-6-ニトロ-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(50 mg、0.14 mmol)の溶液を0°Cで少量ずつ添加した。混合物を0°Cで30分間及び室温で2時間攪拌した。次いで反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、水相をDCMで抽出し、有機相を硫酸ナトリウム

で乾燥させた。揮発性物質を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル）によって精製し、29 mgの生成物（57%の収率）を得た。¹H NMR（600 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 2.71 – 2.87（m，1H）4.45 – 4.52（m，1H）4.53 – 4.59（m，4H）4.60 – 4.66（m，1H）7.68 – 7.73（m，1H）7.78（d，J = 7.7 Hz，1H）8.05（dd，J = 8.8，1.8 Hz，1H）8.09（d，J = 8.1 Hz，1H）8.13 – 8.19（m，2H）8.37（m，1H）8.66（d，J = 1.8 Hz，1H）；

工程F：3-（6-アミノ-1-（3-フルオロ-2-（フルオロメチル）プロピル）-1H-インドール-3-イル）ベンゾニトリル（1-6）の調製。アセトン（1.6 mL）中の3-（1-（3-フルオロ-2-（フルオロメチル）プロピル）-6-ニトロ-1H-インドール-3-イル）ベンゾニトリル（29 mg，0.082 mmol）の溶液に水を添加し（320 μL）、続いて塩化アンモニウム（176 mg）及び亜鉛粉末（106 mg）を添加した。混合物を60分間攪拌した。アセトンを蒸発させ、残渣を酢酸エチルと濃アンモニア溶液の間で分配した。混合物をセライトを通して濾過し、有機相をMgSO₄で乾燥させ、蒸発させた。化合物を次の工程にさらなる精製をせずに使用した。[M+H+AcCN]⁺に対するLR-MS計算値：367、実測値367.10

工程G：3-（6-アミノ-1-（3-フルオロ-2-（フルオロメチル）プロピル）-1H-インドール-3-イル）ベンゾチオアミド（1-7）の調製。DMF（0.2 mL）中の3-（6-アミノ-1-（3-フルオロ-2-（フルオロメチル）プロピル）-1H-インドール-3-イル）ベンゾニトリル（23 mg，0.072 mmol）の溶液にヒドロ亜硫酸ナトリウム（60 mg，1 mmol）及び塩化マグネシウム（101 mg，0.5 mmol）を室温で添加した。混合物を2時間攪拌した。水を添加し（0.4 mL）、生成物を酢酸エチル（3×5 mL）によって抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させた。黄色の残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、ヘキサン-酢酸エチル）を使用して精製し、10 mg（39%）のチオアミドを得た。¹H NMR（600 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 2.50 – 2.64（m，1H）4.10（d，J = 7.7 Hz，2H）4.35 – 4.53（m，4H）4.88（s，2H）6.48（dd，J = 8.6，1.7 Hz，1H）6.54（d，J = 1.1 Hz，1H）7.33 – 7.39（m，2H）7.53（d，J = 8.4 Hz，1H）7.62（d，J = 8.1 Hz，1H）7.66（d，J = 8.1 Hz，1H）8.05（m，1H）9.47（br. s.，1H）9.81（br. s.，1H）；¹³C NMR（150 MHz，DMSO-d₆）δ ppm 40.7（J = 18 Hz），42.2，80.7，81.8，93.4，110.7，115.0，117.0，119.8，124.0，124.2，124.9，128.3，128.6，135.4，138.6，140.1，144.8，200.6。C₁₉H₁₉F₂N₃Sに対するHR-MS [ESI，M+H⁺] 計算値：360.1346、実測値：360.1341。

【0400】

10

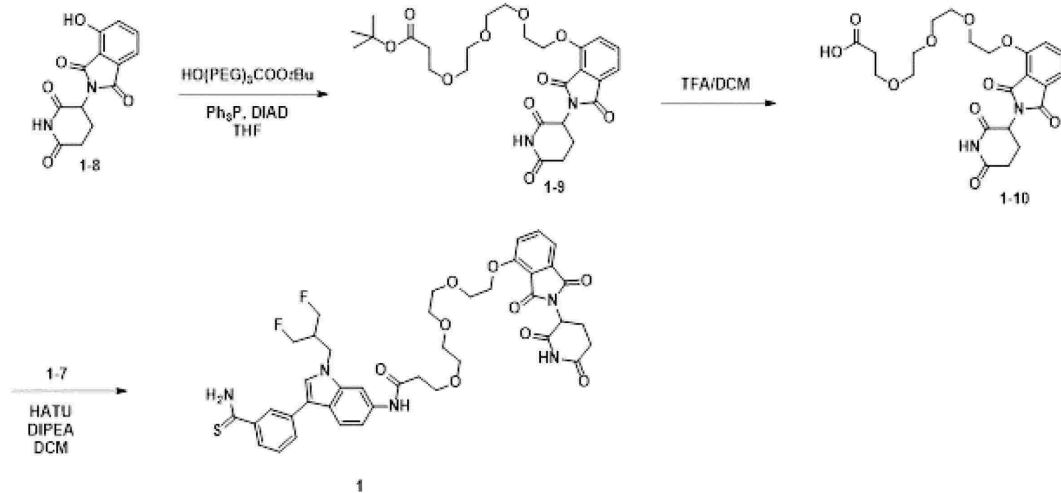
20

30

40

50

【化 4 1】



10

【0 4 0 1】

工程 H: *tert*-ブチル 3-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエートの調製 (1-9) *tert*-ブチル 12-ヒドロキシ-4,7,10-トリオキサデカノエート (100 mg、95 μL 、0.36 mmol、1 当量) を THF (2 mL) 中のトリフェニルホスフィン (113 mg、0.43 mmol、1.2 当量) の溶液に添加した。混合物を 0°C に冷却し、THF (200 μL) 中の DIAD (86 μL 、0.43 mmol、1.2 当量) を少量ずつ添加した。15 分後、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (1-8、99 mg、0.36 mmol、1 当量) を一度に添加した。反応物を室温に温めた。2 時間後、溶媒を真空中で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、12 g のカートリッジ、ヘキサン:酢酸エチルの勾配) で精製した。相当量のトリフェニルホスフィンオキシドの存在にも関わらず、化合物を次の工程に直接使用した。

20

30

【0 4 0 2】

工程 I: 3-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸 (1-10) の調製。化合物 1-9 を DCM (1 mL) に溶解し、TFA (500 μL) を添加した。4 時間後、反応を完了させた。溶媒を完全に蒸発させ、残渣をシリカゲルカラム (シリカゲル、12 g のカートリッジ、ヘキサン:酢酸エチルの勾配) で精製した。化合物 1-10 を 56% の収率で無色の油として得た。 ^1H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.84 (br. s., 1H), 7.69 (t, J = 7.89 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 7.27 - 7.35 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 5.32, 12.29 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 4.77 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 4.58 Hz, 2H), 3.74 - 3.85 (m, 4H), 3.62 - 3.73 (m, 6H), 2.84 - 2.92 (m, 1H), 2.72 - 2.84 (m, 2H), 2.57 - 2.67 (m, 2H), 2.12 - 2.21 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, クロロホルム-d) δ 174.6, 171.3, 168.7, 167.0, 165.7, 156.5, 136.5, 133.8, 119.5, 117.4, 116.2, 71.2, 70.7, 70.6, 70.3, 69.5, 69.3, 66.4, 49.1, 34.8, 31.3, 22.7;

40

工程 J: N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(3-フルオロ-2-(

50

フルオロメチル) プロピル) - 1H-インドール-6-イル) - 3- (2- (2- (2- (2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - プロパンアミド (1) の調製。化合物 1-7 (26 mg、0.08 mmol、1 当量) を DCM (0.6 mL) 中の酸 1-10 (38.1 mg、0.08 mmol、1.1 当量) の溶液に添加した。次いでジソプロピルエチルアミン (19 μ l、0.1 mmol、1.2 当量) を添加し、続いて 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (HATU、34 mg、0.08 mmol、1.1 当量) を添加した。混合物を 15 分間攪拌し、シリカゲルカラム (4 g、カートリッジ) に直接装填した。化合物をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル、シリカゲル、100% の酢酸エチルで洗浄) を使用して精製した。化合物を黄色の固体 (54 mg、77% の収率) として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.84 - 9.92 (m, 1H), 9.54 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.70 - 7.80 (m, 4H), 7.40 - 7.51 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.13, 12.84 Hz, 1H), 4.54 - 4.61 (m, 1H), 4.47 - 4.54 (m, 2H), 4.39 - 4.47 (m, 1H), 4.25 - 4.33 (m, 4H), 3.75 - 3.81 (m, 2H), 3.72 (t, J = 6.05 Hz, 2H), 3.59 - 3.63 (m, 2H), 3.51 - 3.56 (m, 6H), 2.82 - 2.93 (m, 1H), 2.62 - 2.76 (m, 1H), 2.53 - 2.62 (m, 3H), 1.99 - 2.05 (m, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-d₆) δ 200.5, 172.7, 169.9, 168.9, 166.8, 165.2, 155.8, 140.2, 136.9, 136.8, 134.8, 134.5, 133.2, 128.8, 128.4, 127.0, 125.0, 124.4, 121.4, 120.0, 119.4, 116.3, 115.3, 115.0, 113.4, 100.5, 81.8, 80.7, 70.1, 69.8, 69.7, 69.6, 68.8, 68.6, 66.7, 59.7, 48.7, 47.7, 37.2, 30.9, 22.0, 20.7, 14.0; C₄₁H₄₃F₂N₅O₉SNa に対する HR-MS [M+Na⁺] m/z 計算値: 842.2647、実測値 842.2637。

【0403】

実施例 2: N-((3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-6-イル)メチル)-3-(2-(2-(2-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパンアミド (化合物 2) の合成。

【0404】

10

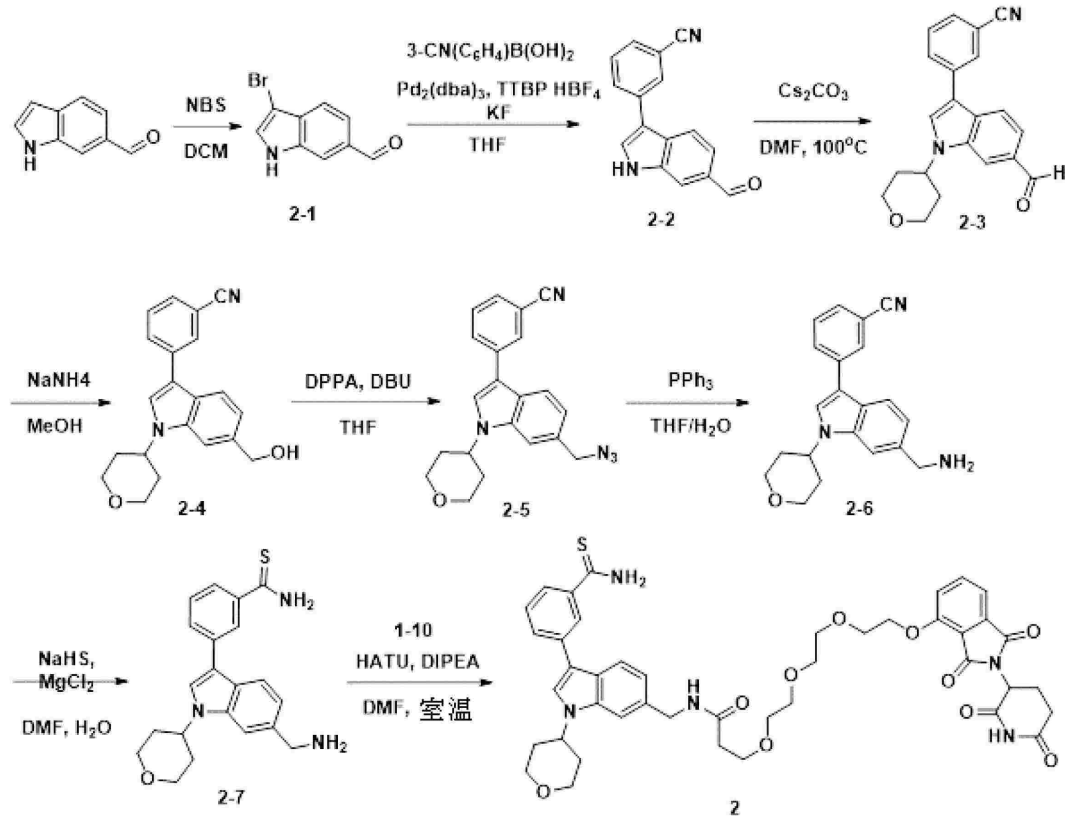
20

30

40

50

【化 4 2】



10

20

【0 4 0 5】

工程 A：3-ブロモ-1H-インドール-6-カルバルデヒド（2-1）の調製。DCM（400 mL）中の1H-インドール-6-カルバルデヒド（6 g）の混合物にNBS（7.36 g）を添加した。紫色の反応混合物を室温で一晩攪拌した。水を添加して反応物をクエンチした。DCM相を分離した。水相を酢酸エチルによって抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過及び凝縮後、粗生成物を栗色の固体（9221 mg、100%の収率）として得、これを次の工程で直接使用した。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 9.99（s, 1H）, 7.98（s, 1H）, 7.67（dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H）, 7.59（m, 2H）；

30

工程 B：3-（6-ホルミル-1H-インドール-3-イル）ベンゾニトリル（2-2）の調製。無水THF（75 mL）中の3-ブロモ-1H-インドール-6-カルバルデヒド（5000 mg、22.422 mmol）、（3-シアノフェニル）ボロン酸（6589 mg、44.843 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（2669 mg、2.915 mmol）、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート（1952 mg、6.726 mmol）及び無水KF（5211 mg、89.686 mmol）の混合物をアルゴン雰囲気下で40°Cで一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、酢酸エチル（100 mL）によって洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、残渣（シリカゲル固体装填）をヘキサン及び酢酸エチル（0～50%）を用いたシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィによって精製して標記化合物（3 g、54%の収率）を淡黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 10.0（s, 1H）, 8.02（m, 4H）, 7.91（m, 1H）, 7.72（dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H）, 7.62（m, 2H）；

40

工程 C：3-（6-ホルミル-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-インドール-3-イル）ベンゾニトリル（2-3）の調製。21°Cの3-（6-ホル

50

ミル-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(420mg、1.707mmol)の無水DMF溶液(5mL)に炭酸セシウム(1668mg、5.120mmol)を添加し、5分間撹拌した。テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメタンスルホネート(1228mg、6.826mmol)を上記混合物に添加した。混合物を100°Cで13時間撹拌した。水を添加し(15mL)、生成物を酢酸エチル(2×20mL)によって抽出した。有機相を分離し、蒸発させて粗製物を得、これをカラムクロマトグラフィ(シリカゲル12g、ヘキサン中0~40%の酢酸エチル)によって精製して生成物を黄色の固体(420mg、74%の収率)として得た。¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 10.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 4.62 - 4.72 (m, 1H), 4.20 - 4.26 (m, 2H), 3.70 (dt, J = 2.57, 11.55 Hz, 2H), 2.12 - 2.24 (m, 4H);

工程D: 3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(2-4)の調製。0°Cのメタノール(20mL)及びアセトニトリル(30mL)中の3-(6-ホルミル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(310mg、0.939mmol)の混合物に水素化ホウ素ナトリウム(200mg、5.271mmol)を添加した。混合物を22°Cでさらに5時間撹拌した。水性NH₄Clを添加して(5mL)反応物をクエンチした。15分間撹拌した後、溶媒メタノールを回転蒸発によって除去した。生成物を酢酸エチル(2×20mL)によって抽出した。有機相を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過及び濃縮後、粗生成物(310mg)を得、これを次の工程で直接使用した。[M-H₂O+H]⁺に対するLC-MS計算値315、実測値315;

工程E: 3-(6-(アジドメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(2-5)の調製。磁気撹拌棒を備える25mLの丸底フラスコに3-(6-(ヒドロキシメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(310mg、0.933mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(334mg、1.213mmol)、及びTHF(5mL)を添加した。混合物を0°Cで10分間撹拌した後、1,8-ジアザビシクロウンデス-7-エン(DBU)(170.5mg、1.120mmol)を一度に添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。水性NaHCO₃(5mL)を添加した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(10mL×3)で抽出した。組み合わされた有機層を水(10mL×2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィ(4g、ヘキサン中0~40%の酢酸エチル)によって精製して生成物を白色の固体(234mg、70%の収率)として得た。¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.86 - 7.91 (m, 2H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 4.54 - 4.58 (m, J = 4.77, 4.77 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 - 4.24 (m, 2H), 3.64 - 3.72 (m, 2H), 2.10 - 2.22 (m, 4H);

工程F: 3-(6-(アミノメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(2-6)の調製。THF(6mL)中の3-(6-(アジドメチル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-インドール-3-イル)ベンゾニトリル(234mg、0.655mmol)の溶液にPPh₃(516mg、1.966mmol)を0°Cで添加した。反応物を氷浴から

除去し、水（0.2 mL）を添加した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を1 NのHClでpH=1に酸性化し、EtOAc（100 mL）で抽出した。水層を分離し、1 NのNaOHでpH=10に塩基性化した。得られた溶液をEtOAc（30 mL）で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾過及び濃縮後、生成物を白色の固体（210 mg、97%の収率）として得た。¹H NMR（600 MHz, クロロホルム-d） δ 7.93（s, 1H）, 7.81 – 7.89（m, 2H）, 7.50 – 7.56（m, 2H）, 7.46（s, 1H）, 7.41（br. s., 0H）, 7.19（d, J = 8.07 Hz, 1H）, 4.51 – 4.60（m, 1H）, 4.17 – 4.23（m, 2H）, 4.06（s, 2H）, 3.67（t, J = 11.55 Hz, 2H）, 2.08 – 2.20（m, 4H）;

10

工程G：3-（6-（アミノメチル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-インドール-3-イル）ベンゾチオアミド（2-7）の調製。DMF（2 mL）及び水（0.1 mL）中の3-（6-（アミノメチル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-インドール-3-イル）ベンゾニトリル（25 mg）の溶液にヒドロ亜硫酸ナトリウム（200 mg）及び塩化マグネシウム（190 mg）を室温で添加した。混合物を18時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示していた。水（20 mL）を添加し、生成物を酢酸エチル（2×20 mL）によって抽出した。有機相を分離し、蒸発させた。粗製物をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル4 g、DCM中0~20%のメタノール（w/5%水性アンモニア溶液））を使用して精製し、生成物（25 mg、91%の収率）を黄色の固体として得た。¹H NMR（600 MHz, アセトン） δ 9.01（br. s., 1H）, 8.92（br. s., 1H）, 8.33（br. s., 1H）, 7.83 – 7.94（m, 3H）, 7.76 – 7.83（m, 1H）, 7.63（s, 1H）, 7.44 – 7.52（m, 1H）, 7.18（d, J = 8.44 Hz, 1H）, 4.68 – 4.79（m, 1H）, 4.58（s, 2H）, 4.06 – 4.15（m, 2H）, 3.69（t, J = 11.37 Hz, 2H）, 3.32（d, J = 4.77 Hz, 1H）, 2.13 – 2.25（m, 3H）;

20

工程H：N-（（3-（3-カルバモチオイルフェニル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-インドール-6-イル）メチル）-3-（2-（2-（2-（（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド（2）の調製。DMF（2 mL）中の3-（6-（アミノメチル）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-インドール-3-イル）ベンゾチオアミド（25 mg、0.068 mmol）、3-（2-（2-（2-（（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパン酸（化合物1-10、36 mg、0.075 mmol）、HATU（42 mg、0.110 mmol）及びDIPEA（24 μ L、0.137 mmol）の混合物を22°Cで1時間攪拌した。LCMSは、所望の生成物が形成し、反応が完了したことを示していた。反応混合物を酢酸エチル（30 mL）及び水（20 mL）によって分配した。水層をEtOAc（10 mL）で抽出した。有機層を組み合わせ、水及びブラインで洗浄した。濃縮後、粗製物をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル4 g、DCM中0~8.8%のメタノール）によって精製して生成物を黄色の固体（20 mg、36%の収率）として得た。¹H NMR（600 MHz, メタノール-d₄） δ 8.22（s, 1H）, 7.86（d, J = 8.44 Hz, 1H）, 7.78（d, J = 7.70 Hz, 1H）, 7.71（d, J = 7.70 Hz, 1H）, 7.67（s, 1H）, 7.62（t, J = 7.89 Hz, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.42（t, J = 7.70 Hz, 1H）, 7.34（d, J = 7.34 Hz, 1H）, 7.25（d, J = 8.44 Hz, 1H）, 7.11（d, J = 8.07 Hz, 1H）, 5.03（

30

40

50

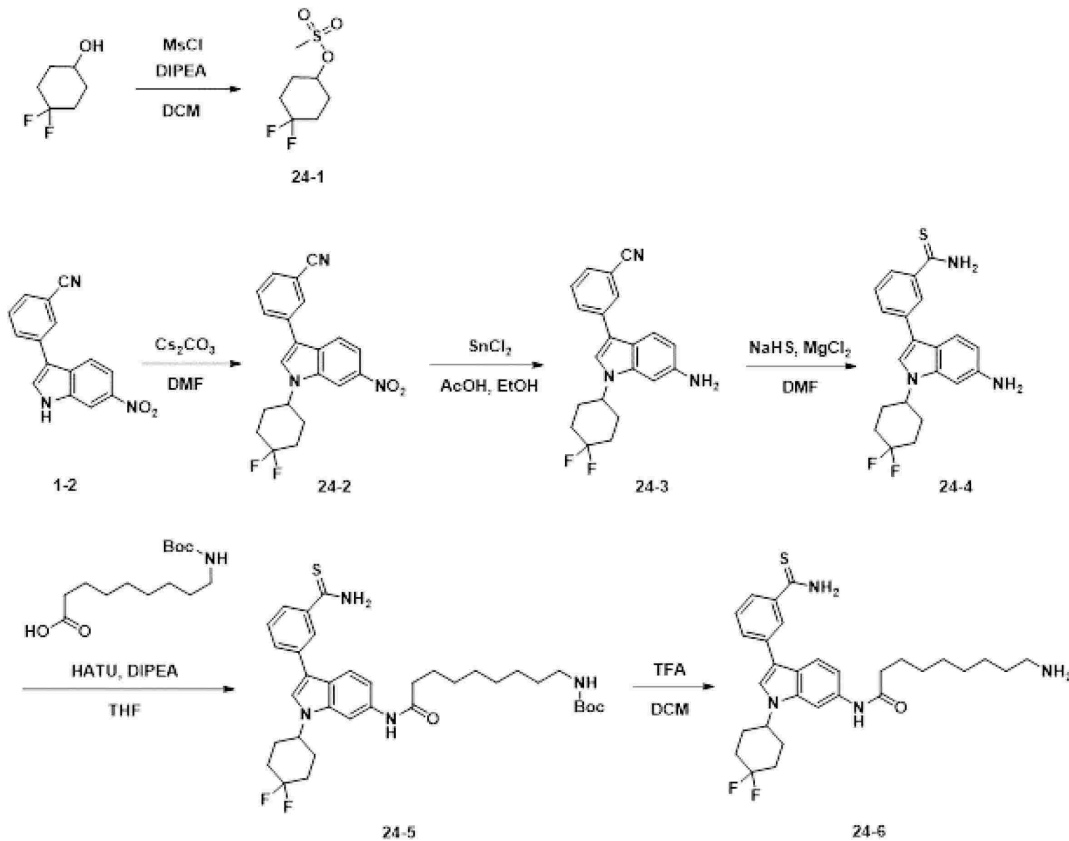
dd, $J = 5.50, 12.47$ Hz, 1H), 4.58 – 4.68 (m, $J = 8.07, 15.41$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (br. s., 2H), 4.11 (dd, $J = 2.93, 11.37$ Hz, 2H), 3.64 – 3.79 (m, 6H), 3.48 – 3.61 (m, 8H), 2.57 – 2.85 (m, 3H), 2.50 (t, $J = 5.69$ Hz, 2H), 1.98 – 2.20 (m, 5H); ^{13}C NMR (151 MHz, メタノール- d_4) δ 204.3, 174.6, 174.0, 171.4, 168.6, 167.3, 157.6, 141.7, 138.0, 137.8, 137.2, 134.9, 133.8, 130.8, 129.5, 127.2, 126.6, 125.1, 124.1, 121.5, 120.9, 120.7, 118.1, 117.2, 116.5, 110.3, 72.0, 71.6, 71.4, 70.3, 68.4, 68.3, 53.4, 50.4, 44.8, 37.9, 34.4, 32.1, 23.6; $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{SNa}$ に対する HR-MS $[\text{M} + \text{Na}^+]$ m/z 計算値: 848.2936、実測値: 848.2932。

【0406】

実施例3: N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)-9-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド)ノナンアミド(化合物24)の合成。

【0407】

【化43】



【0408】

工程A: 4,4-ジフルオロシクロヘキシルメタンスルホネート(24-1)の調製. DCM (30 mL) 中の4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オール(1000 mg、7.348 mmol)及び DIPEA (2.559 mL、14.695 mmol)の混合物にメタンスルホニルクロライド(0.853 mL、11.021 mmol)を 0°C

で添加した。反応混合物を22°Cで24時間撹拌した。混合物をDCMで希釈し、水性NaHCO₃でクエンチした。5分間撹拌した後、DCM層を分離し、残渣をDCM(20mL)で抽出した。有機層を水、0.3Nの水性HCl、次いで濃水性NaHCO₃で洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、分離し、濃縮して生成物を茶色の油として得た。¹H NMR(600 MHz, クロロホルム-d) δ 4.92 (br. s., 1H), 3.05 (s, 3H), 2.06 – 2.20 (m, 4H), 1.95 – 2.00 (m, 4H)。

【0409】

工程B: 3-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-ニトロ-1H-インドル-3-イル)ベンゾニトリル(24-2)の調製。乾燥DMF(9mL)中の3-(6-ニトロ-1H-インドル-3-イル)ベンゾニトリル(化合物1-2、600mg、2.279mmol)及び炭酸セシウム(2970mg、9.115mmol)の混合物を室温数分間撹拌した。次いでDMF(1mL)中の4,4-ジフルオロシクロヘキシルメタンスルホネート(1463mg、6.836mmol)の懸濁液を添加した。フラスコをアルゴン下で撹拌し、100°Cに加熱した。反応混合物を100°Cで18時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル(30mL)及び水(10mL)によって分配した。有機相を水によって3回洗浄した。有機相の凝縮後、粗化合物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル12g、ヘキサン中0~30%の酢酸エチル)によって精製して生成物(750mg、86%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.03 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.04 – 4.97 (m, 1H), 2.33 – 2.07 (m, 8H)。

【0410】

工程C: 3-(6-アミノ-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドル-3-イル)ベンゾニトリル(24-3)の調製。エタノール(500mL)及び酢酸(10mL)中の3-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-6-ニトロ-1H-インドル-3-イル)ベンゾニトリル(750mg、1.968mmol)の溶液に塩化スズ(II)(3731.3mg、19.680mmol)を添加した。混合物を80°Cで2日間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル(50mL)によって希釈し、次いで濃重炭酸ナトリウム水溶液によって塩基性化した。混合物をセライトによって濾過し、水を添加することによって分配した。有機相を分離し、蒸発させた。粗製物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル4g、ヘキサン中0~100%のEtOAc)によって精製して純粋な生成物(370mg、54%の収率)を黄色の油として得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 – 7.51 (m, 3H), 6.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.62 – 6.51 (m, 1H), 4.42 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 2.13 (dt, J = 82.3, 5.0 Hz, 8H)。

【0411】

工程D: 3-(6-アミノ-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドル-3-イル)ベンゾチオアミド(24-4)の調製。DMF(3mL)中の最後の工程での3-(6-アミノ-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドル-3-イル)ベンゾニトリルの溶液にヒドロ亜硫酸ナトリウム(210mg)及び塩化マグネシウム(200mg)を室温で添加した。混合物を2時間撹拌した。水(20mL)を添加し、生成物を酢酸エチル(2×20mL)によって抽出した。有機相を分離し、蒸発させた。粗製物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル4g、ヘキサン中0~100%の酢酸エチル)によって精製して生成物を黄色の油(200mg、91%の収率)と

して得た。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.42 (dt, J = 11.1, 5.7 Hz, 1H), 2.24 – 2.01 (m, 8H)。

【0412】

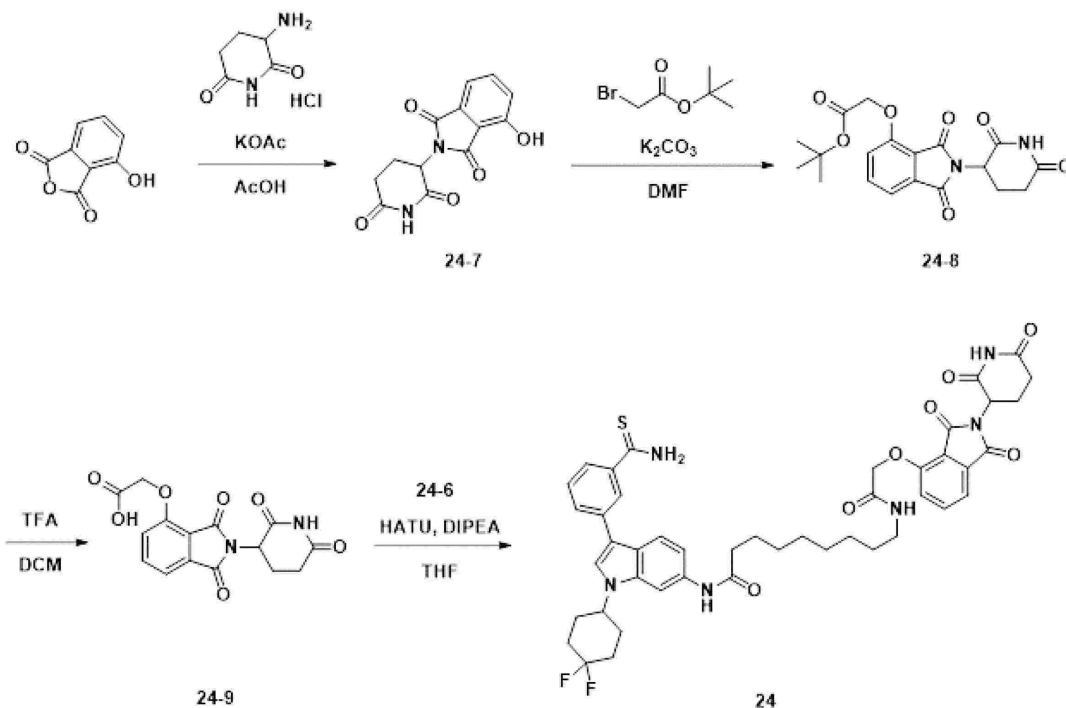
工程E: tert-ブチル(9-((3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)アミノ)-9-オキソノニル)カルバメート(24-5)の調製。THF(3mL)中の3-(6-アミノ-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-3-イル)ベンゾチオアミド(50mg、0.130mmol)、9-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ノナン酸(43mg、0.156mmol)、HATU(99mg、0.259mmol)及びDIPEA(68 μ L、0.389mmol)の混合物を25°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(30mL)及び水(20mL)によって分配した。水層をEtOAc(10mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、水及びブラインで洗浄した。濃縮後、粗製物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル4g、ヘキサン中0~50%の酢酸エチル)によって精製して生成物(60mg、72%の収率)を黄色の油として得た。 ^1H NMR (600 MHz, アセトン- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.38 – 8.24 (m, 2H), 7.94 – 7.84 (m, 3H), 7.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.71 – 4.57 (m, 1H), 3.07 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 8H), 1.75 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.50 (p, J = 6.8 Hz, 2H), 1.38 (d, J = 32.8 Hz, 17H)。

【0413】

工程F: 2,2,2-トリフルオロ-1,3-エタン-1-オン(24-6)を用いた9-アミノ-N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)ノナンアミド化合物の調製。DCM(15mL)中のtert-ブチル(9-((3-(3-シアノフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)アミノ)-9-オキソノニル)カルバメートの溶液にTFA(3mL)を室温で添加した。混合物を3時間攪拌した。揮発性試薬を蒸発させた。粗製物を凍結乾燥して生成物(450mg、78%の収率)を黄色の固体としてTFA塩として得た。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 2H), 9.52 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.75 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.66 – 4.45 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 2H), 2.34 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.27 – 2.05 (m, 8H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 9.7 Hz, 8H)。

【0414】

【化 4 4】



【0 4 1 5】

工程 G：2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (24-7) の調製。20 mL のガラスバイアル内で、酢酸 (4 mL) 中の 4-ヒドロキシイソベンゾフラン-1,3-ジオン (200 mg、1.220 mmol)、酢酸カリウム (371 mg、3.780 mmol) 及び 3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (221 mg、1.341 mmol) の混合物を 90 °C に一晩加熱した。黒色の反応混合物を室温に冷却し、水で 10 mL に希釈し、その後氷上で 30 分間冷却した。得られたスラリーを 50 mL の Falcon チューブに移し、これを 3500 rpm で 5 分間遠心分離した。上清を廃棄し、黒色の固体を濾過した。固体を水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させて生成物を紫色の固体 (250 mg、75% の収率) として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13 (br. s., 1H), 10.96 – 11.10 (m, 1H), 7.65 (t, J = 6.97 Hz, 1H), 7.15 – 7.40 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 4.22, 12.29 Hz, 1H), 2.79 – 2.98 (m, 1H), 2.52 – 2.66 (m, 2H), 1.94 – 2.14 (m, 1H)。[M-H]⁻ に対する LC-MS 計算値：273、実測値 273。

【0 4 1 6】

工程 H：tert-ブチル 2-((2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル) オキシ) アセテート (24-8) の調製。20 mL のガラスバイアル内で、DMF (4 mL) 中の 2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (230 mg、0.839 mmol) の混合物に炭酸カリウム (174 mg、1.259 mmol)、続いて tert-ブチル 2-ブロモアセテート (163 mg、0.839 mmol) を添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。粗製物を次の工程で直接使用した。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.34, 8.44 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 6.97 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.50, 12.84 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H),

2.84 – 2.93 (m, 1H), 2.51 – 2.63 (m, J = 17.97 Hz, 2H), 2.01 – 2.07 (m, 1H)。

【0417】

工程I：2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)酢酸(24-9)の調製。DCM(2mL)中のtert-ブチル2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセテートの混合物にTFA(0.5mL)を添加し、これを22°Cで2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗製物を酢酸エチルに添加し、沈殿物を濾過して精製された生成物(2工程にわたって165mg、59%の収率)を白色の固体として得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (br. s., 1H), 11.08 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.89 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.50, 12.84 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.82 – 2.95 (m, 1H), 2.52 – 2.63 (m, 2H), 2.01 – 2.08 (m, 1H)。

10

【0418】

工程J：N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)-9-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)アセトアミド)ノナンアミド(24)の調製。THF(2mL)中の9-アミノ-N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)ノナンアミド(50mg、0.092mmol)、2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)酢酸(37mg、0.111mmol)、HATU(70mg、0.185mmol)及びDIPEA(48μL、0.277mmol)の混合物を25°Cで2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(30mL)及び水(20mL)によって分配した。水層をEtOAc(10mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、水及びブラインで洗浄した。濃縮後、粗製物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル4g、ヘキサン中0~100%の酢酸エチル)、次いで逆相カラムクロマトグラフィ(C18-13g、水中0~80%のメタノール)によって精製して生成物(13mg、17%の収率)を黄色の固体として得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.87 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 3H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61 – 4.51 (m, 1H), 3.26 – 3.22 (m, 1H), 3.15 (q, J = 6.3, 5.9 Hz, 2H), 2.96 – 2.83 (m, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.28 – 2.17 (m, 3H), 2.11 (d, J = 14.2 Hz, 4H), 1.62 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.36 – 1.21 (m, 10H); ¹³C NMR(151 MHz, DMSO-d₆) δ 200.52, 172.70, 171.01, 169.81, 166.59, 165.50, 155.04, 140.13, 136.89, 136.32, 135.03, 134.27, 133.02, 128.84, 128.34, 124.65, 123.35, 121.35, 120.44, 119.31, 116.86, 11

20

30

40

50

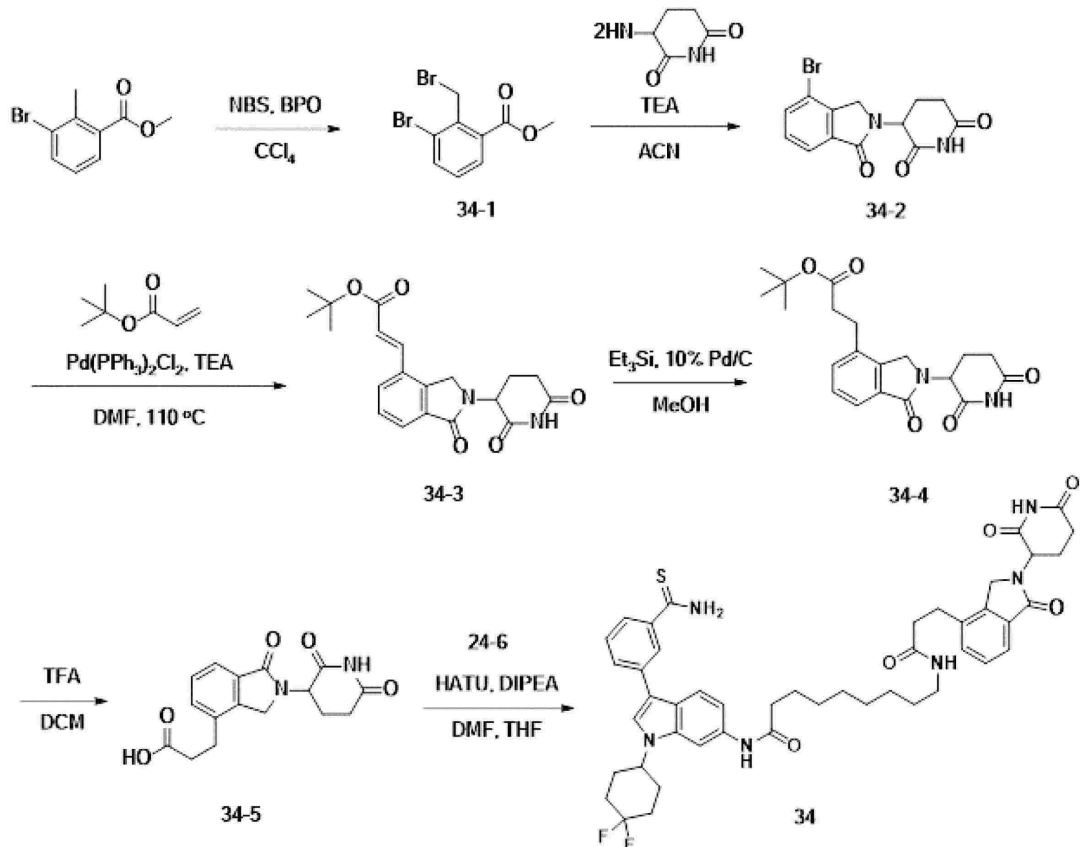
6.05, 114.98, 113.69, 100.89, 67.71, 51.78, 48.81, 48.57, 38.30, 36.37, 32.21, 30.92, 28.94, 28.76, 28.66, 28.56, 28.47, 26.25, 25.13, 21.97; C₄₅H₄₉F₂N₆O₇Sに対するHR-MS [M+H]⁺ m/z 計算値: 855.3346、実測値: 855.3345。

【0419】

実施例4: N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)-9-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド)ノナンアミド(化合物34)の合成。

【0420】

【化45】



【0421】

工程A: メチル3-ブromo-2-(ブromoメチル)ベンゾエート(34-1)の調製。
化合物34-2をJ. Med. Chem. 2018, 61, 462-481で公開された手順に従って調製した。NBS(932mg、5.238mmol、1.2当量)及びBPO(106mg、0.436mmol、0.1当量)をCCl₄(7mL)中のメチル3-ブromo-2-メチルベンゾエート(1g、4.365mmol、1.0当量)の攪拌溶液に添加した。溶液を還流させて6時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル及び水の間で分配した。有機層を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル4g、ヘキサン中0~10%の酢酸エチル)によって精製して所望の生成物(1210mg、90%の収率)を無色の油として得た; ¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 7.88 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.96 (s, 3H);

工程B：3-(4-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(34-2)の調製。3-アミノピペリジン-2,6-ジオン(614mg、4.793mmol、1.22当量)及びトリエチルアミン(730 μ L、5.225mmol、1.33当量)をMeCN(20mL)中のメチル3-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾエート(1210mg、3.929mmol、1.0当量)の攪拌溶液に添加した。溶液を80℃で12時間攪拌し、次いで室温に冷却し、溶媒のほとんどを蒸発させた。酢酸エチル(20mL)及びH₂O(50mL)を残渣に添加した。混合物を濾過して生成物を淡紫色の固体(750mg、59%の収率)として得た；¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 17.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.03 (dtd, J = 12.7, 5.3, 2.2 Hz, 1H)；

工程C：tert-ブチル(E)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アクリレート(34-3)の調製。tert-ブチルアクリレート(225 μ L、1.548mmol)及びビス(トリフェニルホスプリン)-パラジウム(II)クロライド(22mg、0.031mmol)をトリエチルアミン(1mL)及びN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)中で1時間加熱して還流した。3-(4-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100mg、0.310mmol)を混合物に添加し、還流下で一晩加熱した。反応混合物をセライトの床を通して濾過し、酢酸エチル(30mL)で洗浄した。有機溶液を水(2 $\times$ 10mL)、及びブライン(10mL)で洗浄した。その後Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で溶媒を除去して粗生成物を得、これを0~100%のEtOAc/ヘキサンを使用するカラムクロマトグラフィによって精製して生成物(70mg、61%の収率)を黄色の固体として得た；¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.1, 1.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)；

工程D：tert-ブチル3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパノエート(34-4)の調製。MeOH(20mL)中のtert-ブチル(E)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アクリレート(100mg、0.270mmol)及び10%のPd/C(20mg)の攪拌溶液にトリエチルシラン(430 μ L、2.7mmol)を添加し、反応混合物を室温で50分間攪拌した。その後、それをセライトを通して濾過し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物をさらなる精製をせずに次の工程で直接使用した；¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 3H), 2.61 (qd, J = 8.0, 3.6 Hz, 3H), 2.44 (qd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 2.01 (dtd

, $J = 10.3, 5.3, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.35 (s, 9H);

工程E: (E)-3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)アクリル酸(34-5)の調製。DCM(2mL)中のtert-ブチル3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパノエート(化合物34-4)の混合物にTFA(0.5mL)を添加し、これを22°Cで2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して生成物(165mg、59%の収率(2工程で))を白色の固体として得た;¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 – 7.78 (m, 1H), 7.66 – 7.54 (m, 2H), 6.55 (d, $J = 16.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.16 (dd, $J = 13.3, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J = 17.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J = 17.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.94 (ddd, $J = 17.3, 13.8, 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.65 – 2.59 (m, 2H), 2.02 (dtd, $J = 12.6, 5.3, 2.3 \text{ Hz}$, 1H);

工程F: N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)-9-(3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパンアミド)ノナンアミド(34)の調製。THF(2mL)及びDMF(2mL)中の9-アミノ-N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)ノナンアミド(50mg、0.092mmol)、3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-4-イル)プロパン酸(35mg、0.111mmol)、HATU(42mg、0.111mmol)及びDIPEA(50 μ L、0.277mmol)の混合物を0°Cで10分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(30mL)及び水(20mL)の間で分配した。水層を酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を組み合わせ、水及びブラインで洗浄した。濃縮後、粗製物をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル4g、DCM中0~10%のメタノール)によって精製して生成物(20mg、26%の収率)を黄色の固体として得た;¹H NMR(600 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.17 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J = 7.8, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.1, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 8.5, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.08 (dd, $J = 13.3, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 3H), 3.03 (hept, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.91 (q, $J = 7.3, 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.80 (ddd, $J = 18.4, 13.6, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 3H), 2.37 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 2.24 – 2.01 (m, 9H), 1.69 (p, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.30 (ddddt, $J = 31.8, 24.5, 15.7, 8.4 \text{ Hz}$, 8H), 1.14 – 1.06 (m, 2H); ¹³C NMR(151 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 204.26, 174.65, 174.60, 174.53, 172.08, 171.70, 142.23, 141.68, 138.09, 137.43, 137.07, 134.77, 133.31, 132.71, 130.82, 129.71, 129.55, 127.09, 125.24, 124.19, 123.82, 122.55, 120.84, 117.46, 115.32, 103.13, 61.53, 54.07, 53.65, 49.85, 40.31, 38.04, 37.19, 33.91 (t, $J = 25.0 \text{ Hz}$), 32.35, 30.22, 30.15, 30.10, 30.08

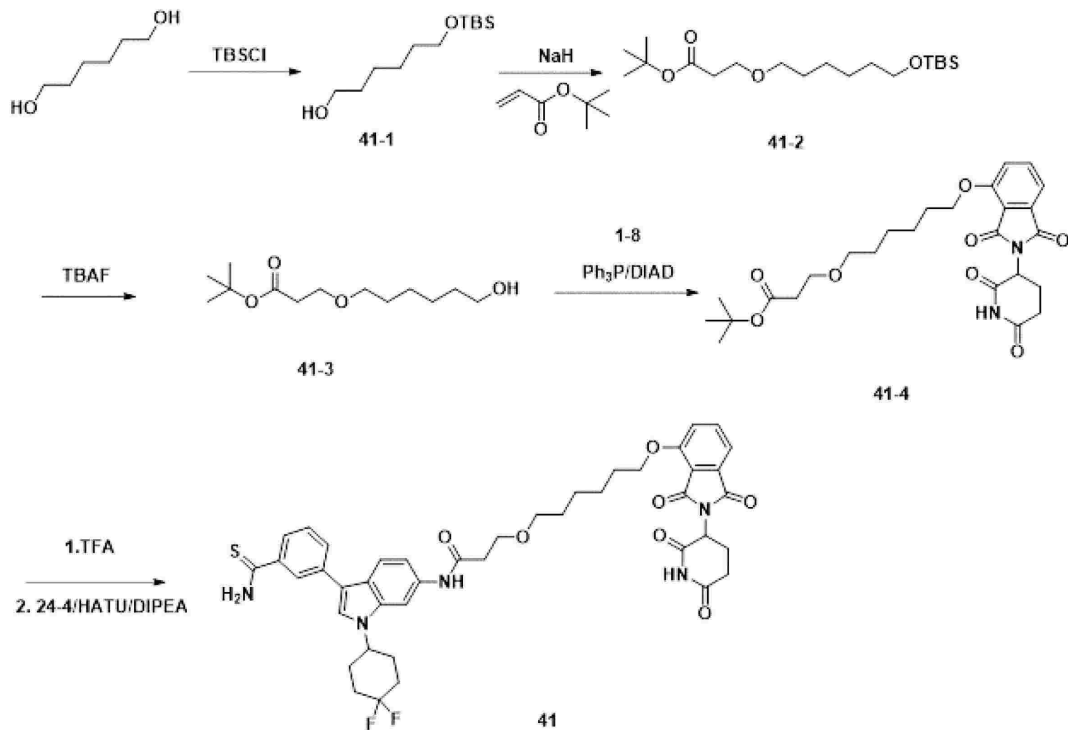
— 29.87 (m), 28.79, 27.67, 26.93, 24.13, 20.84, 14.45; $C_{46}H_{53}F_2N_6O_5S$ に対する HR-MS $[M+Na^+]$ m/z 計算値: 839.3761、実測値: 839.3757。

【0422】

実施例 5: N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)-3-((6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ヘキシル)オキシ)プロパンアミド (化合物 41) の合成。

【0423】

【化 46】



【0424】

工程 A: 6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-1-オール (41-1) の調製。ヘキサン-1,6-ジオール (2 g、16.92 mmol) を乾燥 DCM に溶解した。イミダゾール (1.15 g、16.92 mmol) 及び tert-ブチルジメチルシリルクロライド (2.55 g、16.92 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。Et₂O (20 mL) で希釈した後、溶液を水 (3×20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (10% の EtOAc/ヘキサン) によって精製して生成物 41-1 (3.57 g、15.39 mmol、91%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.61 (2H, t, J=6.5 Hz), 3.57 (2H, t, J=3.9 Hz), 2.0 (1H, brs), 1.55–1.45 (4H, m), 1.33–1.28 (4H, m), 0.85–0.83 (9H, m), 0.009 (6H, s);

工程 B: tert-ブチル 3-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキシル)オキシ)プロパノエート (41-2) の調製。無水 THF (10 mL) 中の 41-1 (1 g、4.3 mmol) の溶液に NaH (17 mg、60%、0.43 mmol) を添加し、混合物を室温で 20 分間攪拌し、tert-ブチルアクリレート (1.1 g、8.6 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で 24 時間攪拌し、次いで水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、シリカで濃縮した。残渣を、EtOAc

／ペンタンを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィによって精製してtert-ブチル3-((6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキシル)オキシ)プロパノエートを無色の油(1.2g、80%)として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.55-1.45 (4H, m), 1.37 (s, 9H), 1.33-1.28 (4H, m), 0.85-0.83 (9H, m), 0.009 (6H, s);

工程C及びD: tert-ブチル3-((6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ヘキシル)オキシ)プロパノエート(41-4)の調製。THF(20mL)中の41-2(1g、2.7mmol)の攪拌溶液にTBAF(5.5mL、THF中1M、5.5mmol)を添加し、混合物を室温で3時間攪拌し、水性NH₄Clを混合物に添加し、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて化合物41-3を黄色の油(680mg、98%)として得、化合物41-3をさらなる精製をせずに次の工程で直接使用した。化合物41-3(88mg、95μL、0.36mmol)をTHF(2mL)中のトリフェニルホスフィン(113mg、0.43mmol)の溶液に添加した。混合物を0℃に冷却し、THF(200μL)中のDIAD(86μL、0.43mmol)を少量ずつ添加した。15分後、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(1-8、99mg、0.36mmol)を一度に添加した。反応物を室温に温めた。2時間後、溶媒を真空中で除去し、残渣をDCM/MeOHを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィで精製して化合物41-4を黄色の油(108mg、60%)として得た。LC-MS: 503 [M+H⁺];

工程E: N-(3-(3-カルバモチオイルフェニル)-1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-1H-インドール-6-イル)-3-((6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)オキシ)ヘキシル)オキシ)プロパンアミド(化合物41)の調製。化合物41-4(35mg、0.07mmol)をDCM(2.0mL)及びTFA(1.0mL)に溶解した。1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させて粗酸化合物を得、これをさらなる精製をせずに次の工程で使用した。HATU(27mg、0.07mmol)、DIPEA(27μL、0.15mmol)、及び上記の粗酸化合物(0.07mmol)をDMF(2.0mL)中の化合物24-4(19mg、0.05mmol)の攪拌溶液に逐次添加した。溶液を室温で2時間攪拌した。次いで混合物をH₂Oに注ぎ、EtOAcで2回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いでシリカで濃縮した。残渣をDCM/MeOHを溶離液として使用するカラムクロマトグラフィによって精製して化合物41(12mg、30%)を得た。¹H NMR (600 MHz, アセトン) δ 9.72 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 2.72-2.80-2.81 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 2H), 2.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.21-1.99 (m, 8H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.49 (dd, J = 14.

0, 7.0 Hz, 2H), 1.43 (td, J = 14.5, 7.3 Hz, 2H), 1.34 (dd, J = 15.0, 8.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, アセトン) δ 202.23, 171.70, 171.63, 169.13, 166.91, 165.35, 156.57, 140.41, 136.95, 136.51, 135.73, 134.60, 129.33, 128.34, 125.30, 124.45, 122.64, 122.16, 119.54, 119.26, 117.07, 115.95, 114.87, 113.43, 113.33, 100.86, 70.46, 69.02, 66.62, 54.00, 52.33, 49.11, 37.82, 35.29, 32.94, 32.72, 32.40, 31.11, 25.69, 25.49, 22.37. C₄₃H₄₆F₂N₅O₇Sに対するHR-MS [M+H⁺] m/z 計算値: 814.3081、実測値: 814.3079。

10

【0425】

実験手順

ウェスタンブロット

2.5×10⁵のHeLa細胞を化合物で24時間処置し、続いてRIPA緩衝液中で溶解した。タンパク質試料を3～8%のトリス-アセートゲルに入れ、実行した。タンパク質をPVDFメンブレンに転写した後、ブロッキングのために5%ウシ血清アルブミン溶液を室温で2時間使用した。メンブレンをASH1L特異的抗体(Bethyl A301-749A)を用いて4℃で一晩インキュベートし、その後、抗ウサギ二次抗体(Cell signaling technology, 7074S)を用いてインキュベートした。ブロットは、ECL検出システム(Amersham, RPN2236)によって検出した。

20

【0426】

細胞生存率アッセイ

ヒト白血病細胞を24ウェルプレートに1×10⁵細胞/mLでプレーティングし、0.25% DMSOまたは化合物で処置し、37℃で7～14日間培養した。4日ごとに、1×10⁵細胞のDMSO処置細胞に相当する量をスピンドウンし、新鮮な化合物を有する新鮮な培地に再懸濁した。0日目及び各4日の間隔で、細胞懸濁液の100μLのアリコートをして4連で96ウェルプレートに移した。4連の試料を37℃で3～4日間インキュベートし、次いでMTT細胞増殖アッセイキット(Roche)を使用して生細胞を測定した。吸光度をPHERAstar (BMG) マイクロプレートリーダーを使用して570 nmで読み取った。

30

【0427】

定量的RT-PCR

RNeasyミニキット(QIAGEN)を使用して細胞からトータルRNAを抽出し、次いで100～2000 ngのトータルRNAを高容量cDNA逆転写キット(Applied Biosystems)を使用して製造者のプロトコルに従って逆転写した。CFX96リアルタイムPCR検出システム(Biorad)を使用してリアルタイムPCRを実施した。TaqMan遺伝子発現マスターミックス及びTaqMan遺伝子発現アッセイをThermo Fisherから購入した。各遺伝子転写物の相対定量は、BioradリアルタイムPCR適用ガイドに記載されているようにΔΔC_t法を使用して行った。

40

【0428】

サイトスピン/Wright-Giemsa染色

化合物またはDMSOで処置された1×10⁵の白血病細胞を採取し、Shandon EZ Single Cytofunnel(Thermo Fisher)に入れた。試料を600 rpmで5分間遠心分離した。スライドをHema-3キット(Thermo Fisher)で染色する前に空気乾燥させた。

【0429】

50

インビボ試験

本明細書に開示される例示的な化合物をマウスでインビボ試験に使用した。免疫不全の8～10週齢の雌のNSGマウスをIACUCガイドラインに従ってインビボでの有効性試験に使用した。ルシフェラーゼを発現するヒトMV4；11白血病細胞（MV4；11-luc）を尾静脈注射（ 1×10^7 細胞／動物）により静脈内に移植した。移植から5日後に、マウスをビヒクル対照または化合物処置群（1群あたり6～7匹の動物）に無作為に割り当てた。処置群の各々の動物に腹腔内（i.p.）注射によってビヒクルまたは本開示の化合物Aを投与した。処置を17日間継続した。体重を毎日測定した一方で、平均発光シグナルを処置の開始後10日目及び17日目にすべてのマウスで測定した。実験の終了時に、脾臓、骨髓及び末梢血試料を収集し、白血病性芽球（hCD34+細胞）のレベルをフローサイトメトリーによって測定した。

10

【図面の簡単な説明】

【0430】

【図1】化合物1によって誘導されるASH1Lの分解。

【図2】化合物1は、急性白血病細胞株において増殖を選択的に阻止し、分化を誘導する。様々な白血病細胞株の7日間の処置後の細胞成長阻害（GI₅₀値）の相違が示されている。

【図3】化合物1は、MV4；11MLL白血病細胞株におけるMLL融合標的遺伝子の発現を下方制御する。化合物1での7日間の処置後に収集されたデータ。

【図4】パネルA～C。（パネルA）化合物24は、24時間の処置後にHeLa細胞においてASH1Lの分解を誘導する。化合物24の濃度は、 μM で示されている。（パネルB）MOLM13白血病細胞株における化合物24での処置での遺伝子発現試験（150nMで6日間の処置後）。化合物24は、MLL融合タンパク質標的遺伝子の発現を下方制御する。（パネルC）化合物24は、様々な急性白血病細胞の生存能力を阻害する（7日間の処置後）。白血病細胞株における化合物24のGI₅₀値：MV4；11では62nM、MOLM13では52nM、KOPN8では103nM及びK562対照細胞株では $>6\mu\text{M}$ 。

20

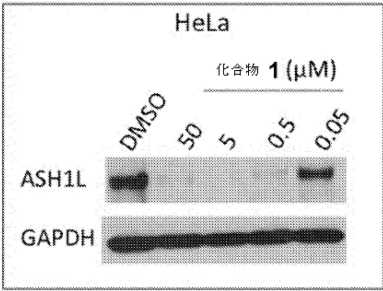
【図5】パネルA～B。化合物24は、MV4；11異種移植モデルにおいてインビボで白血病の進行を阻止する（化合物24は、25mg/kgでi.p.、q.d.で使用された）。マウスにおける生物発光シグナル（パネルA）。化合物24またはビヒクルで処置したマウスの骨髓、脾臓及び末梢血中のフローサイトメトリーによって測定された17日間の処置後のhCD45+細胞のレベル（パネルB）。

30

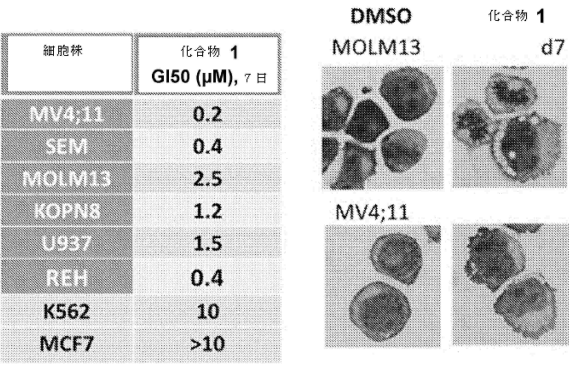
40

50

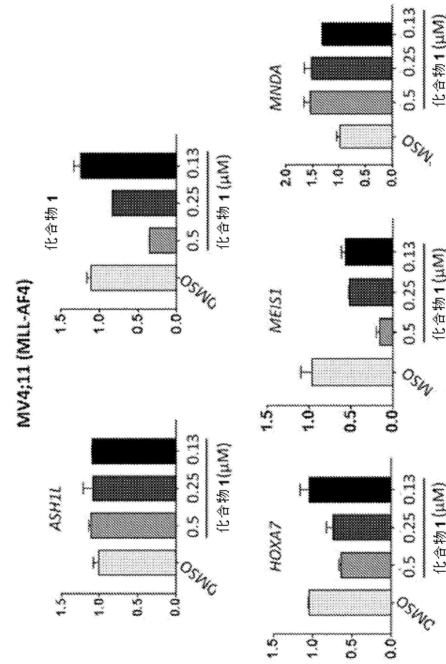
【図面】
【図 1】



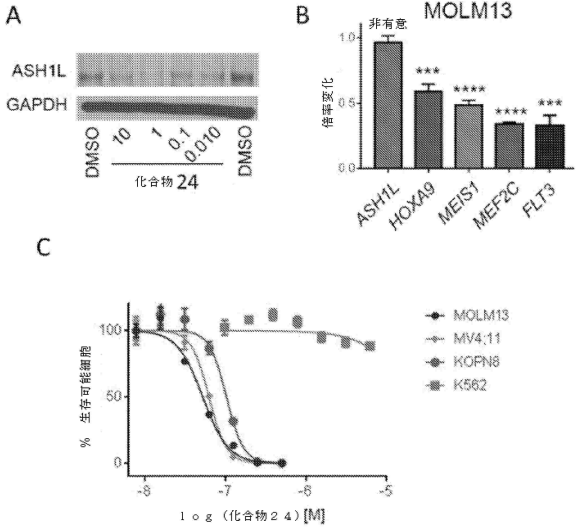
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

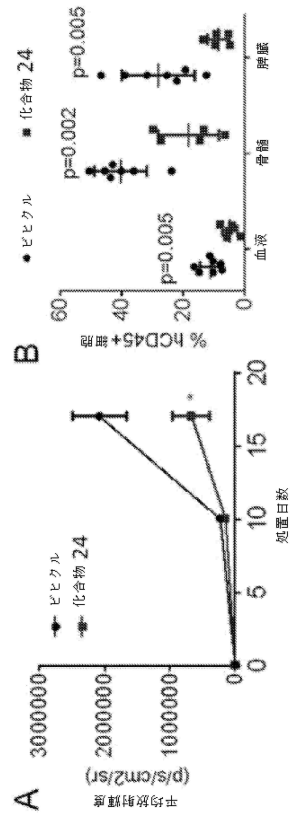
20

30

40

50

【図 5】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 15/00 (2006.01)
A 6 1 P 13/08 (2006.01)
A 6 1 P 1/16 (2006.01)
A 6 1 P 5/14 (2006.01)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)
C 0 7 D 405/14 (2006.01)
C 0 7 D 417/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 5/14
C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/14
C 0 7 D 417/14

C S P

ユニバーシティ オブ ミシガン

- (72)発明者 クロソウスキー, シモン
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン
- (72)発明者 デン, ジン
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン
- (72)発明者 シェルピッキ, トマシュ
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン
- (72)発明者 リー, ハオ
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン
- (72)発明者 ミャオ, ホンシ
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン
- (72)発明者 ピューロヒット, トウルプタ
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン
- (72)発明者 キム, ウンギ
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン
- (72)発明者 チェン, ドン
アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州, アン アーバー, ヒューロン パークウェイ 1 6 0 0
, セカンド フロアー, シー/オーザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミシガン

審査官 田澤 俊樹

(56)参考文献

特表 2 0 1 9 - 5 1 6 7 0 0 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 7 / 1 7 6 9 5 8 (W O, A 1)
特表 2 0 1 7 - 5 1 3 8 6 2 (J P, A)
特表 2 0 1 0 - 5 3 4 6 6 5 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 7 / 0 9 6 0 4 5 (W O, A 1)
特開 2 0 0 6 - 1 0 1 7 0 7 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 7 / 1 8 0 4 1 7 (W O, A 1)
ROGAWSKI, David et al., The function of the ASH1L histone methyltransferase in cancer: A chemical biology approach, A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy, 米国, 2016年, Abstract, pp. 56-77, https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/143998/rogawski_1/pdf?sequence=1

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C07D 401/14

405/14

417/14

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)