

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7590185号
(P7590185)

(45)発行日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(24)登録日 令和6年11月18日(2024.11.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 231/40 (2006.01)	C 0 7 D 231/40	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

請求項の数 46 (全304頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-573003(P2020-573003)
 (86)(22)出願日 令和1年6月24日(2019.6.24)
 (65)公表番号 特表2021-528470(P2021-528470 A)
 (43)公表日 令和3年10月21日(2021.10.21)
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/038677
 (87)国際公開番号 WO2020/005807
 (87)国際公開日 令和2年1月2日(2020.1.2)
 審査請求日 令和4年6月24日(2022.6.24)
 (31)優先権主張番号 62/689,551
 (32)優先日 平成30年6月25日(2018.6.25)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 前置審査

(73)特許権者 511071555
 ダナ・ファーバー キャンサー インステ
 イテュート, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
 1 1 5 - 5 4 5 0, ポストン, ブルッ
 クライン アヴェニュー 4 5 0
 (74)代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74)代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74)代理人 100103182
 弁理士 日野 真美
 (74)代理人 100178685
 弁理士 田浦 弘達
 (72)発明者 グレイ, ナタナエル, エス.
 最終頁に続く

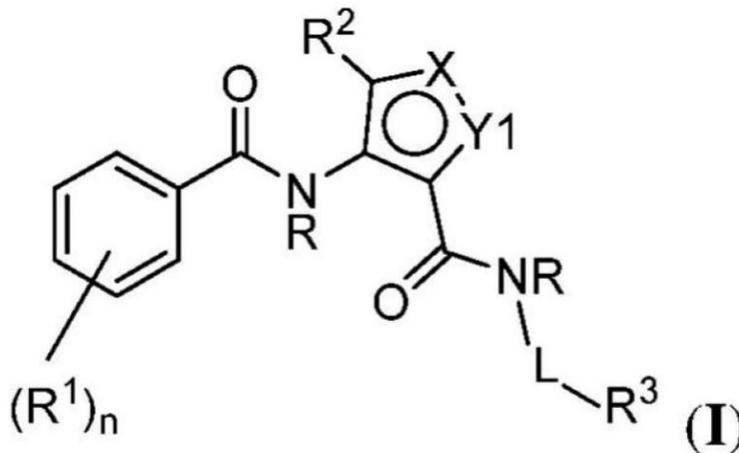
(54)【発明の名称】 T A I R Eファミリーキナーゼインヒビターおよびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物であって、式中:

R^1 の各場合は、独立して、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-OR^{D1}$ 、 $-N(R^{D1a})_2$ 、および $-SR^{D1}$ からなる群から選択されるが、ここで R^{D1} の各場合は、独立して、水素、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、酸素原子へ付着されているとき酸素保護基、および硫黄原子へ付着されているとき硫黄保護基から選択される;

R^{D1a} の各出現は、独立して、水素、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、および窒素保護基からなる群から選択される;あるいは R^{D1a} の2個の場合は、それらの介在原子と一緒に、置換もしくは非置換の複素環式の環または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成してもよい;

R^2 は、水素、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである;

R の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される;

R^x は、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される;

n は、0、1、2、3、4、または5である;

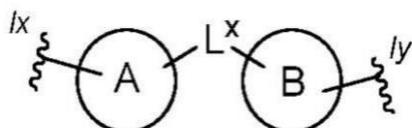
X は、原子価が許す限り、N、 $-NR^x-$ 、S、またはOである;

$Y1$ は、原子価が許す限り、N、 $-NR^x-$ 、S、またはOである;

L は、任意置換 $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-NR(C=O)-$ 、 $-NR-$ 、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、または任意置換ヘテロアリーレンに置き換えられていてもよい;または

L は、式:

【化2】



であり、式中環Aは、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである;

環Bは、任意置換ヘテロシクリルまたは任意置換アリールである;

L^x は、結合、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、または $-NH(C=O)-$ である;

I^x は、 $-NR-$ への付着点を示す;および

I^y は、 R^3 への付着点を示す;

R^3 は、式:

10

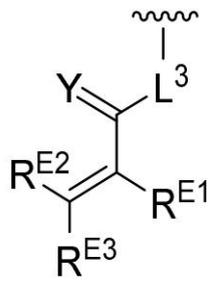
20

30

40

50

【化3】



(i-1)

10

で表され、式中:

L^3 は、結合または任意置換 $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L3a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L3a}-$ 、*trans*- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、*cis*- $CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $-C-C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L3a}-$ 、または $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ に置き換えられていてもよく、ここで R^{L3a} の各場合は、独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり、ならびにここで R^{L3b} の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{L3b} 基は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環もしくは任意置換複素環式の環を形成する；

20

R^{E1} 、 R^{E2} 、および R^{E3} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 、 $-CH_2SR^{EE}$ 、 $-OR^{EE}$ 、 $-N(R^{EE})_2$ 、 $-Si(R^{EE})_3$ 、または $-SR^{EE}$ であるが、ここで R^{EE} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{EE} 基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成する；

30

Y の各場合は、独立して、 O 、 S 、または NR^{E7} であるが、ここで R^{E7} は、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基である；

置換基が炭素原子に付着されるとき、置換基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル

40

50

ル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

あるいは、炭素原子上2個のジェミナル水素は、基= O 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、または $=NOR^{cc}$ に置き換えられている；

R^{aa} の各場合は、独立して、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員のヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{aa} 基は結び合って、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル環もしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

R^{bb} の各場合は、独立して、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{bb} 基は結び合って、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル環もしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

R^{cc} の各場合は、独立して、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールから選択されるか、または2個の R^{cc} 基は結び合って、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル環もしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個の R^{dd} 基で置換されている；

R^{dd} の各場合は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、および $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択されるが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、もしくは5個の R^{gg} 基で置換されているか、または2個のジェミナル R^{dd} 置換基は結び合って、 $=O$ もしくは $=S$ を形成し得る；

10

20

30

40

50

R^{ee}の各場合は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、C₆~10アリール、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリールから選択されるが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{gg}基で置換されている；

R^{ff}の各場合は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆~10アリール、および5~10員ヘテロアリールから選択されるか、または2個のR^{ff}基は結び合って、3~10員ヘテロシクリル環もしくは5~10員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{gg}基で置換されている；

R^{gg}の各場合は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁~6アルキル、-ON(C₁~6アルキル)₂、-N(C₁~6アルキル)₂、-N(C₁~6アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C₁~6アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁~6アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、-N(OH)(C₁~6アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC₁~6アルキル、-SS(C₁~6アルキル)、-C(=O)(C₁~6アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁~6アルキル)、-OC(=O)(C₁~6アルキル)、-OCO₂(C₁~6アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁~6アルキル)₂、-OC(=O)NH(C₁~6アルキル)、-NHC(=O)(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)C(=O)(C₁~6アルキル)、-NHCO₂(C₁~6アルキル)、-NHC(=O)N(C₁~6アルキル)₂、-NHC(=O)NH(C₁~6アルキル)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁~6アルキル)、-OC(=NH)(C₁~6アルキル)、-OC(=NH)OC₁~6アルキル、-C(=NH)N(C₁~6アルキル)₂、-C(=NH)NH(C₁~6アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁~6アルキル)₂、-OC(NH)NH(C₁~6アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁~6アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁~6アルキル)、-SO₂N(C₁~6アルキル)₂、-SO₂NH(C₁~6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁~6アルキル、-SO₂OC₁~6アルキル、-OSO₂C₁~6アルキル、-SOC₁~6アルキル、-Si(C₁~6アルキル)₃、-OSi(C₁~6アルキル)₃-C(=S)N(C₁~6アルキル)₂、C(=S)NH(C₁~6アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁~6アルキル)、-C(=S)SC₁~6アルキル、-SC(=S)SC₁~6アルキル、-P(=O)(OC₁~6アルキル)₂、-P(=O)(C₁~6アルキル)₂、-OP(=O)(C₁~6アルキル)₂、-OP(=O)(OC₁~6アルキル)₂、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、C₆~10アリール、3~10員ヘテロシクリル、または5~10員ヘテロアリールである；または、2個のジェミナルR^{gg}置換基は結び合って、=Oもしくは=Sを形成し得る；

X⁻は、対イオンである；

置換基が窒素原子に付着される時、置換基は、窒素保護基、水素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^c)₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択され、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{dd}基で置換されている；

窒素保護基は、独立して、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-C

10

20

30

40

50

O_2R^{aa} 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、 $3-14$ 員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および $5-14$ 員ヘテロアリール基、(ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されている)から選択される;

置換基が酸素原子に付着される時、置換基は酸素保護基であり、ここで各酸素保護基は、独立して、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、メチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(*p*-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、テトラヒドロピラニル(THP)、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル(MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル*S,S*-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキサソ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、*p*-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリル*N*-オキシド、ジフェニルメチル、*p,p'*-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、*n*-ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4''-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(レプリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4',4''-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサソテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジスルフラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリル*S,S*-ジオキシド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルヘキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、および*t*-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)から選択される;ならびに

置換基が硫黄原子に付着される時、置換基は硫黄保護基であり、ここで各硫黄保護基は、独立して、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ から選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体。

10

20

30

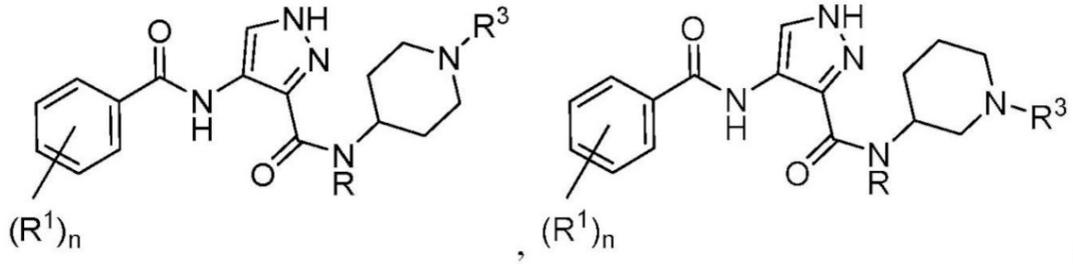
40

50

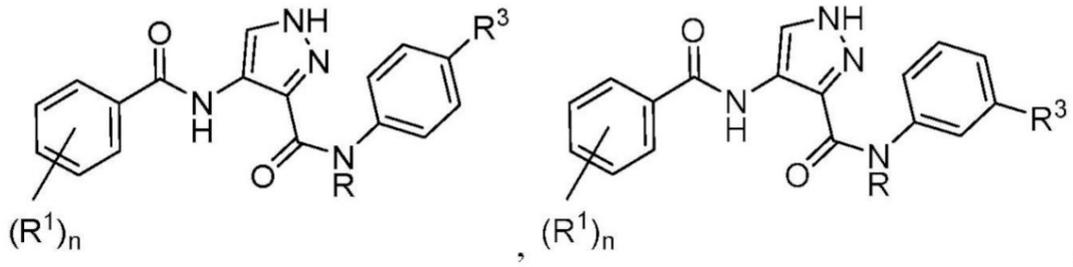
【請求項 2】

化合物が、式：

【化 4】



10



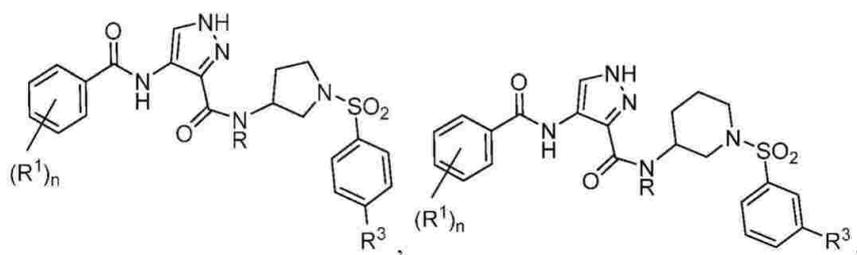
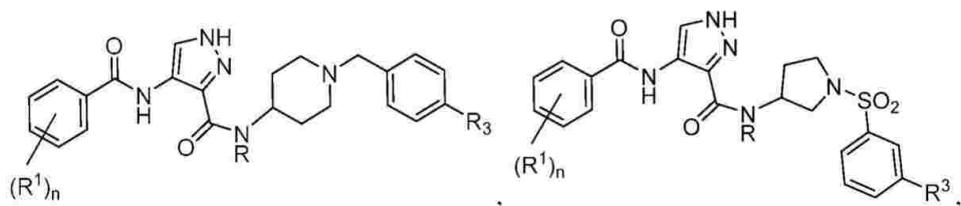
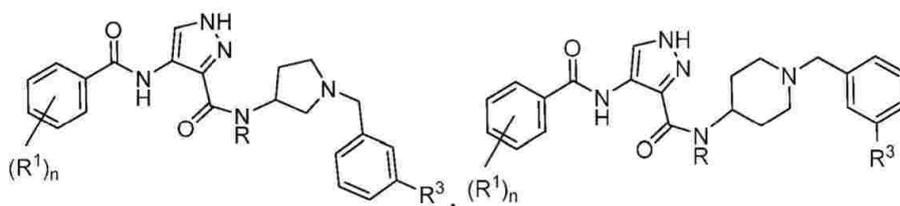
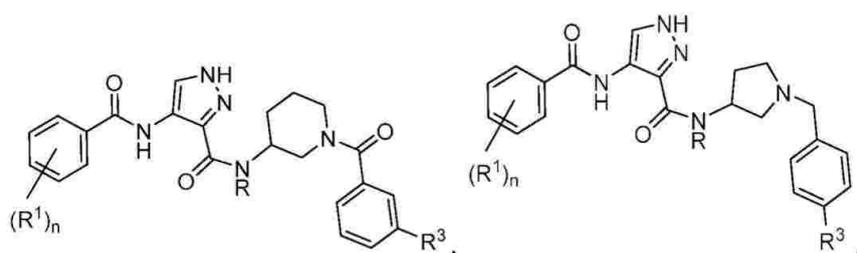
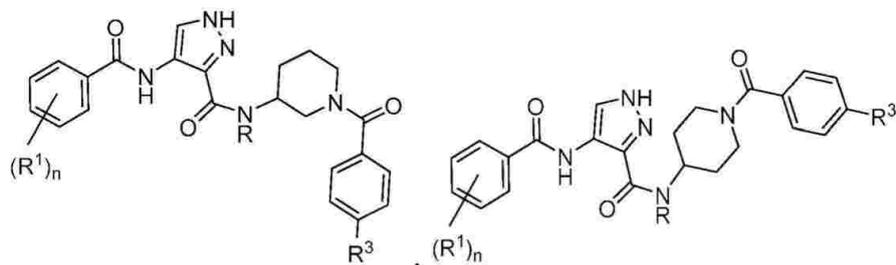
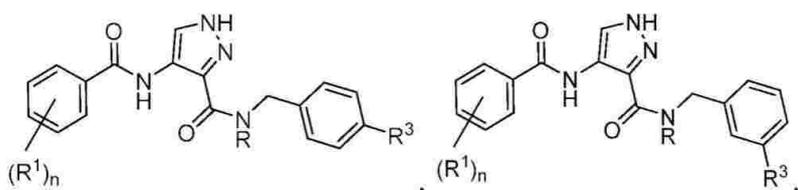
20

30

40

50

【化 5】



10

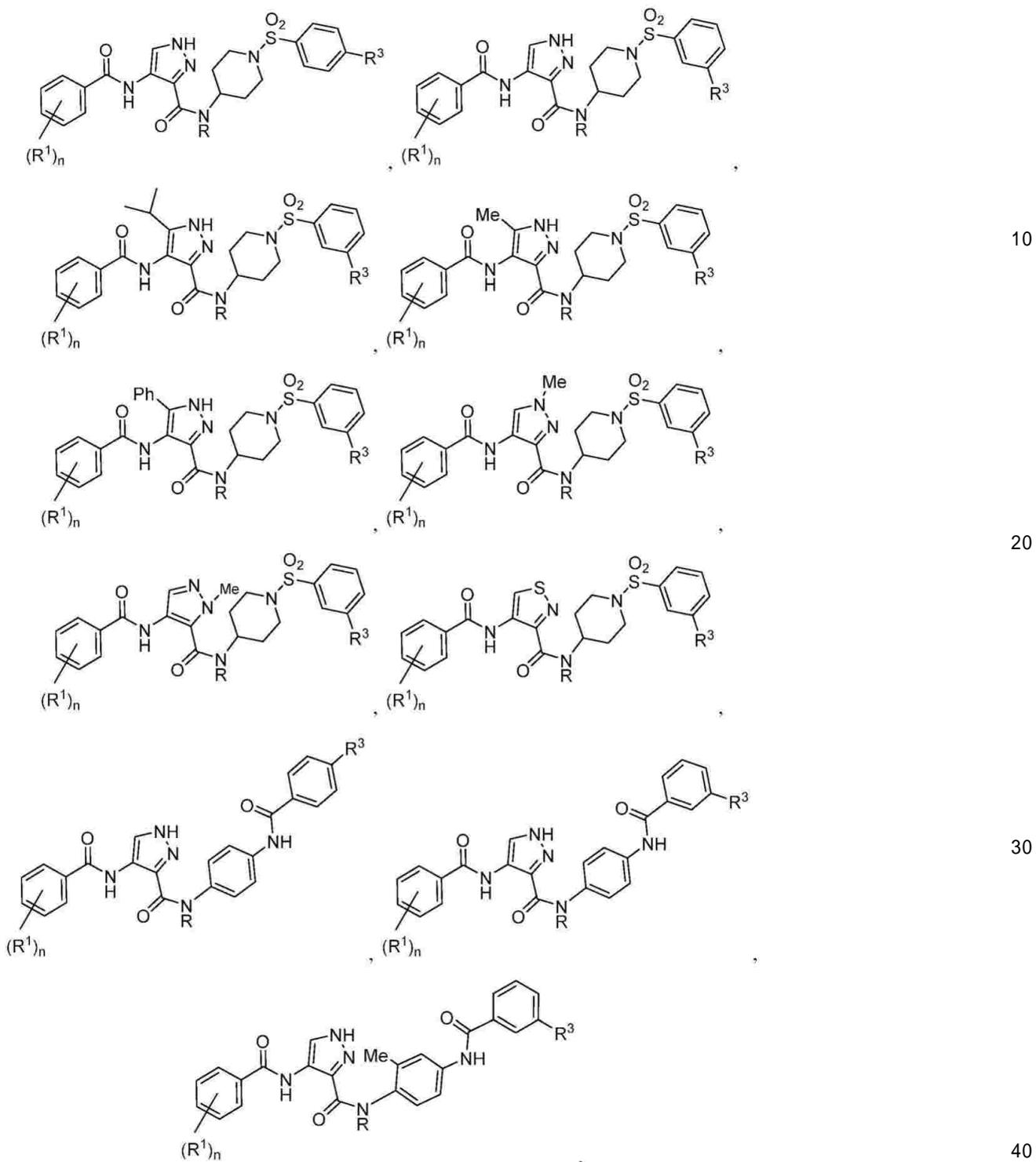
20

30

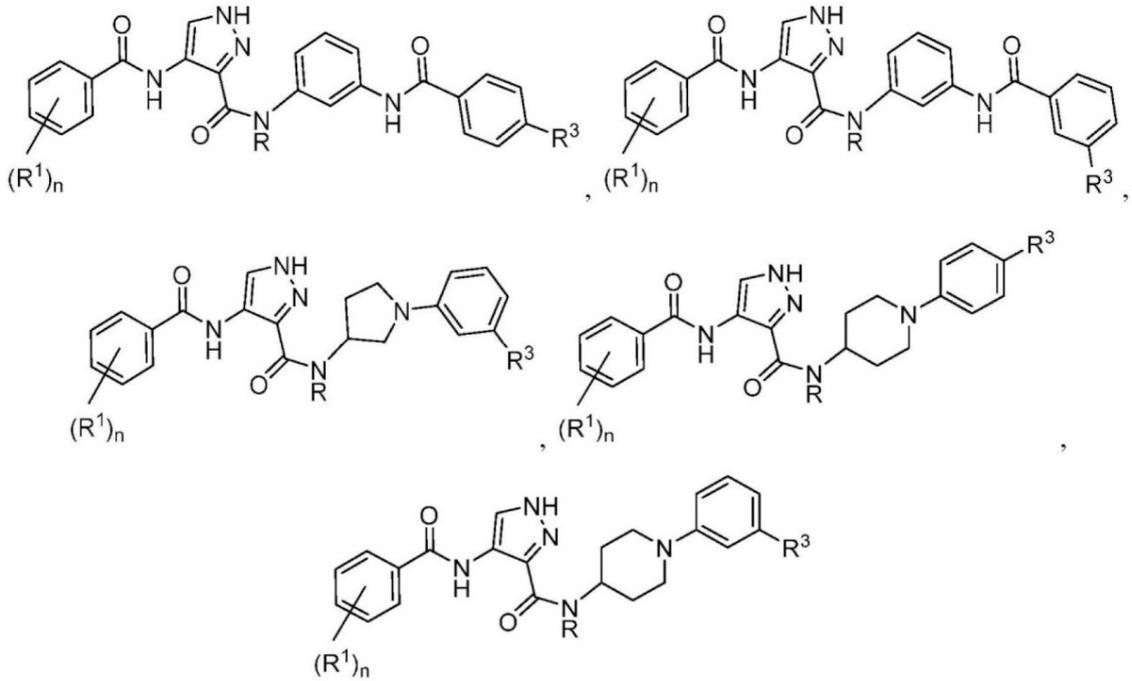
40

50

【化 6】



【化7】



10

20

で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項3】

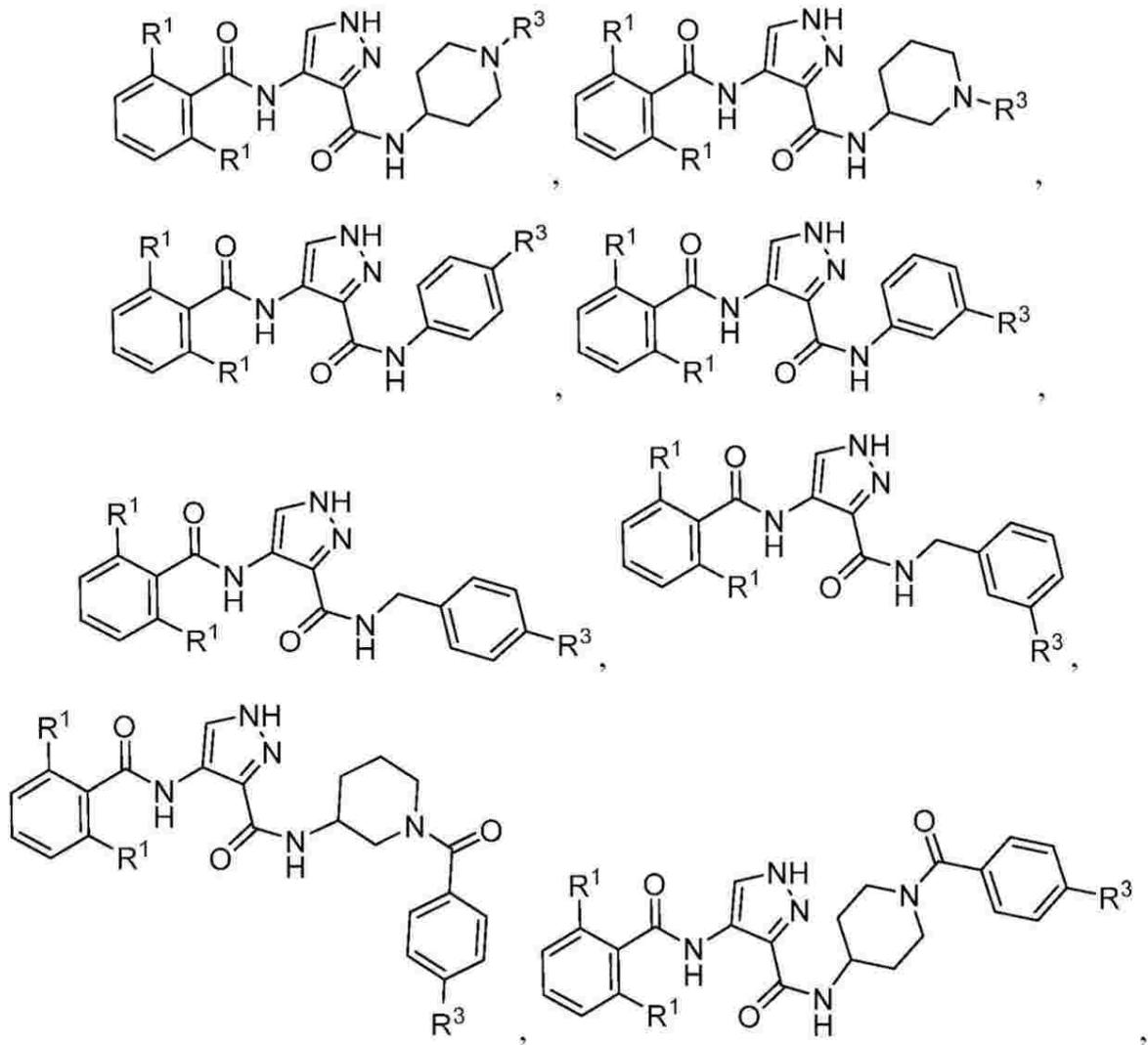
化合物が、式：

30

40

50

【化 8】



10

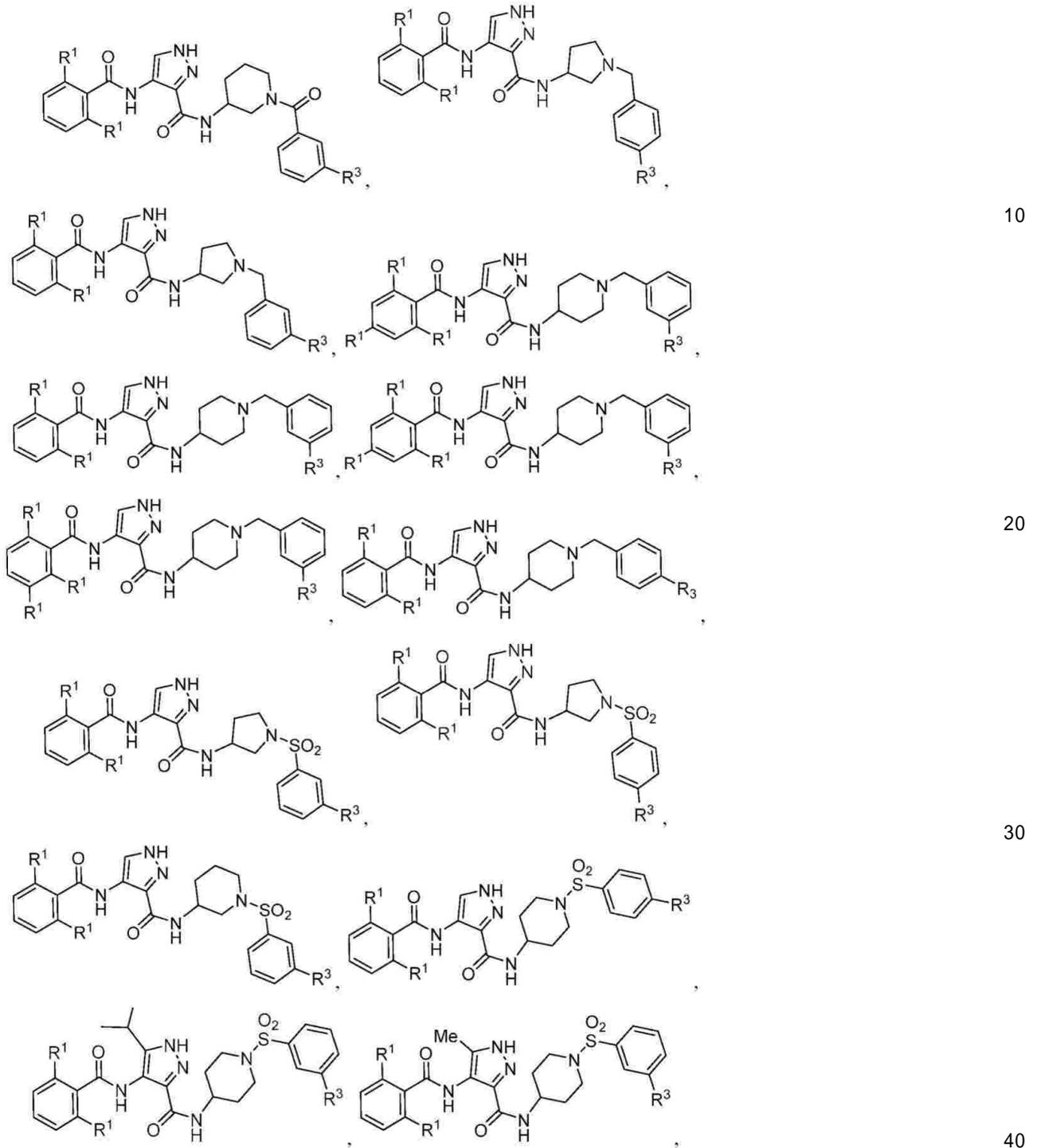
20

30

40

50

【化 9】



10

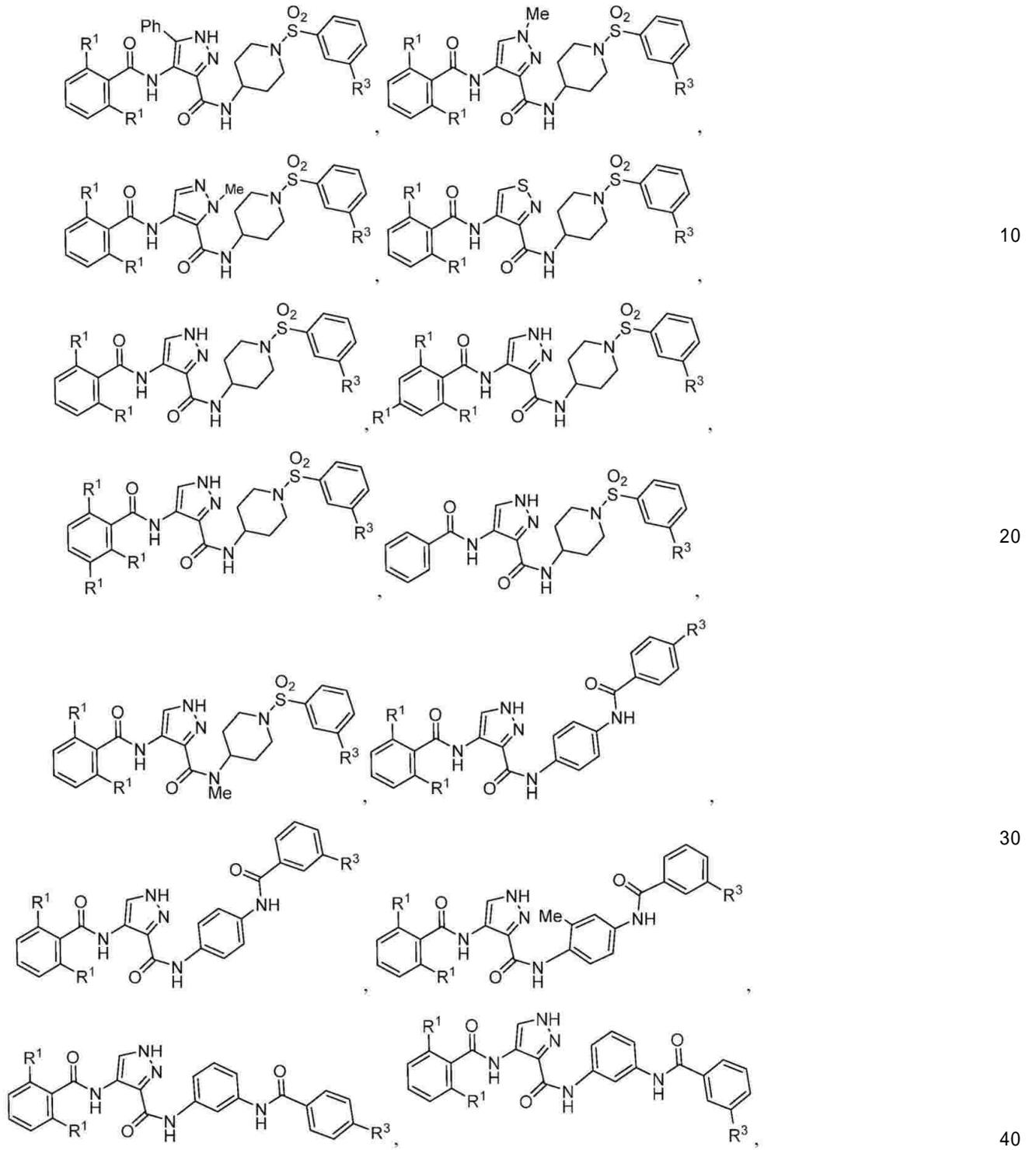
20

30

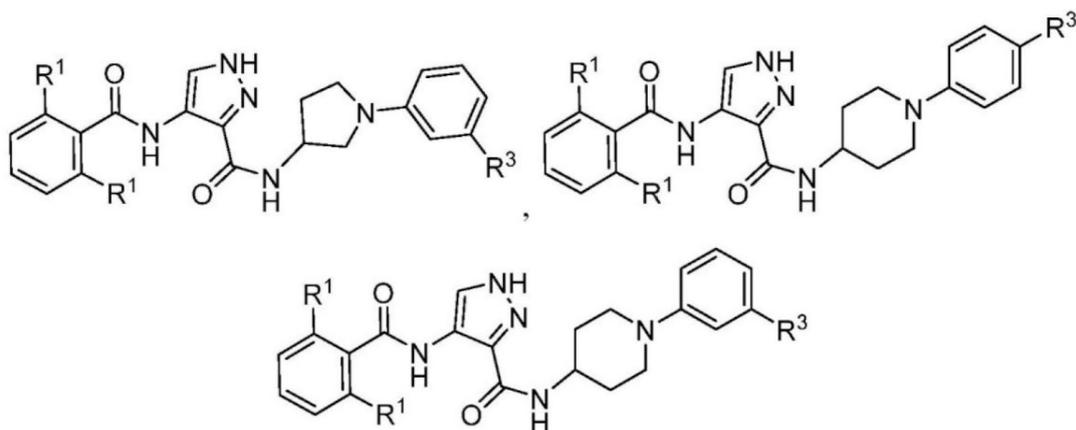
40

50

【化 1 0】



【化 1 1】



10

で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 4】

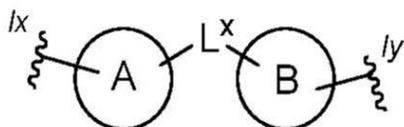
Lが、任意置換ピペリジニレンまたは任意置換フェニレンである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

20

【請求項 5】

Lが、式：

【化 1 2】



30

式中：

環Aは、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；

環Bは、任意置換ヘテロシクリル、または任意置換アリールである；

L^xは、結合、-CH₂-、-C(=O)-、-S(=O)₂、または-NH(C=O)-である；ならびに

l^xは、-NR-への付着点を示し、およびl^yは、R³への付着点を示す、

で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

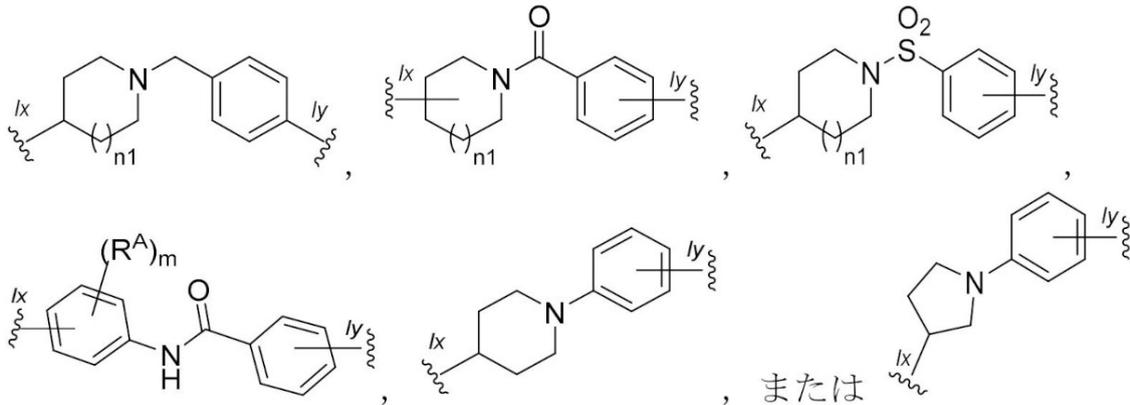
【請求項 6】

Lが、式：

40

50

【化13】



10

で表される;

R^A の各場合は、独立して、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-OR^{D1}$ 、 $-N(R^{D1a})_2$ 、または $-SR^{D1}$ である;

$n1$ は、0または1である;および

m は、0、1、2、3、または4である、

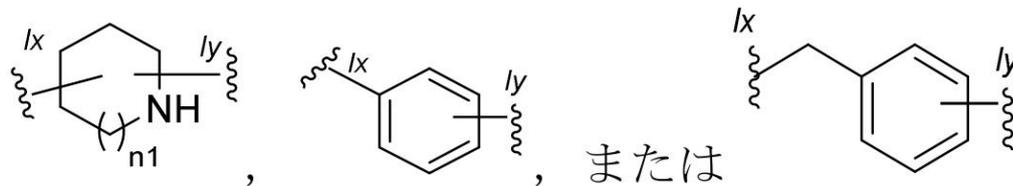
で表される、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

20

【請求項7】

Lが、式:

【化14】



30

で表される;

I_x は、 $-NR-$ への付着点を示す;

I_y は、 R^3 への付着点を示す;および

$n1$ は、0または1である、

で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

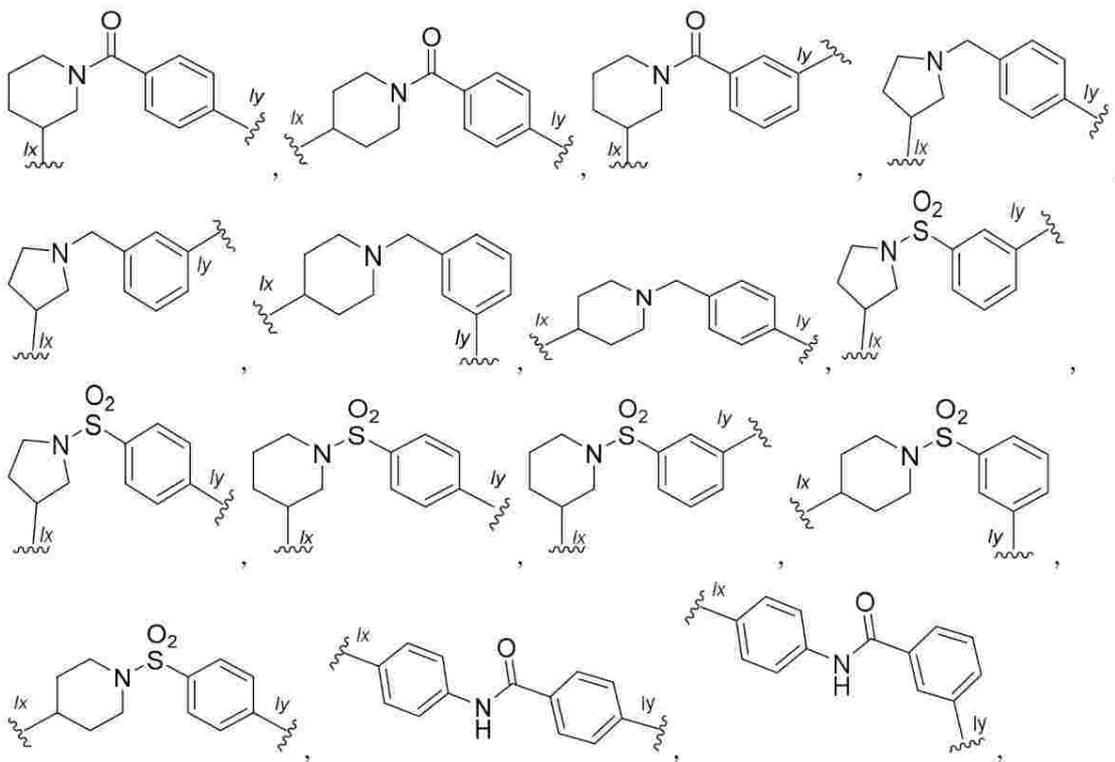
【請求項8】

Lが、式:

40

50

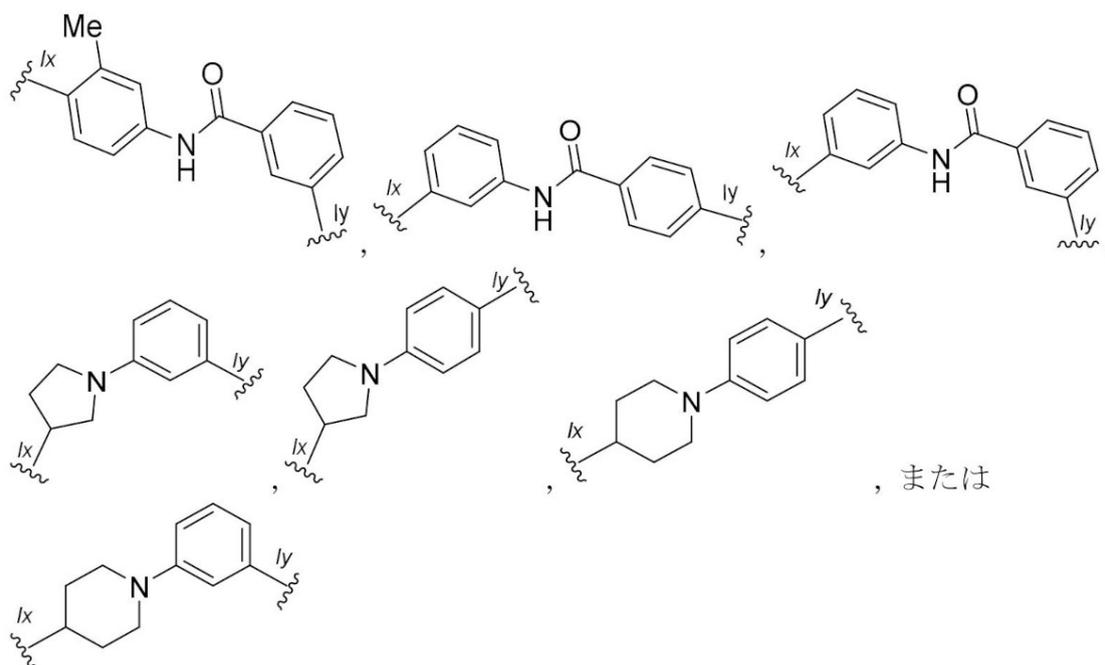
【化 1 5】



10

20

【化 1 6】



30

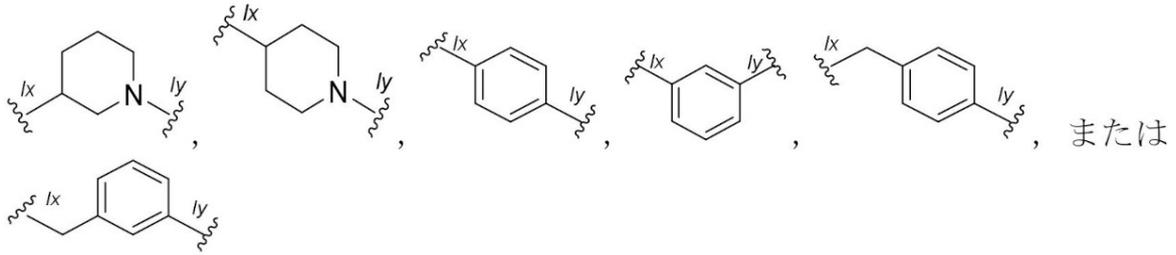
40

で表される、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 9】

Lが、式：

【化 1 7】



で表される;

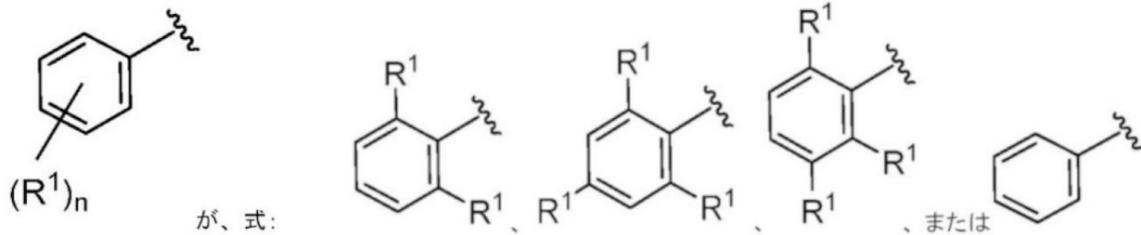
I^xは、-NR-への付着点を示す;および

I^yは、R³への付着点を示す、

で表される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 1 0】

【化 1 8】



が、式:

、または

で表される、請求項1~2および4~9のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 1 1】

R¹のうち少なくとも1個の場合が、ハロゲンまたは-OR^{D1}である;および

R^{D1}が、独立して、水素または任意置換アルキルから選択される、

請求項1~10のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 1 2】

【化 1 9】



が、式:

、または

で表される、請求項1および4~11のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体標識化合物。

【請求項 1 3】

10

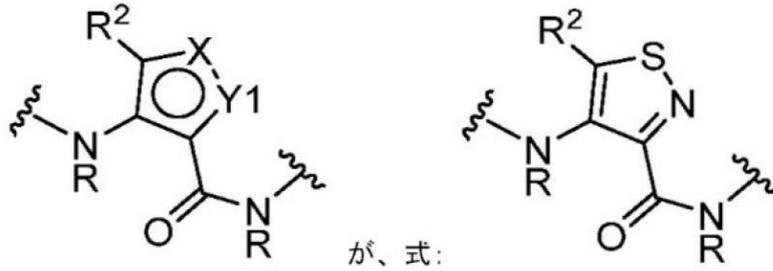
20

30

40

50

【化 2 0】



10

で表される、請求項1および4～11のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 1 4】

R²が、水素である、請求項1および4～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 1 5】

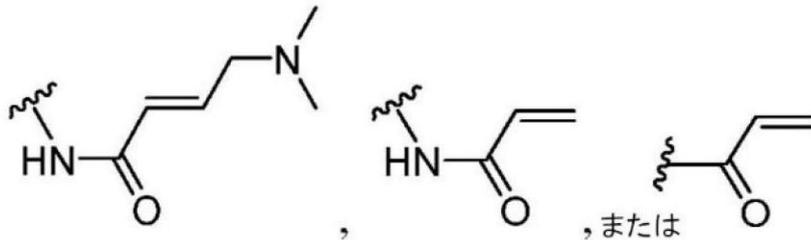
R²が、任意置換C₁～6アルキルまたは任意置換アリールである、請求項1および4～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

20

【請求項 1 6】

R³が、式：

【化 2 1】



30

で表される、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

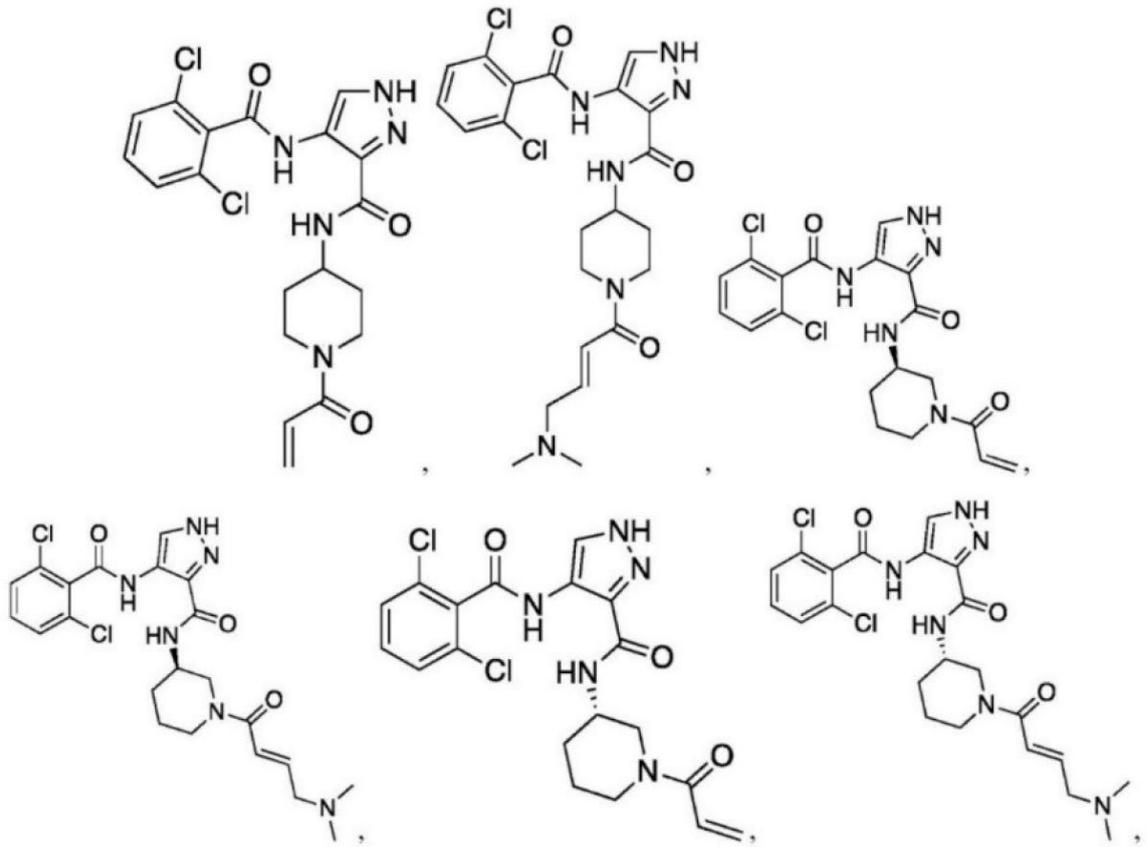
【請求項 1 7】

化合物が、式：

40

50

【化 2 2】



10

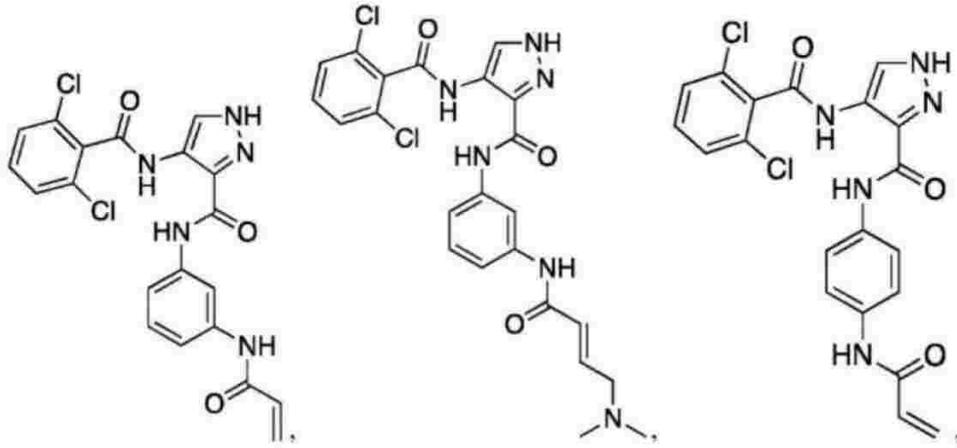
20

30

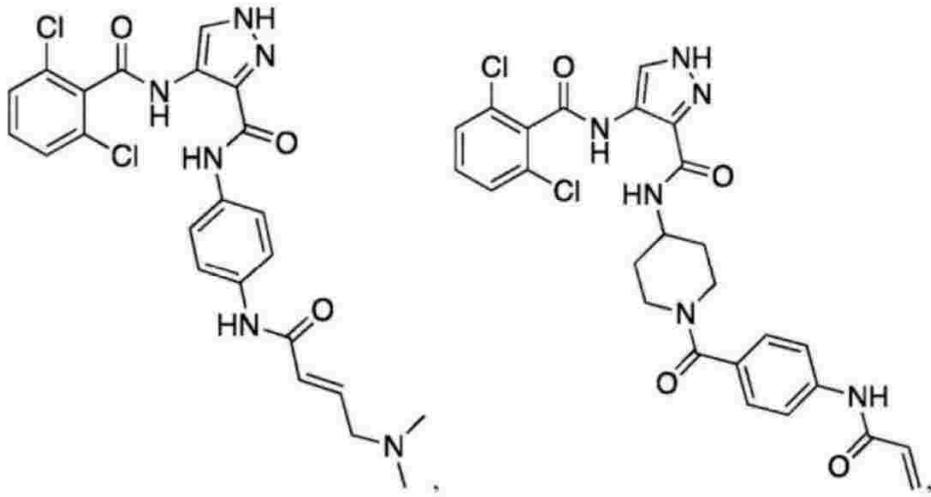
40

50

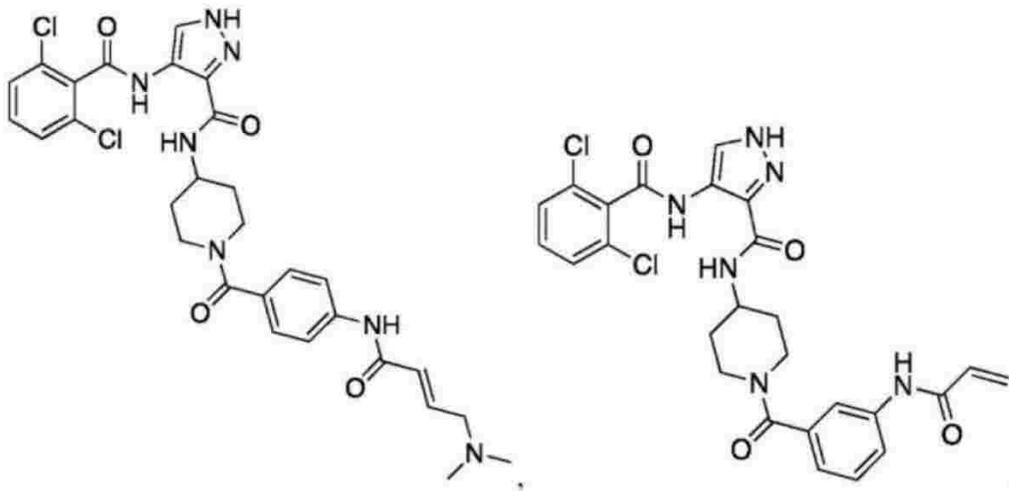
【化 2 3】



10



20

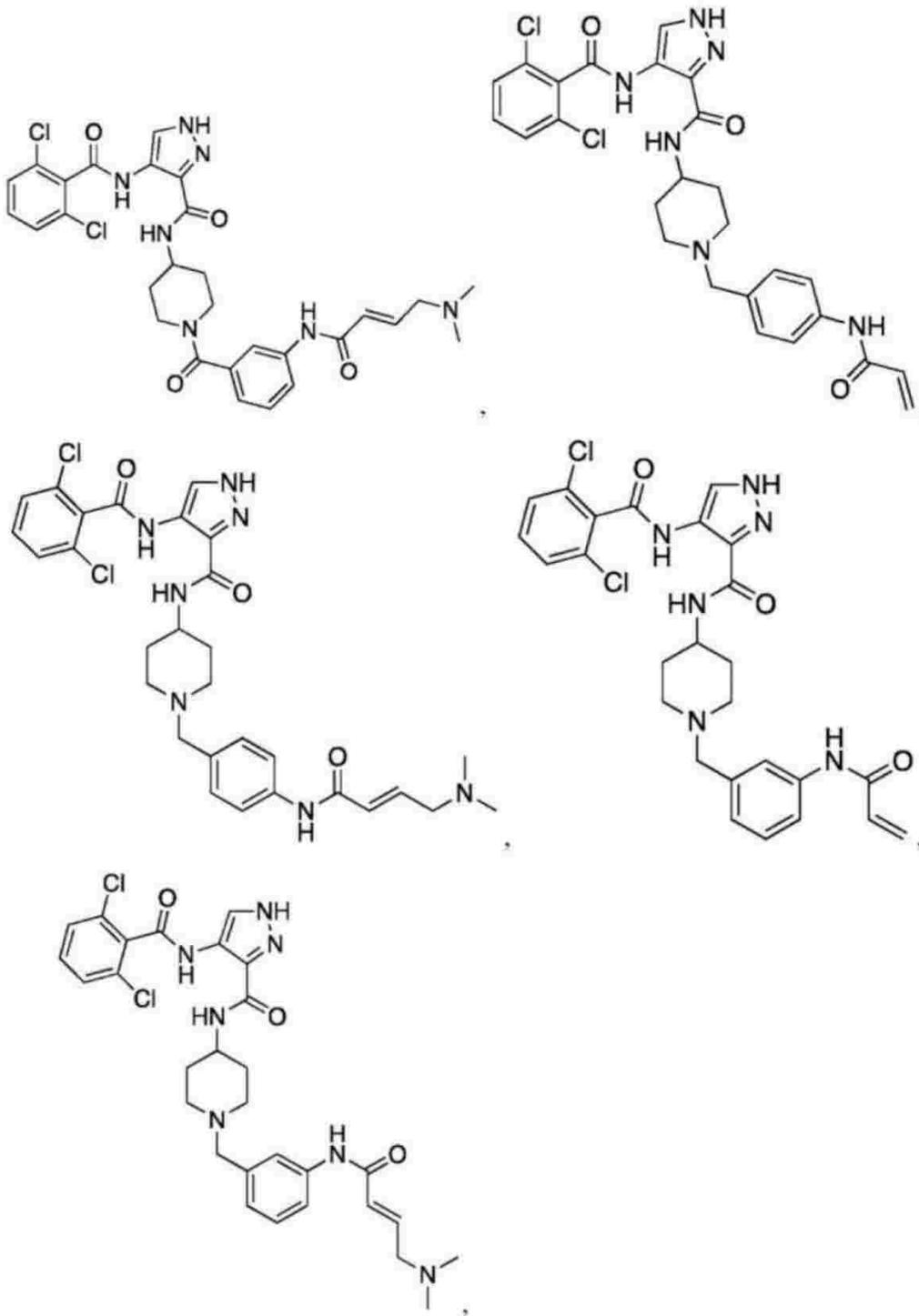


30

40

50

【化 2 4】



10

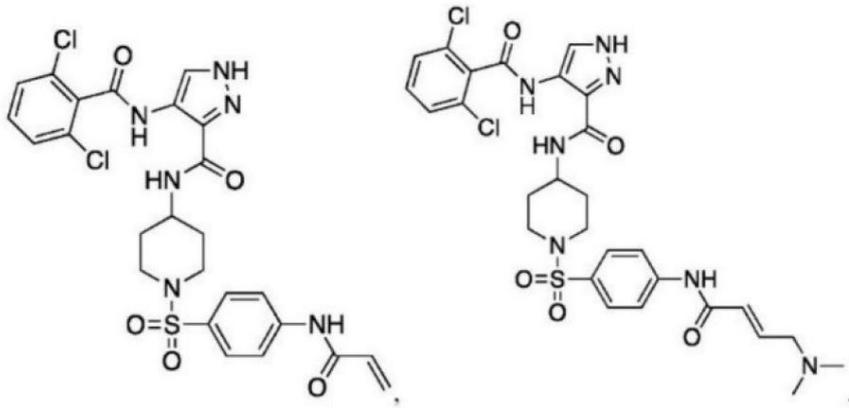
20

30

40

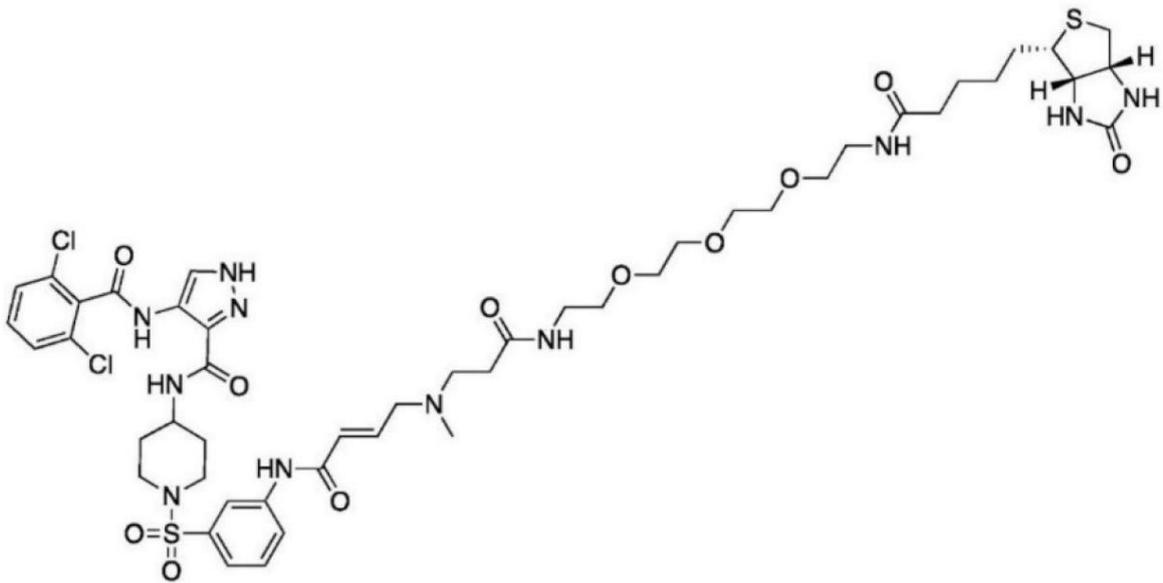
50

【化 2 5】



10

20

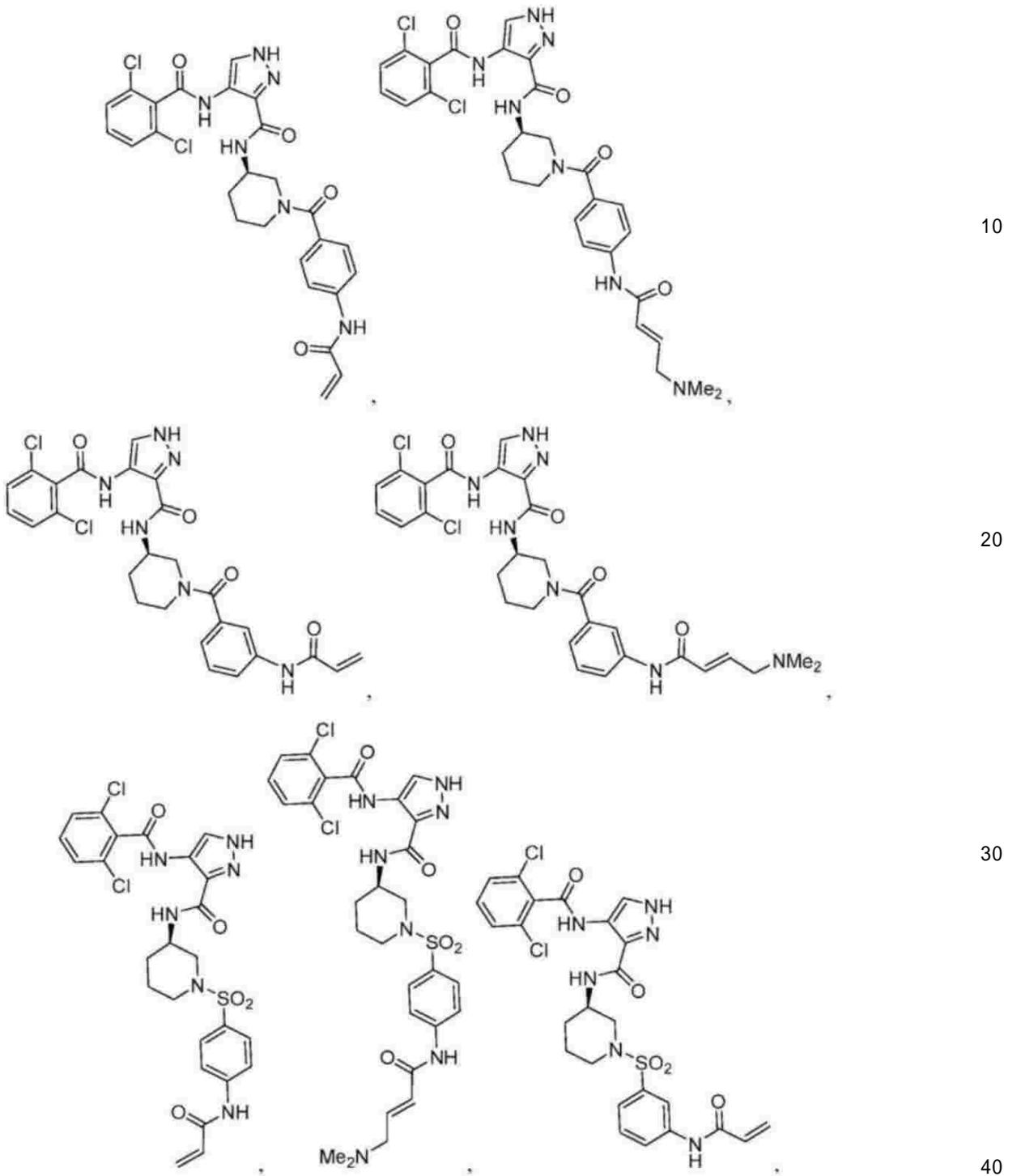


30

40

50

【化 2 6】



10

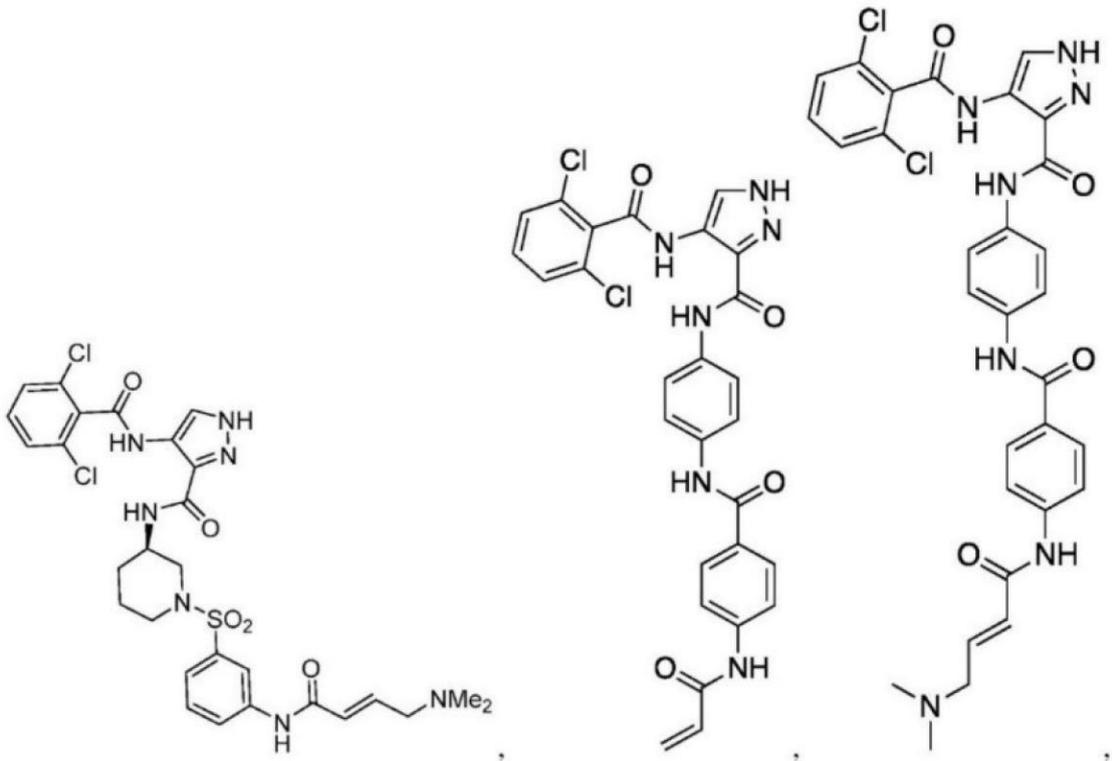
20

30

40

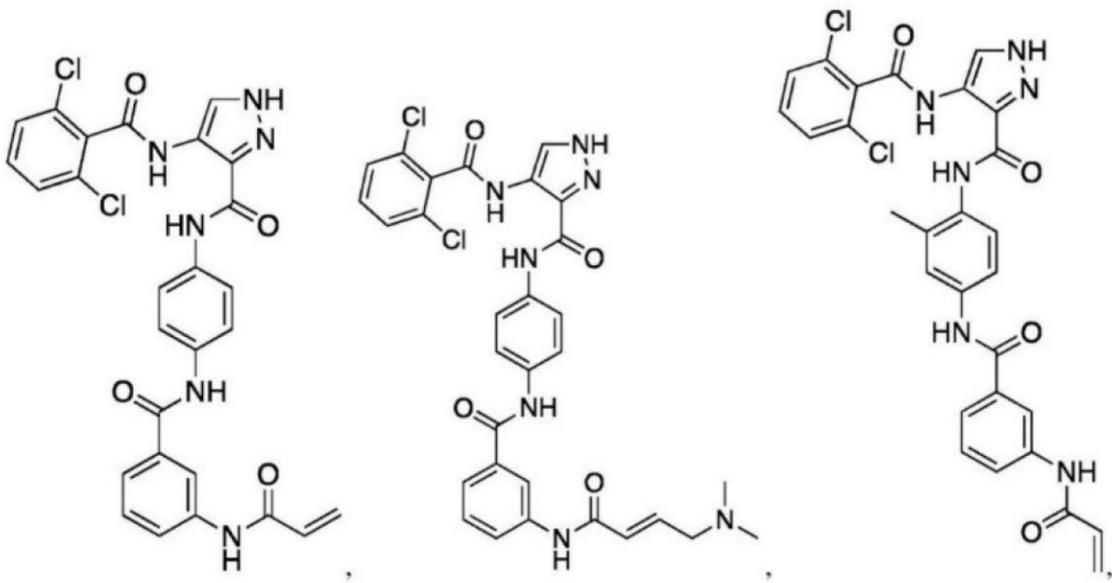
50

【化 2 7】



10

20

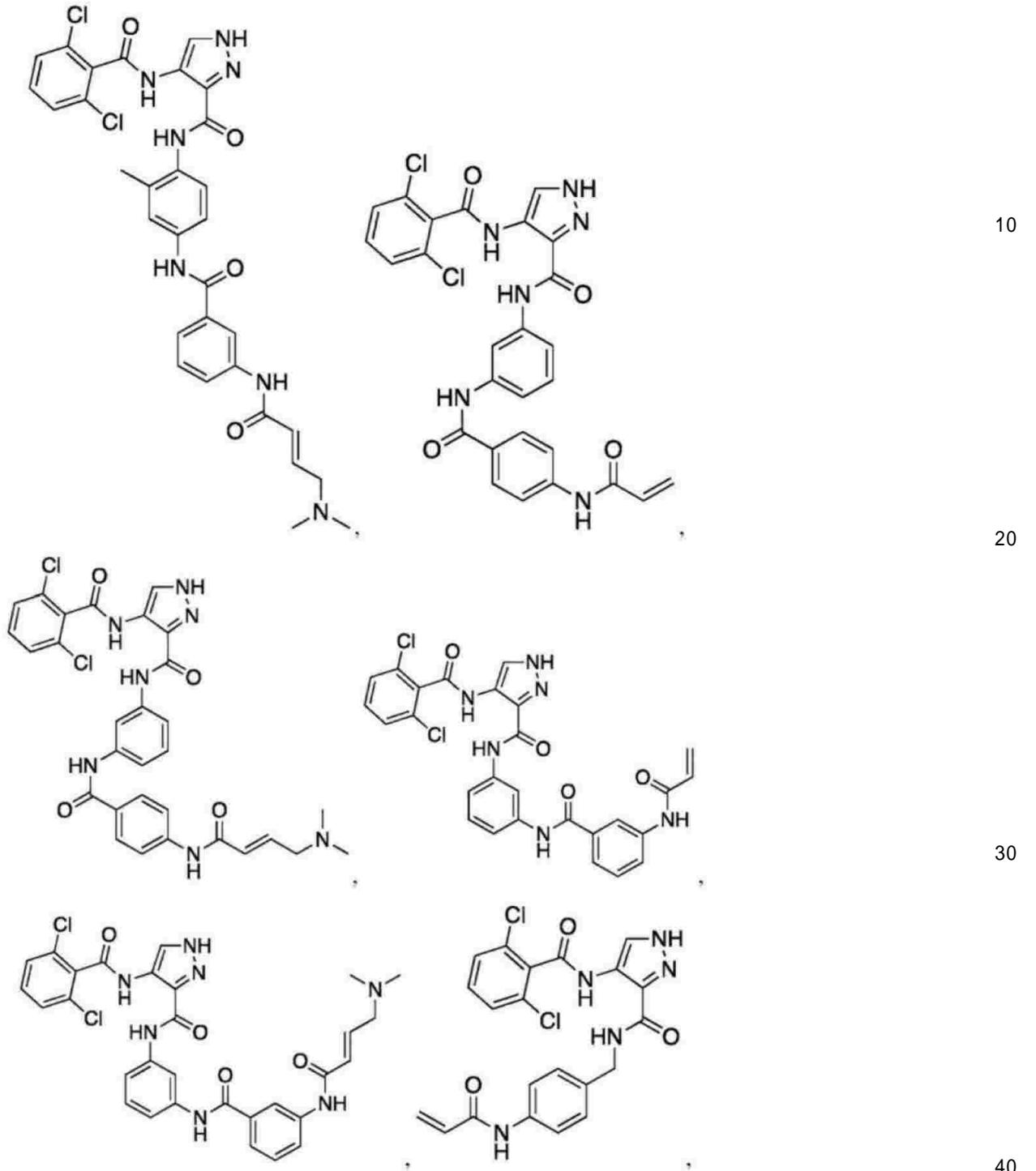


30

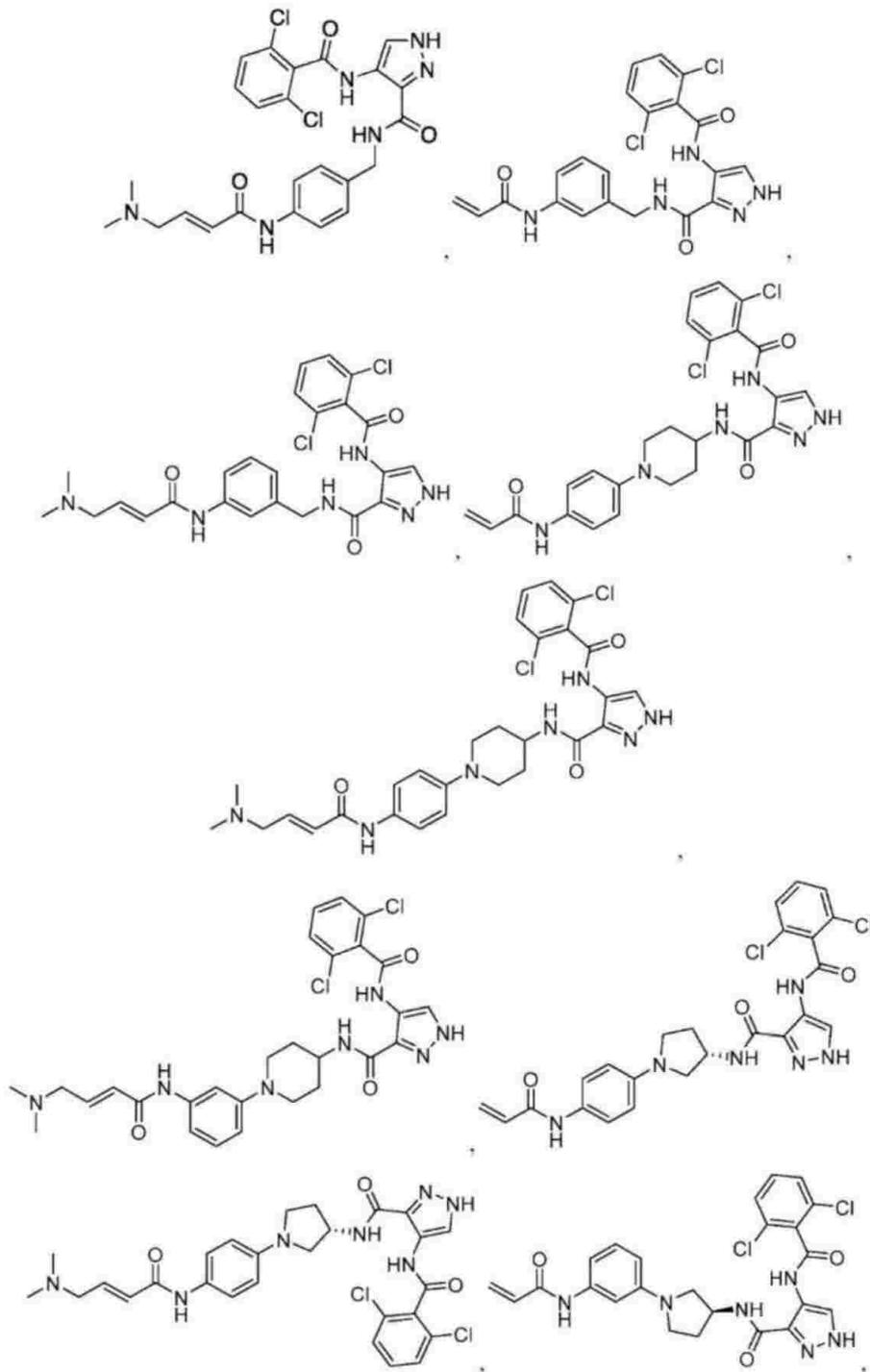
40

50

【化 2 8】



【化 2 9】



10

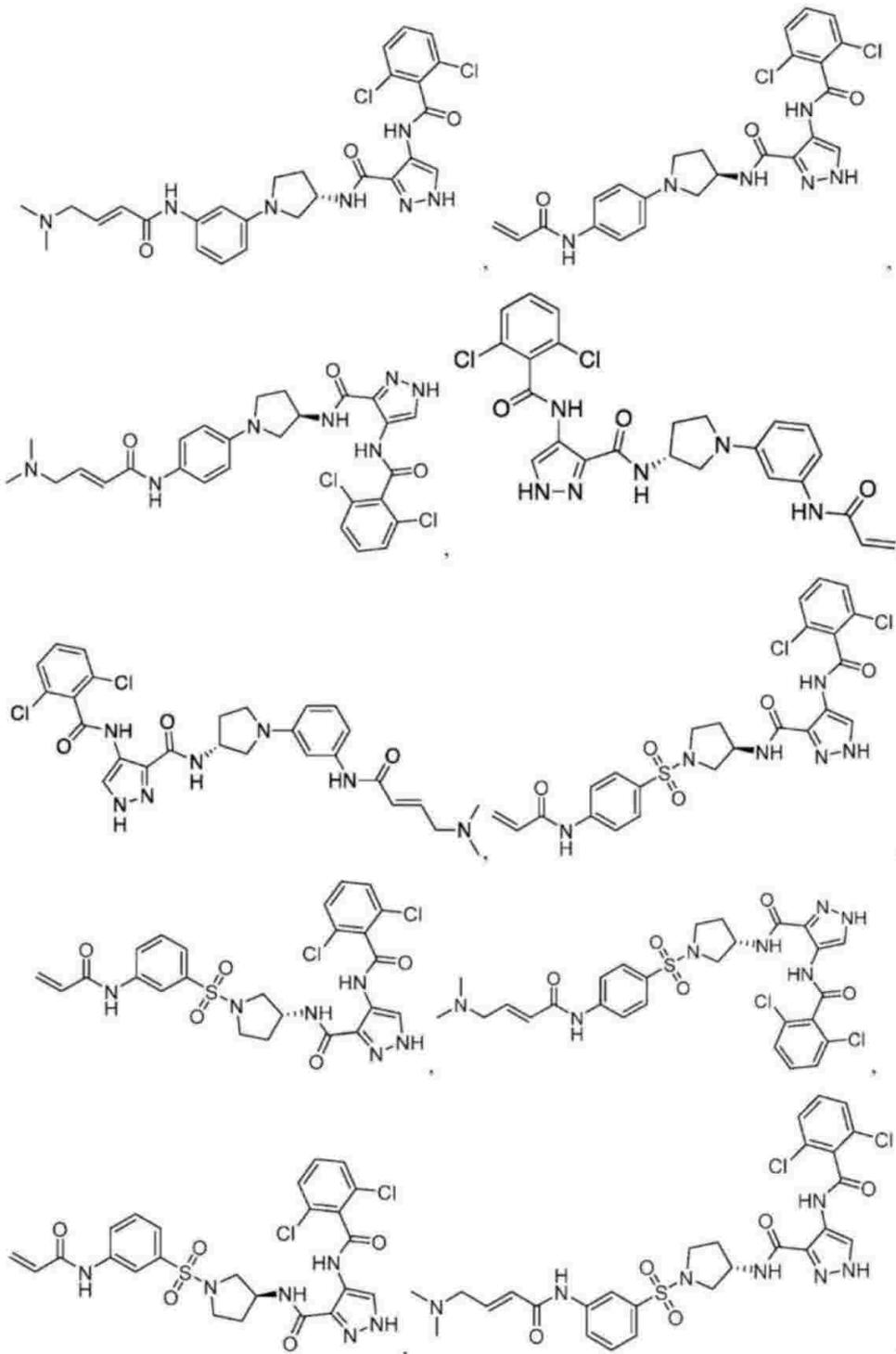
20

30

40

50

【化 3 0】



10

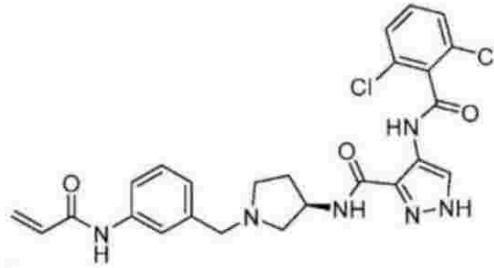
20

30

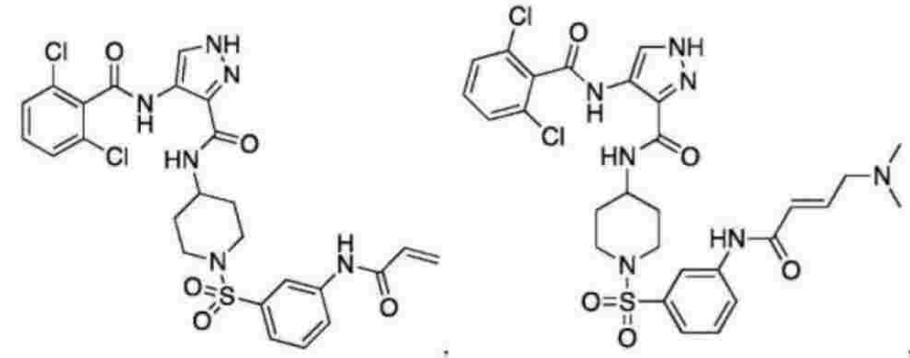
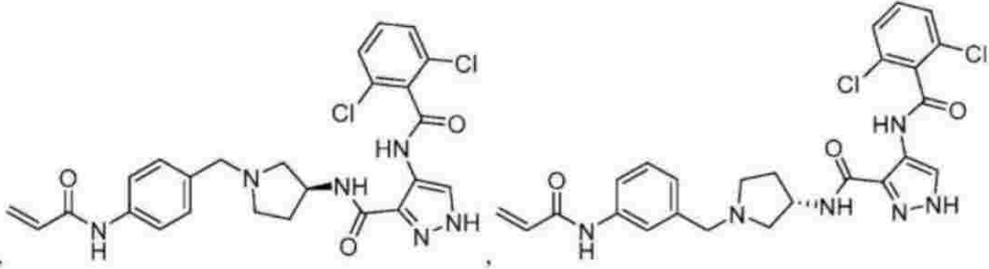
40

50

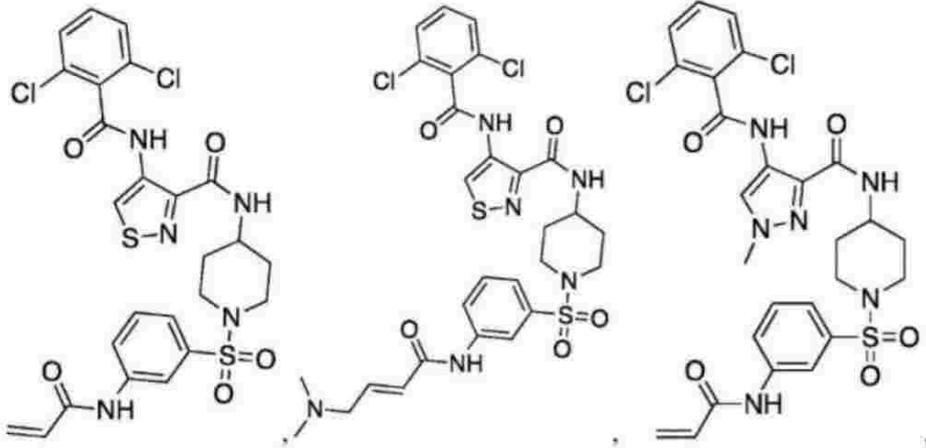
【化 3 1】



10



20

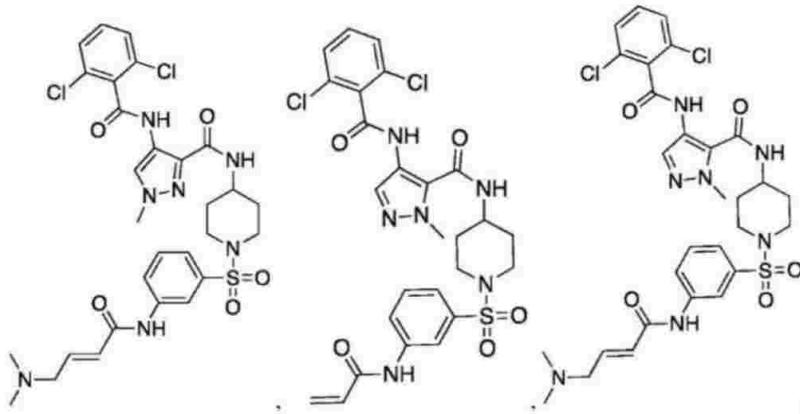


30

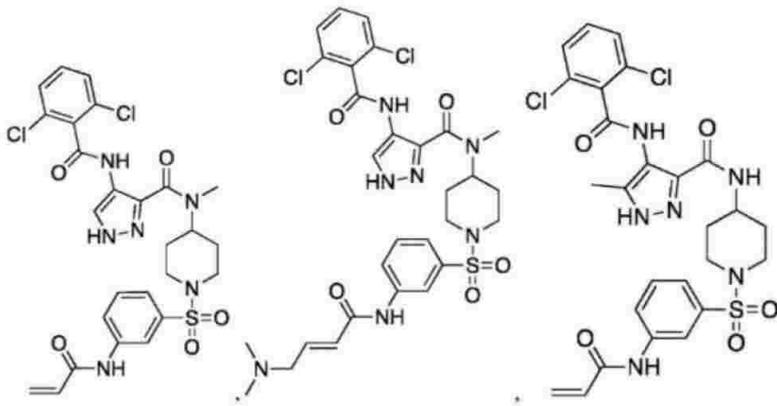
40

50

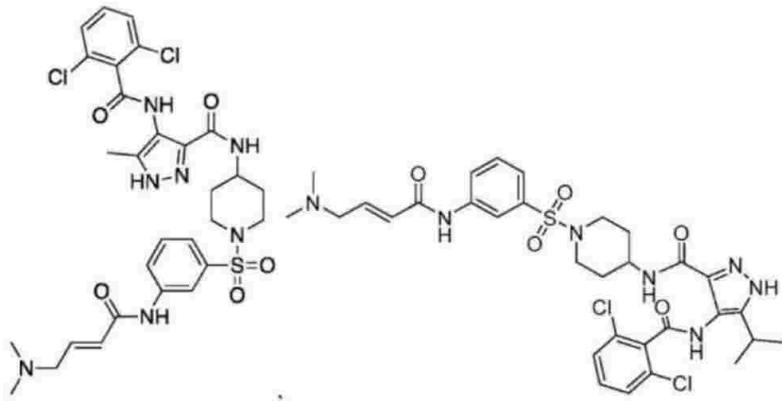
【化 3 2】



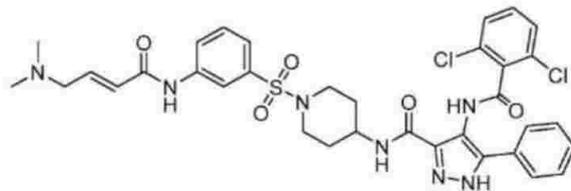
10



20



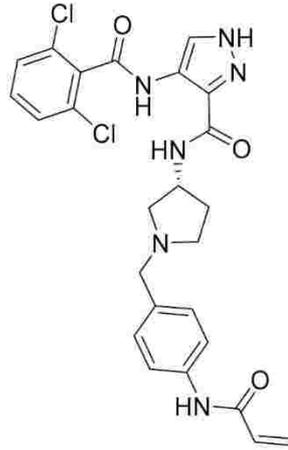
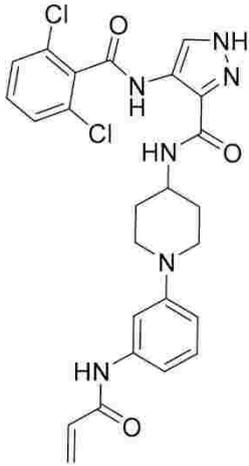
30



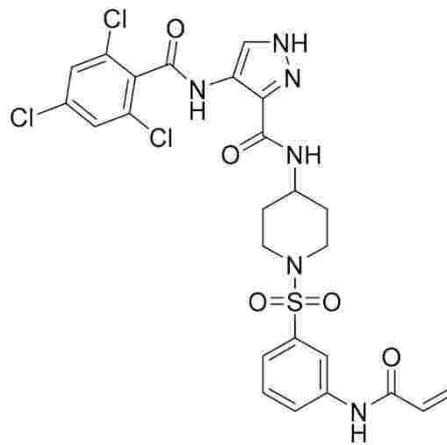
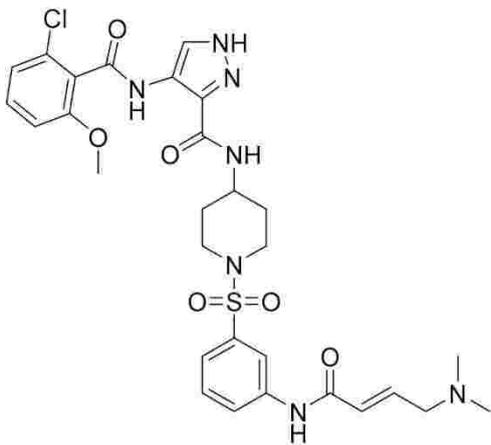
40

50

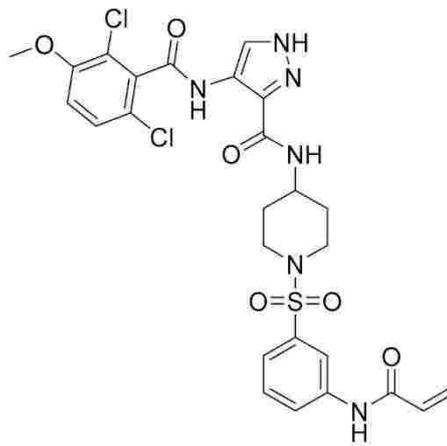
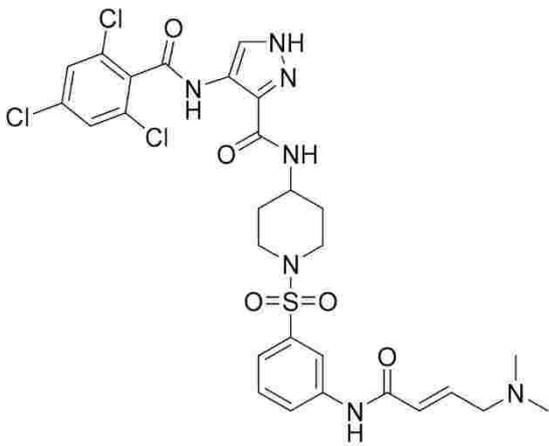
【化 3 3】



10



20

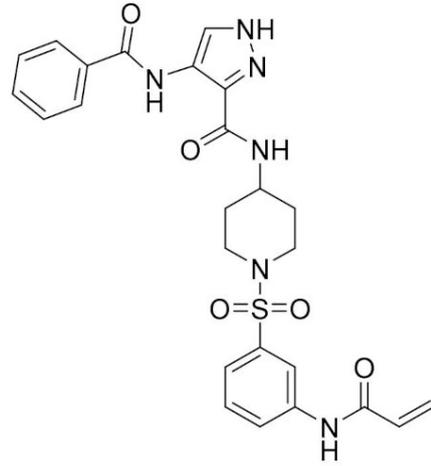
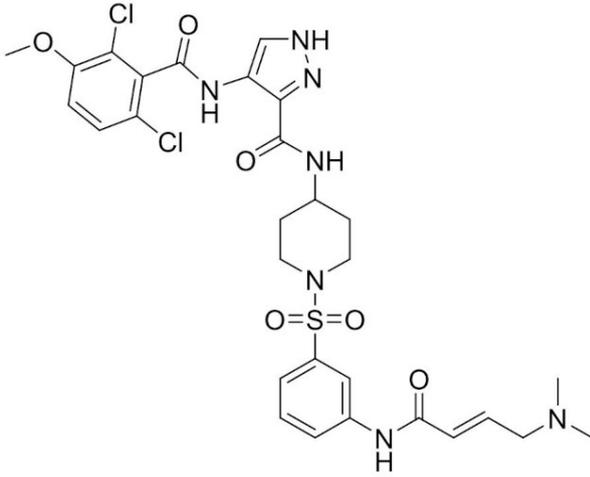


30

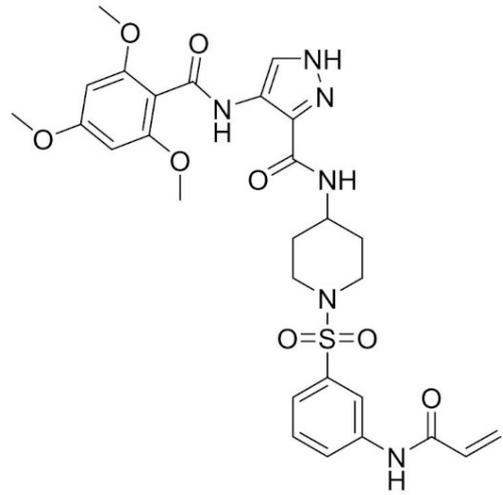
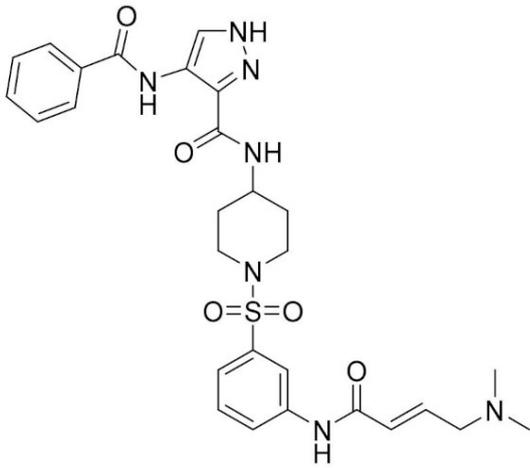
40

50

【化 3 4】



10



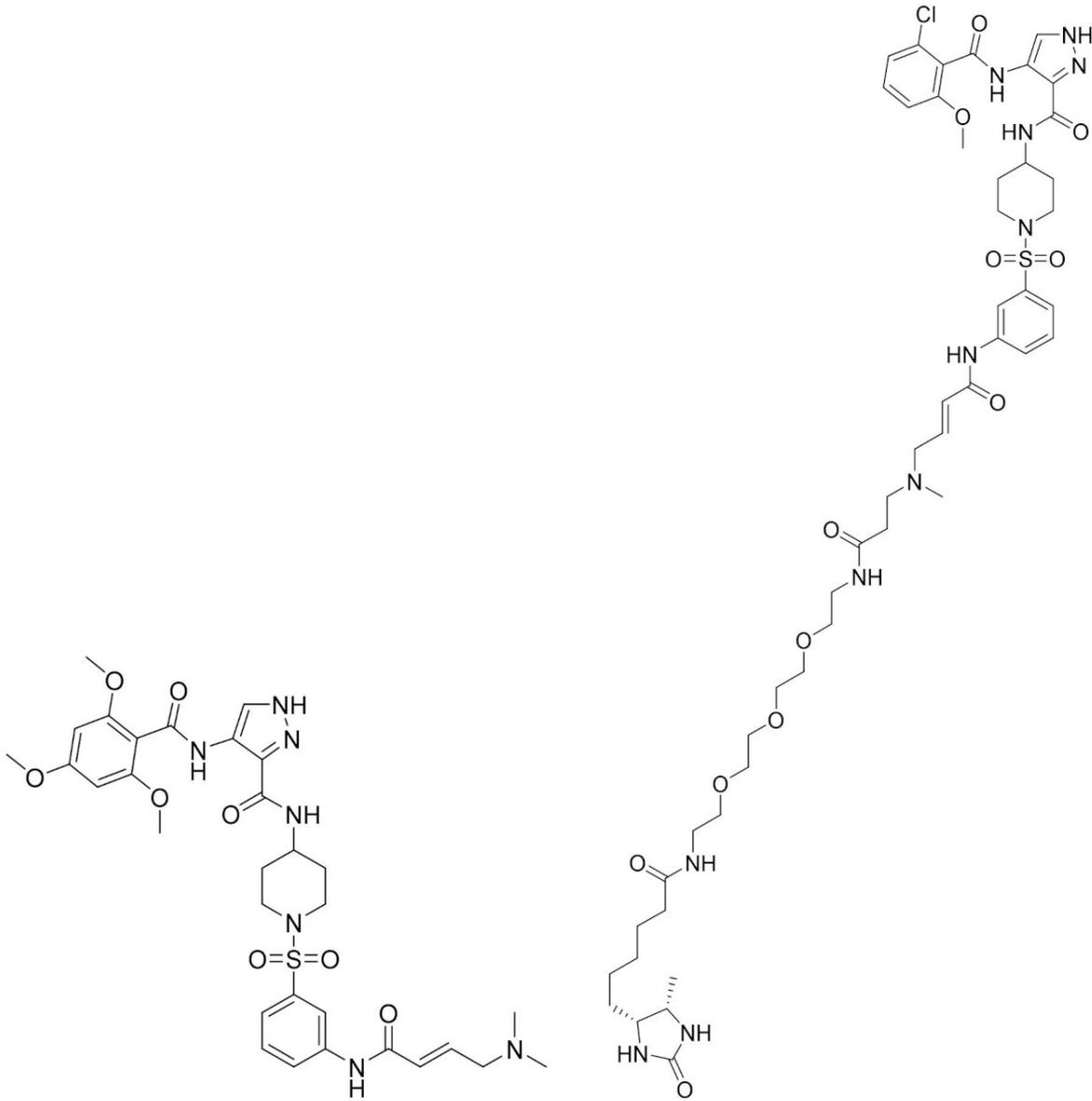
20

30

40

50

【化 3 5】



10

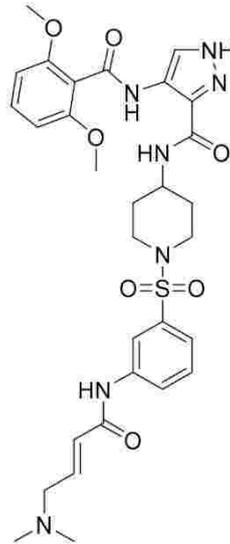
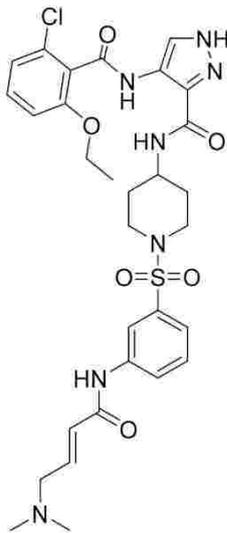
20

30

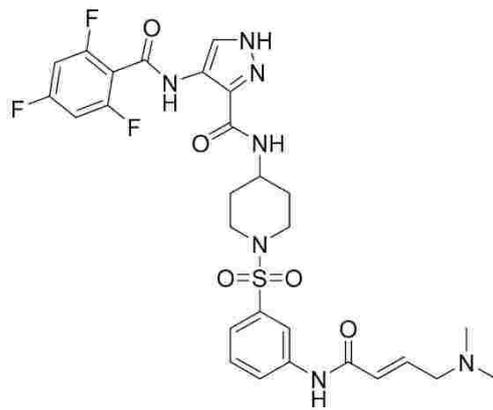
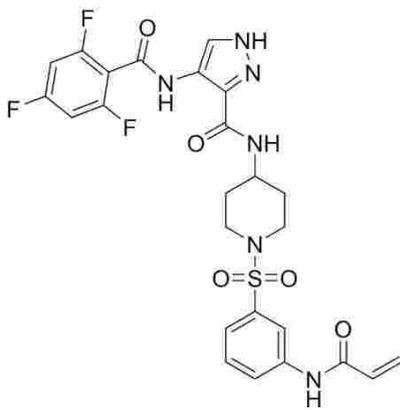
40

50

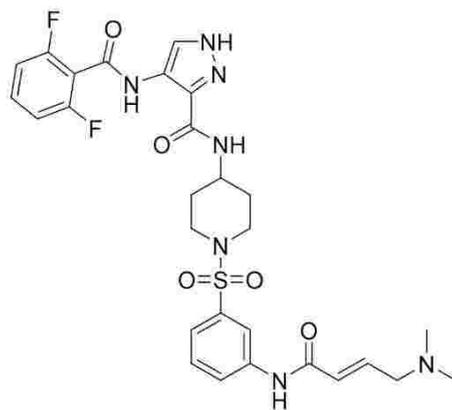
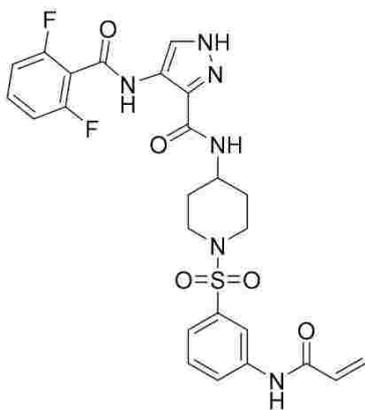
【化 3 6】



10



20

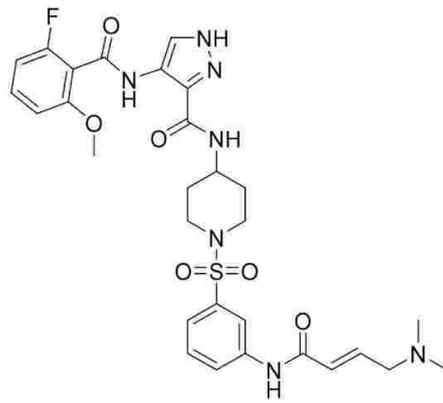
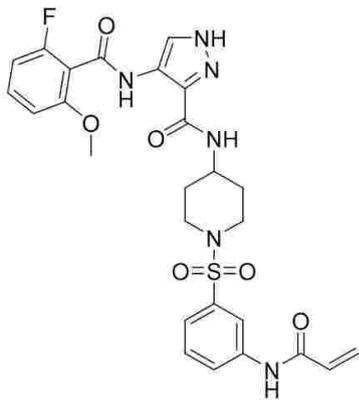


30

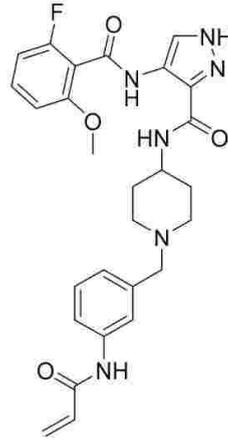
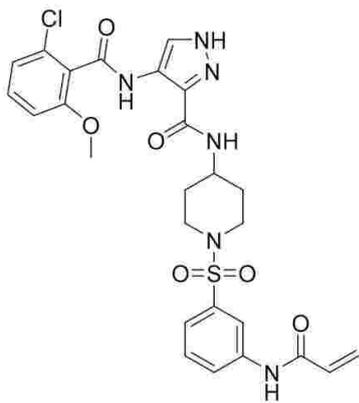
40

50

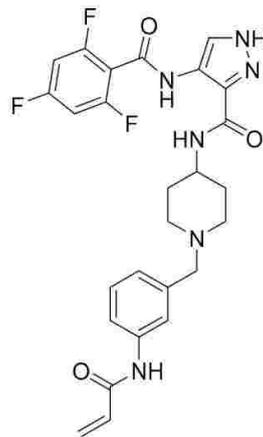
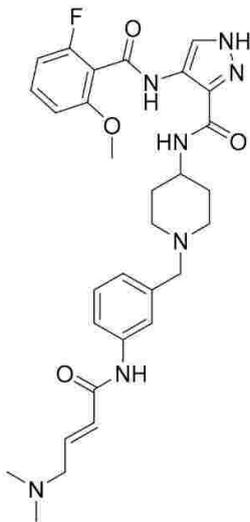
【化 3 7】



10



20

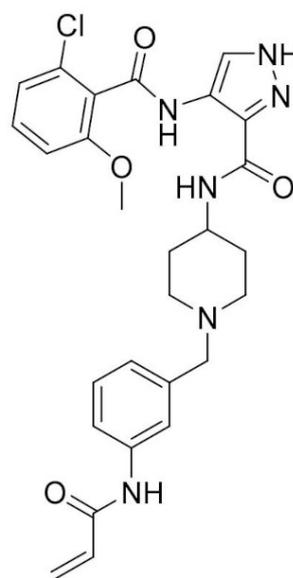
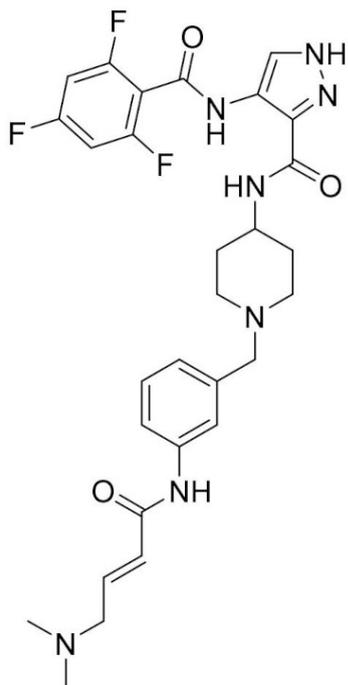


30

40

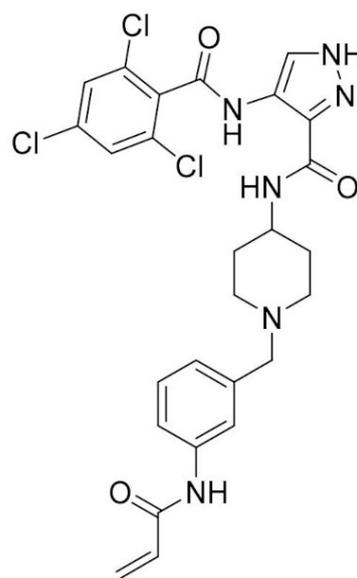
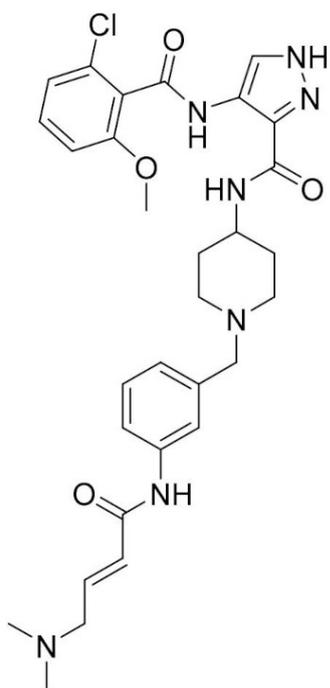
50

【化 3 8】



10

20

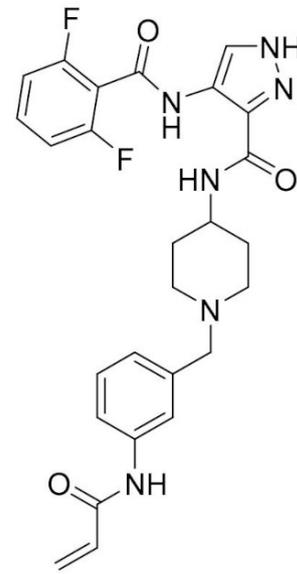
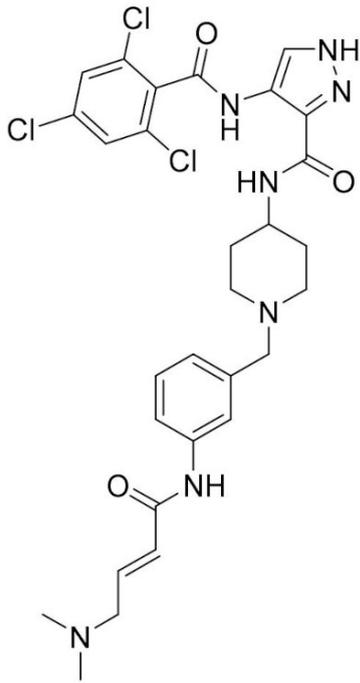


30

40

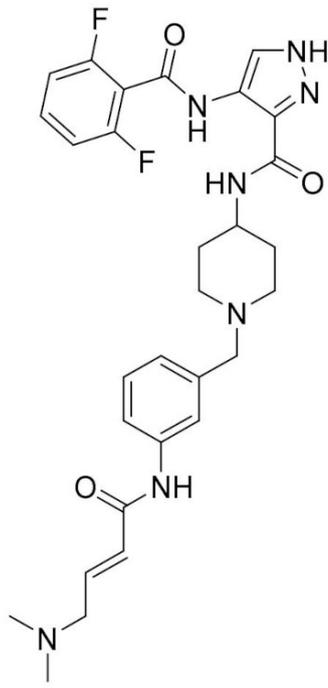
50

【化 3 9】



10

20



または

30

40

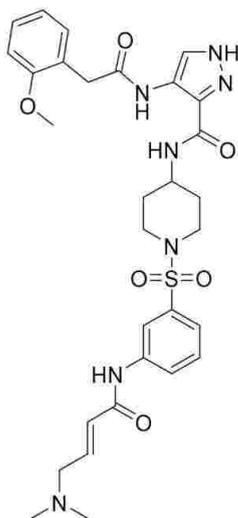
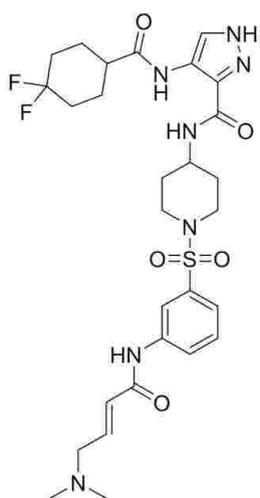
で表される請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 1 8】

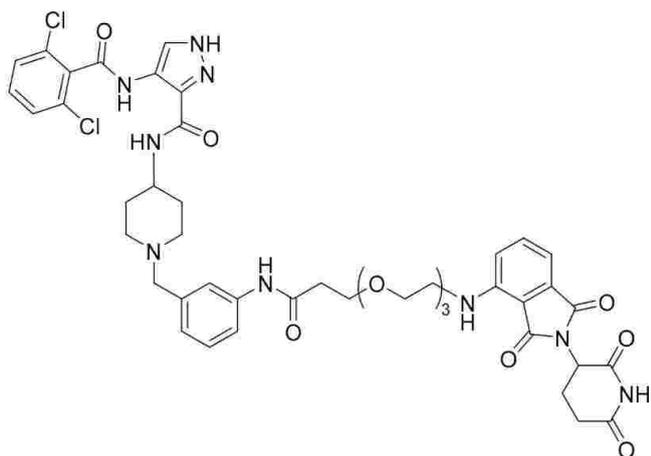
化合物が、式：

50

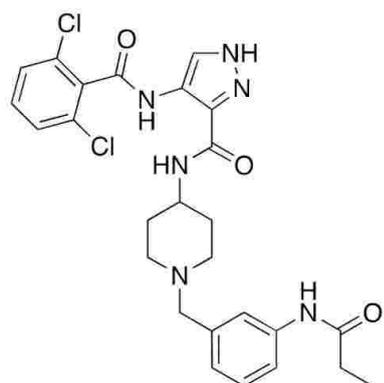
【化 4 0】



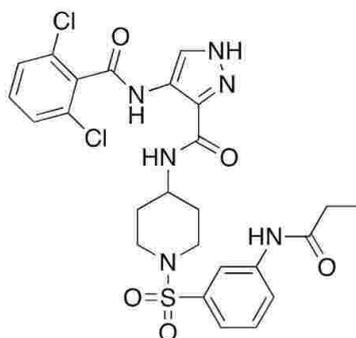
10



20



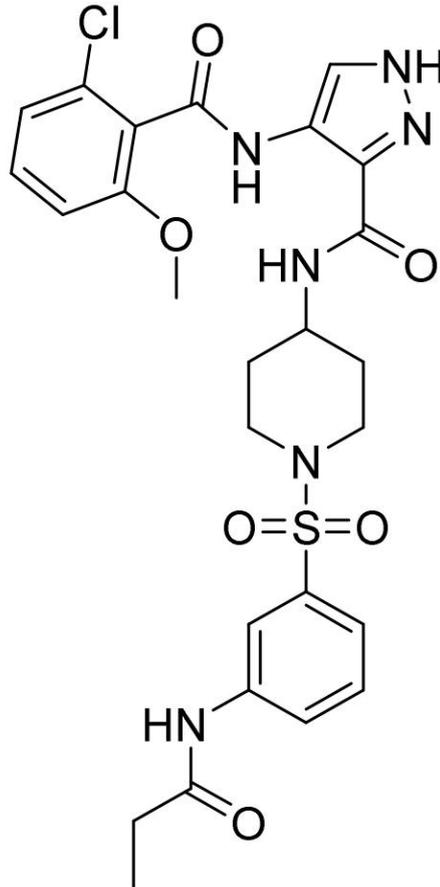
30



40

50

【化 4 1】



または

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識化合物。

【請求項 19】

請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 20】

請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体標識化合物、および任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 21】

疾患の処置を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

疾患の処置を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための、追加の医薬剤をさらに含む、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

疾患の予防を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

疾患が、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患である、請求項21～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

疾患が、がんである、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

がんが、癌である、請求項25に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

がんが、肺がんである、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 28】

肺がんが、非小細胞肺がんである、請求項27に記載の医薬組成物。

【請求項 29】

がんが、乳房がんである、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 30】

がんが、肝臓がんである、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

がんが、膵臓がんである、請求項25に記載の医薬組成物。

10

【請求項 32】

がんが、胃部のがんである、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

がんが、卵巣がんである、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 34】

がんが、結腸がんであるかまたは大腸がんである、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項 35】

疾患が、糖尿病である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 36】

疾患が、アルツハイマー病である、請求項24に記載の医薬組成物。

20

【請求項 37】

疾患が、神経膠症である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

疾患が、脊髄傷害である、請求項24に記載の医薬組成物。

【請求項 39】

対象が、ヒトである、請求項20～38のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 40】

雄性避妊を、これを必要とする雄性対象においてすることにおける使用のための、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

生殖力のある健全な雄性対象における雄性生殖率の低減を、これを必要とする対象においてすることにおける使用のための、請求項20に記載の医薬組成物。

30

【請求項 42】

生体試料、組織、または細胞におけるサイクリン依存性キナーゼ(CDK)の活性を阻害するin vitroでの方法であって、方法が、有効な量の、請求項20に記載の医薬組成物を、生体試料、組織、または細胞と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 43】

生体試料、組織、細胞、または対象におけるサイクリン依存性キナーゼ(CDK)の活性を阻害することにおける使用のための、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 44】

生体試料中の細胞においてアポトーシスを誘導するin vitroでの方法であって、方法が、有効な量の、請求項20に記載の医薬組成物を、生体試料と接触させることを含む、前記方法。

40

【請求項 45】

生体試料中の細胞または対象においてアポトーシスを誘導することにおける使用のための、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体標識化合物、あるいは請求項20に記載の医薬組成物;および

50

化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体標識化合物、あるいは医薬組成物を使用するための指示を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、35 U.S.C. § 119(e)の下、2018年6月25日に出願された米国仮出願、米国第62/689,551号(参照により本明細書に組み込まれる)に対し優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

サイクリン依存性キナーゼ(CDK)ファミリーのメンバーは、増殖において調節性の重大な役割を果たす。知られている哺乳動物のCDKは目下20ある。証拠から、CDK14(また、PFTAIR1またはPFTK1としても知られている)、ならびにCDK15、CDK16、CDK17、およびCDK18を包含する、あるTAIREファミリーキナーゼはがん進行における役割を果たすことが示されている。したがって、TAIREファミリーキナーゼを標的にすることは、がんにおける有望な治療戦略である。CDK14は、がんにおける細胞運動を促進することに関わる。例えば、CDK14は、これらに限定されないが、膵臓がん(Zheng, L., Zhou, Z. & He, Z. Knockdown of PFTK1 inhibits tumor cell proliferation, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 8, 14005-12 (2015);肝細胞癌(Sun, T. et al., PFTK1 interacts with cyclin Y to activate non-canonical Wnt signaling in hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 449, 163-8 (2014);および胃のがん(gastric cancer)(Yang, L. et al. PFTK1 Promotes Gastric Cancer Progression by Regulating Proliferation, Migration and Invasion. *PLoS ONE*, 10, e0140451 (2015))を包含する様々ながんの転移を促進することに関わる。CDK14はまた、神経膠症(Duan C, et al., *J. Mol. Neurosci.* 2015)を包含する神経学的疾患または疾患へ寄与するものとしても同定された。追加の証拠は、あるTAIREファミリーキナーゼが、他のがん、および他の疾患(これらに限定されないが、代謝障害、および神経学的疾患を包含する)において、ならびに雄性(male)生殖において、ある役割を果たすことを示唆する。CDK18は糖尿病に関わり、CDK17およびCDK18はアルツハイマー病に関わるが、これらのTAIREキナーゼを標的にすることは、前記病にとって有望な治療戦略になり得る(アミロイド前駆体タンパク質依存性アルツハイマー病的状態における、PCTAIRE-2、PCTAIRE-3、およびP-ヒストンH4の潜在的な役割。Oncotarget. 2016)。CDK16は数種のがんに関わり、また精子形成にも関わる(Zi Z. et al., *pLoS Genet.* 2015)。CDK15は、がんアポトーシスに関わる(ALS2CR7(CDK15)はスルビピンThr34のリン酸化を誘導することによってTRAIL誘導アポトーシスを弱める。Biochemical and Biophysical Research Communications. 2014)。サイクリン依存性キナーゼのTAIREファミリーは、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、およびCDK18から構成され、これらのすべてがサイクリンYへ結合する。(Mikolcevic, P. et al., *Cell Cycle*, 2012, 11 (20), 3758-68)。サイクリンYは、これらのキナーゼを活性化して、それらを原形質膜に対し標的にさせることが可能である。同文献参照。これらのキナーゼは高度に保存されているが、ほとんど特徴付けされていない。それでもなお、TAIREファミリーキナーゼは頻繁に、多種多様のがんにおいて過剰発現され、浸潤、遊走、および増殖の表現型に関連する。これらの発がん性細胞形質は、TAIREキナーゼの1以上またはサイクリンYのRNAi誘導ノックダウンによって低減され得る。(Yang, L. et al., *PloS One* 2015, 10 (10), e0140451; Liu, M. H.; et al., Knockdown of PFTK1 Expression by RNAi Inhibits the Proliferation and Invasion of Human Non-Small Lung Adenocarcinoma Cells. *Oncology Research* 2016,

10

20

30

40

50

24 (3), 181-7; Zhu, J.; et al., Knockdown of PFTFAIRE Protein Kinase 1 (PFTK1) Inhibits Proliferation, Invasion, and EMT in Colon Cancer Cells. *Oncology Research* 2016, 24 (3), 137-44; Zheng, L.; et al., Knockdown of PFTK1 inhibits tumor cell proliferation, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Int'l J. Clinical and Experimental Pathology* 2015, 8 (11), 14005-12; Zhang, W. et al., PFTK1 regulates cell proliferation, migration and invasion in epithelial ovarian cancer. *Int'l J. Biological Macromolecules* 2016, 85, 405-16; Zi, Z. et al., CCNYL1, but Not CCNY, Cooperates with CDK16 to Regulate Spermatogenesis in Mouse. *PLoS Genetics* 2015, 11 (8), e1005485).

【0003】

CDK14は有糸分裂の最中、Wntシグナリングを調節することが示され、大腸がんおよび卵巣がん(colorectal and ovarian cancers)などの多くのWnt依存性がんにおいて過剰発現される。(Davidson, G. et al., Cell cycle control of wnt receptor activation. *Developmental Cell* 2009, 17 (6), 788-99; Zhou, Y. et al., Spontaneous genomic alterations in chimeric model of colorectal cancer enable metastasis and guide effective combinatorial therapy. *PloS One* 2014, 9 (8), e105886. Ou-Yang, J. et al., Cyclin-Dependent Kinase 14 Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion in Ovarian Cancer by Inhibiting Wnt Signaling Pathway. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2017, 82 (3), 230-239)。CDK16は精子形成に不可欠であり、したがって、CDK16のインヒビターは、ある種の雄性避妊薬として開発されるかもしれない。(Mikolcevic, P.; et al., Cyclin-dependent kinase 16/PCTAIRE kinase 1 is activated by cyclin Y and is essential for spermatogenesis. *Molecular and Cellular Biology* 2012, 32 (4), 868-79; Zi, Z. et al., CCNYL1, but Not CCNY, Cooperates with CDK16 to Regulate Spermatogenesis in Mouse. *PLoS Genetics* 2015, 11 (8), e1005485)。細胞周期制御、細胞増殖、分化、およびアポトーシスにおける、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、およびCDK18を包含するCDKなどのキナーゼの重要な調節機能に起因して、研究ツールならびに様々な疾患の処置における治療剤としての、および雄性避妊のための剤としての使用のための、選択的モジュレーター(例として、選択的インヒビター)を包含するこれらキナーゼ活性のモジュレーターを開発することは重要である。

【発明の概要】

【0004】

本発明の概要

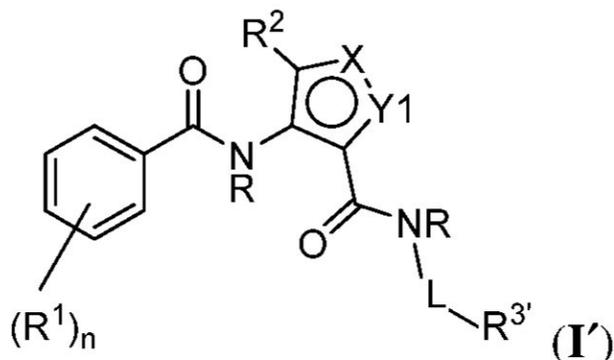
本明細書に記載されるのは、式(I')または(I)で表される化合物、ならびにそれらの塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグ、ならびにそれらの混合物である。式(I')または(I)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、プロドラッグ、および組成物は、生体試料または対象におけるキナーゼ(例として、CDK)の活性を阻害してもよい。ある態様において、キナーゼは、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)である。ある態様において、CDKは、CDK14である。ある態様において、CDKは、CDK15、CDK16、CDK17、またはCDK18である。ある態様において、式(I')および(I)で表される化合物は、CDK14に対し、他のキナーゼと比較して選択的である。本明細書に記載されるのは、キナーゼ(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の阻害を研究するために、あるいはキナーゼ(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の過剰発現および/または異常な(例として、増大した、もしくは不要な)活性に関連する疾患の予防および/または処置のための治療法として、本発明の化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、プロドラッグ、および組成物を使用する方法である。本明細書に記載の化合物は、疾患もしくは疾病の処置および/または予防を、例として、疾患(例として、増殖性疾患(例として、がん)、代謝障害(例として、糖尿病)、

自己免疫疾患、または神経学的疾患(例として、アルツハイマー病、神経膠症、脊髄傷害))の処置および/または予防を、これを必要とする対象においてするのに有用であってもよい。本明細書に記載の化合物は、生殖力のある健常な雄性対象における雄性避妊(例として、精子形成の低減もしくは阻害するか、または雄性生殖率を低減すること)において有用であってもよい。また提供されるのには、本明細書に記載の化合物を包含する、使用、医薬組成物、およびキットもある。

【0005】

一側面において、本開示は、式(I'):

【化1】



10

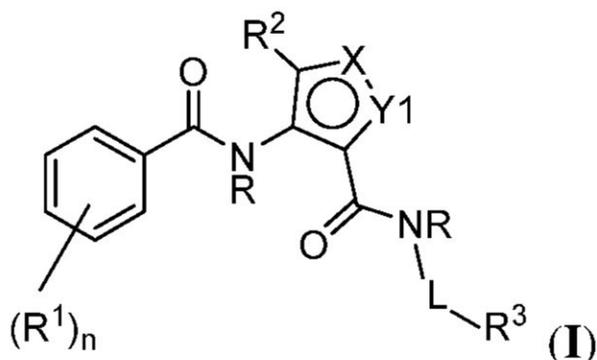
20

で表される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグを提供するが、式中 R^1 、 R^2 、 $R^{3'}$ 、R、n、L、X、およびY1は、本明細書に定義されるとおりである。 $R^{3'}$ は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)に共有結合的または非共有結合的に結合するウォーヘッド(warhead)である。ある態様において、ウォーヘッドは、CDK、例として、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18へ非共有結合的に結合する。ある態様において、ウォーヘッドは、CDK、例として、CDK14へ共有結合的に結合する。ある態様において、 $R^{3'}$ は、 R^3 である。ある態様において、式(I')で表される化合物は、式(I)で表される。

【0006】

一側面において、本開示は、式(I):

【化2】



30

40

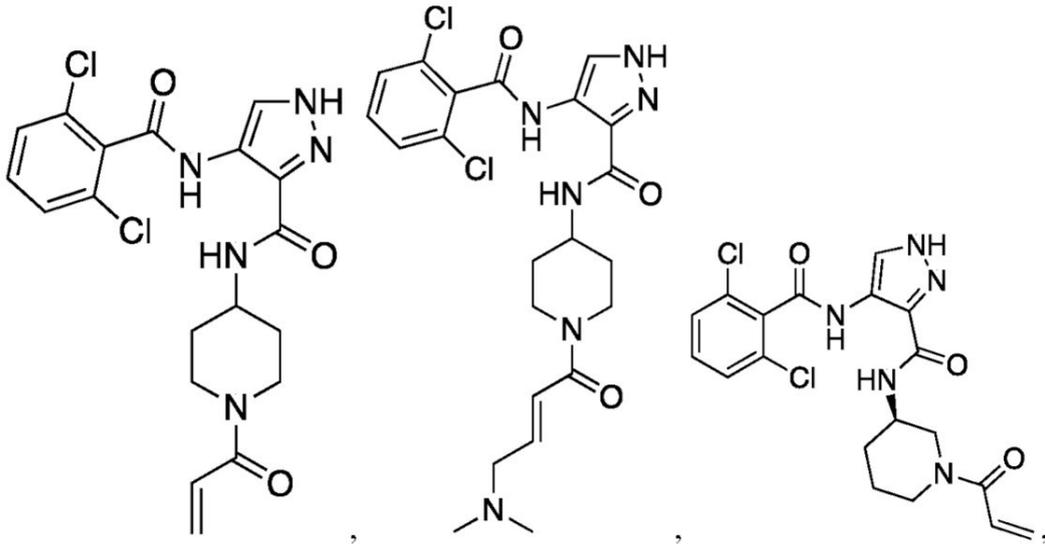
で表される化合物、ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグを提供するが、式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、R、n、L、X、およびY1は、本明細書に定義されるとおりである。 R^3 は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)に共有結合的または非共有結合的に結合するウォーヘッドである。ある態様において、ウォーヘッドは、CDK、例として、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18へ非共有結合的に結合する。ある態様において、ウォーヘッドは、CDK、例として、CDK14へ共有結合的に結合する。

50

【 0 0 0 7 】

式(1)および(1')で表される例示化合物は、これらに限定されないが、以下：

【 化 3 】



10

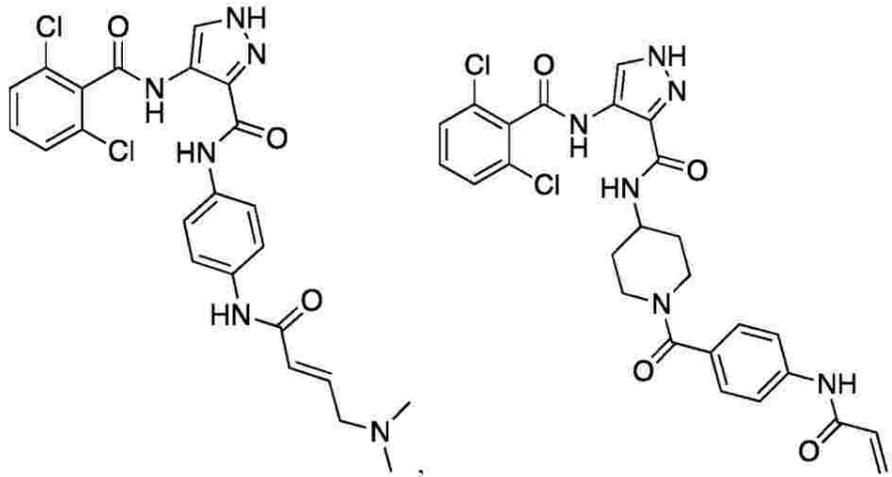
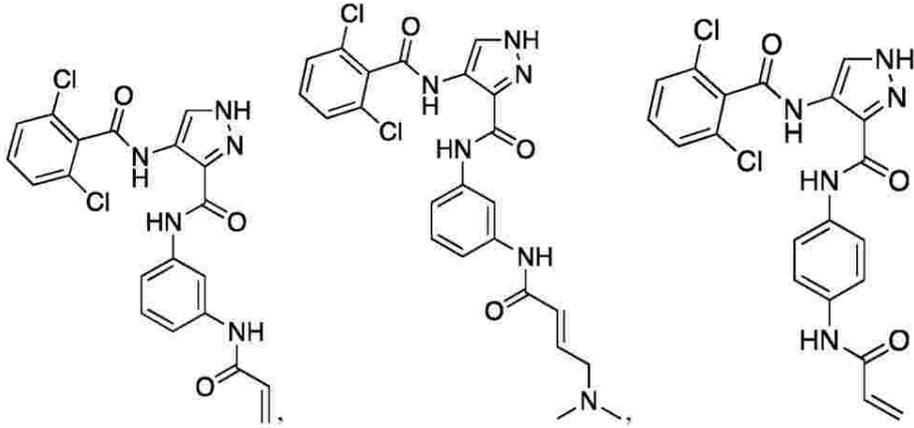
20

30

40

50

【化 4】



10

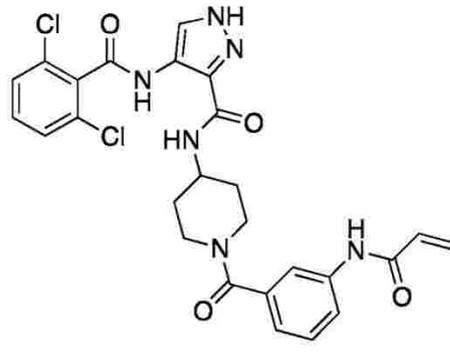
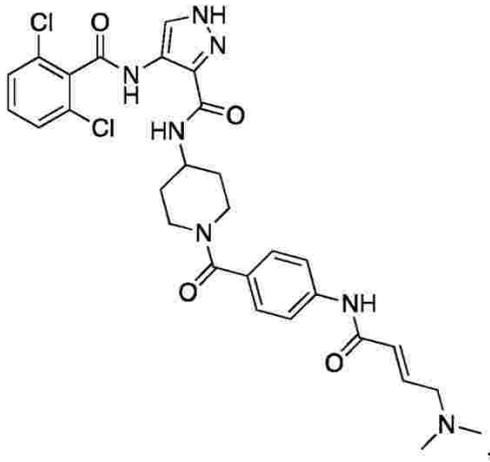
20

30

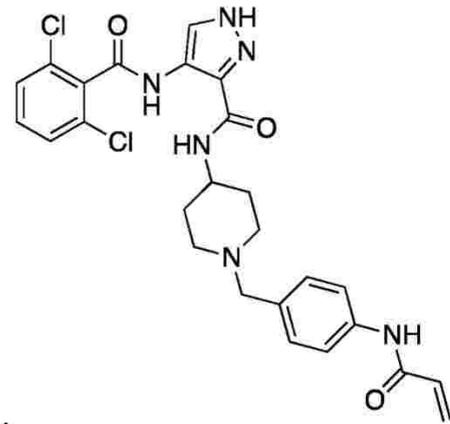
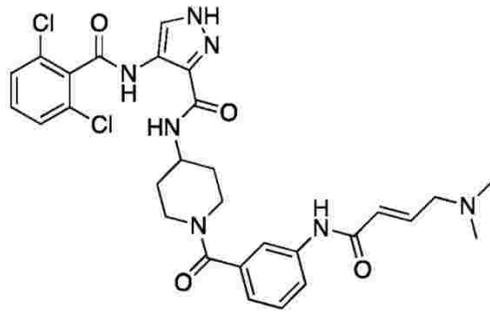
40

50

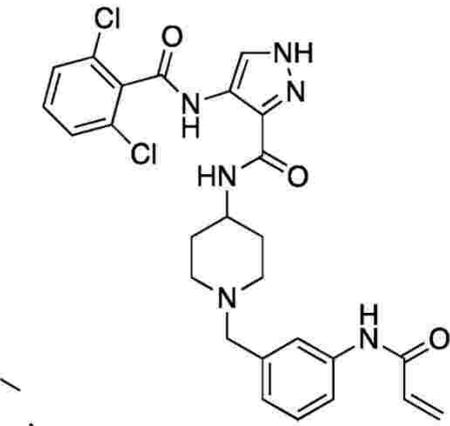
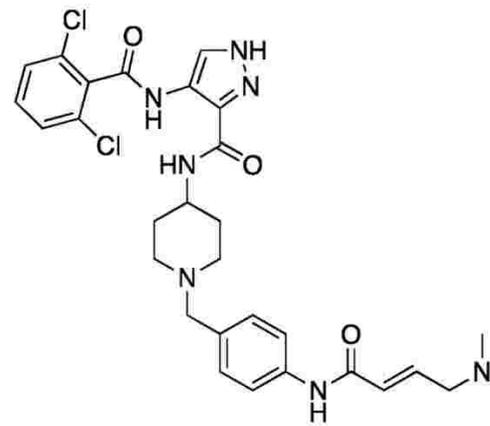
【化 5】



10



20

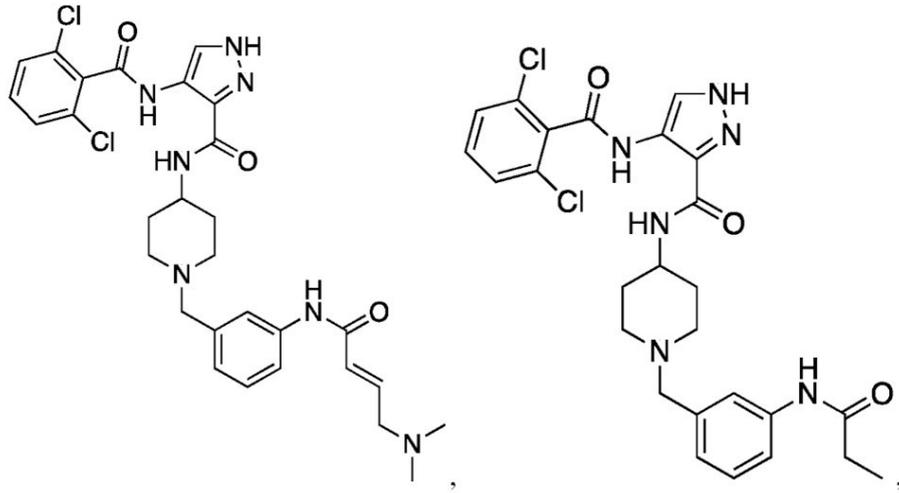


30

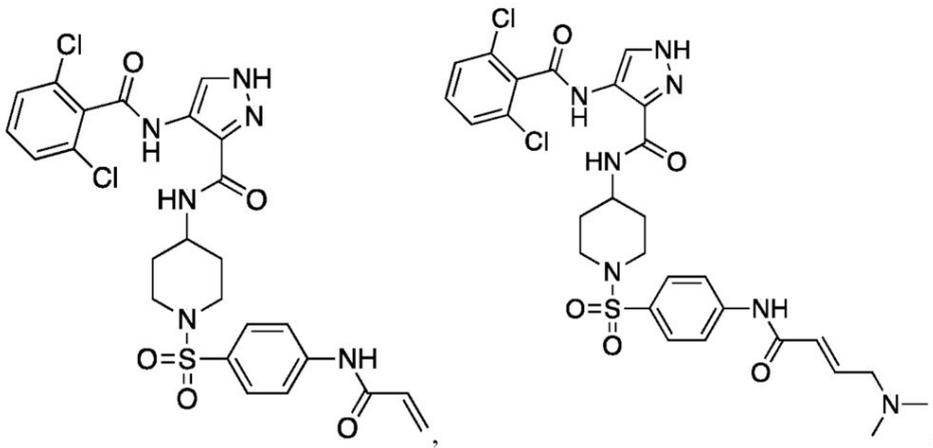
40

50

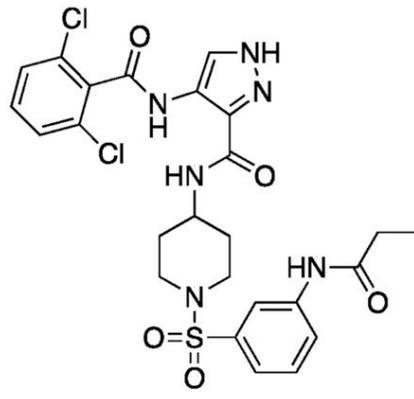
【化 6】



10



20

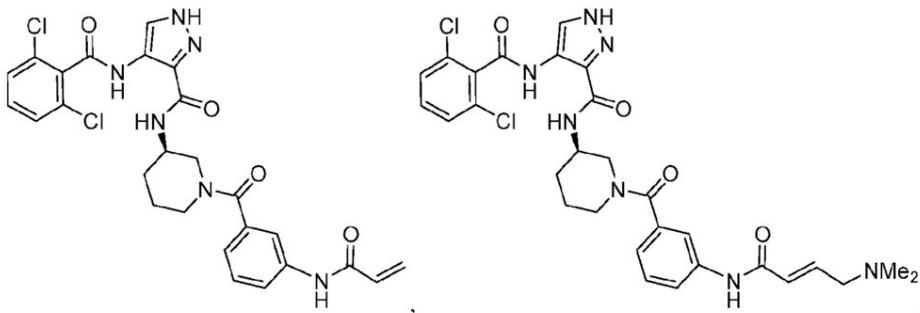
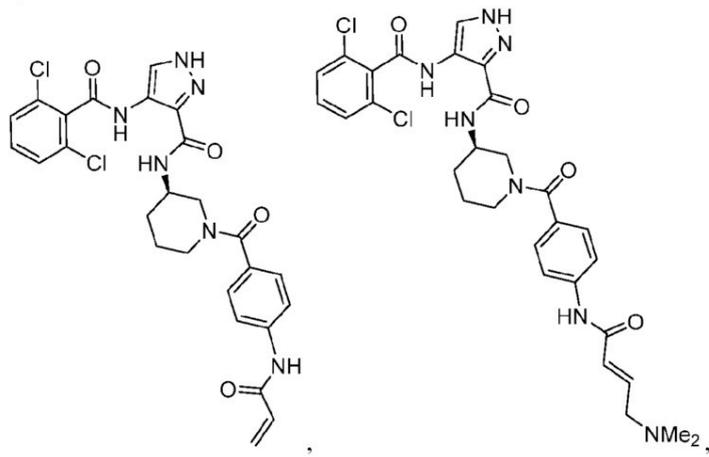
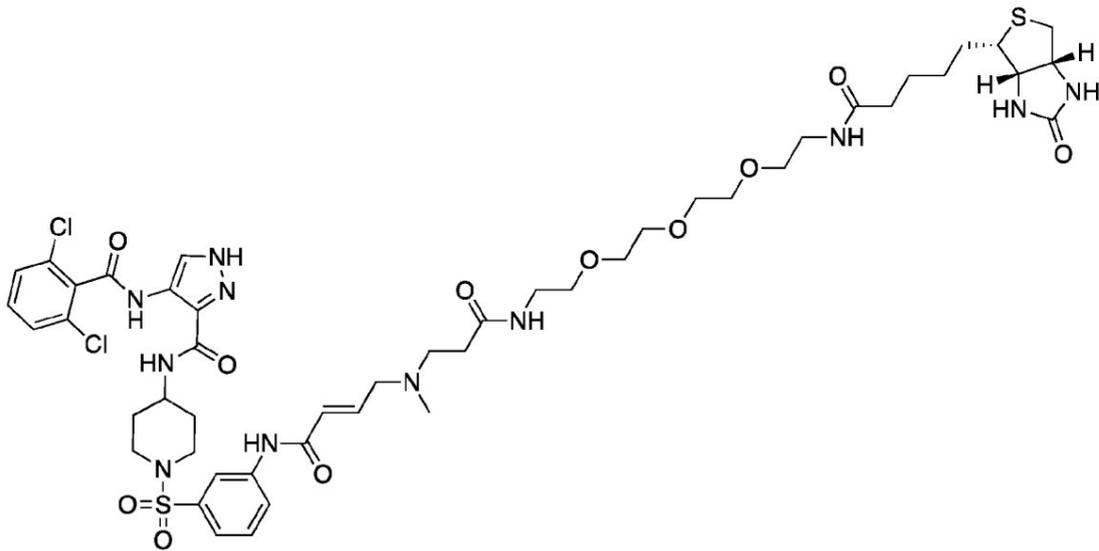


30

40

50

【化 7】



10

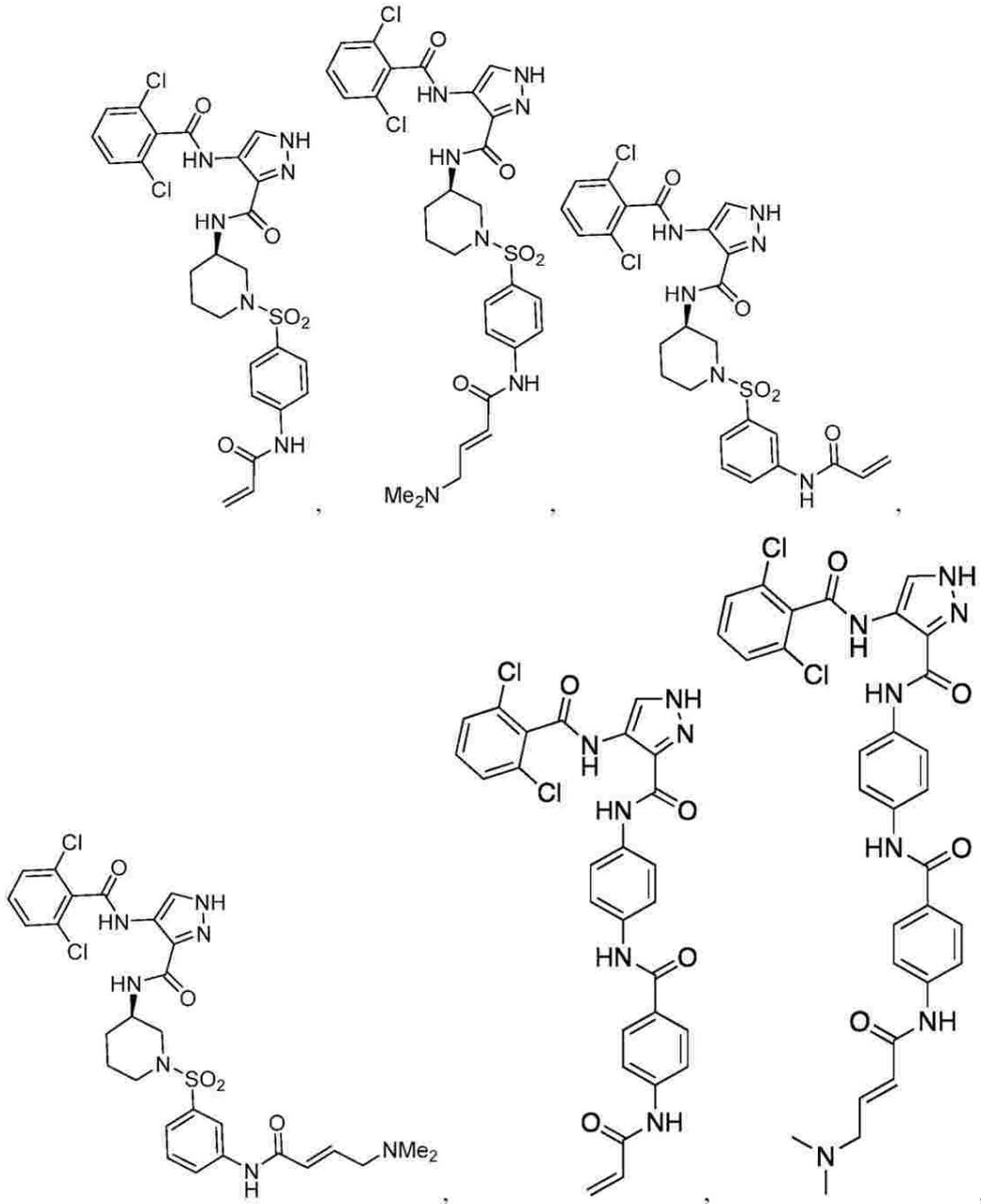
20

30

40

50

【化 8】



10

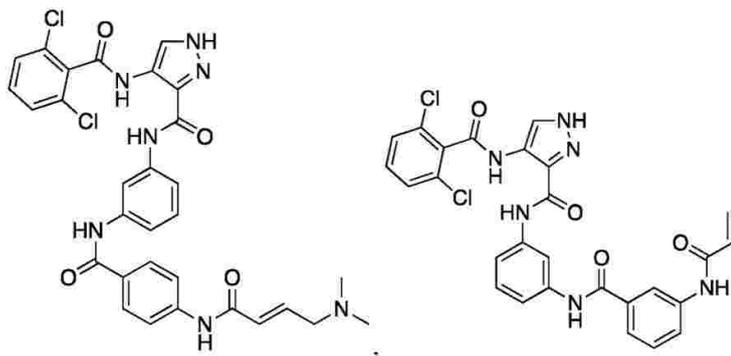
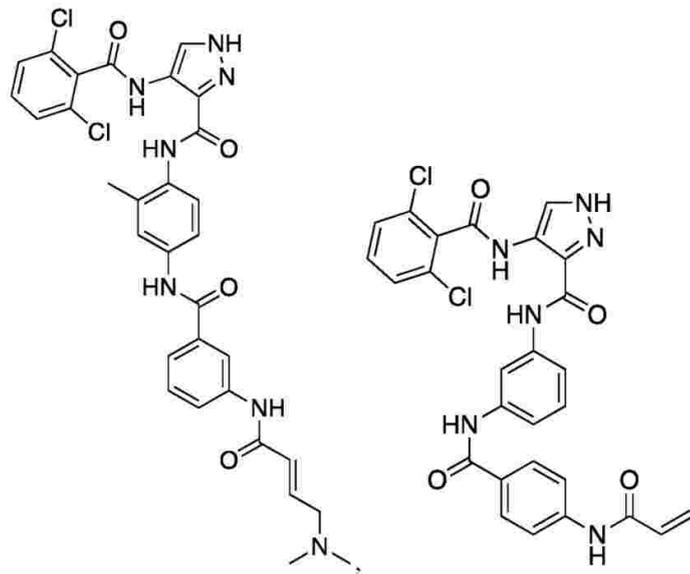
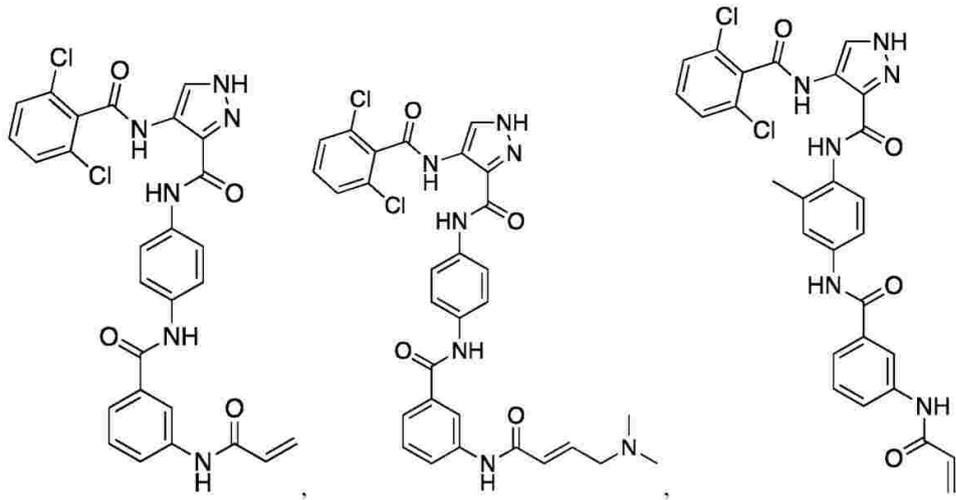
20

30

40

50

【化9】



10

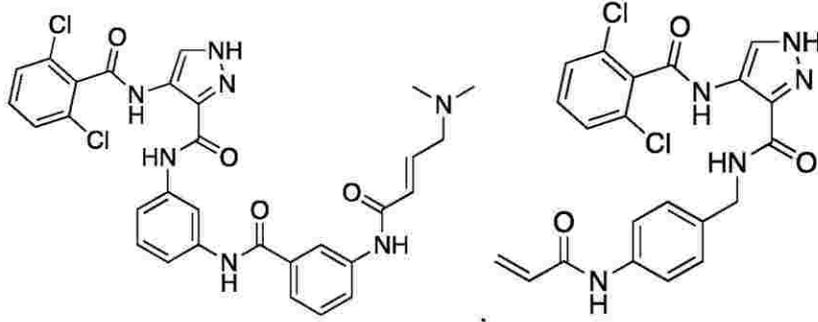
20

30

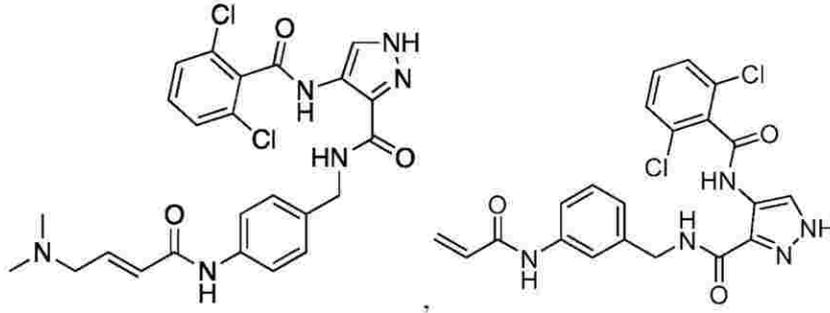
40

50

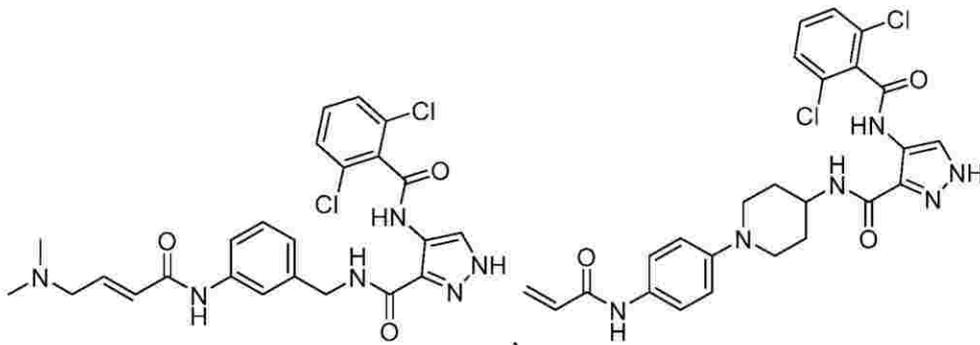
【化 1 0】



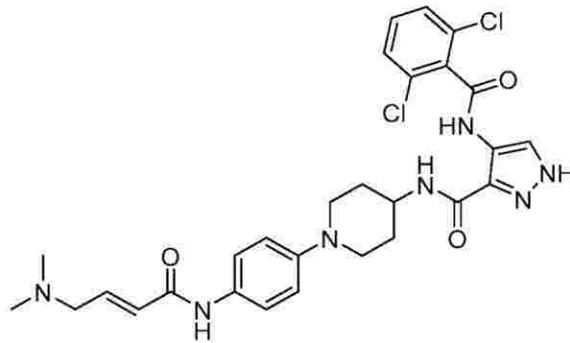
10



20



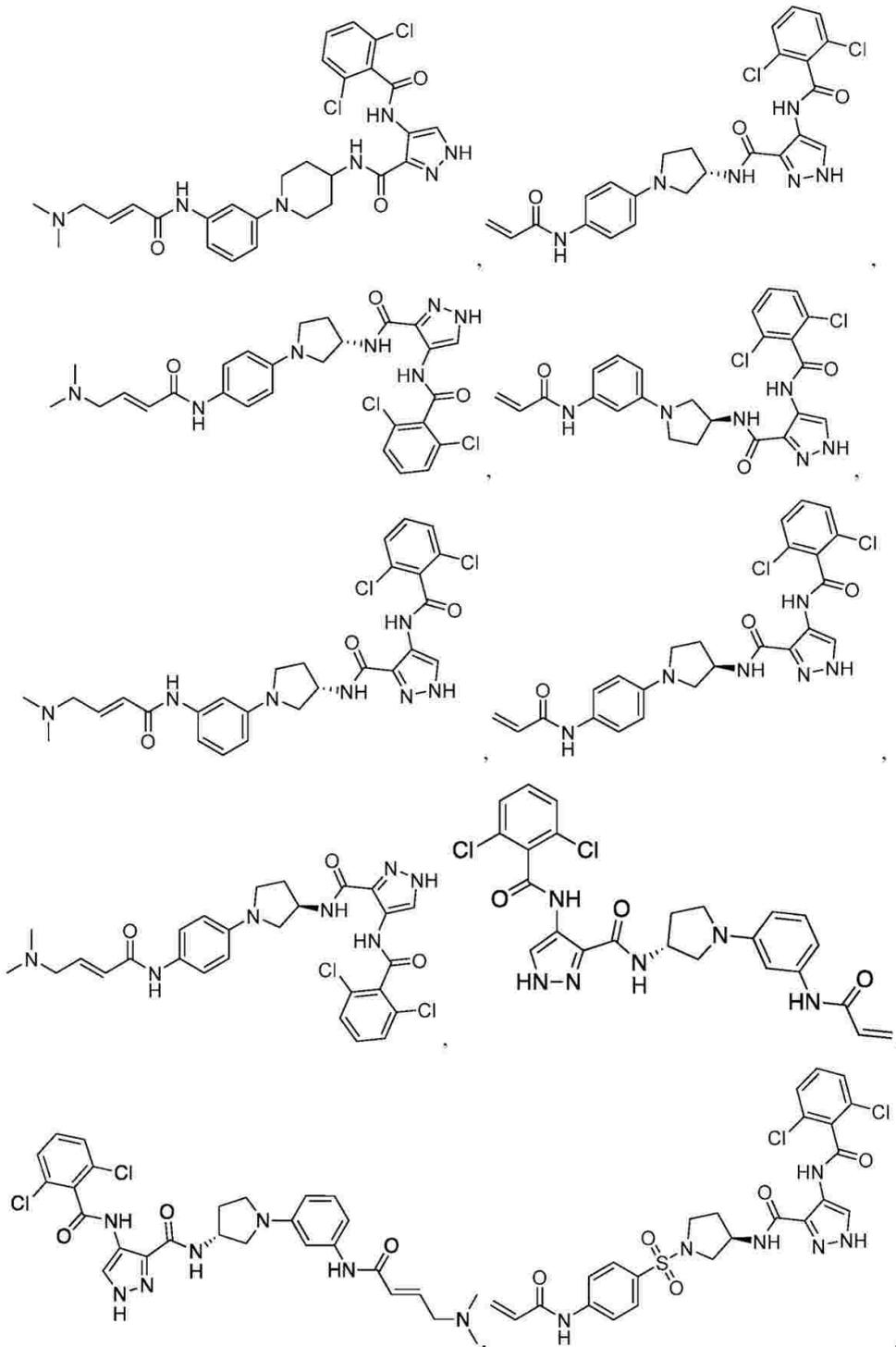
30



40

50

【化 1 1】



10

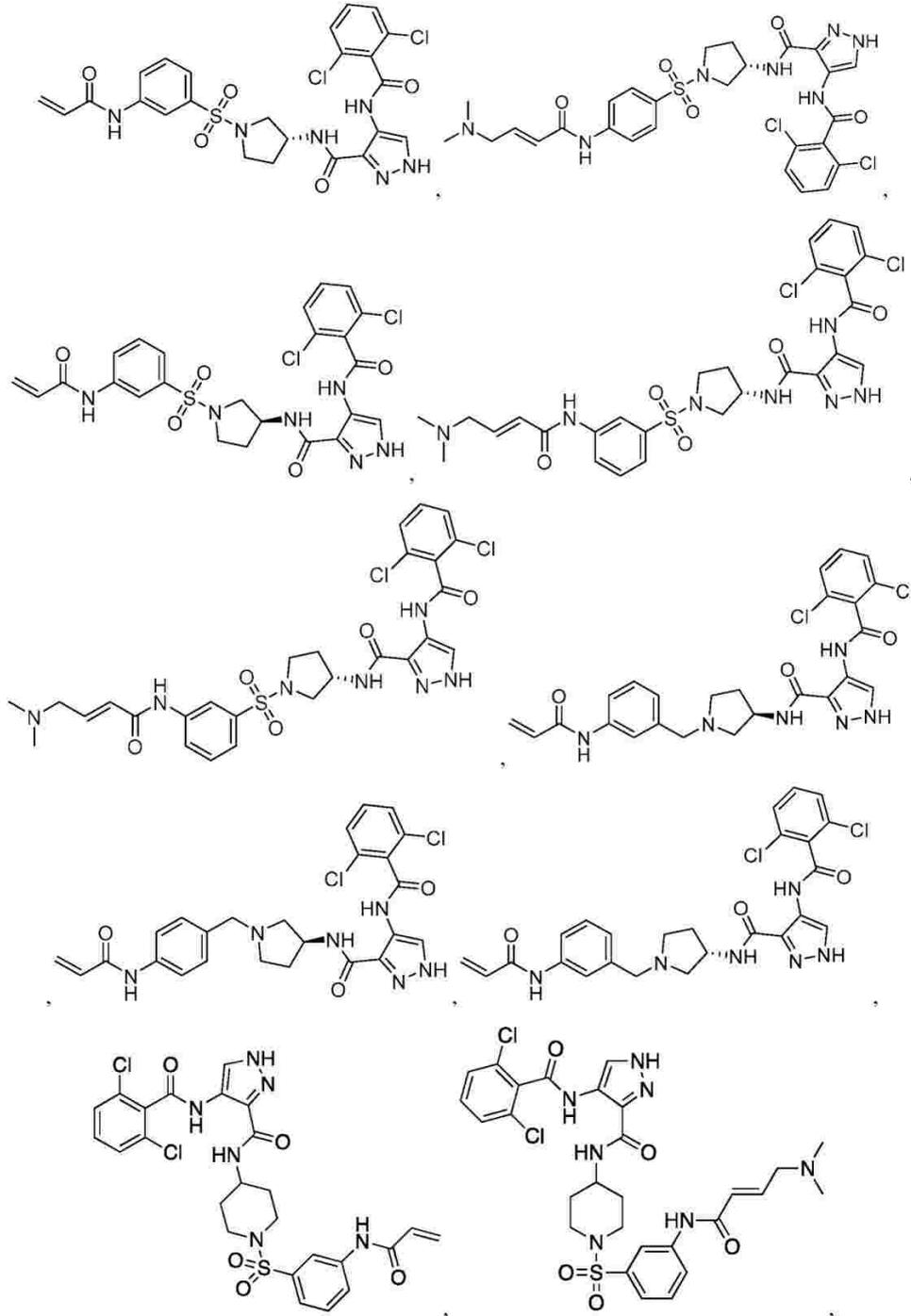
20

30

40

50

【化 1 2】



10

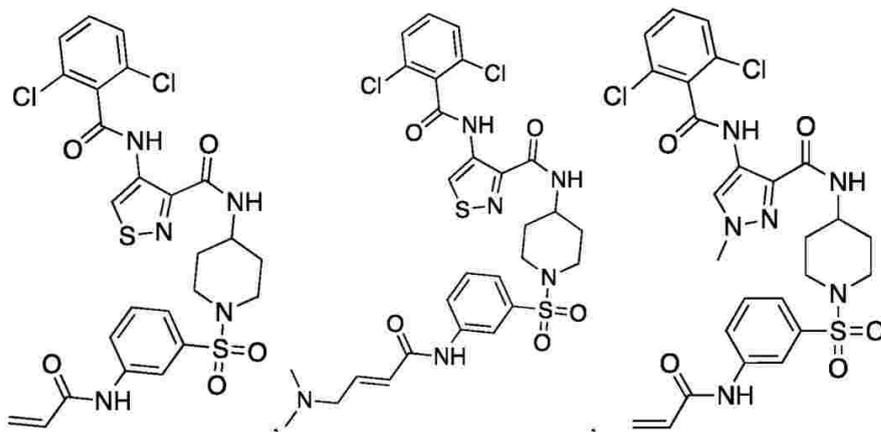
20

30

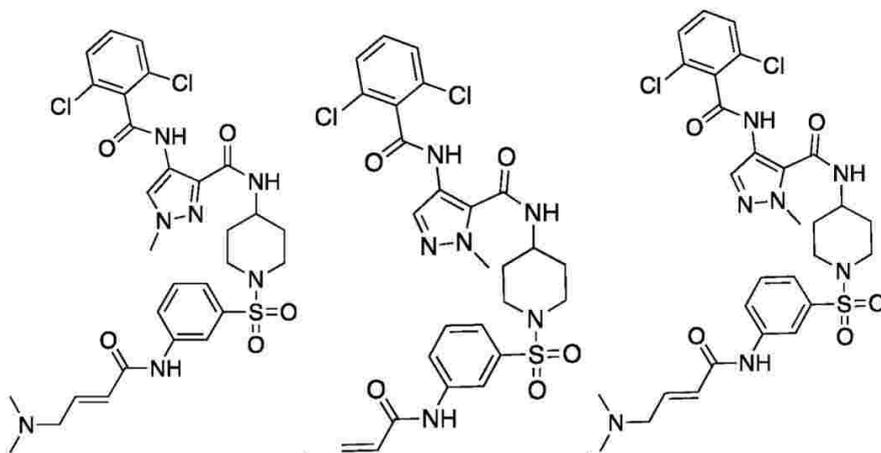
40

50

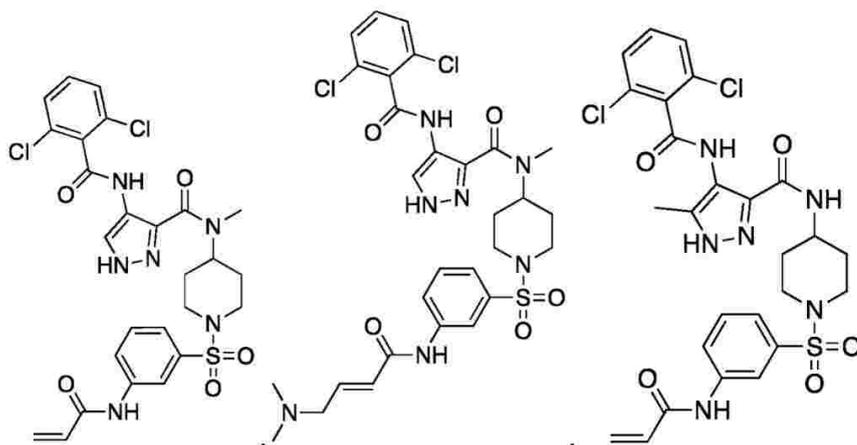
【化 1 3】



10



20

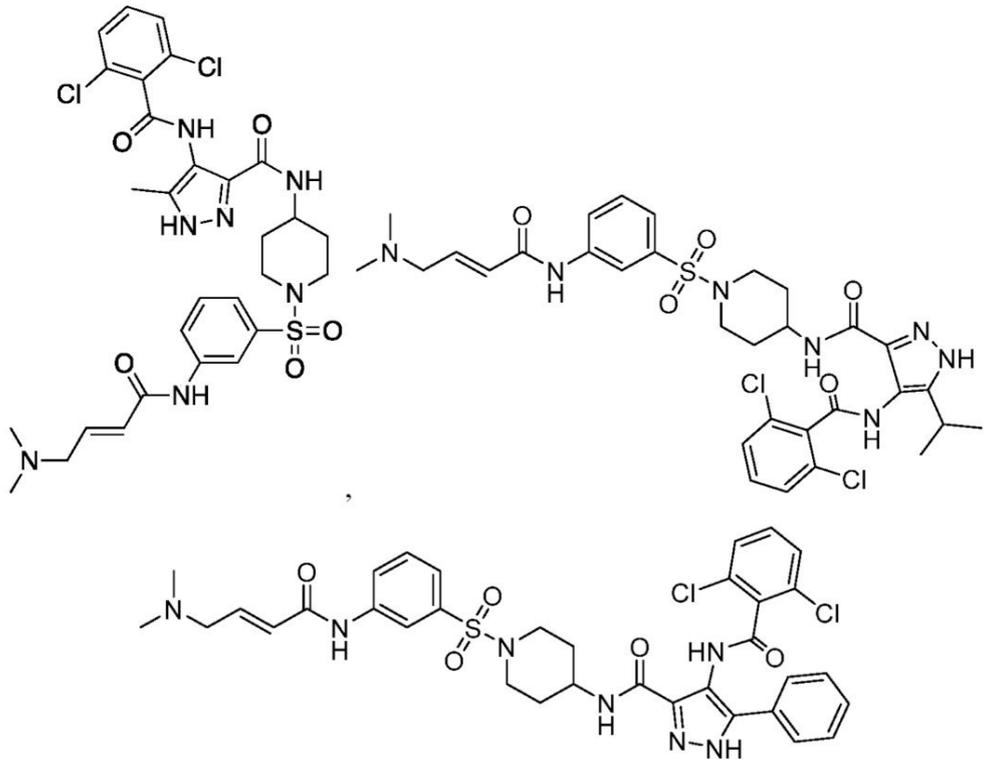


30

40

50

【化 1 4】



10

20

ならびにそれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導体、およびプロドラッグを包含する。

【0008】

別の側面において、本開示は、本明細書に記載の化合物、および任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を包含する医薬組成物を提供する。ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、治療的または予防的有効量の本明細書に記載の化合物を包含する。医薬組成物は、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患)の処置および/または予防を、これを必要とする対象においてするのに、あるいは対象、生体試料、組織、または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の活性を阻害するのに有用であってもよい。ある態様において、増殖性疾患は、がん(例として、肺がん、乳房がん(breast cancer)、肝臓がん、膵臓がん、胃部のがん、卵巣がん、結腸がん(colon cancer)、大腸がん)である。ある態様において、がんは、癌である。

30

【0009】

別の側面において、本開示は、本明細書に記載の化合物、および任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を包含する医薬組成物を提供する。ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、治療的または予防的有効量の本明細書に記載の化合物を包含する。医薬組成物は、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)の処置を、これを必要とする対象において、これを必要とする対象においてするのに、あるいは対象、生体試料、組織、または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性を阻害するのに、有用であってもよい。ある態様において、疾患は、増殖性疾患(例として、がん(例として、肺がん、乳房がん、肝臓がん、膵臓がん、胃部のがん、卵巣がん、結腸がん、大腸がん))である。ある態様において、がんは、癌である。ある態様において、疾患は、代謝障害(例として、糖尿病)である。ある態様において、疾患は、自己免疫疾患(例として、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎)である。ある態様において、疾患は、神経学的疾患(例として、アルツハイマー病、神経膠症、脊髄傷害)である。

40

【0010】

50

別の側面において、本明細書に記載されるのは、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患)を処置および/または予防する方法である。処置されてもよい例示の増殖性疾患は、CDKの過剰発現または増大した活性に関連する疾患、例として、がんを包含する。ある態様において、がんは、癌である。ある態様において、がんは、肺がん、乳房がん、肝臓がん、膵臓がん、胃部のがん、卵巣がん、結腸がん、および大腸がんからなる群から選択される。ある態様において、疾患は、代謝障害(例として、糖尿病)である。ある態様において、疾患は、神経学的疾患(例として、アルツハイマー病、神経膠症、脊髄傷害)である。

【0011】

別の側面は、生体試料(例として、細胞、組織)において本明細書に記載の化合物を使用しキナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害する方法に関する。別の側面において、本明細書に記載されるのは、対象において本明細書に記載の化合物を使用しキナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害する方法である。ある態様において、方法は、CDK14の阻害を伴う。

10

【0012】

本明細書に記載されるのは、有効量の、本明細書に記載のとおり化合物またはその医薬組成物を、これを必要とする対象へ投与する方法である。また記載されるのには、有効量の、本明細書に記載のとおり化合物またはその医薬組成物を細胞と接触させる方法もある。ある態様において、本明細書に記載の方法はさらに、追加の医薬品を対象へ投与することを包含する。ある態様において、本明細書に記載の方法はさらに、細胞を追加の医薬品(例として、抗増殖剤)と接触させることを包含する。ある態様において、追加の医薬品は、キナーゼインヒビター(例として、CDKのインヒビター)である。

20

【0013】

もう1つの側面において、本開示は、対象における疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)の処置における使用のための、式(I')または(I)で表される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、プロドラッグ、および組成物を提供する。

【0014】

本開示の別の側面は、本明細書に記載のとおり化合物またはその医薬組成物とともに容器を含むキットに関する。本明細書に記載のキットは、化合物もしくは医薬組成物の単回用量または複数回用量を包含していてもよい。キットは、本開示の方法において有用であってもよい。ある態様において、キットはさらに、化合物または医薬組成物を使用するための指示を包含する。本明細書に記載のキットはまた、必要に応じ、米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局による情報(例として処方情報)をも包含していてもよい。

30

【0015】

本発明の1以上の態様の詳細は本明細書に明記されている。本発明の他の特色、目的、および利点は、詳細な記載、例、図、およびクレームから明らかであろう。

【0016】**定義**

特定の官能基および化学用語の定義は、より詳細に下に記載される。化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、特定の官能基はそこに記載のとおり、一般に定義される。加えて、有機化学の一般法則、ならびに特定の官能部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989;およびCarruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。本開示は、形はどうあれ、本明細書に記載の置換基の例示列挙によって限定されることは意図してい

40

50

ない。

【0017】

本明細書に記載の化合物は、1以上の不斉中心を含み得、よって様々な異性体の形態、例として鏡像異性体および/またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー、または幾何異性体の形態であり得るか、または立体異性体の混合物(ラセミ混合物、および1以上の立体異性体が富化された混合物を包含する)の形態であり得る。異性体は、当業者に知られている方法(キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、およびキラル塩の形成および結晶化を包含する)によって混合物から単離され得る;または好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Inter science, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY, 1962);および Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)を参照。本発明は加えて、他の異性体が実質的にない個々の異性体としても、代わりに様々な異性体の混合物としても、本明細書に記載の化合物を網羅する。

10

【0018】

値の範囲が列挙されるとき、その範囲内の各値および部分範囲も網羅することを意図する。例えば「C₁₋₆」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、およびC₅₋₆のアルキルを網羅することを意図する。

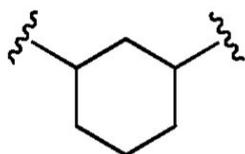
20

【0019】

「炭化水素鎖」は、置換もしくは非置換の二価のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を指す。炭化水素鎖は、少なくとも1つの鎖、炭化水素鎖の2個のラジカル間に少なくとも1個の炭素原子を包含するその各接点(node)(「炭素単位」)を包含する。例えば、炭化水素鎖-C^AH(C^BH₂C^CH₃)-は、たった1個の炭素単位C^Aしか包含しない。用語「C_x炭化水素鎖」(ここでxは、正の整数である)は、炭化水素鎖の2個のラジカル間にx個の炭素単位(単数または複数)を包含する炭化水素鎖を指す。xが1より大きい実行可能な値である場合、実行可能な最小値のxは炭化水素鎖の定義に使用される。例えば、-CH(C₂H₅)-は、C₁炭化水素鎖であり、

30

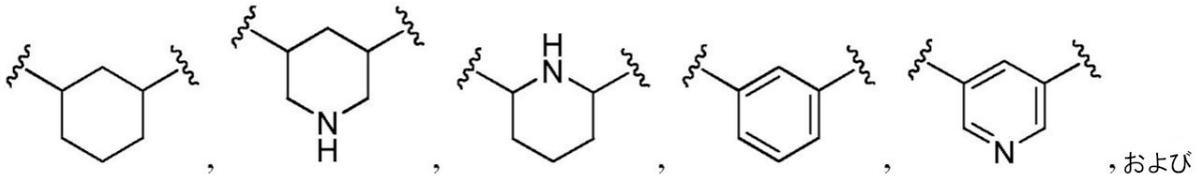
【化15】



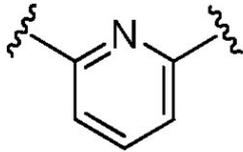
は、C₃炭化水素鎖である。広範な値(例として、C₁₋₆炭化水素鎖)が使用されるとき、その範囲の意味は、本明細書に記載のとおりである。炭化水素鎖は、飽和であってもよい(例として、-(CH₂)₄-)。炭化水素鎖はまた、不飽和であってもよく、炭化水素鎖のどこにでも1個以上のC=C結合および/またはCC結合を包含する。実例として、-CH=CH-(CH₂)₂-、-CH₂-CC-CH₂-、および-CC-CH=CH-はすべて、非置換かつ不飽和の炭化水素鎖の例である。ある態様において、炭化水素鎖は、非置換である(例として、-(CH₂)₄-)。ある態様において、炭化水素鎖は、置換されている(例として、-CH(C₂H₅)-および-CF₂-)。炭化水素鎖上のいずれの2個の置換基は結び合って、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリール環を形成してもよい。実例として、

40

【化16】



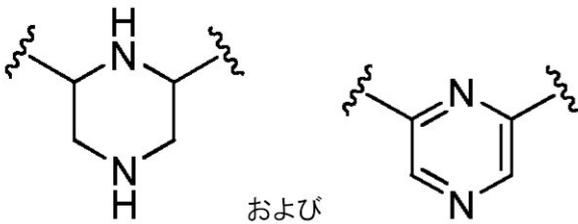
【化17】



10

はすべて、炭化水素鎖の例である。対照的に、ある態様において、

【化18】



20

は、本明細書に記載の炭化水素鎖の範囲内にはない。

【0020】

「アルキル」は、1個から20個までの炭素原子を有する、直鎖または分岐の飽和炭化水素基のラジカルを指す(「C₁₋₂₀アルキル」)。いくつかの態様において、1個から10個までの炭素原子を有する、直鎖または分岐の飽和炭化水素基のラジカルを指す(「C₁₋₁₀アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~9個の炭素原子を有する(「C₁₋₉アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~8個の炭素原子を有する(「C₁₋₈アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~7個の炭素原子を有する(「C₁₋₇アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~6個の炭素原子を有する(「C₁₋₆アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~5個の炭素原子を有する(「C₁₋₅アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~4個の炭素原子を有する(「C₁₋₄アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~3個の炭素原子を有する(「C₁₋₃アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1~2個の炭素原子を有する(「C₁₋₂アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する(「C₁アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は2~6個の炭素原子を有する(「C₂₋₆アルキル」)。C₁₋₆アルキル基の例は、メチル(C₁)、エチル(C₂)、n-プロピル(C₃)、イソプロピル(C₃)、n-ブチル(C₄)、tert-ブチル(C₄)、sec-ブチル(C₄)、イソ-ブチル(C₄)、n-ペンチル(C₅)、3-ペンタニル(C₅)、アミル(C₅)、ネオペンチル(C₅)、3-メチル-2-ブタニル(C₅)、三級アミル(C₅)、およびn-ヘキシル(C₆)を包含する。アルキル基の追加例は、n-ヘプチル(C₇)、n-オクチル(C₈)等を包含する。別様に特定されない限り、アルキル基の各場合は、独立して、任意置換である、すなわち非置換であるか(「非置換アルキル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換アルキル」)。ある態様において、アルキル基は、非置換C₁₋₁₀アルキル(例として、-CH₃)である。ある態様において、アルキル基は、置換C₁₋₁₀アルキルである。

30

40

【0021】

50

「アルケニル」は、2個から20個までの炭素原子と、1以上の炭素-炭素二重結合とを有するが、三重結合は有さない、直鎖または分枝の炭化水素基のラジカルを指す(「 C_{2-20} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルケニル」)。いくつかの態様において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルケニル」)。1個以上の炭素-炭素二重結合は、内部に(2-ブテニル中に、など)または末端に(1-ブテニル中に、など)あり得る。 C_{2-4} アルケニル基の例は、エテニル(C_2)、1-プロペニル(C_3)、2-プロペニル(C_3)、1-ブテニル(C_4)、2-ブテニル(C_4)、ブタジエニル(C_4)等を包含する。 C_{2-6} アルケニル基の例は、前述の C_{2-4} アルケニル基ならびにペンテニル(C_5)、ペンタジエニル(C_5)、ヘキセニル(C_6)等を包含する。アルケニルの追加例は、ヘプテニル(C_7)、オクテニル(C_8)、オクタトリエニル(C_8)等を包含する。別様に特定されない限り、アルケニル基の各場合は、独立して、任意置換である、すなわち非置換であるか(「非置換アルケニル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換アルケニル」)。ある態様において、アルケニル基は、非置換 C_{2-10} アルケニルである。ある態様において、アルケニル基は、置換 C_{2-10} アルケニルである。

【0022】

「アルキニル」は、2個から20個までの炭素原子、1以上の炭素-炭素三重結合、および任意に、1以上の二重結合を有する、直鎖または分枝の炭化水素基のラジカルを指す(「 C_{2-20} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~10個の炭素原子を有する(「 C_{2-10} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~9個の炭素原子を有する(「 C_{2-9} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~8個の炭素原子を有する(「 C_{2-8} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~7個の炭素原子を有する(「 C_{2-7} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~6個の炭素原子を有する(「 C_{2-6} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~5個の炭素原子を有する(「 C_{2-5} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~4個の炭素原子を有する(「 C_{2-4} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2~3個の炭素原子を有する(「 C_{2-3} アルキニル」)。いくつかの態様において、アルキニル基は、2個の炭素原子を有する(「 C_2 アルキニル」)。1個以上の炭素-炭素三重結合は、内部に(2-ブチニル中に、など)または末端に(1-ブチニル中に、など)あり得る。 C_{2-4} アルキニル基の例は、限定せずに、エチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)等を包含する。 C_{2-6} アルケニル基の例は、前述の C_{2-4} アルキニル基ならびにペンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)等を包含する。アルキニルの追加例は、ヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)等を包含する。別様に特定されない限り、アルキニル基の各場合は、独立して、任意置換である、すなわち非置換であるか(「非置換アルキニル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換アルキニル」)。ある態様において、アルキニル基は、非置換 C_{2-10} アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は、置換 C_{2-10} アルキニルである。

【0023】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、3個から10個までの環炭素原子(「 C_{3-10} カルボシクリル」)とゼロ個のヘテロ原子とを非芳香族環系中に有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~8個の環炭素原子を有する(「 C_{3-8} カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「 C_{3-6} カルボシクリル」)。いくつかの態様において、

カルボシクリル基は、3～6個の環炭素原子を有する(「C₃₋₆カルボシクリル」)。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「C₅₋₁₀カルボシクリル」)。例示のC₃₋₆カルボシクリル基は、限定せずに、シクロプロピル(C₃)、シクロプロペニル(C₃)、シクロブチル(C₄)、シクロブテニル(C₄)、シクロペンチル(C₅)、シクロペンテニル(C₅)、シクロヘキシル(C₆)、シクロヘキセニル(C₆)、シクロヘキサジエニル(C₆)等を包含する。例示のC₃₋₈カルボシクリル基は、限定せずに、先述のC₃₋₆カルボシクリル基、ならびにシクロヘプチル(C₇)、シクロヘプテニル(C₇)、シクロヘプタジエニル(C₇)、シクロヘプタトリエニル(C₇)、シクロオクチル(C₈)、シクロオクテニル(C₈)、ピシクロ[2.2.1]ヘプタニル(C₇)、ピシクロ[2.2.2]オクタニル(C₈)等を包含する。例示のC₃₋₁₀カルボシクリル基は、限定せずに、先述のC₃₋₈カルボシクリル基、ならびにシクロノニル(C₉)、シクロノネニル(C₉)、シクロデシル(C₁₀)、シクロデセニル(C₁₀)、オクタヒドロ-1H-インデニル(C₉)、デカヒドロナフタレニル(C₁₀)、スピロ[4.5]デカニル(C₁₀)等を包含する。上記の例が説明するとおり、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式であるか(「単環式カルボシクリル」)、または二環系などの縮合環系、架橋環系、もしくはスピロ環系(「二環式カルボシクリル」)を含有するかのいずれかであって、飽和であり得るか、または部分的に不飽和であり得る。「カルボシクリル」はまた、上に定義されているとおり、炭素環式の環が1個以上のアリアル基またはヘテロアリアル基と縮合されている環系でもあって、ここで付着点は炭素環式の環上にあり、かかる実例において炭素数は炭素環式の環系中の炭素数を通して指定される。別様に特定されない限り、カルボシクリル基の各場合は、独立して、任意置換である、すなわち非置換であるか(「非置換カルボシクリル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換C₃₋₁₀カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は、置換C₃₋₁₀カルボシクリルである。

10

20

【0024】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、3個から10個までの環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基である(「C₃₋₁₀シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する(「C₃₋₈シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～6個の環炭素原子を有する(「C₃₋₆シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～6個の環炭素原子を有する(「C₅₋₆シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、5～10個の環炭素原子を有する(「C₅₋₁₀シクロアルキル」)。C₅₋₆シクロアルキル基の例は、シクロペンチル(C₅)およびシクロヘキシル(C₆)を包含する。C₃₋₆シクロアルキル基の例は、先述のC₅₋₆シクロアルキル基、ならびにシクロプロピル(C₃)およびシクロブチル(C₄)を包含する。C₃₋₈シクロアルキル基の例は、先述のC₃₋₆シクロアルキル基、ならびにシクロヘプチル(C₇)およびシクロオクチル(C₈)を包含する。別様に特定されない限り、シクロアルキル基の各場合は、独立して、非置換であるか(「非置換シクロアルキル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換C₃₋₁₀シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は、置換C₃₋₁₀シクロアルキルである。

30

【0025】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」は、環炭素原子と1～4個の環ヘテロ原子とを有する3～10員の非芳香族環系のラジカルを指し、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される(「3～10員ヘテロシクリル」)。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基中の付着点は、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式であるか(「単環式ヘテロシクリル」)、または二環系などの縮合環系、架橋環系、もしくはスピロ環系であって(「二環式ヘテロシクリル」)、飽和であり得るかまたは部分的に不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロシクリル」はまた、複素環式の環が上に定義されるとおり1個以上のカルボシクリル基と縮合している環系(ここでその付着点は、カルボシクリル環上もしくはヘテロ環上のいずれかにある)、または

40

50

複素環式の環が上に定義されるとおり1個以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合している環系(ここでその付着点は、複素環式の環上にある)をも包含し、かかる実例において、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を通して指定される。別様に特定されない限り、ヘテロシクリルの各場合は、独立して、任意置換である、すなわち非置換であるか(「非置換ヘテロシクリル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロシクリル」)。ある態様において、ヘテロシクリル基は、非置換3~10員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は、置換3~10員ヘテロシクリルである。

【0026】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と1~4個の環ヘテロ原子とを有する5~10員の非芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素からなる群から選択される(「5~10員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と1~4個の環ヘテロ原子とを有する5~8員の非芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される(「5~8員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は、環炭素原子と1~4個の環ヘテロ原子とを有する5~6員の非芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される(「5~6員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、5~6員ヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員のヘテロシクリルは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。

【0027】

1個のヘテロ原子を含有する例示の3員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アジリジニル、オキシラニル、チイラニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の4員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ジヒドロチオフエニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ジオキサニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアゾリニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ペペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ペペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、トリアジニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の7員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の8員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルを包含する。C₆アリール環と縮合された例示の5員ヘテロシクリル基(また本明細書中5,6-二環式複素環式の環とも称される)は、限定せずに、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾキサゾリノニル等を包含する。アリール環と縮合された例示の6員ヘテロシクリル基(また本明細書中6,6-二環式複素環式の環とも称される)は、限定せずに、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル等を包含する。

【0028】

「アリール」は、芳香族環系中に提供される6~14個の環炭素原子とゼロ個のヘテロ原子とを有する、単環式または多環式(例として、二環式または三環式)の4n+2芳香族環系(例として、環式のアレイン中に共有される6、10、または14個のπ電子を有する)のラジ

カルを指す(「C₆₋₁₄アリール」)。いくつかの態様において、アリール基は、6個の環炭素原子を有する(「C₆アリール」;例として、フェニル)。いくつかの態様において、アリール基は、10個の環炭素原子を有する(「C₁₀アリール」;例として、1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの態様において、アリール基は、14個の環炭素原子を有する(「C₁₄アリール」;例として、アントラシル(anthracyl))。「アリール」はまた、アリール環が、上に定義されるとおり、1個以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されている環系であるが、ここでラジカルまたは付着点が、アリール環上にある前記環系をも包含する。かかる実例において、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を通して指定される。別様に特定されない限り、アリール基の各場合は、独立して、任意置換である、すなわち非置換であるか(「非置換アリール」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換アリール」)。ある態様において、アリール基は、非置換C₆₋₁₄アリールである。ある態様において、アリール基は、置換C₆₋₁₄アリールである。

【0029】

「アラルキル」は、アルキルとアリールとの部分集合であって、任意置換アリール基によって置換された任意置換アルキル基を指す。ある態様において、アラルキルは、任意置換ベンジルである。ある態様において、アラルキルは、ベンジルである。ある態様において、アラルキルは、任意置換フェネチルである。ある態様において、アラルキルは、フェネチルである。

【0030】

「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供される環炭素原子と1~4個の環ヘテロ原子とを有する5~10員の単環式または多環式(例として、二環式、三環式)の4n+2芳香族環系(例として、環式アレイ中に共有された6、10、または14個のπ電子を有する)のラジカルを指すが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される(「5~10員ヘテロアリール」)。1個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、付着点は、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に含み得る。「ヘテロアリール」は、ヘテロアリール環が、上に定義されるとおり、1個以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されている環系であるが、ここで付着点は、ヘテロアリール環上にある前記環系を包含する。かかる実例において、環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を通して指定される。「ヘテロアリール」はまた、ヘテロアリール環が、上に定義されるとおり、1個以上のアリール基と縮合されている環系であるが、ここで付着点は、アリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかにある前記環系をも包含する。かかる実例において、環員数は、縮合多環式(アリール/ヘテロアリール)環系中の環員数が指定される。1個の環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基(例として、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等)において、付着点は、いずれの環、すなわちヘテロ原子を持つ環(例として、2-インドリル)またはヘテロ原子を含有しない環(例として、5-インドリル)のいずれかの上であり得る。

【0031】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子と1~4個の環ヘテロ原子とを有する5~10員の芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される(「5~10員ヘテロアリール」)。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子と1~4個の環ヘテロ原子とを有する5~8員の芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される(「5~8員ヘテロアリール」)。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子と1~4個の環ヘテロ原子とを有する5~6員の芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される(「5~6員ヘテロアリール」)。いくつかの態様において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5~6員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される1~2個の環ヘテロ原子を有す

10

20

30

40

50

る。いくつかの態様において、5～6員ヘテロアリアル基は、窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環ヘテロ原子を有する。別様に特定されない限り、ヘテロアリアル基の各場合は、独立して、任意置換である、すなわち非置換であるか(「非置換ヘテロアリアル」)、または1個以上の置換基で置換されている(「置換ヘテロアリアル」)。ある態様において、ヘテロアリアル基は、非置換5～14員ヘテロアリアルである。ある態様において、ヘテロアリアル基は、置換5～14員ヘテロアリアルである。

【0032】

1個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリアル基は、限定せずに、ピロリル、フラニル、およびチオフェニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリアル基は、限定せずに、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリアル基は、限定せずに、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを包含する。4個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロアリアル基は、限定せずに、テトラゾリルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロアリアル基は、限定せずに、ピリジニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロアリアル基は、限定せずに、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを包含する。3個または4個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロアリアル基は夫々、限定せずに、トリアジニルおよびテトラジニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の7員ヘテロアリアル基は、限定せずに、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを包含する。例示の5,6-二環式ヘテロアリアル基は、限定せずに、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを包含する。例示の6,6-二環式ヘテロアリアル基は、限定せずに、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを包含する。

【0033】

「ヘテロアラルキル」は、アルキルとヘテロアリアルとの部分集合であって、任意置換ヘテロアリアル基によって置換された任意置換アルキル基を指す。

【0034】

「部分的に不飽和(の)」は、少なくとも1個の二重結合または三重結合を包含する基を指す。「部分的に不飽和(の)」環系はさらに、複数の不飽和部位を有する環を網羅することを意図しているが、本明細書に定義されるとおりの芳香族基(例として、アリアル基またはヘテロアリアル基)を包含することは意図していない。同じく、「飽和(の)」は、二重結合も三重結合も含有しない基、すなわち、すべて単結合を含有する基を指す。

【0035】

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリアル基、およびヘテロアリアル基が二価の架橋基であるとき、接尾辞-エンを使用し、例として、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンとさらに称される。

【0036】

用語「任意置換(の)」は、置換または非置換を指す。

【0037】

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリアル基、およびヘテロアリアル基は、任意置換(例として、「置換」もしくは「非置換」アルキル基、「置換」もしくは「非置換」アルケニル基、「置換」もしくは「非置換」アルキニル基、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル基、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル基、「置換」もしくは「非置換」アリアル基、または「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリアル基)である。一般に、用語「置換(されている/された)」は、用語「任意に」が先行するか否かにかかわらず、基(例として、炭素原子または窒素原子)上

10

20

30

40

50

に存在する少なくとも1個の水素が、許され得る置換基(例として、置換によって安定な化合物(例として、転位、環化、脱離、または他の反応によって、などの自発的に変換をしない化合物)をもたらす置換基)によって置き換えられるということを意味する。別様に示されない限り、「置換された」基は、基の1以上の置換可能な位置にて置換基を有し、いずれか所定の構造中1より多くの位置で置換されると、置換基は、各位置にて同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換(されている/された)」は、有機化合物のすべての許され得る置換基、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載のいずれの置換基での置換を包含することが企図される。本発明は、安定な化合物に到達するために、ありとあらゆるかかる組み合わせを企図する。本発明の目的において、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし、かつ安定な部分の形成をもたらす、水素置換基を、および/または本明細書に記載のとおりいずれの好適な置換基をも、有していてもよい。

10

【0038】

例示の炭素原子置換基は、これらに限定されないが、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリーール、および5~14員ヘテロアリーールを包含するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{dd}基で置換されている;ここでX⁻は、対イオンである;

20

30

あるいは、炭素原子上2個のジェミナル水素は、基=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}、または=NOR^{cc}に置き換えられている;

R^{aa}の各場合は、独立して、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員のヘテロシクリル、C₆~14アリーール、および5~14員ヘテロアリーールから選択されるか、または2個のR^{aa}基は結び合って、3~14員ヘテロシクリル環もしくは5~14員ヘテロアリーール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{dd}基で置換されている;

40

R^{bb}の各場合は、独立して、水素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリーール、および5~14員ヘテロアリーールから選択されるか、または2個のR^{bb}基は

50

結び合って、3~14員ヘテロシクリル環もしくは5~14員ヘテロアリアル環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{dd}基で置換されている;ここでX⁻は、対イオンである;

R^{cc}の各場合は、独立して、水素、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリアル、および5~14員ヘテロアリアルから選択されるか、または2個のR^{cc}基は結び合って、3~14員ヘテロシクリル環もしくは5~14員ヘテロアリアル環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{dd}基で置換されている;

R^{dd}の各場合は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆~10アリアル、5~10員ヘテロアリアルから選択されるが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、もしくは5個のR^{gg}基で置換されているか、または2個のジェミナルR^d置換基は結び合って、=Oもしくは=Sを形成し得る;ここでX⁻は、対イオンである;

R^{ee}の各場合は、独立して、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、C₆~10アリアル、3~10員ヘテロシクリル、および3~10員ヘテロアリアルから選択されるが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{gg}基で置換されている;

R^{ff}の各場合は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~10員ヘテロシクリル、C₆~10アリアル、および5~10員ヘテロアリアルから選択されるか、または2個のR^{ff}基は結び合って、3~10員ヘテロシクリル環もしくは5~10員ヘテロアリアル環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{gg}基で置換されている;ならびに

R^{gg}の各場合は、独立して、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁~6アルキル、-ON(C₁~6アルキル)₂、-N(C₁~6アルキル)₂、-N(C₁~6アルキル)₃⁺X⁻、-NH(C₁~6アルキル)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁~6アルキル)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁~6アルキル)(C₁~6アルキル)、-N(OH)(C₁~6アルキル)、-NH(OH)、-SH、-SC₁~6アルキル、-SS(C₁~6アルキル)、-C(=O)(C₁~6アルキル)、-CO₂H、-CO₂(C₁~6アルキル)、-OC(=O)(C₁~6アルキル)、-OCO₂(C₁~6アルキル)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁~6アルキル)₂、-OC(=O)NH(C₁~6アルキル)、-NHC(=O)(C₁~6アルキル)、-N(C₁~6アルキル)C(=O)(C₁~6ア

10

20

30

40

50

ルキル)、 $-\text{NHCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1-6}\text{ペルハロアルキル}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_{2-6}\text{アルキニル}$ 、ヘテロ $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、ヘテロ $\text{C}_{2-6}\text{アルケニル}$ 、ヘテロ $\text{C}_{2-6}\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{カルボシクリル}$ 、 $\text{C}_{6-10}\text{アリール}$ 、 $3-10$ 員ヘテロシクリル、 $5-10$ 員ヘテロアリールである;または、2個のジェミナル R^{99} 置換基は結び合って、 $=\text{O}$ もしくは $=\text{S}$ を形成し得る;ここで X^- は、対イオンである。

【0039】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を維持するために、正に荷電した基と結び付けられた負に荷電した基である。アニオン性対イオンは、一価であってもよい(すなわち、負の形式電荷を1個包含する)。アニオン性対イオンはまた、二価または三価などの多価であってもよい(すなわち、負の形式電荷を1個以上包含する)。例示の対イオンは、ハロゲン化物イオン(例として、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 H_2PO_4^- 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、スルホン酸イオン(例として、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファ-スルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸等)、カルボン酸イオン(例として、酢酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、グリコン酸等)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $\text{B}[3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3]_4^-$ 、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ 、およびカルボランアニオン(例として、 $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ または $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$)を包含する。多価であってもよい例示の対イオンは、 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、カルボン酸アニオン(例として、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グリコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等)、およびカルボランを包含する。

【0040】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素(フルオロ、 $-\text{F}$)、塩素(クロロ、 $-\text{Cl}$)、臭素(ブromo、 $-\text{Br}$)、またはヨウ素(ヨード、 $-\text{I}$)を指す。

【0041】

用語「アシル」は、一般式 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{X}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{X}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{X}1})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{X}1})_2$ 、および $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{\text{X}1})$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X}1})\text{R}^{\text{X}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X}1})\text{OR}^{\text{X}1}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X}1})\text{SR}^{\text{X}1}$ 、および $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X}1})\text{N}(\text{R}^{\text{X}1})_2$ を有する基を指すが、ここで $\text{R}^{\text{X}1}$ は、水素;ハロゲン;置換もしくは非置換のヒドロキシル;置換もしくは非置換のチオール;置換もしくは非置換のアミノ;置換もしくは非置換のアシル、環状もしくは非環式の、置換もしくは非置換の、分枝のもしくは非分枝の脂肪族;環状もしくは非環式の、置換もしくは非置換の、分枝のもしくは非分枝のヘテロ脂肪族;環状もしくは非環式の、置換もしくは非置換の、分枝のもしくは非分枝のアルキル;環状もしくは非環式の、置換もしくは非置換の、分枝のもしくは非分枝のアルケニル;置換もしくは非置換のアルキニル;置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ-もしくはジ-脂肪族

アミノ、モノ-もしくはジ-ヘテロ脂肪族アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、モノ-もしくはジ-ヘテロアルキルアミノ、モノ-もしくはジ-アリーールアミノ、またはモノ-もしくはジ-ヘテロアリーールアミノであるか;あるいは、2個の R^{X1} 基は一緒になって、5~6員の複素環式の環を形成する。例示のアシル基は、アルデヒド(-CHO)、カルボン酸(-CO₂H)、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバマート、および尿素を包含する。アシル置換基は、これらに限定されないが、安定した部分(例として、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリーール、ヘテロアリーール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリーールアミノ、ヘテロアリーールアミノ、アルキルアリーール、アリーールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリーールチオキシ、ヘテロアリーールチオキシ、アシルオキシ等、これらの各々はさらに置換されていてもまたは置換されていなくてもよい)の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれも包含する。

【0042】

「アルコキシ」または「アルコキシル」は、式:-O-アルキルで表されるラジカルを指す。

【0043】

窒素原子は、原子価が許す限り、置換されていても、非置換であってもよく、一級、二級、三級、および四級の窒素原子を包含する。例示の窒素原子置換基は、これらに限定されないが、水素、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^a、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^c)₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリーール、および5~14員ヘテロアリーールを包含するか、あるいはN原子へ付着された2個のR^{cc}基は連結されて、3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリーール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリーール、およびヘテロアリーールは、独立して、0個、1個、2個、3個、4個、または5個のR^{dd}基で置換されており、ここでR^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、およびR^{dd}は、上に定義されているとおりである。

【0044】

ある種の態様において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基(またアミノ保護基とも称される)である。窒素保護基は、これらに限定されないが、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁~10アルキル(例として、アラルキル、ヘテロアラルキル)、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリーール、および5~14員ヘテロアリーール基を包含し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリーール、およびヘテロアリーールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR^{dd}基で置換されており、ここでR^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、およびR^{dd}は、本明細書に定義されるとおりである。窒素保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999(参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されているものを包含する。

【0045】

例えば、アミド基などの窒素保護基(例として、-C(=O)R^{aa})は、これらに限定されないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリ

10

20

30

40

50

フルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロケイ皮酸アミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、およびo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドを包含する。

【 0 0 4 6 】

カルバマート基などの窒素保護基(例として、-C(=O)OR^{aa})は、これらに限定されないが、カルバミン酸メチル、カルバミン酸エチル、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバマート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサントール)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、t-ブチルカルバマート(BOC)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(lpaoc)、シンナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、p-ニトロベンジルカルバマート、p-ブromoベンジルカルバマート、p-クロロベンジルカルバマート、2,4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート(Msz)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバマート(Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバマート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフェニルカルバマート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバマート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバマート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバマート(Tcroc)、m-ニトロフェニルカルバマート、3,5-ジメトキシベンジルカルバマート、o-ニトロベンジルカルバマート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバマート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバマート、t-アミルカルバマート、s-ベンジルチオカルバマート、p-シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、p-デシルオキシベンジルカルバマート、2,2-ジメトキシアシルピニルカルバマート、o-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバマート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバマート、1,1-ジメチルプロピニルカルバマート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバマート、2-フラニルメチルカルバマート、2-ヨードエチルカルバマート、イソボルニルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバマート、1-メチルシクロブチルカルバマート、1-メチルシクロヘキシルカルバマート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバマート、1-メチル-1-(3,5-ジメトキシフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバマート、1

10

20

30

40

50

-メチル-1-フェニルエチルカルバマート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバマート、フェニルカルバマート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバマート、2,4,6-トリ-t-ブチルフェニルカルバマート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバマート、および2,4,6-トリメチルベンジルカルバマートを包含する。

【0047】

スルホンアミド基などの窒素保護基(例として、 $-S(=O)_2R^{aa}$)は、これらに限定されないが、p-トルエンスルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2,3,6,-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2,4,6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド(Mtb)、2,6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)、2,3,5,6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホンアミド(Mts)、2,6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メタンスルホンアミド(Ms)、-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4',8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド(DNMBS)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを包含する。

【0048】

他の窒素保護基は、これらに限定されないが、フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4,5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド(Dts)、N-2,3-ジフェニルマレイミド、N-2,5-ジメチルピロール、N-1,1,4,4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体(STABASE)、5-置換1,3-ジメチル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、5-置換1,3-ジベンジル-1,3,5-トリアザシクロヘキサン-2-オン、1-置換3,5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルアミン(SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミン、四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン(Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン(MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン(PhF)、N-2,7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ(Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N,N'-イソプロピリデンジアミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキサセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボロン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロムまたはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド(Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド(Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド(Ppt)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド(Nps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および3-ニトロピリジンスルフェンアミド(Npys)を包含する。

【0049】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基(また本明細書中「ヒドロキシル保護基」とも称される)である。酸素保護基は、これらに限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R$

10

20

30

40

50

$\text{C}^{\text{c}})_3\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{c}})_3\text{X}^-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})_2$ 、および $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2)_2$ を包含するが、ここで R^{a} 、 R^{b} 、および R^{c} は、本明細書に定義されるとおりである。酸素保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wut, 3rd edition, John Wiley & Son, 1999(参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されるものを包含する。

【 0 0 5 0 】

例示の酸素保護基は、これらに限定されないが、メチル、メトキシメチル(MOM)、メチルチオメチル(MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル(SMOM)、ベンジルオキシメチル(BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル(PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル(*p*-AOM)、グアイアコールメチル(GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル(POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(SEMOR)、テトラヒドロピラニル(THP)、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル(MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS,S-ジオキソド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル(CTMP)、1,4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2,3,3a,4,5,6,7,7a-オクタヒドロ-7,8,8-トリメチル-4,7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル(Bn)、*p*-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキソド、ジフェニルメチル、*p,p'*-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、*n*-ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4,4',4''-トリス(4,5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(レプリノイルオキシフェニル)メチル、4,4',4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4',4''-ジメトキシフェニル)メチル、1,1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1,3-ベンゾジスルフラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS,S-ジオキソド、トリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TES)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPS)、ジメチルヘキシルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ-*p*-キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、*t*-ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)、ギ酸、ギ酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、*p*-クロロフェノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソペンタノアート(レブリアート)、4,4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レプリノイルジチオアセタール)、ピバル酸、アダマントアート(adamant oate)、クロトン酸、4-メトキシクロトン酸、安息香酸、*p*-フェニル安息香酸、2,4,6-トリメチル安息香酸(メシト酸)、アルキルメチルカルボナート、9-フルオレニルメチルカルボナート(Fmoc)、アルキルエチルカルボナート、アルキル2,2,2-トリクロロエチルカルボナート(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルカルボナート(TMSEC)、2-(フェニルホルニル)エチルカルボナート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカルボナート(Peoc)、アルキルイソブチルカルボナート、アルキルピニルカルボナート、アルキルアリルカルボナート、アルキル*p*-ニトロフェニルカルボナート、アルキルベンジルカルボナート、アルキル*p*-メトキシベンジルカルボナート、アルキル3,4-ジメトキシベンジルカルボナート

10

20

30

40

50

、アルキル*o*-ニトロベンジルカルボナート、アルキル*p*-ニトロベンジルカルボナート、アルキル*S*-ベンジルチオカルボナート、4-エトキシ-1-ナフチルカルボナート、メチルジチオカルボナート、2-ヨード安息香酸、4-アジドブチラート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、*o*-(ジプロモメチル)安息香酸、2-ホルミルベンゼンスルホン酸、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)酪酸、2-(メチルチオメトキシメチル)安息香酸、2,6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸、2,6-ジクロロ-4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸、2,4-ビス(1,1-ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸、クロロジフェニル酢酸、イソ酪酸、モノコハク酸、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、*o*-(メトキシアシル)安息香酸、*n*-ナフトアート、硝酸、アルキル*N,N,N',N'*-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキル*N*-フェニルカルバマート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2,4-ジニトロフェニルスルフェン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシラート)、ベンジルスルホン酸、およびトシル酸(Ts)を包含する。

10

【0051】

ある態様において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基(また「チオール保護基」とも称される)である。硫黄保護基は、これらに限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ を包含し、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである。硫黄保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wut, 3rd edition, John Wiley & Son, 1999(参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されるものを包含する。

20

【0052】

本明細書に使用されるとき、「脱離基」(LG)は、当該技術分野において理解される用語であって、不均等結合開裂(heterolytic bond cleavage)において電子対とともに離れる分子フラグメントを指す前記用語であるが、ここで分子フラグメントは、アニオン分子または中性分子である。本明細書に使用されるとき、脱離基は、求核剤によって置き換えられることができる原子または基であり得る。例えば、Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)を参照。例示の脱離基は、これらに限定されないが、ハロ(例として、クロロ、プロモ、ヨード)および活性化された置換ヒドロキシル基(例として、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである)を包含する。好適な脱離基の例は、これらに限定されないが、ハロゲン(F、Cl、Br、またはI(ヨウ素)など)、アルコキシカルボニルオキシ、アリーロキシカルボニルオキシ、アルカンスルホニルオキシ、アレンスルホニルオキシ、アルキル-カルボニルオキシ(例として、アセトキシ)、アリーロカルボニルオキシ、アリーロオキシ、メトキシ、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミノ、ピキシル(pixyl)、およびハロホルマートを包含する。いくつかのケースにおいて、脱離基は、トルエンシルホナート(トシラート、 $-OTs$)、メタンスルホナート(メシラート、 $-OMs$)、*p*-プロモベンゼンスルホニルオキシ(プロシラート、 $-OBs$)、またはトリフルオロメタンスルホナート(トリフラート、 $-OTf$)などのスルホン酸エステルである。いくつかのケースにおいて、脱離基は、*p*-プロモベンゼンスルホニルオキシなどのプロシラートである。いくつかのケースにおいて、脱離基は、2-ニトロベンゼンスルホニルオキシなどのノシラートである。いくつかの態様において、脱離基は、シルホナートを含有する基である。いくつかの態様において、脱離基は、トシラート基である。脱離基はまた、ホスフィンオキシド(例として、光延(Mitsunobu)反応の最中に形成される)であってもよく、またはエポキシドもしくは環状スルファートなどの内部脱離基(internal leaving group)であってもよい。脱離基の他の非限定例は、水、アミン、アンモニア、アルコール、エーテル部分、硫黄を含有する部分、チオエーテル部分、ハロゲン化亜鉛、マグ

30

40

50

ネシウム部分、ジアゾニウム塩、および銅部分である。

【0053】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、正当な医学的見識の範囲内において、ヒトおよび下等動物の組織との接触における使用に好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答等がなく、妥当なベネフィット/リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容し得る塩は、当該技術分野において周知である。例えば、Bergeらは薬学的に許容し得る塩を詳細にJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19(参照により本明細書に組み込まれる)に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、好適な無機および有機の酸ならびに塩基に由来するものを包含する。薬学的に許容し得る無毒な酸付加塩の例は、無機酸(塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など)で、または有機酸(酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸)で、または当該技術分野において知られている他の方法(イオン交換など)を使用することによって、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容し得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、しょうのう酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、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、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を包含する。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_{1-4}\text{アルキル})_4^+$ 塩を包含する。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を包含する。さらなる薬学的に許容し得る塩は、適切な場合、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン(ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、およびアリールスルホン酸など)を使用して形成されたアミンカチオンを包含する。

【0054】

用語「溶媒和物」は、通常ソルボリシス反応によって、溶媒と結び付いた化合物の形態を指す。この物理的な結び付きは、水素結合を包含してもよい。従来の溶媒は、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテル等を包含する。式(1')または(1)で表される化合物は、例として結晶形態で調製されてもよく、溶媒和されてもよい。好適な溶媒和物は、薬学的に許容し得る溶媒和物を包含し、さらに、化学量論的な溶媒和物および非化学量論的な溶媒和物の両方を包含する。ある実例において、溶媒和物は、例えば1個以上の溶媒分子が、結晶固体の結晶格子中に組み込まれるときに、単離できるであろう。「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物との両方を網羅する。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノラート、およびメタノラートを包含する。

【0055】

用語「水和物」は、水と結び付いた化合物を指す。典型的には、化合物の水和物中に含有される水分子数が、水和物中の化合物分子数に対して一定の比である。したがって、化合物の水和物は、例えば一般的式 $R \cdot xH_2O$ (ここでRは、化合物であり、xは、0より大きい数である)によって表されてもよい。所定の化合物は、1より多いタイプの水和物を形成してもよく、例として、一水和物(xは、1である)、低級水和物(xは、0より大きくかつ1より小さい数であり、例として、ヘミ水和物($R \cdot 0.5H_2O$))、および多水和物(xは、1より大きい数であり、例として、二水和物($R \cdot 2H_2O$)および六水和物($R \cdot 6H_2O$))を包含する。

【0056】

用語「互変異性体」は、具体的な化合物構造の交換可能な形態の化合物であって、水素

原子および電子の置き換えの点で変動がある化合物を指す。よって、2種の構造体は、電子および原子(大抵H)の移動を通して平衡状態にあってもよい。例えば、エノールおよびケトンが互変異性体であるのは、酸または塩基のいずれかでの処置によって迅速に相互転換されるからである。互変異性の別の例は、アシ-およびニトロ-形態のフェニルニトロメタンであって、これも同じく酸または塩基での処置によって形成される。

【0057】

互変異性体の形態は、関心のある化合物の最適な化学反応性および生物活性の獲得と関係することもある。

【0058】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは順序、または空間中のそれらの原子の配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれることもまた理解されるであろう。空間中のそれらの原子の配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。

10

【0059】

相互の鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせ不可能な鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する(例えば、それが4つの異なる基へ結合している)とき、一対のエナンチオマーが可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対立体配置によって特徴付けられ得、CahnおよびPrelogのRおよびS順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって、記載され、右旋性または左旋性として(すなわち、夫々(+)または(-)異性体として)指定される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはその混合物のいずれかとして存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼称される。

20

【0060】

用語「多形」は、具体的な結晶充填配置における結晶形態の化合物(またはその塩、水和物、または溶媒和物)を指す。すべての多形は、同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は通常、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬さ、結晶形状、光学的および電気的特性、安定性、ならびに可溶性を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、保管温度、および他の因子は、1つの結晶形態を優勢にさせ得る。化合物の種々の多形は、異なる条件下の結晶化によって調製され得る。

【0061】

用語「プロドラッグ」は、切断可能な基を有する化合物であって、加溶媒分解によってもしくは生理条件下で式(I')または(I)で表される化合物になる化合物(式(I')または(I)で表される化合物の誘導体を包含する)を指し、これはin vivoで薬学的に活性である。かかる例は、これらに限定されないが、コリンエステル誘導体等を包含する。本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体の両方の形態で活性を有するが、酸感応性形態においてはしばしば、可溶性、組織適合性、または遅延放出の利点を哺乳生物に提供する(Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照)。プロドラッグは、例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されたエステル、または親酸化合物と置換もしくは非置換のアミンとの反応によって調製されたアミド、または酸無水物、または混合無水物などの、当該技術分野の専門家に周知の酸誘導体を包含する。本発明の化合物上にぶら下がっている(pendant)酸性基に由来する、単純な脂肪族または芳香族のエステル、アミド、および無水物は、特定のプロドラッグである。いくつかのケースにおいて、例えば(アシルオキシ)アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル)オキシ)アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグを調製することが望ましい。式(I')または(I)で表される化合物の、C₁~C₈アルキル、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₈アルキニル、アリール、C₇~C₁₂置換アリール、およびC₇~C₁₂アリールアルキルエステルが、好ましいこともある。

30

40

【0062】

投与が企図される「対象」は、これらに限定されないが、ヒト(すなわち、いずれの年齢群の男性(male)または女性、例として、小児対象(例として、幼児、子ども、未成年)または成人対象(例として、若年成人、中年成人、もしくは高齢成人))および/または非ヒト動

50

物、例えば、哺乳動物(例として、霊長目の動物(例として、カニクイザル、アカゲザル);ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および/またはイヌなどの、商業に関連する哺乳動物)およびトリ(例として、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、および/またはシチメンチョウなどの商業関連のトリ)を包含する。ある態様において、動物は、哺乳動物である。動物は、雄または雌であってもよく、発生のいずれのステージであってもよい。非ヒト動物は、トランスジェニック動物であってもよい。

【0063】

用語「投与する(施す)」、「投与すること(施すこと)」、または「投与(施し)」は、本発明の化合物またはその医薬組成物を、インプラントすること、吸収させること、摂取させること、注射すること、吸入させること、または別のやり方で導入することを指す。

10

【0064】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本明細書に記載の「病態」(例として、疾患、障害、もしくは疾病、または1以上のその兆候もしくは症状)を食い止めること、緩和すること、その発病を遅延させること、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、1以上の兆候もしくは症状が発症した後または観察された後に、施されてもよい。他の態様において、処置は、疾患もしくは疾病の兆候または症状の非存在下で施されてもよい。例えば、処置は、症状の発病に先立って(例として、症状の既往に照らして、および/または遺伝因子もしくは他の感受性(susceptibility)因子に照らして)、罹患しやすい(susceptible)個体に施されてもよい。処置はまた、例えば、再発(recurrence)を遅延させるかおよび/または予防するために、症状が消散した後でも継続されてもよい。

20

【0065】

用語「疾病」、「疾患」、および「障害」は、交換可能に使用される。

【0066】

式(I')または(I)で表される化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を惹起するのに十分な量、すなわち疾病を処置する量を指す。当業者には当然のことながら、式(I')または(I)で表される化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されようとする状態、投与のモード、ならびに対象の年齢および健康などの因子に依存して変動してもよい。有効量は治療的および予防的な処置を網羅する。例えば、がんの処置において、有効量の本発明の化合物は、腫瘍量(tumor burden)を低減させてもよく、または腫瘍の成長もしくは広がりを止めてもよい。

30

【0067】

式(I')または(I)で表される化合物の「治療的に有効な量」は、疾病の処置の点で治療ベネフィットを提供するのに、または疾病と関連する1以上の症状を遅延もしくは最小化するのに、十分な量である。化合物の治療的に有効な量は、治療剤単独での量、または他の治療と組み合わせた治療剤の量を意味し、この量は、状態の処置の点で治療ベネフィットを提供する。用語「治療的に有効な量」は、治療を全面的に改善する量、状態の症状、もしくは原因を減少または回避する量、および/または別の治療剤の治療有効性を増強する量を網羅し得る。

【0068】

40

式(I')または(I)で表される化合物の「予防的に有効な量」は、疾病、もしくは疾病と関連する1以上の症状を予防するのに、またはその再発(recurrence)を予防するのに、十分な量である。化合物の予防的に有効な量は、治療剤単独での量、または他の剤と組み合わせた治療剤の量を意味し、この量は、疾病の予防の点で予防的ベネフィットを提供する。用語「予防的に有効な量」は、予防法を全面的に改善する量、または別の予防的な剤の予防的な有効性を増強する量を網羅し得る。

【0069】

「増殖性疾患」は、細胞の倍増による正常でない成長または伸展が原因で生起する疾患を指す(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。増殖性疾患は、1)正常には静止期の細胞の、病的な増殖;2)そ

50

これらの正常な所在からの細胞の病的な移動(例として、新生物性細胞の転移);3)マトリックスマタロプロテイナーゼなどのタンパク質分解酵素(例として、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターゼ)の病的な発現;または4)増殖性網膜症および腫瘍転移に見られるような病的な血管新生、と関連し得る。例示の増殖性疾患は、がん(すなわち、「悪性新生物」)、良性新生物、血管新生、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫疾患を包含する。

【0070】

用語「新生物」および「腫瘍」は交換可能に使用され、組織の正常でない塊を指し、ここで塊の成長は、正常な組織の成長を上回り、正常な組織の成長と調和しない。新生物または腫瘍は、以下の特徴:細胞分化の程度(モルホロジーおよび機能性を包含する)、成長の速度、局所浸潤、および転移、に依存して「良性」であってもまたは「悪性」であってもよい。「良性新生物」は、一般に十分に分化しており、特徴として悪性新生物よりも低速の成長を有し、元の部位に局在したままである。加えて、良性新生物は、浸潤、侵襲、または遠隔部位へ転移する性質を有さない。例示的な良性新生物は、これらに限定されないが、脂肪腫、軟骨腫、アデノーマ、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および脂腺増殖症を包含する。いくつかのケースにおいて、ある「良性」腫瘍は、後に、悪性新生物を生じさせ得、これは腫瘍の新生物性細胞の部分集団中の追加の遺伝子変化からもたらされ得、これらの腫瘍は「前悪性新生物」と言及される。例示的な前悪性新生物は、テラトーマである。対照的に「悪性新生物」は、一般に不十分に分化しており(退形成)、特徴として進行性の浸潤、侵襲、および周辺組織の破壊を伴う急速な成長を有する。しかも、悪性新生物は一般に、遠隔部位へ転移する性質を有する。

【0071】

用語「転移」、「転移性(の)」、または「転移する」は、原発性のまたは元の腫瘍から別の臓器または組織へのがん性細胞の拡散または移動を指し、典型的には、二次性(転移性)腫瘍が在る臓器または組織のものではなく、原発性のまたは元の腫瘍の組織型の「二次性腫瘍」または「二次性細胞塊」の存在によって同定可能である。例えば、骨へ移動した前立腺がんは、転移性前立腺がんと言われ、骨組織中で成長するがん性前立腺がん細胞を包含する。

【0072】

用語「がん」は悪性新生物を指す(Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990)。例示のがんは、これらに限定されないが、聴神経腫;腺癌;副腎のがん;肛門がん;血管肉腫(例として、リンパ管肉腫、リンパ管内皮性肉腫、血管肉腫);虫垂がん;良性単一クローン性免疫グロブリン血症;胆管がん(例として、胆管癌);膀胱がん;乳房がん(breast cancer)(例として、乳房の腺癌、乳房の乳頭癌、乳がん(mammary cancer)、乳房の髄様癌;脳がん(例として、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫(例として、星状細胞腫、乏突起神経膠腫)、髄芽腫);気管支がん;カルチノイド腫瘍;子宮頸がん(例として、子宮頸部腺癌);絨毛癌;脊索腫;頭蓋咽頭腫;大腸がん(colorectal cancer)(例として、結腸(colon)がん、直腸(rectal)がん、結腸直腸腺癌);結合組織のがん;上皮癌;上衣腫;内皮性肉腫(例として、カボジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫);子宮内膜がん(例として、子宮がん、子宮肉腫);食道がん(例として、食道の腺癌、パレット腺癌);ユーイング肉腫;眼がん(例として、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫);家族性過好酸球増加症;胆嚢がん;胃部のがん(例として、胃腺癌);消化管間質腫瘍(GIST);胚細胞がん;頭頸部がん(例として、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん(例として、口腔扁平上皮癌)、咽喉がん(例として、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん));造血器がん(hematopoietic cancers)(例として、急性リンパ芽球性白血病(ALL)(例として、B細胞ALL、T細胞ALL)、急性骨髄性白血病(AML)(例として、B細胞AML、T細胞AML)、慢性骨髄性白血病(CML)(例として、B細胞CML、T細胞CML)、および慢性リンパ性白血病(CLL)(例として、B細胞CLL、T細胞CLL)などの白血病);ホジキンリンパ腫(HL)(例として、B細胞HL、T細胞HL)および非ホジキンリンパ腫(NHL)(例として、びまん性大細胞型リンパ腫(DLCL)(例として、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫)などのB細胞NHL)、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リン

10

20

30

40

50

パ球性リンパ腫(CLL/SLL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、辺縁帯B細胞リンパ腫(例として、粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫)、原発性縦隔B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(すなわち、ワルデンストレームマクログロブリン血症)、有毛細胞性白血病(HCL)、免疫芽球型大細胞性リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、および原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫などのリンパ腫;および、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)(例として、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)(例として、菌状息肉症、セザリー症候群)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸管症型T細胞リンパ腫、皮下蜂窩織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞性リンパ腫)などのT細胞NHL;上に記載の1以上の白血病/リンパ腫の混合物;および多発性骨髄腫(MM)、重鎖病(例として、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病);血管芽腫;下咽頭がん;炎症性筋線維芽細胞腫瘍;免疫球性アミロイドーシス;腎臓がん(例として、腎芽細胞腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌);肝臓がん(例として、肝細胞がん(HCC)、悪性肝細胞癌);肺がん(例として、気管支癌、小細胞肺がん(SCLC)、非小細胞肺がん(NSCLC)、肺の腺癌)平滑筋肉腫(LMS);肥満細胞症(例として、全身性肥満細胞症);筋肉のがん;骨髄異形成症候群(MDS);中皮腫;骨髄増殖性疾患(MPD)(例として、真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、特発性骨髄様化生(AMM)、別名骨髄線維症(MF)、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、好酸球増多症候群(HES));神経芽細胞腫;神経線維腫(例として、神経線維腫症(NF)1または2型、神経鞘腫症);神経内分泌癌(例として、胃腸すい管神経内分泌腫瘍(GEP-NET)、カルチノイド腫瘍);骨肉腫(例として、骨のがん);卵巣がん(例として、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌);乳頭腺癌;膵臓がん(例として、膵臓腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、膵島細胞腫瘍);陰茎がん(例として、陰茎と陰囊のパジェット病);松果体腫;原始神経外胚葉性腫瘍(PNT);形質細胞新生物;腫瘍随伴症候群;上皮内新生物;前立腺がん(例として、前立腺腺癌);直腸がん;横紋筋肉腫;唾液腺のがん;皮膚がん(例として、扁平上皮癌(SCC)、角化棘細胞腫(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC));小腸がん(例として、虫垂がん);軟部組織肉腫(例として、悪性線維性組織球腫(MFH)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫);皮脂腺癌;小腸がん;汗腺癌;滑膜腫;精巣がん(例として、精上皮腫、精巣胚性癌腫);甲状腺がん(例として、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺髄様がん);尿道がん;膣のがん;および外陰がん(例として、外陰部パジェット病)を包含する。

10

20

30

【0073】

用語「血管新生」は、新しい血管の形成および成長を指す。正常な血管新生は、創傷を治癒するためおよび傷害後に組織への血流を回復させるため、対象の健全な身体において生じている。健全な身体は、数多の手段、例として、血管新生刺激成長因子および血管新生インヒビターを通じて血管新生を制御する。がん、糖尿病性失明、加齢性黄斑変性症、リウマチ性関節炎、および乾癬などの多くの病状は、正常でない(すなわち、増大した、または過度の)血管新生によって特徴付けられる。正常でないまたは病的な血管新生は、正常な身体における血管新生を上回る血管新生、とくに正常な血管新生(例として、月経または創傷治癒)には関しない成体における血管新生を指す。正常でない血管新生は、罹患組織に栄養を与える(feed)および/または正常組織を破壊する新しい血管を提供し得るものであり、がんのケースにおいて、新しい血管によって腫瘍細胞は血液循環(circulation)中へ逃れて他の器官に留まる(腫瘍転移)ことができる。ある態様において、血管新生は、病的な血管新生である。

40

【0074】

「自己免疫疾患」は、通常身体中に存在する物質および組織に対する対象の身体の不適切な免疫応答に由来する疾患を指す。言い換えれば、免疫系は、身体のある部分を病原体と誤解して、その自身の細胞を攻撃する。これは、ある器官に制限されていることもあり(例として、自己免疫性甲状腺炎において)、または種々の場所における特定の組織を伴うこともある(例として、肺と腎臓との両方における基底膜に影響を及ぼし得るグッドパスチャー病)。自己免疫疾患の処置は、典型的には、免疫抑制、例として、免疫応答を減少させる

50

医薬による。例示の自己免疫疾患は、これらに限定されないが、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、壊死性血管炎、リンパ節炎、結節性動脈周囲炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、皮膚筋炎/多発筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、ANCA関連血管炎(例として、ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎)、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、および心筋ミオパチーを包含する。ある態様において、自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎である。

【 0 0 7 5 】

用語「神経学的疾患」は、中枢神経系(脳、脳幹および小脳)、末梢神経系(脳神経を包含する)、および自律神経系(それらの一部は、中枢および末梢の神経系の両方に位置付けられる)を伴う疾患を包含する神経系のいずれの疾患をも指す。神経変性疾患は、これらに限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋委縮性側索硬化症、タウオパチー(前頭側頭型認知症を包含する)、およびハンチントン病を包含する、神経細胞の喪失を特徴とする神経学的疾患の1タイプを指す。神経学的疾患の例は、これらに限定されないが、頭痛、昏迷および昏睡、認知症、発作(seizure)、睡眠障害、心的外傷、感染、新生物、神経眼科学、運動障害、脱髄疾患、脊髄障害、ならびに末梢神経、筋肉および神経筋接合部の障害を包含する。嗜癪および心の病は、これらに限定されないが、双極性障害および統合失調症を包含し、神経学的疾患の定義にもまた包含される。神経学的疾患のさらなる例は、後天性てんかん性失語;急性播種性脳脊髄炎;副腎白質ジストロフィー;脳梁欠損症;失認;アイカルディ症候群;アレキサンダー病;アルパース病;交代性片麻痺;アルツハイマー病;筋委縮性側索硬化症;無脳症;アンゲルマン症候群;血管腫症;無酸素症;失語;失行症;くも膜嚢胞;くも膜炎;アーノルド・キアリ奇形;動静脈奇形;アスペルガー症候群;血管拡張性失調症;注意欠陥多動障害;自閉症;自律神経機能不全;背部痛;パッテン病;ベーチェット病;ベル麻痺;良性的特発性眼瞼痙攣;良性的限局性の筋萎縮症;良性頭蓋内圧亢進症;ピンスワングル病;眼瞼痙攣;プロッホ・サルズパーガー症候群;腕神経叢損傷;脳膿瘍;脳損傷;脳腫瘍(多形神経膠芽腫を包含する);脊椎腫瘍;ブラウン・セカール症候群;カナバン病;手根管症候群(CTS);灼熱痛;中枢性疼痛症候群;橋中心髄鞘崩壊症;頭部の障害(cephalic disorder);脳動脈瘤;脳動脈硬化症;脳萎縮症;脳性巨人症;脳性麻痺;シャルコー・マリー・トゥース病;化学治療誘導性ニューロパチーおよび神経因性疼痛;キアリ奇形;舞蹈病;慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(CIDP);慢性疼痛;慢性局所疼痛症候群;コフィン・ローリー症候群;遷延性植物状態を包含する、昏睡;先天性眼筋麻痺;皮質基底核変性症;頭蓋動脈炎;頭蓋骨癒合症;クロイツフェルト・ヤコブ病;累積外傷性障害;クッシング症候群;巨細胞性封入体病(CIBD);サイトメガロウイルス感染;オブソクローヌス・ミオクローヌス症候群(dancing eyes-dancing feet syndrome);ダンディ・ウォーカー症候群;ドーソン疾患;ドモルシア症候群;デジュリン・クルンプケ麻痺;認知症;皮膚筋炎;糖尿病性ニューロパチー;びまん性硬化症;自律神経失調;書字困難;失読症;ジストニア;早期幼児てんかん性脳症;トルコ鞍空洞症候群;脳炎;脳ヘルニア;脳三叉神経領域血管腫症;てんかん;エルブ麻痺;本態性振戦;ファブリー病;ファール症候群;失神;家族性痙攣性麻痺;熱性発作(febrile seizures);フィッシャー症候群;フリートライヒ運動失調症;前頭側頭型認知症および他の「タウオパチー」;ゴーシェ病;ゲルストマン症候群;巨細胞性動脈炎;巨細胞性封入体病;グロボイド細胞白質ジストロフィー;ギラン・バレー症候群;HTLV-1関連脊髄症;ハラールホルデン・スパッツ病;頭部損傷;頭痛;片側顔面痙攣;遺伝性痙攣対麻痺;遺伝性多発神経炎失調;耳帯状ヘルペス;帯状ヘルペス;平山症候群;HIV関連認知症およびニューロパチー(またAIDSの神経症状も参照);全前脳症;ハンチントン病および他のポリグルタミンリピート病(polyglutamine repeat diseases);水無脳症;水頭症;コルチゾン過剰症;低酸素症;免疫媒介性の脳脊髄炎;封入体筋炎;色素失調症;乳児フィタン酸蓄積症;乳児レフサム病;點頭てんかん;炎症性ミオパチー;頭蓋内嚢胞;頭蓋内圧亢進症;ジューベール症候群;カーンズ・セイヤー症候群;ケネディ病;キンスボーン症候群;クリッペル・フェール症候群;クラッペ病;クーゲルベルク・ウェランダー病;クーラー;ラフォラ病;ランバート・イトン筋無力症候群;ランダウ・クレフナー症候群;延髄外側(ワーレンベルグ)症候

10

20

30

40

50

群;学習障害;リー病;レノックス・ガストー症候群;レッシュ・ナイハン症候群;白質ジストロフィー;レビー小体型認知症;脳回欠損;閉じ込め症候群;ルー・ゲーリック病(別名、運動ニューロン疾患または筋萎縮性側索硬化症);腰部椎間板疾患;ライム病 - 神経学的後遺症;マシャド・ジョセフ病;巨大頭蓋;巨脳症;メルカーソン・ローゼンタール症候群;メニエール病;髄膜炎;メンケス疾患;異染性白質ジストロフィー;小頭症;偏頭痛;ミラー・フィッシャー症候群;軽度の脳卒中;ミトコンドリア心筋症;メビウス症候群;一側上肢(monomelic)筋萎縮症;運動ニューロン疾患;もやもや病;ムコ多糖症;多発脳梗塞性認知症;多巣性運動ニューロパチー;多発性硬化症および他の脱髄障害;体位性低血圧を伴う多系統萎縮症;筋ジストロフィー;重症筋無力症;骨髄性びまん性硬化症;乳児のミオクロニー脳症;ミオクロヌス;ミオパチー;先天性ミオトニー;ナルコレプシー;神経線維種症;神経遮断薬悪性症候群;AIDSの神経症状;ループスの神経学的後遺症;神経ミオトニー;神経セロイドリポフスチン症;神経細胞移動障害;ニーマン・ピック病;オサリバン・マクラウド(O'Sullivan-McLeod)症候群;後頭神経痛;続発性潜在性脊髄閉鎖不全(occult spinal dysraphism sequence);大田原症候群;オリーブ橋小脳萎縮症;眼球クローヌスミオクロヌス;視神経炎;起立性低血圧;オーバーユース症候群;感覚異常;パーキンソン病;先天性パラミオトニー;腫瘍随伴(paraneoplastic)疾患;発作(paroxysmal attacks);ペイリー・ロンベルグ症候群;ペリツェウス・メルツバッハー病;周期性麻痺;末梢ニューロパチー;有痛性ニューロパチーおよび神経因性疼痛;遷延性植物状態;広汎性発達障害;光くしゃみ反射;フィタン酸蓄積症;ピック疾患;圧迫神経(pinned nerve);下垂体腫瘍;多発筋炎;孔脳症;ポリオ後症候群;ヘルペス後神経痛(PHN);後感染性脳脊髄炎;体位性低血圧;プラダー・ウィリー症候群;原発性側索硬化症;プリオン病;進行性顔面片側萎縮症;進行性多巣性白質脳症;進行性硬化性(progressive sclerosing)ポリオジストロフィー;進行性核上性麻痺;偽性脳腫瘍;ラムゼイ・ハント症候群(IおよびII型);ラスマッセン脳炎;反射性交換神経ジストロフィー症候群;レフサム病;反復性運動(repetitive motion)障害;反復運動過多損傷(repetitive stress injuries);下肢静止不能症候群;レトロウイルス関連脊髄症;レット症候群;ライ症候群;舞踏病;サンドホフ病;シルダー病;裂脳症;中隔視神経異形成症;揺さぶられっ子症候群;帯状疱疹;シャイ・ドレーガー症候群;シェーグレン症候群;睡眠時無呼吸;ソトス症候群;痙縮;二分脊椎;脊髄損傷;脊髄腫瘍;脊椎性筋萎縮症;全身硬直症候群;脳卒中;スタージ・ウェーバー症候群;亜急性硬化性全脳炎;くも膜下出血;皮質下動脈硬化性脳症;シデナム舞踏病;卒倒;脊髄空洞症;遅発性ジスキネジー;テイ・サックス疾患;側頭動脈炎;脊髄係留症候群;トムセン病;胸郭出口症候群;有痛性チック;トッド麻痺;トゥレット症候群;一過性脳虚血発作;伝達性海綿状脳症;横断性脊髄炎;外傷性脳損傷;神経膠症;振戦;三叉神経痛;熱帯性痙性不全麻痺症;結節性硬化症;血管性認知症(多発脳梗塞性認知症);血管炎を包含する側頭動脈炎;フォンヒッペル・リングウ疾患(VHL);ワーレンベルグ症候群;ウェルドニヒ・ホフマン病;ウェスト症候群;むち打ち症;ウィリアムズ症候群;ウィルソン病;ならびにツェルウェーガー症候群を包含する。

【0076】

用語「代謝障害」は、炭水化物、脂質、タンパク質、核酸、またはこれらの組み合わせの正常な代謝における変化(alteration)を伴ういずれの障害をも指す。代謝障害は、核酸、タンパク質、脂質、および/または炭水化物の代謝に不均衡をもたらす代謝経路における欠乏または過剰のいずれかに関連する。代謝に影響を及ぼす因子は、内分泌(ホルモンによる)制御系(例として、インスリン経路、GLP-1、PYY、または同種のを包含する腸内分泌ホルモン)、神経制御系(例として、脳中のGLP-1)、または同種のを包含し、かつこれらに限定されない。代謝障害の例は、これらに限定されないが、糖尿病(例として、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病)、高血糖、高インスリン血、インスリン耐性、および肥満を包含する。

【0077】

用語「雄性避妊」は、雄性生殖力を低減させるために避妊効果を誘導することを伴う方法を指す。雄性生殖力を低減させる方法の例は、これらに限定されないが、無精子症、精子欠乏症、もしくは精子無力症を誘導すること;または精子数を低減すること、もしくは精子運動を低減することを包含する。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 8 】

用語「生体試料」は、組織試料(組織切片および組織の針生検など);細胞試料(例として、細胞学的塗抹標本(Papもしくは血液の塗抹標本など)または顕微解剖によって得られた試料);全生物の試料(酵母または細菌の試料など);あるいは、細胞画分、フラグメント、またはオルガネラ(細胞を溶解して、その構成要素を遠心分離によってまたは別様に分離することによって得られたものなど)を包含するいずれの試料も指す。生体試料の他の例は、血液、血清、尿、精液、排泄物、脳脊髄液、間質液、粘液、涙液、汗、膿、生検組織(例として、外科生検もしくは針生検によって得られたもの)、乳頭吸引物、乳、腔液、唾液、ぬぐい液(口腔内のぬぐい液など)、または第1の生体試料に由来する生体分子を含有するいずれの材料を包含する。生体試料はまた、トランスジェニック卵母細胞、精子細胞、胚盤胞、胚

10

【 0 0 7 9 】

用語「キナーゼ」は、ホスファート基の、タンパク質のアミノ酸残基への付加を触媒するいずれの酵素をも指す。例えば、セリンキナーゼは、ホスファート基の、タンパク質中セリン残基への付加を触媒する。ある態様において、キナーゼは、タンパク質キナーゼである。キナーゼの例は、これらに限定されないが、サイクリン依存性キナーゼ(CDK、例として、CDK1、CDK2、CDK2、CDK4、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK16、CDK20))、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK、例として、MAPK1、MAPK3、MAPK4、MAPK6、MAPK7、MAPK8、MAPK9、MAPK10、MAPK11、MAPK12、MAPK13、MAPK14、MAPK15)、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3(GSK3、例として、GSK3、GSK3)、CDK様キナーゼ(CLK、例として、CLK1、CLK2、CLK3、CLK4))、AGCキナーゼ(例として、タンパク質キナーゼA(PKA)、タンパク質キナーゼC(PKC)、タンパク質キナーゼG(PKG))、Ca²⁺/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ(CaMキナーゼ、例として、特異的(specialized)CaMキナーゼ、多機能性CaMキナーゼ)、カゼインキナーゼ1(CK1、例として、CK1アルファ、CK1ベータ1、CK1ガンマ1、CK1ガンマ2、CK1ガンマ3、CK1デルタ、CK1イプシロン)、STEキナーゼ(例として、酵母Sterile 7、Sterile 11、またはSterile 20キナーゼのホモログ)、チロシンキナーゼ(TK、例として、受容体チロシンキナーゼ(RTK)、非受容体チロシンキナーゼ(nRTK))、およびチロシンキナーゼ様キナーゼ(TKL、例として、混合系統キナーゼ(MLK)、RAF、セリントレオニンキナーゼ受容体(STKR)、ロイシンリッチリピートキナーゼ(LRRK)、LIMドメインキナーゼ(LIMK)、精巢発現セリンキナーゼ(TESK)、IL1受容体関連キナーゼ(IRAK)、受容体共役タンパク質キナーゼ(RIPK))を包含する。

20

30

【 0 0 8 0 】

用語「CDK」は、サイクリン依存性キナーゼを指す。用語「TAIREファミリー」キナーゼは、CDKキナーゼのサブファミリーを指す。

【 0 0 8 1 】

CDKは、タンパク質セリンまたはトレオニンキナーゼのファミリーであり、これらのキナーゼの活性は、サイクリンと呼ばれる非触媒性調節サブユニットとの結び付きを基にする。CDKは細胞周期の制御に関与する。CDKの例は、これらに限定されないが、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、またはCDK18を包含する。真核細胞分裂のプロセスは、G1、S、G2、およびMと称される一連の連続相に広く分けられることがある。細胞周期の様々な相を通じた正しい進行は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)およびサイクリンと称されるそれらの同族(cognate)タンパク質パートナーの多様な集合として知られているタンパク質のファミリーの空間的かつ時間的調節に大いに依存することが示されている。CDKは、CDC2(またCDK1としても知られている)相同のセリン-トレオニンキナーゼタンパク質であって、配列に依存する文脈において、多様なポリペプチドのリン酸化における基質としてATPを利用することができる。サイクリンは、「サイクリンボックス」と称される、およそ100アミノ酸を含有する相同性領域によって特徴付けられるタンパク質のファミリーであるが、前記領域は、特定のCDKパートナータンパク質へ結合するのに、および同

40

50

タンパク質への選択性を定義するのに使用されている。様々なCDKおよびサイクリンの発現レベル、分解速度、タンパク質レベル、ならびに活性レベルを、細胞周期を通してずっとモジュレートすることは、一連のCDK/サイクリン複合体の周期的形成に繋がり、前記複合体中CDKは酵素活性がある。これらの複合体の形成は、個別の細胞周期チェックポイントの通過を制御し、それによって細胞分裂のプロセスを続けられるようにする。所定の細胞周期チェックポイントにて、前もって必要な生化学的基準を充たさない(例として、所要のCDK/サイクリン複合体を形成しない)と、細胞周期の停止および/または細胞のアポトーシスに繋がり得る。異常な細胞増殖はしばしば、正しい細胞周期制御の喪失に起因し得る。したがって、CDK酵素活性の阻害は、正常に分裂しない細胞が、それらの分裂を停止させ得るか、および/または死滅され得る手段を提供する。CDK、CDK複合体、および細胞周期を媒介するそれらの不可欠な役割の多様性は、明白な生化学的根拠に基づいて選択される広範囲の潜在的治療標的を提供する。

10

【図面の簡単な説明】

【0082】

図面の簡単な記載

【図1】図1は、選択例示化合物の概要を示す。

【0083】

【図2A - B】図2A~2Eは、例示CDKインヒビターFMF-04-107-2の化学構造(図2A)、Kinativプロファイリング+/-洗い流し(washout)(図2B)、CDK14中の標識ペプチドの同定(図2C)、組換えCDK14の質量分析(MS)標識化(図2D)、および組換えCDK14/CDK16の競合MS標識化(図2E)を示す。

20

【図2C - D】図2C~2Dは、CDK14中の標識ペプチドの同定(図2C)、および組換えCDK14の質量分析(MS)標識化(図2D)を示す。

【図2E】図2Eは、組換えCDK14/CDK16の競合MS標識化(図2E)を示す。

【0084】

【図3A】図3A~3Cは、例示CDKインヒビターFMF-04-159-2の化学構造(図3A)、Kinativプロファイリング(図3B)、および細胞のプルダウンアッセイ+/-洗い流し(図3C)を示す。

【図3B】図3Bは、Kinativプロファイリングを示す。

【図3C】図3Cは、細胞のプルダウンアッセイ+/-洗い流しを示す。

30

【0085】

【図4】図4Aおよび4Bは、細胞のプルダウンアッセイにおける例示化合物による用量依存的CDK14阻害を示す。図4Aは手順を示し、図4Bは結果を示す。

【0086】

【図5】図5は、がん中の細胞運動および上皮間葉転換(EMT)を促進することにおける報告されたCDK14の役割の文献概要を示す。

【発明を実施するための形態】

【0087】

本発明のある態様の詳細な記載

本開示は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の選択的インヒビターを提供する。ある態様において、本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ14(CDK14)の活性を阻害する。本開示はさらに、例として、キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性の阻害を研究するための生物学的プローブとして、ならびに例として、キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の過剰発現および/または異常な活性に関連する疾患の処置および/または予防における治療法として、本明細書に記載の化合物を使用する方法を提供する。ある態様において、化合物は、共有結合的にCDK(例として、CDK14)を阻害する。ある態様において、処置および/または予防される疾患は、これらに限定されないが、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、および神経学的疾患を包含する。増殖性疾患は、これらに限定されないが、がん(例として、肺がん、乳房がん、肝臓がん、膵

40

50

臓がん、胃部のがん、卵巣がん、結腸がん、大腸がん)を包含する。ある態様において、がんは、癌である。代謝障害は、これらに限定されないが、糖尿病を包含する。自己免疫疾患は、これらに限定されないが、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、および全身性硬化症を包含する。神経学的疾患は、これらに限定されないが、アルツハイマー病、神経膠症、および脊髄傷害を包含する。ある態様において、がんは、キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の過剰発現および/または異常な活性に関連する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、生殖力のある健常な雄性対象において雄性避妊する(例として、精子形成を低減もしくは阻害するか、または雄性生殖率を低減する)ために使用される。また本開示によって提供されるのには、本明細書に記載のとおり

10

【0088】

化合物

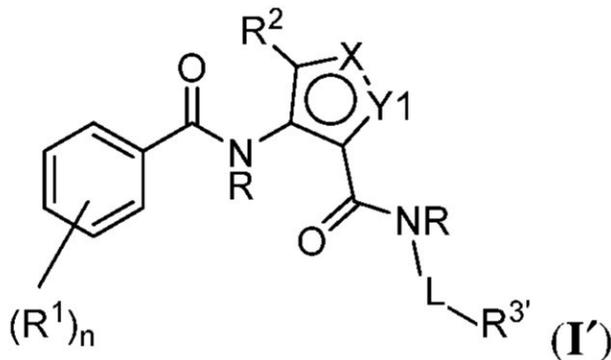
本開示のある側面は、本明細書に記載の化合物に関する。本明細書に記載の化合物は、対象における疾患(例として、増殖性疾患(例として、がん)、代謝障害(例として、糖尿病)、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患(例として、アルツハイマー病、神経膠症、脊髄傷害))、またはタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性に関連する疾患を処置および/または予防するのに、あるいは対象または生体試料におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性を阻害するのに、有用であってもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式(I')もしくは(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、もしくはプロドラッグである。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式(I')もしくは(I)で表される化合物、またはその薬学的許容し得る塩である。

20

【0089】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式(I'):

【化19】



30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体であって、式中:

R¹の各場合は、独立して、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、-OR^{D1}、-N(R^{D1a})₂、および-SR^{D1}からなる群から選択されるが、ここでR^{D1}は、独立して、水素、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、酸素原子へ付着されているとき酸素保護基、および硫黄原子へ付着されているとき硫黄保護基から選択される;

40

ここでR^{D1a}の各出現は、独立して、水素、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、および窒素保護基からなる群から選択される;あるいは任意に、R^{D1a}の2個の場合は、それらの介在原子と一緒に、置換もしくは非置換の複素環式の環または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成する;

50

R²は、水素、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；

Rの各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される；

R^xは、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される；

nは、0、1、2、3、4、または5である；

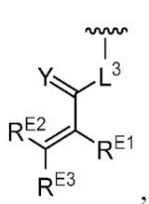
Xは、原子価が許す限り、N、-NR^x-、S、またはOである；

Y1は、原子価が許す限り、N、-NR^x-、S、またはOである；

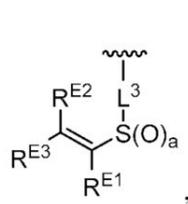
Lは、任意置換C₁~₆炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、-C=O-、-O-、-S-、-S(=O)O-、-NR(C=O)-、-NR-、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、または任意置換ヘテロアリーレンに置き換えられていてもよい；

R^{3'}は、式：

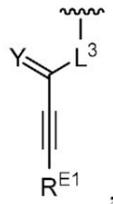
【化20】



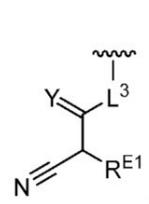
(i-1)



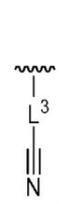
(i-2)



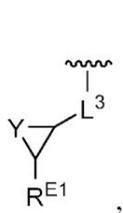
(i-3)



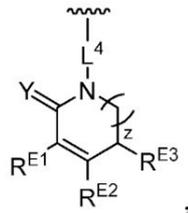
(i-4)



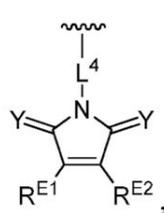
(i-5)



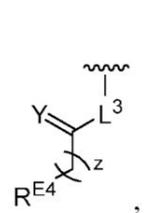
(i-6)



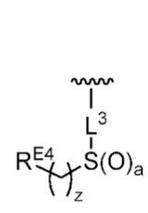
(i-7)



(i-8)



(i-9)



(i-10)

10

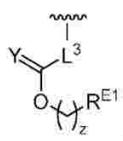
20

30

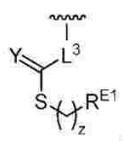
40

50

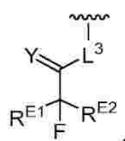
【化 2 1】



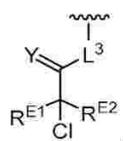
(i-11)



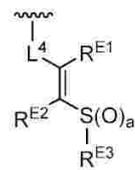
(i-12)



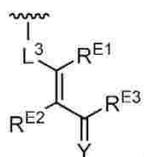
(i-13)



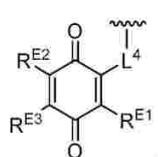
(i-14)



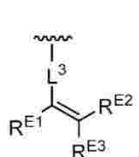
(i-15)



(i-16)



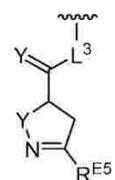
(i-17)



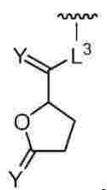
(i-18)



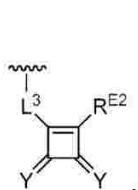
(i-19)



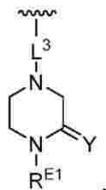
(i-20)



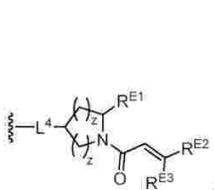
(i-21)



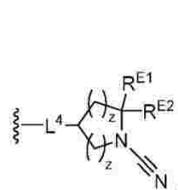
(i-22)



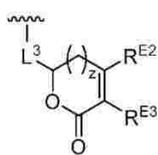
(i-23)



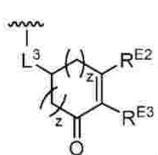
(i-24)



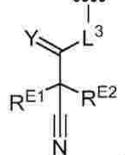
(i-25)



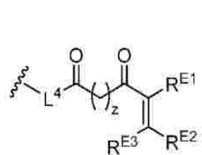
(i-26)



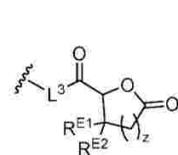
(i-27)



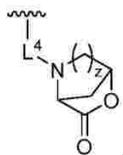
(i-28)



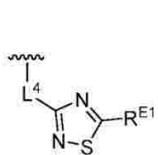
(i-29)



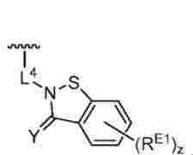
(i-30)



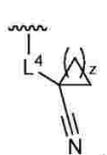
(i-31)



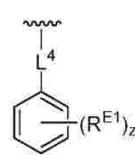
(i-32)



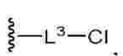
(i-33)



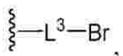
(i-34)



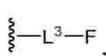
(i-35)



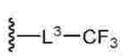
(i-36)



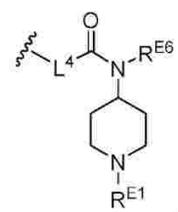
(i-37)



(i-38)



(i-39)



(i-40)

10

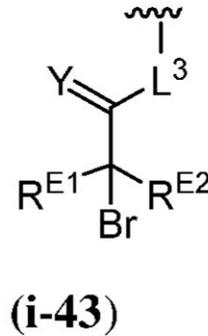
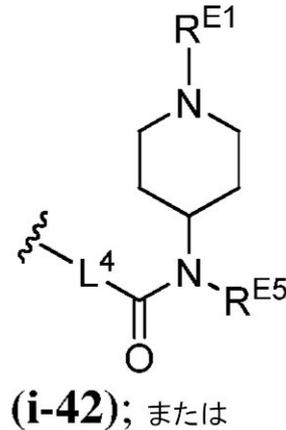
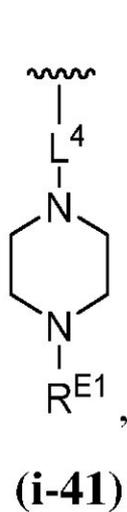
20

30

40

50

【化22】



10

で表されるウォーヘッドであって、式中:

L^3 は、結合または任意置換 C_{1-4} 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L3a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L3a}-$ 、 $trans-CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $cis-CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $-CC-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L3a}-$ 、または $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ に置き換えられていてもよく、ここで R^{L3a} は、水素、置換または非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり、およびここで R^{L3b} の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{L3b} 基は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環もしくは任意置換複素環式の環を形成する;

20

L^4 は、結合、または任意置換の、分枝のもしくは非分枝の C_{1-6} 炭化水素鎖である;

30

R^{E1} 、 R^{E2} 、および R^{E3} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 、 $-CH_2SR^{EE}$ 、 $-OR^{EE}$ 、 $-N(R^{EE})_2$ 、 $-Si(R^{EE})_3$ 、または $-SR^{EE}$ であるが、ここで R^{EE} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{EE} 基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成する;あるいは、 R^{E1} および R^{E3} 、または R^{E2} および R^{E3} 、または R^{E1} および R^{E2} は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環または任意置換複素環式の環を形成する;

40

R^{E4} は、脱離基である;

R^{E5} は、ハロゲンである;

R^{E6} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基である;

Y の各場合は、独立して、 O 、 S 、または NR^{E7} であるが、ここで R^{E7} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基である;

a は、1または2である;ならびに

z の各場合は、原子価が許す限り、独立して、0、1、2、3、4、5、または6である。

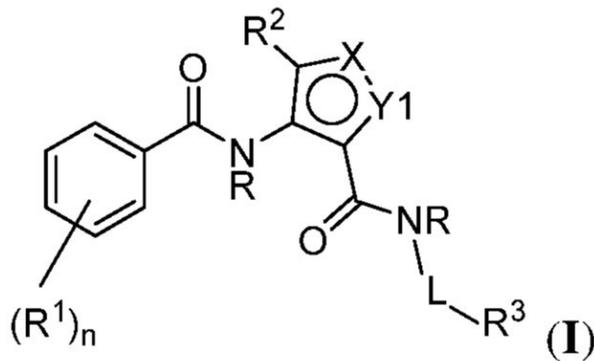
【0090】

ある態様において、式(I')で表される化合物は、式(I)で表される。

【0091】

50

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式(I):
【化23】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体であって、式中:

R¹の各場合は、独立して、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、-OR^{D1}、-N(R^{D1a})₂、および-SR^{D1}からなる群から選択されるが、ここでR^{D1}は、独立して、水素、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、酸素原子へ付着されているとき酸素保護基、および硫黄原子へ付着されているとき硫黄保護基から選択される;

20

ここでR^{D1a}の各出現は、独立して、水素、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、および窒素保護基からなる群から選択される;あるいは任意に、R^{D1a}の2個の場合は、それらの介在原子と一緒に、置換もしくは非置換の複素環式の環または置換もしくは非置換のヘテロアリール環を形成する;

R²は、水素、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである;

30

Rの各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される;

R^xは、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される;

nは、0、1、2、3、4、または5である;

Xは、原子価が許す限り、N、-NR^x-、S、またはOである;

Y1は、原子価が許す限り、N、-NR^x-、S、またはOである;

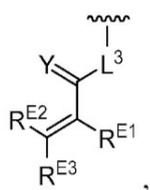
Lは、任意置換C₁-₆炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、-C=O-、-O-、-S-、-S(=O)O-、-NR(C=O)-、-NR-、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、または任意置換ヘテロアリーレンに置き換えられている;

40

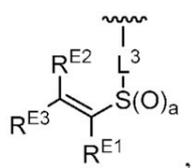
R³は、式:

50

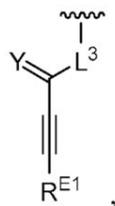
【化 2 4】



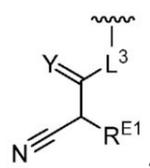
(i-1)



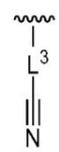
(i-2)



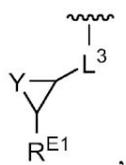
(i-3)



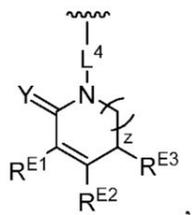
(i-4)



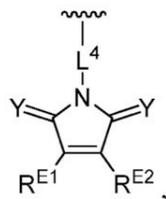
(i-5)



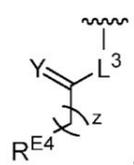
(i-6)



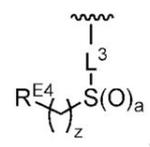
(i-7)



(i-8)



(i-9)



(i-10)

10

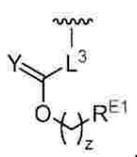
20

30

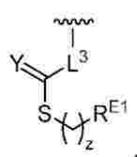
40

50

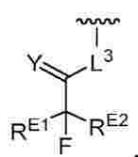
【化 2 5】



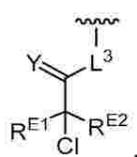
(i-11)



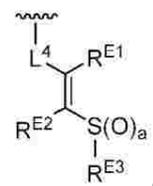
(i-12)



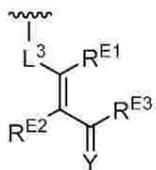
(i-13)



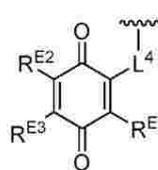
(i-14)



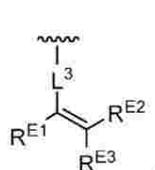
(i-15)



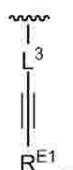
(i-16)



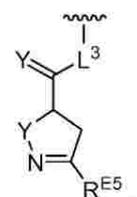
(i-17)



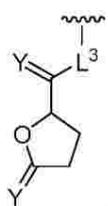
(i-18)



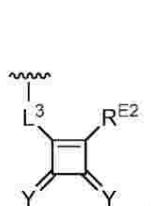
(i-19)



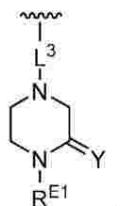
(i-20)



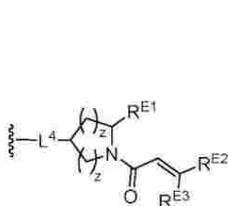
(i-21)



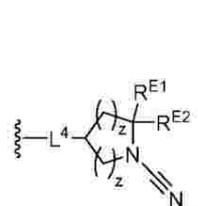
(i-22)



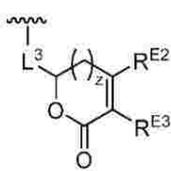
(i-23)



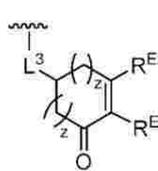
(i-24)



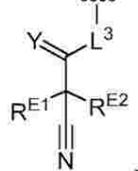
(i-25)



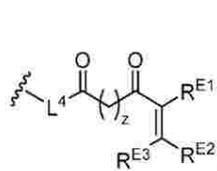
(i-26)



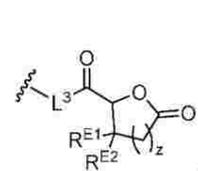
(i-27)



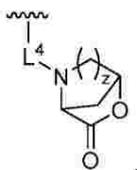
(i-28)



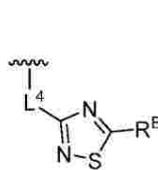
(i-29)



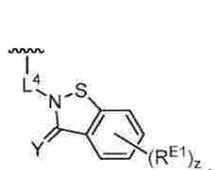
(i-30)



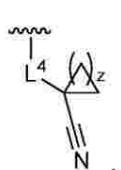
(i-31)



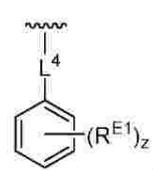
(i-32)



(i-33)



(i-34)



(i-35)

10

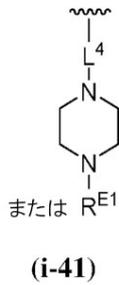
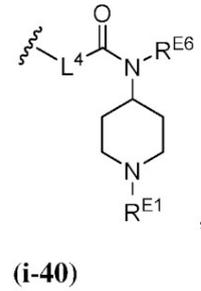
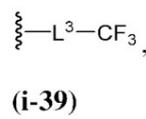
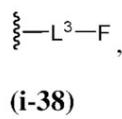
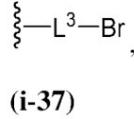
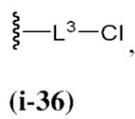
20

30

40

50

【化 2 6】



10

で表されるウォーヘッドであって、式中:

20

L³は、結合または任意置換C₁~₄炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、-C(=O)-、-O-、-S-、-NR^{L3a}-、-NR^{L3a}C(=O)-、-C(=O)NR^{L3a}-、-SC(=O)-、-C(=O)S-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR^{L3a}C(=S)-、-C(=S)NR^{L3a}-、trans-CR^{L3b}=CR^{L3b}-、cis-CR^{L3b}=CR^{L3b}-、-CC-、-S(=O)-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)NR^{L3a}-、-NR^{L3a}S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂O-、-OS(=O)₂-、-S(=O)₂NR^{L3a}-、または-NR^{L3a}S(=O)₂-に置き換えられていてもよく、ここでR^{L3a}は、水素、置換もしくは非置換のC₁~₆アルキル、または窒素保護基であり、およびここでR^{L3b}の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個のR^{L3b}基は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環もしくは任意置換複素環式の環を形成する;

30

L⁴は、結合、または任意置換の、分枝のもしくは非分枝のC₁~₆炭化水素鎖である;

R^{E1}、R^{E2}、およびR^{E3}の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、-CN、-CH₂OR^{EE}、-CH₂N(R^{EE})₂、-CH₂SR^{EE}、-OR^{EE}、-N(R^{EE})₂、-Si(R^{EE})₃、または-SR^{EE}であるが、ここでR^{EE}の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個のR^{EE}基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成する;あるいは、R^{E1}およびR^{E3}、またはR^{E2}およびR^{E3}、またはR^{E1}およびR^{E2}は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環または任意置換複素環式の環を形成する;

40

R^{E4}は、脱離基である;

R^{E5}は、ハロゲンである;

R^{E6}は、水素、置換もしくは非置換のC₁~₆アルキル、または窒素保護基である;

Yの各場合は、独立して、O、S、またはNR^{E7}であるが、ここでR^{E7}は、水素、置換もしくは非置換のC₁~₆アルキル、または窒素保護基である;

aは、1または2である;ならびに

zの各場合は、原子価が許す限り、独立して、0、1、2、3、4、5、または6である。

【0092】

50

ある態様において、式(I')は、置換基 R^1 がない場合を包含する。ある態様において、式(I')は、置換基 R^1 が1個以上の場合を包含する。ある態様において、式(I)は、置換基 R^1 がない場合を包含する。ある態様において、式(I)は、置換基 R^1 が1個以上の場合を包含する。ある態様において、 n は、0である。ある態様において、 n は、1である。ある態様において、 n は、2である。ある態様において、 n は、3である。ある態様において、 n は、4である。ある態様において、 n は、5である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、ハロゲン(例として、F、Cl、Br、またはI)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アシル(例として、 $-C(=O)Me$)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキル(例として、置換または非置換の C_{1-6} アルキル)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のメチルである。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のエチルである。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルケニル(例として、置換または非置換の C_{2-6} アルケニル)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキニル(例として、置換または非置換の C_{2-6} アルキニル)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換カルボシクリル(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換ヘテロシクリル(例として、置換もしくは非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、ベンジルである。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、任意置換ヘテロアリール(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である;あるいは、置換または非置換の、9~10員の、二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-OR^{D1}$ (例として、 $-OH$ または $-OMe$)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-N(R^{D1a})_2$ (例として、 $-NMe_2$)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-SR^{D1}$ (例として、 $-SMe$)である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、ハロゲンまたは $-OR^{D1}$ である;および R^{D1} は、独立して、水素または任意置換アルキルから選択される。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-Cl$ または $-F$ である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-OMe$ または $-OEt$ である。ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-Cl$ または $-F$ である;および R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-OMe$ または $-OEt$ である。ある態様において、 n は、2である;および R^1 の両場合とも、 $-Cl$ である。ある態様において、 n は、2である;および R^1 の両場合とも、 $-F$ である。

【0093】

ある態様において、 R^1 のうち少なくとも1個の場合は、 $-OR^{D1}$ 、 $-N(R^{D1a})_2$ 、または $-SR^{D1}$ であり、および R^{D1} は、本明細書に定義されるとおりである。ある態様において、 R^{D1} は、水素である。ある態様において、 R^{D1} は、置換または非置換のアシル(例として、 $-C(=O)Me$)である。ある態様において、 R^{D1} は、置換または非置換のアルキル(例として、置換または非置換の C_{1-6} アルキル)である。ある態様において、 R^{D1} は、置換または非置換のメチルである。ある態様において、 R^{D1} は、置換または非置換のエチルである。ある態様において、 R^{D1} は、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、 R^{D1} は、置換または非置換のアルケニル(例として、置換または非置換の C_{2-6} アルケニル)である。ある態様において、 R^{D1} は、置換または非置換のアルキニル(例として、置換または非置換の

10

20

30

40

50

C₂~₆アルキニル)である。ある態様において、R^{D1}は、置換または非置換のカルボシクリル(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)である。ある態様において、R^{D1}は、置換または非置換のヘテロシクリル(例として、置換もしくは非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、R^{D1}は、置換または非置換のアリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、R^{D1}は、ベンジルである。ある態様において、R^{D1}は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、R^{D1}は、置換または非置換のヘテロアリール(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である;あるいは、置換または非置換の、9~10員の、二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、R^{D1}は、酸素原子へ付着されているとき酸素保護基である。ある態様において、R^{D1}は、硫黄原子へ付着されているとき硫黄保護基である。

【0094】

ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、水素である。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアシル(例として、-C(=O)Me)である。ある態様において、少なくとも1個のR^{D1a}は、置換または非置換のアルキル(例として、置換または非置換のC₁~₆アルキル)である。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のメチルである。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のエチルである。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアルケニル(例として、置換または非置換のC₂~₆アルケニル)である。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアルキニル(例として、置換または非置換のC₂~₆アルキニル)である。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のカルボシクリル(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)である。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロシクリルである(例として、置換もしくは非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、ベンジルである。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロアリールである(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である;あるいは、置換または非置換の、9~10員の、二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、R^{D1a}のうち少なくとも1個の場合は、窒素保護基(例として、ベンジル(Bn)、炭酸t-ブチル(BOCまたはBoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンシルホンアミド(Ts))である。ある態様において、R^{D1a}の2個の場合は、それらの介在原子と一緒にあって、置換または非置換の複素環式の環(例として、置換もしくは非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)、あるいは置換または非置換のヘテロアリール環(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である;

10

20

30

40

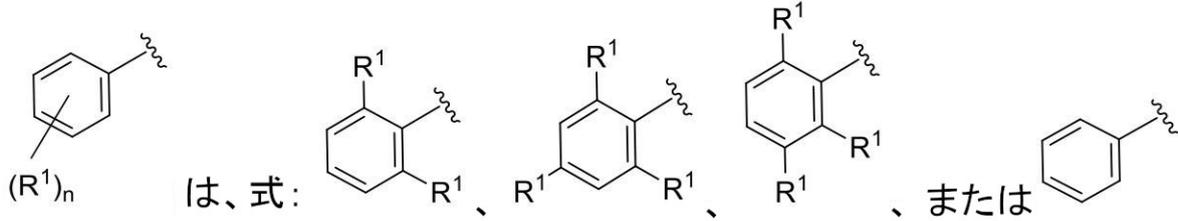
50

あるいは、置換または非置換の、9～10員の、二環式ヘテロアリアル、ここでヘテロアリアル環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)を形成する。

【0095】

ある態様において、部分

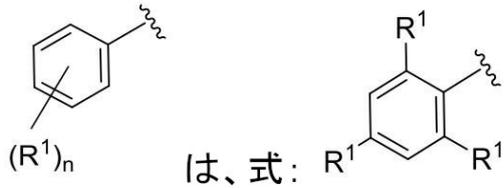
【化27】



10

で表される。ある態様において、部分

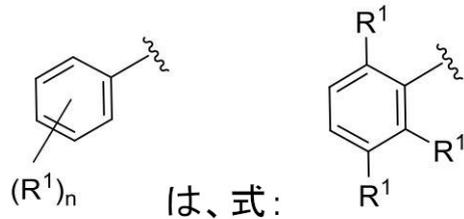
【化28】



20

で表されるが、式中 R^1 は、任意置換アルキル、ハロゲン、または $-OR^{D1}$ であり、ここで R^D ¹は、任意置換アルキルである。ある態様において、部分

【化29】



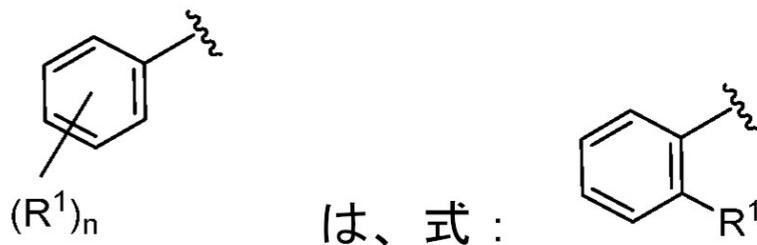
30

で表されるが、式中 R^1 は、任意置換アルキル、ハロゲン、または $-OR^{D1}$ であり、ここで R^D ¹は、任意置換アルキルである。

【0096】

ある態様において、部分

【化30】

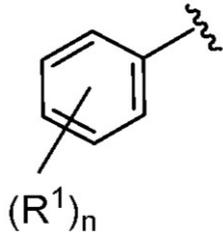


40

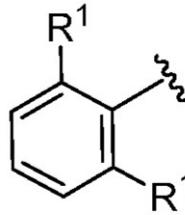
で表される。ある態様において、部分

50

【化3 1】



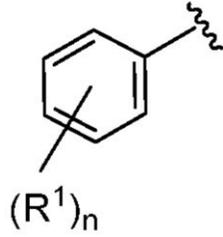
は、式:



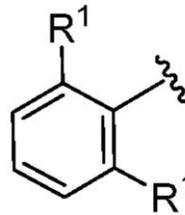
で表される。ある態様において、部分

10

【化3 2】



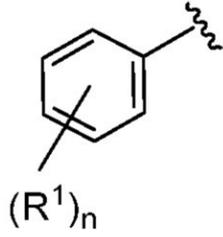
は、式:



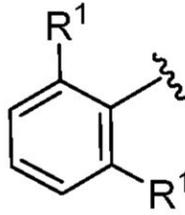
で表されるが、式中 R^1 は、任意置換アルキル、ハロゲン、または $-OR^{D1}$ であり、ここで R^D
 1 は、任意置換アルキルである。ある態様において、部分

20

【化3 3】



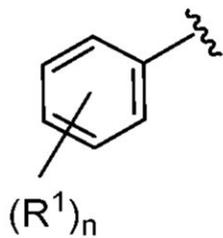
は、式:



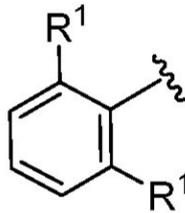
で表されるが、式中 R^1 の両場合とも、ハロゲンである。ある態様において、部分

30

【化3 4】



は、式:



で表されるが、式中 R^1 の一方の場合はハロゲンであり、および R^1 のもう一方の場合は $-OR^{D1}$
 1 であり、ここで R^{D1} は、任意置換アルキルである。

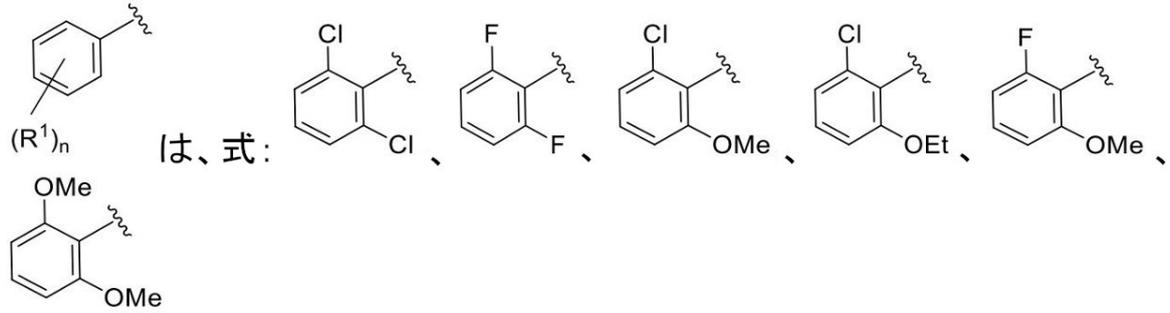
40

【0097】

ある態様において、部分

50

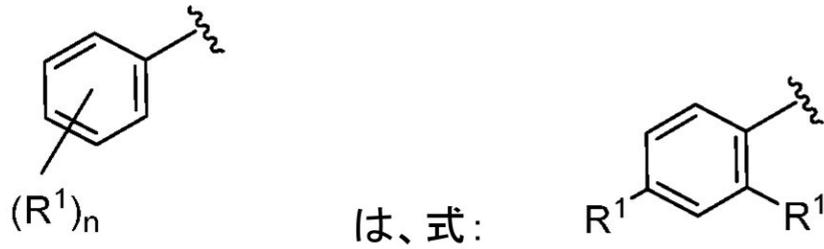
【化35】



10

で表される。ある態様において、部分

【化36】



20

で表される。ある態様において、部分

【化37】



30

で表されるが、式中 R^1 は、任意置換アルキル、ハロゲン、または $-OR^{D1}$ であり、ここで R^D ¹は、任意置換アルキルである。ある態様において、部分

【化38】

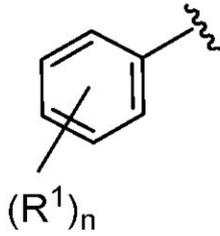


40

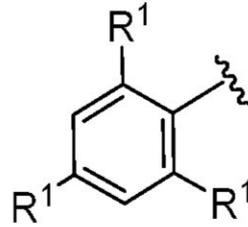
で表される。ある態様において、部分

50

【化 3 9】

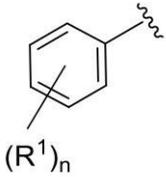


は、式:

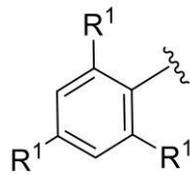


で表される。ある態様において、部分

【化 4 0】

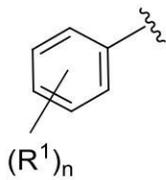


は、式:

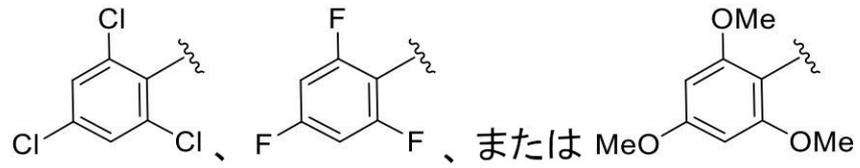


で表されるが、式中R¹は、任意置換アルキル、ハロゲン、または-OR^{D1}であり、ここでR^D
 1は、任意置換アルキルである。ある態様において、部分

【化 4 1】

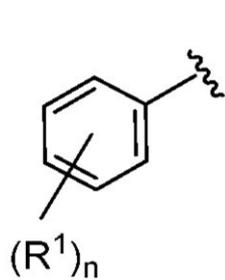


は、式:

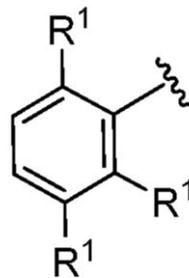


で表される。ある態様において、部分

【化 4 2】



は、式:



で表される。ある態様において、部分

10

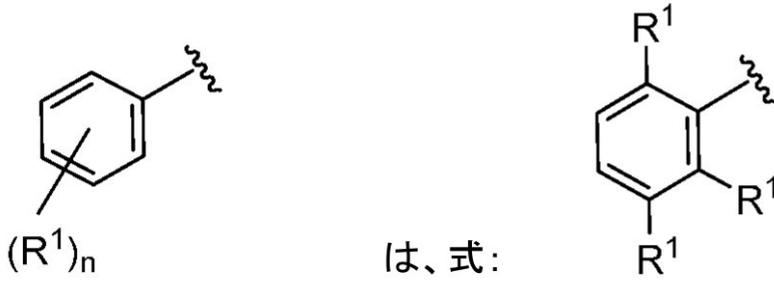
20

30

40

50

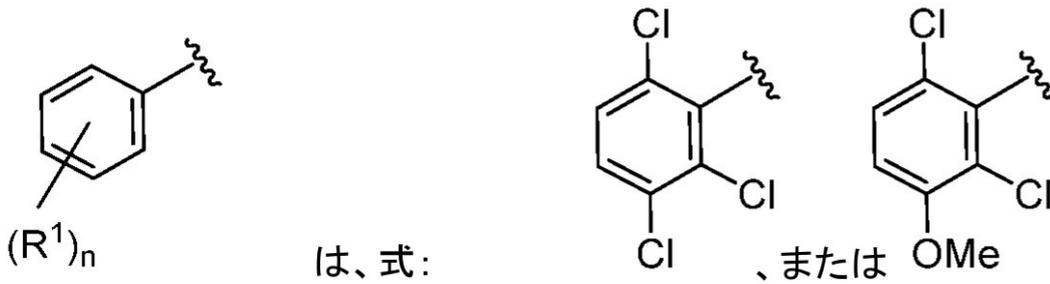
【化 4 3】



10

で表されるが、式中 R^1 は、任意置換アルキル、ハロゲン、または $-OR^{D1}$ であり、ここで R^{D1} は、任意置換アルキルである。ある態様において、部分

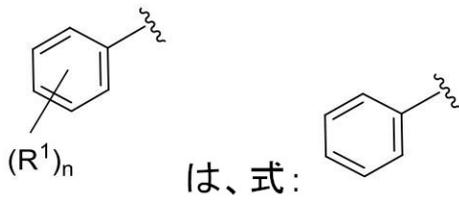
【化 4 4】



20

で表される。ある態様において、部分

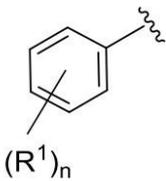
【化 4 5】



30

で表される。ある態様において、部分

【化 4 6】

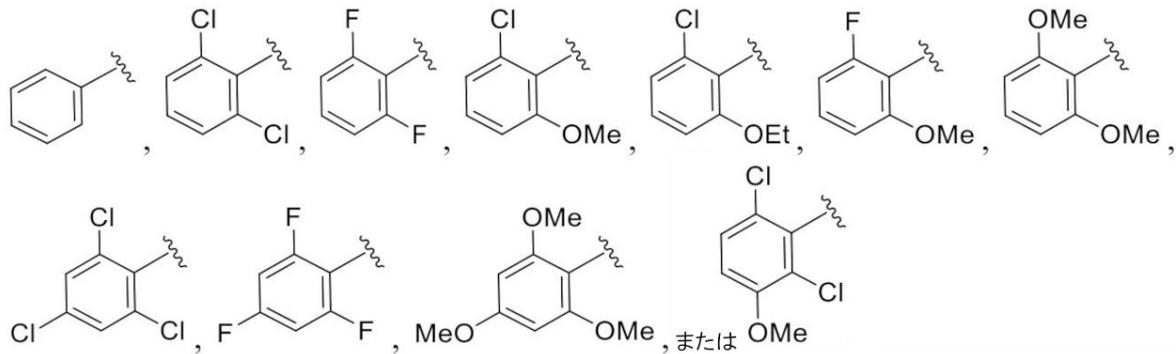


40

は、式:

50

【化47】



10

で表される。

【0098】

式(I')は、置換基 R^2 を包含する。式(I)は、置換基 R^2 を包含する。ある態様において、 R^2 は、水素である。ある態様において、 R^2 は、ハロゲン(例として、F、Cl、Br、またはI)である。ある態様において、 R^2 は、任意置換アシル(例として、 $-C(=O)Me$)である。ある態様において、 R^2 は、任意置換アルキル(例として、置換または非置換の C_{1-6} アルキル)である。ある態様において、 R^2 は、置換または非置換のメチルである。ある態様において、 R^2 は、置換または非置換のエチルである。ある態様において、 R^2 は、非置換エチルである。ある態様において、 R^2 は、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、 R^2 は、非置換 n -プロピルである。ある態様において、 R^2 は、非置換のメチルまたはイソプロピルである。ある態様において、 R^2 は、任意置換アルケニル(例として、置換または非置換の C_{2-6} アルケニル)である。ある態様において、 R^2 は、任意置換アルキニル(例として、置換または非置換の C_{2-6} アルキニル)である。ある態様において、 R^2 は、任意置換カルボシクリル(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)である。ある態様において、 R^2 は、任意置換ヘテロシクリル(例として、置換または非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、 R^2 は、任意置換アリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、 R^2 は、ベンジルである。ある態様において、 R^2 は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、 R^2 は、非置換フェニルである。ある態様において、 R^2 は、任意置換ヘテロアリール(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である;あるいは、置換または非置換の、9~10員の、二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、 R^2 は、任意置換 C_{1-6} アルキルまたは任意置換アリールである。

20

30

【0099】

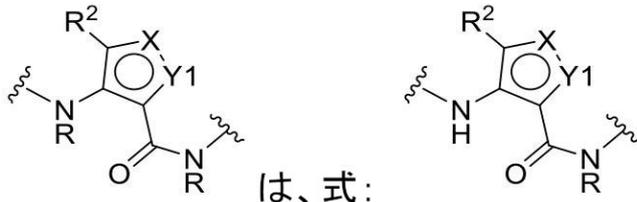
式(I')は、置換基Rが2個の場合を包含する。式(I)は、置換基Rが2個の場合を包含する。ある態様において、Rの両場合とも、同じである。ある態様において、Rの各場合は、異なる。ある態様において、Rのうち少なくとも1個の場合は、水素である。ある態様において、Rの両場合とも、水素である。ある態様において、Rのうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキルである。ある態様において、Rのうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアルキル(例として、置換または非置換の C_{1-6} アルキル)である。ある態様において、Rのうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のメチルである。ある態様において、Rのうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のエチルである。ある態様において、Rのうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、Rのうち少なくとも1個の場合は、窒素保護基(例として、ベンジル(Bn)、炭酸 t -ブ

40

50

チル(BOCまたはBoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンスルホンアミド(Ts))である。ある態様において、nは、2であり、およびRの両場合とも、水素である。ある態様において、Rの一方の場合は、水素である;およびRのもう一方の場合は、置換または非置換のアルキル(例として、置換または非置換のC₁~₆アルキル)である。ある態様において、部分:

【化48】

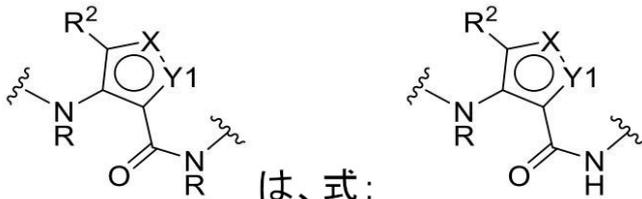


は、式:

10

で表されるが、式中Rは、置換または非置換のアルキルである。ある態様において、部分:

【化49】



は、式:

20

で表されるが、式中Rは、置換または非置換のアルキルである。

【0100】

式(1')は、置換基Xを包含する。式(1)は、置換基Xを包含する。ある態様において、Xは、原子価が許す限り、N、-NR^x-、S、またはOである;ここでR^xは、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される。ある態様において、R^xは、水素である。ある態様において、R^xは、任意置換アルキルである。ある態様において、R^xは、置換または非置換のアルキル(例として、置換または非置換のC₁~₆アルキル)である。ある態様において、R^xは、置換または非置換のメチルである。ある態様において、R^xは、置換または非置換のエチルである。ある態様において、R^xは、置換または非置換のプロピルである。ある態様において、R^xは、窒素保護基(例として、ベンジル(Bn)、炭酸t-ブチル(BOCまたはBoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボネート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンスルホンアミド(Ts))である。ある態様において、Xは、-N-である。ある態様において、Xは、-NR^x-である。ある態様において、Xは、-NH-である。ある態様において、Xは、-N(置換または非置換のアルキル)-(例として、-N(置換または非置換のC₁~₆アルキル)-)である。ある態様において、Xは、-N(窒素保護基)-である。ある態様において、Xは、Sである。ある態様において、Xは、Oである。

30

40

【0101】

式(1')は、置換基Y1を包含する。式(1)は、置換基Y1を包含する。ある態様において、Y1は、原子価が許す限り、N、-NR^x-、S、またはOである;ここでR^xは、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される。ある態様において、Y1は、-N-である。ある態様において、Y1は、-NR^x-である。ある態様において、Y1は、-NH-である。ある態様において、Y1は、-N(置換または非置換のアルキル)-(例として、-N(置換または非置換のC₁~₆アルキル)-)である。ある態様において、Y1は、-N(窒素保護基)-である。ある態様において、Y1は、Sである。ある態様において、Y1は、Oである。ある態様において、XおよびY1のうち一方は、Nであり、もう一方は、-NR^x-(例として、-NH-または

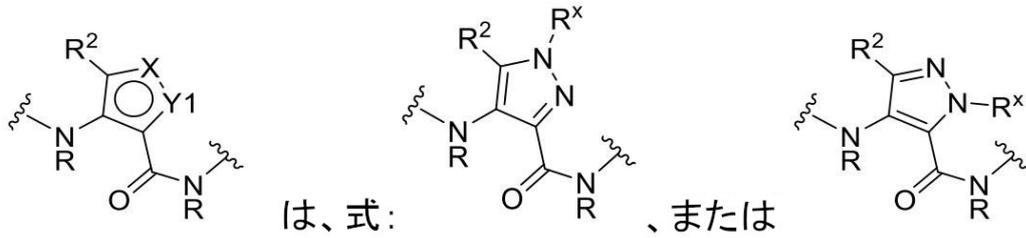
50

-N(置換または非置換のアルキル)- (例として、-N(置換または非置換のC₁~₆アルキル)-) である。ある態様において、XおよびY1のうち一方は、Sであり、もう一方は、-N-である。

【0102】

ある態様において、

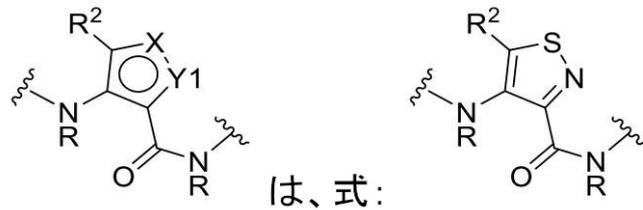
【化50】



10

で表される。ある態様において、

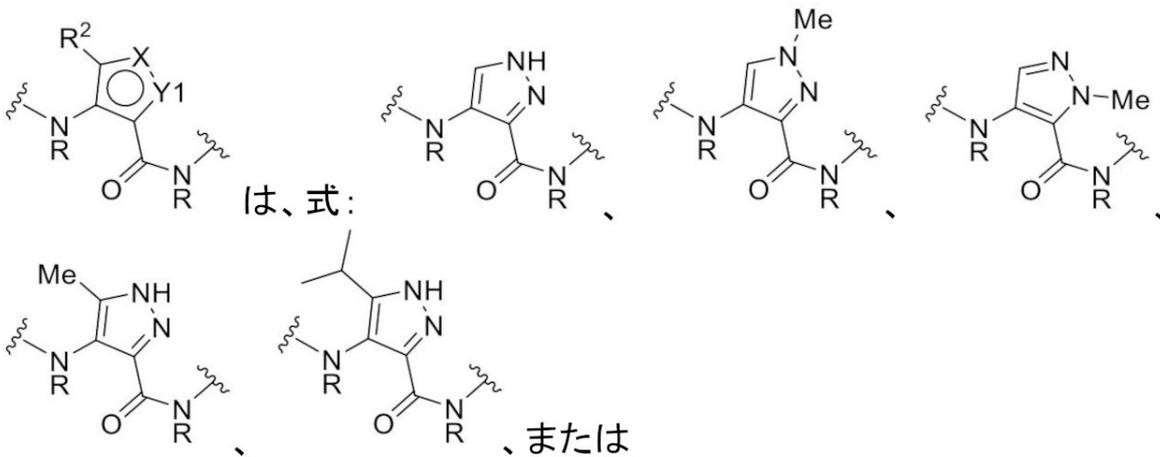
【化51】



20

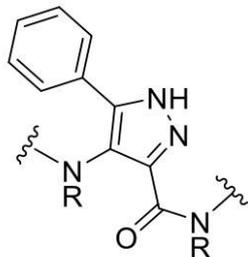
で表される。ある態様において、

【化52】



30

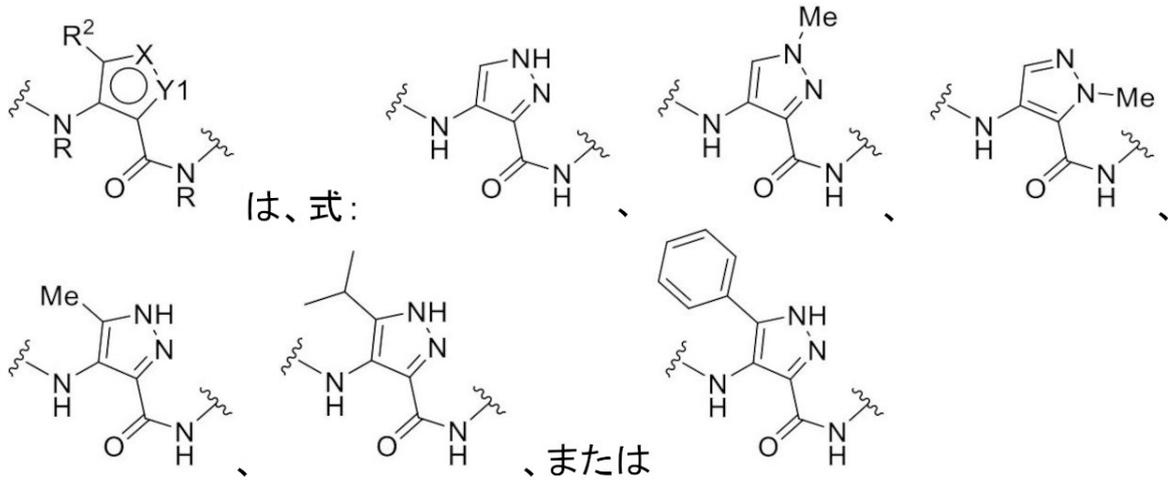
【化53】



で表される。ある態様において、

50

【化54】



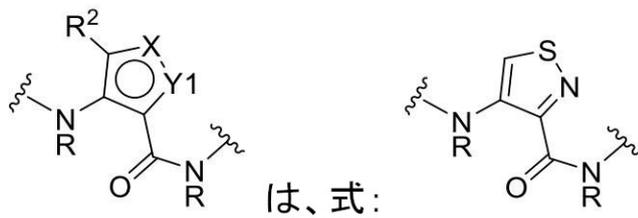
10

で表される。

【0103】

ある態様において、

【化55】



20

で表される。ある態様において、

【化56】



30

で表される。

【0104】

式(I')はリンカー-Lを包含する。式(I)はリンカー-Lを包含する。ある態様において、Lは、任意置換C₁~₆炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、-C(=O)-、-O-、-S-、-S(=O)O-、-NR(C=O)-、-NR-、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、または任意置換ヘテロアリーレンに置き換えられており、ならびにここで、Rの各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、および窒素保護基からなる群から選択される。

40

【0105】

ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大20個までの原子を含む。ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大14個までの原子を含む。ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大15個までの原子を含む。ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大12個までの原子を含む。ある態

50

様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大10個までの原子を含む。ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大9個までの原子を含む。ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大6個までの原子を含む。ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大5個までの原子を含む。ある態様において、Lは、水素原子および置換基を除き、最大3個までの原子を含む。

【0106】

ある態様において、L中の原子のいずれも、置換され得る。ある態様において、リンカー-L中の原子のいずれも、置換されていない。ある態様において、リンカー中の炭素原子のいずれも、置換されていない。

【0107】

ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-C=O-$ のうち少なくとも1個の場合に置き換えられている。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-O-$ の少なくとも1個の場合に置き換えられている。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-S-$ の少なくとも1個の場合に置き換えられている。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-S(=O)O-$ の少なくとも1個の場合に置き換えられている。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-NR(C=O)-$ のうち少なくとも1個の場合に置き換えられているが、ここでRは、水素、任意置換アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-NR(C=O)-$ のうち少なくとも1個の場合に置き換えられているが、ここでRは、水素または任意置換アルキルである。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-NR-$ のうち少なくとも1個の場合に置き換えられているが、ここでRは、水素、任意置換アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-NR-$ のうち少なくとも1個の場合に置き換えられているが、ここでRは、水素または任意置換アルキルである。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、任意置換カルボシクリレンのうち少なくとも1個の場合に置き換えられている。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、任意置換ヘテロシクリレンのうち少なくとも1個の場合に置き換えられている。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、任意置換アリーレンのうち少なくとも1個の場合に置き換えられている。ある態様において、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、任意置換ヘテロアリーレンのうち少なくとも1個の場合に置き換えられている。

【0108】

ある態様において、Lは、任意置換カルボシクリレン、任意置換ヘテロシクリレン、任意置換アリーレン、または任意置換ヘテロアリーレンである。ある態様において、Lは、任意置換カルボシクリレン(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリレン)である。ある態様において、Lは、任意置換ヘテロシクリレンである(例として、置換または非置換の、5~10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、Lは、任意置換ピペリジニレンである。ある態様において、Lは、任意置換ピペラジニレンである。ある態様において、Lは、任意置換モルホリニレンである。ある態様において、Lは、任意置換アリーレン(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、Lは、任意置換ベンジレンである。ある態様において、Lは、置換ベンジレンである。ある態様において、Lは、非置換ベンジレンである。ある態様において、Lは、置換または非置換のフェニレンである。ある態様において、Lは、非置換フェニレンである。ある態様において、Lは、任意置換ヘテロアリーレンである(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリーレン、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である;あるいは、置換または非置換の、9~10員の、二環式ヘテロアリーレン、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、

10

20

30

40

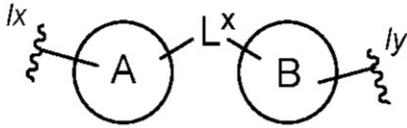
50

Lは、任意置換6員ヘテロシクリレンまたは任意置換アリーレンである。ある態様において、Lは、任意置換ピペリジニレンまたは任意置換フェニレンである。

【0109】

ある態様において、Lは、式：

【化57】



10

で表されるが、式中：

環Aは、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；

環Bは、任意置換ヘテロシクリル、または任意置換アリールである；

L^xは、結合、-CH₂-、-C(=O)-、-S(=O)₂、または-NH(C=O)-である；および

I^xは、-NR-への付着点を表示し、I^yは、R³への付着点を表示する。

【0110】

ある態様において、環Aは、任意置換ヘテロシクリルである(例として、置換もしくは非置換の、5～10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、環Aは、任意置換アリール(例として、置換または非置換の、6～10員のアリール)である。ある態様において、環Aは、任意置換ヘテロアリールである(例として、置換または非置換の、5～6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは、置換または非置換の、9～10員の、二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。

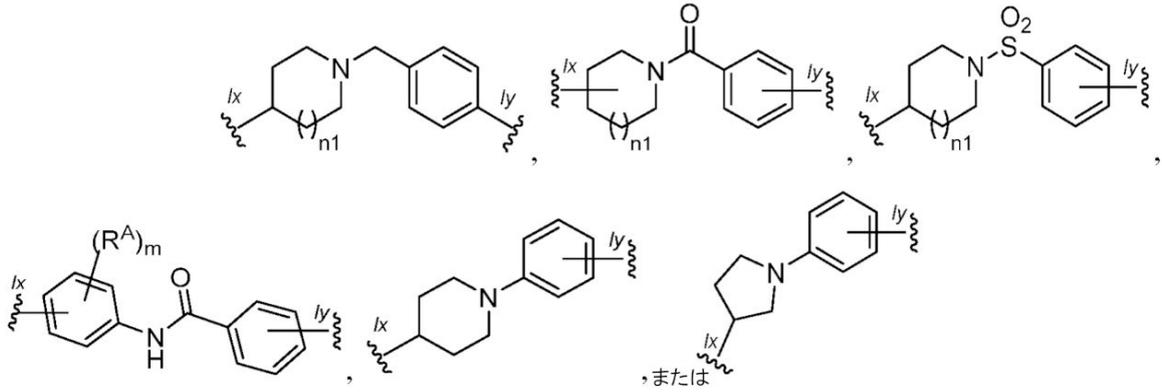
20

ある態様において、環Bは、任意置換ヘテロシクリルである(例として、置換もしくは非置換の、5～10員の単環式または二環式の複素環式の環、ここで複素環式の環中1個または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、環Bは、任意置換アリール(例として、置換または非置換の、6～10員のアリール)である。ある態様において、L^xは、結合である。ある態様において、L^xは、-CH₂-である。ある態様において、L^xは、-C(=O)-である。ある態様において、L^xは、-S(=O)₂である。ある態様において、L^xは、-NH(C=O)-である。ある態様において、環Aおよび環Bのうち一方は任意置換ヘテロシクリルであり、もう一方は任意置換アリールである。ある態様において、環Aおよび環Bのうち一方は、1個の窒素原子を含有する任意置換ヘテロシクリルであり、もう一方は任意置換フェニルである。ある態様において、環Aおよび環Bのうち一方は、1個の窒素原子を含有する任意置換ピペリジニルであり、もう一方は任意置換フェニルである。ある態様において、環Aおよび環Bのうち一方は、1個の窒素原子を含有する任意置換ピロリジニルであり、もう一方は任意置換フェニルである。ある態様において、Lは、式：

30

40

【化58】



10

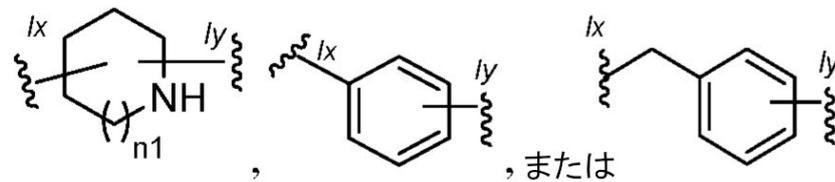
で表され、式中 R^A は、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-OR^{D1}$ 、 $-N(R^{D1a})_2$ 、または $-SR^{D1}$ である； $n1$ は、0または1である；および m は、0、1、2、3、または4である。 I^x は、 $-NR-$ への付着点を表示し、 I^y は、 R^3 への付着点を表示する。

【0111】

ある態様において、 R^A のうち少なくとも1個の場合は、ハロゲン、任意置換アシル、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-OR^{D1}$ 、 $-N(R^{D1a})_2$ 、または $-SR^{D1}$ である。ある態様において、 $n1$ は、0である。ある態様において、 $n1$ は、1である。ある態様において、 m は、0である。ある態様において、 m は、1である。ある態様において、 m は、2である。ある態様において、 m は、3である。ある態様において、 m は、4である。ある態様において、 L は、式：

20

【化59】



30

で表される。

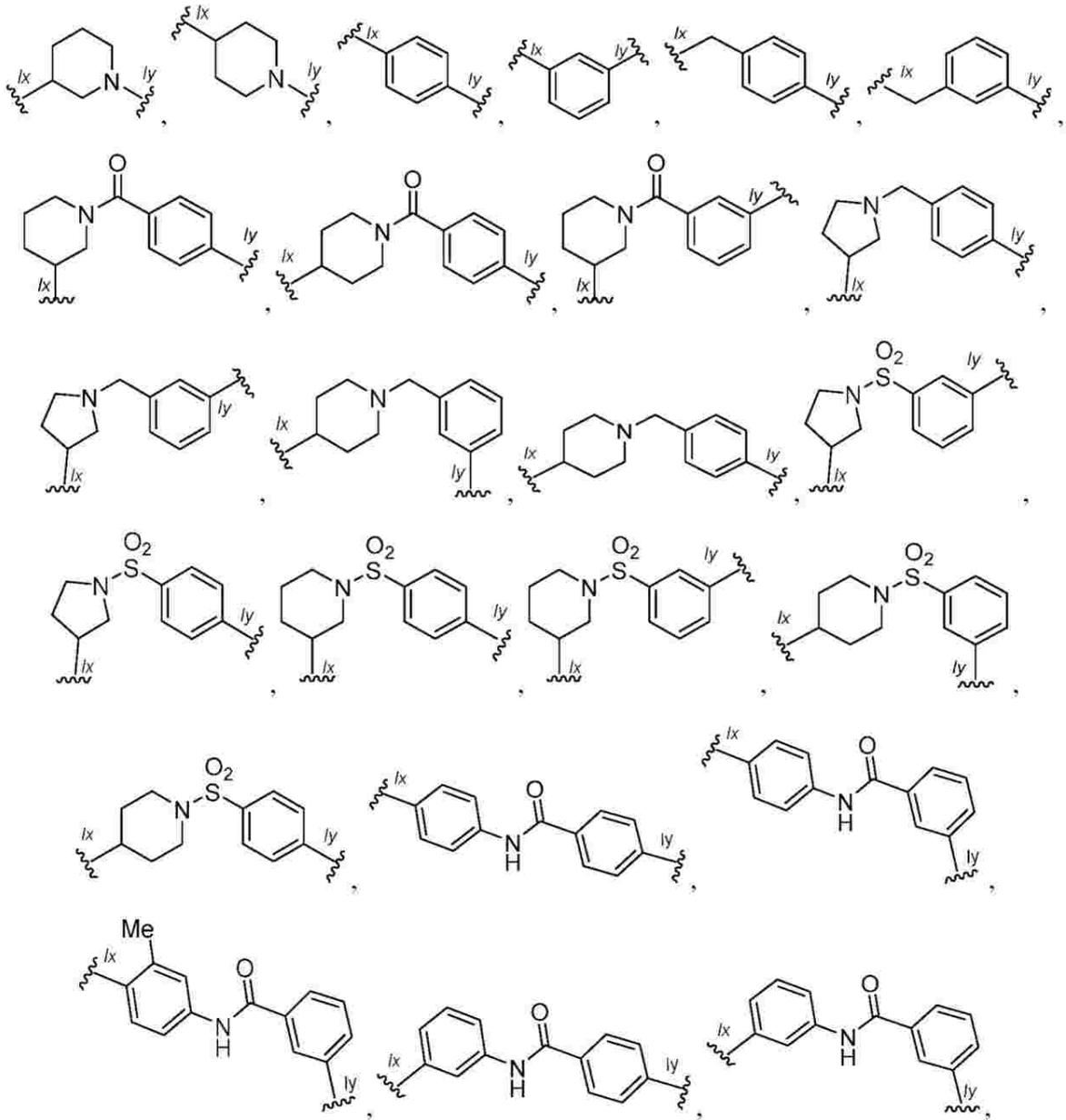
【0112】

ある態様において、 L は、式：

40

50

【化60】

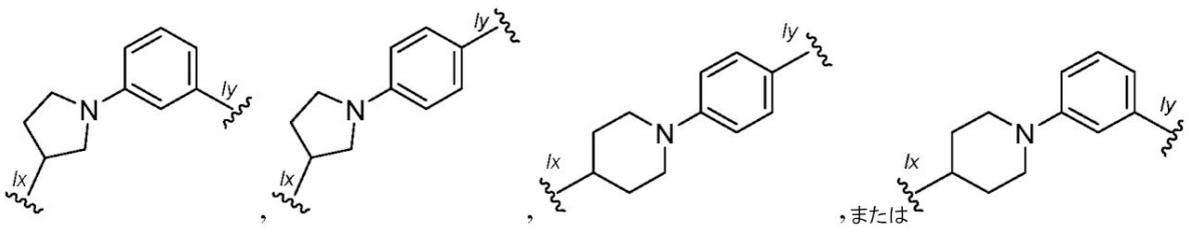


10

20

30

【化61】

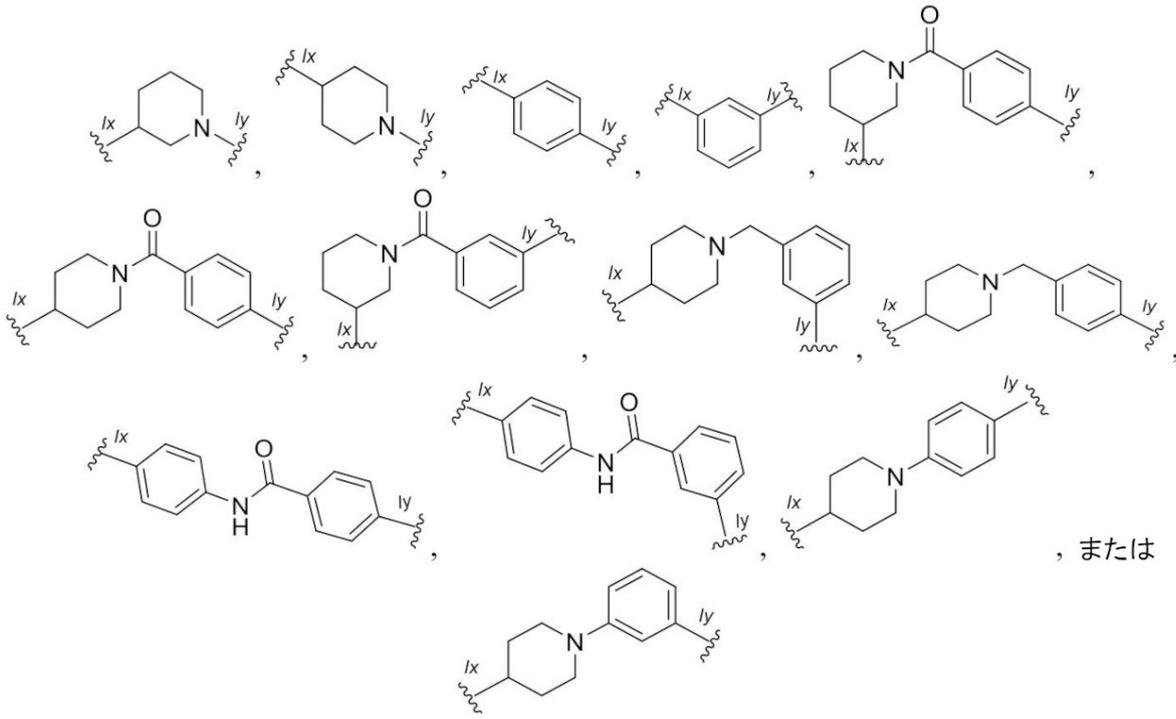


40

で表される。ある態様において、Lは、式:で表される。

50

【化62】



10

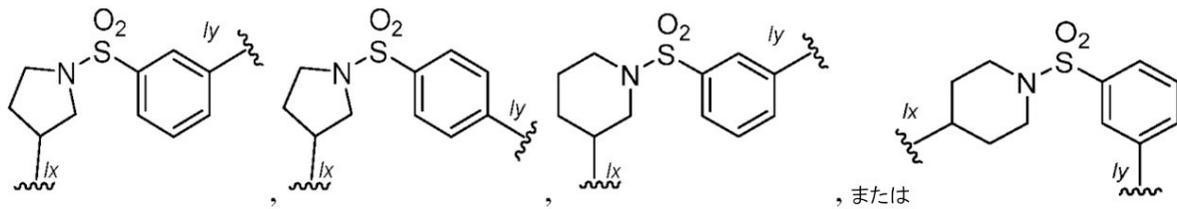
20

で表される。

【0113】

ある態様において、Lは、式:

【化63】



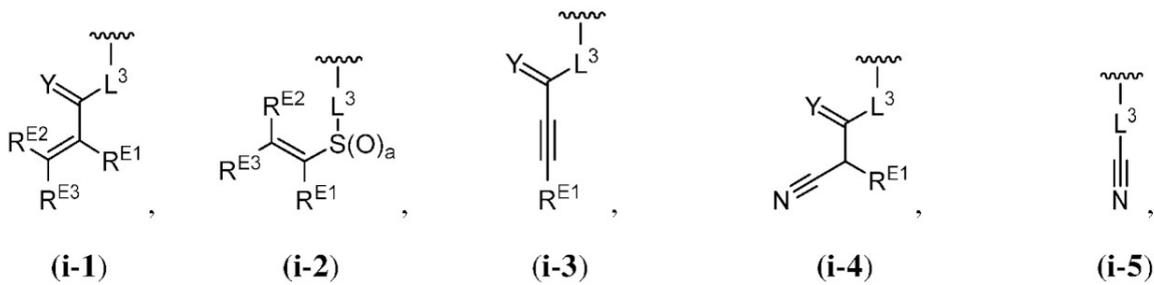
30

で表される。

【0114】

本明細書に一般に定義されるとおり、式(I')は置換基R^{3'}を包含するが、式中R^{3'}は、式:

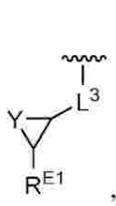
【化64】



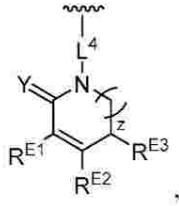
40

50

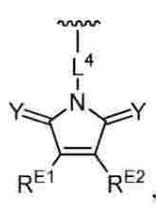
【化 6 5】



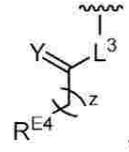
(i-6)



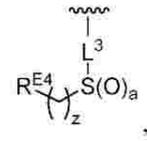
(i-7)



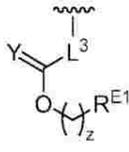
(i-8)



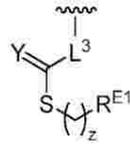
(i-9)



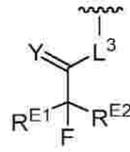
(i-10)



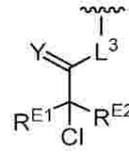
(i-11)



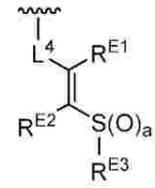
(i-12)



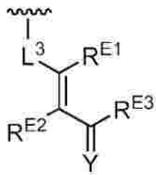
(i-13)



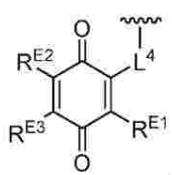
(i-14)



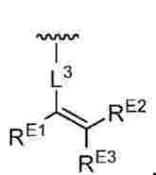
(i-15)



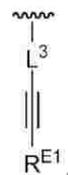
(i-16)



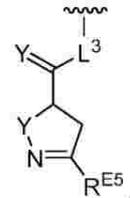
(i-17)



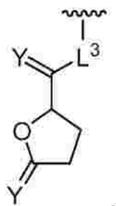
(i-18)



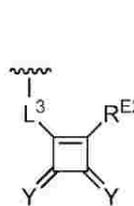
(i-19)



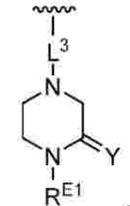
(i-20)



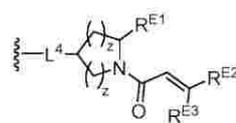
(i-21)



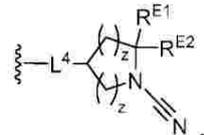
(i-22)



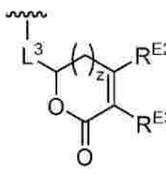
(i-23)



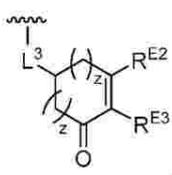
(i-24)



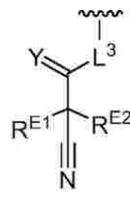
(i-25)



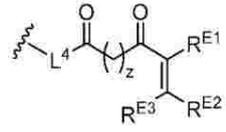
(i-26)



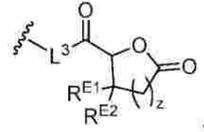
(i-27)



(i-28)



(i-29)



(i-30)

10

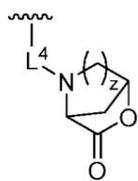
20

30

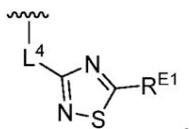
40

50

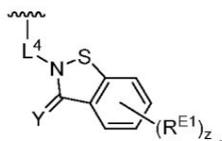
【化 6 6】



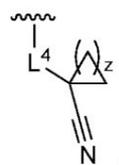
(i-31)



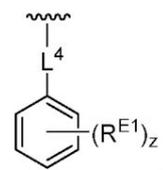
(i-32)



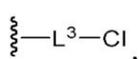
(i-33)



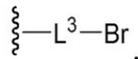
(i-34)



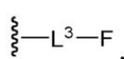
(i-35)



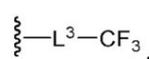
(i-36)



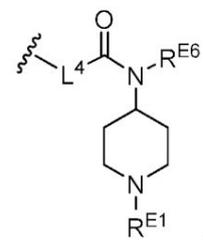
(i-37)



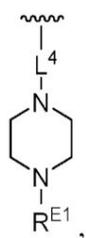
(i-38)



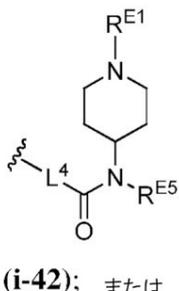
(i-39)



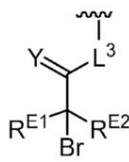
(i-40)



(i-41)



(i-42); または



(i-43)

で表されるウォーヘッドであり、式中:

L^3 は、結合または任意置換 C_{1-4} 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-C=O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L3a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L3a}-$ 、 $trans-CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $cis-CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $-CC-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L3a}-$ 、または $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ に置き換えられていてもよく、ここで R^{L3a} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり、およびここで R^{L3b} の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{L3b} 基は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環もしくは任意置換複素環式の環を形成する;

L^4 は、結合、または任意置換の、分枝のもしくは非分枝の C_{1-6} 炭化水素鎖である;

R^{E1} 、 R^{E2} 、および R^{E3} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 、 $-CH_2SR^{EE}$ 、 $-OR^{EE}$ 、 $-N(R^{EE})_2$ 、 $-Si(R^{EE})_3$ 、または $-SR^{EE}$ であるが、ここで R^{EE} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{EE} 基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成する;あるいは

R^{E1} および R^{E3} 、または R^{E2} および R^{E3} 、または R^{E1} および R^{E2} は、結び合うことで、任

10

20

30

40

50

意置換炭素環式の環または任意置換複素環式の環を形成する；

R^{E4} は、脱離基である；

R^{E5} は、ハロゲンである；

R^{E6} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基である；

Yの各場合は、独立して、O、S、または NR^{E7} であるが、ここで R^{E7} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基である；

aは、1または2である；ならびに

zの各場合は、原子価が許す限り、独立して、0、1、2、3、4、5、または6である。

【0115】

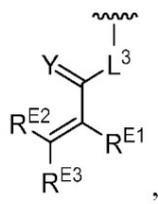
ある態様において、 $R^{3'}$ は、 R^3 である。

10

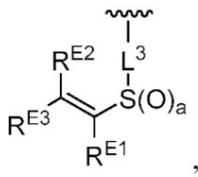
【0116】

本明細書に一般に定義されるとおり、式(1)は置換基 R^3 を包含するが、ここで R^3 は、式：

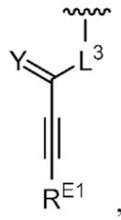
【化67】



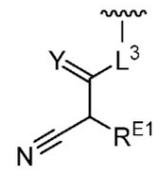
(i-1)



(i-2)



(i-3)



(i-4)



(i-5)

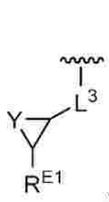
20

30

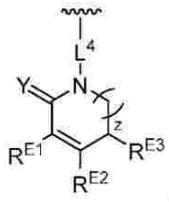
40

50

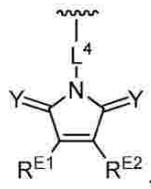
【化 6 8】



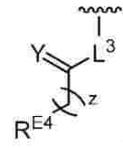
(i-6)



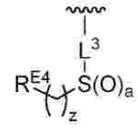
(i-7)



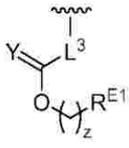
(i-8)



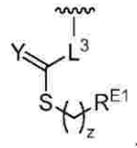
(i-9)



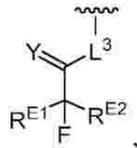
(i-10)



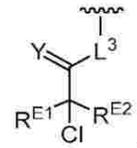
(i-11)



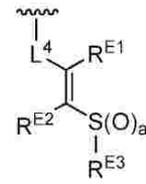
(i-12)



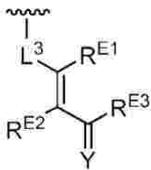
(i-13)



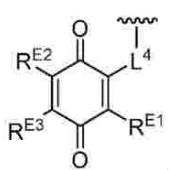
(i-14)



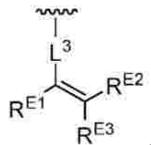
(i-15)



(i-16)



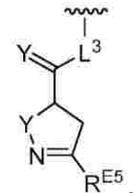
(i-17)



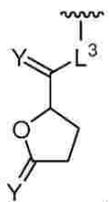
(i-18)



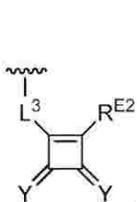
(i-19)



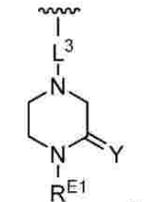
(i-20)



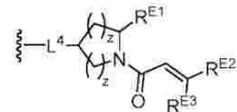
(i-21)



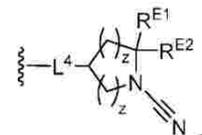
(i-22)



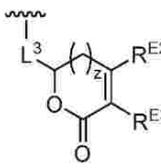
(i-23)



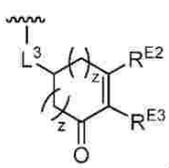
(i-24)



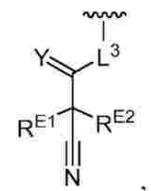
(i-25)



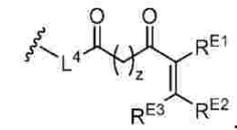
(i-26)



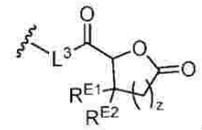
(i-27)



(i-28)



(i-29)



(i-30)

10

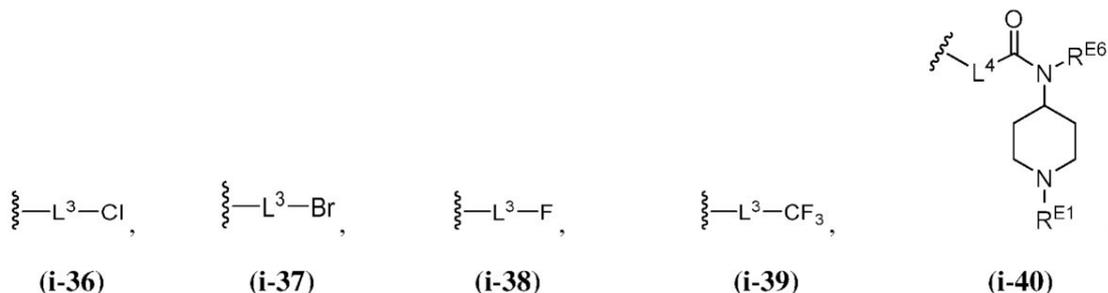
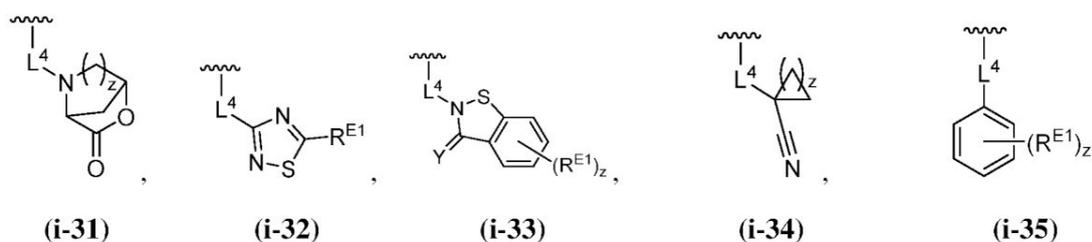
20

30

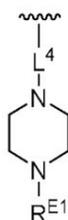
40

50

【化 6 9】



または



(i-41)

で表されるウォーヘッドであって、式中：

L^3 は、結合または任意置換 $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-C=O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3a}$ 、 $-NR^{L3a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3a}$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L3a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L3a}$ 、 $trans-CR^{L3b}=CR^{L3b}$ 、 $cis-CR^{L3b}=CR^{L3b}$ 、 $-CC-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L3a}$ 、 $-NR^{L3a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L3a}$ 、または $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ に置き換えられていてもよく、ここで R^{L3a} は、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり、およびここで R^{L3b} の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{L3b} 基は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環もしくは任意置換複素環式の環を形成する；

L^4 は、結合、または任意置換の、分枝のもしくは非分枝の $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖である；

R^{E1} 、 R^{E2} 、および R^{E3} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 、 $-CH_2SR^{EE}$ 、 $-OR^{EE}$ 、 $-N(R^{EE})_2$ 、 $-Si(R^{EE})_3$ 、または $-SR^{EE}$ であるが、ここで R^{EE} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、もしくは任意置換ヘテロアリールであるか、または2個の R^{EE} 基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成する；あるいは

R^{E1} および R^{E3} 、または R^{E2} および R^{E3} 、または R^{E1} および R^{E2} は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環または任意置換複素環式の環を形成する；

10

20

30

40

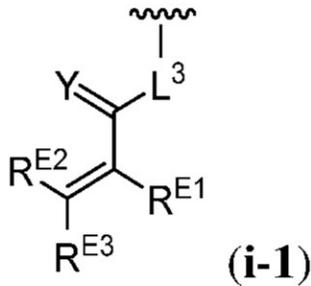
50

R^{E4} は、脱離基である；
 R^{E5} は、ハロゲンである；
 R^{E6} は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1\sim6}$ アルキル、または窒素保護基である；
 Y の各場合は、独立して、 O 、 S 、または NR^{E7} であるが、ここで R^{E7} は、水素、置換もしくは非置換の $C_{1\sim6}$ アルキル、または窒素保護基である；
 a は、1または2である；ならびに
 z の各場合は、原子価が許す限り、独立して、0、1、2、3、4、5、または6である。

【0117】

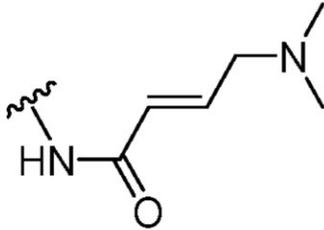
ある態様において、 $R^{3'}$ は、式(i-1)~(i-43)で表されるウォーヘッドである。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化70】



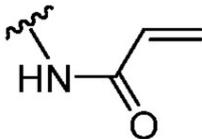
で表される。ある態様において、 $R^{3'}$ は、式

【化71】



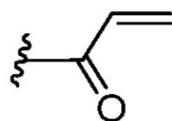
で表されるウォーヘッドである。ある態様において、 $R^{3'}$ は、式

【化72】



で表されるウォーヘッドである。ある態様において、 $R^{3'}$ は、式

【化73】



で表されるウォーヘッドである。ある態様において、 $R^{3'}$ は、式：

10

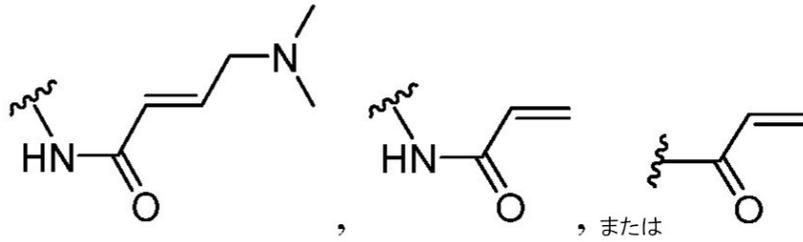
20

30

40

50

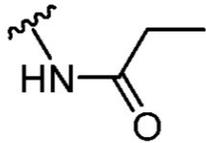
【化 7 4】



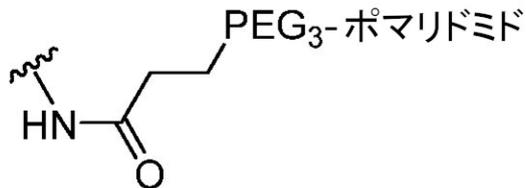
10

で表される。ある態様において、 $R^{3'}$ は、式：

【化 7 5】

で表される。ある態様において、 $R^{3'}$ は、式：

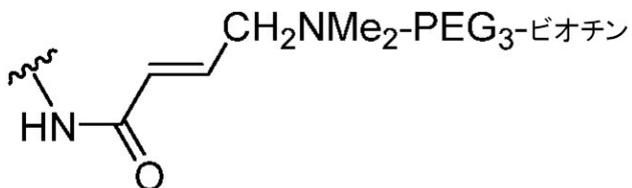
【化 7 6】



20

で表される。ある態様において、 $R^{3'}$ は、式：

【化 7 7】

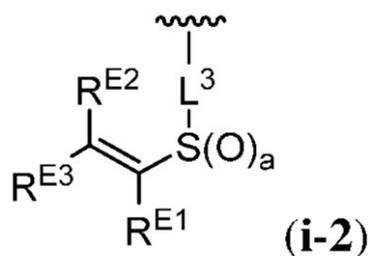


30

で表される。ある態様において、 L^3 は、結合である。ある態様において、 L^3 は、 $-NH-$ である。ある態様において、 R^{E1} および R^{E2} は、水素である。ある態様において、 R^{E1} 、 R^{E2} 、および R^{E3} はすべて、水素である。ある態様において、 R^{E3} は、 $-CH_2NMe_2$ である。ある態様において、ウォーヘッドは、式

40

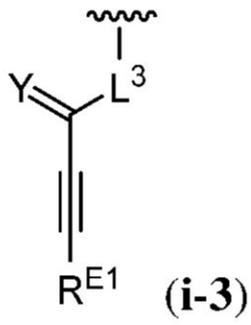
【化 7 8】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

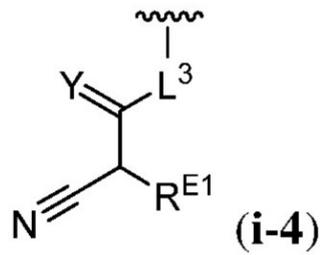
【化 7 9】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

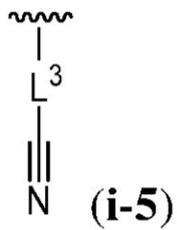
【化 8 0】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

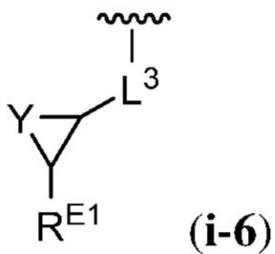
【化 8 1】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 8 2】

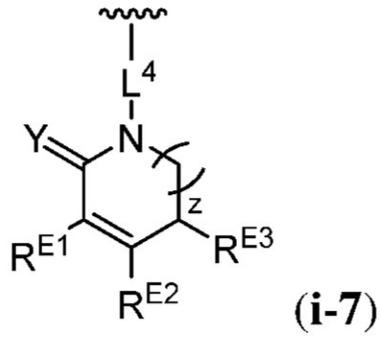


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

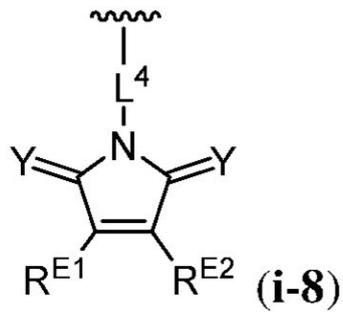
【化 8 3】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

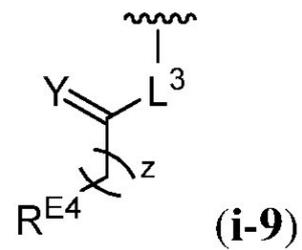
【化 8 4】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

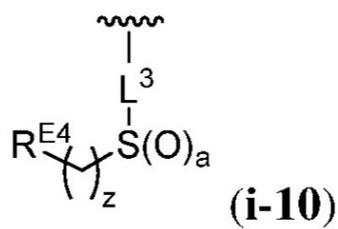
【化 8 5】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 8 6】

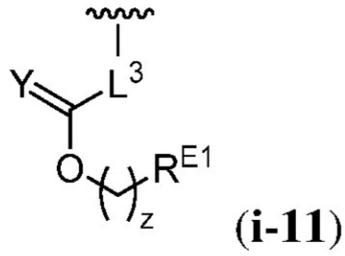


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

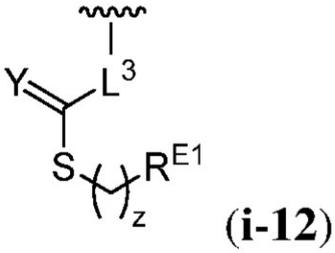
【化 8 7】



である。ある態様において、ウォーヘッドは、式

10

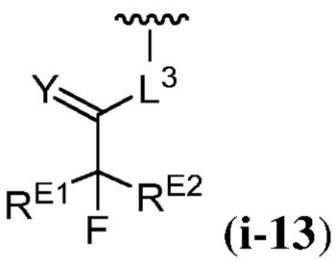
【化 8 8】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

20

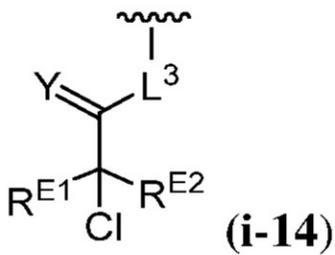
【化 8 9】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

30

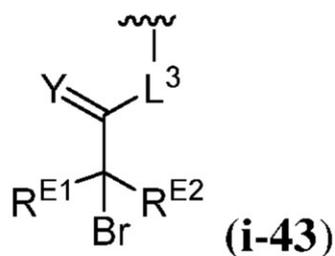
【化 9 0】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

40

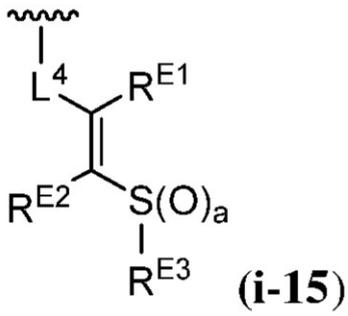
【化 9 1】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

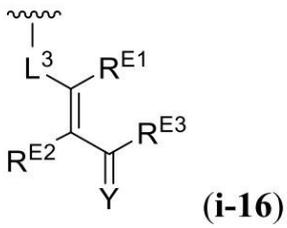
【化 9 2】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

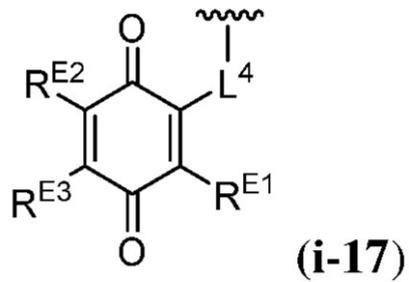
【化 9 3】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

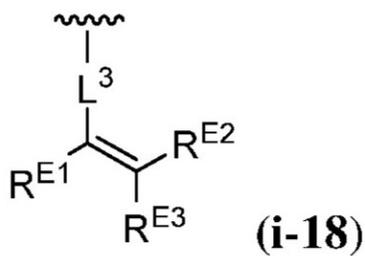
【化 9 4】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 9 5】

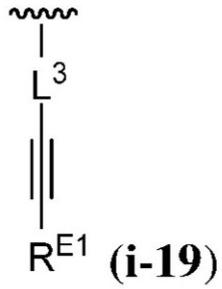


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

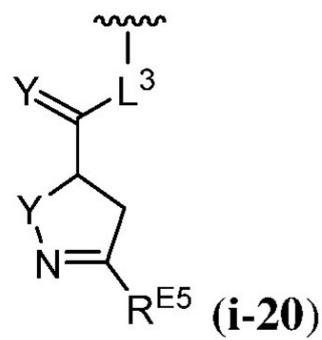
【化 9 6】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

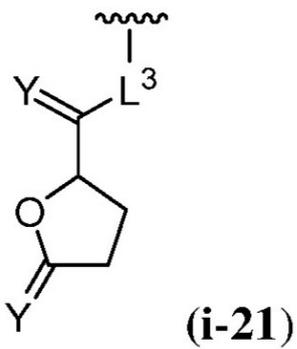
【化 9 7】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、

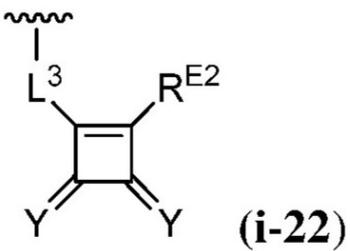
【化 9 8】



30

である。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 9 9】

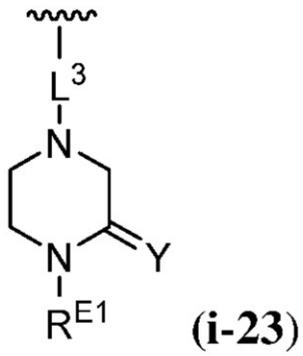


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

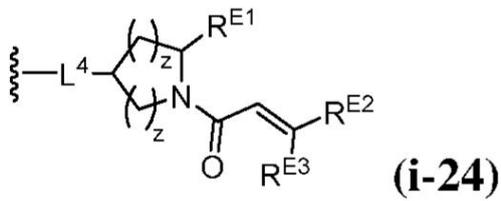
【化100】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

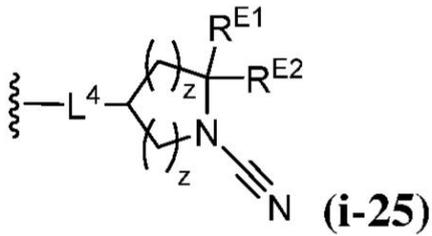
【化101】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

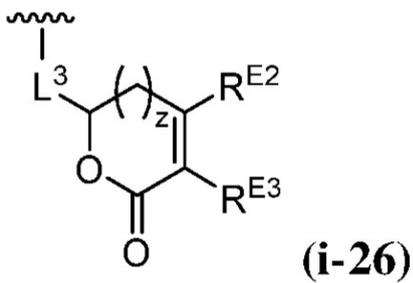
【化102】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化103】

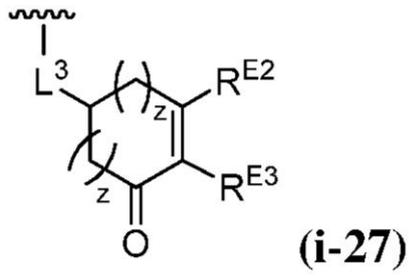


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

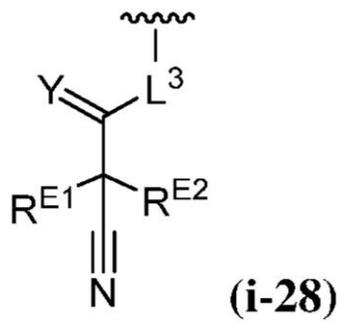
【化104】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

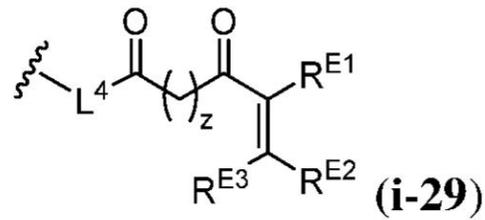
【化105】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

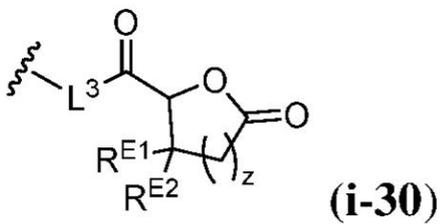
【化106】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化107】

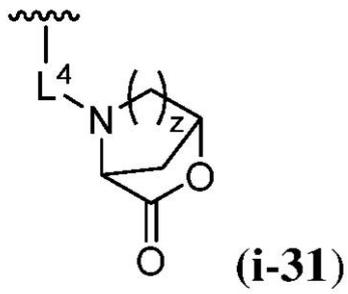


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

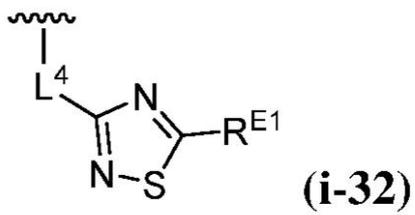
【化 1 0 8】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

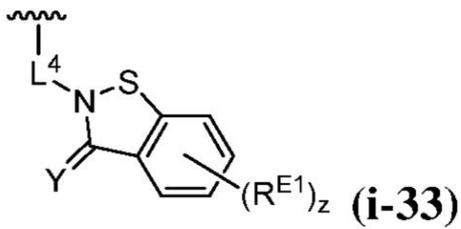
【化 1 0 9】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

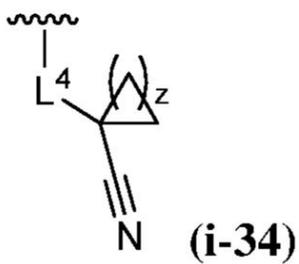
【化 1 1 0】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 1 1】

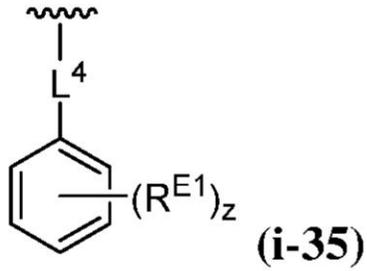


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

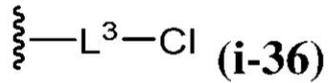
50

【化 1 1 2】



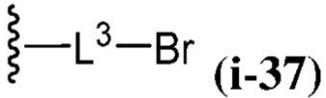
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 1 3】



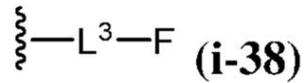
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 1 4】



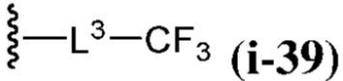
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 1 5】



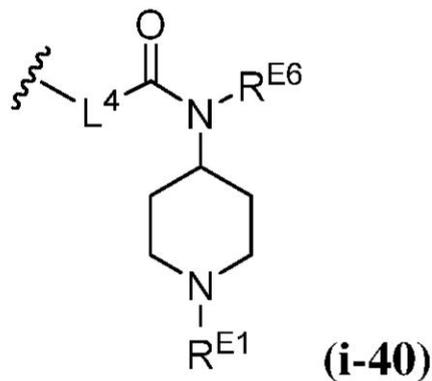
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 1 6】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 1 7】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

10

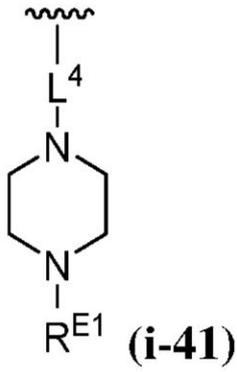
20

30

40

50

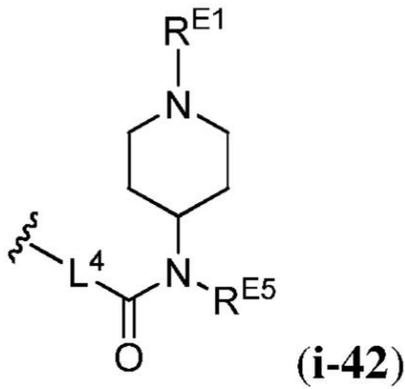
【化 1 1 8】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

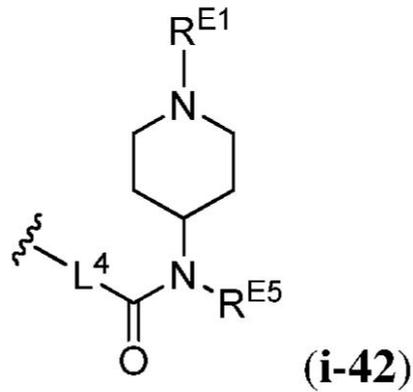
【化 1 1 9】



20

で表される。ある態様において、R^{3'}は、式

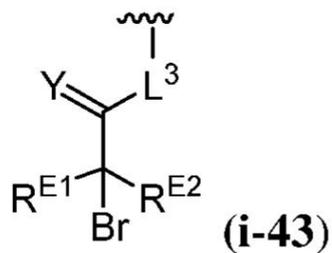
【化 1 2 0】



30

で表されるウォーヘッドである。ある態様において、R^{3'}は、式

【化 1 2 1】



40

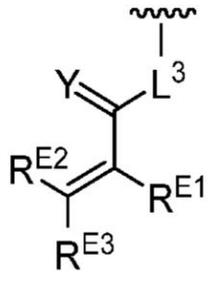
50

で表されるウォーヘッドである。

【0118】

ある態様において、 R^3 は、式(i-1)~(i-41)で表されるウォーヘッドである。ある態様において、ウォーヘッドは、式

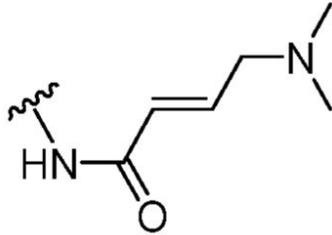
【化122】



10

で表される。ある態様において、 R^3 は、式で

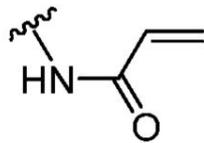
【化123】



20

表されるウォーヘッドである。ある態様において、 R^3 は、式

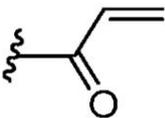
【化124】



30

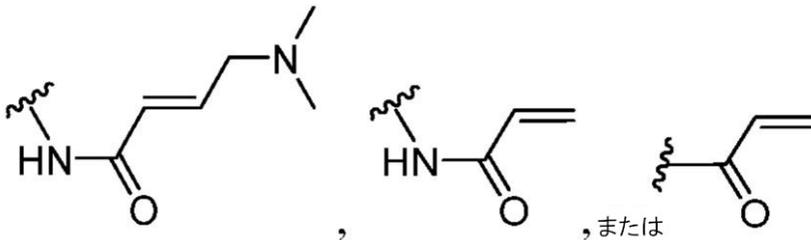
で表されるウォーヘッドである。ある態様において、 R^3 は、式

【化125】



で表されるウォーヘッドである。ある態様において、 R^3 は、式

【化126】

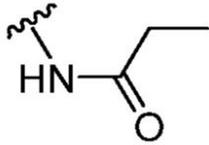


40

で表される。ある態様において、 R^3 は、式

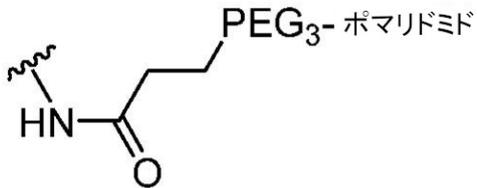
50

【化 1 2 7】



で表される。ある態様において、 R^3 は、式

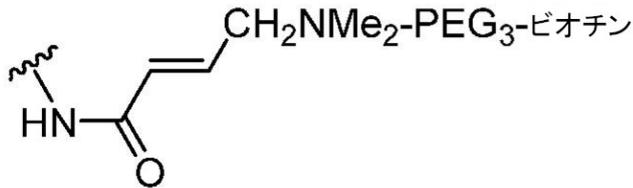
【化 1 2 8】



10

で表される。ある態様において、 R^3 は、式

【化 1 2 9】



20

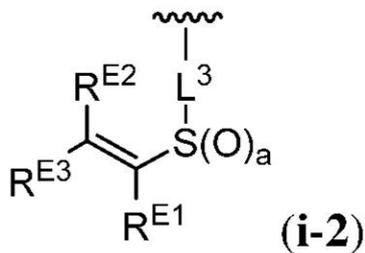
で表される。ある態様において、 L^3 は、結合である。ある態様において、 L^3 は、 $-NH-$ である。ある態様において、 R^{E1} および R^{E2} は、水素である。ある態様において、 R^{E1} 、 R^{E2} 、および R^{E3} はすべて、水素である。ある態様において、 R^{E3} は、 $-CH_2NMe_2$ である。

【0 1 1 9】

ある態様において、ウォーヘッドは、式

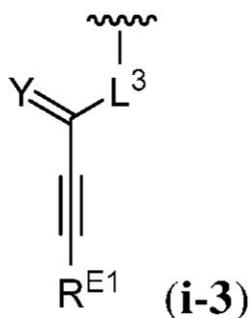
【化 1 3 0】

30



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

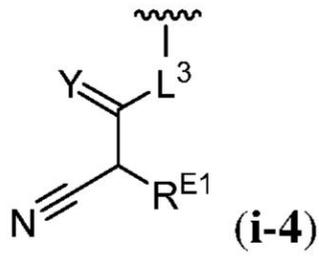
【化 1 3 1】



40

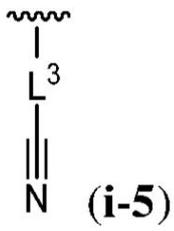
50

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 3 2】



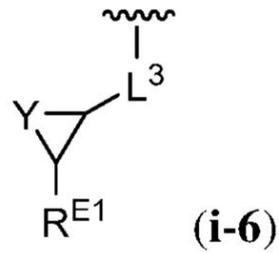
10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 3 3】



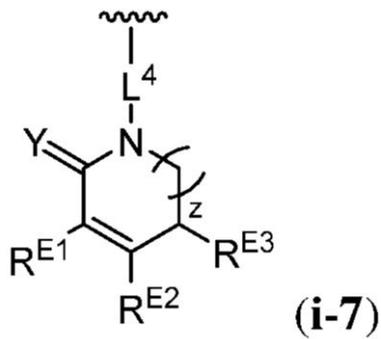
20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 3 4】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 3 5】

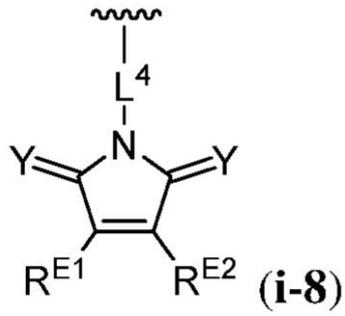


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

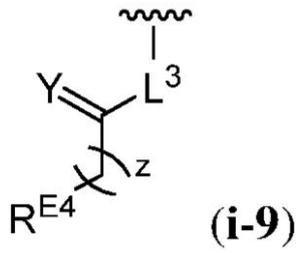
【化 1 3 6】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

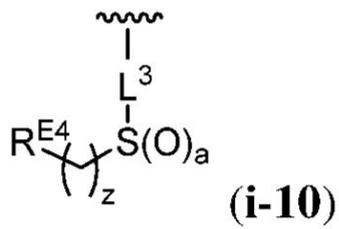
【化 1 3 7】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

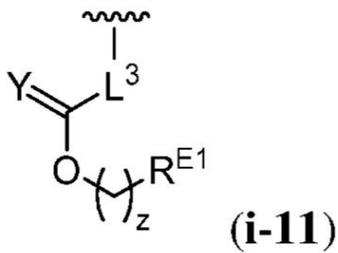
【化 1 3 8】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、

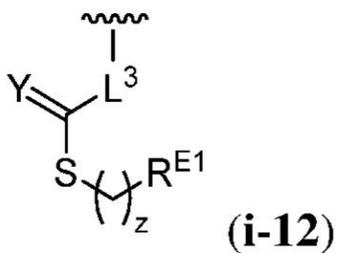
【化 1 3 9】



40

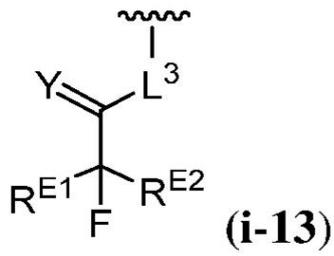
である。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 4 0】



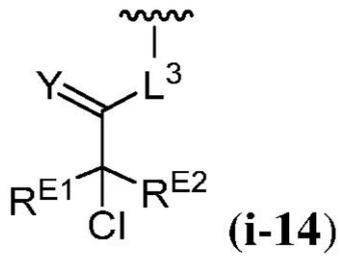
50

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 4 1】



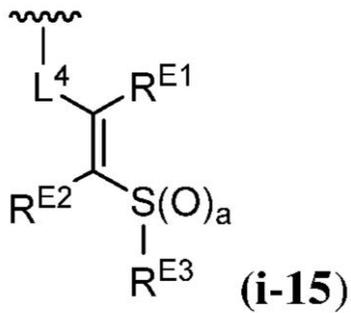
10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 4 2】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 4 3】



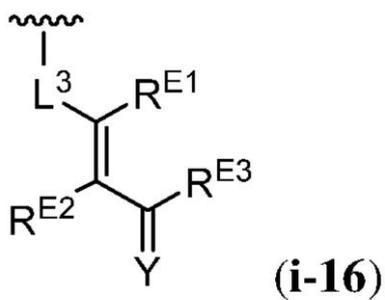
30

で表される。

【0 1 2 0】

ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 4 4】

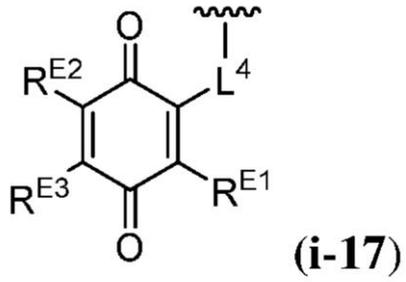


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

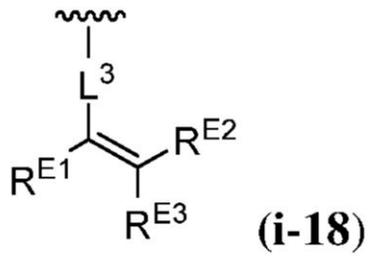
【化 1 4 5】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

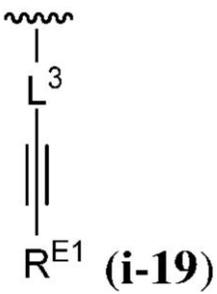
【化 1 4 6】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

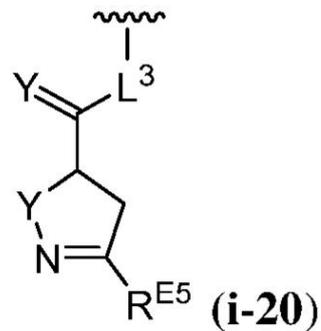
【化 1 4 7】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 4 8】

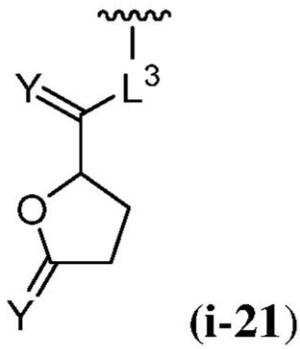


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、

50

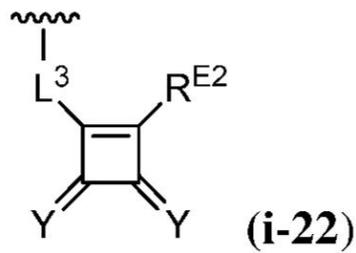
【化 1 4 9】



10

である。ある態様において、ウォーヘッドは、式

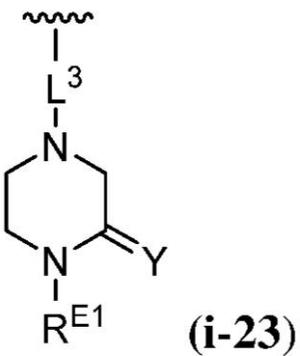
【化 1 5 0】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

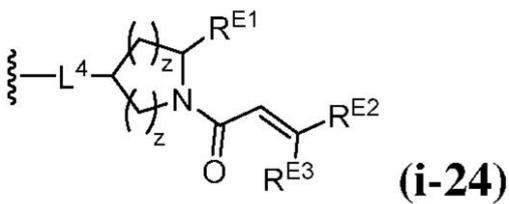
【化 1 5 1】



30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 5 2】

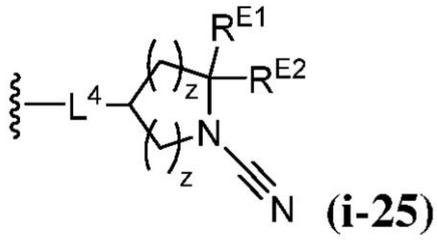


40

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

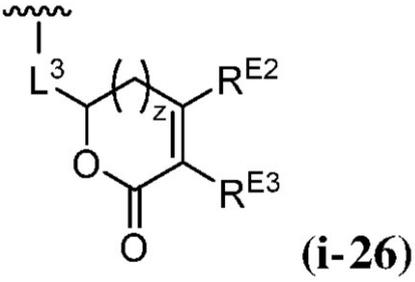
50

【化 1 5 3】



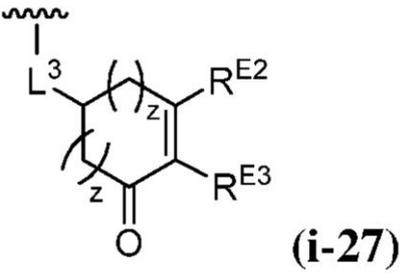
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 5 4】



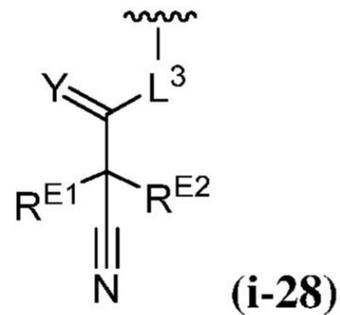
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 5 5】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 5 6】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

10

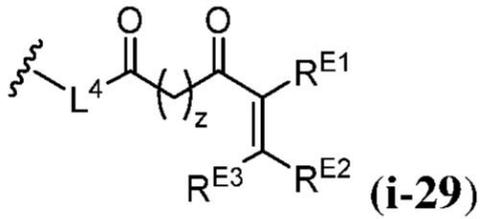
20

30

40

50

【化 1 5 7】

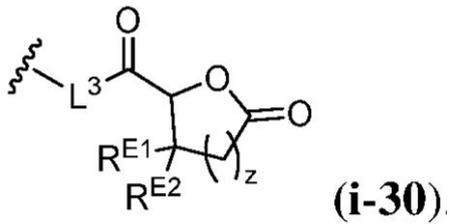


で表される。

【 0 1 2 1】

ある態様において、ウォーヘッドは、式

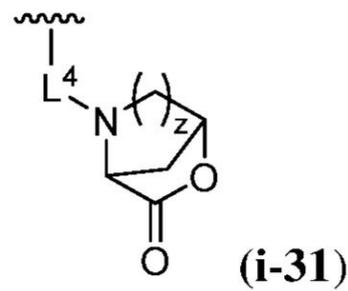
【化 1 5 8】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 5 9】

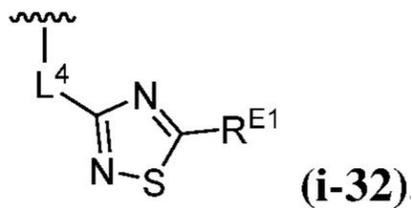


20

30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

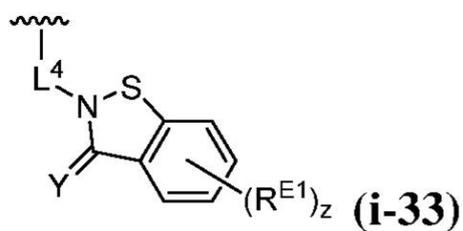
【化 1 6 0】



40

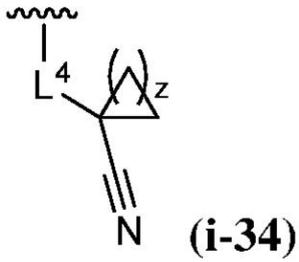
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 6 1】



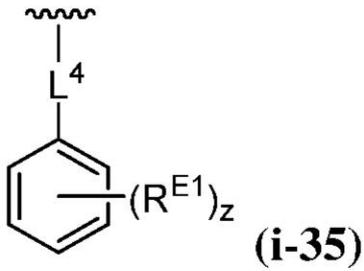
50

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 6 2】



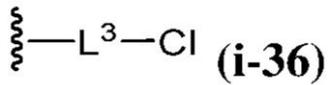
10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 6 3】

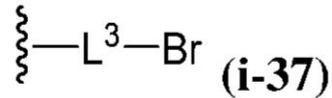


20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 6 4】

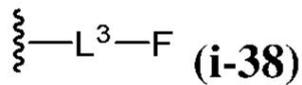


で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 6 5】



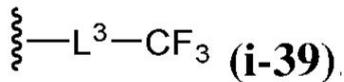
30

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 6 6】



40

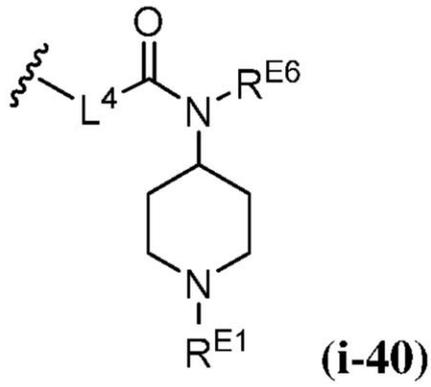
で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式
【化 1 6 7】



で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

50

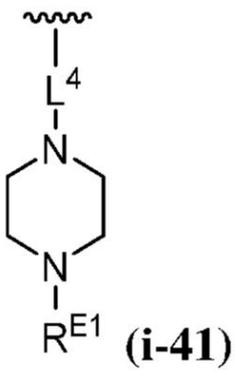
【化 1 6 8】



10

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

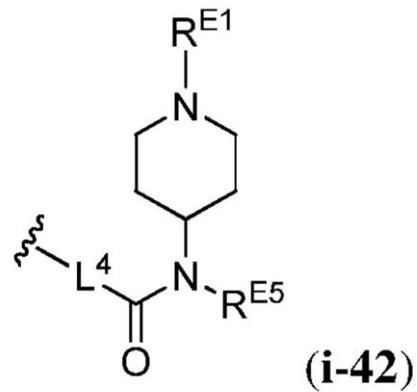
【化 1 6 9】



20

で表される。ある態様において、ウォーヘッドは、式

【化 1 7 0】



30

で表される。

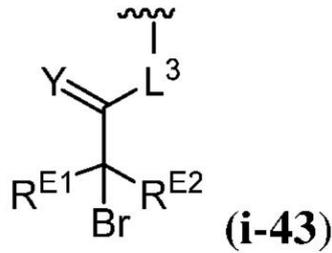
【 0 1 2 2】

ある態様において、ウォーヘッドは、式

40

50

【化171】



で表される。

【0123】

ある態様において、 L^3 は、結合(例として、単結合、二重結合、または三重結合)である。ある態様において、 L^3 は、単結合である。ある態様において、 L^3 は、二重結合である。ある態様において、 L^3 は、三重結合である。ある態様において、 L^3 は、任意置換 C_{1-4} 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の1以上の炭素単位は、独立して、 $-C=O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L3a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L3a}-$ 、 $trans-CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $cis-CR^{L3b}=CR^{L3b}-$ 、 $-CC-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L3a}-$ 、 $-NR^{L3a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L3a}-$ 、または $-NR^{L3a}S(=O)_2-$ に置き換えられていてもよく、ここで R^{L3a} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であり、およびここで R^{L3b} の各出現は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであるか、あるいは2個の R^{L3b} 基は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環または任意置換複素環式の環を形成する。ある態様において、 L^4 は、結合(例として、単結合、二重結合、または三重結合)である。ある態様において、 L^4 は、任意置換の分枝 C_{1-6} 炭化水素鎖(例として、*i*-Pr)である。ある態様において、 L^4 は、任意置換の非分枝 C_{1-6} 炭化水素鎖(例として、*n*-Pr、または*n*-Bu)である。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、Hである。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、ハロゲン(例として、F、Cl、Br、またはI)である。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキル(例として、Me、またはEt)である。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルケニル(例として、任意置換ビニル)である。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のカルボシクリル(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)である。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロシクリルである(例として、複素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式ヘテロシクリル、ここで複素環式の環系中1個、2個、または3個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロアリールである(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、 $-CN$ である。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、 $-CH_2OR^{EE}$ であるが、ここで R^{EE} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{E1} のうち少なくとも1個の場合は、

10

20

30

40

50

-CH₂N(R^{EF})₂または-N(R^{EF})₂であるが、ここでR^{EF}の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、任意にここで、2個のR^{EF}基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成していてもよい。ある態様において、R^{E1}のうち少なくとも1個の場合は、-CH₂SR^{EE}または-SR^{EE}(例として、-CH₂SMeまたは-SMe)である。ある態様において、R^{E1}のうち少なくとも1個の場合は、-OR^{EE}(例として、-OMe)である。ある態様において、R^{E1}のうち少なくとも1個の場合は、-Si(R^{EG})₃であるが、ここでR^{EG}の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリール(例として、-Si(Me)₃)である。

10

【0124】

ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、Hである。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、ハロゲン(例として、F、Cl、Br、またはI)である。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキル(例として、Me、またはEt)である。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルケニル(例として、任意置換ビニル)である。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のカルボシクリル(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)である。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロシクリルである(例として、複素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式ヘテロシクリル、ここで複素環式の環系中1個、2個、または3個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、R^Eのうち少なくとも1個の場合²は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロアリールである(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、-CNである。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、-CH₂OR^{EE}であるが、ここでR^{EE}の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、-CH₂N(R^{EF})₂またはN(R^{EF})₂であるが、ここでR^{EF}の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、任意にここで、2個のR^{EF}基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成していてもよい。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、-CH₂SR^{EE}または-SR^{EE}(例として、-CH₂SMeまたは-SMe)である。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、-OR^{EE}(例として、-OMe)である。ある態様において、R^{E2}のうち少なくとも1個の場合は、-Si(R^{EG})₃であるが、ここでR^{EG}の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリール(例として、-Si(Me)₃)である。ある態様において、R^{E3}のうち少なくとも1個の場合は、Hである。ある態様において、R^{E3}のうち少なくとも1個の場合は、ハロゲン(例として、F、Cl、Br、またはI)である。ある態様において、R^{E3}のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキル(例として、Me、またはEt)である。ある態様において、R^{E3}のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルケニル(例として、任意置換ビニル)である。ある態様において

20

30

40

50

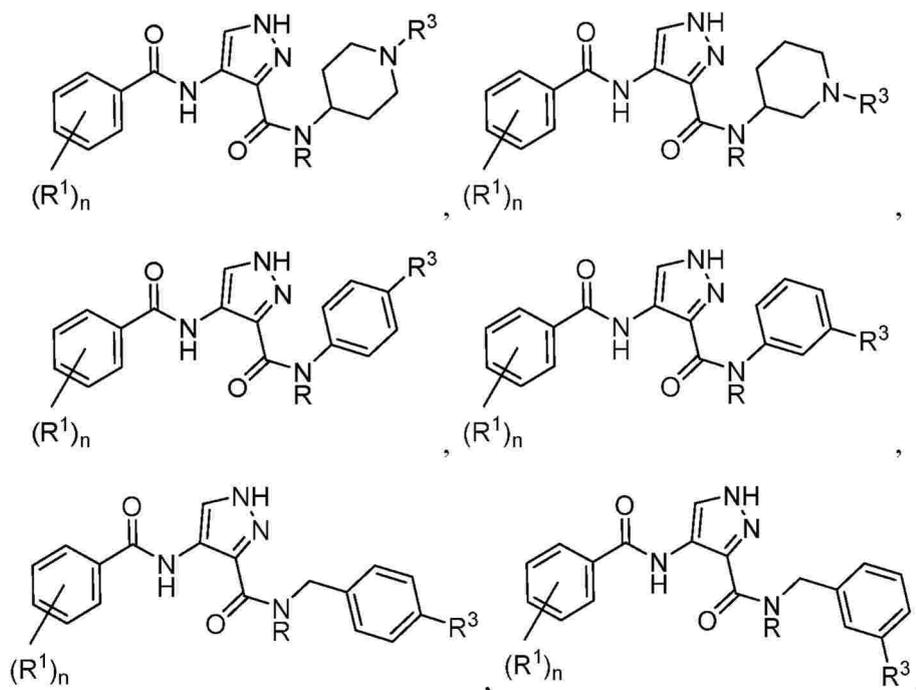
、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、任意置換アルキニルである。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のカルボシクリル(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)である。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロシクリルである(例として、複素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式ヘテロシクリル、ここで複素環式の環系中1個、2個、または3個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のアリール(例として、置換または非置換の、6~10員のアリール)である。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のフェニルである。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、置換または非置換のヘテロアリールである(例として、置換または非置換の、5~6員の、単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1個、2個、3個、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、 $-CN$ である。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、 $-CH_2OR^{EE}$ であるが、ここで R^{EE} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、 $-CH_2N(R^{EF})_2$ または $-N(R^{EF})_2$ であるが、ここで R^{EF} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、任意にここで、2個の R^{EF} 基は、結び合うことで、任意置換複素環式の環を形成していてもよい。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、 $-CH_2SR^{EE}$ または $-SR^{EE}$ (例として、 $-CH_2SMe$ または $-SMe$)である。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、 $-OR^{EE}$ (例として、 $-OMe$)である。ある態様において、 R^{E3} のうち少なくとも1個の場合は、 $-Si(R^{EG})_3$ であるが、ここで R^{EG} の各場合は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリール(例として、 $-Si(Me)_3$)である。ある態様において、 R^{E1} および R^{E3} は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)を形成する。ある態様において、 R^{E1} および R^{E3} は、結び合うことで、任意置換複素環式の環(例として、複素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式ヘテロシクリル、ここで複素環式の環系中1個、2個、または3個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)を形成する。ある態様において、 R^{E2} および R^{E3} は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)を形成する。ある態様において、 R^{E2} および R^{E3} は、結び合うことで、任意置換複素環式の環(例として、複素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式ヘテロシクリル、ここで複素環式の環系中1個、2個、または3個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)を形成する。ある態様において、 R^{E1} および R^{E2} は、結び合うことで、任意置換炭素環式の環(例として、炭素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式カルボシクリル)を形成する。ある態様において、 R^{E1} および R^{E2} は、結び合うことで、任意置換複素環式の環(例として、複素環式の環系中ゼロ個、1個、もしくは2個の二重結合を含む、置換または非置換の、3~7員の、単環式ヘテロシクリル、ここで複素環式の環系中1個、2個、または3個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)を形成する。ある態様において、 R^{E4} は、脱離基(例として、ハロゲンまたはスルホン酸エステル、例として、 $-O$ (トシラート)もしくは $-O$ (メシラート))である。ある態様において、 R^{E5} は、ハロゲン(例として、 F 、 Cl 、 Br 、または I)である。ある

態様において、 R^{E6} は、Hである。ある態様において、 R^{E6} は、置換または非置換の C_{1-6} アルキル(例として、Me、 $-CF_3$ 、Bn、Et、ペルフルオロエチル、Pr、ペルフルオロプロピル、Bu、またはペルフルオロブチル)である。ある態様において、 R^{E6} は、窒素保護基(例として、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはTs)である。ある態様において、Yのうち少なくとも1個の場合は、Oである。ある態様において、Yのうち少なくとも1個の場合は、Sである。ある態様において、Yのうち少なくとも1個の場合は、 NR^{E7} であるが、ここで R^{E7} は、水素、置換もしくは非置換の C_{1-6} アルキル、または窒素保護基(例として、NMe)である。ある態様において、aは、1である。ある態様において、aは、2である。ある態様において、zのうち少なくとも1個の場合は、0である。ある態様において、zのうち少なくとも1個の場合は、1である。ある態様において、zのうち少なくとも1個の場合は、2である。ある態様において、zのうち少なくとも1個の場合は、3である。ある態様において、zのうち少なくとも1個の場合は、4である。ある態様において、zのうち少なくとも1個の場合は、5である。ある態様において、zのうち少なくとも1個の場合は、6である。

【0125】

ある態様において、式(1)で表される化合物は、式:

【化172】



10

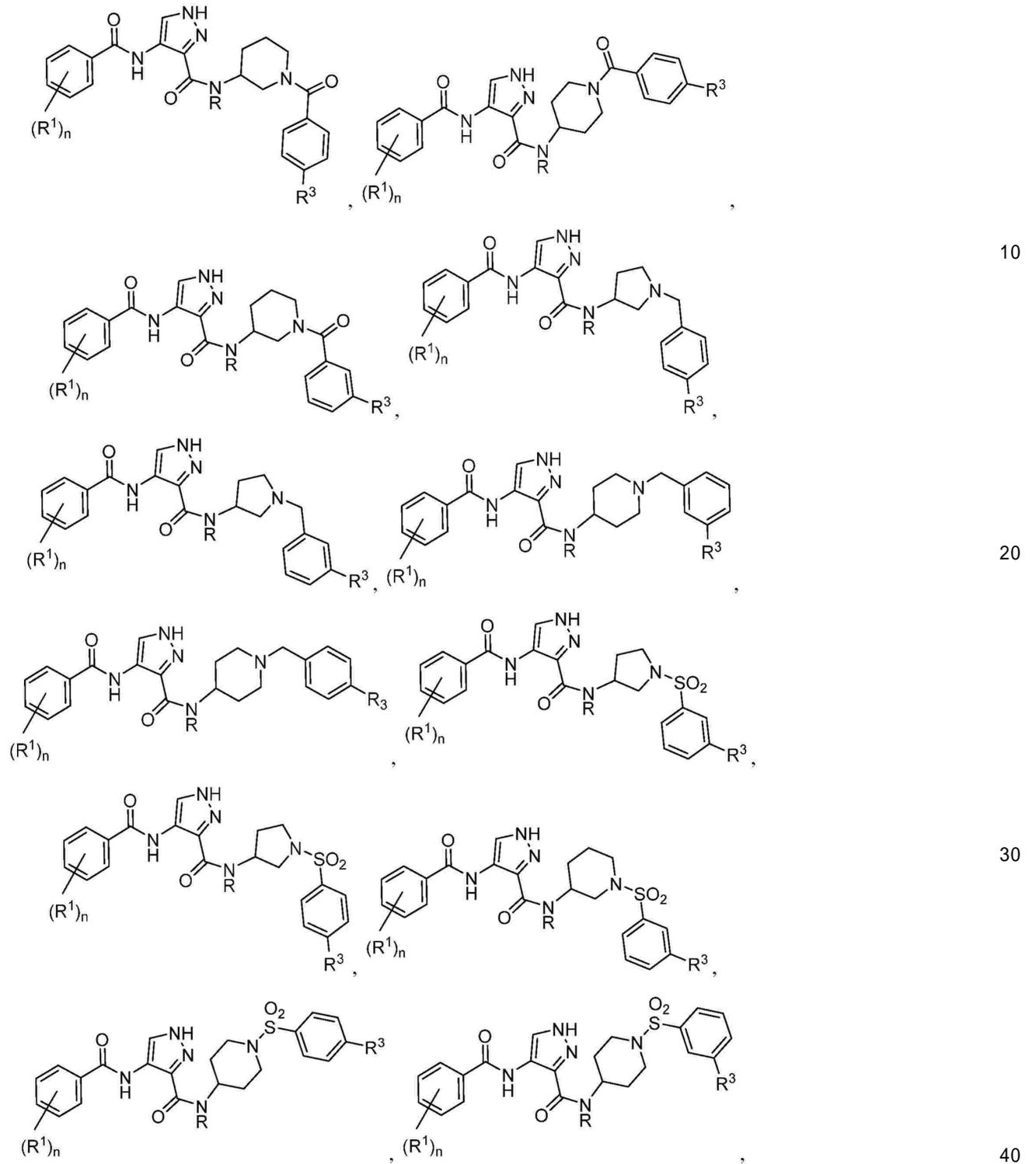
20

30

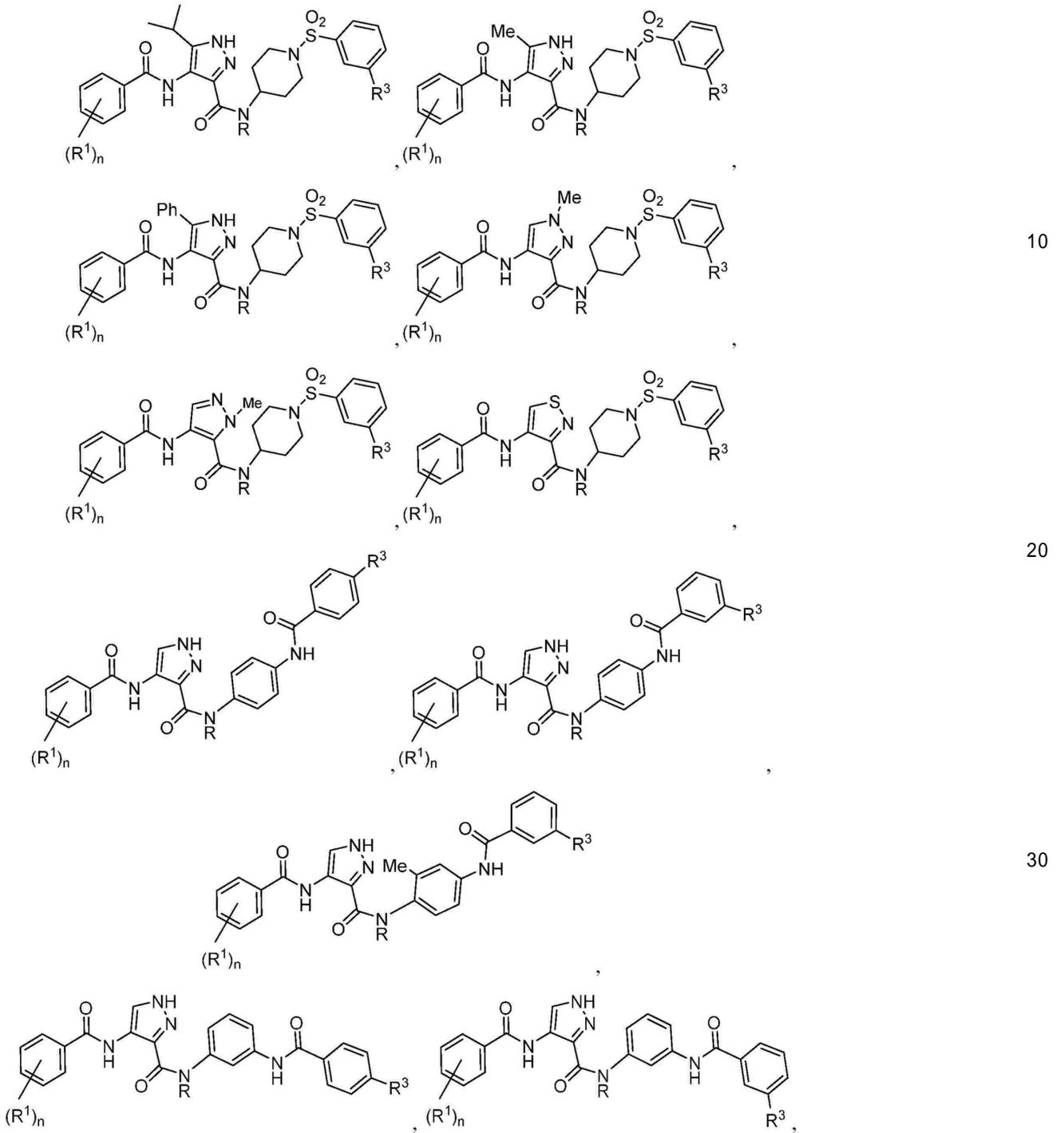
40

50

【化 1 7 3】



【化 1 7 4】



10

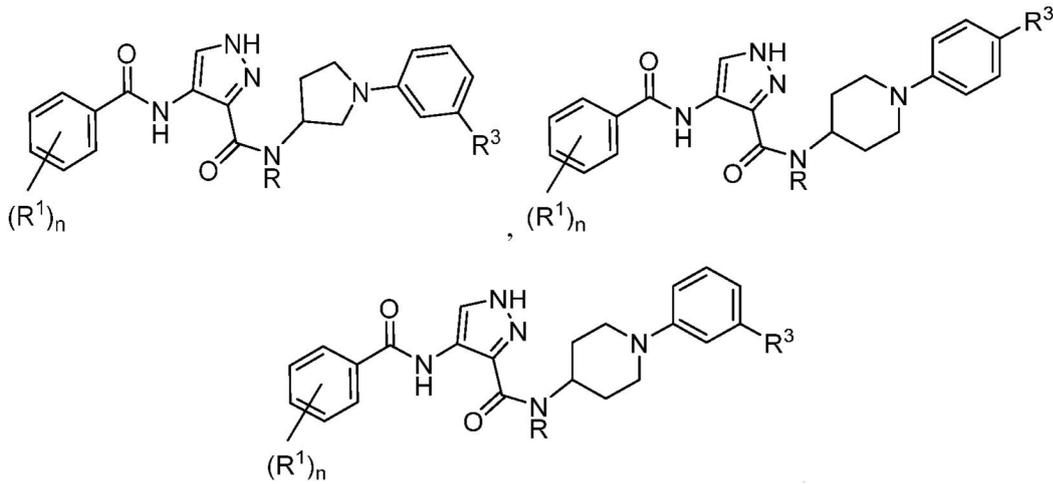
20

30

40

50

【化 1 7 5】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体である。

【 0 1 2 6】

ある態様において、式(1)で表される化合物は、式：

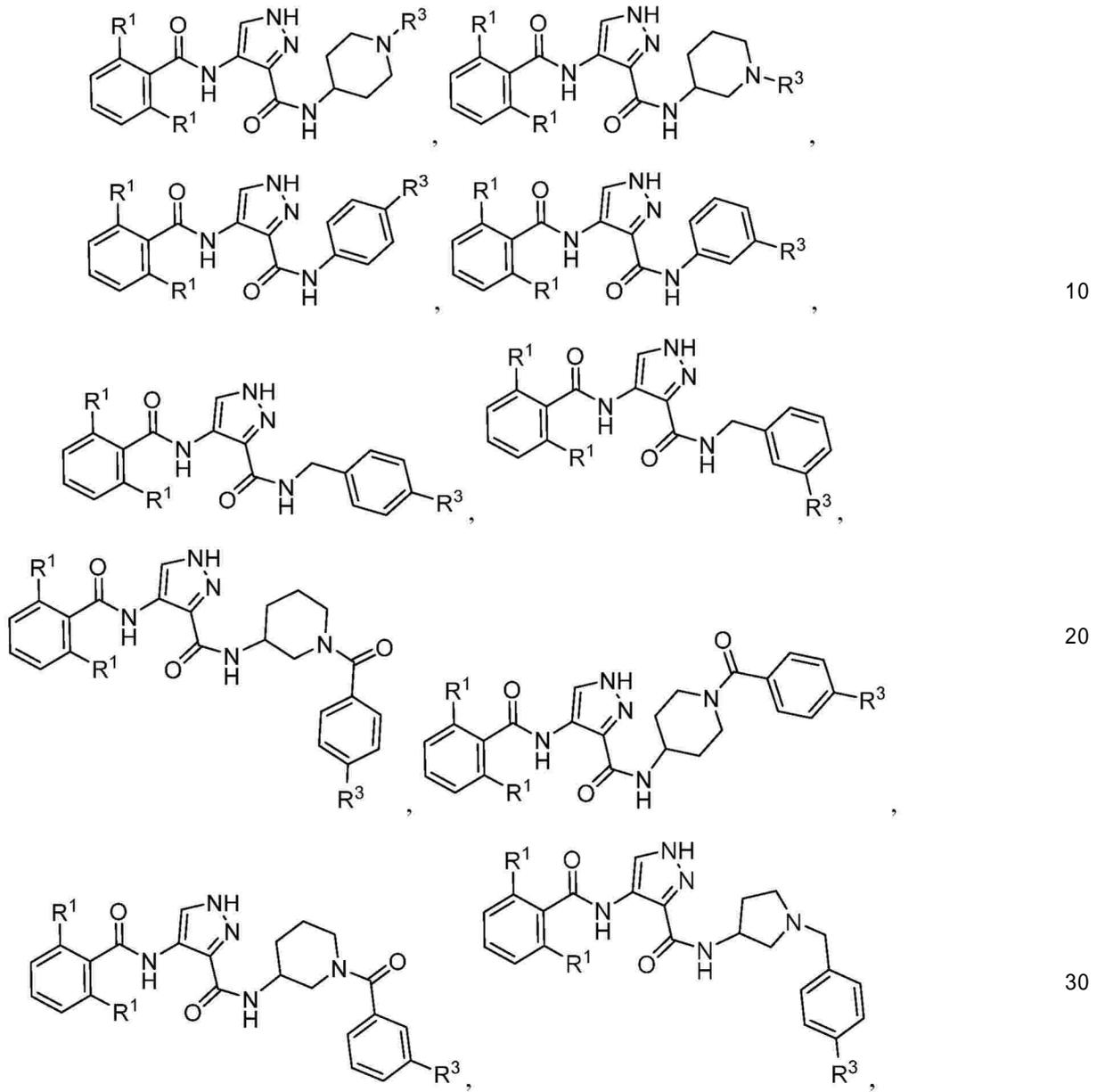
20

30

40

50

【化 1 7 6】



10

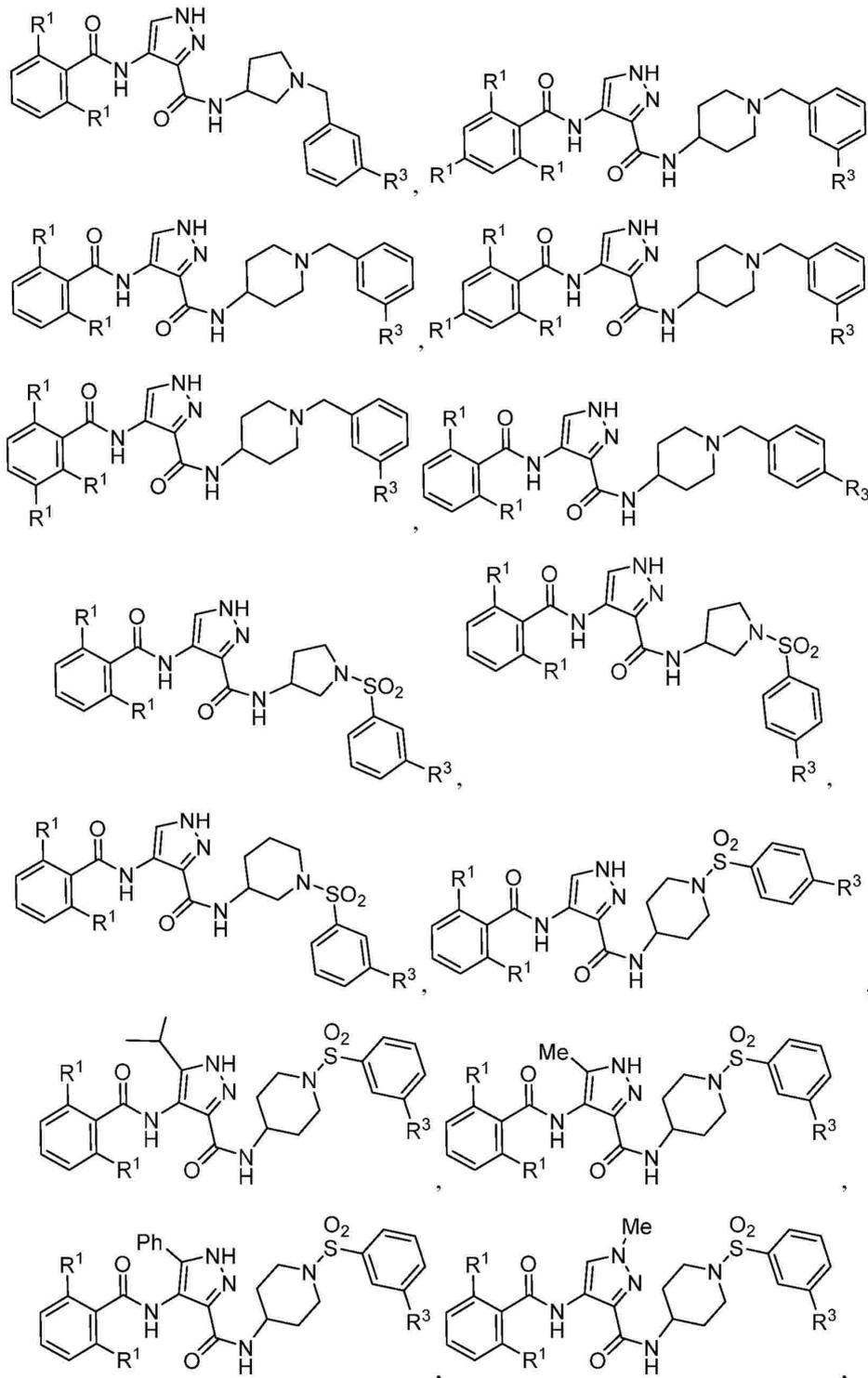
20

30

40

50

【化 1 7 7】



10

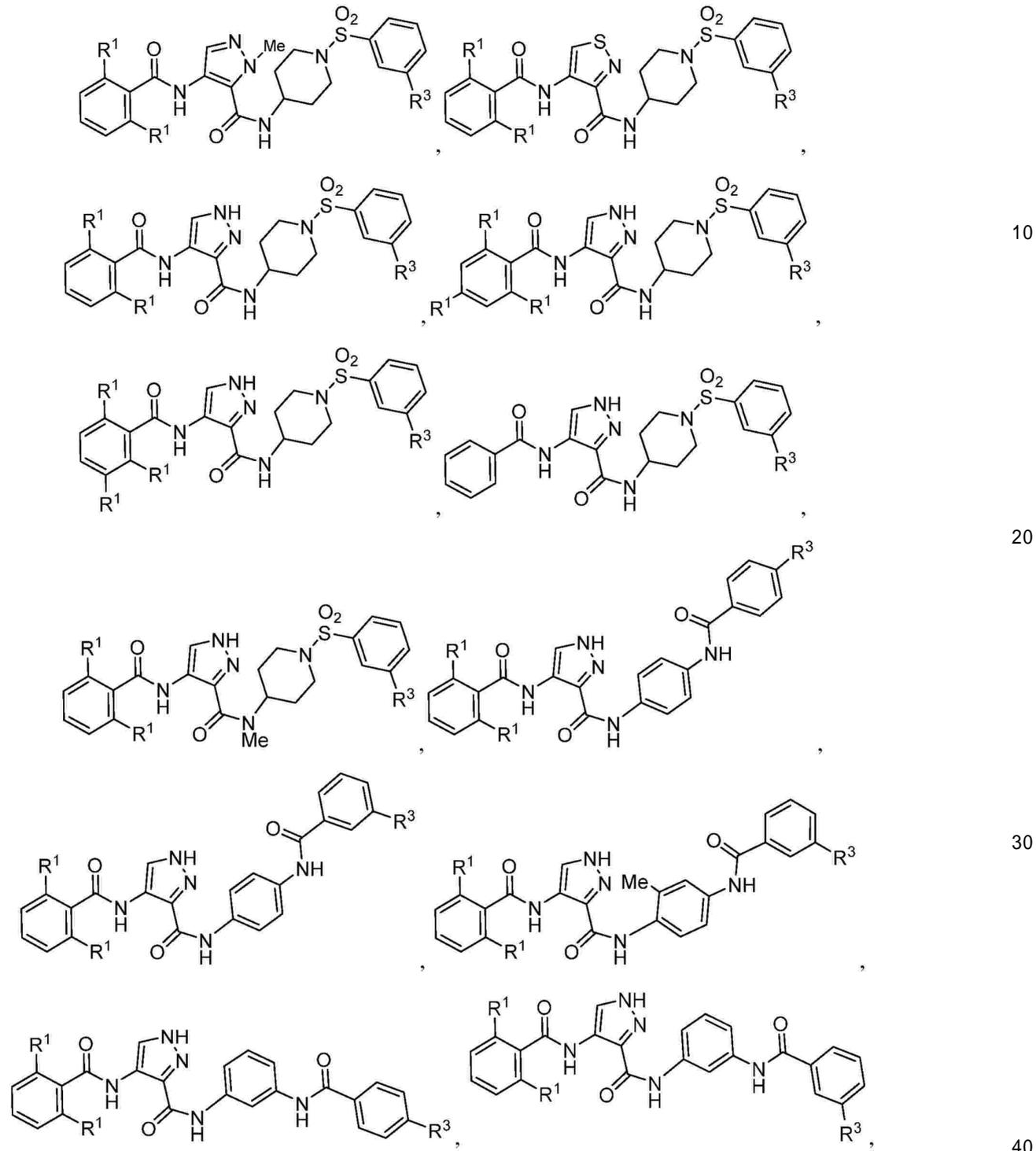
20

30

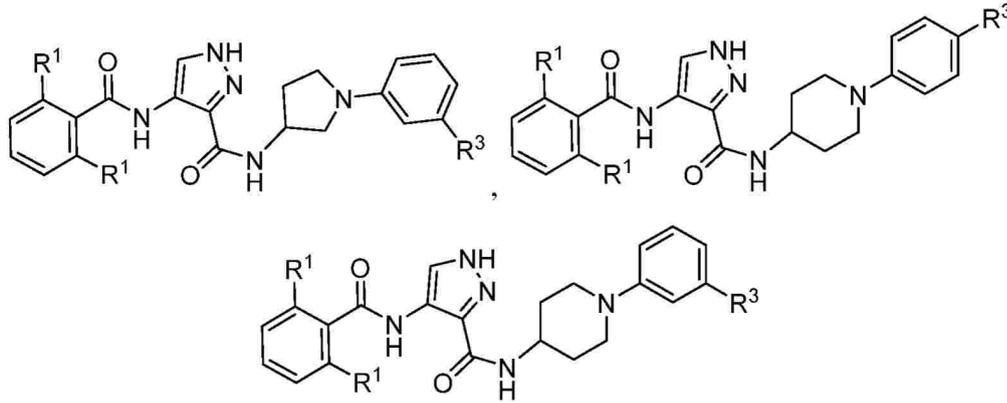
40

50

【化 1 7 8】



【化179】



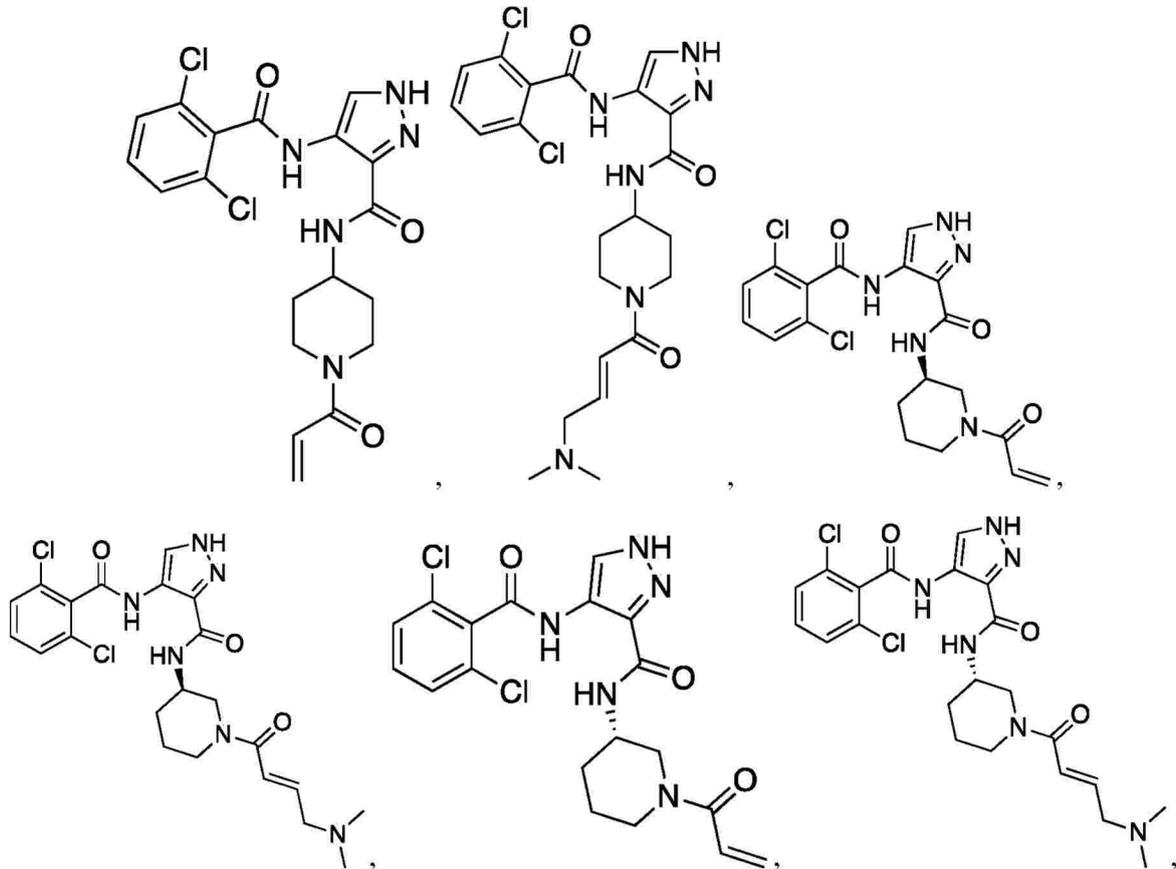
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体である。

【0127】

ある態様において、式(1)で表される化合物は、式：

【化180】



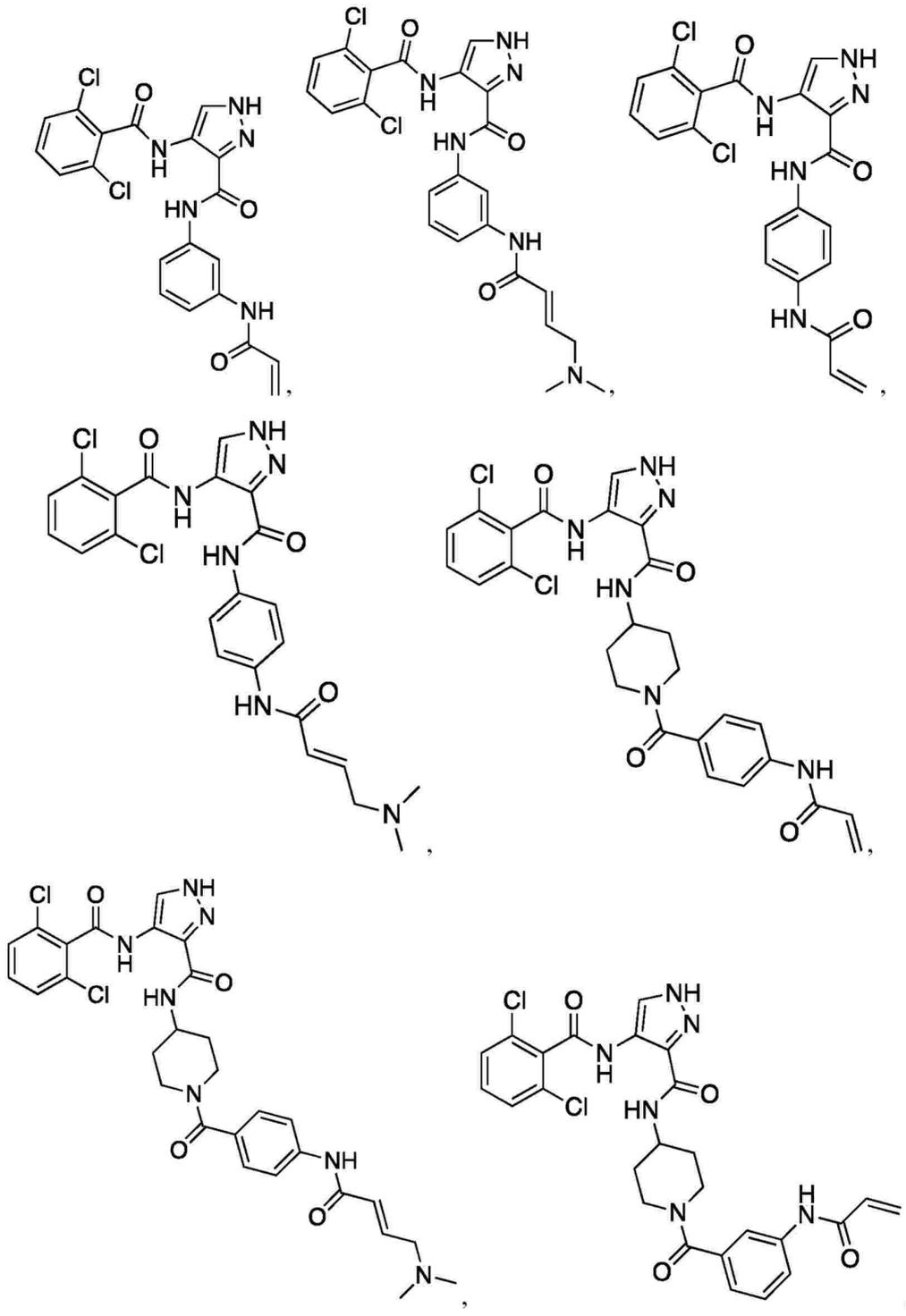
20

30

40

50

【化 1 8 1】



10

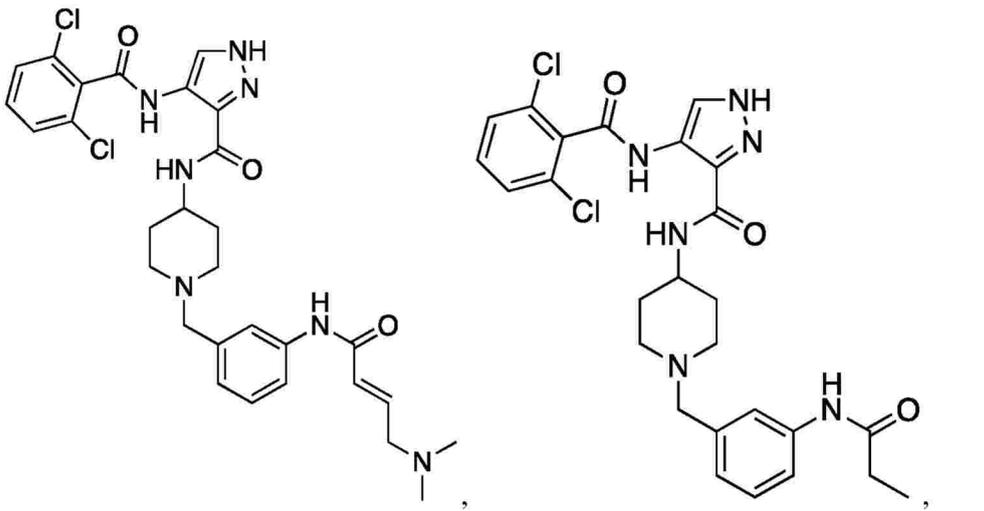
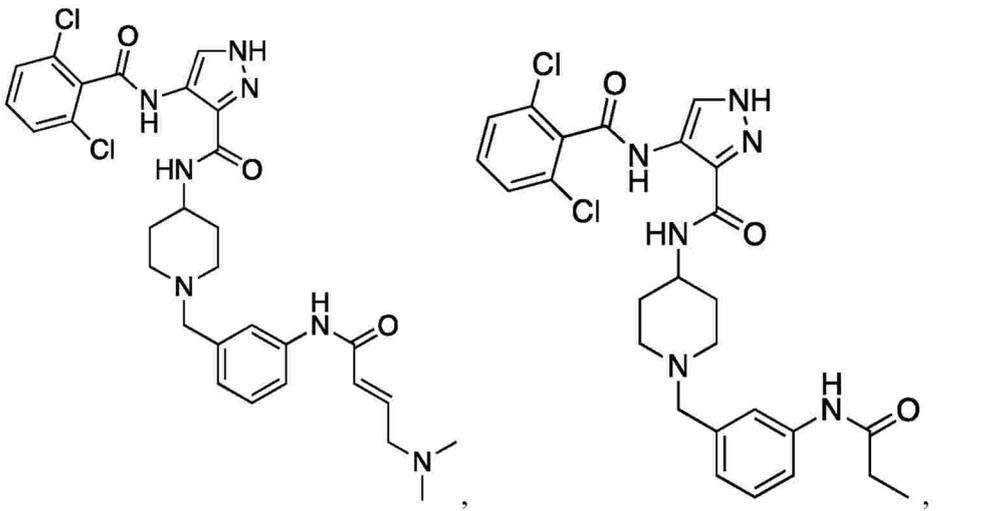
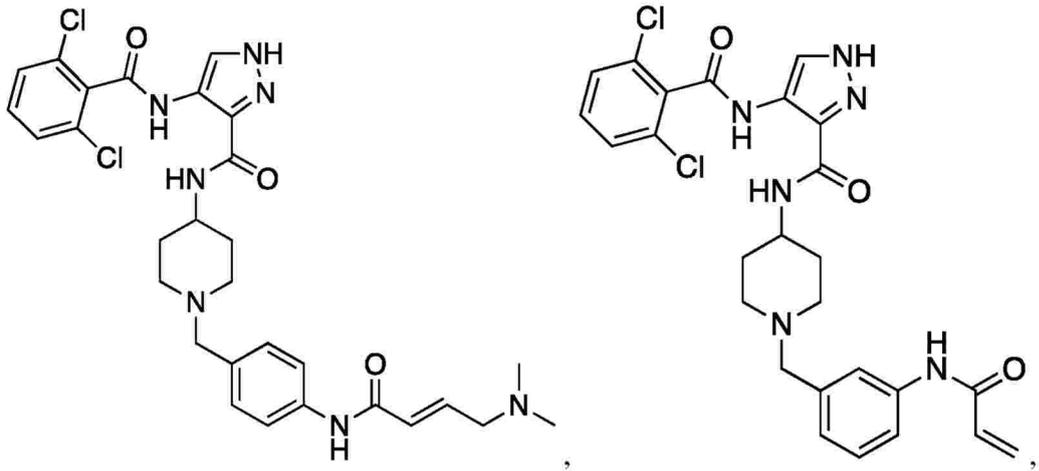
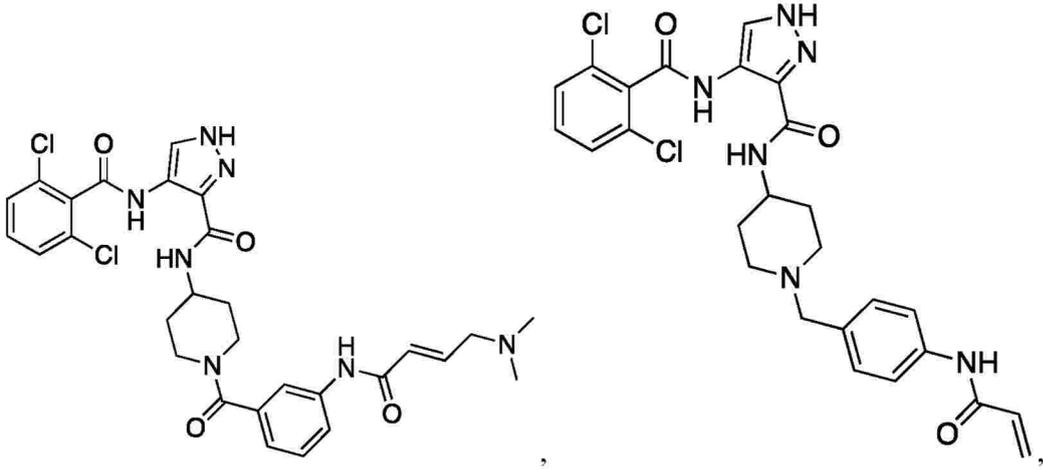
20

30

40

50

【化 1 8 2】



10

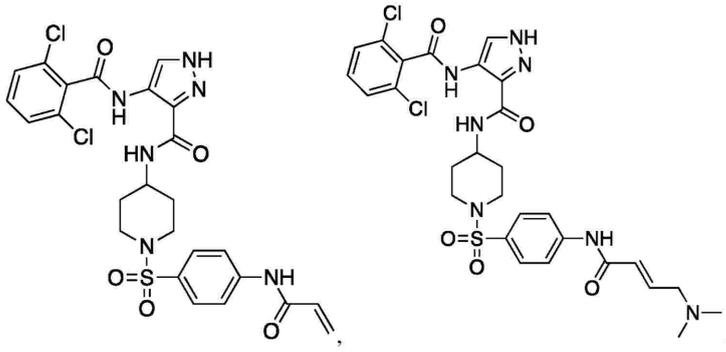
20

30

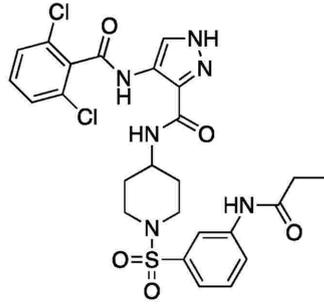
40

50

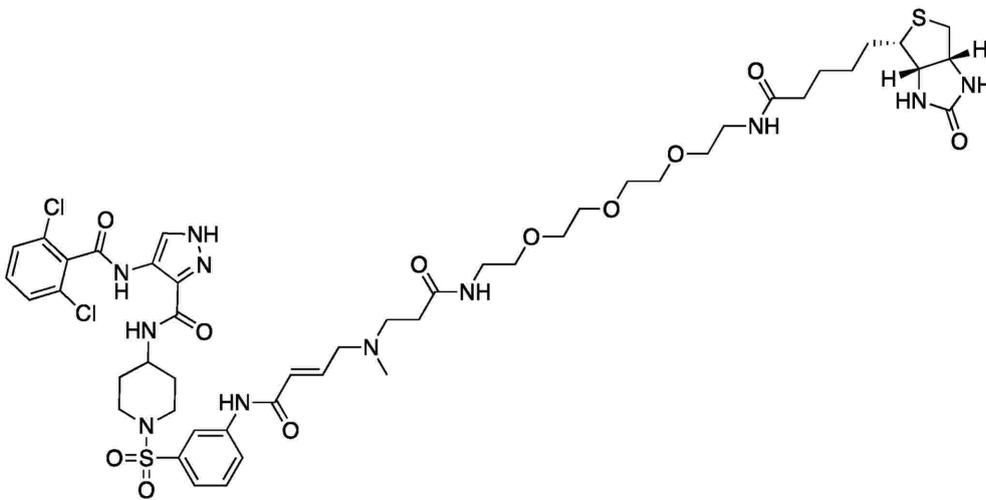
【化 1 8 3】



10



20

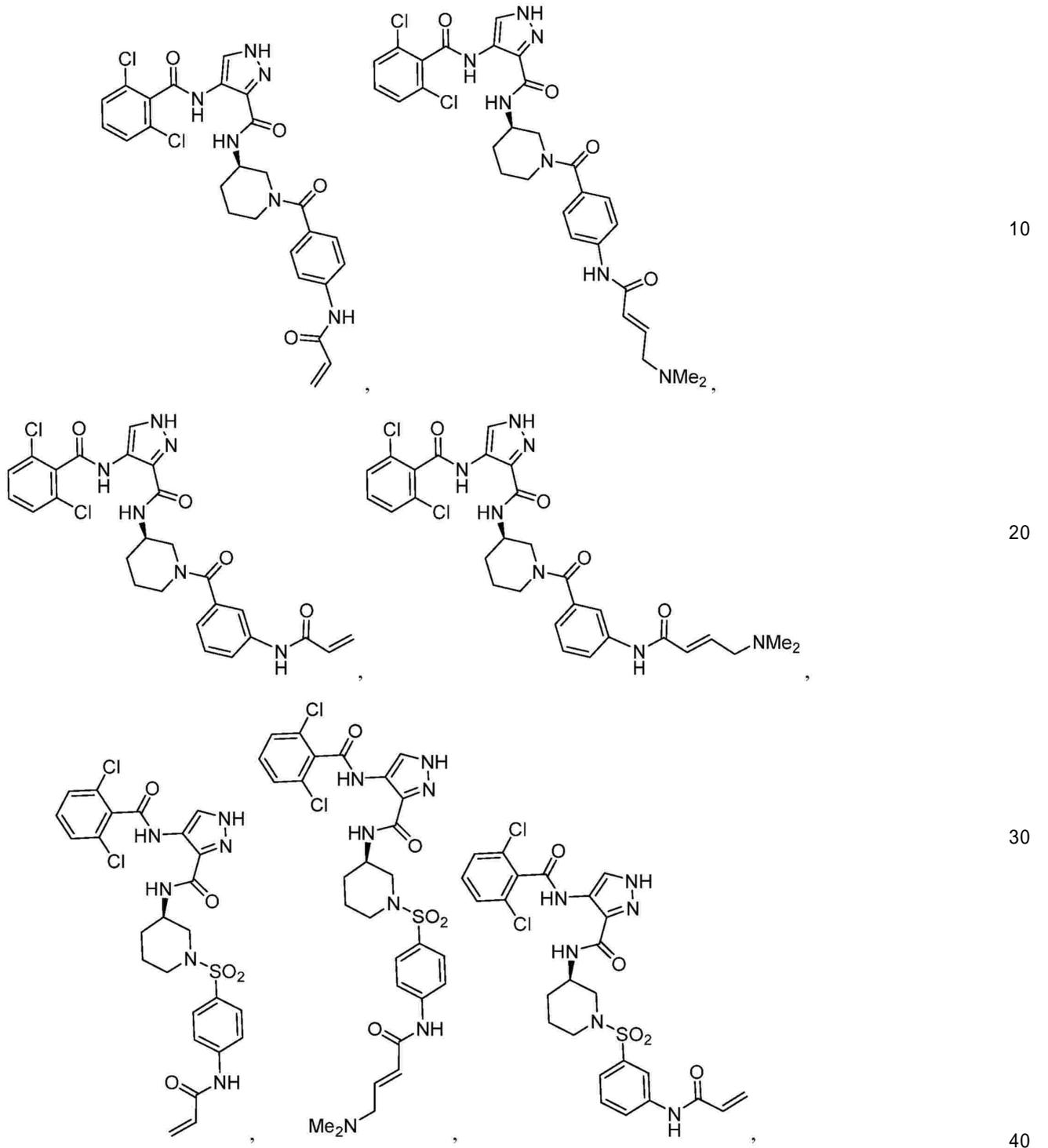


30

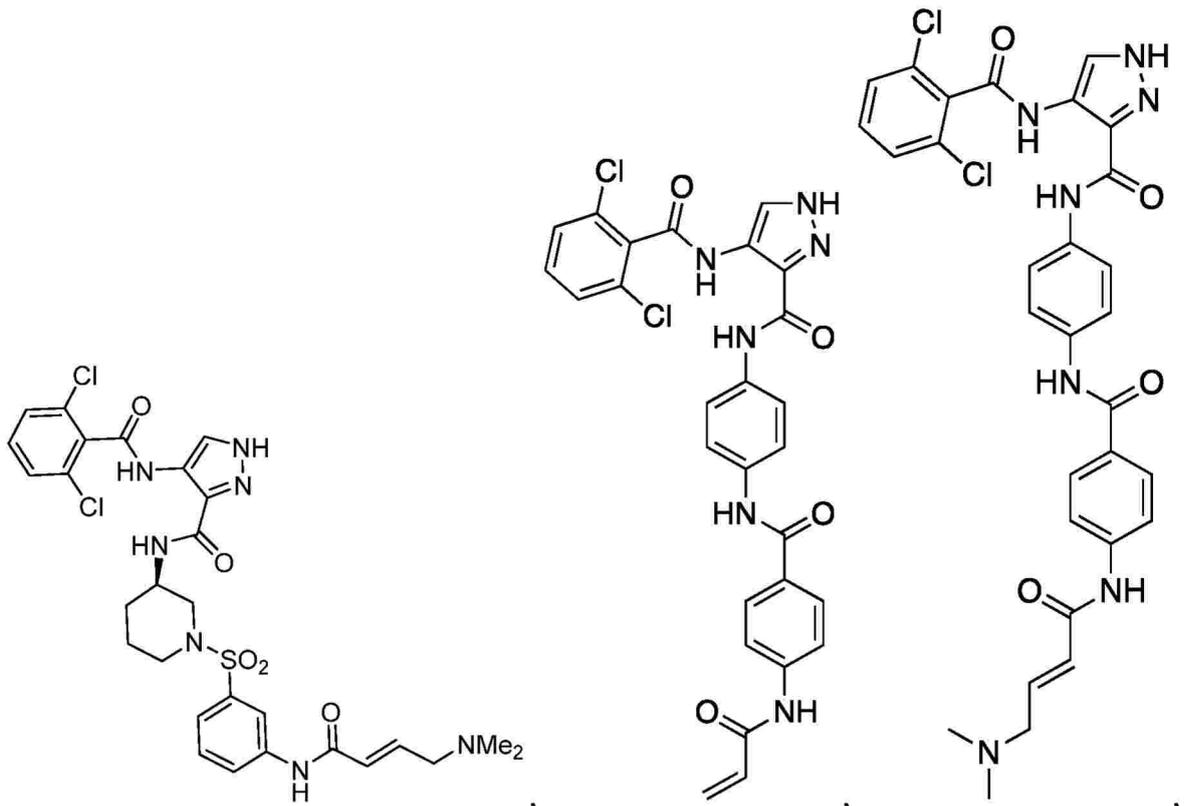
40

50

【化 1 8 4】

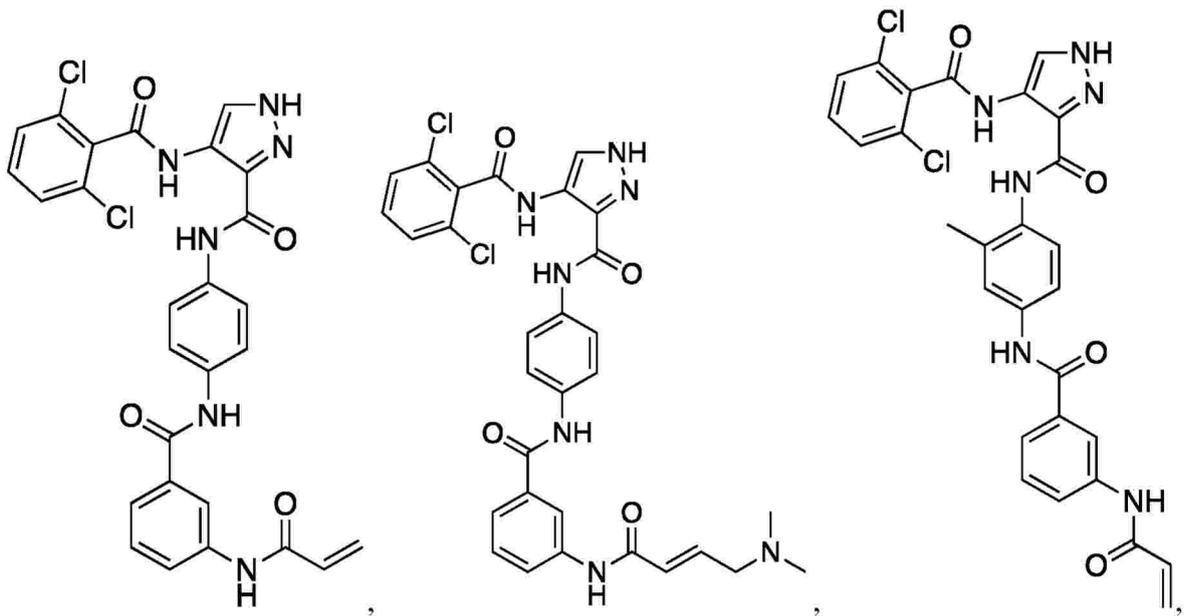


【化 1 8 5】



10

20

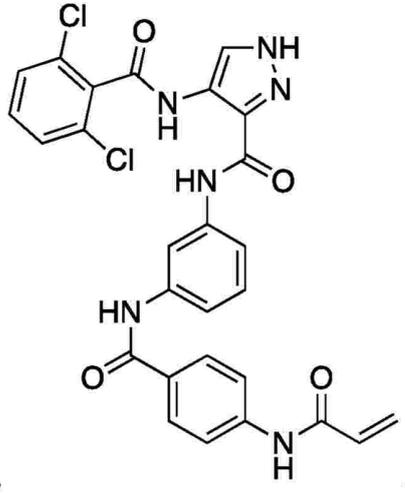
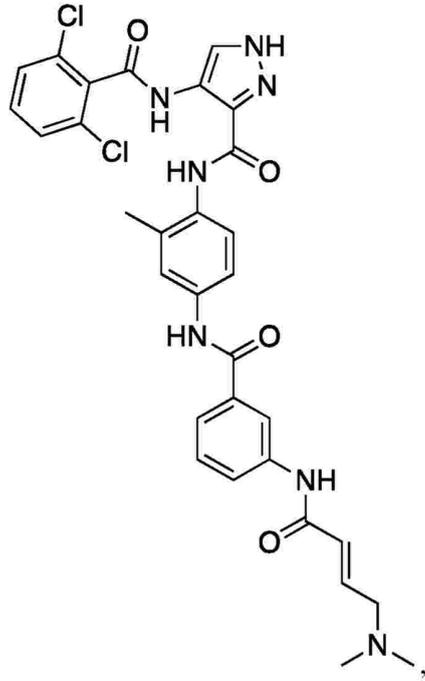


30

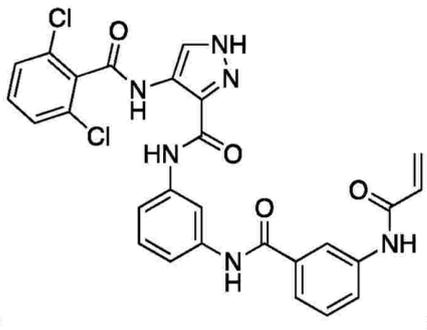
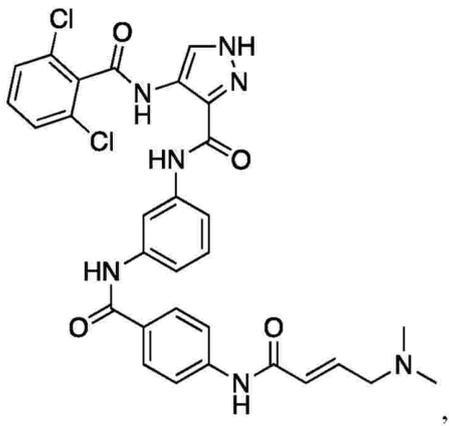
40

50

【化 1 8 6】

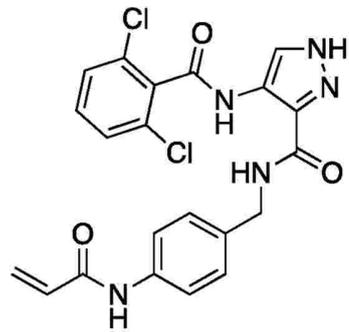
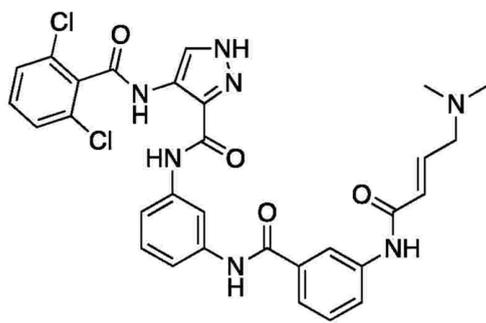


10



20

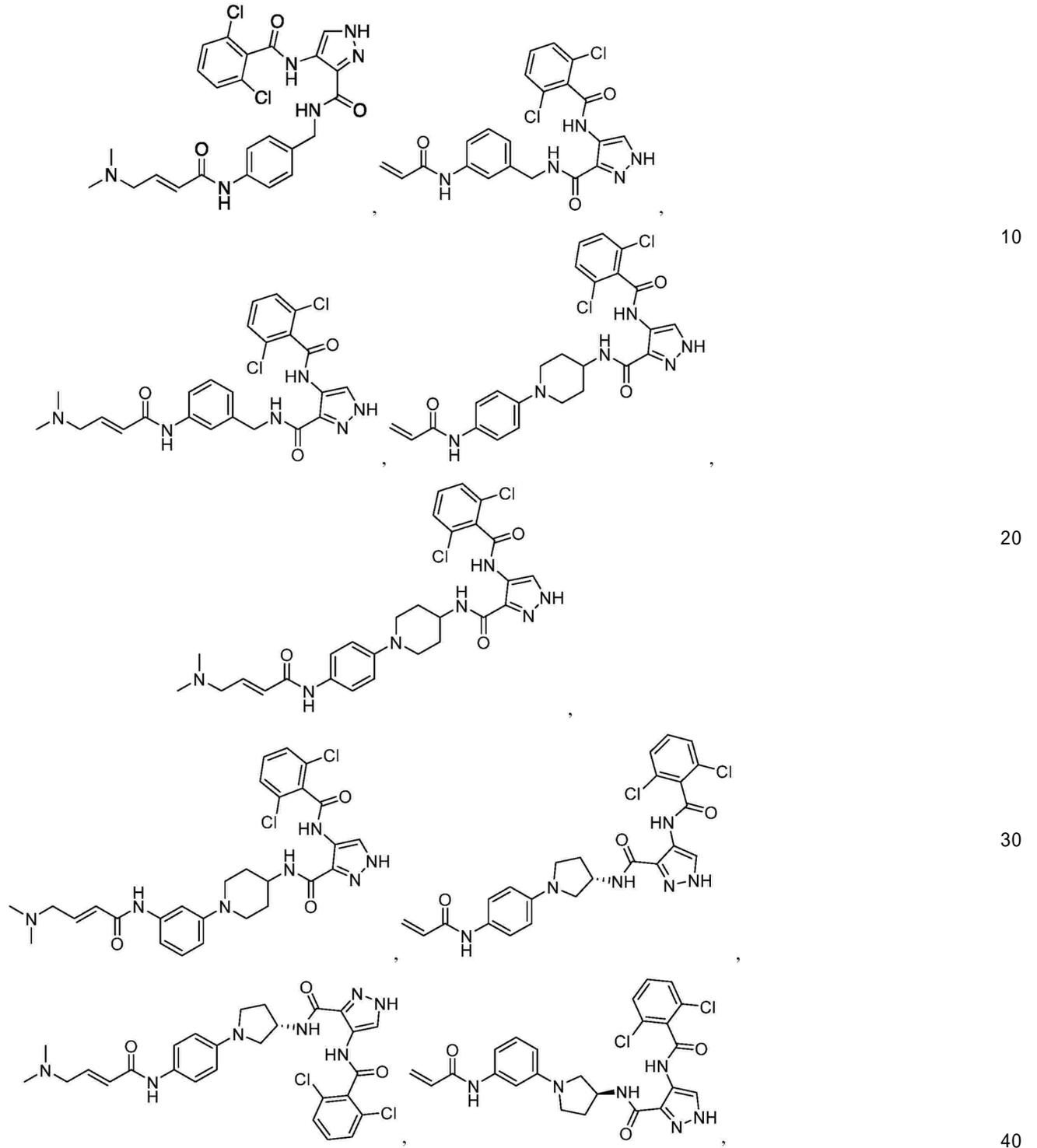
30



40

50

【化 1 8 7】



10

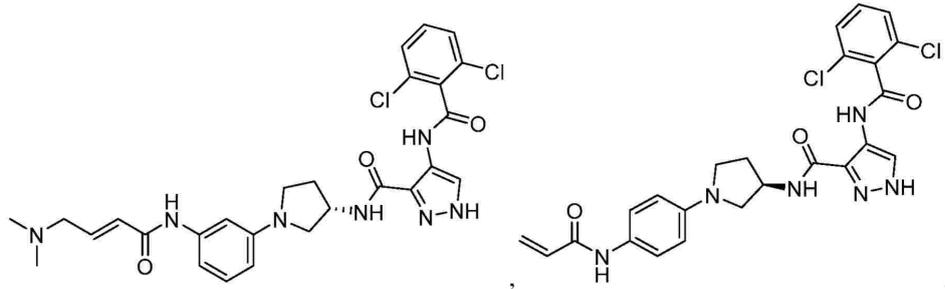
20

30

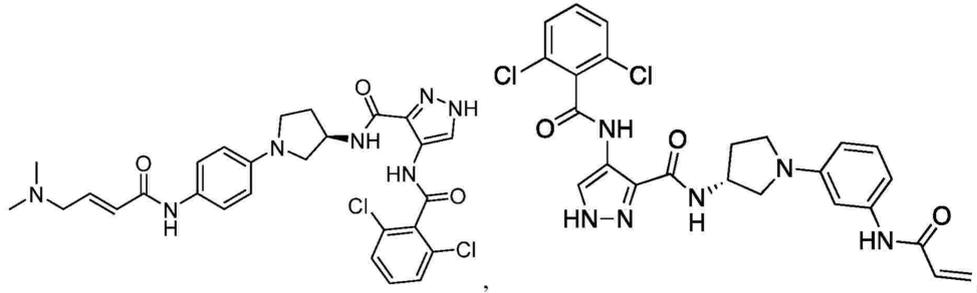
40

50

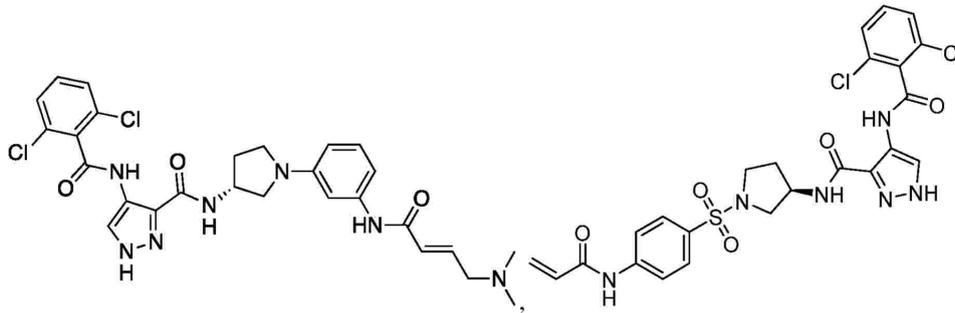
【化 1 8 8】



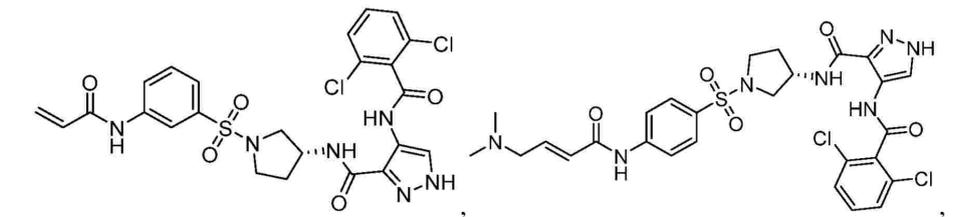
10



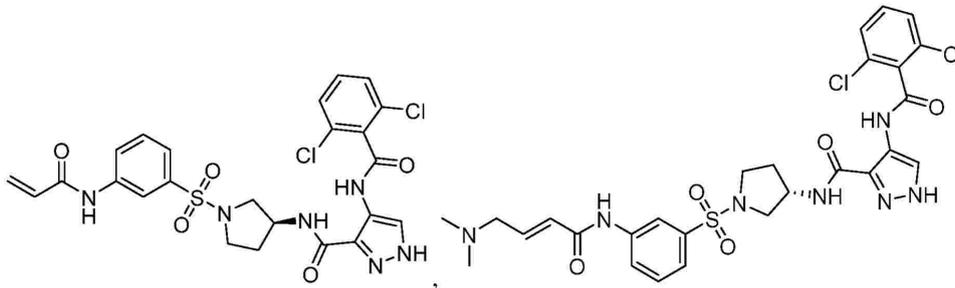
20



30

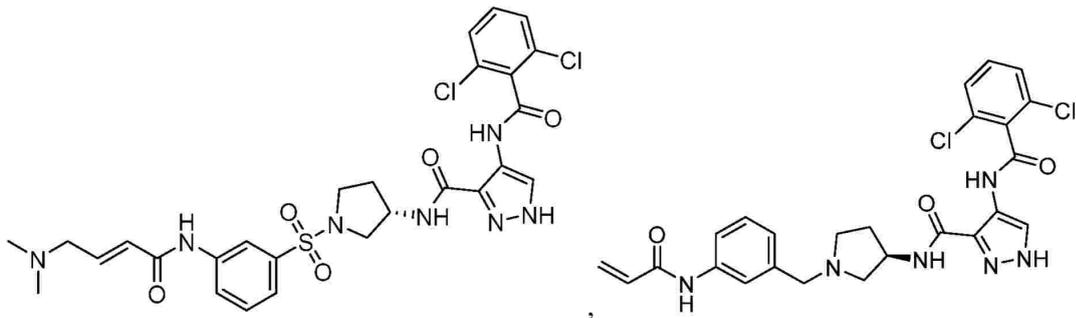


40

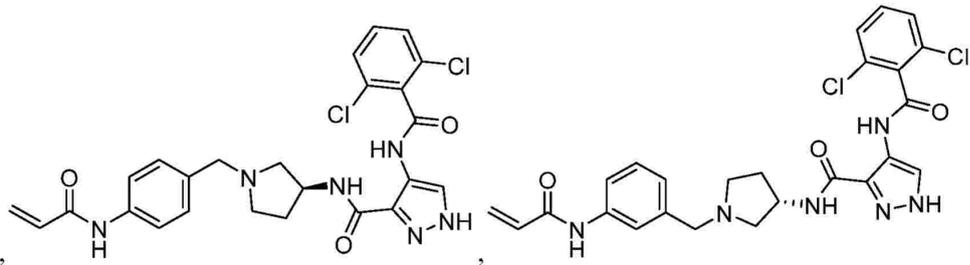


50

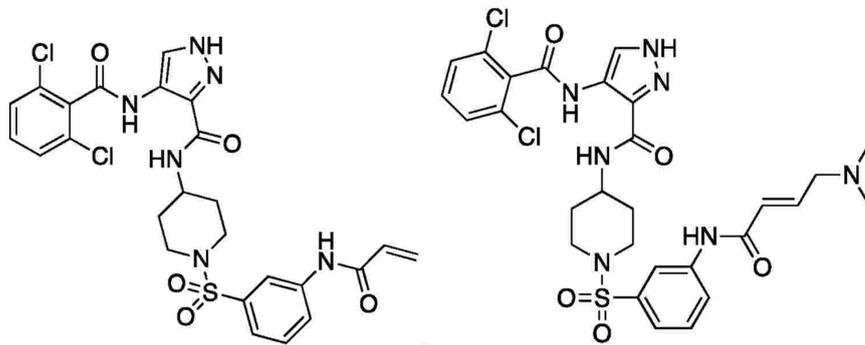
【化 1 8 9】



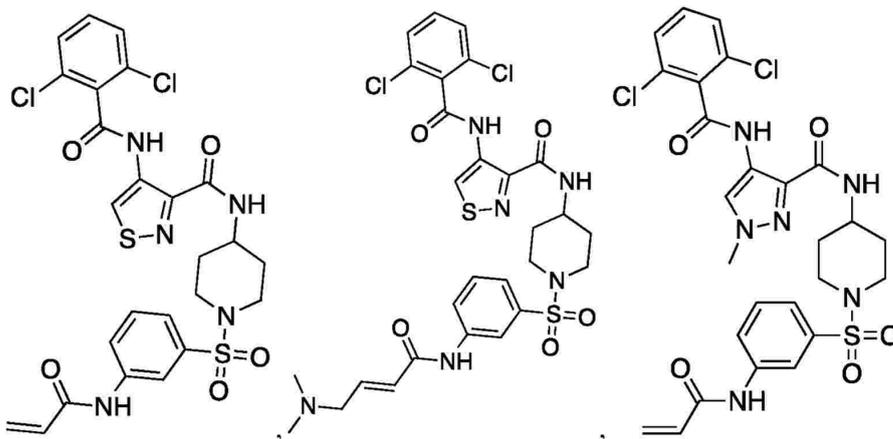
10



20



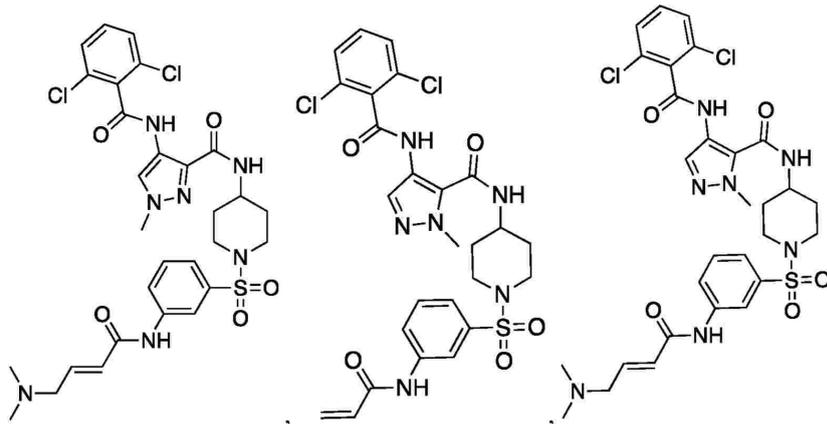
30



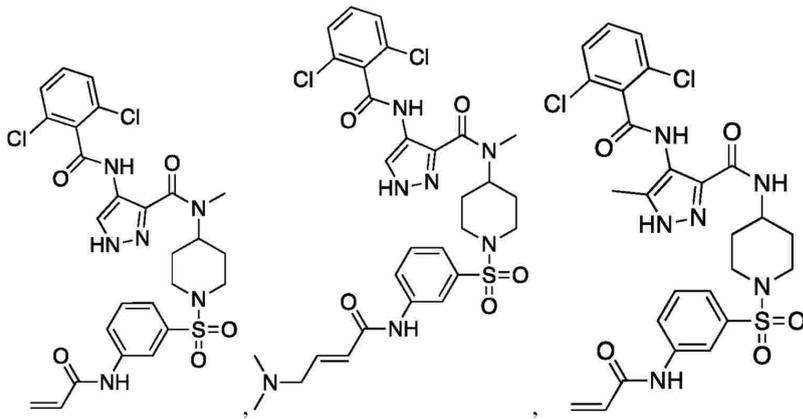
40

50

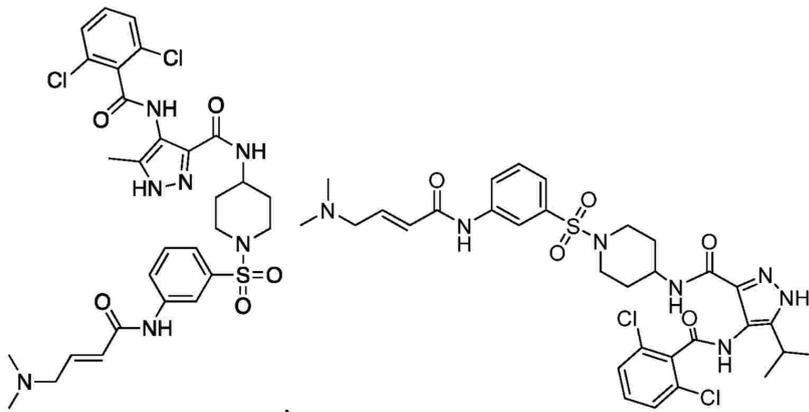
【化190】



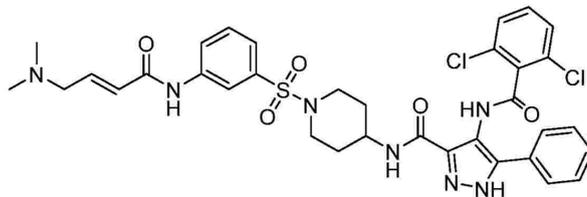
10



20



30



40

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、もしくは立体異性体である。

【0128】

ある態様において、式(1')または(1)で表される化合物は、下の例のいずれか1つにおいて提供された化合物である。ある態様において、式(1')または(1)で表される化合物は、下の例2において提供された化合物である。

【0129】

ある態様において、式(1)で表される化合物は、下の例のいずれか1つにおいて提供された化合物である。ある態様において、式(1)で表される化合物は、下の例2において提供さ

50

れた化合物である。

【0130】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式(I')もしくは(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導體、もしくはプロドラッグである。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式(I')もしくは(I)で表される化合物、またはその薬学的許容し得る塩である。

【0131】

本明細書に記載のある化合物は、タンパク質キナーゼに結合、共有結合的に修飾、および/または阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、不可逆的にタンパク質キナーゼを阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、可逆的にタンパク質キナーゼを阻害する。ある態様において、タンパク質キナーゼは、CDKである。ある態様において、タンパク質キナーゼは、TAIREファミリーキナーゼである。ある態様において、タンパク質キナーゼは、CDK14である。ある態様において、タンパク質キナーゼは、CDK15である。ある態様において、タンパク質キナーゼは、CDK16である。ある態様において、タンパク質キナーゼは、CDK17である。ある態様において、タンパク質キナーゼは、CDK18である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14))へ共有結合的に結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、可逆的にタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))へ結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、非可逆的にタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))へ結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性をモジュレートする。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ(例として、TAIREファミリーキナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、可逆的にタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害する。

【0132】

本明細書に記載の化合物の、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))への結合親和性は、当該技術分野において知られている方法(例として、等温滴定熱量計(ITC))を使用し、化合物およびタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の付加体の解離定数(K_d)値によって測定されてもよい。ある態様において、付加体の K_d 値は、約100 μ M以下、約10 μ M以下、約1 μ M以下、約100 nM以下、約10 nM以下、または約1 nM以下である。

【0133】

ある態様において、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性は、本明細書に記載の化合物によって阻害される。タンパク質キナーゼ(例として、TAIREファミリーキナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性の、本明細書に記載の化合物による阻害は、化合物またはその医薬組成物がタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))と接触されたときの化合物の半数阻害濃度(IC_{50})を決定することによって測定されてもよい。 IC_{50} 値は、当該技術分野において知られている方法を使用して(例として、競合結合アッセイによって)得られたものであってもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物の IC_{50} 値は、約1 mM以下、約100 μ M以下、約10 μ M以下、約1 μ M以下、約100 nM以下、約10 nM以下、または約1 nM以下である。

【0134】

本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、

10

20

30

40

50

CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を選択的にモジュレートしてもよい。ある態様において、化合物は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を選択的に増大させる。ある態様において、化合物は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を選択的に阻害する。ある態様において、化合物は、2種以上のタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を同程度に阻害する。ある態様において、化合物は、2種以上のタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を同程度に増大させる。

【0135】

第2のタンパク質キナーゼより第1のタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性を阻害する際の本明細書に記載の化合物の選択性は、第1のタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性を阻害する際の化合物の IC_{50} 値分の、第2のタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性を阻害する際の化合物の IC_{50} 値の商によって測定されてもよい。第2のタンパク質キナーゼより第1のタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性を阻害する際の本明細書に記載の化合物の選択性はまた、化合物と第1のタンパク質キナーゼ(例として、CDK)との付加体の K_d 値分の、化合物と第2のタンパク質キナーゼとの付加体の K_d 値の商によっても測定されてもよい。ある態様において、選択性は、少なくとも約1倍、少なくとも約3倍、少なくとも約10倍、少なくとも約30倍、少なくとも約100倍、少なくとも約300倍、少なくとも約1,000倍、少なくとも約3,000倍、少なくとも約10,000倍、少なくとも約30,000倍、または少なくとも約100,000倍である。

【0136】

本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の異常な活性(例として、増大した活性、望ましくない活性、正常でない活性)に関連する疾患を処置および/または予防するのに有用であってもよいことが予測される。タンパク質キナーゼは、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、神経学的疾患、および雄性生殖などの広範な疾患ならびに疾病にかかわることが当該技術分野において知られている。したがって、本明細書に記載の化合物は、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、および神経学的疾患)を処置および/または予防するのに有用であることが予測される。本明細書に記載の化合物はまた、雄性避妊に対しても、これを必要とする対象(例として、ヒト男性)において有用であることが予測される。

【0137】

医薬組成物、キット、および投与

本開示はまた、本明細書に記載の化合物、および任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を含む医薬組成物をも提供する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式(I')もしくは(I)で表される化合物、またはその薬学的許容し得る塩、および薬学的に許容し得る賦形剤である。

【0138】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物中、有効量で提供されている。ある態様において、有効量は、治療的に有効な量である。ある態様において、有効量は、予防的に有効な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の異常な活性を阻害するのに有効な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、疾患(例として、CDKの異常な活性に関連する疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患))を処置するのに有効な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の異常な活性を阻害するのに、および疾患(例として、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の異常な活性に関連する疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)))を処置するのに、有効な量である。ある態様において、治療的に有効な量は、細胞(例として、*in vivo*または*in vi*

10

20

30

40

50

troでの細胞)のアポトーシスを誘導するのに有効な量である。ある態様において、予防的に有効な量は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の異常な活性を阻害するのに有効な量である。ある態様において、予防的に有効な量は、予防または維持を、これを必要とする対象(疾患(例として、CDKの異常な活性に関連する疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患))が寛解している)においてするのに有効な量である。ある態様において、予防的に有効な量は、CDKの異常な活性を阻害するのに、および予防または維持を、これを必要とする対象(疾患(例として、CDKの異常な活性に関連する疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患))が寛解している)においてするのに、有効な量である。

10

【0139】

ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、または少なくとも98%まで阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を、10%以下、20%以下、30%以下、40%以下、50%以下、60%以下、70%以下、80%以下、90%以下、95%以下、または98%以下まで阻害するのに有効な量である。

【0140】

ある態様において、対象は、動物である。動物は、いずれの性であってもよく、発生のいずれのステージにあってもよい。ある態様において、本明細書に記載の対象は、ヒトである。ある態様において、対象は、非ヒト動物である。ある態様において、対象は、哺乳動物である。ある態様において、対象は、非ヒト哺乳動物である。ある態様において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの飼育動物(domesticated animal)である。ある態様において、対象は、イヌまたはネコなどのコンパニオン動物である。ある態様において、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜動物(livestock animal)である。ある態様において、対象は、動物園の動物である。別の態様において、対象は、齧歯動物(例として、マウス、ラット)、イヌ、ブタ、または霊長目の非ヒト動物などの研究動物である。ある態様において、動物は、遺伝子操作された動物である。ある態様において、対象は、トランスジェニック動物(例として、トランスジェニックマウスおよびトランスジェニックブタ)である。ある態様において、対象は、魚類または爬虫類の動物である。

20

【0141】

ある態様において、本明細書に記載の化合物または組成物と接触させられる細胞は、in vitroである。ある態様において、本明細書に記載の化合物または組成物と接触させられる細胞は、in vivoである。

【0142】

本明細書に記載の医薬組成物は、薬理学の分野において知られているいずれの方法によっても調製され得る。一般に、かかる調製方法は、本明細書に記載の化合物(すなわち、「活性成分」)を、担体または賦形剤、および/または1以上の他の補助成分と結び付けさせること、次いで、必要ならばおよび/または所望ならば、生成物を所望の単回用量または複数回用量の単位に成形および/またはパッケージングすることを包含する。

40

【0143】

医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、および/または複数の単回単位用量として、調製され、パッケージングされ、および/または販売され得る。「単位用量」は、活性成分の所定量を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は一般に、対象に投与されるであろう活性成分の投薬量、および/または、かかる投薬量の2分の1または3分の1など、かかる投薬量の好都合な画分に等しい。

【0144】

50

本明細書に記載の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容し得る賦形剤、および/またはいずれの追加の成分の相対量は、処置される対象の固有性(identity)、サイズ、および/または状態に応じて、およびさらに、組成物が投与されるべき経路に応じて、変動し得る。組成物は、0.1%と100%(w/w)との間で活性成分を含んでいてもよい。

【0145】

提供される医薬組成物の製造に使用される薬学的に許容し得る賦形剤は、不活性希釈剤、分散剤および/または造粒剤、界面活性剤および/または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤、および/または油を包含する。ココアバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、香味料(flavoring)、および香料(perfuming agents)もまた、組成物中に存在していてもよい。

10

【0146】

例示の希釈剤は、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖、およびこれらの混合物を包含する。

【0147】

例示の造粒剤および/または分散剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース、および木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスボビドン)、カルボキシメチルスターチナトリウム(デンプングリコール酸ナトリウム)、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロース)、メチルセルロース、アルファ化デンプン(starch 1500)、微晶質デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum)、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム化合物、およびこれらの混合物を包含する。

20

【0148】

例示の界面活性剤および/または乳化剤は、天然の乳化剤(例として、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサンタン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン)、コロイドクレー(例として、ベントナイト(ケイ酸アルミニウム)およびVeegum(ケイ酸アルミニウムマグネシウム))、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール(例として、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアラート、エチレングリコールジステアラート、グリセリルモノステアラート、およびプロピレングリコールモノステアラート、ポリビニルアルコール)、カルボマー(例として、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー)、カラギーナン、セルロース誘導体(例として、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース)、ソルビタン脂肪酸エステル類(例として、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウラート(Tween(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタン(Tween(登録商標)60)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(Tween(登録商標)80)、ソルビタンモノパルミタート(Span(登録商標)40)、ソルビタンモノステアラート(Span(登録商標)60)、ソルビタントリステアラート(Span(登録商標)65)、グリセリルモノオレアート、ソルビタンモノオレアート(Span(登録商標)80))、ポリオキシエチレンエステル(例として、ポリオキシエチレンモノステアラート(Myrij(登録商標)45)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアラート、およびSolutol(登録商標))、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル(例として、Cremophor(登録商標))、ポリオキシエチレンエーテル(例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル(Brij(

30

40

50

登録商標)30))、ポリ(ビニルピロリドン)、ジエチレングリコールモノラウラート、トリエタノールアミンオレアート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic(登録商標)F-68、Poloxamer(登録商標)P-188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサート・ナトリウム、および/またはこれらの混合物を包含する。

【0149】

例示の結合剤は、デンプン(例として、コーンスターチおよびデンプン糊)、ゼラチン、糖(例として、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど)、天然および合成ゴム(例として、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワルゴム(panwar gum)、ガッチゴム(ghatti gum)、イサポール殻(isapol husk)の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ(ビニルピロリドン)、ケイ酸アルミニウムマグネシウム(Veegum(登録商標))、および落葉松アラボガラクタン)、アルギナート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリラート、ワックス、水、アルコール、および/またはこれらの混合物を包含する。

10

【0150】

例示の保存剤は、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、抗原虫性保存剤(antiprotozoan preservatives)、アルコール保存剤、酸性保存剤、および他の保存剤を包含する。ある態様において、保存剤は、抗酸化剤である。他の態様において、保存剤は、キレート剤である。

20

【0151】

例示の酸化防止剤は、アルファ トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムを包含する。

【0152】

例示のキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)およびその塩および水和物(例として、エデト酸ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸二カリウム等)、クエン酸およびその塩および水和物(例として、クエン酸一水和物)、フマル酸およびその塩および水和物、リンゴ酸塩およびその塩および水和物、リン酸およびその塩および水和物、ならびに酒石酸およびその塩および水和物を包含する。例示的な抗菌性保存剤は、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、プロノポール、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クレゾール、エチルアルコール、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、硝酸フェニル水銀、プロピレングリコール、およびチメロサルを包含する。

30

【0153】

例示の抗真菌性保存剤は、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸を包含する。

【0154】

例示のアルコール保存剤は、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾアート、およびフェニルエチルアルコールを包含する。

40

【0155】

50

例示の酸性保存剤は、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸を包含する。

【0156】

他の保存剤は、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム(deteroxime mesylate)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム(SLES)、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant(登録商標)Plus、Phenonip(登録商標)、メチルパラベン、Germall(登録商標)115、Germaben(登録商標)II、Neolone(登録商標)、Kathon(登録商標)、およびEuxyl(登録商標)を包含する。

10

【0157】

例示の緩衝剤は、クエン酸緩衝液、酢酸緩衝液、リン酸緩衝液、塩化アンモニウム、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルビオン酸カルシウム、グルセプト酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、D-グルコン酸、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、プロパン酸、レブリン酸カルシウム、ペンタン酸、二塩基性リン酸カルシウム、リン酸、三塩基性リン酸カルシウム、リン酸カルシウムヒドロキシド(calcium hydroxide phosphate)、酢酸カリウム、塩化カリウム、グルコン酸カリウム、カリウム混合物、二塩基性リン酸カリウム、一塩基性リン酸カリウム、リン酸カリウム混合物、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム混合物、トロメタミン、水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム、アルギン酸、発熱物質非含有水、等張食塩水、リンゲル液、エチルアルコール、およびこれらの混合物を包含する。

20

【0158】

例示の潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、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、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物を包含する。

【0159】

例示の天然オイルは、アーモンド、杏仁、アボカド、パパス、ベルガモット、ブラックカレント種子、ルリジサ、カデ、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナバ、ヒマシ油、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、アマニ、ゲラニオール、ヘチマ、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、ククイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォームシード、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パーム核、桃仁、ピーナッツ、ケシの実、カボチャの種、菜種、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サザンカ、セイボリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチベル、クルミ、および小麦胚芽を包含する。例示の合成油は、これらに限定はされないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチ

30

40

【0160】

経口および非経口の投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクログロエマルション、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含する。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸酢酸エチルエチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油(例として、綿実油、ラッカセイ油、トウモ

50

ロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの、可溶化剤および乳化剤、およびこれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュバント、甘味料、香味料、および香料を包含し得る。非経口投与のためのある態様において、本明細書に記載のコンジュゲートは、Cremophor(登録商標)、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルベート、シクロデキストリン、ポリマー、およびこれらの混合物などの可溶化剤と混合される。

【0161】

注射用調製物において、例えば、無菌の注射用水性または油性の懸濁液は、好適な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用して、知られている技術に従って製剤化され得る。無菌注射用調製物は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒中の無菌の注射用溶液、懸濁液、またはエマルション、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であり得る。許容し得るビヒクルおよび溶媒のうち採用され得るのは、水、Ringer溶液(U.S.P.)、および等張塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の固定油は従来、溶媒または懸濁媒体として採用されている。この目的において、合成モノ-またはジ-グリセリドを包含するいずれの無刺激性の固定油も採用され得る。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用の調製物に使用される。

10

【0162】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって、または使用に先立ち、滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

20

【0163】

薬物の効果を延ばすために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。これは、低い水溶性の、結晶または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。薬物の吸収速度は、そのときのその溶解速度に依存するが、次に、結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。代わりに、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクル(oil vehicle)に溶解または懸濁することによって、達成されてもよい。

【0164】

直腸または膣への投与のための組成物は典型的には、本明細書に記載のコンジュゲートを、ココアバター、ポリエチレングリコール、もしくは坐剤ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤または担体(これらは、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸または膣腔で融解して活性成分を放出する)と混合することによって調製され得る坐剤である。

30

【0165】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および顆粒剤を含む。かかる固体剤形において、活性成分は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1つの不活性な、薬学的に許容し得る賦形剤もしくは担体、および/または(a)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤または増量剤、(b)例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどのバインダー、(c)グリセロールなどの湿潤剤(humectant)、(d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、あるシリカート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、(e)パラフィンなどの溶解遅延剤(solution retarding agent)、(f)四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、(g)例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤(wetting agent)、(h)カオリンおよびベントナイトクレーなどの吸収剤、ならびに(i)タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、およびこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤のケースにおいて、剤形は、緩衝剤を包含していてもよい。

40

50

【0166】

類似するタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用する、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび薬理学の技術分野において知られている他のコーティングなどのコーティングおよび外郭(shells)で調製され得る。それらは、任意に不透明化剤を含んでいてもよく、それらが、活性成分(単数または複数)のみを、またはこれを優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延様式で、放出するという組成物から成り得る。使用され得るカプセル化組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。類似するタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール等のような賦形剤を使用する、軟質および硬質の充填ゼラチンカプセル中の充填剤として採用され得る。

10

【0167】

活性成分は、上に述べたとおりの1以上の賦形剤をもつマイクロカプセル化形態であり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野(pharmaceutical formulating art)において知られている他のコーティングなどの、コーティングおよび外郭で調製され得る。かかる固体剤形において、活性成分は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1個の不活性希釈剤と混和され得る。かかる固体剤形は、通常の実践の場合、不活性な希釈剤以外に追加の物質、例として、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化補助剤(ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなど)を含んでいてもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤のケースにおいて、剤形は、緩衝剤を含んでいてもよい。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、それらが、活性成分(単数または複数)のみを、またはこれを優先的に、腸管のある部分において、任意に遅延様式で、放出するという組成物から成り得る。使用され得るカプセル化組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを包含する。

20

【0168】

本明細書に記載の化合物の局所および/または経皮投与のための剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤、および/または貼付剤を包含してもよい。一般に、活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容し得る担体または賦形剤、および/または必要とされるいずれの保存剤および/または必要に応じて緩衝剤と混和される。加えて、本開示は、経皮貼付剤の使用を企図し、これはしばしば、活性成分の身体への制御送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、例えば、活性成分を適正な媒体に溶解および/または分配することによって、調製され得る。代わりにまたは加えて、速度は、速度制御膜を提供することおよび/または活性成分をポリマーマトリックスおよび/またはゲルに分散させることのいずれかにより、制御され得る。

30

【0169】

本明細書に記載の皮内医薬組成物の送達における使用に好適なデバイスは、短針デバイスを包含する。皮内組成物は、皮膚中への針の有効侵入長を限定するデバイスによって、投与され得る。代わりにまたは加えて、従来のシリンジは、皮内投与の古典的なマントー法において使用され得る。液体ジェット所脳物を介しておよび/または角質層を貫通して真皮に達するジェットを生成する針を介して、液体ワクチンを真皮へ送達するジェット式注射デバイスは、好適である。圧縮ガスを使用することで粉末形態の化合物を皮膚の外側の層を通して真皮へと加速させる、衝撃(ballistic)粉末/粒子送達デバイスは、好適である。

40

【0170】

局所投与に好適な製剤は、これらに限定はされないが、リニメント剤、ローション剤などの液体調製物および/または半液体調製物、クリーム剤、軟膏剤などの水中油型および/または油中水型エマルジョン、および/またはペースト剤、および/または溶液剤および/または懸濁液剤を包含する。局所的に投与可能な製剤は、例えば、約1%から約10%(w/w)までの活性成分を含んでもよいが、活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限度まで

50

高められる。局所投与のための製剤はさらに、本明細書に記載の1以上の追加の成分を含んでいてもよい。

【0171】

本明細書に記載の医薬組成物は、口腔を介する経肺投与に好適な製剤において、調製、梱包、および/または販売され得る。かかる製剤は、有効成分を含み、約0.5から約7ナノメートルまで、または約1から約6ナノメートルまでの範囲の直径を有する、乾燥粒子を含んでもよい。かかる組成物は便宜上、乾燥粉末リザーバ(絶え間なく続く噴射剤がそれへと導かれることで粉末を分散させ得る)を含むデバイスを使用するか、および/または自己推進溶媒/粉末分注容器(密閉された容器中の低沸点噴射剤中に溶解および/または懸濁された活性成分を含むデバイスなど)を使用する、投与のための乾燥粉末の形態である。かかる粉末剤は、重量で少なくとも98%の粒子が、0.5ナノメートルより大きい直径を有し、数で少なくとも95%の粒子が、7ナノメートル未満の直径を有する、粒子を含む。代わりに、重量で少なくとも95%の粒子が、1ナノメートルより大きい直径を有し、数で少なくとも90%の粒子が、6ナノメートル未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を包含してもよく、単位用量形態で便宜的に提供される。

10

【0172】

低沸点噴射剤は一般に、大気圧にて65°Fを下回る沸点を有する液体噴射剤を包含する。一般に噴射剤は、組成物の50~99.9%(w/w)を構成してもよく、活性成分は、組成物の0.1~20%(w/w)を構成してもよい。噴射剤はさらに、液体非イオン性および/または固体アニオン性の界面活性剤、および/または固体希釈剤(これは、有効成分を含む粒子と同程度の粒子サイズを有してもよい)などの、追加の成分を含んでよい。

20

【0173】

経肺送達のために製剤化された本明細書に記載の医薬組成物は、有効成分を、溶液および/または懸濁液の液滴の形態で提供してもよい。かかる製剤は、活性成分を含み、任意に滅菌されている、水性のおよび/または希釈アルコール性の溶液および/または懸濁液として、調製、梱包、および/または販売され得、便宜上、噴霧および/または微粒化のいずれかのデバイスを使用して投与されてもよい。かかる製剤はさらに、これらに限定はされないが、サッカリンナトリウムなどの香味剤、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、および/またはメチルヒドロキシベンゾアートなどの保存剤を包含する1以上の追加の成分を含んでいてもよい。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1から約200ナノメートルまでの範囲の平均直径を有していてもよい。

30

【0174】

経肺送達に有用であるとして本明細書に記載される製剤は、本明細書に記載の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の製剤は、活性成分を含み、約0.2マイクロメートルから500マイクロメートルまでの平均粒子を有する、粗い粉末である。かかる製剤は、鼻孔近くに保持された粉末の容器から、鼻腔を通じた急速な吸入によって投与される。

【0175】

経鼻投与のための製剤は、例えば、わずか約0.1%(w/w)から100%(w/w)もの活性成分を含んでもよく、本明細書中に記載される1以上の追加の成分を含んでもよい。本明細書に記載の医薬組成物は、口腔内投与のための製剤において、調製、梱包、および/または販売され得る。かかる製剤は、例えば、従来の方法を使用して作製された錠剤、および/またはトローチ剤(lozenges)の形態であってもよく、例えば、活性成分を0.1~20%(w/w)含んでもよく、その残余は、経口的に溶解可能および/または分解可能な組成物と、任意に、本明細書に記載の追加の成分の1以上とを含む。代わりに、口腔内投与のための製剤は、活性成分を含む粉末および/またはエアロゾル化および/または微粒化された溶液および/または懸濁液を含んでもよい。かかる粉末化、エアロゾル化、および/またはエアロゾル化された製剤は、分散されたとき、約0.1から約200ナノメートルまでの範囲の平均粒子および/または液滴サイズを有していてもよく、さらに、本明細書に記載の追加の成分を1以上含んでもよい。

40

50

【0176】

本明細書に記載の医薬組成物は、眼への投与のための製剤において、調製、梱包、および/または販売され得る。かかる製剤は、例えば、水性もしくは油性の液体担体または賦形剤中、活性成分の0.1/1.0% (w/w)の溶液および/または懸濁液を包含する、例えば、点眼剤の形態であってもよい。かかる滴剤はさらに、緩衝剤、塩、および/または本明細書に記載の追加の成分のうち他の1以上を含んでもよい。他の眼科的に投与可能な有用な製剤は、微結晶形態でおよび/またはリポソーム調製物において、活性成分を含むものを包含する。点耳剤および/または点眼剤もまた、本開示の範囲内であるとして企図される。

【0177】

本明細書に提供される医薬組成物の記載は主として、ヒトへの投与に好適な医薬組成物に向けられるものであるが、かかる組成物が一般に、ありとあらゆる動物への投与に好適であることは、当業者によって理解されるであろう。種々の動物への投与に好適な組成物にするために、ヒトへの投与に好適な医薬組成物を改変することは、十分に理解されており、通常の実験した獣医の薬理学者(the ordinarily skilled veterinary pharmacologist)は、通常の実験法を用いてかかる改変を設計および/または実施し得る。

10

【0178】

本明細書に提供される化合物は典型的には、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬量単位形態で製剤化される。しかしながら、本明細書に記載の組成物の1日の総使用量は、堅実な医学的判断の範囲内で医師によって決められるであろうことが、理解されるであろう。いずれの特定の対象または生物に対する具体的な治療有効用量レベルは、処置される疾患および障害の重症度;採用される具体的な活性成分の活性;採用される具体的な組成物;対象の年齢、体重、総体的な健康、性別および食習慣;投与の時間、投与の経路、および採用される具体的な活性成分の排出速度;処置の期間;採用される具体的な活性成分と組み合わせ、またはこれと同時に使用される薬物;ならびに医療分野において周知な同種の因子を包含する多様な因子に依存するであろう。

20

【0179】

本明細書に提供される化合物および組成物は、経腸(例として、経口)、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、直腸、腔内、腹腔内、局所(粉末剤、軟膏剤、クリーム剤、および/または点滴剤による)とあり、粘膜、経鼻、口腔内、舌下を包含する、いずれの経路によって;気管内注入、気管支注入、および/または吸入によって;および/または経口スプレー、鼻腔スプレー、および/またはエアロゾルとして、投与され得る。具体的に企図される経路は、経口投与、静脈内投与(例として、全身静脈内注射)、血液および/またはリンパ供給を介した局部投与、および/または患部への直接投与である。一般には、投与の最も適切な経路は、剤の性質(例として、胃腸管の環境においてのその安定性)、および/または対象の状態(例として、対象が経口投与を忍容できるかどうか)を包含する多様な因子に依存するであろう。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、対象の目への局所投与に好適である。

30

【0180】

有効量を達成するために要求される化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、および全身状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物(単数または複数)の固有性、投与のモード等に依存して、対象毎に変動するであろう。有効量は、単回用量(例として、単回経口用量)または複数回用量(例として、複数回経口用量)において包含されてもよい。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるか、または生体試料、組織、もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量のいずれか2つの用量は、本明細書に記載の化合物の、異なる量かまたは実質的に同じ量を包含する。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるか、または生体試料、組織、もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量を対象へ投与するか、または複数回用量を生体試料、組織、もしくは細胞へ適用する頻度は、1日につき3用量、1日につき2用量、1日につき1用量、1日おきに1用量、2日おきに1用量、毎週1用量、隔週1用量、3週毎に1用量、または4週毎に1用量である。ある態様において、複数回用量を対象へ投与するか、または複数回用量を生体試料、組織、もしくは細胞

40

50

へ適用する頻度は、1日あたり1用量である。ある態様において、複数回用量を対象へ投与するか、または複数回用量を生体試料、組織、もしくは細胞へ適用する頻度は、1日あたり2用量である。ある態様において、複数回用量を対象へ投与するか、または複数回用量を生体試料、組織、もしくは細胞へ適用する頻度は、1日あたり3用量である。ある態様において、複数回用量が対象に投与されるか、または生体試料、組織、もしくは細胞へ適用されるとき、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、1日、2日、4日、1週間、2週間、3週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、6カ月、9カ月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年、または対象、組織、もしくは細胞の寿命である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、3カ月、6カ月、または1年である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、対象、組織、または細胞の寿命である。ある態様において、本明細書に記載の用量(例として、単回用量、または複数回用量のいずれかの用量)は独立して、本明細書に記載の化合物の、0.1 µgと1 µgとの間(両端含む)、0.001mgと0.01mgとの間、0.01mgと0.1mgとの間、0.1mgと1mgとの間、1mgと3mgとの間、3mgと10mgとの間、10mgと30mgとの間、30mgと100mgとの間、100mgと300mgとの間、300mgと1,000mgとの間、または1gと10gとの間を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の1mgと3mgとの間(両端含む)を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の3mgと10mgとの間(両端含む)を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の10mgと30mgとの間(両端含む)を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の30mgと100mgとの間(両端含む)を包含する。

10

20

【0181】

本明細書に記載のとおり用量範囲は、提供される医薬組成物の、成体への投与のための指針を提供する。例えば、小児または青年へ投与されるべき量は、医師または当業者によって決定され得、成体へ投与されるより少ないか、または同じであり得る。ある態様において、本明細書に記載の用量は、体重が70kgである成人に対する用量である。

【0182】

化合物または組成物は、本明細書に記載のとおり、1種以上の追加の医薬剤(例として、治療的および/または予防的に活性な剤)と組み合わせて投与され得る。化合物または組成物は、それらの活性(例として、疾患の処置を、これを必要とする対象において行うことにおける、疾患の予防を、これを必要とする対象において行うことにおける、および/または対象、生体試料、組織、もしくは細胞におけるタンパク質キナーゼの活性(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))を阻害することにおける活性(例として、効能および/または有効性))を改善するか、対象、生体試料、組織、もしくは細胞において、バイオアベイラビリティを改善するか、安全性を改善するか、薬物耐性を低減させるか、代謝を低減および/または改変するか、排出を阻害するか、および/または分布を改変する、追加の医薬剤と組み合わせて、投与され得る。採用される治療が、同じ障害にも所望される効果を達成し得ること、および/またはそれが、異なる効果を達成し得ることもまた、解されるであろう。ある態様において、本明細書に記載の化合物および追加の医薬剤を包含する本明細書に記載の医薬組成物は、化合物と追加の医薬剤とのうち一方を包含するが両方は包含しない医薬組成物にはない相乗効果を示す。

30

40

【0183】

化合物または組成物は、例として併用治療として有用であり得る1種以上の追加の医薬剤と同時に、これに先立ち、またはこれに続いて、投与され得る。医薬剤は、治療的に活性な剤を包含する。医薬剤はまた、予防的に活性な剤をも包含する。医薬剤は、薬物化合物(例として、米国連邦規則集(CFR)に提供されるとおり、米国食品医薬品局によって、ヒトへの使用または獣医学的使用が承認された化合物)、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核

50

酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞などの小有機分子を包含する。ある態様において、追加の医薬剤は、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患)の処置および/または予防に有用な医薬剤である。各々の追加の医薬剤は、その医薬品について決定された用量にておよび/または日程で、投与されてもよい。追加の医薬剤はまた、単回用量において、互いとともにおよび/または本明細書に記載の化合物または組成物とともに投与されてもよく、または異なる用量において、別個に投与されてもよい。レジメンに採用される特定の組み合わせは、本明細書に記載の化合物の、追加の医薬剤(単数または複数)との適合性、および/または達成されるべき所望の治療的および/または予防的効果を考慮するであろう。一般に、組み合わせにおける追加の医薬剤(単数または複数)は、これらが個々に利用されるレベルを超えないレベルにて利用されることが予期される。いくつかの態様において、組み合わせにおいて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルより低いものである。

【 0 1 8 4 】

追加の医薬品は、これらに限定されないが、抗増殖剤、抗がん剤、抗血管新生剤、抗炎症剤、免疫抑制薬、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心血管作動薬、コレステロール降下剤、抗糖尿病剤、抗アレルギー剤、避妊剤、鎮痛剤、およびそれらの組み合わせを包含する。ある態様において、追加の医薬品は、抗増殖剤(例として、抗がん剤)である。ある態様において、追加の医薬品は、抗白血病剤である。ある態様において、追加の医薬品は、ABITR EXATE(メトトレキサート)、ADE、アドリアマイシンRDF(ドキシソルビシン塩酸塩)、アンボクロリン(クロラムブシル)、ARRANON(ネララビン)、ARZERRA(オフアツムマブ)、B OSULIF(ボスチニブ)、BUSULFEX(ブスルファン)、CAMPATH(アレムツズマブ)、CERU BIDINE(ダウノルビシン塩酸塩)、CLAFEN(シクロホスファミド)、CLOFAREX(クロファラビン)、CLOLAR(クロファラビン)、CVP、CYTOSAR-U(シタラビン)、CYTOXAN(シクロホスファミド)、ERWINAZE(黒脚病菌(*Erwinia Chrysanthemii*)アスパラギナーゼ)、F LUDARA(フルダラビンリン酸エステル)、FOLEX(メトトレキサート)、FOLEX PFS(メトトレキサート)、GAZYVA(オビヌツズマブ)、GLEEVEC(イマニチブメシル酸塩)、Hyper-CVAD、ICLUSIG(ポナチニブ塩酸塩)、IMBRUVICA(イブルチニブ)、LEUKERAN(クロラムブシル)、LINFOLIZIN(クロラムブシル)、MARQIBO(硫酸ピンクリスチンリポソーム)、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)、ミトキサントロン塩酸塩、MUSTARGEN(メクロレタミン塩酸塩)、MYLERAN(ブスルファン)、NEOSAR(シクロホスファミド)、ONCASPAR(ペグアスバルガーゼ)、PURINETHOL(メルカプトプリン)、PURIXAN(メルカプトプリン)、ルビドマイシン(ダウノルビシン塩酸塩)、SPRYCEL(ダサチニブ)、SYNRIBO(オマセタクシンメベスクシナート)、TARABINE PFS(シタラビン)、TASIGNA(ニロチニブ)、TREANDA(ベンダムスチン塩酸塩)、TRISENOX(三酸化ヒ素)、VINCASAR PFS(硫酸ピンクリスチン)、Z YDELIG(イデラリシブ)、またはそれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬品は、抗リンパ腫剤である。ある態様において、追加の医薬品は、ABITREXATE(メトトレキサート)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、ADCETRIS(ブレンツキシマブベドチン)、ADRIAMYCIN PFS(ドキシソルビシン塩酸塩)、ADRIAMYCIN RDF(ドキシソルビシン塩酸塩)、AMBOCHLORIN(クロラムブシル)、AMBOCLORIN(クロラムブシル)、ARRANON(ネララビン)、BEACOPP、BECENUM(カルムスチン)、BELEODAQ(ベリノスタット)、BEX XAR(トシツモマブおよびヨウ素I131トシツモマブ)、BICNU(カルムスチン)、BLENOXANE(プレオマイシン)、CARMUBRIS(カルムスチン)、CHOP、CLAFEN(シクロホスファミド)、COPP、COPP-ABV、CVP、CYTOXAN(シクロホスファミド)、DEPOCYT(リポソーマルシタラビン)、DTIC-DOME(ダカルバジン)、EPOCH、FOLEX(メトトレキサート)、FOLEX PFS(メトトレキサート)、FOLOTYN(プララトレキサート)、HYPER-CVAD、ICE、IMBRUVICA(イブルチニブ)、INTRON(組換えインターフェロンアルファ-2b)、ISTOD AX(ロミデプシン)、LEUKERAN(クロラムブシル)、LINFOLIZIN(クロラムブシル)、ロムスチン、MATULANE(プロカルバジン塩酸塩)、METHOTREXATE LPF(メトトレキサート)

10

20

30

40

50

ト)、MEXATE(メトトレキサート)、MEXATE-AQ(メトトレキサート)、MOPP、MOZOBIL(プレリキサフォル)、MUSTARGEN(メクロレタミン塩酸塩)、NEOSAR(シクロホスファミド)、OEPA、ONTAK(デニロイキンジフチトクス)、OPPA、R-CHOP、REVLIMID(レナリドマイド)、RITUXAN(リツキシマブ)、STANFORD V、TREANDA(ベンダムスチン塩酸塩)、VAMP、VELBAN(硫酸ビンブラスチン)、VELCADE(ボルテゾミブ)、VELSAR(硫酸ビンブラスチン)、VINCASAR PFS(硫酸ピンクリスチン)、ZEVALIN(イブリットモマブチウキセタン)、ZOLINZA(ポリノスタット)、ZYDELIG(イデラリシブ)、またはそれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬品は、REVLIMID(レナリドマイド)、DACOGEN(デシタピン)、VIDAZA(アザシチジン)、CYTOSAR-U(シタラピン)、IDAMYCIN(イダルピシン)、CERUBIDINE(ダウノルピシン)、LEUKERAN(クロラムブシル)、NEOSAR(シクロホスファミド)、FLUDARA(フルダラピン)、LEUSTATIN(クラドリピン)、またはそれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬品は、ABITREXATE(メトトレキサート)、ABRAXANE(パクリタキセルアルブミン-安定化されたナノ粒子製剤)、AC、AC-T、ADE、ADRIAMYCIN PFS(ドキシソルピシン塩酸塩)、ADRUCIL(フルオロウラシル)、AFINITOR(エベロリムス)、AFINITOR DISPERZ(エベロリムス)、ALDARA(イミキモド)、ALIMTA(ペメトトレキセド2ナトリウム)、AREDIA(パミドロロン酸二ナトリウム)、ARIMIDEX(アナストロゾール)、AROMASIN(エキセメスタン)、AVASTIN(ベバシズマブ)、BECENUM(カルムスチン)、BEP、BICNU(カルムスチン)、BLENOXANE(ブレオマイシン)、CAF、CAMPTOSAR(イリノテカン塩酸塩)、CAPOX、CAPRELSA(パンデタニブ)、CARBOPLATIN-TAXOL、CARMUBRIS(カルムスチン)、CASODEX(ピカルタミド)、CEENU(ロムスチン)、CERUBIDINE(ダウノルピシン塩酸塩)、CERVARIX(組換えHPV二価ワクチン)、CLAFEN(シクロホスファミド)、CMF、COMETRIQ(カボザンチニブ-s-リンゴ酸塩)、COSMEGEN(ダクチノマイシン)、CYFOS(イホスファミド)、CYRAMZA(ラムシルマブ)、CYTOSAR-U(シタラピン)、CYTOXAN(シクロホスファミド)、DACOGEN(デシタピン)、DEGARELIX、DOXIL(ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム)、DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE、DOX-SL(ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム)、DTIC-DOME(ダカルバジン)、EFUDEX(フルオロウラシル)、ELLENC(エビルピシン塩酸塩)、ELOXATIN(オキサリプラチン)、ERBITUX(セツキシマブ)、ERIVEDGE(ビスモデギブ)、ETOPOPHOS(リン酸エトポシド)、EVACET(ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム)、FARESTON(トレミフェン)、FASLODEX(フルベストラント)、FEC、FEMARA(レトロゾール)、FLUOROPLEX(フルオロウラシル)、FOLEX(メトトレキサート)、FOLEX PFS(メトトレキサート)、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、GARDASIL(組換えヒト乳頭腫ウイルス(HPV)四価ワクチン)、GEMCITABINE-CISPLATIN、GEMCITABINE-OXALIPLATIN、GEMZAR(ゲムシタピン塩酸塩)、GILOTRIF(ジマレイン酸アフアチニブ)、GLEEVEC(イマニチブメシル酸塩)、GLIADEL(カルムスチン・インプラント)、GLIADEL WAFER(カルムスチン・インプラント)、HERCEPTIN(トラスツズマブ)、HYCAMTIN(トポテカン塩酸塩)、IFEX(イホスファミド)、IFOSFAMIDUM(イホスファミド)、INLYTA(アキシチニブ)、INTRON(組換えインターフェロンアルファ-2b)、IRESSA(ゲフィチニブ)、IXEMPRA(イクサベピロン)、JAKAFI(ルキソリチニブリン酸塩)、JEVTANA(カバジタキセル)、KADCYLA(アドラスツズマブエムタンシン)、KEYTRUDA(ペンブロリズマブ)、KYPROLIS(カルフィルゾミブ)、LIPODOX(ドキシソルピシン塩酸塩リポソーム)、LUPRON(リユープロリド酢酸塩)、LUPRON DEPOT(リユープロリド酢酸塩)、LUPRON DEPOT-3 MONTH(リユープロリド酢酸塩)、LUPRON DEPOT-4 MONTH(リユープロリド酢酸塩)、LUPRON DEPOT-PED(リユープロリド酢酸塩)、MEGACE(酢酸メゲストロール)、MEKINIST(トラメチニブ)、METHAZOLASTONE(テモゾロミド)、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)、MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE、MITOZYTREREX(マイトマイシンC)、MOZOBIL(プレリキサフォル)、MUSTARGEN(メクロレタミン塩酸塩)、MUTAMYCIN(マイトマイシンC)、MYLOSAR(アザシチジン)、NAVELBINE(ビノレルピン酒石酸塩)、NEOSAR(シクロホスファミド)、NEXAVAR(ソラフェニブトシル

10

20

30

40

50

酸塩)、NOLVADEX(タモキシフェンクエン酸塩)、NOVALDEX(タモキシフェンクエン酸塩)、OFF、PAD、PARAPLAT(カルボプラチン)、PARAPLATIN(カルボプラチン)、PEG-INTRON(ペグインターフェロンアルファ-2b)、PEMETREXED DISODIUM、PERJETA(ペルツズマブ)、PLATINOL(シスプラチン)、PLATINOL-AQ(シスプラチン)、POMALYST(ボマリドミド)、プレドニゾン、PROLEUKIN(アルデスロイキン)、PROLIA(デノスマブ)、PROVENGE(シプロイセル-t)、REVLIMID(レナリドマイド)、RUBIDOMYCIN(ダウノルピシン塩酸塩)、SPRYCEL(ダサチニブ)、STIVARGA(レゴラフェニブ)、SUTENT(スニチニブリンゴ酸塩)、SYLATRON(ペグインターフェロンアルファ-2b)、SYLVANT(シルツキシマブ)、SYNOVIR(サリドマイド)、TAC、TAFINLAR(ダブラフェニブ)、TARABINE PFS(シタラピン)、TARCEVA(エルロチニブ塩酸塩)、TASIGNA(ニロチニブ)、TAXOL(パクリタキセル)、TAXOTERE(ドセタキセル)、TEMODAR(テモゾロミド)、THALOMID(サリドマイド)、TOPOSAR(エトポシド)、TORISEL(テムシロリムス)、TPF、TRISENOX(三酸化ヒ素)、TYKERB(ニトシル酸ラパチニブ)、VECTIBIX(パニツムマブ)、VEIP、VELBAN(硫酸ピンブラスチン)、VELCADE(ボルテゾミブ)、VELSAR(硫酸ピンブラスチン)、VEPESID(エトポシド)、VIADUR(リユープロリド酢酸塩)、VIDAZA(アザシチジン)、VINCASAR PFS(硫酸ピンクリスチン)、VOTRIENT(パゾパニブ塩酸塩)、WELLCOVORIN(ロイコボリンカルシウム)、XALKORI(クリゾチニブ)、XELODA(カペシタピン)、XELOX、XGEVA(デノスマブ)、XOFIGO(ラジウム223二塩化物)、XTANDI(エンザルタミド)、YERVOY(イピリムマブ)、ZALTRAP(ziv-アフリパーセプト)、ZELBORAF(ベムラフェニブ)、ZOLADEX(ゴセレリン酢酸塩)、ZOMETA(ゾレドロン酸)、ZYKADIA(セリチニブ)、ZYTIGA(アピラテロン酢酸エステル)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、ドピチニブ乳酸塩(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOK(商標))、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF(登録商標))、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、チボザニブ(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、および/またはXL228)、プロテアソームインヒビター(例として、ボルテゾミブ(Velcade))、mTORインヒビター(例として、ラパマイシン、テムシロリムス(CCI-779)、エベロリムス(RAD-001)、リダフォロリムス、AP23573(Ariad)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ235(Novartis)、BGT226(Norvartis)、XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC0980(Genetech)、SF1126(Semafoe)、およびOSI-027(OSI))、オブ
 リメルセン、ゲムシタピン、カルミノマイシン、ロイコボリン、ペメトレキセド、シクロホスファミド、ダカルバジン、プロカルバジン、プレドニゾン、デキサメタゾン、カンプトテシン、プリカマイシン、アスパラギナーゼ、アミノプテリン、メトプテリン、ポルフィロマイシン、メルファラン、ロイロシジン、ロイロシン、クロラムブシル、トラベクテジン、プロカルバジン、ディスコデルモリド、カルミノマイシン、アミノプテリン、ならびにヘキサメチルメラミン、またはそれらの組み合わせである。ある態様において、追加の医薬品は、イブルチニブである。ある態様において、追加の医薬品は、タンパク質キナーゼインヒビター(例として、チロシンタンパク質キナーゼインヒビター)である。ある態様において、追加の医薬品は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDKの結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK14の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK15の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK16の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK17の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK18の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、PFTAIRE1の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)の結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、後成的モジュレーターまたは転写モジュレーター(例として、DNAメチルトランスフェラーゼインヒビター、ヒストンデアセチラーゼインヒビター(HDACインヒビター)、リシンメチルトランスフェラーゼイ

10

20

30

40

50

ンヒビター)、抗有糸分裂薬物(例として、タキサンおよびビンカアルカロイド)、ホルモン受容体モジュレーター(例として、エストロゲン受容体モジュレーターおよびアンドロゲン受容体モジュレーター)、細胞シグナリング経路インヒビター(例として、チロシントキナーゼインヒビター)、タンパク質安定性のモジュレーター(例として、プロテアソームインヒビター)、Hsp90インヒビター、グルココルチコイド、オールトランス型レチノイン酸、ならびに分化を促進する他の剤からなる群から選択される。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、これらに限定されないが、外科手術、放射線治療、移植(例として、幹細胞移植、骨髄移植)、免疫治療、および化学治療を包含する抗がん治療と組み合わせ、投与され得る。

【0185】

本開示によって網羅されるのにはまた、キット(例として、医薬パック(pharmaceutical packs))もある。提供されるキットは、本明細書に記載の医薬組成物または化合物および容器(例として、バイアル、アンプル、瓶、シリンジ、および/またはディスペンサーパッケージ(dispenser package)、または他の好適な容器)を含んでもよい。いくつかの態様において、提供されるキットは任意にさらに、本明細書に記載の医薬組成物もしくは化合物の希釈または懸濁のための医薬賦形剤を含む第2容器を包含する。いくつかの態様において、第1容器および第2容器において提供される本明細書に記載の医薬組成物または化合物は、組み合わせられて、1単位の剤形を形成する。

【0186】

よって、一側面において提供されるのは、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を含む第1容器を包含するキットである。ある態様において、キットは、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)の処置を、これを必要とする対象においてするのに有用である。ある態様において、キットは、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)の予防を、これを必要とする対象においてするのに有用である。ある態様において、キットは、対象、生体試料、組織、または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性(例として、増大した活性などの、異常なまたは不要な活性)を阻害するのに有用である。ある態様において、キットは、細胞(例として、*in vivo*または*in vitro*での細胞)のアポトーシスを誘導するのに有用である。

【0187】

ある態様において、本明細書に記載のキットはさらに、キットに包含される化合物または医薬組成物を使用するための指示を包含する。本明細書に記載のキットはまた、必要に応じ、米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局による情報をも包含してよい。ある態様において、キットに包含される情報は、処方情報である。ある態様において、キットおよび指示は、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)の処置を、これを必要とする対象においてすることを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)の予防を、これを必要とする対象においてすることを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、対象、生体試料、組織、または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK)の活性(例として、増大した活性などの、異常な活性)をモジュレートする(例として、阻害する)ことを提供する。ある態様において、キットおよび指示は、細胞のアポトーシスを誘導することを提供する。本明細書に記載のキットは、本明細書に記載の1種以上の追加の医薬品を別々の組成物として包含していてもよい。

【0188】

処置の方法および使用

本開示は、タンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性(例として、増大したまたは減少した活性などの、異常な活性)をモジュレートする(例として、阻害するかまたは増大させる)方法を提供する。本開示は、対象、生体試料、または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性(例として、増大したまたは減少した活性などの、異常な活性)をモジュレートする(例として、阻害するかまたは増大させる)

10

20

30

40

50

方法を提供する。本開示はまた、タンパク質キナーゼの異常な活性(例として、増大した活性)に関連する疾患などの広範な疾患、例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、および神経学的疾患の処置を、これを必要とする対象においてするための方法をも提供する。本開示は、増殖性疾患(例として、がん(例として、癌);肺がん、乳房がん、肝臓がん、膵臓がん、胃部のがん、卵巣がん、結腸がん、大腸がん)、代謝障害(例として、糖尿病)、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患(例として、アルツハイマー病、神経膠症、脊髄傷害)の処置および/または予防のための方法を提供する。本開示は、雄性避妊(例として、生殖力のある健全な雄性対象における精子形成を低減もしくは阻害すること、無精子症、精子欠乏症、および/または精子無力症を誘導すること;生殖力のある健全な雄性対象における雄性生殖率を低減すること)のための方法を提供する。

10

【0189】

本開示はまた、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患などの疾患の処置を、これを必要とする対象において使用するための、式(I')もしくは(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体が濃縮された誘導体、もしくはプロドラッグ、あるいは組成物をも提供する。

【0190】

本開示はまた、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患などの疾患の処置を、これを必要とする対象においてするための医薬の製造における、式(I')もしくは(I)で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、共結晶、互変異性体、立体異性体、溶媒和物、水和物、多形、同位体が濃縮された誘導体、もしくはプロドラッグ、あるいは組成物の使用をも提供する。

20

【0191】

別の側面において、本開示は、対象、生体試料、または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性をモジュレートする方法を提供する。ある態様において、提供されるのは、対象におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法である。ある態様において、提供されるのは、細胞におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法である。ある態様において、提供されるのは、対象におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を増大させる方法である。本明細書に記載の化合物は、キナーゼ阻害活性;TAIREファミリーキナーゼを阻害する能力;CDKを阻害する能力;別のキナーゼ(例として、CDK)を阻害せずに、CDK14を阻害する能力;別のキナーゼ(例として、CDK)を阻害せずに、CDK15を阻害する能力;別のキナーゼ(例として、CDK)を阻害せずに、CDK16を阻害する能力;別のキナーゼ(例として、CDK)を阻害せずに、CDK17を阻害する能力;別のキナーゼ(例として、CDK)を阻害せずに、CDK18を阻害する能力;別のキナーゼ(例として、別のCDK)を阻害せずに、PFTAIRE1を阻害する能力;がんの処置における治療効果および/または予防効果;増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患の処置における治療効果および/または予防効果;および/または、現行の化学治療剤、または代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患を処置するための剤より優れている治療プロファイル(例として、最適安全性および治癒効果)を発揮することもある。

30

40

【0192】

ある態様において、提供されるのは、本明細書に記載の方法によって対象または生体試料(例として、細胞、組織)におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%まで減少させる方法である。ある態様において、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性は、本明細書に記載の方法によって、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なく

50

とも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%まで減少させられる。いくつかの態様において、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性は、本方法によって選択的に阻害される。いくつかの態様において、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性は、本方法によって選択的に減少させられる。

【0193】

いずれの具体的な理論によっても拘束されることは望まないが、本明細書に記載の化合物は、阻害されるタンパク質キナーゼに結合する(例として、共有結合的に修飾する)ことができる。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼに結合する(例として、共有結合的に修飾する)ことができる。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼのシステイン残基に共有結合的に結合することができる。ある態様において、化合物は、CDK14のC218に共有結合的に結合することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK14に共有結合的に結合することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK14(例として、CDK14のC218)を共有結合的に修飾することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK14のC218を共有結合的に修飾することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK14を共有結合的に修飾することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK15を共有結合的に修飾することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK16を共有結合的に修飾することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK17を共有結合的に修飾することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK18を共有結合的に修飾することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK15を非共有結合的に阻害することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK16を非共有結合的に阻害することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK17を非共有結合的に阻害することが可能である。ある態様において、化合物は、CDK18を非共有結合的に阻害することが可能である。

【0194】

別の側面において、本開示は、対象におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法であって、有効量(例として、治療的に有効な量)の、本明細書に記載のとおり化合物またはその医薬組成物を対象へ投与することを含む前記方法を提供する。別の側面において、本開示は、生体試料におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害する方法であって、生体試料を、有効量の、本明細書に記載のとおり化合物またはその医薬組成物と接触させることを含む前記方法を提供する。別の側面において、本開示は、組織または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法であって、組織または細胞を、有効量の、本明細書に記載のとおり化合物またはその医薬組成物と接触させることを含む方法を提供する。

【0195】

別の側面において、本開示は、細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害する方法であって、有効量の、本明細書に記載のとおり化合物またはその医薬組成物と接触させることを含む前記方法を提供する。

【0196】

ある態様において、処置される対象は、哺乳動物である。ある態様において、対象は、ヒトである。ある態様において、対象は、ヒト男性である。ある態様において、対象は、生殖力のあるヒト男性である。ある態様において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの飼育動物である。ある態様において、対象は、イヌまたはネコなどの伴侶動物である。ある態様において、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、またはヤギなどの家畜動物である。ある態様において、対象は、動物園の動物である。別の態様において、対象は、齧歯類の動物、イヌ、または非ヒト霊長目の動物などの研究動物である。ある態様において、対象は、トランスジェニックマウスまたはトランスジェニックブタなどの非ヒトトランスジェニック動物である。

10

20

30

40

50

【0197】

ある態様において、化合物または組成物と接触させられる生体試料は、乳房組織、骨髄、リンパ節、リンパ組織、脾臓、または血液である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる生体試料は、腫瘍またはがん性組織である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる生体試料は、血清、脳脊髄液、間質液、粘液、涙液、汗、膿、生検組織(例として、外科生検もしくは針生検によって得られたもの)、乳頭吸引物、乳、膣液、唾液、ぬぐい液(口腔内のぬぐい液など)、または第1の生体試料に由来する生体分子を含有するいずれの材料である。

【0198】

ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞または組織は、*in vitro* に存在する。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞または組織は、*in vivo*に存在する。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞または組織は、*ex vivo*に存在する。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞または組織は、悪性細胞(例として、悪性血液細胞)である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、悪性造血幹細胞(例として、悪性骨髄性細胞または悪性リンパ球様細胞)である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、悪性リンパ球(例として、悪性T細胞または悪性B細胞)である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、悪性白血球である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、悪性好中球、悪性マクロファージ、または悪性形質細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、癌細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、乳房癌細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、肉腫細胞である。ある態様において、化合物または組成物と接触させられる細胞は、乳房組織からの肉腫細胞である。

【0199】

本明細書に記載の化合物を使用して処置または予防されるべき疾患(例として、増殖性疾患)は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)などのキナーゼの増大した活性に関連していてもよい。本明細書に記載の化合物を使用して処置または予防されるべき疾患(例として、増殖性疾患)は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)などのキナーゼの過剰発現に関連していてもよい。

【0200】

ある態様において、本明細書に記載の化合物を使用して処置または予防されるべき疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の過剰発現に関連していてもよい。疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の異常な活性に関連していてもよい。CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の異常な活性は、CDKの上昇した活性、および/または不適切な活性もしくは望ましくない活性であってもよい。本明細書に記載の化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、プロドラッグ、ならびに組成物は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の活性を阻害してもよく、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患)を処置および/または予防するのに有用であってもよい。本明細書に記載の化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識誘導體、プロドラッグ、ならびに組成物は、CDKの活性を阻害してもよく、疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患)を処置および/または予

10

20

30

40

50

防するのに有用であってもよい。

【0201】

本明細書に記載されるかまたは当該技術分野において知られている生体試料のすべてのタイプは、本発明の範囲内にあるものとして企図される。ある態様において、本明細書に記載の化合物を使用して処置または予防されるべき疾患(例として、増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、または神経学的疾患)は、がんである。本明細書に開示されるかまたは当該技術分野において知られているがんのすべてのタイプは、本発明の範囲内にあるものとして企図される。ある態様において、増殖性疾患は、血液学的悪性腫瘍である。ある態様において、増殖性疾患は、血液がんである。ある態様において、増殖性疾患は、血液学的悪性腫瘍である。ある態様において、増殖性疾患は、白血病である。ある態様において、増殖性疾患は、慢性リンパ性白血病(CLL)である。ある態様において、増殖性疾患は、急性リンパ芽球性白血病(ALL)である。ある態様において、増殖性疾患は、T細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)である。ある態様において、増殖性疾患は、慢性骨髄性白血病(CML)である。ある態様において、増殖性疾患は、急性骨髄性白血病(AML)である。ある態様において、増殖性疾患は、急性単球性白血病(AMoL)である。ある態様において、増殖性疾患は、ワルデンストレームマクログロブリン血症である。ある態様において、増殖性疾患は、MYD88 L265P体細胞変異に関連するワルデンストレームマクログロブリン血症である。ある態様において、増殖性疾患は、骨髄異形成症候群(MDS)である。ある態様において、増殖性疾患は、癌である。ある態様において、増殖性疾患は、リンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、T細胞リンパ腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、パーキットリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、ホジキンリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、非ホジキンリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、多発性骨髄腫である。ある態様において、増殖性疾患は、黒色腫である。ある態様において、増殖性疾患は、大腸がんである。ある態様において、増殖性疾患は、結腸がんである。ある態様において、増殖性疾患は、乳房がんである。ある態様において、増殖性疾患は、再発(recurring)乳房がんである。ある態様において、増殖性疾患は、突然変異乳房がんである。ある態様において、増殖性疾患は、HER2+ 乳房がんである。ある態様において、増殖性疾患は、HER2- 乳房がんである。ある態様において、増殖性疾患は、トリプルネガティブ乳房がん(TNBC)である。ある態様において、増殖性疾患は、骨がんである。ある態様において、増殖性疾患は、骨肉腫である。ある態様において、増殖性疾患は、ユーイング肉腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、脳がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、神経芽細胞腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、肺がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、小細胞肺がん(SCLC)である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、非小細胞肺がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、肝臓がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、膵臓がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、胃部のがんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、卵巣がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、卵巣がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、良性新生物である。本明細書に開示されているかまたは当該技術分野において知られている良性新生物のすべてのタイプは、本発明の範囲内にあるものとして企図される。いくつかの態様において、増殖性疾患は、血管新生に関連する。本明細書に開示されているかまたは当該技術分野において知られている血管新生のすべてのタイプは、本発明の範囲内にあるものとして企図される。

【0202】

ある態様において、本明細書に記載の化合物を使用して処置または予防されるべき代謝障害は、糖尿病(例として、I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病)である。いくつかの態様において、代謝障害は、高血糖症である。いくつかの態様において、代謝障害は、高インスリン血症である。いくつかの態様において、代謝障害は、インスリン抵抗性である。いくつかの態様において、代謝障害は、肥満である。ある態様において、本明細書に記載の化合物を使用して処置または予防されるべき神経学的疾患は、アルツハイマー病である。

ある態様において、神経学的疾患は、神経膠症である。ある態様において、神経学的疾患は、脊髄傷害である。ある態様において、神経学的疾患は、パーキンソン病である。ある態様において、神経学的疾患は、筋萎縮性側索硬化症である。

【0203】

本開示の別の側面は、本明細書に記載の化合物を使用し雄性避妊を、これを必要とする対象(例として、生殖力のある男性ヒト)においてする方法に関する。ある態様において、方法は、化合物またはその塩を、精子数を低減するのにおよび/または精子運動を低減するのに十分な量で投与することを含む。ある態様において、方法は、化合物またはその塩を、無精子症、精子欠乏症、および/または精子無力症を誘導するのに十分な量で投与することを含む。本開示の一側面は、生殖力のある健全な雄性対象における雄性生殖率の低減を、これを必要とする対象においてする方法に関し、前記方法は、治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物を対象へ投与することを含む。本開示の一側面は、生体試料中または対象中の細胞においてアポトーシスを誘導する方法に関し、前記方法は、治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物を生体試料または対象へ投与することを含む。

10

【0204】

本開示の別の側面は、生体試料、組織、細胞、または対象においてキナーゼの活性を阻害する方法に関する。ある態様において、キナーゼは、CDKである。ある態様において、CDKは、TAIREファミリーキナーゼである。ある態様において、キナーゼは、CDK14である。ある態様において、キナーゼは、CDK15である。ある態様において、キナーゼは、CDK16である。ある態様において、キナーゼは、CDK17である。ある態様において、キナーゼは、CDK18である。ある態様において、キナーゼは、PFTAIRE1である。ある態様において、キナーゼの活性は、キナーゼの異常な活性である。ある態様において、キナーゼの活性は、キナーゼの増大した活性である。ある態様において、キナーゼの活性の阻害は、不可逆的である。他の態様において、キナーゼの活性の阻害は、可逆的である。ある態様において、キナーゼの活性を阻害する方法は、本明細書に記載の化合物をキナーゼへ付着させることを包含する。ある態様において、方法は、CDK(例として、CDK14)を共有結合的に阻害することを含む。ある態様において、方法は、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)を可逆的に阻害することを含む。本発明は、生体試料、組織、細胞、または対象において細胞成長を阻害する方法を提供する。

20

【0205】

ある態様において、本明細書に記載の方法は、有効量の、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導體、もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物を対象へ投与すること、あるいはこれと生体試料を接触させることを包含する。ある態様において、本明細書に記載の方法は、有効量の、本明細書に記載の化合物、もしくはその薬学的許容し得る塩、またはその医薬組成物を対象へ投与すること、あるいはこれを生体試料と接触させることを包含する。ある態様において、化合物は、生体試料と接触させられる。ある態様において、化合物は、対象へ投与される。ある態様において、化合物は、本明細書に記載の1種以上の追加の医薬品と組み合わせて投与される。追加の医薬品は、抗増殖剤であってもよい。ある態様において、追加の医薬品は、抗がん剤である。追加の医薬品はまた、キナーゼインヒビターであってもよい。ある態様において、追加の医薬品は、CDKのインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、TAIREファミリーキナーゼのインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK14のインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK15のインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK16のインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK17のインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK18のインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK14の選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK15の選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK16の選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK17の選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、

30

40

50

CDK18の選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK14の非選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK15の非選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK16の非選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK17の非選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、CDK18の非選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、抗がん剤(例として、化学治療剤)、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制薬、放射線治療剤、または他の剤を包含する。ある態様において、追加の医薬品は、抗増殖剤である。ある態様において、追加の医薬品は、キナーゼのインヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、キナーゼの非選択的インヒビターである。ある態様において、追加の医薬品は、免疫治療剤(例として、PD1インヒビター、PDL1インヒビター)である。ある態様において、追加の医薬品は、免疫チェックポイントインヒビターである。

10

【0206】

いくつかの態様において、追加の医薬品は、トポイソメラーゼインヒビター、MCL1インヒビター、BCL-2インヒビター、BCL-xLインヒビター、BRD4インヒビター、BRCA1インヒビター、BRCA2インヒビター、HER1インヒビター、HER2インヒビター、CDK9インヒビター、Jumonjiヒストンデメチラーゼインヒビター、またはDNA損傷誘導剤である。いくつかの態様において、追加の医薬品は、エトポシド、オパトクラックス、ナビトクラックス、JQ1、4-(((5'-クロロ-2'-(((1R,4R)-4-(((R)-1-メトキシプロパン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-[2,4'-ピピリジン]-6-イル)アミノ)メチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニトリル、JIB04、またはシスプラチンである。例示の化学治療剤は、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン、メチルメラミン、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素、およびトリアゼンなどのアルキル化剤;葉酸類似体、ピリミジン類似体、とりわけフルオロウラシルおよびシトシンアラビノシド、およびプリン類似体などの代謝拮抗薬;ピンカアルカロイド エピポドフィロトキシン、抗生物質、酵素、および生物学的応答修飾因子などの天然産物;ならびに、白金配位錯体、アントラセンジオン、ヒドロキシ尿素などの置換尿素、メチルヒドラジン誘導體、およびアドレノコルチコイド抑制剤などの雑多な製品を包含する。例示の化学治療剤はまた、アントラサイクリン抗生物質、アクチノマイシンD、プリカマイシン、ピューロマイシン、グラミシジンD、パクリタキセル、コルヒチン、サイトカラシンB、エメチン、マイタンシン、アムサクリン、シスプラチン、カルボプラチン、マイトマイシン、アルトレタミン、シクロホスファミド、ロムスチン、およびカルムスチンをも包含する。ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物はさらに、本明細書に記載の追加の医薬品の組み合わせを含む。

20

30

【0207】

本発明の化合物または組成物は、生体試料または対象において追加の医薬品(単数または複数)によって誘導されるCDKの阻害を相乗的に増進させてもよい。よって、本発明の化合物または組成物と追加の医薬品(単数または複数)との組み合わせは、本発明の化合物または組成物を用いずに追加の医薬品(単数または複数)を使用する処置に耐性がある増殖性疾患を処置するのに有用であってもよい。

【0208】

いくつかの態様において、タンパク質キナーゼの活性は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物によって非選択的に阻害される。いくつかの態様において、阻害されるタンパク質キナーゼの活性は、タンパク質(例として、異なるタンパク質キナーゼ)の活性と比較して、本明細書に記載の化合物または医薬組成物によって選択的に阻害される。ある態様において、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18)の活性は、異なるタンパク質の活性と比較して、本明細書に記載の化合物または医薬組成物によって選択的に阻害される。ある態様において、CDK14の活性は、別のCDK(例として、CDK15、CDK16、CDK17、またはCDK18)の活性と比較して、本明細書に記載の化合物または医薬組成物によって選択的に阻害される。ある態様において、CDK14の活性は、別のCDK(例として、CDK16)の活性と比較して、本明細書に記載の化合物または医薬組成物によって選択的に阻害される。

40

50

【0209】

タンパク質キナーゼの活性を異なるタンパク質(例として、異なるタンパク質キナーゼ)より阻害する際の本明細書に記載の化合物または医薬組成物の選択性は、タンパク質キナーゼの活性を阻害する際の化合物または医薬組成物のIC₅₀値分の、異なるタンパク質の活性を阻害する際の化合物または医薬組成物のIC₅₀値の商によって測定されてもよい。タンパク質キナーゼを異なるタンパク質より阻害する際の本明細書に記載の化合物または医薬組成物の選択性はまた、化合物または医薬組成物とタンパク質キナーゼとの付加体のK_d値分の、化合物または医薬組成物と異なるタンパク質との付加体のK_d値の商によっても測定されてよい。ある態様において、選択性は、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、少なくとも100倍、少なくとも300倍、少なくとも1,000倍、少なくとも3,000倍、少なくとも10,000倍、少なくとも30,000倍、または少なくとも100,000倍である。ある態様において、選択性は、100,000倍以下、10,000倍以下、1,000倍以下、100倍以下、10倍以下、または2倍以下である。上に参照される範囲の組み合わせ(例として、少なくとも2倍および10,000倍以下)もまた、本開示の範囲内にある。

10

【0210】

ある態様において、本明細書に記載のキットは、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を含む第1容器を包含する。ある態様において、本明細書に記載のキットは、増殖性疾患(例として、がん(例として、癌);肺がん、乳房がん、肝臓がん、膵臓がん、胃部のがん、卵巣がん、結腸がん、大腸がん)、代謝障害(例として、糖尿病)、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患(例として、アルツハイマー病、神経膠症、脊髄傷害)などの疾患を処置および/または予防するのに;代謝障害(例として、糖尿病)、自己免疫疾患、神経学的疾患(例として、アルツハイマー病、神経膠症、脊髄傷害)の処置および/または予防を、これを必要とする対象においてするのに、対象、生体試料、組織、もしくは細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害するのに、および/または細胞におけるアポトーシスを誘導するのに、有用である。

20

【0211】

ある態様において、本明細書に記載のキットはさらに、キットに包含される化合物または医薬組成物を使用するための指示を包含する。本明細書に記載のキットはまた、必要に応じ、米国食品医薬品局(FDA)などの規制当局による情報をも包含してよい。ある態様において、キットに包含される情報は、処方情報である。ある態様において、キットおよび指示は、増殖性疾患の処置を、これを必要とする対象においてすること増殖性疾患、代謝障害、自己免疫疾患、もしくは神経学的疾患などの疾患の予防を、これを必要とする対象においてすること、対象、生体試料、組織、もしくは細胞におけるタンパク質キナーゼ(例として、CDK(例として、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18))の活性を阻害すること、および/または細胞におけるアポトーシスを誘導することを提供する。明細書に記載のキットは、本明細書に記載の1種以上の追加の医薬品を別々の組成物として包含していてもよい。

30

【0212】

例

本開示がより完全に理解され得るために、以下の例が記述されている。本出願に記載の合成例および生物学的例は、本明細書に提供される化合物、医薬組成物、および方法を説明するために提示されるのであって、形はどうあれそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきものではない。

40

【0213】

例1. Cdk14 Biologyアッセイ。

プルダウン/細胞のプルダウンプロトコル

Cdk14-flag融合タンパク質を過剰発現するHEK293細胞を候補化合物で4時間処置した。細胞をPBSで洗浄し、回収してPierce IP緩衝液中プロテアーゼおよびホスファターゼイ

50

ンヒビター(Roche)とともに溶解させた。ライセートを遠心分離によって澄ませ、次いで1 μ Mピオチン-FMF-03-198(または1 μ Mピオチン-ATP模倣薬(mimetic))とともに4 にて終夜インキュベートした。プルダウンを増強するため、ライセートを室温にてもう2時間インキュベートした。次いでライセートをストレプトアビジンアガロース(Thermo scientific、cat.#20349)とともに4 にて2時間インキュベートした。次いでビーズをPierce IP緩衝液で3回洗浄し、次いで2 \times LDS+10% β -メルカプトエタノール中95 にて5分煮沸した。次いで、ピオチン化合物によって拘束された関心のあるタンパク質を、ウェスタンブロッティングを使用して査定した。細胞のプルダウンアッセイにおける例示化合物による用量依存性CDK14阻害の結果を図4Bに提供する。細胞のプルダウンプロトコルの結果を下の表1ならびに2A、2B、2Cおよび2D(「CDK2プルダウン」、「CDK9プルダウン」、「ブロックされたCDK12プルダウン」、「ブロックされたCDK14プルダウン」、および「細胞能力プルダウン」という表題の列)に提供する。

10

【0214】

プルダウンを洗い流すため、化合物処置から4時間後、細胞を1 \times PBSで、1 \times 培地(DMEM+10%FBS+1%Penn/Strep)で洗浄し、次いで新たな培地に置き換えた。細胞を37 $^{\circ}$ C 5%CO₂にてインキュベートした。上に記載のとおり溶解およびこれに続くプルダウンのための洗い流しから、表示された時間後に細胞を回収した。結果を図3Cに提供する。

【0215】

抗増殖アッセイプロトコル

HCT116細胞を384ウェルプレートにおいて新たな50 μ l培地(McCoy's 5A+10%FBS+1%Penn/Strep)中750細胞/ウェルにて播種し、Janus pinnerを使用する4倍段階希釈の0.1 μ l候補化合物で処置した。細胞を化合物とともに37 $^{\circ}$ C 5%CO₂中72時間インキュベートした。これらの化合物の抗増殖効果を、Envisionプレートリーダーを使用する発光測定によるCell Titer Glo(Promega cat# G7571)を製品取扱説明書に記載のとおり使用して、化合物添加から72時間後に査定した。すべての増殖アッセイを生物学的に4通り実施した。IC₅₀値を、GraphPad Prism 6における非線形回帰曲線適合を使用して決定した。アッセイの結果を下の表1ならびに2A、2B、2Cおよび2D中の列「HCT116 IC₅₀」に提供する：

20

表1. 例示化合物でのIC₅₀アッセイ

【表1】

30

化合物	CDK14 IC ₅₀ (nM) LanthaScreen	CDK2 プル ダウン	CDK9 プル ダウン	ブロック された CDK12 プル ダウン	CDK2 IC ₅₀ (nM)	CDK16 IC ₅₀ (nM)	ブロック された CDK14 プルダウン (nM)	HCT116 IC ₅₀ (nM)	CDK14* のMS 標識化
FMF-04-159-2	46.6	N	N	わずか	8.2	10.1	500	450.2	100%
FMF-05-032-1	2.9	N	Y	Y	36	8.2	1000	115	67%
FMF-04-107-2	14	N	N	N	4.5	2.3	50	523.7	100%
FMF-05-118-1	アッセイ 干渉	N	N	N	2.9	2.9	1000	102	50%

40

【0216】

In vitroキナーゼアッセイ

Lanthascreen Euキナーゼ結合アッセイを、大部分はLife Technologiesによる商業アッセイサービスにおいて実施されたとおり、Cdk14/CycYにつき行ったが、共有結合形成を容易にするため候補化合物とキナーゼの30分のプレインキュベーションステップを包含した。アッセイの結果を上表1ならびに下の表2A、2B、2Cおよび2D中の列「CDK14 IC₅₀」に提供する。

【0217】

50

Lanthascreen Euキナーゼ結合アッセイをCDK16/CycYにつきLife Technologiesにて行った。アッセイの結果を上表1ならびに下の表2A、2B、2Cおよび2D中、列「CDK2 IC₅₀」およびCDK16 IC₅₀」に提供する。

Z'LYTEキナーゼアッセイをCDK2/CycAにつきKm ATP濃度を使用するLife Technologiesにて行った。Cdk14 ³³PキナーゼアッセイをReaction Biology Corp.によって実施した。アッセイの結果を下表2A、2B、2Cおよび2D中、列「IC₅₀ CDK14 ³³Pキナーゼアッセイ」に提供する。

【0218】

Kinativ生細胞プロファイリングプロトコル

HCT116細胞を新たな培地(McCoy's 5A+10%FBS+1%Penn/Strep)中15cmプレートに播種し、候補化合物とともに4時間処置した。洗い流し条件につき、化合物を含有する培地を細胞から除去し、新たな培地に置き換える前に細胞を1×PBSおよび1×培地で洗浄した。細胞を、洗い流しの後もう2時間インキュベートした。細胞を回収するため、プレートを1×冷PBSで洗浄し、次いで剥離および遠心分離によって収集した。細胞ペレットを液体窒素中、即座に凍結させた。

【0219】

Kinativプロファイリング実験の残りを下に記載のとおりActivX Biosciences(La Jolla, CA)によって実施した。細胞ペレットを溶解緩衝液(50mM HEPES、pH 7.5、150mM NaCl、0.1% Triton X-100、ホスファターゼインヒビター[Cocktail II AG Scientific #P-1518])中、超音波処理によって溶解した。溶解後、試料を遠心分離によって澄ませ、上清をプローブ標識化のために収集した。これまでに記載されたとおりに¹合成された、50μlのデスチオピオチン-ATP-アシルホスファートプローブ(ATPプローブ)の10×水性溶液を各試料へ加えて20μMの最終プローブ濃度とし、試料をプローブとともに10minインキュベートした。

【0220】

これまでに記載されたとおり²、試料をMS分析のために調製した。手短に言えば、プローブ標識化ライセートを変性かつ還元し(6M尿素、10mM DTT、65℃、15min)、アルキル化して(40mMヨードアセトアミド、37℃、30min)、10mM重炭酸アンモニウム塩、2M尿素、5mMメチオニン中へゲル濾過した(Biorad Econo-Pac 10G)。脱塩されたタンパク質混合物をトリプシン(0.015mg/ml)で37℃にて1時間消化し、デスチオピオチン化ペプチドを12.5μl大容量ストレプトアビジン樹脂(Thermo Scientific)を使用して捕捉した。次いで、捕捉されたペプチドを十分に(extensively)洗浄し、プローブ標識化ペプチドを0.1%TFAを含有する50%CH₃CN/水混合物の二度の35μl洗浄を使用し20~25℃にてストレプトアビジンビーズから溶離した。

【0221】

試料をこれまでに記載されたとおり³、LC-MS/MSによって分析した。データ依存的モードにおける様々なキナーゼペプチドの特徴付けの最中にこれまで同定されたユニークな352のキナーゼペプチドを含むカスタム標的リスト^{3,4}を使用して、試料を、本質的に記載されるようにオートサンプラー付きAgilent 1100シリーズマイクロ-HPLC系と一体となったThermo LTQイオントラップ質量分析計上で分析した。結果を図2Bおよび図3Bに提供する。

【0222】

シグナル抽出/定量につき、典型的に最大4種までのイオンを、参照MS/MSスペクトルに対するそれらの存在、強度、および相関関係に基づき選択した。次いで、その結果各ランから得られたクロマトグラフのピークを統合し、統合されたピーク面積を使用して対照ランと比べた%阻害値を決定した。定量された各ペプチドにつき、化合物で処置された試料のMSシグナルを、DMSOで処置された対照のMSシグナルと比べた倍率変化(fold-change)として表現した。すべてのデータポイントが正常な境界値(limits)の外側にもばらつきを示すように、すべてのデータポイントを視覚的に検証した。2倍より大きく変化するデータポイントの有意性を、Excel 2010を使用し学生t検定に従って決定した。

10

20

30

40

50

【0223】

タンパク質標識化および質量分析

【0224】

組換えCdk14を10倍モル濃度の過剰な化合物とともに室温にて2時間インキュベートし、記載されたとおり⁵、LC/ESI-MSによって分析した。各分析につき、5 µgタンパク質をセルフパック(self-packed)逆相カラム(1/32" O.D. x 500 µm I.D., 5cmのPOROS 50R 2樹脂)上へ注入した。4分間の脱塩後、タンパク質をHPLC勾配(4分間に0~100%B、A=水中0.2M酢酸、B=アセトニトリル中0.2M酢酸、流速=10 µL/min)でLTQイオントラップ質量分析計(ThermoFisher)中へ溶離した。質量スペクトルを、MagTran1.03b2ソフトウェア⁶を使用してデコンボリュートした(deconvoluted)。修飾部位を決定するため、タンパク質をDTT(10mM最終濃度)で還元し、ヨードアセトアミド(22.5mM最終濃度)でアルキル化し、キモトリプシン(37 °C、終夜)で消化し、SOLA-C18プレート(ThermoFisher Scientific, Madison, WI)を使用して脱塩し、真空遠心分離によって乾燥させた。50%アセトニトリル、1%ギ酸、100mMアンモニウムアセタート中で再構成後、ペプチドをZipChip CE系およびQExactive HF質量分析計⁷(ThermoFisher Scientific, San Jose, CA)へ連結されたオートサンプラーを使用するCE-MSによって分析した。ペプチド溶液を30秒間ロードし(loaded)、HRチップ上50%アセトニトリル中1%ギ酸からなるバックグラウンド電解質で500V/cmにて10分間実施した。プレッシャーアシスト(pressure assist)を利用し1分にて始めた。質量分析計をデータ依存的モードにおいて操作し、各MSスキャン(60k分解能、1E6標的、ロックマス使用可能(lock mass enabled))において最も豊富な5種のイオンをMS/MS(15k分解能、2E5標的、100ms最大注入時間)に供した。動的排除は繰り返し回数1および排除時間6秒で可能であった。MS/MSデータを、multiplicierz scripts^{8,9}を使用して.mgfへ抽出し、Mascot version 2.2を使用しフォワード-リバースヒトNCBI refseqデータベースに対して検索した。検索パラメータは、システインの固定されたカルバミドメチル化、ならびに可変の酸化(メチオニン)およびFMF-4-107-2またはFMF-3-198-2の修飾(システイン)を特定した。前駆体の質量許容差を10ppmへ設定し、生成物のイオン耐性は25mmuであった。アッセイの結果を上表1中、列「CDK14*のMS標識化」に提供する。

10

20

例2。例示化合物

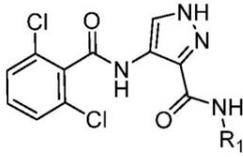
表2A。例示化合物およびアッセイデータ

30

40

50

【表 2 A - 1】



化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	プルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
AT7519		-	2.2	132	110	1000	3.9	27.4
FMF- 03-177- 1		H	401	341				
FMF- 03-177- 2		- CH ₂ NMe ₂	208	1063				

10

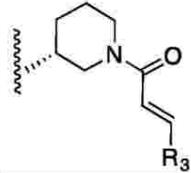
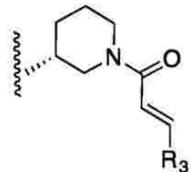
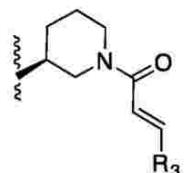
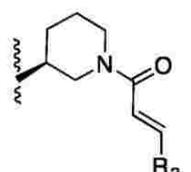
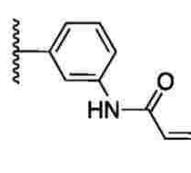
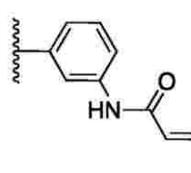
20

30

40

50

【表 2 A - 2】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の一部としての)	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z'LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-03-183-1		H	569	39				
FMF-03-183-2		- CH ₂ NMe ₂	148	157				
FMF-03-184-1		H	479	737				
FMF-03-184-2		- CH ₂ NMe ₂	976	1341				
FMF-03-188-1		H	> 1000	169				
FMF-03-188-2		- CH ₂ NMe ₂	88	723				

10

20

30

40

50

【表 2 A - 3】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の一部としての)	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC50 CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC50 CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC50 CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-03-182-1		H	> 1000	17				
FMF-03-182-2		- CH ₂ NMe ₂	82	395				
FMF-03-186-1		H	126	42				
FMF-03-187-1		- CH ₂ NMe ₂	82	71				
FMF-03-196-1		H	45	32	36.5	1000	11.4	3.4

10

20

30

40

50

【表 2 A - 4】

化合物名	R ₁	R ₂ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルグウン による 細胞毒性 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 03-196- 2		- CH ₂ NMe ₂	77	485				
FMF- 03-199- 1		H	10	<0.1				
FMF- 03-199- 2		- CH ₂ NMe ₂	14	2.6	786	N	18.2	24
FMF- 03-200- 1		H	<0.1	0.9				

10

20

30

40

50

【表 2 A - 5】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の一部としての)	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	プルゲウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-03-200-2		- CH ₂ NMe ₂	< 1	2.2	76.6	250	10.2	26
FMF-04-172-2 [FMF-03-200-R]		H	82	123	692	N		
FMF-04-147-1 [FMF-03-200-テグロン1]		PEG ₃ - ポリメチル	63	271				
FMF-04-131-1 [FMF-03-200-2-ピオチン]		- CH ₂ NMe- PEG ₃ - ピオチン	49	-		Y		

10

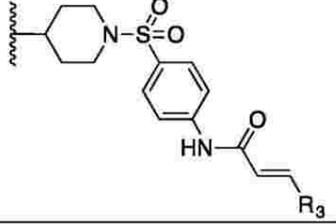
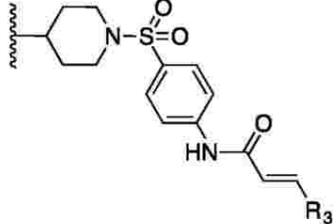
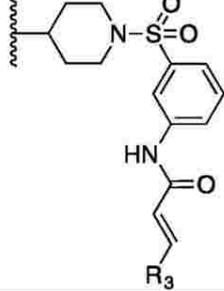
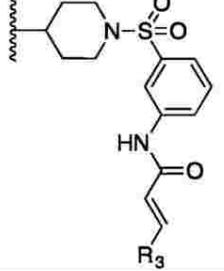
20

30

40

50

【表 2 A - 6】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	フルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z/LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 03-197- 1		H	62	31				
FMF- 03-197- 2		- CH ₂ NMe ₂	2.6	23	42.8	N	1.2	2.8
FMF- 03-198- 1		H	0.9	> 0.1				
FMF- 03-198- 2		- CH ₂ NMe ₂	1.8	5	43.7	50	0.9	0.9

10

20

30

40

50

【表 2 A - 7】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルグワン による 阻害能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLVE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 04-060- 1 [FMF- 03-198- R]		H	11	76	181		2.3	3
FMF- 04-153- 1 [FMF- 03-198- 2-ビオチン]		- CH ₂ NMe ₂ -PEG ₃ - ビオチン	8	-		Y		
FMF- 04-058- 1		H	> 1000	> 10000				
FMF- 04-058- 2		- CH ₂ NMe ₂	> 1000	726				

10

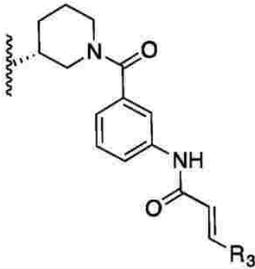
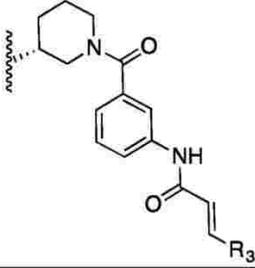
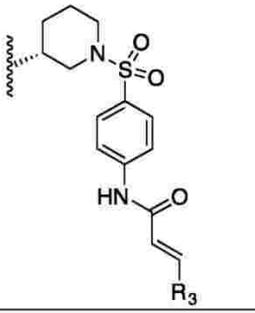
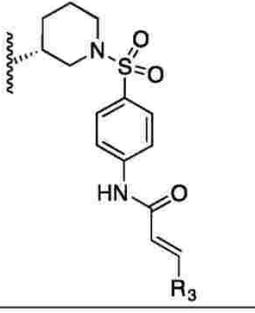
20

30

40

50

【表 2 A - 8】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 04-059- 1		H	> 1000	4041				
FMF- 04-059- 2		- CH ₂ NMe ₂	> 1000	> 10000				
FMF- 04-056- 1		H	> 1000	> 10000				
FMF- 04-056- 2		- CH ₂ NMe ₂	ND	> 10000				

10

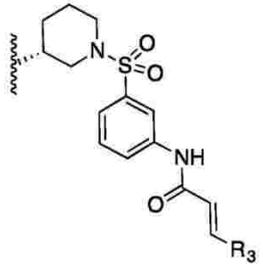
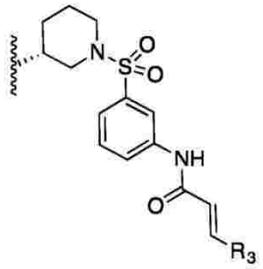
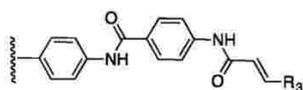
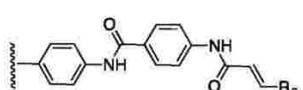
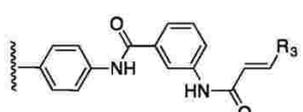
20

30

40

50

【表 2 A - 9】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC50 CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC50 CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC50 CDK2 Z/LYE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 04-057- 1		H	836	> 10000				
FMF- 04-057- 2		- CH ₂ NMe ₂	> 1000	9840				
FMF- 04-012- 1		H	169	8				
FMF- 04-012- 2		- CH ₂ NMe ₂	68	14	560	N	111	52.8
FMF- 03-205- 1		H	1010	6		500		

10

20

30

40

50

【表 2 A - 1 0】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 3SPキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞毒性 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 03-206- 1		- CH ₂ NMe ₂	17	37	342	1000	56.8	22.4
FMF- 04-085- 1		H	> 1000	-				
FMF- 04-085- 2		- CH ₂ NMe ₂	1161	320				
FMF- 03-203- 1		H	609	6				
FMF- 03-204- 1		- CH ₂ NMe ₂	72	24				

10

20

30

40

50

【表 2 A - 1 1】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の一部としての)	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダワン による 顕微鏡能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04-011-1		H	308	31				
FMF-04-196-1		- CH ₂ NMe ₂	41	366				
FMF-05-064-1		H	1700	117			478	15
FMF-05-064-2		- CH ₂ NMe ₂	108	4700		低 (> 1 uM)		

10

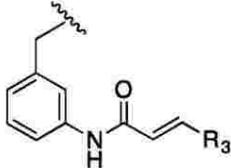
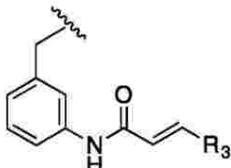
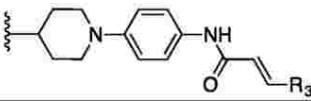
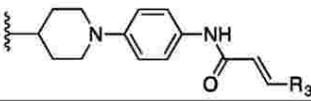
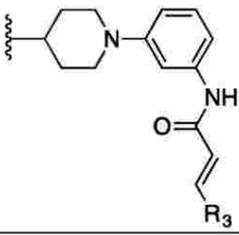
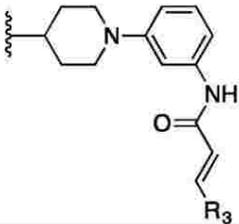
20

30

40

50

【表 2 A - 1 2】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z1,YTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 05-067- 1		H	ND	8500	> 1000			
FMF- 05-067- 2		- CH ₂ NMe ₂	183	> 10000				
FMF- 05-073- 1		H	154	30				
FMF- 05-073- 2		- CH ₂ NMe ₂	45	541			27.7	17
FMF- 05-085- 1		H	ND	93				
FMF- 05-085- 2		- CH ₂ NMe ₂	27	427		Y	74.4	20

10

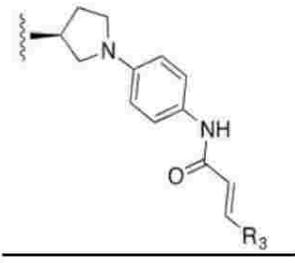
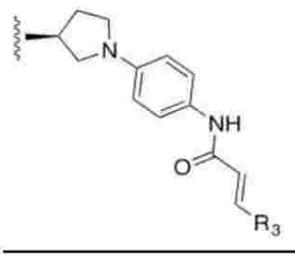
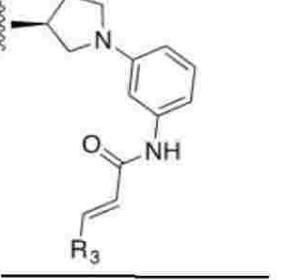
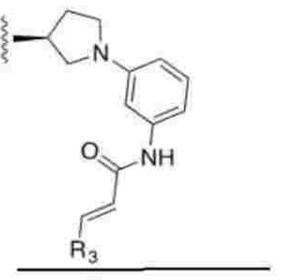
20

30

40

50

【表 2 A - 1 3】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 05-074- 1		H	1200	2900				
FMF- 05-074- 2		- CH ₂ NMe ₂	116	> 10000				
FMF- 05-086- 1		H	1100	826				
FMF- 05-086- 2		- CH ₂ NMe ₂	218	> 10000				

10

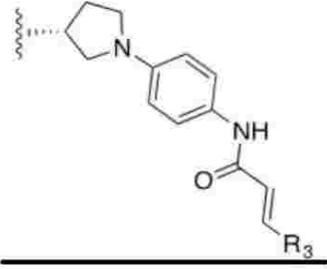
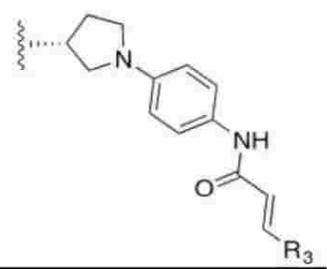
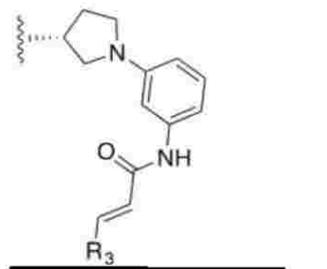
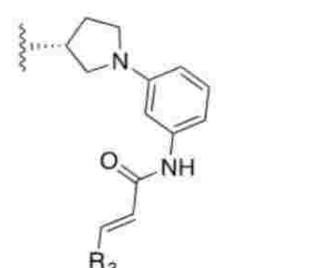
20

30

40

50

【表 2 A - 1 4】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 05-075- 1		H	267	64				
FMF- 05-075- 2		- CH ₂ NMe ₂	738	714				
FMF- 05-087- 1		H	1100	22				
FMF- 05-087- 2		- CH ₂ NMe ₂	1300	123				

10

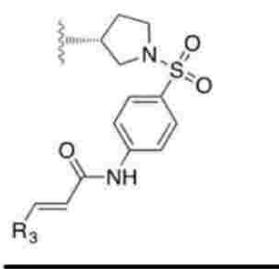
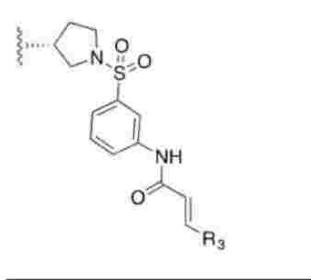
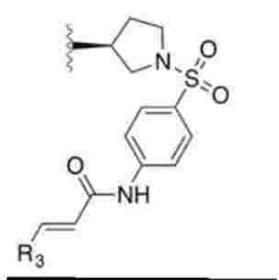
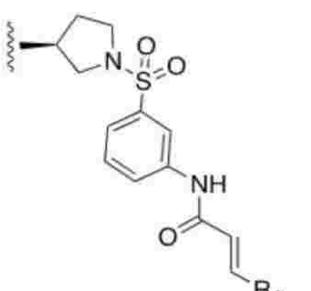
20

30

40

50

【表 2 A - 1 5】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の 一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 抑制能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLT1E キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 05-066- 1		H	> 10000	3000				
FMF- 05-065- 1		H	>10000	467				
FMF- 05-084- 2		- CH ₂ NMe ₂	41	> 10000		N		
FMF- 05-068- 1		H	450	6200				

10

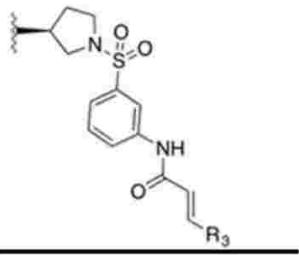
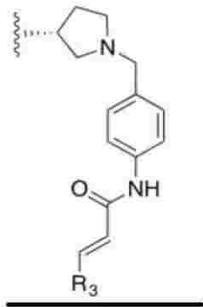
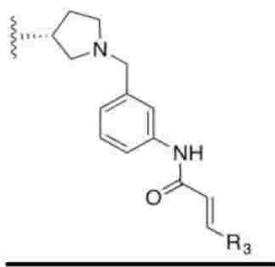
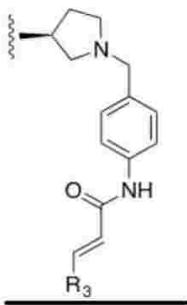
20

30

40

50

【表 2 A - 1 6】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の一部としての)	Lanth- ascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 阻害能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanth- ascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF- 05-068- 2		- CH ₂ NMe ₂	308	> 10000				
FMF- 05-072- 1		H	257	< 1				
FMF- 05-071- 1		H	282	< 1				
FMF- 05-070- 1		H	572	31				

10

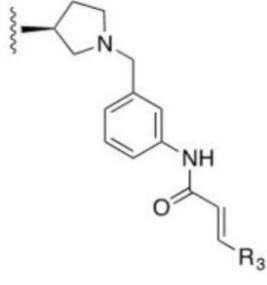
20

30

40

50

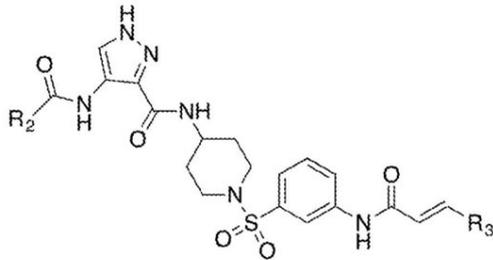
【表 2 A - 1 7】

化合物名	R ₁	R ₃ (R ₁ の一部としての)	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT1 16 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z'LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-05-069-1		H	150	27				

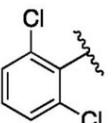
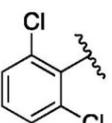
10

表2B。例示化合物およびアッセイデータ

【表 2 B - 1】



20

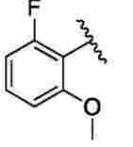
化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z'LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-03-198-1		H	0.9	> 0.1		50		
FMF-03-198-2		-CH ₂ NMe ₂	1.7	5	43.7	50	0.9	0.9

30

40

50

【表 2 B - 2】

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC50 CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC ₅₀ (nM)	IC50 CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	フルダウン による 細胞能力 (nM)	IC50 CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC50 CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04- 095-1		H	122	7	> 1000		?	7.5
FMF-04- 095-2		-CH ₂ NMe ₂	10.2	90	380	500	5.2	3.7
FMF-04- 096-1		H	> 1000	114	284			
FMF-04- 096-2		-CH ₂ NMe ₂	3.4	157	268	250	2.6	2.6
FMF-04- 097-1		H	1.6	9	88			

10

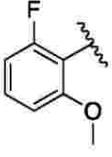
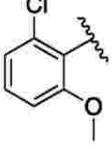
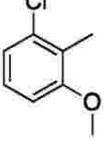
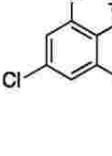
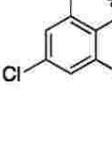
20

30

40

50

【表 2 B - 3】

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC50 CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC50 (nM)	IC50 CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルグウン による 細胞能力 (nM)	IC50 CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC50 CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04-097-2		-CH ₂ NMe ₂	> 1000 (アッセイ 干渉?)	174	238	250	2.8	3.7
FMF-04-107-1		H	2.2	115	386			
FMF-04-107-2		-CH ₂ NMe ₂	2.9	524	202	50	2.3	4.5
FMF-04-159-1		H	49	25	1052	500	46.6	20.6
FMF-04-159-2		-CH ₂ NMe ₂	47	450	718	500	8.2	10.1

10

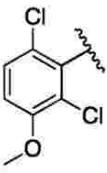
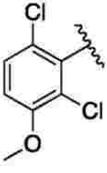
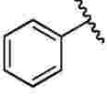
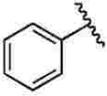
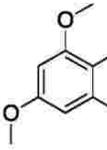
20

30

40

50

【表 2 B - 4】

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04- 184-1		H	0.4	< 1		100		
FMF-04- 184-2		-CH ₂ NMe ₂	6.4	23		100	1.8	3.5
FMF-05- 027-1		H	315	382				
FMF-05- 027-2		CH ₂ NMe ₂	3	440		Y	9.8	2.8
FMF-05- 028-1		H	48	> 10000		低 (> 1uM)		

10

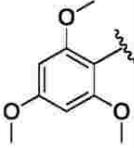
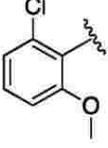
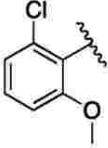
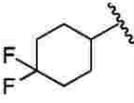
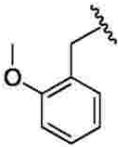
20

30

40

50

【表 2 B - 5】

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウソ ンによる 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-05- 028-2		-CH ₂ NMe ₂	221	> 10000				
FMF-05- 033-1 (FMF-04- 107-R)		イプロピル	0.8	172	135		3.4	3
FMF-05- 035-1 (FMF-04- 107-2- デスチオピオチン)		CH ₂ NMe ₂ - PEG3- デスチオピオチン	46					
FMF-05- 116-1		-CH ₂ NMe ₂	332.2	8204		N	140	51.5
FMF-05- 117-1		-CH ₂ NMe ₂	14	395		N	17	5.71

10

20

30

40

50

【表 2 B - 6】

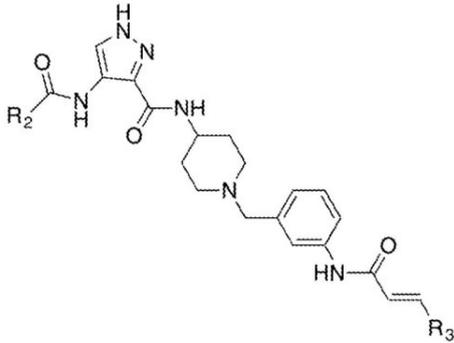
化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC50 CDK14 結合 (nM)	HCT116 IC50 (nM)	IC50 CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	プルダウン による 細胞能力 (nM)	IC50 CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC50 CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-05-118-1		-CH ₂ NMe ₂		102		1000	2.91	2.95
FMF-05-119-1		-CH ₂ NMe ₂	49.5	4112		N	11.3	24.6

10

20

表2C. 例示化合物およびアッセイデータ

【表 2 C - 1】



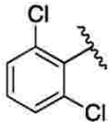
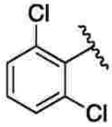
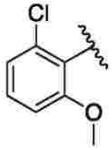
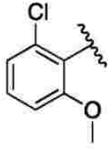
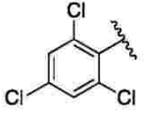
30

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC50 CDK14 結合 (nM)	HCT116 IC50 (nM)	IC50 CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	プルダウン による 細胞能力 (nM)	IC50 CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC50 CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-03-200-1		H	< 0.1	0.9		500		

40

50

【表 2 C - 2】

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT116 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダワン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 ZLYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-03- 200-2		- CH ₂ NMe 2	< 0.1	2.1	76.6	500	10.2	26
FMF-04- 172-2 (FMF-03- 200-R)		プロピル	0.8	173			29.4	19.6
FMF-04- 161-1		H	11	9	557	100	12.8	50.2
FMF-05- 032-1		- CH ₂ NMe 2	2.9	115		500	8.2	36
FMF-04- 158-1		H	198	11				

10

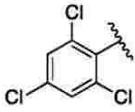
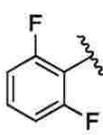
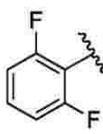
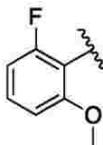
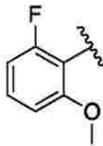
20

30

40

50

【表 2 C - 3】

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT116 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	フルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z'LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04- 158-2		- CH ₂ NMe 2	339	156				
FMF-04- 160-1		H	64	7	1474	500	120	165
FMF-04- 160-2		- CH ₂ NMe 2	223	437				
n/a		H						
IHK-01- 013-2		- CH ₂ NMe 2	4.2	77			7.4	53

10

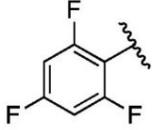
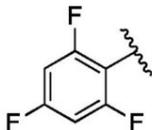
20

30

40

50

【表 2 C - 4】

化合物名	R ₂	R ₃	Lanthascreen による IC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT116 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z'LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04- 200-1		H	31	1.9				
FMF-04- 200-2		- CH ₂ NMe 2	17	293		N	110	508

10

20

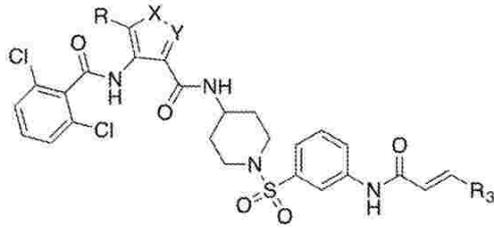
表2D。例示化合物およびアッセイデータ

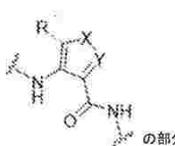
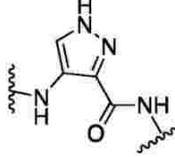
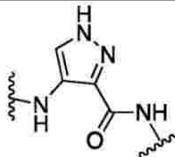
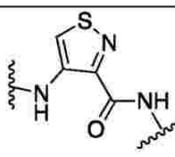
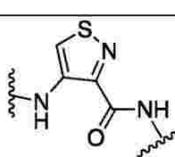
30

40

50

【表 2 D - 1】



化合物名	 の部分	R ₃	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	プルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z'LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-03- 198-1		H	0.9	> 0.1		50		
FMF-03- 198-2		- CH ₂ NMe 2	1.7	5	43.7	50	0.9	0.9
FMF-04- 089-1		H	> 1000	563		N		
FMF-04- 089-2		- CH ₂ NMe 2	> 1000	3045		N	404	439

10

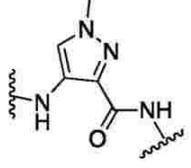
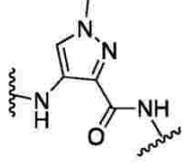
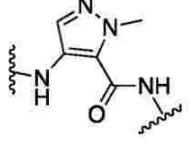
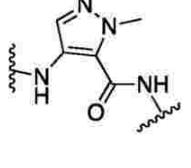
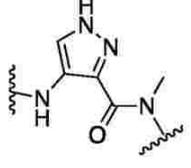
20

30

40

50

【表 2 D - 2】

化合物名		R ₃	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウ ンによる 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z'LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04- 180-1		H	> 1000	9000		N		
FMF-04- 180-2		- CH ₂ NMe 2	> 1000	> 10000		N	> 10000	> 10000
FMF-04- 120-1		H	> 1000	2415				
FMF-04- 121-1		- CH ₂ NMe 2	486	2862			6700	> 10000
FMF-04- 086-1		H	> 1000	> 10000				

10

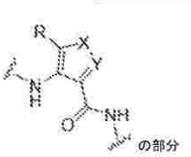
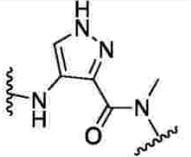
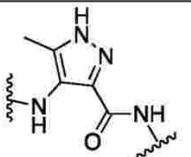
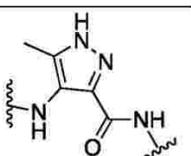
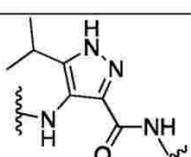
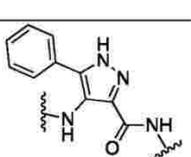
20

30

40

50

【表 2 D - 3】

化合物名		R ₃	Lanthascreen によるIC ₅₀ CDK14 結合 (nM)	HCT11 6 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ CDK14 33Pキナーゼ アッセイ (nM)	ブルダウン による 細胞能力 (nM)	IC ₅₀ CDK16 Lanthascreen 結合 (nM)	IC ₅₀ CDK2 Z/LYTE キナーゼ アッセイ (nM)
FMF-04- 086-2		- CH ₂ NMe 2	> 1000	> 10000			894	664
FMF-04- 181-1		H	> 1000	> 10000		N		
FMF-04- 181-2		- CH ₂ NMe 2	> 1000	> 10000		N	124	125
FMF-04- 199-1		- CH ₂ NMe 2	1000	> 10000			8900	> 10000
FMF-04- 197-1		- CH ₂ NMe 2	28	> 10000			5900	5900

10

20

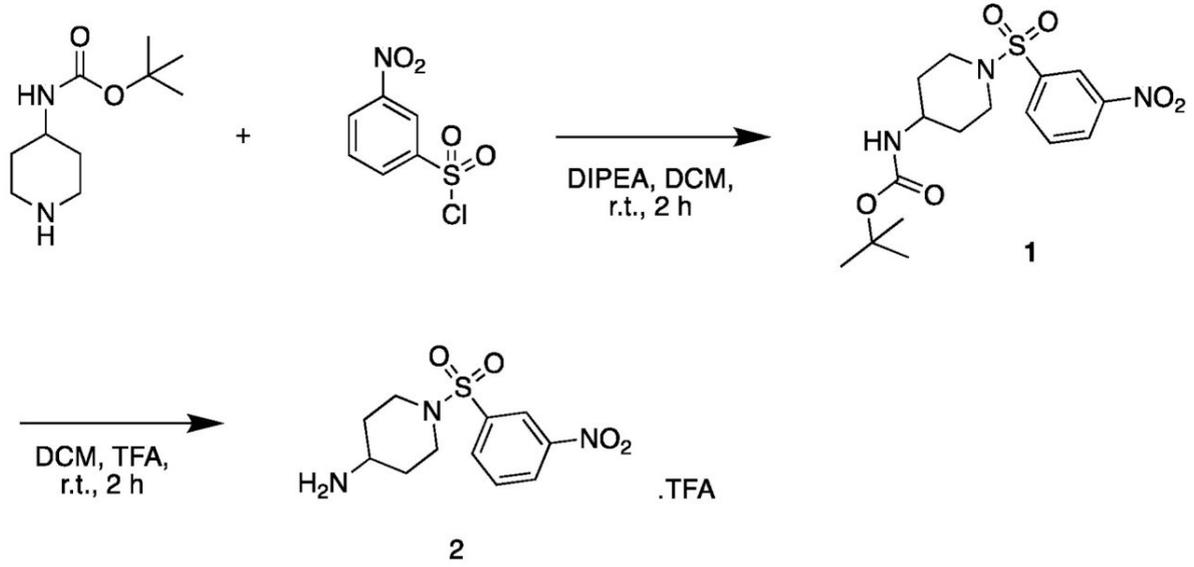
30

40

例3。CDK14インヒビターの例示合成
スキーム1.

50

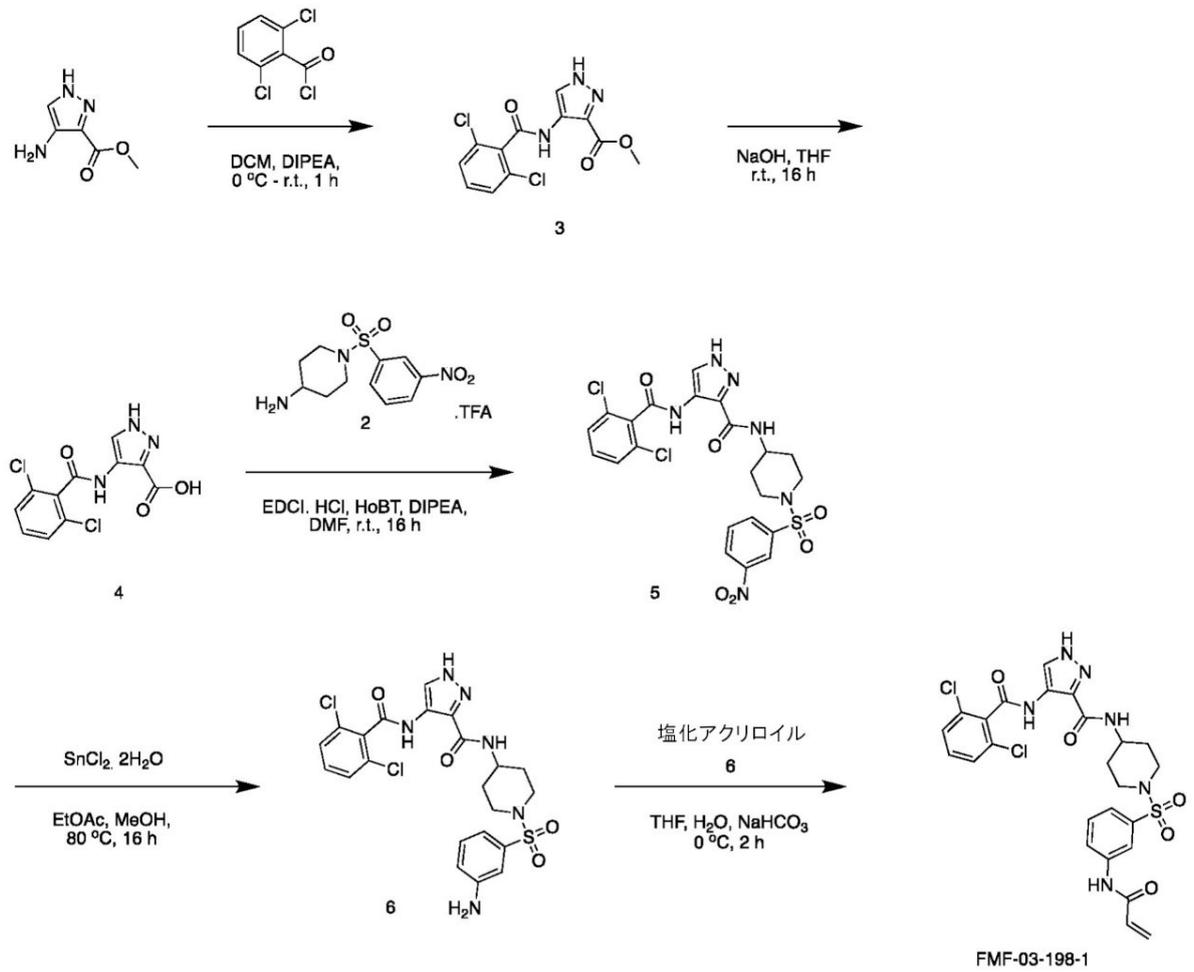
【化 1 9 1】



10

スキーム 2

【化 1 9 2】



20

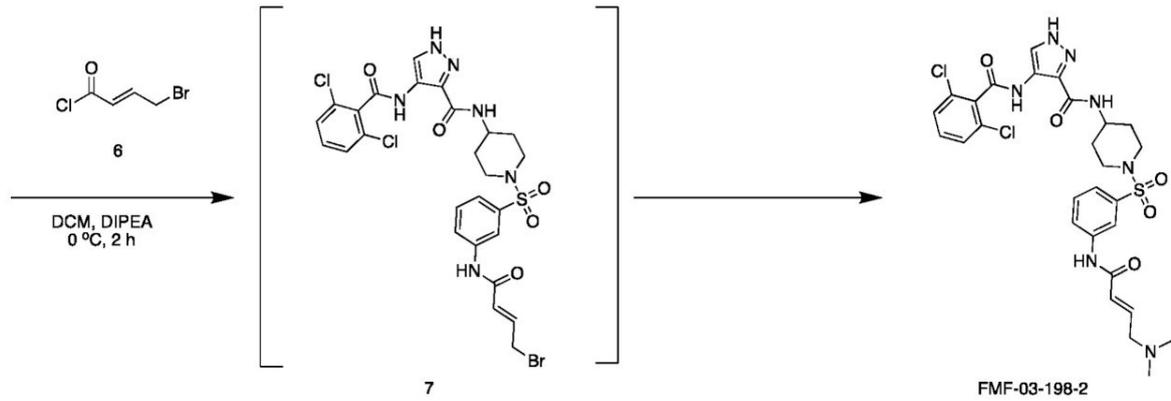
30

40

スキーム 3

50

【化193】

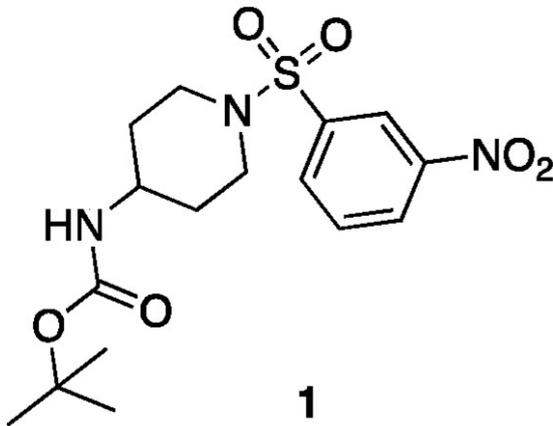


10

【0225】

方法1

【化194】



20

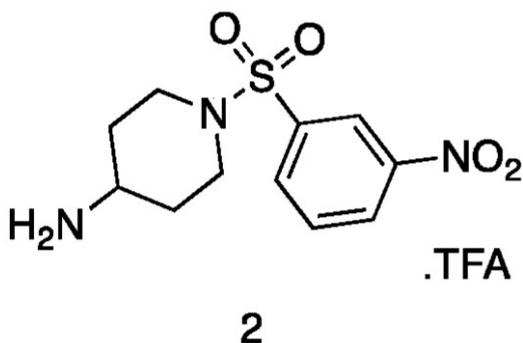
tert-ブチル(1-((3-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)カルバマート

tert-ブチル ピペリジン-4-イルカルバマート(1.0g、5.0mmol)、3-ニトロベンゼン塩化スルホニル(1.22g、5.5mmol)、トリエチルアミン(1.1mL、7.5mmol)をDCM(20mL)中、室温(「r.t.」)にて2h攪拌した。反応混合物をin vacuoで濃縮し、sat.aq重炭酸ナトリウム(50mL)で希釈して100mL DCMで3回抽出した。有機物を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過してin vacuoで濃縮した。生成物をさらなる精製はせずに使用した。灰白色固体(1.8g、4.7mmol)。MS(ESI) m/z 386(M+H)⁺。化学式C₁₆H₂₃N₃O₆から予測される質量:385.44Da。

30

【0226】

【化195】



40

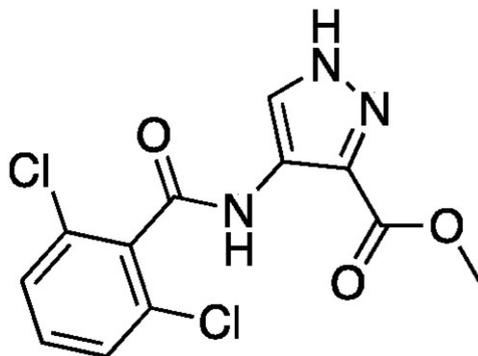
1-((3-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-アミン

50

中間体1(1.8g、4.7mmol)およびTFA(2mL)をDCM(20mL)中r.t.にて16h攪拌した。反応混合物をin vacuoで濃縮することで生成物が白色固体(1.87g、4.7mmol)として産生された。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 9.09(s,2H),8.56(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),8.39(t,J=2.0Hz,1H),8.19(dt,J=7.8,1.2Hz,1H),7.97(t,J=8.0Hz,1H),3.72(d,J=9.1Hz,1H),3.61(ddt,J=10.5,6.6,3.9Hz,2H),3.13(dd,J=7.4,4.2Hz,3H),1.98(dd,J=13.5,3.8Hz,2H),1.58(qd,J=11.9,4.2Hz,2H)。MS(ESI) m/z 286(M+H)⁺。化学式C₁₆H₂₃N₃O₆から予測される質量:285.32Da。

【0227】

【化196】



3

メチル4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート

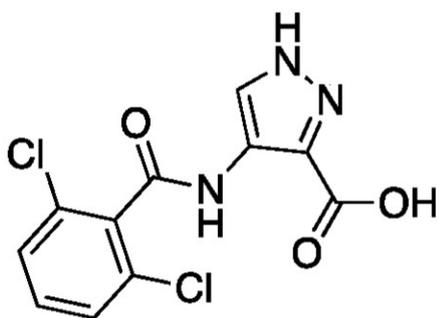
メチル4-アミノ-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート(1.0g、7.09mmol)およびトリエチルアミン(1.5mL、8.5mmol)をジオキサン(10mL)中0℃にて攪拌した。THF(5mL)中2,6-ジクロロベンゾイル塩化物(1.5g、7.17mmol)の溶液を、出発材料が消費されるまで滴加した。反応物を濾過し結果として生じた固体をジオキサン(3×20mL)で洗浄した。濾過物を合わせて次の反応に直接使用した。

【0228】

MS(ESI) m/z 315(M+H)⁺。化学式C₁₂H₉N₃O₃から予測される質量:314.12Da。

【0229】

【化197】



4

4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

ジオキサン(15mL)中の中間体3を2N aq.NaOH(15mL)へ加えた。溶液をr.t.にて6h攪拌した。反応混合物をin vacuoで濃縮して水(30mL)に溶解した。溶液を0℃まで冷却し、濃HClを滴加してpH 1にした。沈殿物を濾過し水(3×5mL)で洗浄した。沈殿物をトルエンと共沸させることで(azeotroped)標題化合物が薄灰色固体(1.58g、0.52mmol)とし

10

20

30

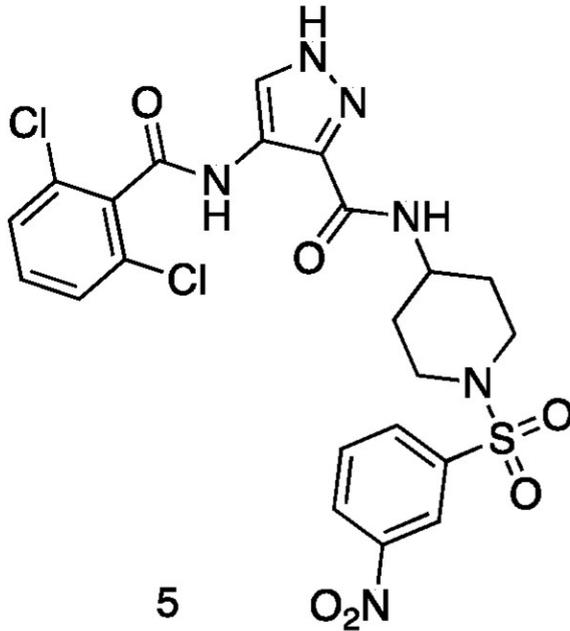
40

50

て産生された。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 9.86(s,1H),8.28(s,1H),7.57-7.44(m,5H)。MS(ESI) m/z 301(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$ から予測される質量:300.10Da。

【0230】

【化198】



4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-ニトロフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

中間体2(144mg、0.36mmol)、中間体4(100mg、0.33mmol)、HoBt(60mg、0.44mmol)、EDCI.HCl(80mg、0.42mmol)をDMF(2mL)に溶解しr.t.にて16h撹拌した。反応物をsat.aq重炭酸ナトリウム(25mL)で希釈してEtOAc(3×50mL)で抽出した。有機物を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過しin vacuoで濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中50~100%EtOAc)によって精製することで標題化合物が黄色固体(150mg、0.26mmol)として産生された。

【0231】

MS(ESI) m/z 568(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$ から予測される質量:567.40Da。

【0232】

10

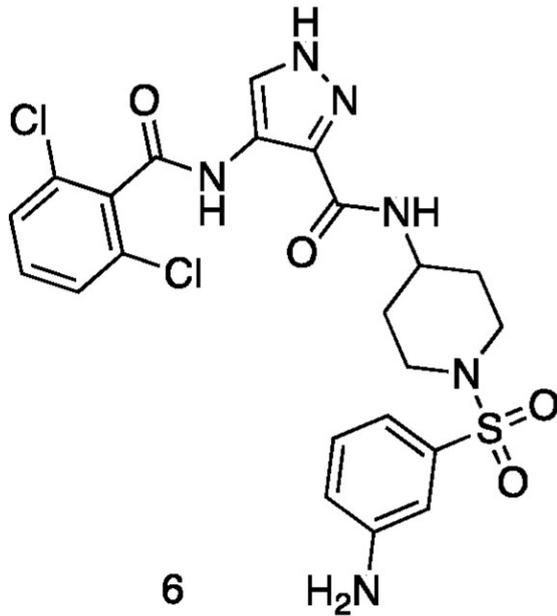
20

30

40

50

【化199】



10

N-(1-((3-アミノフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

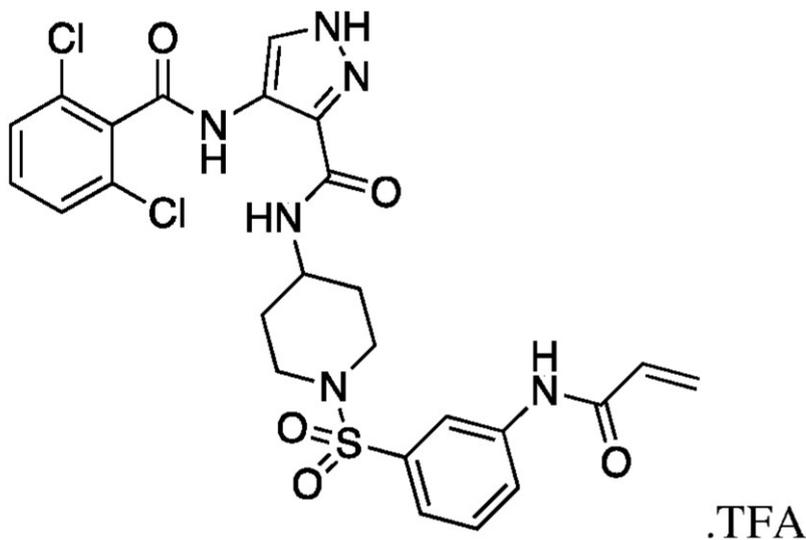
20

中間体5(155mg、0.26mmol)、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (146mg、0.65mmol)、およびHCl(cat.)をEtOAc(4mL)およびMeOH(1mL)に溶解した。反応物を80℃にて16h撹拌した。反応混合物をr.t.まで冷却しsat.aq重炭酸ナトリウム(5mL)でクエンチした。反応物をsat.aq重炭酸ナトリウム(25mL)で希釈しEtOAc(3×50mL)で抽出した。有機物を合わせて硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過しin vacuoで濃縮することで標題化合物が黄色粉末(122mg、0.22mmol)として産生された。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 10.13(s,1H),8.43(dd, $J=8.2,3.7\text{Hz}$,1H),8.39-8.31(m,1H),7.59-7.54(m,2H),7.54-7.46(m,2H),7.24(td, $J=7.8,3.4\text{Hz}$,1H),6.92(dt, $J=9.1,2.1\text{Hz}$,1H),6.85-6.77(m,2H),5.63(d, $J=3.1\text{Hz}$,2H),3.71(dtd, $J=11.2,7.5,4.1\text{Hz}$,1H),3.66-3.54(m,2H),2.67-2.55(m,2H),2.31(td, $J=12.0,2.7\text{Hz}$,1H),1.80(dd, $J=12.9,3.5\text{Hz}$,2H),1.70(pd, $J=12.4,11.1,3.0\text{Hz}$,2H)。MS(ESI) m/z 538(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ から予測される質量:537.42Da。

30

【0233】

【化200】



40

50

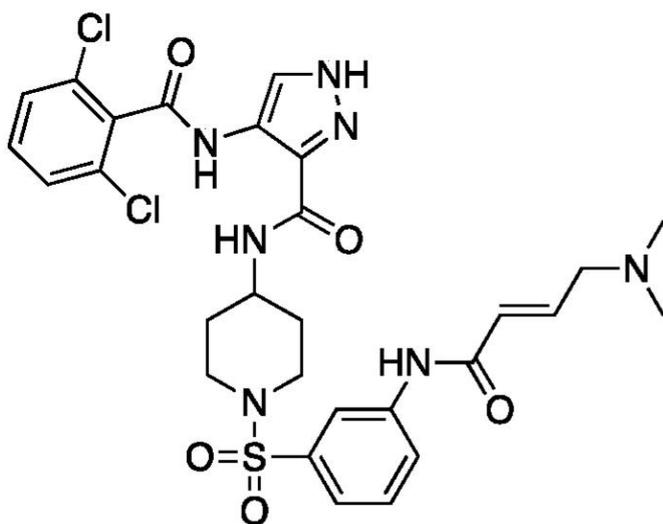
FMF-03-198-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

中間体6(50mg、0.09mmol)を、sat.aq重炭酸ナトリウム(5mL)とともにTHF(5mL)に溶解した。反応物を0℃まで冷却し、THF(1mL)中の塩化アクリロイル(12mg、0.14mmol)を、出発材料が消費されるまで滴加した。反応物をsat.aq重炭酸ナトリウム(25mL)で希釈してiPrOH:CHCl₃(1:4、3×50mL)で抽出した。有機物を合わせて硫酸ナトリウム上で乾燥させ濾過しin vacuoで濃縮した。残渣をHPLCによって精製することで標題化合物(10mg、0.02mmol)が白色粉末として産生された。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.52(s,1H),10.11(s,1H),8.44(d,J=8.2Hz,1H),8.35(s,1H),8.15(t,J=2.0Hz,1H),7.94(ddd,J=8.2,2.1,1.0Hz,1H),7.63-7.54(m,3H),7.51(dd,J=9.2,6.9Hz,1H),7.42(dt,J=8.1,1.2Hz,1H),6.43(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.31(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.82(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),3.77-3.67(m,1H),3.62(d,J=11.7Hz,2H),2.41-2.32(m,2H),1.80(d,J=12.7Hz,2H),1.75-1.64(m,2H)。MS(ESI) m/z 592(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:591.46

【0234】

【化201】



.TFA

FMF-03-198-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

中間体6(50mg、0.09mmol)およびDIPEA(100μL、1.1mmol)をDCM(10mL)に溶解した。反応物を0℃まで冷却し、DCM(1mL)中(E)-4-プロモブタ-2-エノイル塩化物(26mg、0.14mmol)を、出発材料が消費されるまで滴加した。反応混合物をin vacuoで濃縮した。残渣をHPLCによって精製することで標題化合物(2mg、0.004mmol)が白色粉末として産生された。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.44(s,1H),10.73(s,1H),10.11(s,1H),10.01(s,1H),8.45(d,J=8.4Hz,1H),8.35(s,1H),8.18(t,J=2.0Hz,1H),7.95-7.88(m,1H),7.66-7.48(m,4H),7.45(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),6.79(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.51-6.40(m,1H),3.97(d,J=7.1Hz,2H),3.77-3.67(m,1H),3.63(d,J=11.5Hz,2H),2.81(s,6H),2.34(d,J=11.9Hz,2H),1.80(d,J=12.3Hz,2H),1.70(d,J=12.7Hz,2H)。MS(ESI) m/z 649(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₁Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:648.56

【0235】

最終化合物

10

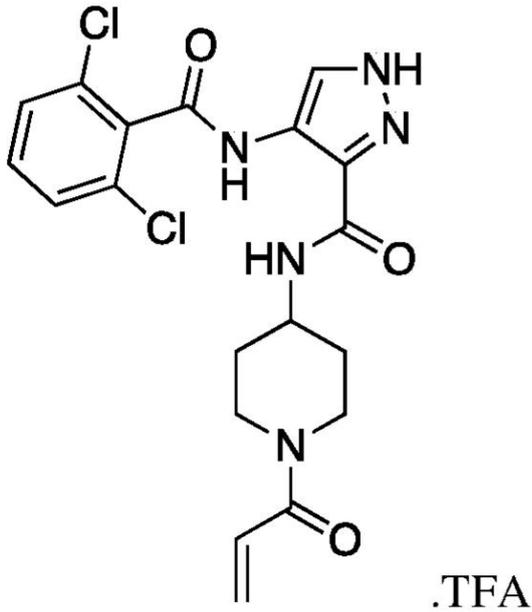
20

30

40

50

【化 2 0 2】



10

FMF-03-177-1

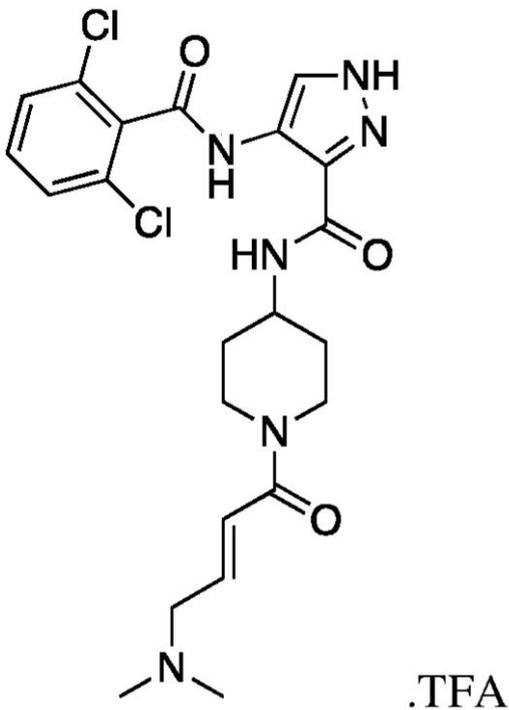
N-(1-アクリロイルピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20

本化合物を方法1(4mg、0.009mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.17(s,1H),8.42(d,J=8.3Hz,1H),8.36(s,1H),7.65-7.46(m,3H),6.82(dd,J=16.7,10.5Hz,1H),6.09(dd,J=16.7,2.5Hz,1H),5.67(dd,J=10.4,2.5Hz,1H),4.41(d,J=13.2Hz,1H),4.12-3.91(m,3H),3.09(t,J=13.2Hz,1H),2.75-2.62(m,1H),1.78(s,2H),1.49(d,J=14.7Hz,3H)。MS(ESI) m/z 437(M+H)⁺。化学式 C₁₉H₁₉Cl₂N₅O₃から予測される質量:436.29Da。

【 0 2 3 6】

【化 2 0 3】



30

40

FMF-03-177-2

50

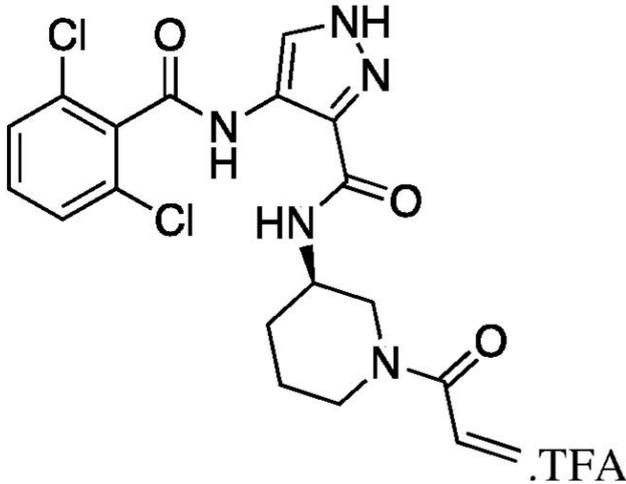
(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(5mg、0.01mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 13.45(s, 1H), 10.16(s, 1H), 9.90(s, 1H), 8.55-8.23(m, 2H), 7.67-7.43(m, 3H), 6.94(dd, J=15.0, 1.4Hz, 1H), 6.58(dt, J=14.7, 7.1Hz, 1H), 4.40(d, J=13.1Hz, 1H), 4.12-3.94(m, 2H), 3.87(d, J=7.2Hz, 2H), 3.13(t, J=13.0Hz, 1H), 2.78(s, 6H), 2.71(d, J=12.5Hz, 1H), 1.81(t, J=14.2Hz, 2H), 1.52(t, J=12.6Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 494(M+H)⁺。化学式C₂₂H₂₆Cl₂N₆O₃から予測される質量:493Da。

【0237】

【化204】

10



20

FMF-03-183-1

(R)-N-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(8mg、0.01mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 13.44(s, 1H), 10.19-10.06(m, 1H), 8.36(d, J=13.0Hz, 2H), 7.65-7.46(m, 3H), 6.76(ddd, J=39.4, 16.6, 10.5Hz, 1H), 6.07(dd, J=16.7, 7.3Hz, 1H), 5.64(t, J=13.2Hz, 1H), 4.23(dd, J=81.1, 12.6Hz, 1H), 3.92(t, J=15.3Hz, 1H), 3.76(s, 1H), 3.09(dt, J=86.6, 12.2Hz, 1H), 2.77(dt, J=22.6, 11.8Hz, 1H), 1.86(d, J=11.3Hz, 1H), 1.73(d, J=13.2Hz, 2H), 1.38(s, 1H)。MS(ESI) m/z 437(M+H)⁺。化学式C₁₉H₁₉Cl₂N₅O₃から予測される質量:436.29

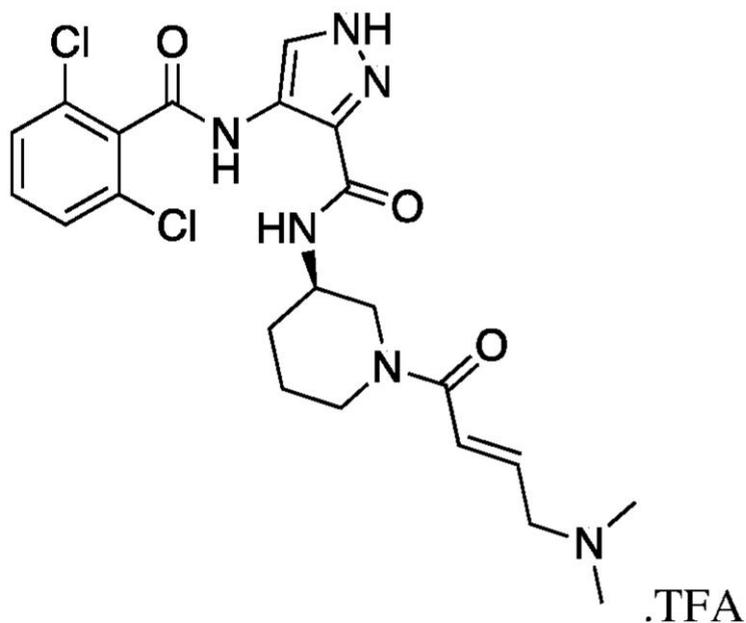
【0238】

30

40

50

【化205】



10

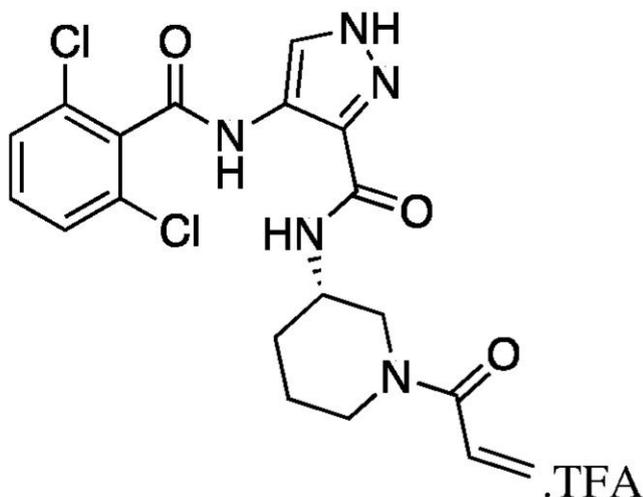
FMF-03-183-2

(R,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(3mg、0.006mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.49(d,J=12.6Hz,1H),10.11(d,J=16.2Hz,1H),9.85(s,1H),8.41(d,J=34.1Hz,2H),7.65-7.47(m,3H),6.88(dd,J=32.3,15.1Hz,1H),6.63-6.46(m,1H),4.38-4.10(m,1H),4.00-3.62(m,3H),3.13(dt,J=98.2,12.1Hz,1H),2.84-2.78(m,1H),2.77(s,3H),2.69(s,3H),1.87(d,J=11.9Hz,1H),1.73(s,2H),1.41(d,J=15.5Hz,1H)。MS(ESI) m/z 494(M+H)⁺。化学式C₂₂H₂₆Cl₂N₆O₃から予測される質量:493.39

【0239】

【化206】



40

FMF-03-184-1

(S)-N-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

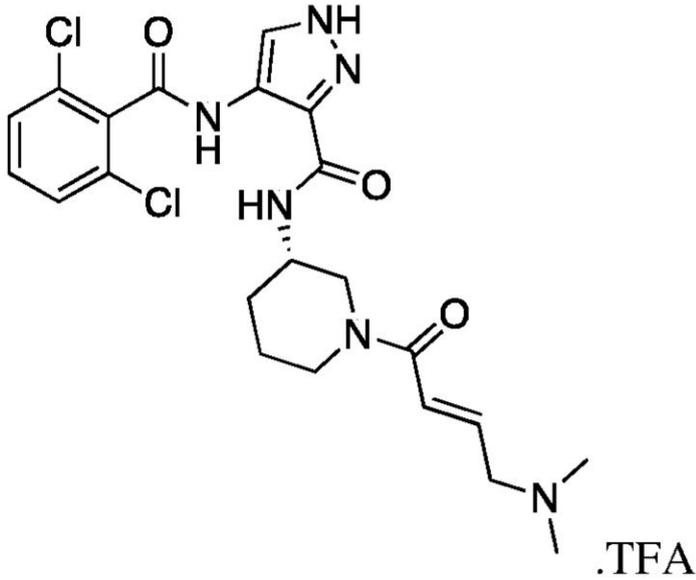
本化合物を方法1(4mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.44(s,1H),10.13(d,J=14.1Hz,1H),8.37(s,1H),7.66-7.46(m,3

50

H), 6.76 (ddd, $J=40.3, 16.6, 10.4$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J=16.8, 7.9$ Hz, 1H), 5.64 (dd, $J=16.1, 10.2$ Hz, 1H), 4.37-4.03 (m, 1H), 3.92 (t, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.22-2.92 (m, 1H), 2.87-2.64 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.38 (s, 1H)。MS(ESI) m/z 437 ($M+H$)⁺。化学式 $C_{19}H_{19}Cl_2N_5O_3$ から予測される質量:436.29

【0240】

【化207】



10

20

FMF-03-184-2

(S,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エノイル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(10mg、0.01mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 13.48 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 10.11 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.41 (d, $J=28.7$ Hz, 2H), 7.65-7.44 (m, 3H), 6.88 (dd, $J=32.4, 15.1$ Hz, 1H), 6.55 (dq, $J=20.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=88.3, 12.7$ Hz, 1H), 3.85 (qd, $J=24.7, 21.0, 14.7$ Hz, 4H), 3.27-2.98 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.87 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J=13.1$ Hz, 2H), 1.39 (s, 1H)。MS(ESI) m/z 494 ($M+H$)⁺。化学式 $C_{22}H_{26}Cl_2N_6O_3$ から予測される質量:493.39

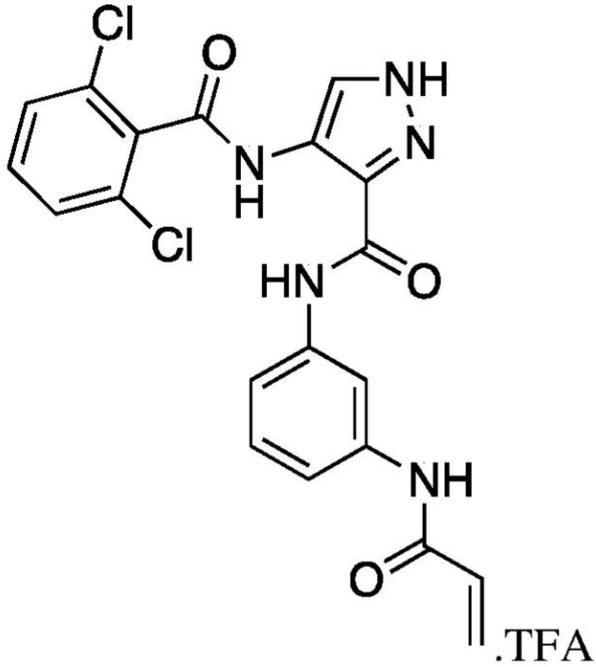
30

【0241】

40

50

【化208】



10

20

FMF-03-188-1

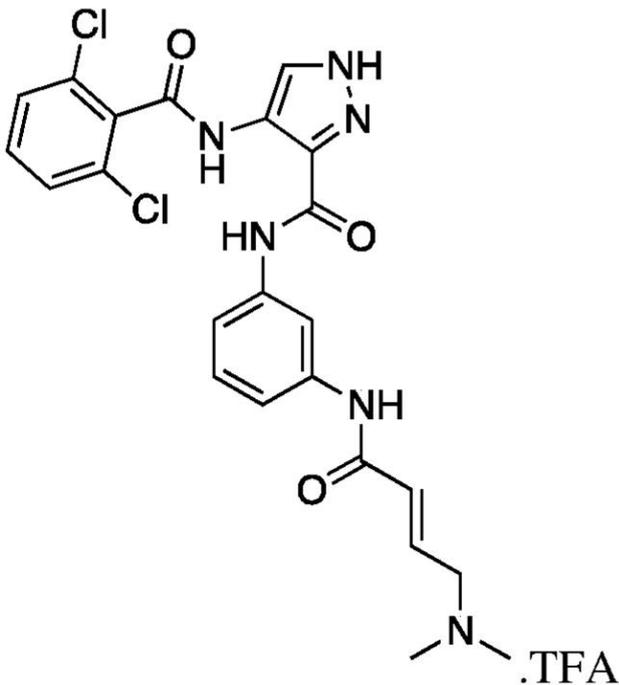
N-(3-アクリルアミドフェニル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.07(s,1H),8.51(s,1H),7.98-7.88(m,2H),7.80-7.73(m,2H),7.65(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.50(ddd,J=8.7,7.3,1.8Hz,1H),7.27(d,J=8.3Hz,1H),7.19(d,J=7.4Hz,3H)。MS(ESI) m/z 445(M+H)⁺。化学式C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₃から予測される質量:444.27

【0242】

【化209】

30



40

50

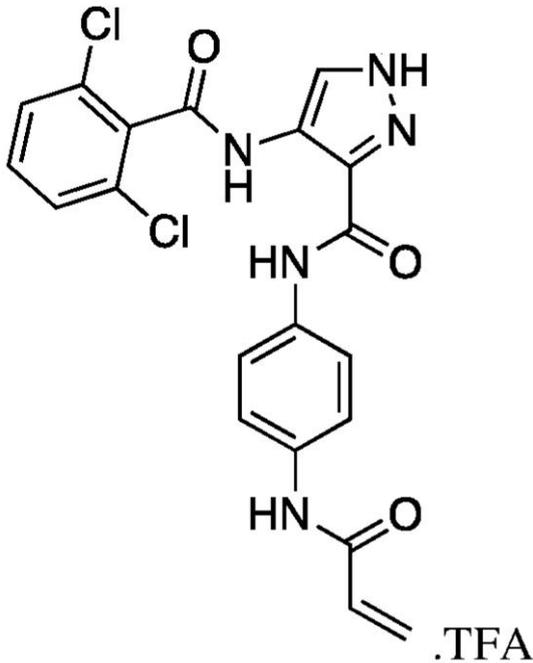
FMF-03-188-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.004mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.65(s, 1H), 10.35(d, J=17.6Hz, 2H), 10.10(d, J=28.8Hz, 2H), 8.44(s, 1H), 8.23(t, J=2.1Hz, 1H), 7.63-7.43(m, 4H), 7.39(dt, J=8.2, 1.3Hz, 1H), 7.27(t, J=8.1Hz, 1H), 6.74(dt, J=14.7, 7.2Hz, 1H), 6.46(dd, J=15.3, 1.4Hz, 1H), 3.99-3.84(m, 2H), 2.80(s, 6H)。MS(ESI) m/z 502(M+H)⁺。化学式C₂₃H₂₂Cl₂N₆O₃から予測される質量:501.37

【0243】

【化210】



FMF-03-182-1

N-(4-アクリルアミドフェニル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(10mg、0.02mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.58(s, 1H), 10.30(s, 1H), 10.14(d, J=16.4Hz, 2H), 8.44(d, J=1.5Hz, 1H), 7.78-7.65(m, 2H), 7.65-7.43(m, 5H), 6.42(dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.24(dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.74(dd, J=10.1, 2.1Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 445(M+H)⁺。化学式C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₃から予測される質量:444.27

【0244】

10

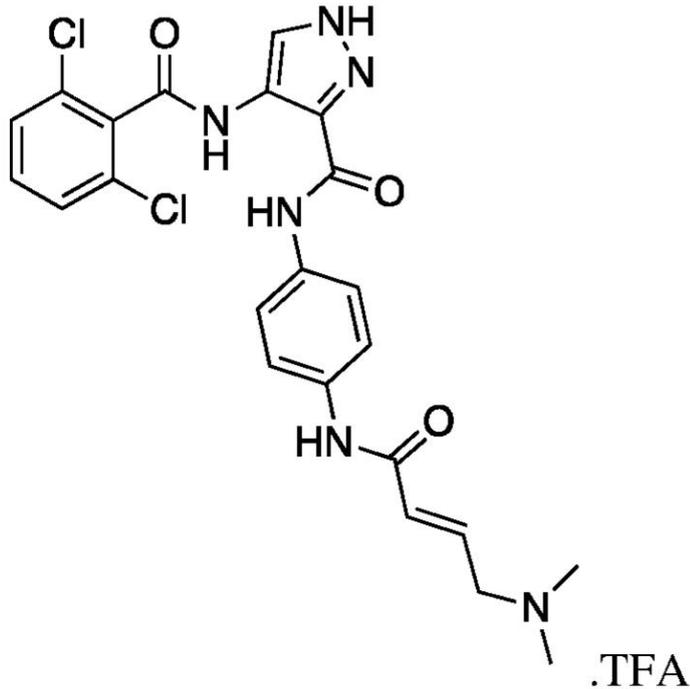
20

30

40

50

【化 2 1 1】



10

20

FMF-03-182-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(10mg、0.02mmol)に従い白色粉末として調製した。

【 0 2 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 13.61(s, 1H), 10.32(d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 10.14(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.75(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.65-7.47(m, 5H), 6.73(dt, $J=14.7, 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.44(dd, $J=15.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.85(m, 2H), 2.80(s, 6H)。MS(ESI) m/z 502($M+H$) $^+$ 。化学式 $C_{23}H_{22}Cl_2N_6O_3$ から予測される質量:501.37

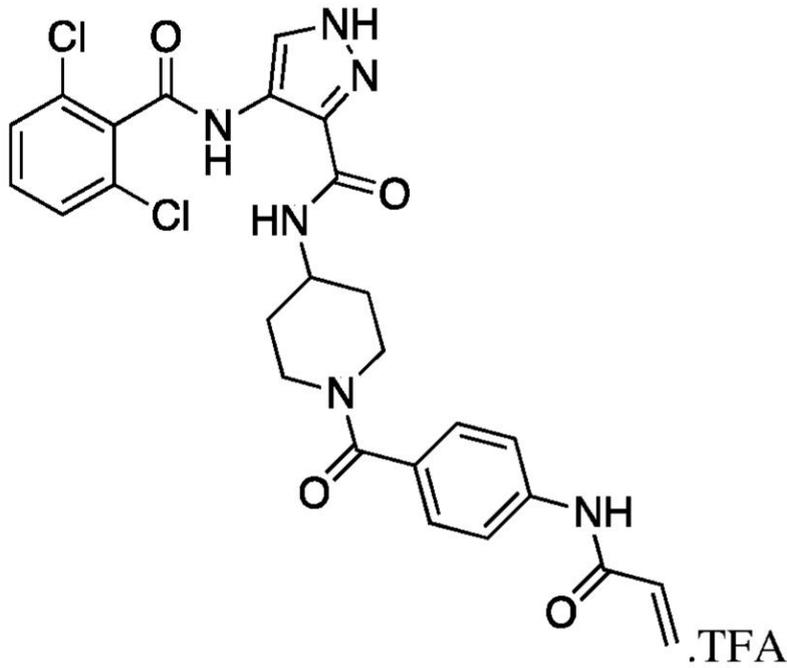
30

【 0 2 4 6】

40

50

【化 2 1 2】



10

20

FMF-03-186-1

N-(1-(4-アクリルアミドベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(3mg、0.006mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.31(s,1H),10.16(s,1H),8.48-8.25(m,2H),7.77-7.64(m,2H),7.63-7.45(m,3H),7.42-7.30(m,2H),6.45(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.29(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.59-3.54(m,1H),4.02(ddp,J=11.8,8.5,4.3Hz,1H),3.22-2.70(m,1H),1.77(s,2H),1.59(d,J=12.6Hz,2H),1.33-1.10(m,1H)。

【 0 2 4 7】

MS(ESI) m/z 556(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₄Cl₂N₆O₄から予測される質量:555.42

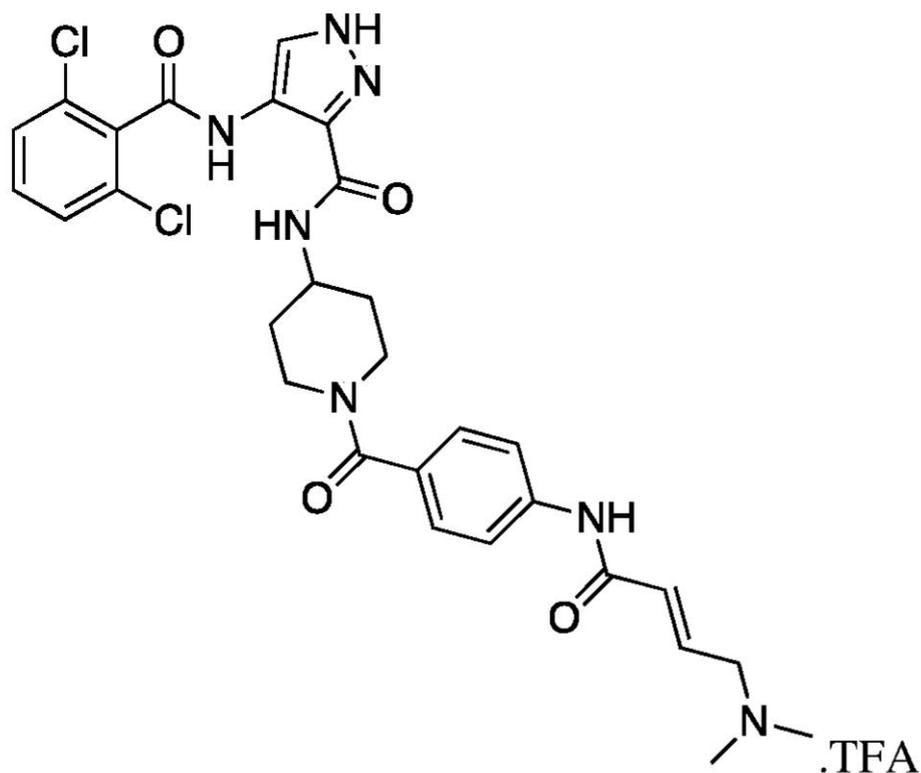
【 0 2 4 8】

30

40

50

【化 2 1 3】



10

20

FMF-03-187-1

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(4mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.45(s,1H),10.52(s,1H),10.16(s,1H),9.98(d,J=37.2Hz,1H),8.39(d,J=8.2Hz,1H),8.35(s,1H),7.79-7.68(m,2H),7.62-7.49(m,3H),7.42-7.34(m,2H),6.77(dt,J=14.7,7.2Hz,1H),6.48(dd,J=15.3,1.5Hz,1H),4.56-4.17(m,1H),4.02(tdd,J=11.4,7.9,4.1Hz,1H),3.96(d,J=7.2Hz,2H),2.80(d,J=15.8Hz,7H),1.78(s,2H),1.60(s,2H)。

30

【 0 2 4 9】

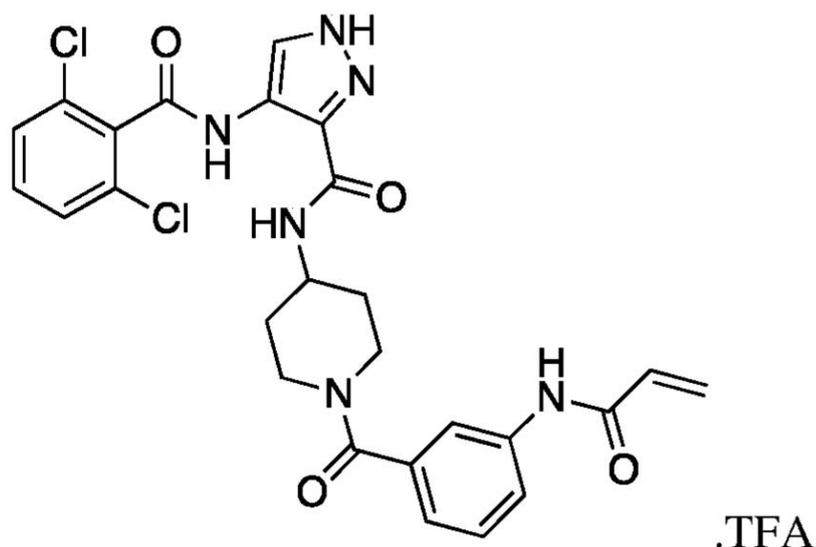
MS(ESI) m/z 613(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₁Cl₂N₇O₄から予測される質量:612.51

【 0 2 5 0】

40

50

【化 2 1 4】



10

FMF-03-196-1

N-(1-(3-アクリルアミドベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い白色粉末として調製した。

【 0 2 5 1】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 13.43(s, 1H), 10.29(s, 1H), 10.17(s, 1H), 8.44(d, J=8.1Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.82(d, J=1.9Hz, 1H), 7.67-7.46(m, 4H), 7.40(t, J=7.9Hz, 1H), 7.06(dt, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 6.44(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.28(dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.78(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 4.46(s, 1H), 4.03(ddp, J=11.6, 8.3, 4.2Hz, 1H), 3.89(t, J=6.2Hz, 1H), 3.63(s, 1H), 3.14(d, J=38.6Hz, 1H), 2.97-2.77(m, 1H), 1.78(d, J=49.1Hz, 3H), 1.61(s, 3H)。

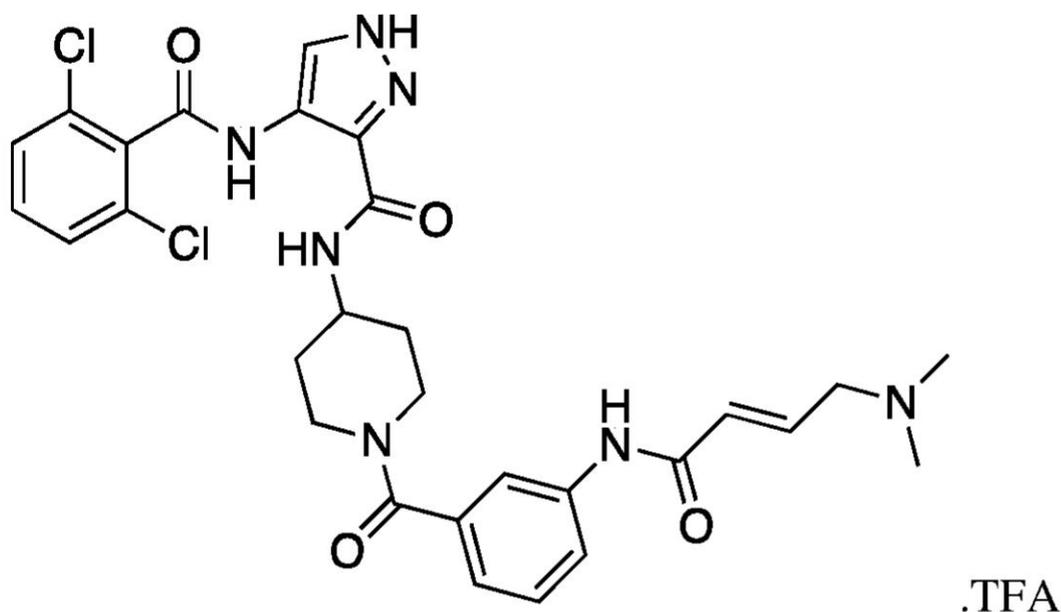
【 0 2 5 2】

MS(ESI) m/z 556(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₄Cl₂N₆O₄から予測される質量:555.42

30

【 0 2 5 3】

【化 2 1 5】



40

FMF-03-196-2

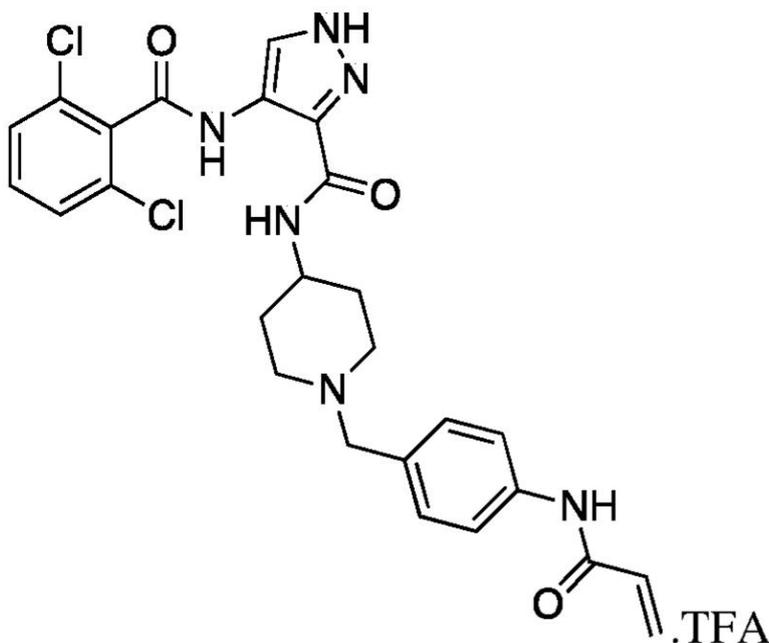
50

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(10mg、0.01mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.45(s, 1H), 10.50(s, 1H), 10.16(s, 1H), 10.07(s, 1H), 8.43(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.82(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.64(dt, J=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.60(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.53(dd, J=9.2, 6.8 Hz, 1H), 7.42(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12-7.03(m, 1H), 6.77(dt, J=14.7, 7.2 Hz, 1H), 6.47(d, J=15.5 Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.02(dt, J=11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.96(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.62(s, 1H), 3.14-2.99(m, 1H), 2.88(s, 1H), 2.80(s, 6H), 1.78(d, J=47.5 Hz, 2H), 1.58(s, 2H)。MS(ESI) m/z 613(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₁Cl₂N₇O₄から予測される質量:612.51

【0254】

【化216】



FMF-03-199-1

N-(1-(4-アクリルアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い白色粉末として調製した。

【0255】

¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) 13.50(d, J=22.8 Hz, 1H), 10.33(s, 1H), 10.11(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.61-7.56(m, 2H), 7.55-7.51(m, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 6.45(dd, J=17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28(dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.79(dd, J=10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.23(d, J=5.0 Hz, 2H), 3.96(dd, J=7.6, 4.0 Hz, 1H), 3.03(q, J=11.8 Hz, 2H), 1.97(d, J=13.3 Hz, 2H), 1.84(q, J=12.8 Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 542(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₃から予測される質量:541.43。

【0256】

10

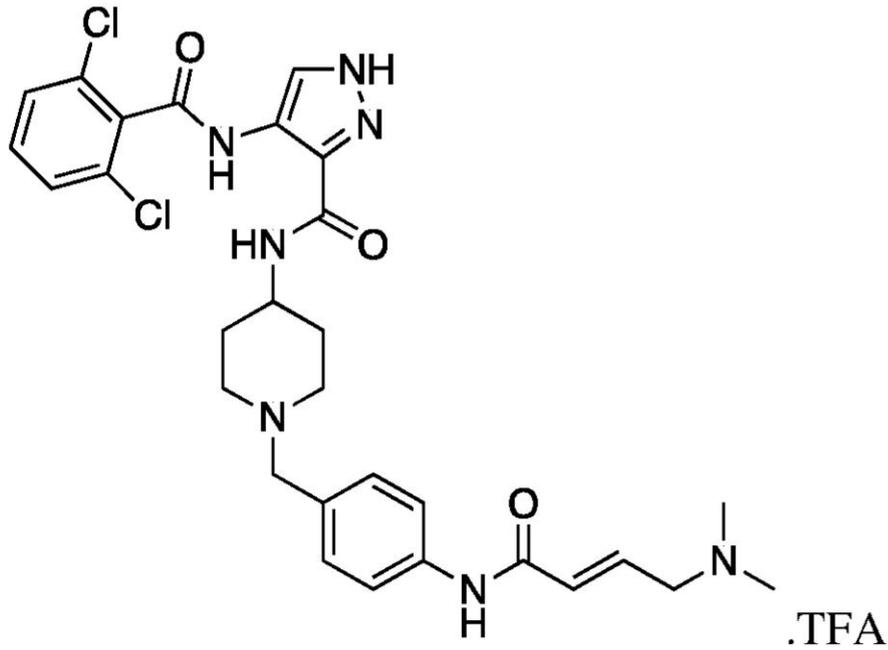
20

30

40

50

【化 2 1 7】



10

20

FMF-03-199-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.54(s,1H),10.12(s,1H),8.67(d,J=7.9Hz,1H),8.36(s,1H),7.75(d,J=8.3Hz,2H),7.63-7.56(m,3H),7.53(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),7.50-7.42(m,2H),6.77(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.49(d,J=15.3Hz,1H),4.31(s,1H),4.23(s,2H),3.96(d,J=7.0Hz,2H),3.37(d,J=12.6Hz,2H),3.28-3.21(m,2H),2.81(s,6H),2.01-1.91(m,2H),1.85(q,J=12.9,12.2Hz,2H)。MS(ESI) m/z 599(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₃Cl₂N₇O₃から予測される質量:598.53

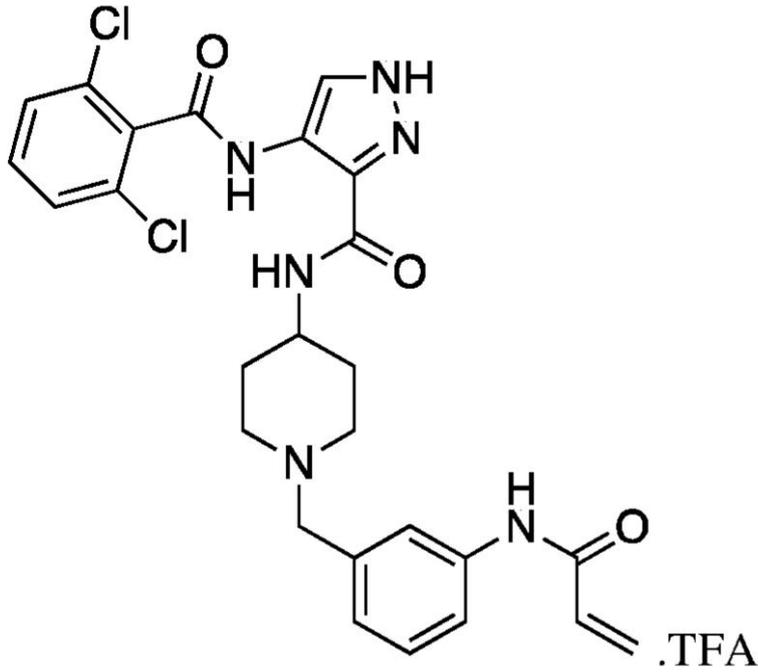
30

【 0 2 5 7】

40

50

【化 2 1 8】



10

20

FMF-03-200-1

N-(1-(3-アクリルアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1
H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.49(s,1H),10.34(d,J=4.7Hz,1H),10.12(d,J=8.3Hz,1H),8.68(d,J=7.9Hz,1H),8.36(s,1H),7.98(s,1H),7.64-7.48(m,5H),7.44(q,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=8.8Hz,1H),6.47(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.28(dd,J=16.9,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.27(d,J=5.0Hz,2H),3.96(dt,J=7.9,3.9Hz,1H),3.39(d,J=12.3Hz,2H),3.07(q,J=11.8,11.4Hz,2H),1.97(d,J=13.3Hz,2H),1.86(dd,J=18.5,8.4Hz,2H)。MS(ESI) m/z 542(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₃から予測される質量:541.43。

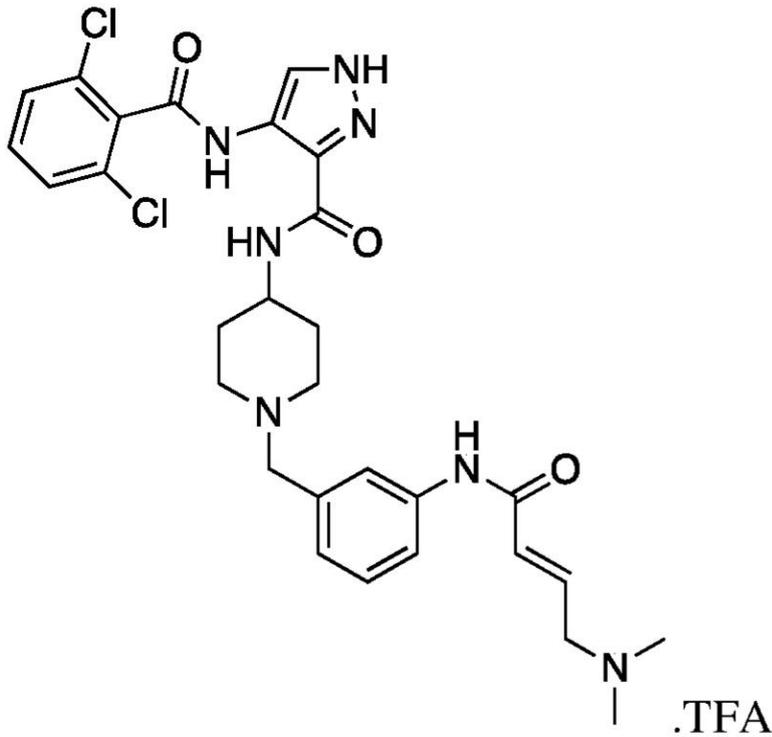
30

【 0 2 5 8】

40

50

【化 2 1 9】



10

20

FMF-03-200-2

本化合物を方法1(4mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.52(s,1H),10.54(s,1H),10.12(s,1H),8.68(d,J=7.8Hz,1H),8.36(s,1H),7.93(s,1H),7.67-7.49(m,5H),7.44(t,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=7.7Hz,1H),6.76(dt,J=14.8,7.1Hz,1H),6.50(dt,J=15.2,1.3Hz,1H),4.27(s,1H),3.96(d,J=7.3Hz,2H),3.39(d,J=12.0Hz,2H),3.05(d,J=12.6Hz,2H),2.81(s,6H),1.97(d,J=13.2Hz,2H),1.88(d,J=13.6Hz,2H)。MS(ESI) m/z 599(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₃Cl₂N₇O₃から予測される質量:598.53

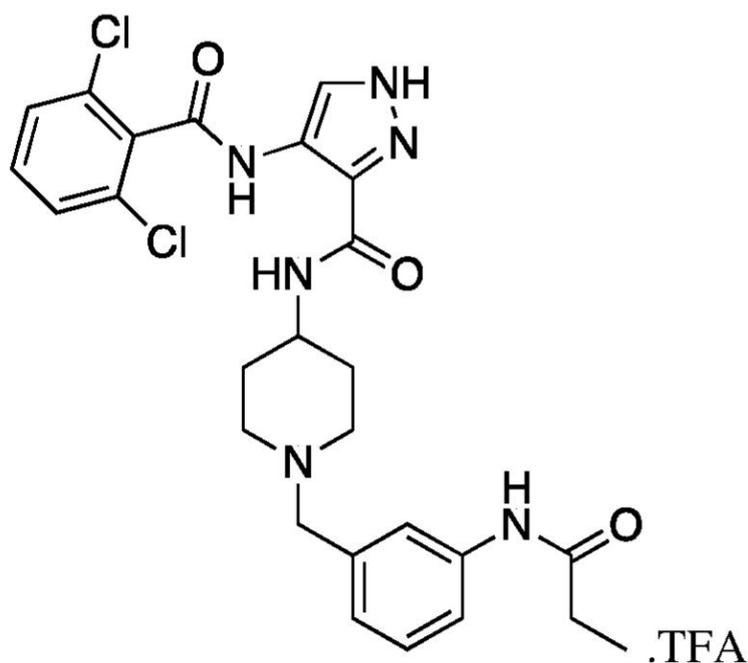
30

【 0 2 5 9】

40

50

【化 2 2 0】



10

20

FMF-04-172-1 (FMF-03-200-R)

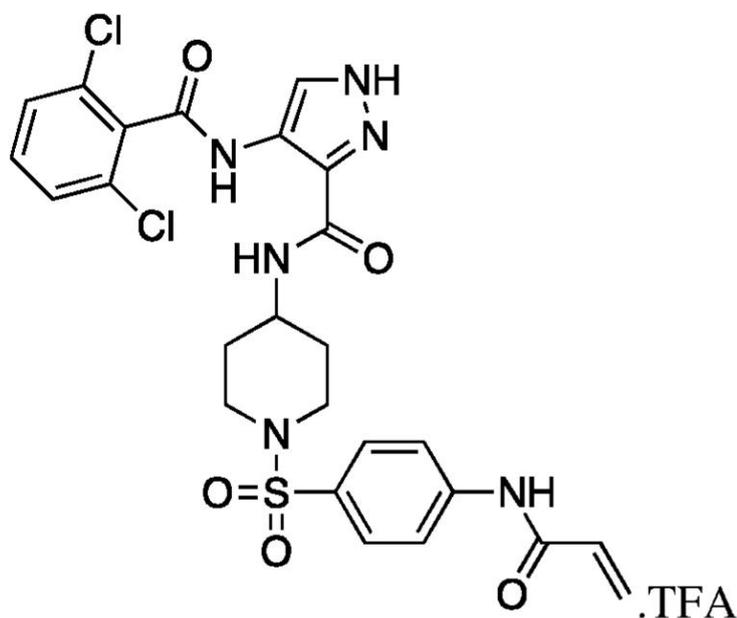
4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(3-プロピオンアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(20mg、0.036mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.48(s, 1H), 10.12(d, J=8.9Hz, 1H), 10.03(d, J=4.8Hz, 1H), 9.52(s, 1H), 8.79-8.59(m, 1H), 8.38(d, J=16.9Hz, 1H), 7.92(t, J=1.9Hz, 1H), 7.64-7.42(m, 5H), 7.39(t, J=7.9Hz, 1H), 7.15(dt, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 4.25(d, J=5.2Hz, 2H), 3.96(dt, J=11.8, 4.0Hz, 1H), 3.37(d, J=11.8Hz, 2H), 3.03(dd, J=22.2, 10.7Hz, 2H), 2.34(q, J=7.5 Hz, 2H), 1.99-1.82(m, 4H), 1.09(t, J=7.5Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 544(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₃Cl₂N₇O₃から予測される質量:543.45

30

【 0 2 6 0】

【化 2 2 1】



40

FMF-03-197-1

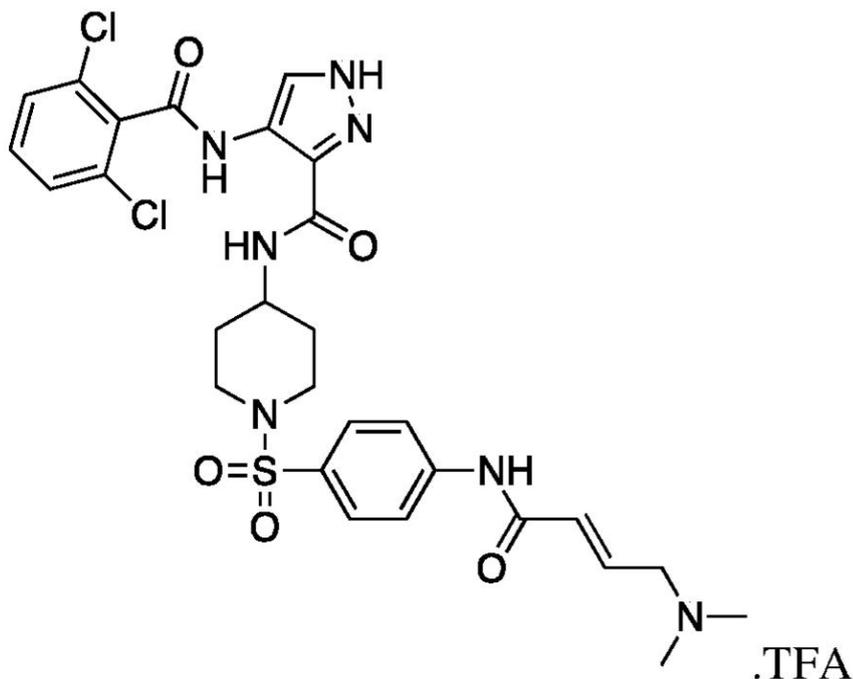
50

N-(1-((4-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.004mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.41(s,1H),10.57(s,1H),10.12(s,1H),8.34(s,1H),7.94-7.89(m,2H),7.73-7.68(m,2H),7.59-7.54(m,2H),7.51(dd,J=9.2,6.9Hz,1H),6.46(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.32(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.83(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),3.74-3.67(m,1H),3.61(d,J=12.3Hz,2H),2.31(t,J=11.7Hz,2H),1.79(d,J=12.7Hz,2H),1.68(d,J=11.9Hz,2H)。MS(ESI) m/z 592(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:591.46

【0261】

【化222】



10

20

30

FMF-03-197-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

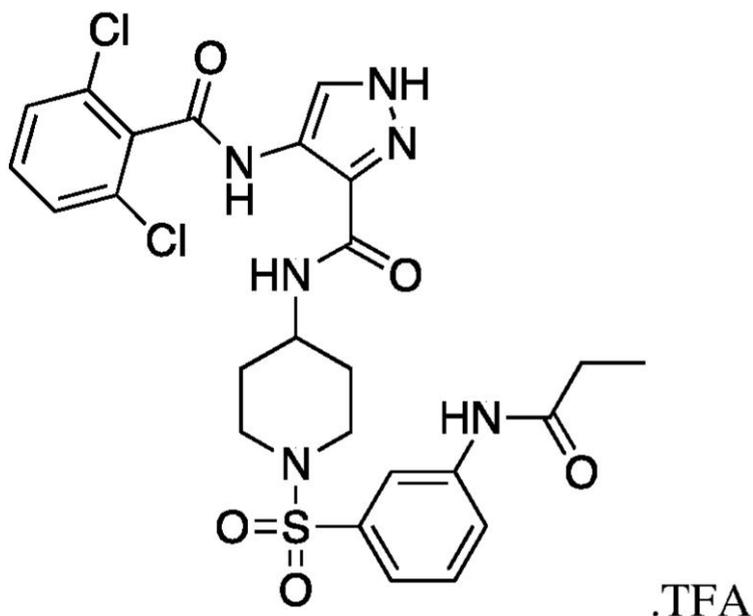
本化合物を方法1(2mg、0.004mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.44(s,1H),10.77(s,1H),10.12(d,J=7.7Hz,1H),10.00(s,1H),8.44(d,J=8.5Hz,1H),8.35(s,1H),7.96-7.87(m,2H),7.77-7.67(m,2H),7.60-7.47(m,4H),6.80(dt,J=14.7,7.2Hz,1H),6.49(dt,J=15.3,1.3Hz,1H),3.97(d,J=7.1Hz,2H),3.75-3.65(m,1H),3.62(d,J=11.5Hz,2H),2.81(s,6H),2.29(t,J=11.7Hz,2H),1.78(s,2H),1.69(d,J=12.1Hz,2H)。MS(ESI) m/z 649(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₁Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:648.56

【0262】

40

50

【化223】



10

FMF-04-060-1 (FMF-03-198-R)

4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-プロピオンアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

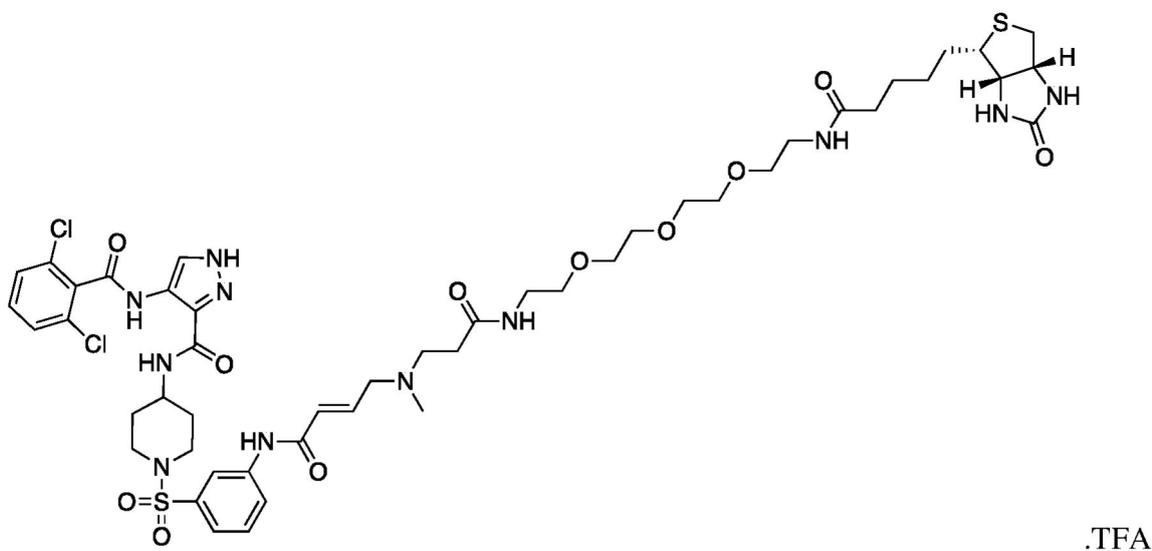
20

本化合物を方法1(12mg、0.02mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.41(d, J=1.5Hz, 1H), 10.23(s, 1H), 10.12(s, 1H), 8.44(d, J=8.2Hz, 1H), 8.35(d, J=1.4Hz, 1H), 8.08(t, J=2.0Hz, 1H), 7.85(ddd, J=8.2, 2.1, 1.0Hz, 1H), 7.60-7.46(m, 4H), 7.37(dt, J=7.8, 1.3Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 3.71(ddp, J=11.5, 8.2, 4.3Hz, 1H), 3.61(d, J=11.8Hz, 2H), 2.35(q, J=7.5Hz, 2H), 1.80(dd, J=13.0, 3.8Hz, 2H), 1.74-1.64(m, 2H), 1.09(t, J=7.5Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 594(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₆Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:593.48

【0263】

【化224】

30



40

FMF-04-153-1 (ビオチン-FMF-03-198-2)

4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-((E)-5-メチル-8,22-ジオキソ-26-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-12,15,18-トリオキサ-5,9,21-トリアザヘキサコサ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-

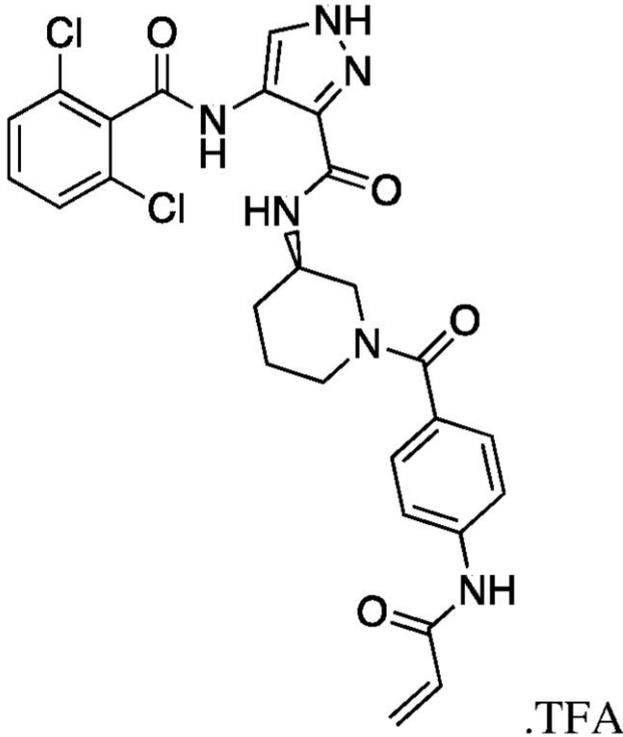
50

1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(4mg、0.003mmol)に従い白色粉末として調製した。MS(ESI) m/z 1108(M+H)⁺、554[(M+H)⁺/2]。化学式C₄₈H₆₅Cl₂N₁₁O₁₁S₂から予測される質量:1107.13

【0264】

【化225】



10

20

FMF-04-058-1

(R)-N-(1-(4-アクリルアミドベンゾイル)ピペリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

30

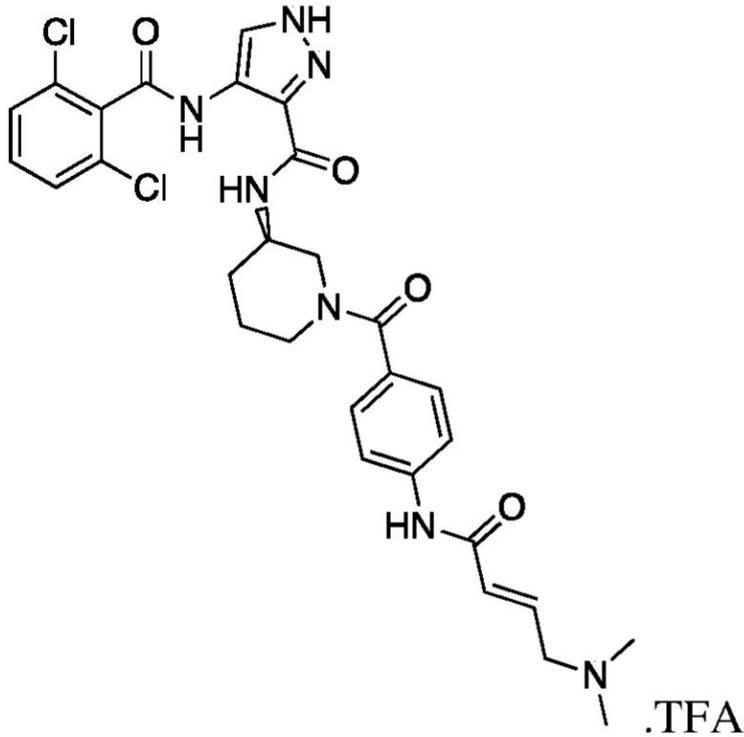
本化合物を方法1(8mg、0.014mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.28(s, 1H), 10.47(d, J=40.2 Hz, 1H), 10.35(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.81(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.76-7.69(m, 2H), 7.63-7.54(m, 2H), 7.50(dd, J=9.1, 7.0 Hz, 1H), 6.46(dd, J=17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.29(dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.80(dd, J=10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.61(d, J=90.4 Hz, 1H), 4.47-4.12(m, 1H), 3.91(d, J=17.2 Hz, 1H), 2.96(s, 0H), 2.89-2.75(m, 1H), 2.00-1.73(m, 2H), 1.73-1.44(m, 2H)。MS(ESI) m/z 556(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₄Cl₂N₆O₄から予測される質量:555.42

【0265】

40

50

【化 2 2 6】



10

20

FMF-04-058-2

(R,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(4mg、0.007mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.28(s,1H),10.47(d,J=40.2Hz,1H),10.35(s,1H),8.31(s,1H),8.22(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.76-7.69(m,2H),7.60-7.54(m,2H),7.50(dd,J=9.1,7.0Hz,1H),6.46(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.29(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.80(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.61(d,J=89.6Hz,1H),4.42(d,J=12.4Hz,1H),4.18(s,1H),3.99-3.88(m,2H),3.18(s,6H),2.96(s,1H),2.90-2.77(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.79(s,1H),1.63(d,J=12.2Hz,1H),1.51(s,1H)。MS(ESI) m/z 613(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₁Cl₂N₇O₄から予測される質量:612.51

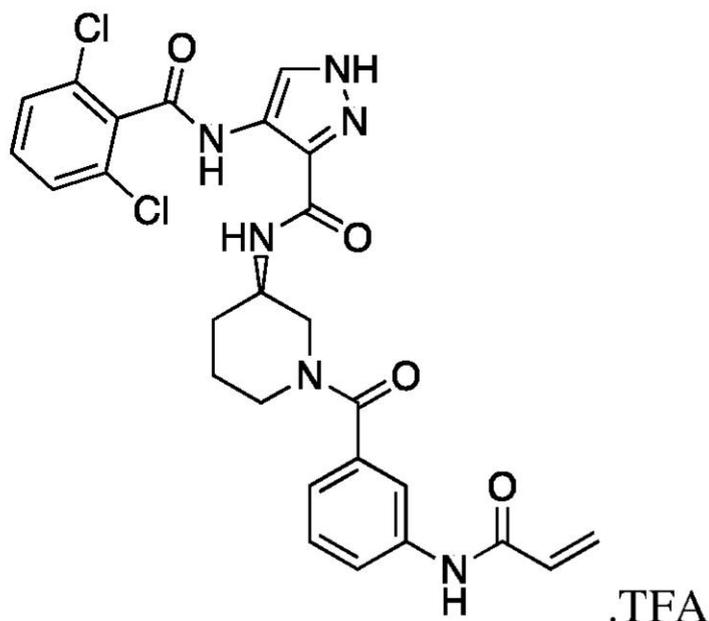
30

【 0 2 6 6】

40

50

【化 2 2 7】



10

FMF-04-059-1

(R)-N-(1-(3-アクリルアミドベンゾイル)ピペリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

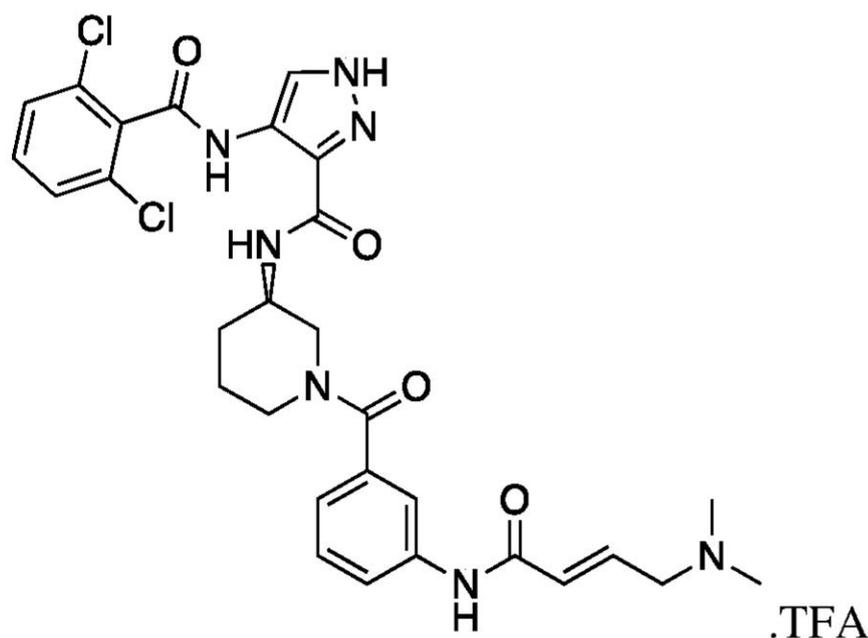
本化合物を方法1(10mg、0.018mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.28(s,1H),10.46(d,J=38.9Hz,1H),10.28(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),8.02(s,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),7.62-7.54(m,2H),7.50(dd,J=9.2,6.8Hz,2H),7.39(d,J=7.5Hz,1H),6.44(dd,J=16.9,10.1Hz,1H),6.28(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.78(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.66(d,J=118.3Hz,1H),4.47-4.18(m,1H),3.91(d,J=21.1Hz,1H),2.90(d,J=8.2Hz,1H),2.83(dd,J=13.7,8.7Hz,1H),1.95(s,1H),1.79(s,1H),1.63(d,J=11.7Hz,1H),1.52(s,1H)。MS(ESI) m/z 556(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₄Cl₂N₆O₄から予測される質量:555.42

20

30

【0 2 6 7】

【化 2 2 8】



40

50

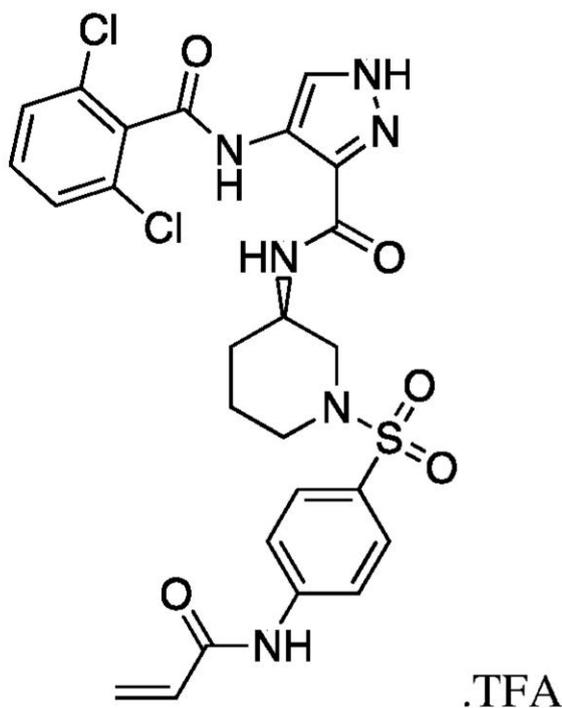
FMF-04-059-2

(R,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンゾイル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(10mg、0.016mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.29(s,1H),10.48(s,1H),9.94(s,1H),8.36(d,J=7.9Hz,1H),8.31(s,1H),8.05(s,1H),7.88(d,J=8.1Hz,1H),7.59-7.48(m,4H),7.40(d,J=7.3Hz,1H),6.77(dt,J=15.3,7.2Hz,1H),6.47(dt,J=15.2,1.2Hz,1H),4.62(d,J=109.9Hz,1H),4.47-4.17(m,1H),4.00-3.88(m,3H),3.39-3.29(m,1H),2.98-2.84(m,1H),2.81(s,6H),1.95(d,J=12.1Hz,1H),1.79(s,1H),1.64(d,J=11.3Hz,1H),1.52(s,1H)。MS(ESI) m/z 613(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₁Cl₂N₇O₄から予測される質量:612.51

【 0 2 6 8 】

【 化 2 2 9 】



FMF-04-056-1

(R)-N-(1-((4-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(10mg、0.016mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.26(s,1H),10.49(d,J=15.2Hz,1H),10.39(d,J=27.3Hz,1H),8.29(s,1H),7.94-7.75(m,1H),7.71(d,J=6.9Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.50(dd,J=9.2,6.9Hz,1H),6.47(dd,J=16.9,10.2Hz,1H),6.32(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.83(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),4.40-4.00(m,1H),3.09(d,J=25.5Hz,2H),2.93-2.60(m,1H),2.57-2.53(m,1H),1.64(s,2H),1.34(s,2H)。MS(ESI) m/z 592(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:591.46

【 0 2 6 9 】

10

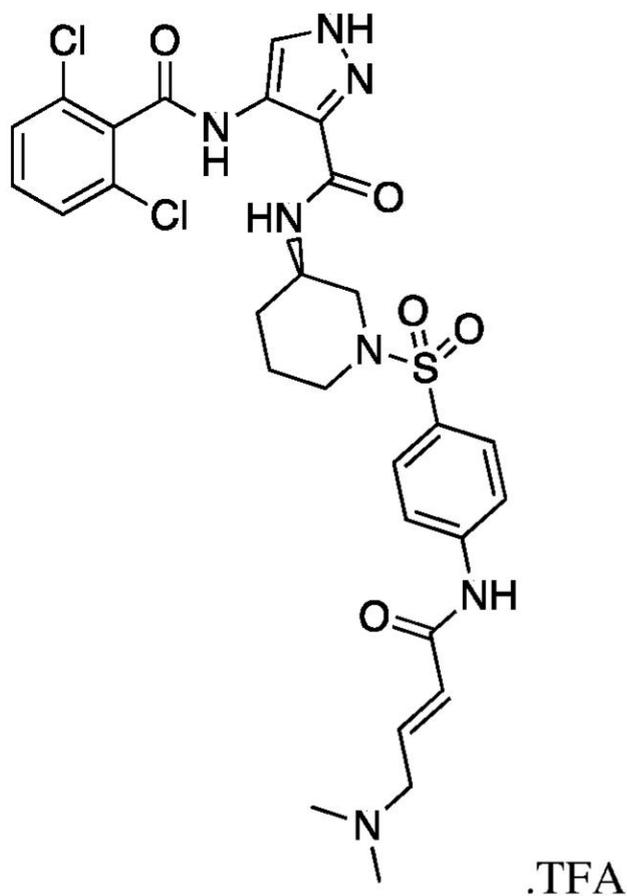
20

30

40

50

【化230】



10

20

FMF-04-056-2

(R,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(8mg、0.014mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.26(s,1H),10.68(d,J=18.9Hz,1H),10.38(d,J=27.3Hz,1H),9.98(s,1H),8.29(s,1H),7.82(d,J=23.4Hz,4H),7.72(s,1H),7.58-7.54(m,2H),7.50(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),6.80(dt,J=15.4,7.1Hz,1H),6.49(d,J=15.3Hz,1H),4.17(d,J=110.5 Hz,2H),3.97(d,J=7.2Hz,2H),3.15-2.98(m,2H),2.81(s,6H),2.76-2.61(m,1H),1.64(s,2H),1.34(s,2H)。MS(ESI) m/z 649(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₁Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:648.56

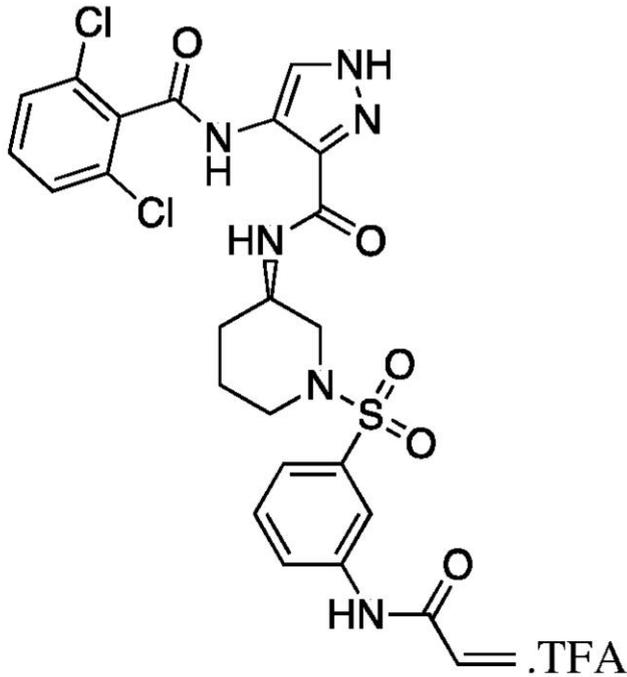
30

【0270】

40

50

【化 2 3 1】



10

20

FMF-04-057-1

(R)-N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(7mg、0.012mmol)に従い白色粉末として調製した。

【0 2 7 1】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 13.24(s,1H),10.41(dd,J=26.9,18.5Hz,2H),8.32(s,1H),8.22(d,J=18.1Hz,1H),7.86(d,J=11.2Hz,1H),7.60-7.46(m,6H),6.43(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.30(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.81(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),4.34(dd,J=27.1,13.1Hz,1H),3.09(d,J=48.9Hz,3H),2.89-2.61(m,1H),1.65(s,2H),1.34(d,J=6.8Hz,2H)。MS(ESI) m/z 592(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$ から予測される質量:591.46

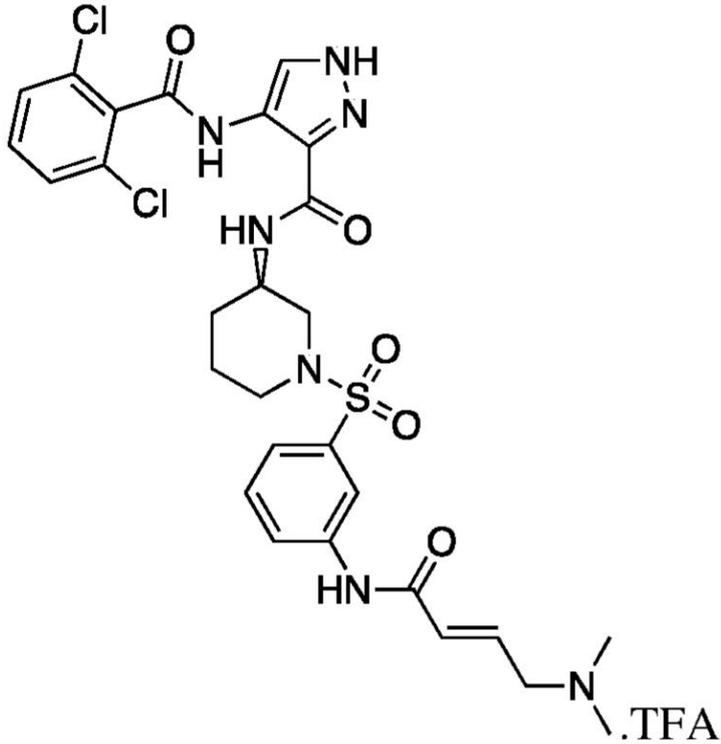
30

【0 2 7 2】

40

50

【化 2 3 2】



FMF-04-057-2

(R,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(5mg、0.007mmol)に従い白色粉末として調製した。

【0 2 7 3】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 13.25(s,1H),10.63(d,J=19.8Hz,1H),10.40(s,1H),10.01(s,1H),8.42-8.14(m,2H),7.88(d,J=32.5Hz,1H),7.60-7.50(m,5H),6.78(dt,J=15.3,7.1Hz,1H),6.46(dt,J=15.3,1.3Hz,1H),4.31-4.07(m,2H),3.97(d,J=7.1Hz,2H),3.14-3.01(m,2H),2.75-2.62(m,0H),1.65(s,2H),1.36(t,J=9.9Hz,2H)。MS(ESI) m/z 649(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₁Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:648.56

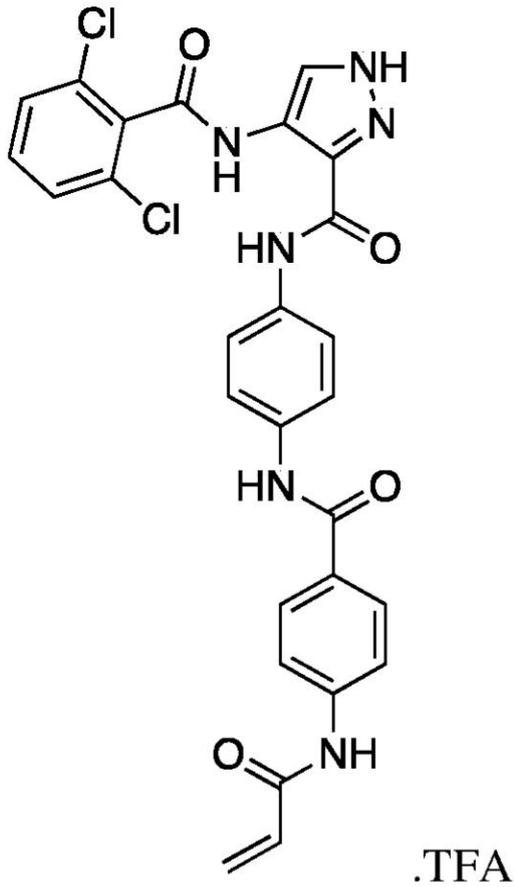
30

【0 2 7 4】

40

50

【化 2 3 3】



10

20

FMF-04-012-1

本化合物を方法1(3mg、0.004mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.59(s,1H),10.42(s,1H),10.31(s,1H),10.14(d,J=24.0Hz,2H),8.45(s,1H),8.01-7.93(m,2H),7.85-7.67(m,6H),7.64-7.50(m,3H),6.48(dd,J=16.9,10.2Hz,1H),6.31(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.81(dd,J=10.1,1.9Hz,1H)。MS(ESI) m/z 564(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₀Cl₂N₆O₄から予測される質量:563.40

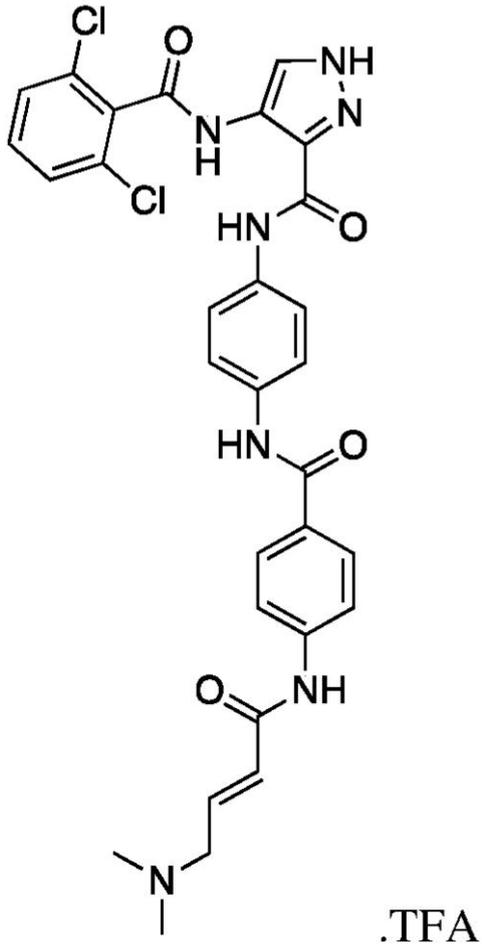
30

【 0 2 7 5】

40

50

【化 2 3 4】



10

20

FMF-04-012-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(4-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

30

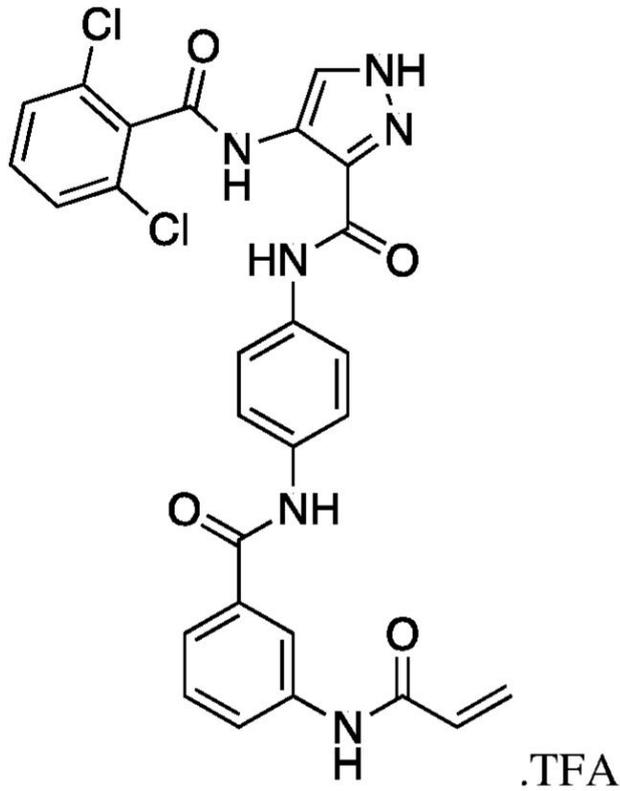
本化合物を方法1(5mg、0.007mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.60(s,1H),10.61(s,1H),10.32(s,1H),10.15(d,J=14.3Hz,2H),8.45(s,1H),8.03-7.89(m,2H),7.87-7.63(m,7H),7.63-7.49(m,3H),6.79(dt,J=15.2,7.1Hz,1H),6.50(dt,J=15.2,1.3Hz,1H),3.97(d,J=7.1Hz,2H),2.82(s,6H)。MS(ESI) m/z 621(M+H)⁺。化学式C₃₀H₂₇Cl₂N₇O₄から予測される質量:620.49

【 0 2 7 6】

40

50

【化 2 3 5】



10

20

FMF-03-205-1

N-(4-(3-アクリルアミドベンズアミド)フェニル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.59(s,1H),10.34(d,J=15.2Hz,2H),10.25(s,1H),10.17(s,1H),8.45(s,1H),8.16(t,J=1.9Hz,1H),7.93(ddd,J=8.1,2.2,1.0Hz,1H),7.79-7.67(m,4H),7.68-7.57(m,3H),7.56-7.45(m,2H),6.47(dd,J=16.9,10.1Hz,1H),6.30(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,1.9Hz,1H)。MS(ESI) m/z 564(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₀Cl₂N₆O₄から予測される質量:563.40

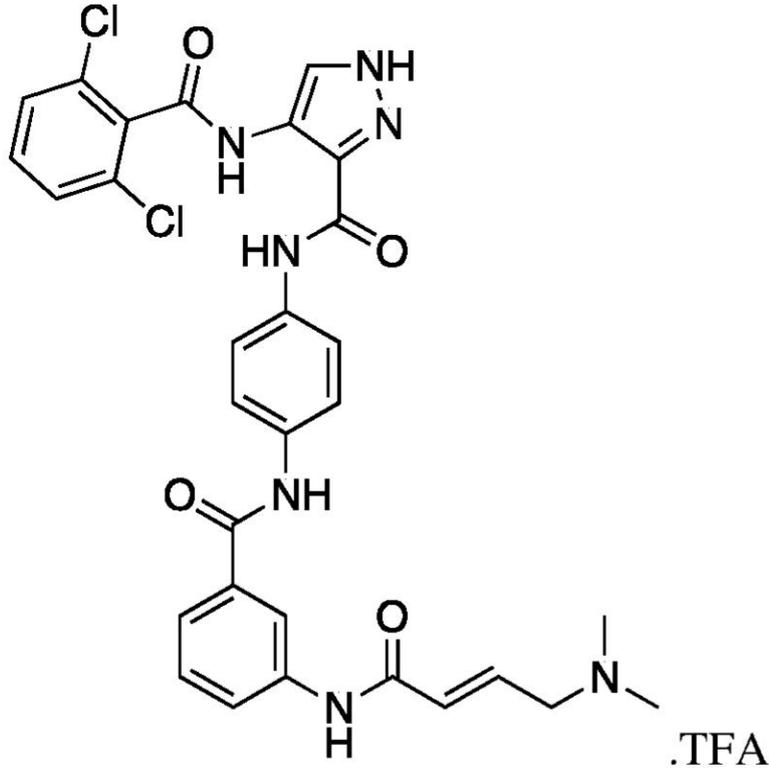
30

【 0 2 7 7】

40

50

【化 2 3 6】



10

20

FMF-03-206-1

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.63(s,1H),10.56(s,1H),10.27(s,1H),10.16(s,1H),8.45(s,1H),8.18(t,J=2.0Hz,1H),7.81-7.64(m,6H),7.64-7.43(m,5H),6.79(dt,J=15.4,7.1Hz,1H),6.55-6.43(m,1H),4.01-3.92(m,2H),2.81(s,6H)。MS(ESI) m/z 621(M+H)⁺。

化学式C₃₀H₂₇Cl₂N₇O₄から予測される質量:620.49

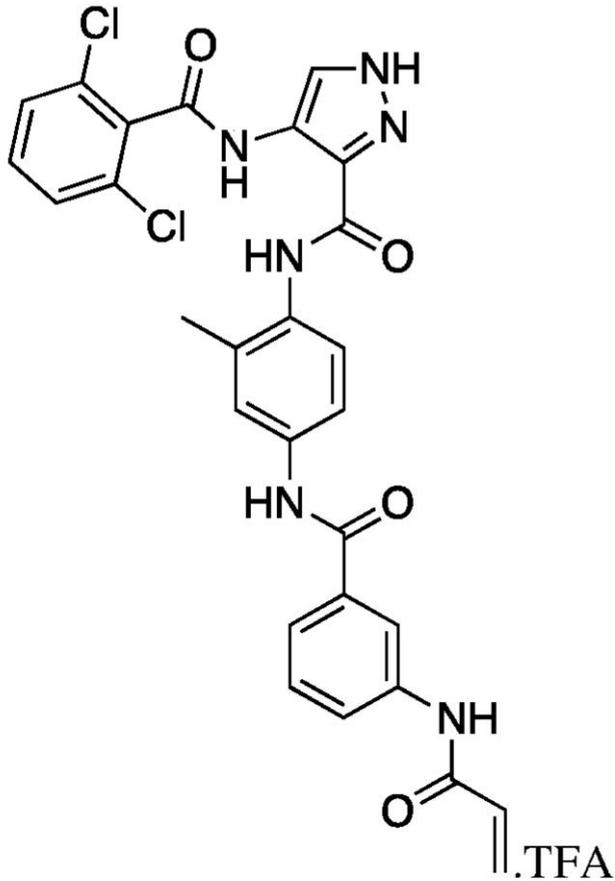
【 0 2 7 8】

30

40

50

【化 2 3 7】



10

20

FMF-04-085-1

N-(4-(3-アクリルアミドベンズアミド)-2-メチルフェニル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(12mg、0.02mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 10.37(s,1H),10.23(s,1H),10.13(s,1H),9.78(s,1H),8.44(s,1H),8.17(t,J=2.0Hz,1H),7.93(ddd,J=8.0,2.1,1.0Hz,1H),7.70-7.62(m,2H),7.60-7.55(m,3H),7.54-7.46(m,2H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),6.47(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.30(ddd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),2.25(s,3H)。MS(ESI) m/z 578(M+H)⁺。化学式C₂₈H₂₂Cl₂N₆O₄から予測される質量:577.42

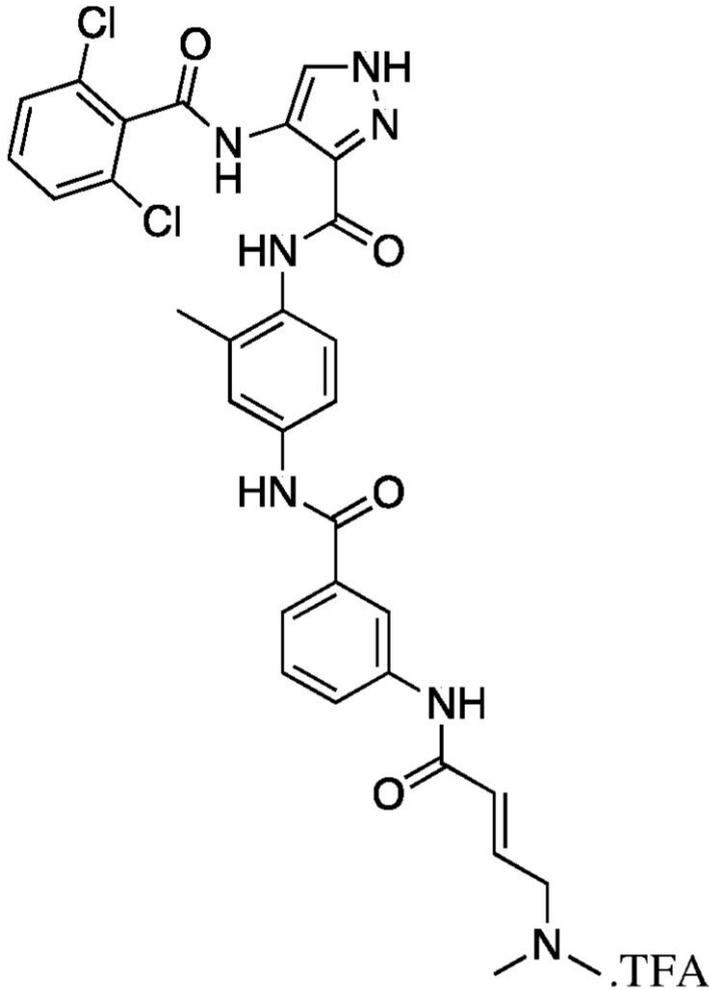
30

【 0 2 7 9】

40

50

【化 2 3 8】



10

20

FMF-04-085-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(4-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド)-2-メチルフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

30

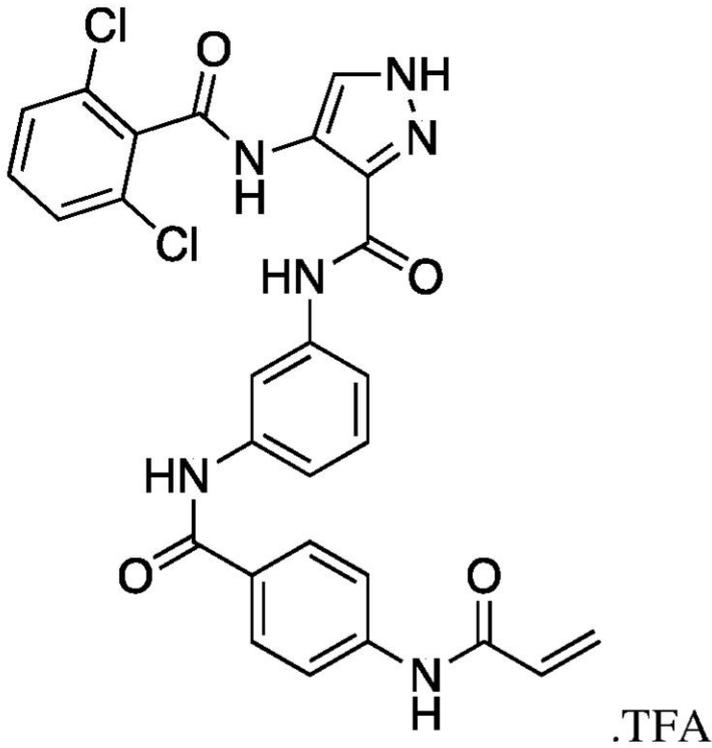
本化合物を方法1(14mg、0.02mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 10.55(s,1H),10.24(s,1H),10.12(s,1H),9.79(s,1H),8.44(s,1H),8.18(t,J=2.0Hz,1H),7.92(dd,J=8.1,2.1Hz,1H),7.71-7.64(m,2H),7.61-7.47(m,5H),7.42(d,J=8.6Hz,1H),6.78(dt,J=15.3,7.1Hz,1H),6.48(dt,J=15.4,1.3Hz,1H),3.93(d,J=6.7Hz,2H),2.79(s,6H),2.25(s,3H)。MS(ESI) m/z 645(M+H)⁺。化学式C₃₁H₂₉Cl₂N₇O₄から予測される質量:634.5

【 0 2 8 0】

40

50

【化 2 3 9】



10

20

FMF-03-203-1

N-(3-(4-アクリルアミドベンズアミド)フェニル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.61(s,1H),10.43(s,1H),10.33(s,1H),10.15(s,2H),8.45(s,1H),8.34(s,1H),7.99-7.93(m,2H),7.83-7.77(m,2H),7.61-7.52(m,4H),7.40(dt,J=8.2,1.3Hz,1H),7.27(t,J=8.1Hz,1H),6.48(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.31(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.81(dd,J=10.1,1.9Hz,1H)。MS(ESI) m/z 564(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₀Cl₂N₆O₄から予測される質量:563.40

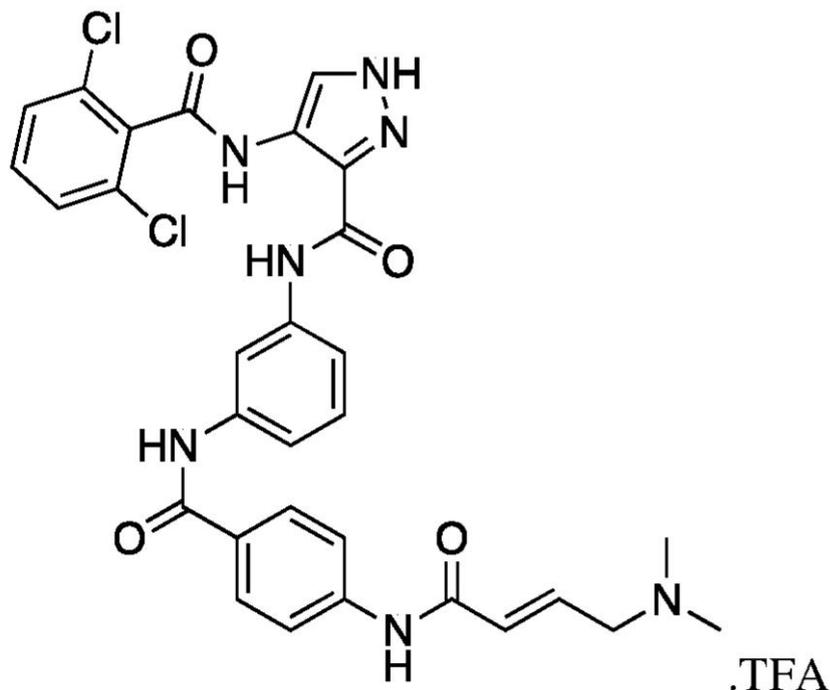
30

【0 2 8 1】

40

50

【化240】



10

20

FMF-03-204-1

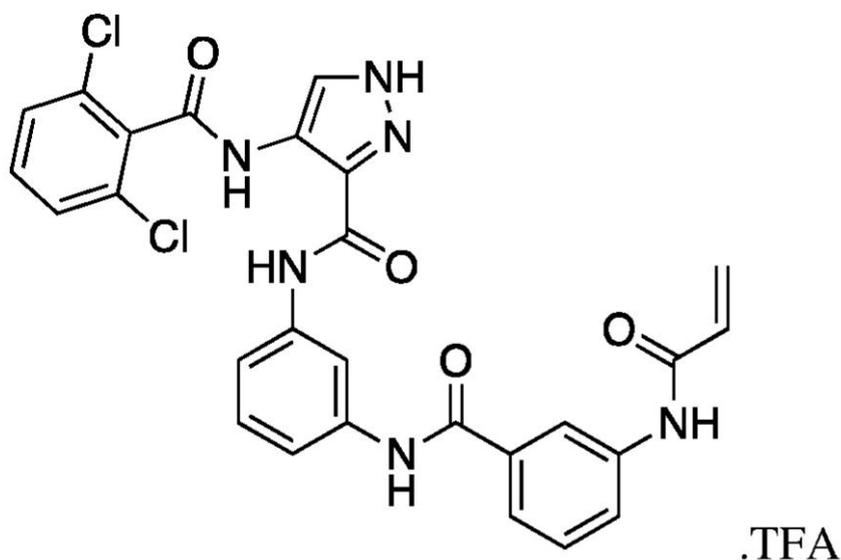
(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(3-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.64(s,1H),10.63(s,1H),10.33(s,1H),10.16(d,J=10.6Hz,2H),8.45(s,1H),8.34(d,J=2.1Hz,1H),7.97(d,2H),7.80(d,2H),7.61-7.57(m,2H),7.55-7.51(m,2H),7.41(dt,J=8.2,1.2Hz,1H),7.28(t,J=8.1Hz,1H),6.79(dt,J=15.3,7.1Hz,1H),6.50(dt,J=15.2,1.4Hz,1H),3.96(d,2H),2.81(s,6H)。MS(ESI) m/z 621(M+H)⁺。化学式C₃₀H₂₇Cl₂N₇O₄から予測される質量:620.49

30

【0282】

【化241】



40

FMF-04-011-1

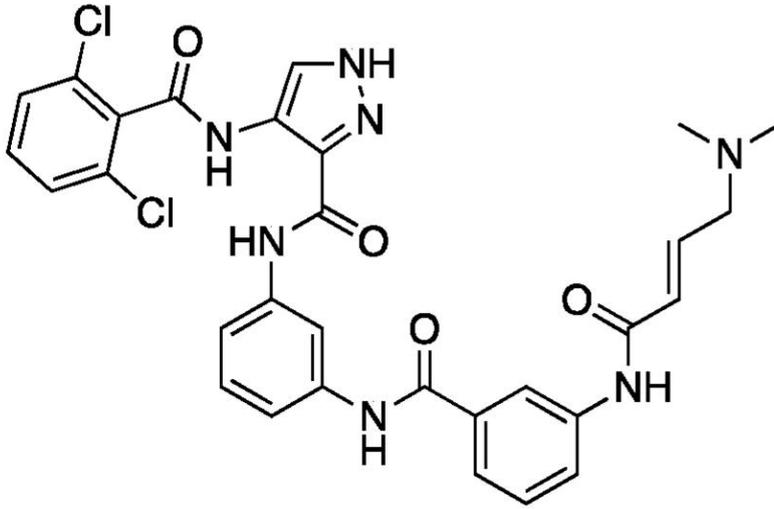
50

N-(3-(3-アクリルアミドベンズアミド)フェニル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.62(s,1H),10.35(d,J=8.6Hz,2H),10.15(s,1H),8.45(s,1H),8.33(q,J=4.2,3.2Hz,1H),8.15(t,J=1.9Hz,1H),7.98-7.87(m,1H),7.65(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.62-7.44(m,5H),7.42(ddd,J=8.1,2.1,1.0Hz,1H),7.28(t,J=8.1Hz,1H),6.47(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.29(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,1.9Hz,1H)。MS(ESI) m/z 564(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₀Cl₂N₆O₄から予測される質量:563.40

【0283】

【化242】



.TFA

FMF-04-196-1

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(3-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド)フェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(6mg、0.009mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.60(s,1H),10.52(s,1H),10.33(s,1H),10.25(s,1H),10.16(s,1H),8.45(d,J=1.5Hz,1H),8.21-8.11(m,1H),7.95-7.89(m,1H),7.82-7.74(m,2H),7.70(dd,J=9.0,7.0Hz,3H),7.64-7.57(m,2H),7.57-7.44(m,2H),7.06(s,0H),6.78(dt,J=14.8,7.1Hz,1H),6.48(d,J=15.4Hz,1H),3.96(s,2H),2.82(s,6H)。MS(ESI) m/z 621(M+H)⁺。化学式C₃₀H₂₇Cl₂N₇O₄から予測される質量:620.49

【0284】

10

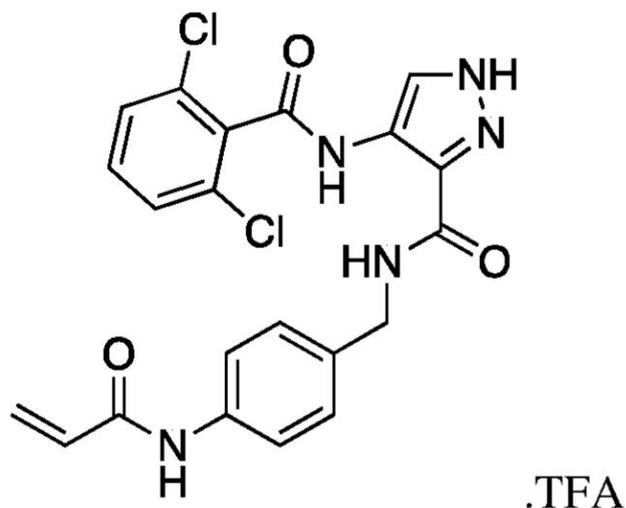
20

30

40

50

【化 2 4 3】



10

FMF-05-064-1

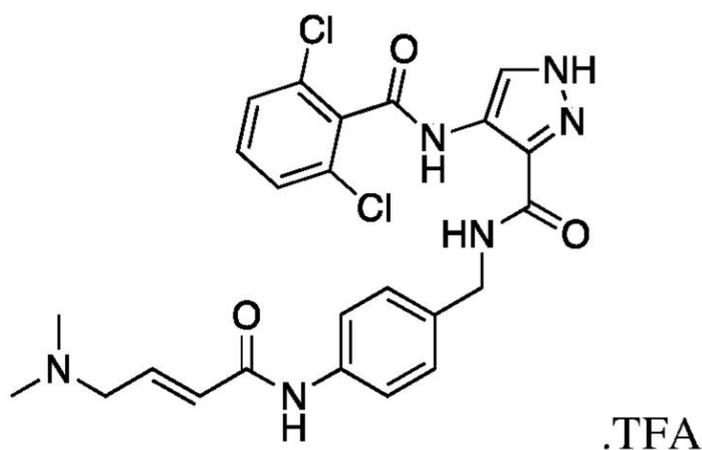
N-(4-(4-アクリルアミドベンジル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(14mg、0.031mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.12(d,J=10.5Hz,2H),9.01(t,J=6.3Hz,1H),8.37(s,1H),7.65-7.43(m,5H),7.31-7.17(m,2H),6.42(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.24(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.74(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.36(d,J=6.4Hz,2H)。MS(ESI) m/z 459(M+H)⁺。化学式から予測される質量 C₂₁H₁₇Cl₂N₅O₃: 458.30

20

【 0 2 8 5】

【化 2 4 4】



30

FMF-05-064-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

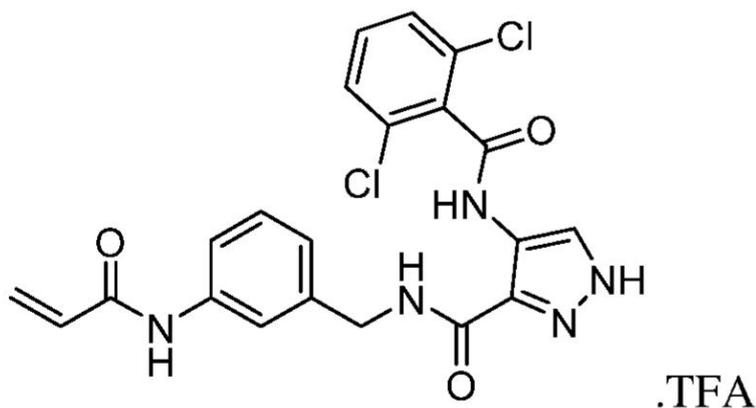
本化合物を方法1(20mg、0.038mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.44(s,1H),10.29(s,1H),10.12(s,1H),9.77(s,1H),9.03(t,J=6.3Hz,1H),8.38(d,J=1.5Hz,1H),7.63-7.45(m,5H),7.27(d,J=8.5Hz,2H),6.72(dt,J=14.7,7.2Hz,1H),6.44(dd,J=15.3,1.4Hz,1H),4.36(d,J=6.3Hz,2H),3.93(d,J=7.2Hz,2H),2.80(s,6H)。MS(ESI) m/z 516(M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₄Cl₂N₆O₃から予測される質量:515.40

40

【 0 2 8 6】

50

【化 2 4 5】



10

FMF-05-067-1

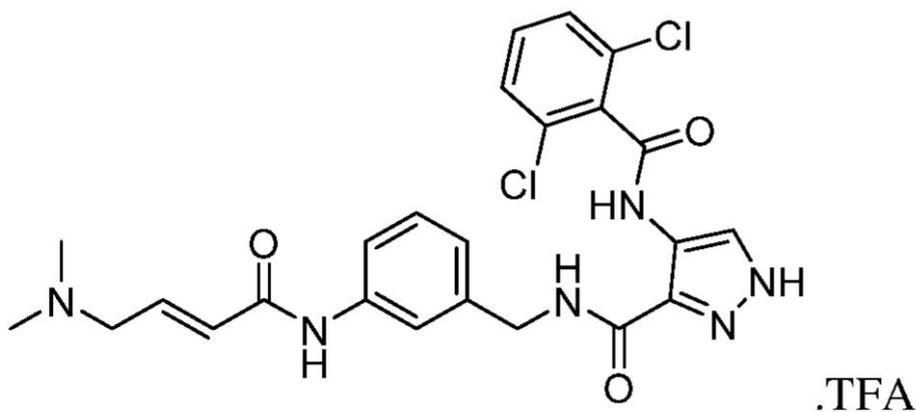
N-(3-アクリルアミドベンジル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(30mg、0.065mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.44(s,1H),10.11(d,J=8.4Hz,2H),9.05(s,1H),8.38(s,1H),7.96(s,1H),7.65-7.46(m,5H),7.25(t,J=7.9Hz,1H),7.06-6.93(m,1H),6.42(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.23(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.73(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.39(d,J=6.5Hz,2H)。MS(ESI) m/z 459(M+H)⁺。化学式C₂₁H₁₇Cl₂N₅O₃から予測される質量:458.30

20

【 0 2 8 7】

【化 2 4 6】



30

FMF-05-064-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

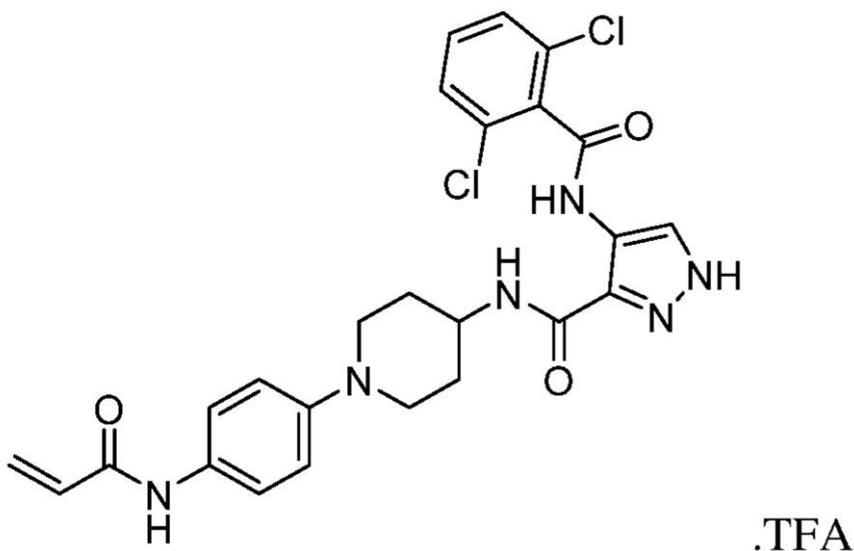
本化合物を方法1(11mg、0.021mmol)に従い灰白色固体として調製した。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) 13.45(s,1H),10.26(s,1H),10.11(s,1H),9.06(t,J=6.3Hz,1H),8.39(d,J=1.4Hz,1H),7.66-7.46(m,5H),7.27(t,J=7.9Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,1H),6.76-6.64(m,1H),6.41(d,J=15.3Hz,1H),4.40(d,J=6.4Hz,2H),2.74(s,6H)。MS(ESI) m/z 516(M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₄Cl₂N₆O₃から予測される質量:515.40

40

【 0 2 8 8】

50

【化 2 4 7】



10

FMF-05-073-1

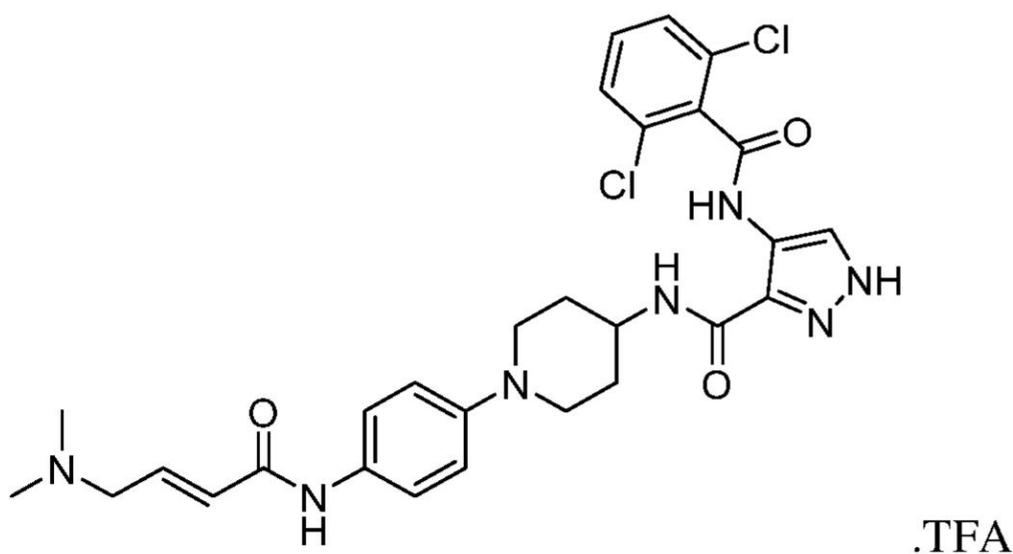
N-(1-(4-アクリルアミドフェニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20

本化合物を方法1(39mg、0.074mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.48(s,1H),10.18(s,1H),10.11(s,1H),8.55(s,1H),8.37(s,1H),7.88-7.47(m,5H),7.20(s,2H),6.42(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.24(dd,J=17.0,2.1Hz,1H),5.80-5.67(m,1H),3.99(d,J=17.4Hz,1H),3.65(d,J=12.0Hz,2H),3.10(d,J=71.6Hz,2H),1.91(s,4H)。MS(ESI) m/z 528(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₃から予測される質量:527.41

【 0 2 8 9】

【化 2 4 8】



30

FMF-05-073-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

40

本化合物を方法1(35mg、0.060mmol)に従い白色粉末として調製した。

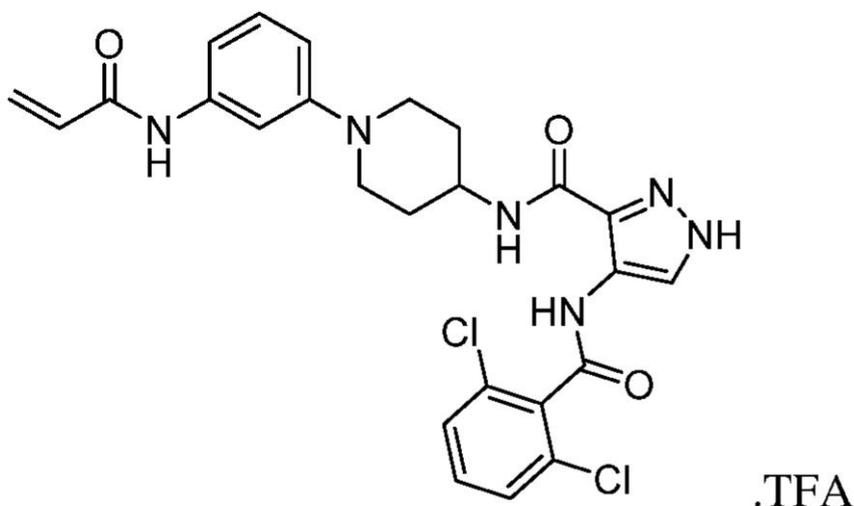
【 0 2 9 0】

50

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 13.47(s,1H),10.22(s,1H),9.90(s,1H),8.48(d,J=8.0 Hz,1H),8.36(s,1H),7.63-7.54(m,4H),7.08(s,2H),6.71(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.43(dd,J=15.0,1.5Hz,1H),3.99-3.90(m,3H),3.65(d,J=12.3Hz,2H),2.88(s,2H),2.83-2.77(m,7H),1.93-1.82(m,4H)。MS(ESI) m/z 585(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_3$ から予測される質量:584.50

【0291】

【化249】



10

20

FMF-05-085-1

N-(1-(3-アクリルアミドフェニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(30mg、0.057mmol)に従い白色粉末として調製した。

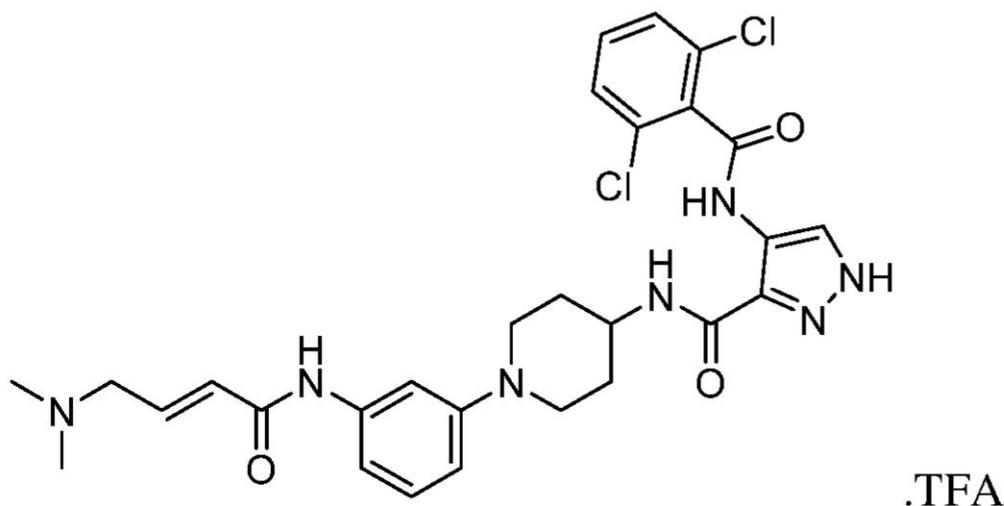
【0292】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 13.39(s,1H),10.19(s,1H),10.03(d,J=14.7Hz,1H),8.46(d,J=8.1Hz,1H),8.35(s,1H),7.66-7.49(m,3H),7.46(d,J=20.8Hz,1H),7.26-7.07(m,2H),6.78(s,1H),6.43(dd,J=16.9,10.1Hz,1H),6.24(dd,J=17.0,2.1Hz,1H),5.74(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.03-3.94(m,1H),3.67(d,J=12.8Hz,2H),2.87(d,J=24.6Hz,2H),1.92-1.74(m,4H)。MS(ESI) m/z 528(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ から予測される質量:527.41

30

【0293】

【化250】



40

50

FMF-05-085-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

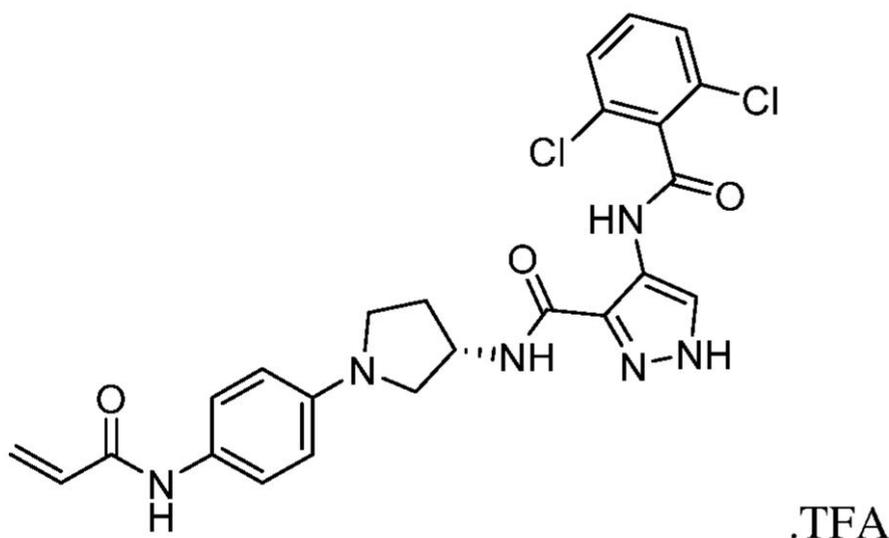
本化合物を方法1(40mg、0.068mmol)に従い白色粉末として調製した。

【0294】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 13.48(s,1H),10.20(d,J=8.3Hz,2H),9.93(s,1H),8.44(d,J=8.3Hz,1H),8.35(s,1H),7.64-7.57(m,2H),7.54(dd,J=9.2,6.9Hz,1H),7.37(s,1H),7.17(t,J=8.1Hz,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.76(d,J=4.5Hz,1H),6.72(dd,J=15.1,7.5Hz,1H),6.45(dd,J=15.3,1.3Hz,1H),4.03-3.87(m,4H),3.67(d,J=12.5Hz,2H),2.80(s,6H),2.55(s,1H),1.85-1.73(m,4H)。MS(ESI) m/z 585(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_3$ から予測される質量:584.50

【0295】

【化251】



FMF-05-074-1

(S)-N-(1-(4-アクリルアミドフェニル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(19mg、0.067mmol)に従い白色粉末として調製した。

【0296】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz,DMSO- d_6) 13.43(s,1H),10.16(s,1H),9.82(s,1H),8.65(d,J=7.3Hz,1H),8.36(s,1H),7.63-7.50(m,3H),7.50-7.43(m,2H),6.55-6.45(m,2H),6.39(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.18(dd,J=16.9,2.1Hz,1H),5.67(dd,J=10.1,2.2Hz,1H),4.58(h,J=6.9Hz,1H),3.50(dd,J=9.5,7.0Hz,1H),3.39(td,J=8.7,5.0Hz,1H),3.30-3.18(m,2H),2.27-2.08(m,2H)。MS(ESI) m/z 514(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$ から予測される質量:513.38

【0297】

10

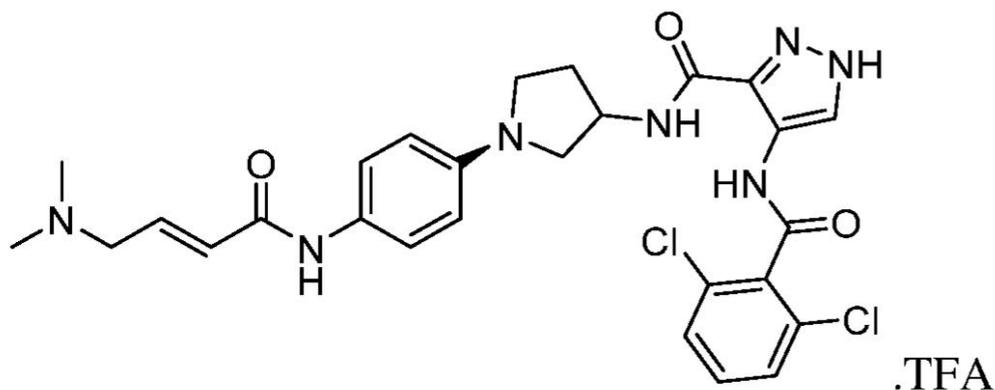
20

30

40

50

【化 2 5 2】



10

FMF-05-074-2

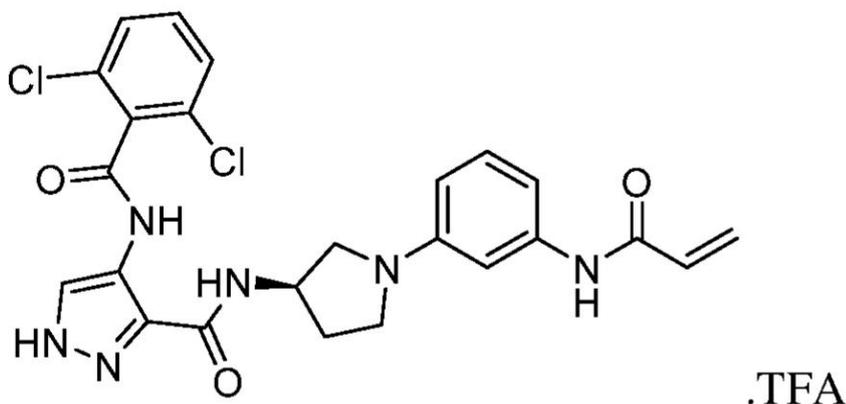
(S,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(30mg、0.052mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.45(s,1H),10.16(s,1H),10.00(s,1H),9.75(s,1H),8.66(d,J=7.4 Hz,1H),8.37(s,1H),7.64-7.43(m,5H),6.66(dt,J=14.8,7.3Hz,1H),6.57-6.47(m,2H),6.41(d,J=15.3Hz,1H),4.57(h,J=6.8Hz,1H),3.92(d,J=7.2Hz,2H),3.50(dd,J=9.5,7.0Hz,1H),3.39(td,J=8.6,4.9Hz,1H),3.28-3.17(m,2H),2.80(d,J=2.6Hz,6H),2.18(dp,J=35.3,7.0,6.4Hz,2H)。MS(ESI) m/z 571(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉Cl₂N₇O₃から予測される質量:570.48

20

【 0 2 9 8 】

【化 2 5 3】



30

FMF-05-086-1

(S)-N-(1-(3-アクリルアミドフェニル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

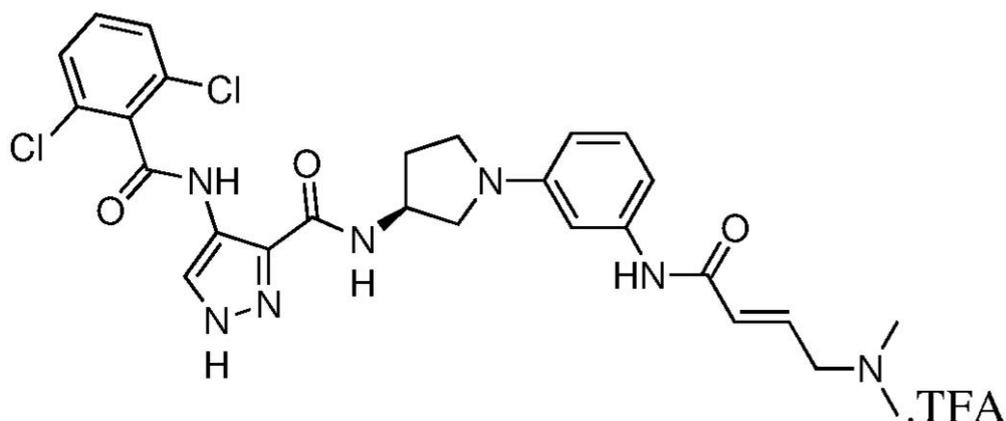
本化合物を方法1(30mg、0.058mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.16(s,1H),9.93(s,1H),8.68(d,J=7.2Hz,1H),8.36(s,1H),7.63-7.57(m,2H),7.53(dd,J=9.1,6.9Hz,1H),7.09(t,J=8.3Hz,1H),6.98-6.90(m,2H),6.43(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.29-6.25(m,1H),6.24(d,J=2.1Hz,1H),5.72(dd,J=10.1,2.1 Hz,1H),4.57(h,J=6.7Hz,1H),3.50(dd,J=9.5,6.9Hz,1H),3.39(td,J=8.5,5.1Hz,1H),3.24(ddd,J=15.2,9.3,6.5Hz,2H),2.27-2.09(m,2H)。MS(ESI) m/z 514(M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₃から予測される質量:513.38

40

【 0 2 9 9 】

50

【化 2 5 4】



FMF-05-086-2

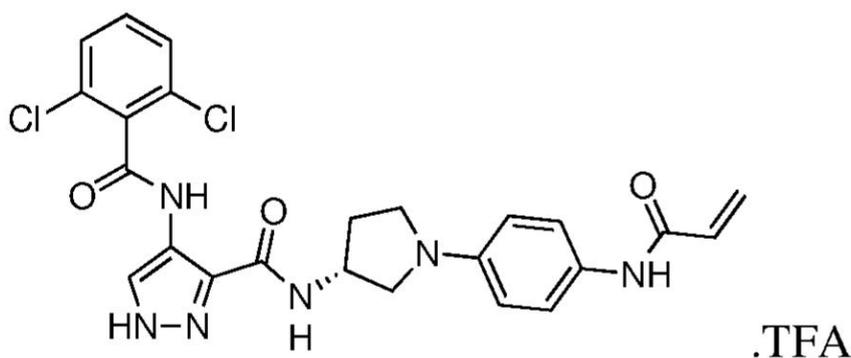
(S,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(25mg、0.044mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.46(s,1H),10.14(d,J=20.1Hz,2H),9.92(s,1H),8.69(d,J=7.2Hz,1H),8.37(s,1H),7.62-7.50(m,3H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.94(dd,J=8.4,1.7Hz,2H),6.71(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.45(dd,J=15.2,1.4Hz,1H),6.34-6.23(m,1H),4.57(h,J=6.8Hz,1H),3.94(dd,J=7.0,3.4Hz,2H),3.50(dd,J=9.5,6.9Hz,1H),3.39(td,J=8.5,5.0Hz,1H),3.30-3.19(m,2H),2.80(d,J=3.3Hz,6H),2.28-2.09(m,2H)。MS(ESI) m/z 571(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉Cl₂N₇O₃から予測される質量:570.48

20

【 0 3 0 0】

【化 2 5 5】



FMF-05-075-1

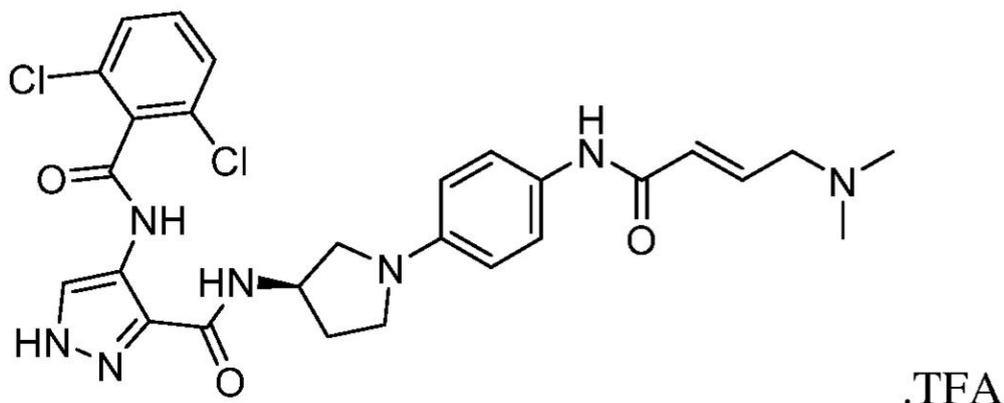
(R)-N-(1-(4-アクリルアミドフェニル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(25mg、0.048mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.16(s,1H),9.82(s,1H),8.65(d,J=7.4Hz,1H),8.36(s,1H),7.62-7.56(m,2H),7.56-7.52(m,1H),7.50-7.45(m,2H),6.54-6.47(m,2H),6.39(dd,J=16.9,10.2Hz,1H),6.18(dd,J=17.0,2.1Hz,1H),5.67(dd,J=10.1,2.1Hz,1H),4.58(h,J=6.9Hz,1H),3.50(dd,J=9.5,7.0Hz,1H),3.39(td,J=8.6,5.0Hz,1H),3.28-3.19(m,2H),2.22(dtd,J=12.3,7.4,5.1Hz,1H),2.18-2.09(m,1H)。MS(ESI) m/z 514(M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₃から予測される質量:513.38

40

【 0 3 0 1】

【化 2 5 6】



10

FMF-05-075-2

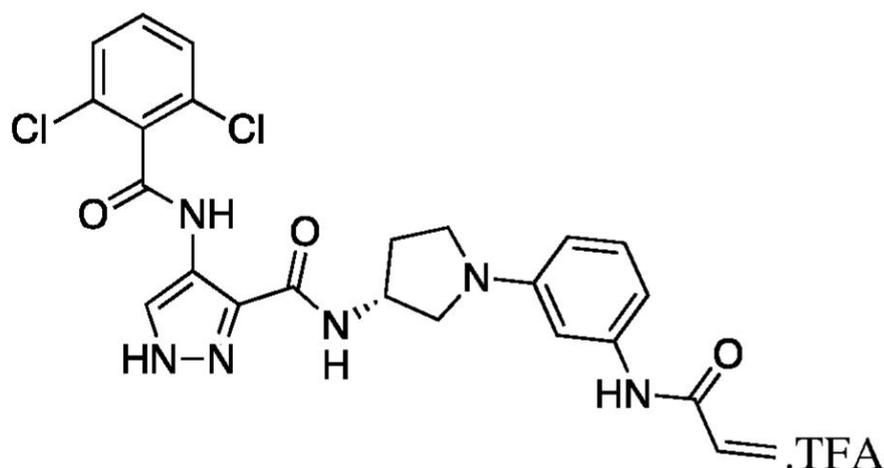
(R,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(25mg、0.048mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.45(s,1H),10.16(s,1H),10.00(s,1H),9.77(s,1H),8.66(s,1H),8.37(s,1H),7.62-7.51(m,3H),7.51-7.46(m,2H),6.66(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.56-6.47(m,2H),6.41(dd,J=15.2,1.4Hz,1H),4.57(h,J=6.9Hz,1H),3.92(d,J=7.2Hz,2H),3.50(dd,J=9.5,7.0Hz,1H),3.39(td,J=8.6,5.0Hz,1H),3.29-3.17(m,2H),2.80(s,7H),2.27-2.06(m,2H)。MS(ESI) m/z 571(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉Cl₂N₇O₃から予測される質量:570.48

20

【 0 3 0 2】

【化 2 5 7】



30

FMF-05-087-1

(R)-N-(1-(3-アクリルアミドフェニル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

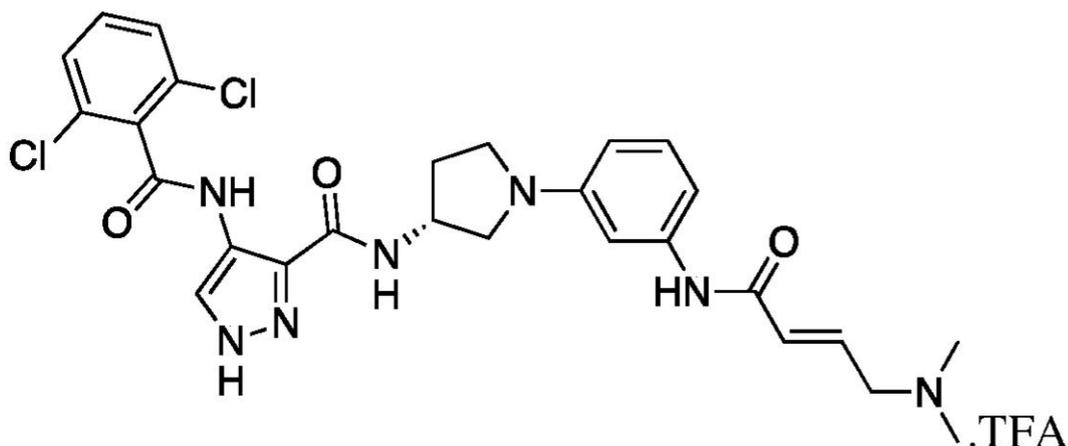
本化合物を方法1(25mg、0.048mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.16(s,1H),9.92(s,1H),8.68(d,J=7.2Hz,1H),8.36(s,1H),7.63-7.57(m,2H),7.53(dd,J=9.1,6.9Hz,1H),7.09(t,J=8.3Hz,1H),6.99-6.89(m,2H),6.43(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.21(d,J=2.1Hz,1H),5.72(dd,J=10.1,2.1Hz,1H),4.57(h,J=6.8Hz,1H),3.51-3.48(m,1H),3.39(td,J=8.5,5.1Hz,1H),3.24(ddd,J=15.2,9.2,6.5Hz,2H),2.28-2.09(m,2H)。MS(ESI) m/z 514(M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₃から予測される質量:513.38

40

50

【 0 3 0 3 】

【 化 2 5 8 】



10

FMF-05-087-2

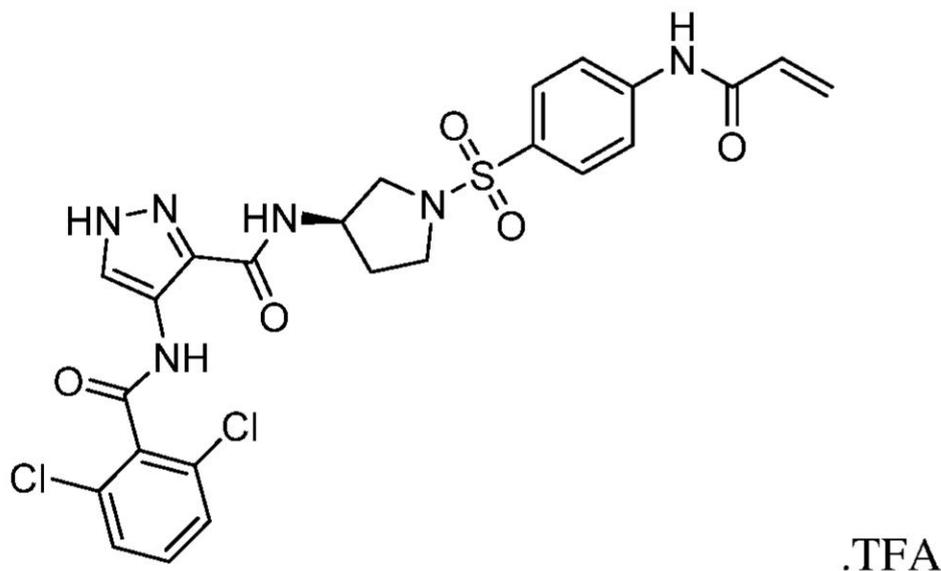
(R,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(25mg、0.048mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.46(s,1H),10.14(d,J=22.9Hz,2H),9.85(s,1H),8.69(s,1H),8.38(s,1H),7.64-7.45(m,3H),7.10(t,J=8.0Hz,1H),6.99-6.84(m,2H),6.71(dt,J=14.7,7.2Hz,1H),6.49-6.35(m,1H),6.33-6.22(m,1H),4.57(h,J=6.8Hz,1H),3.99-3.87(m,2H),3.45-3.31(m,2H),3.24(ddd,J=15.2,12.0,6.4Hz,2H),2.80(s,6H),2.19(dp,J=33.3,6.2Hz,2H)。MS(ESI) m/z 571(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉Cl₂N₇O₃から予測される質量:570.48

20

【 0 3 0 4 】

【 化 2 5 9 】



30

40

.TFA

FMF-05-066-1

(R)-N-(1-((4-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

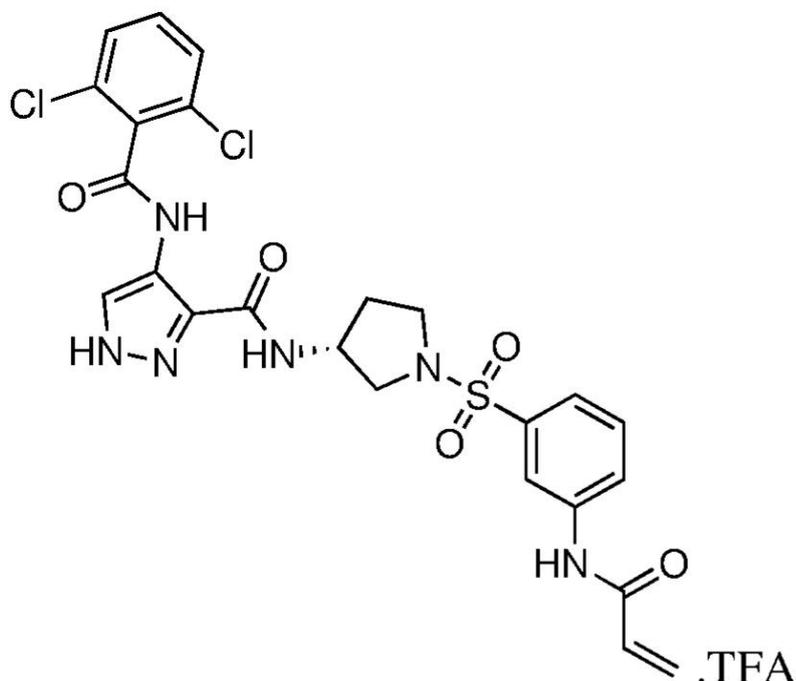
本化合物を方法1(13mg、0.022mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.55(s,1H),10.06(s,1H),8.63-8.53(m,1H),8.35(s,1H),7.93-7.82(m,2H),7.80-7.69(m,2H),7.61-7.48(m,3H),6.47(dd,J=17.0,10.1H

50

z, 1H), 6.32 (dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.83 (dd, J=10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.23 (p, J=7.1 Hz, 1H), 3.41 (dd, J=10.0, 7.1 Hz, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.07 (dd, J=10.0, 6.8 Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.88 (dd, J=12.6, 7.4 Hz, 1H)。MS(ESI) m/z 578 (M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:577.44

【0305】

【化260】



10

20

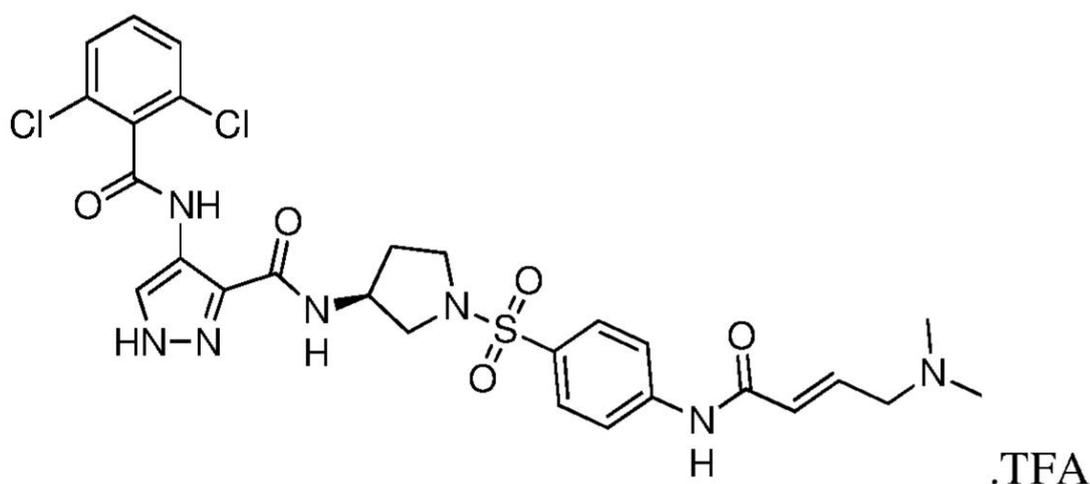
FMF-05-065-1

(R)-N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロペンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(30mg、0.051mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.42(s, 1H), 10.51(s, 1H), 10.08-10.02(m, 1H), 8.36(dd, J=15.3, 1.4 Hz, 1H), 8.18(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.94(dd, J=10.1, 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.44(m, 7H), 6.46-6.37(m, 1H), 6.30(dd, J=17.0, 2.0 Hz, 1H), 5.81(dd, J=10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.29-4.19(m, 1H), 2.80-2.72(m, 4H), 1.96(ddt, J=43.2, 14.2, 7.0 Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 577 (M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:577.44

【0306】

【化261】



40

50

FMF-05-084-2

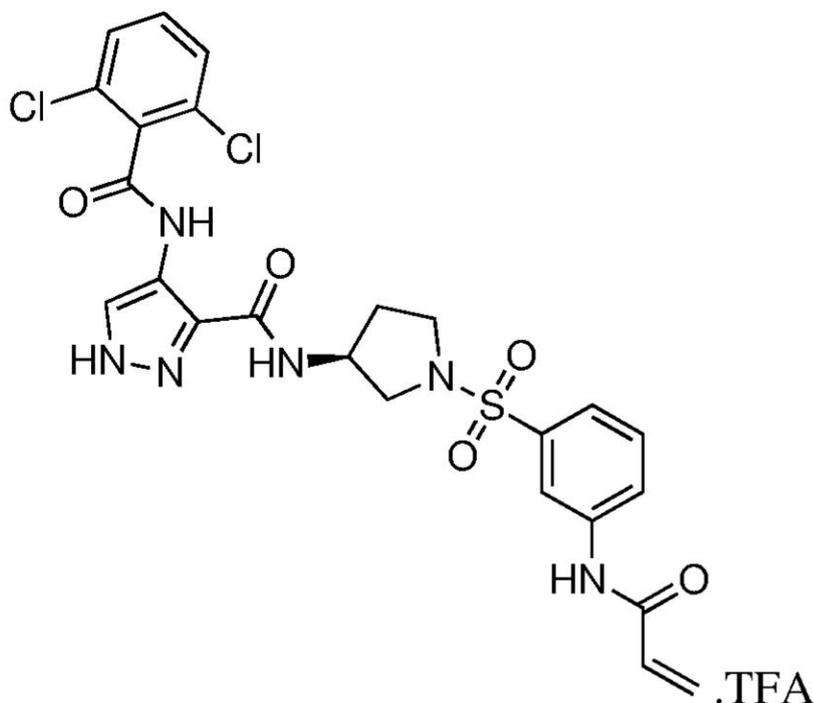
(S,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(18mg、0.028mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.43(s,1H),10.66(s,1H),10.05(s,1H),9.89(s,1H),8.57(s,1H),8.35(s,1H),8.20(t,J=2.0Hz,1H),7.91(dt,J=8.3,1.3Hz,1H),7.60-7.48(m,6H),6.79(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.49-6.36(m,1H),4.24(h,J=6.8Hz,1H),3.97(d,J=7.1Hz,2H),3.47-3.30(m,2H),3.23-3.03(m,2H),2.81(s,6H),1.96(dp,J=36.6,6.8,6.3Hz,2H)。MS(ESI) m/z 635(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:634.53

【0307】

【化262】

10



20

30

FMF-05-068-1

(S)-N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

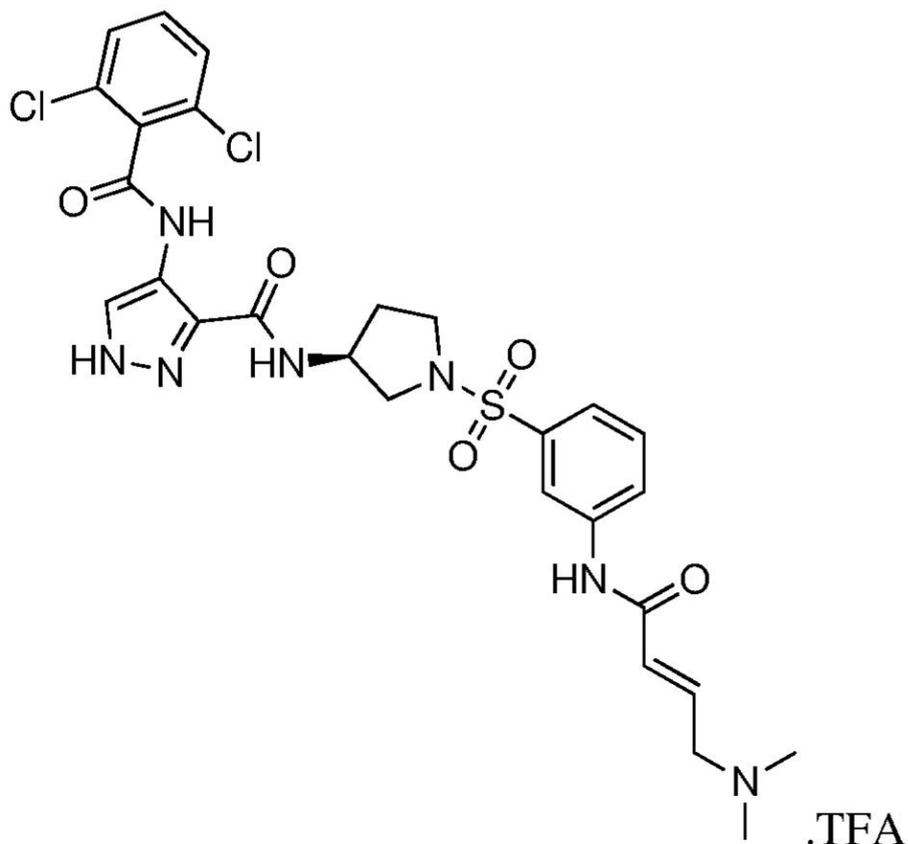
本化合物を方法1(17mg、0.028mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.41(s,1H),10.53(s,1H),10.06(s,1H),8.60(d,J=7.2Hz,1H),8.35(d,J=1.4Hz,1H),7.94-7.83(m,2H),7.83-7.68(m,2H),7.66-7.45(m,3H),6.55-6.35(m,1H),6.32(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.84(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),4.24(q,J=7.1Hz,1H),3.41(dd,J=9.9,7.0Hz,1H),3.20-3.11(m,1H),3.07(dd,J=10.0,6.8Hz,1H),2.03-1.94(m,1H),1.88(dd,J=12.5,7.6Hz,1H)。MS(ESI) m/z 577(M+H)⁺。化学式C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:577.44

【0308】

40

50

【化 2 6 3】



FMF-05-068-2

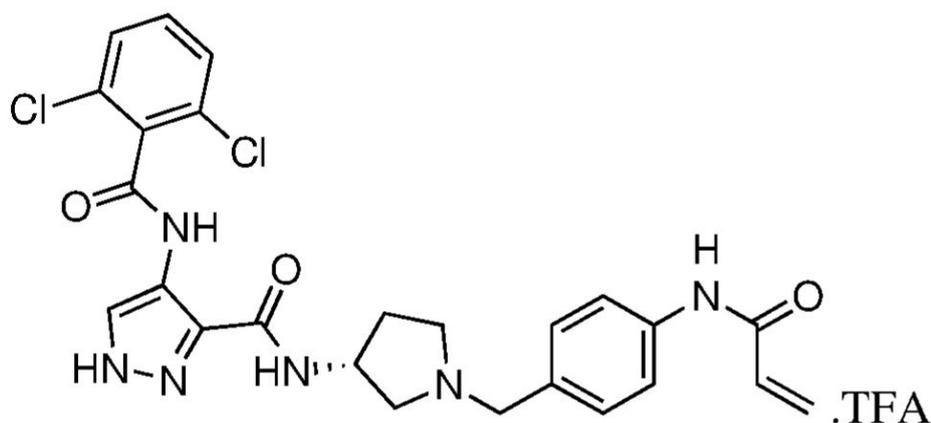
(S,E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピロリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(9mg、0.014mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.72(d,J=20.4Hz,1H),10.05(s,1H),9.79(s,1H),8.60(d,J=7.1Hz,1H),8.35(s,1H),7.95-7.83(m,2H),7.83-7.74(m,2H),7.60-7.46(m,3H),6.80(dt,J=14.9,7.1Hz,1H),6.47(d,J=15.4Hz,1H),4.22(q,J=6.7Hz,2H),4.02-3.93(m,2H),3.19-3.05(m,3H),2.81(s,6H),2.03-1.83(m,2H)。MS(ESI) m/z 635(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:634.53

30

【 0 3 0 9】

【化 2 6 4】



FMF-05-072-1

50

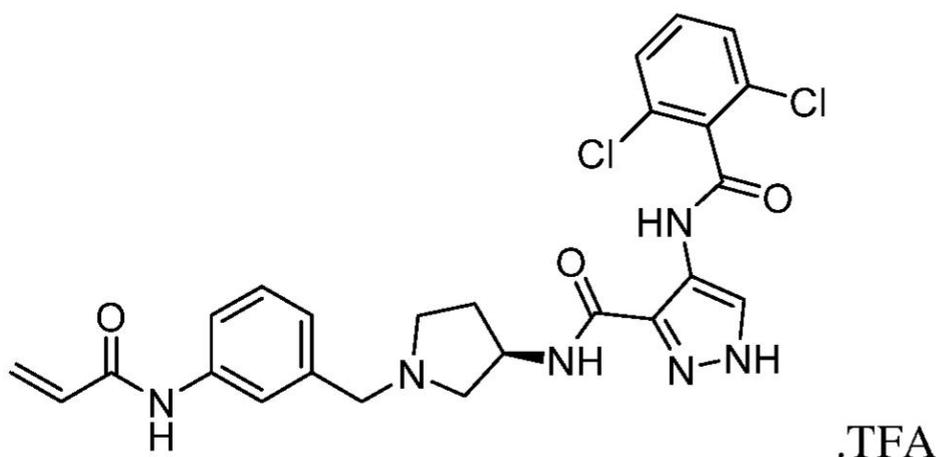
(R)-N-(1-(4-アクリルアミドベンジル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(11mg、0.021mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.53(d,J=7.8Hz,1H),10.31(s,1H),10.04(d,J=13.6Hz,1H),8.40(d,J=5.7Hz,1H),7.76(s,1H),7.74(s,1H),7.62-7.56(m,3H),7.53(ddd,J=9.1,6.8,3.5 Hz,2H),7.47(dd,J=8.6,3.2Hz,2H),6.45(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.28(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),4.60(d,J=57.0Hz,2H),4.40-4.31(m,2H),3.60(d,J=53.3Hz,2H),3.18(s,1H),2.13(d,J=40.9Hz,2H)。MS(ESI) m/z 528(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₃から予測される質量:527.41

【0310】

【化265】

10



20

FMF-05-071-1

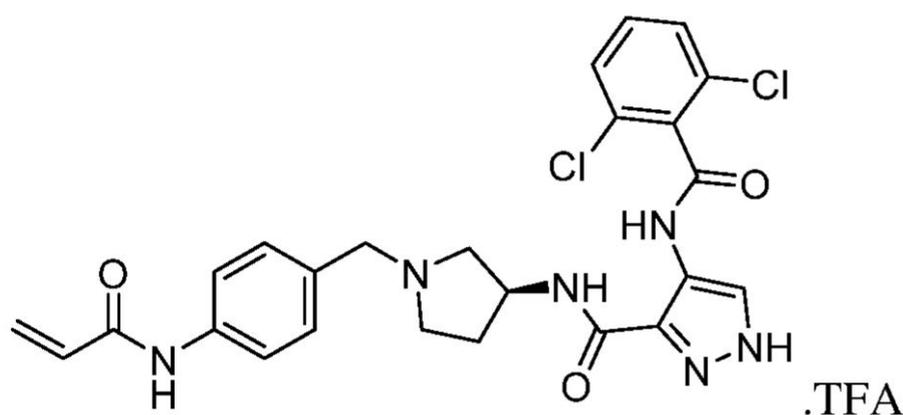
(R)-N-(1-(3-アクリルアミドベンジル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(17mg、0.032mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.54(d,J=8.9Hz,1H),10.31(s,1H),10.04(d,J=13.8Hz,1H),8.85(dd,J=170.2,7.4Hz,1H),8.40(d,J=6.0Hz,1H),8.03(s,1H),7.64-7.49(m,5H),7.43(t,J=7.9Hz,1H),7.28-7.16(m,1H),6.46(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.28(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.68(s,1H),4.56(dd,J=13.6,7.1Hz,1H),4.39(td,J=18.6,17.6,8.4Hz,2H),3.74-3.56(m,1H),3.20(dd,J=16.6,7.9Hz,1H),2.27-2.07(m,1H),2.00(s,1H)。MS(ESI) m/z 528(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₃から予測される質量:527.41

【0311】

【化266】

30



40

50

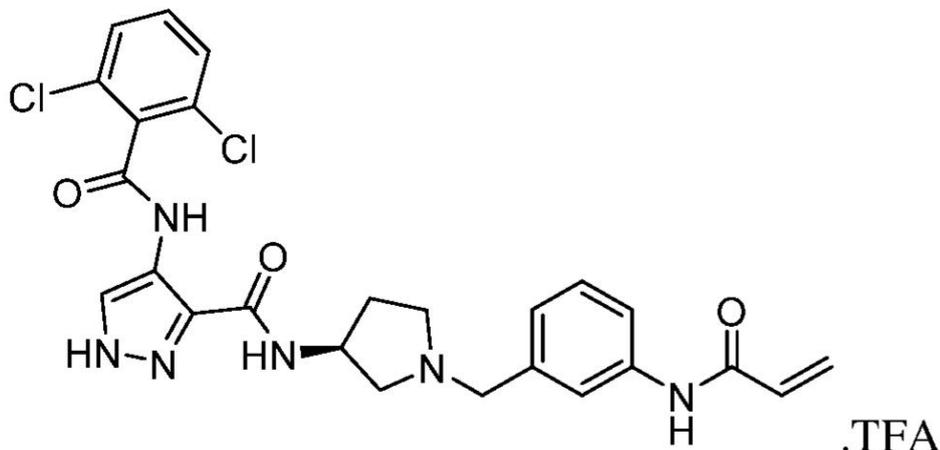
FMF-05-070-1

(S)-N-(1-(4-アクリルアミドベンジル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(14mg、0.026mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.53(d, J=7.8Hz, 1H), 10.31(s, 1H), 10.04(d, J=13.5Hz, 1H), 8.40(d, J=5.7Hz, 1H), 7.85-7.66(m, 2H), 7.66-7.43(m, 5H), 6.45(dd, J=17.0, 10.2Hz, 1H), 6.28(dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.79(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 4.66(s, 1H), 4.54(t, J=7.1Hz, 0H), 4.41-4.28(m, 2H), 3.76-3.55(m, 1H), 3.18(s, 1H), 2.27-2.08(m, 1H)。MS(ESI) m/z 528(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₃から予測される質量:527.41

【0312】

【化267】



FMF-05-069-1

(S)-N-(1-(3-アクリルアミドベンジル)ピロリジン-3-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(36mg、0.068mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.54(d, J=8.8Hz, 1H), 10.31(d, J=6.5Hz, 1H), 10.04(d, J=13.7Hz, 1H), 8.40(d, J=6.0Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.62-7.50(m, 5H), 7.43(t, J=7.9Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 6.46(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.28(dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.79(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 4.67(s, 1H), 4.54(s, 2H), 4.47-4.33(m, 4H), 3.26-3.16(m, 1H), 2.26-2.10(m, 1H)。MS(ESI) m/z 528(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄Cl₂N₆O₃から予測される質量:527.41

【0313】

10

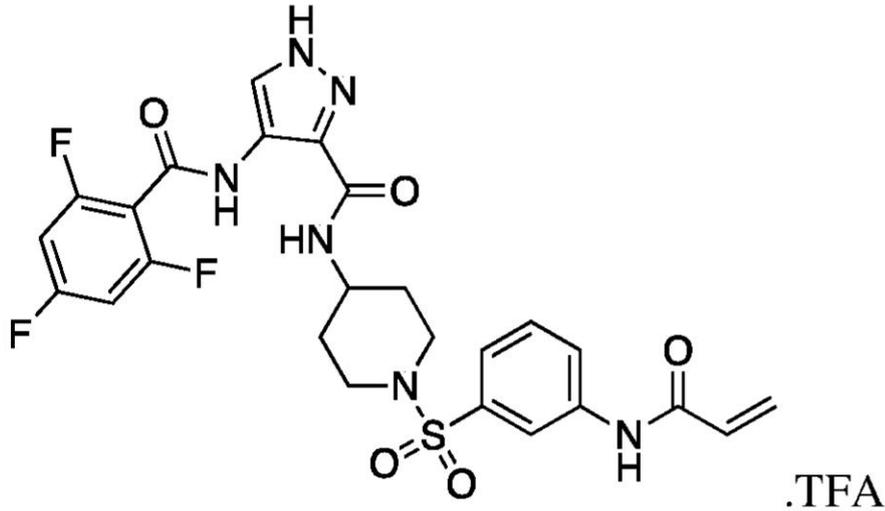
20

30

40

50

【化 2 6 8】



10

FMF-04-095-1

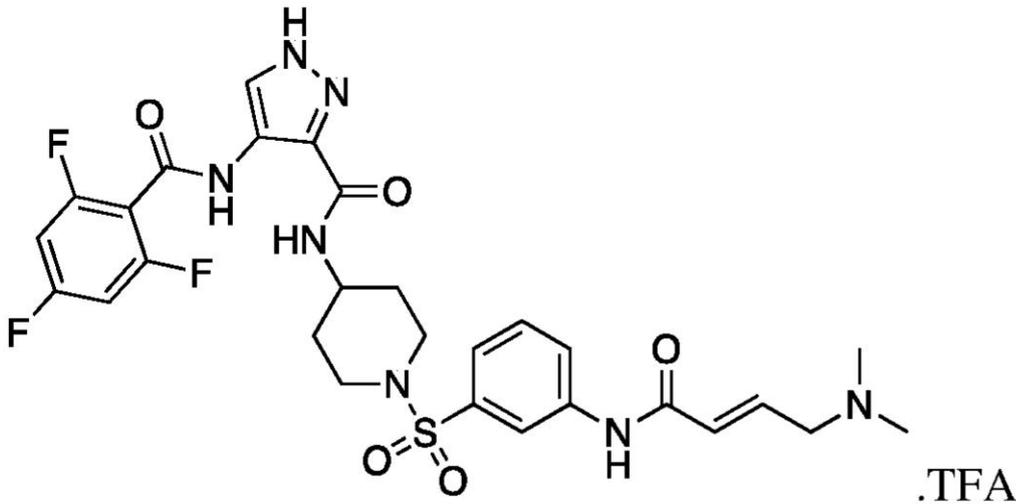
N-(1-((3-((3-((2,4,6-trifluorophenyl)amido)-1H-pyrazol-3-yl)carbamoyl)piperidin-4-yl)-4-(2,4,6-trifluorophenyl)acetamide)-1H-pyrazol-3-yl)carbamoyl)piperidin-4-yl)-4-(2,4,6-trifluorophenyl)acetamide trihydrofluoride salt

本化合物を方法1(12mg、0.021mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.41(s,1H),10.55(s,1H),10.37(s,1H),8.43(d,J=8.2Hz,1H),8.32(s,1H),8.17(t,J=2.0Hz,1H),7.94(ddd,J=8.2,2.2,1.0Hz,1H),7.61(t,J=8.0Hz,1H),7.47-7.40(m,1H),7.38-7.34(m,1H),6.44(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.31(dd,J=16.9,1.9Hz,1H),5.82(dd,J=10.0,1.9Hz,1H),3.81-3.71(m,1H),3.63(d,J=11.7Hz,2H),2.46-2.32(m,2H),1.81(d,J=12.5Hz,2H),1.71(q,J=11.7Hz,2H)。MS(ESI) m/z 577(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₃F₃N₆O₅Sから予測される質量:576.55

20

【 0 3 1 4】

【化 2 6 9】



30

40

FMF-04-095-1

(E)-N-(1-((3-((4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリフルオロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(15mg、0.021mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.74(s,1H),10.36(s,1H),8.44(d,J=8.2Hz,1H),8.32(s,1H),8.19(t,J=2.0Hz,1H),7.96-7.89(m,1H),7.62(t,J=8.0Hz,1H),7.45(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.38-7.33(m,2H),6.80(dt,J=15.3,7.1Hz,1H),6.46(dd,J=15.3,1.4Hz,1

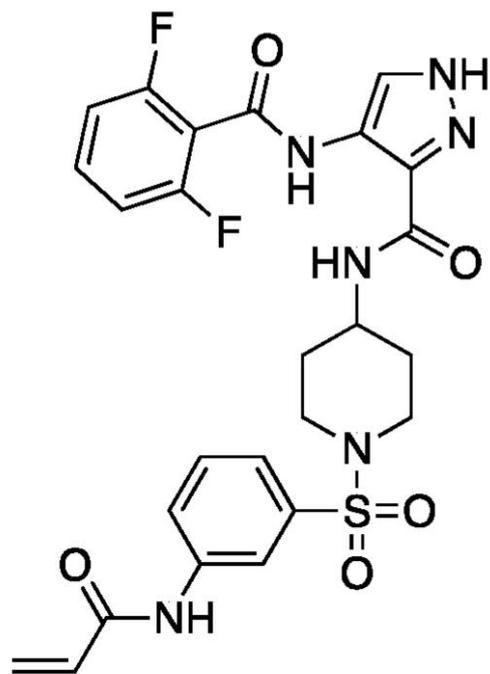
50

H), 3.96 (d, J=7.1 Hz, 2H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.64 (d, J=11.6 Hz, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.81 (d, J=12.6 Hz, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H)。MS(ESI) m/z 635 (M+H)⁺。

化学式C₂₈H₃₀F₃N₇O₅Sから予測される質量:633.65

【0315】

【化270】



10

20

FMF-04-096-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフルオロペンジアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(3mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.41 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.17 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J=8.3, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.43 (ddd, J=7.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 6.45 (dd, J=17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.31 (dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=10.1, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (tdt, J=11.5, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.63 (dt, J=12.3, 3.6 Hz, 2H), 2.44-2.33 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.71 (tt, J=12.8, 6.5 Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 559 (M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₄F₂N₆O₅Sから予測される質量:558.56

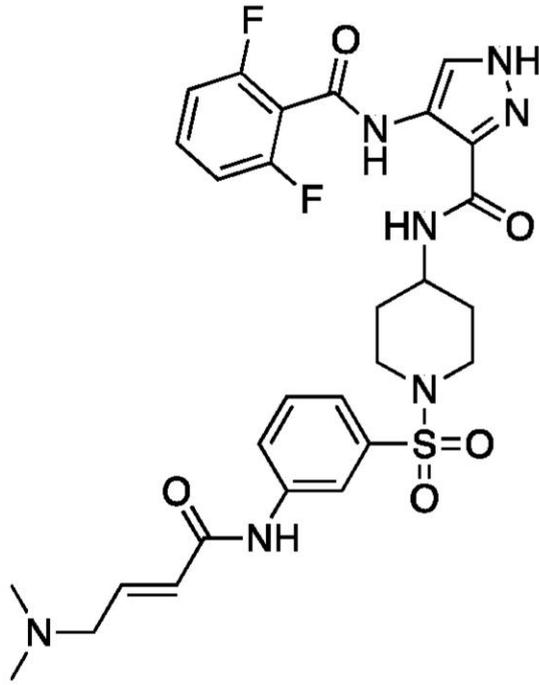
30

【0316】

40

50

【化 2 7 1】



10

20

FMF-04-096-2

(E)-4-(2,6-ジフルオロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(19mg、0.031mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.47(s,1H),10.80(s,1H),10.34(s,1H),8.44(d,J=8.1Hz,1H),8.32(s,1H),8.21(dt,J=11.5,2.0Hz,1H),7.93(ddd,J=8.6,2.5,1.4Hz,1H),7.67-7.55(m,3H),7.45(ddt,J=7.8,6.4,1.3Hz,1H),6.80(dt,J=15.4,7.1Hz,1H),6.51-6.43(m,1H),3.95(d,J=7.1Hz,2H),3.79-3.70(m,2H),3.63(d,J=11.5Hz,3H),2.79(s,6H),2.41-2.35(m,3H),1.81(d,J=12.3Hz,3H),1.70(d,J=12.6Hz,3H)。MS(ESI) m/z 616(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₁F₂N₇O₅Sから予測される質量:615.66

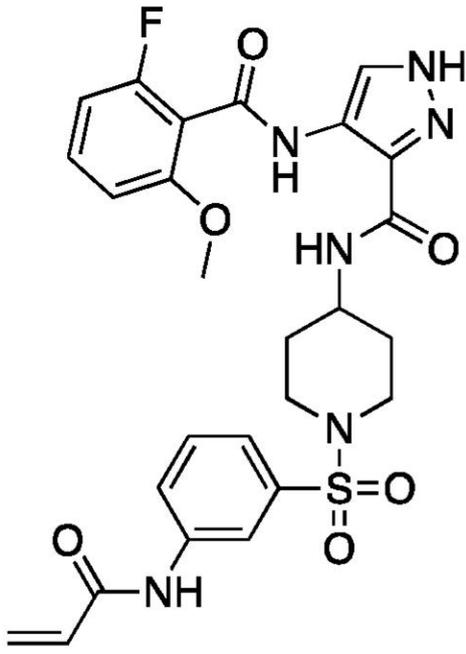
30

【 0 3 1 7】

40

50

【化 2 7 2】



10

20

FMF-04-097-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(4mg、0.007mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.33(s, 1H), 10.53(s, 1H), 10.20(s, 1H), 8.39(d, J=8.2Hz, 1H), 8.30(d, J=1.4Hz, 1H), 8.16(t, J=2.0Hz, 1H), 7.94(ddd, J=8.1, 2.1, 1.0Hz, 1H), 7.60(t, J=8.0Hz, 1H), 7.49(td, J=8.5, 6.8Hz, 1H), 7.43(ddd, J=7.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 7.00(d, J=8.5Hz, 1H), 6.91(ddd, J=9.3, 8.4, 0.9Hz, 1H), 6.44(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.31(dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.82(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.79-3.68(m, 1H), 3.63(d, J=11.6Hz, 2H), 3.09(q, J=7.3Hz, 1H), 2.42-2.31(m, 2H), 1.81(d, J=12.1Hz, 2H), 1.76-1.65(m, 2H)。MS(ESI) m/z 571(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₇FN₆O₆Sから予測される質量:570.60

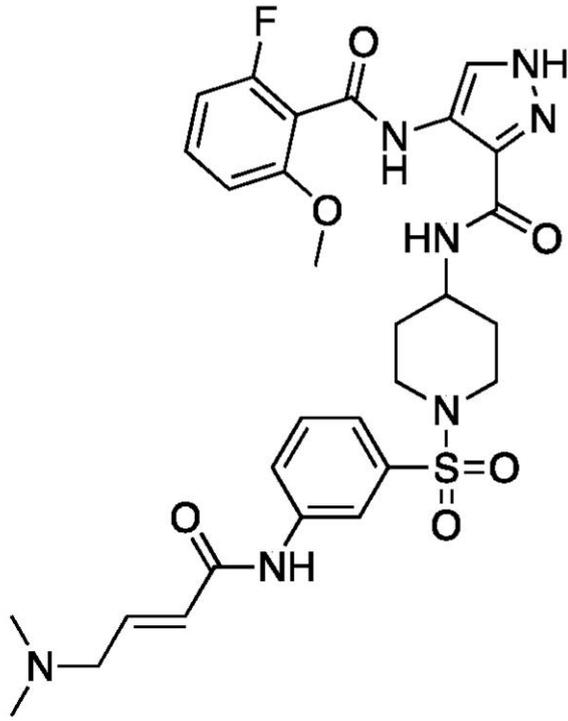
30

【0 3 1 8】

40

50

【化 2 7 3】



10

20

FMF-04-097-2

(E)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(15mg、0.023mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.39(s, 1H), 10.83(s, 1H), 10.18(d, J=4.3Hz, 1H), 8.40(d, J=8.2Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.20(t, J=2.0Hz, 1H), 7.97-7.91(m, 1H), 7.61(t, J=8.0Hz, 1H), 7.49(td, J=8.5, 6.8Hz, 1H), 7.44(dt, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.00(d, J=8.5Hz, 1H), 6.91(dd, J=9.5, 8.3Hz, 1H), 6.82(dt, J=15.3, 7.1Hz, 1H), 6.48(dt, J=15.2, 1.3Hz, 1H), 3.91(d, J=7.1Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.78-3.68(m, 1H), 3.62(d, J=11.5Hz, 2H), 2.75(s, 6H), 2.41-2.33(m, 2H), 1.80(d, J=12.6Hz, 2H), 1.70(d, J=12.3Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 629(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₄FN₇O₆Sから予測される質量:627.69

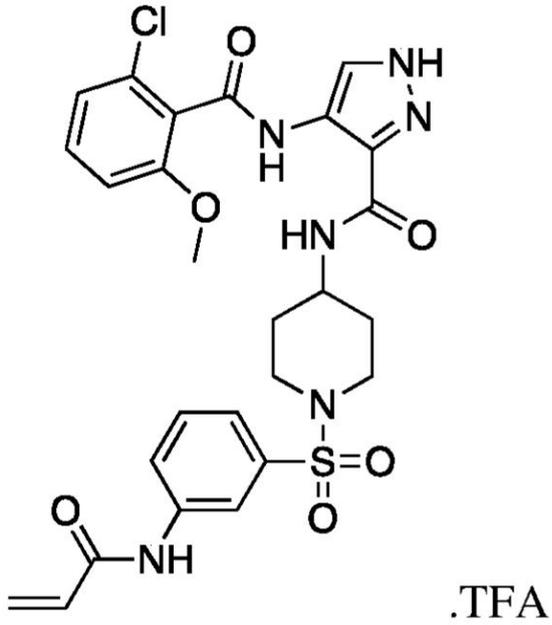
30

【0319】

40

50

【化 2 7 4】



10

FMF-04-107-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロ-6-メトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(6mg、0.010mmol)に従い白色粉末として調製した。

【0320】

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) 13.39(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.42(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.16(t, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.93(ddd, $J=8.2, 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 7.60(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.40(m, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 6.44(dd, $J=17.0, 10.1$ Hz, 1H), 6.31(dd, $J=17.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.81(dd, $J=10.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.75-3.67(m, 1H), 3.64-3.60(m, 2H), 2.42-2.30(m, 2H), 1.79(d, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.69(q, $J=11.8, 11.3$ Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 588(M+H) $^+$ 。化学式 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_6\text{S}$ から予測される質量:587.05

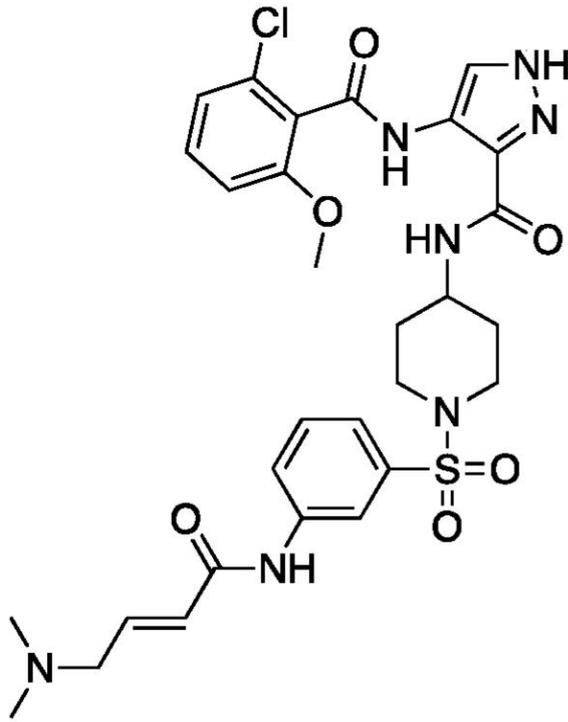
30

【0321】

40

50

【化 2 7 5】



10

20

FMF-04-107-2

(E)-4-(2-クロロ-6-メトキシベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(3mg、0.004mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.39(s,1H),10.74(s,1H),9.87(s,1H),8.43(d,J=8.2Hz,1H),8.35-8.27(m,1H),8.18(t,J=2.0Hz,1H),7.92(ddd,J=8.3,2.2,1.0Hz,1H),7.61(t,J=8.0Hz,1H),7.48-7.42(m,2H),7.12(dd,J=8.3,5.6Hz,2H),6.80(dt,J=15.4,7.1Hz,1H),6.49-6.42(m,1H),3.93(d,J=7.0Hz,2H),3.79(s,3H),3.75-3.67(m,1H),3.67-3.59(m,2H),2.78(s,6H),2.39-2.31(m,2H),1.79(d,J=12.6Hz,2H),1.74-1.65(m,2H)。MS(ESI) m/z 645(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₄ClN₇O₆Sから予測される質量:644.14

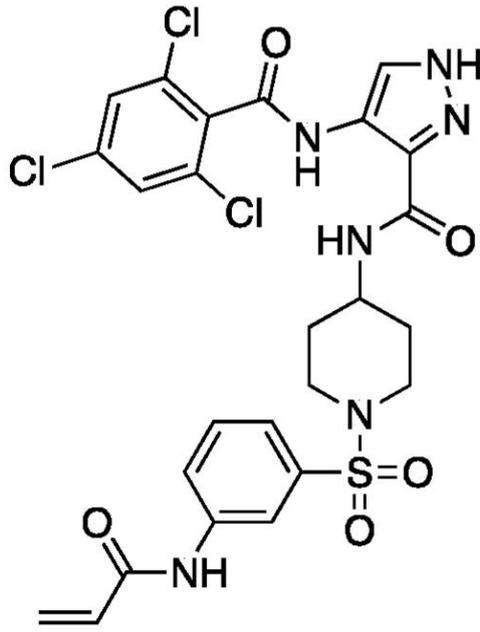
30

【 0 3 2 2】

40

50

【化 2 7 6】



10

FMF-04-159-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(6mg、0.009mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.41(s, 1H), 10.52(s, 1H), 10.20(d, J=10.0Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(t, J=2.0Hz, 1H), 7.94(ddd, J=8.2, 2.2, 1.0Hz, 1H), 7.79(d, J=1.8Hz, 2H), 7.60(t, J=8.0Hz, 1H), 7.43(ddd, J=7.8, 1.9, 1.0Hz, 1H), 6.43(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.31(dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.82(dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 3.72(dq, J=11.2, 7.3, 5.6Hz, 1H), 3.61(dd, J=7.6, 5.2Hz, 2H), 2.38(t, J=12.0Hz, 2H), 1.81(d, J=12.4Hz, 2H), 1.69(d, J=12.1Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 627(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₃Cl₃N₆O₅Sから予測される質量:625.91

【 0 3 2 3】

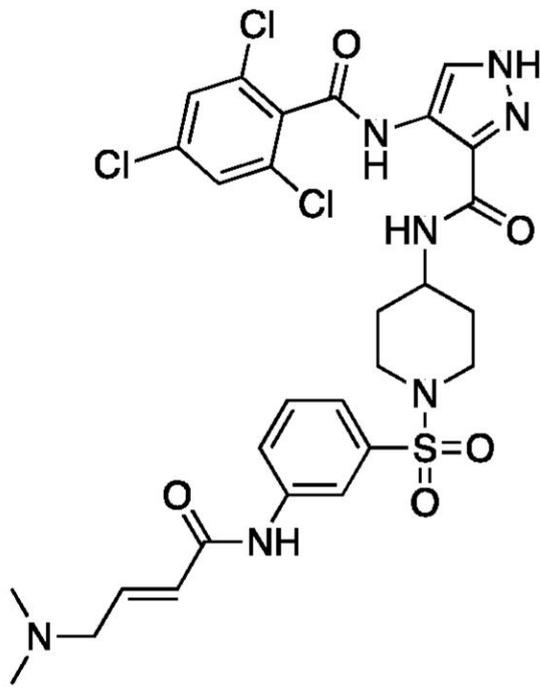
20

30

40

50

【化 2 7 7】



10

20

FMF-04-159-2

(E)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(17mg、0.024mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.70(s,1H),10.18(s,1H),9.84(s,1H),8.42(d,J=8.2 Hz,1H),8.35(d,J=1.5Hz,1H),8.17(t,J=2.0Hz,1H),8.00-7.85(m,1H),7.79(s,2H),7.62(t,J=8.0Hz,1H),7.45(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),6.79(dt,J=14.8,7.1Hz,1H),6.50-6.37(m,1H),3.96(d,J=7.2Hz,2H),3.83-3.68(m,0H),3.63(d,J=11.6Hz,2H),2.81(s,6H),2.41-2.29(m,2H),1.87-1.64(m,4H)。MS(ESI) m/z 689(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₀Cl₃N₇O₅Sから予測される質量:683.00

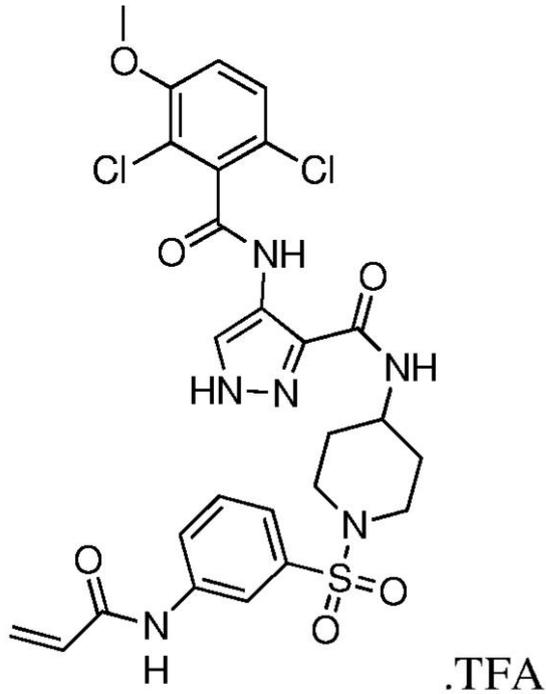
30

【 0 3 2 4】

40

50

【化 2 7 8】



10

20

FMF-04-184-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロ-3-メトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(10mg、0.016mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.42(s,1H),10.52(s,1H),10.05(s,1H),8.43(d,J=8.1Hz,1H),8.32(s,1H),8.15(t,J=2.0Hz,1H),7.94(ddd,J=8.2,2.2,1.0Hz,1H),7.60(t,J=8.0Hz,1H),7.52(d,J=9.0Hz,1H),7.42(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.28(d,J=9.1Hz,1H),6.43(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.31(dd,J=16.9,2.0Hz,1H),5.82(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),3.90(s,3H),3.72(qd,J=11.5,5.9Hz,1H),3.62(d,J=11.7Hz,2H),2.43-2.31(m,2H),1.90-1.63(m,5H)。MS(ESI) m/z 622(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₆Sから予測される質量:621.49

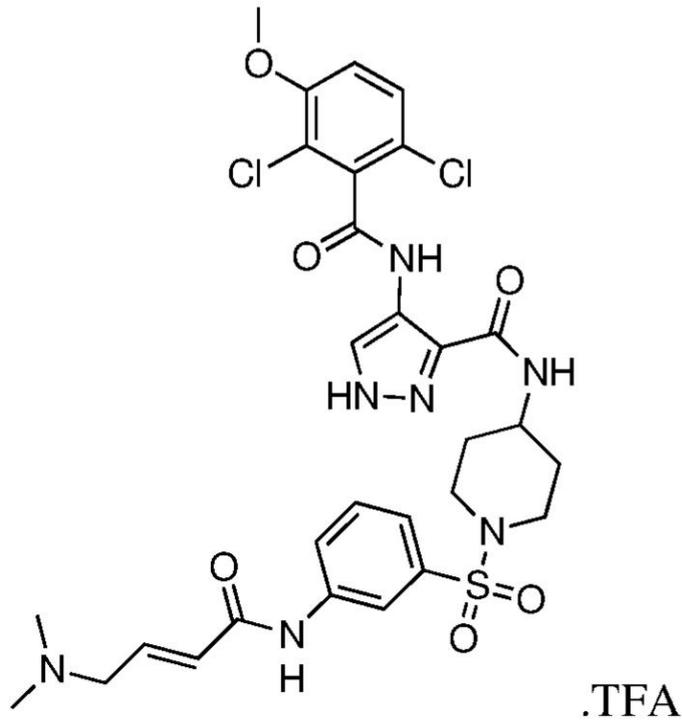
30

【 0 3 2 5】

40

50

【化 2 7 9】



10

20

FMF-04-184-2

(E)-4-(2,6-ジクロロ-3-メトキシベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(21mg、0.031mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.43(s,1H),10.71(s,1H),10.04(s,1H),9.90(s,1H),8.45(t,J=6.5 Hz,1H),8.33(s,1H),8.17(t,J=2.0Hz,1H),7.95-7.89(m,1H),7.62(t,J=8.0Hz,1H),7.52(d,J=9.0Hz,1H),7.45(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),6.79(dt,J=14.7,7.2Hz,1H),6.48-6.42(m,1H),4.01-3.94(m,2H),3.90(s,3H),3.71(tdt,J=11.6,8.3,4.0 Hz,1H),3.63(d,J=11.7Hz,3H),2.81(s,6H),2.41-2.30(m,2H),1.80(dd,J=12.8,3.9 Hz,2H),1.74-1.63(m,2H)。

30

【 0 3 2 6】

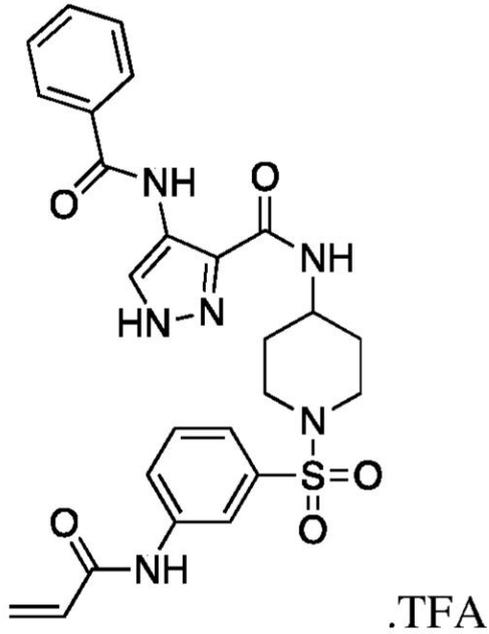
MS(ESI) m/z 679(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₃Cl₂N₇O₆Sから予測される質量:678.59

【 0 3 2 7】

40

50

【化 2 8 0】



10

FMF-05-027-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-ベンズアミド-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20

本化合物を方法1(3mg、0.006mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.35(s,1H),10.74(s,1H),10.56(s,1H),8.51(d,J=8.3Hz,1H),8.31(d,J=1.4Hz,1H),8.19-8.16(m,1H),7.96(ddd,J=8.3,2.2,1.0Hz,1H),7.88-7.78(m,2H),7.68-7.52(m,4H),7.44(dt,J=7.9,1.2Hz,1H),6.45(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.32(dd,J=16.9,2.0Hz,1H),5.83(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),3.92-3.77(m,1H),3.65(d,J=11.8Hz,2H),2.47-2.34(m,2H),1.84(d,J=12.5Hz,2H),1.74(dt,J=13.1,10.0Hz,2H)。MS(ESI) m/z 523(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₆N₆O₅Sから予測される質量:522.58

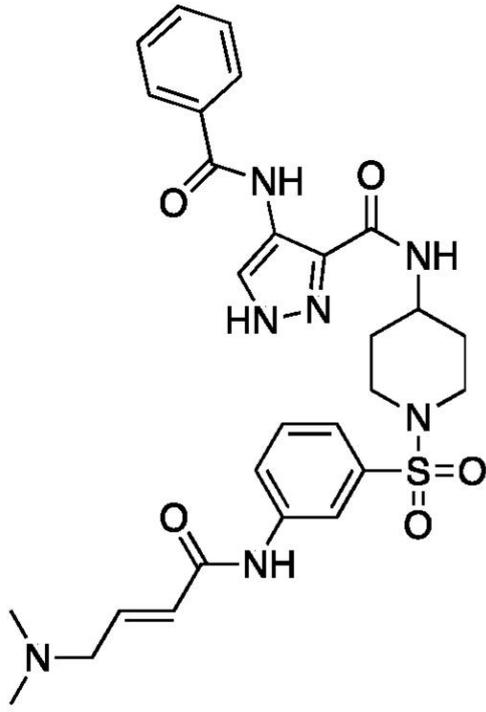
【 0 3 2 8】

30

40

50

【化 2 8 1】



10

20

FMF-05-027-2

(E)-4-ベンズアミド-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(8mg、0.013mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.37(s,1H),10.75(s,1H),10.02(s,1H),8.52(d,J=8.3Hz,1H),8.31(s,1H),8.20(t,J=2.0Hz,1H),7.94(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.90-7.81(m,2H),7.63(dt,J=9.0,7.6Hz,2H),7.57(dd,J=8.3,6.7Hz,2H),7.47(d,J=7.7Hz,1H),6.81(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.48(d,J=15.3Hz,1H),3.98(d,J=7.1Hz,2H),3.83(tt,J=9.8,6.3Hz,1H),3.66(d,J=11.7Hz,2H),2.82(s,6H),2.46-2.35(m,2H),1.84(d,J=12.5Hz,2H),1.79-1.67(m,2H)。MS(ESI) m/z 580(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₃N₇O₅Sから予測される質量:579.68

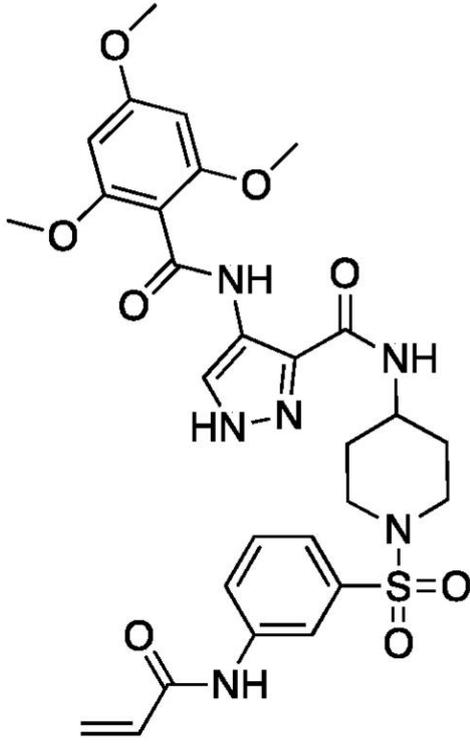
30

【 0 3 2 9】

40

50

【化 2 8 2】



10

20

FMF-05-028-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリメトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(3mg、0.004mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.25(s, 1H), 10.53(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.32(d, J=8.3Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.15(t, J=2.0Hz, 1H), 7.94(ddd, J=8.2, 2.2, 1.0Hz, 1H), 7.60(t, J=8.0Hz, 1H), 7.42(dt, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 6.44(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.31(dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 6.27(s, 2H), 5.82(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 3.73(s, 6H), 3.62(d, J=11.9Hz, 2H), 2.43-2.31(m, 2H), 1.80(d, J=12.5Hz, 2H), 1.74-1.63(m, 2H)。MS(ESI) m/z 613(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₂N₆O₈Sから予測される質量:612.66

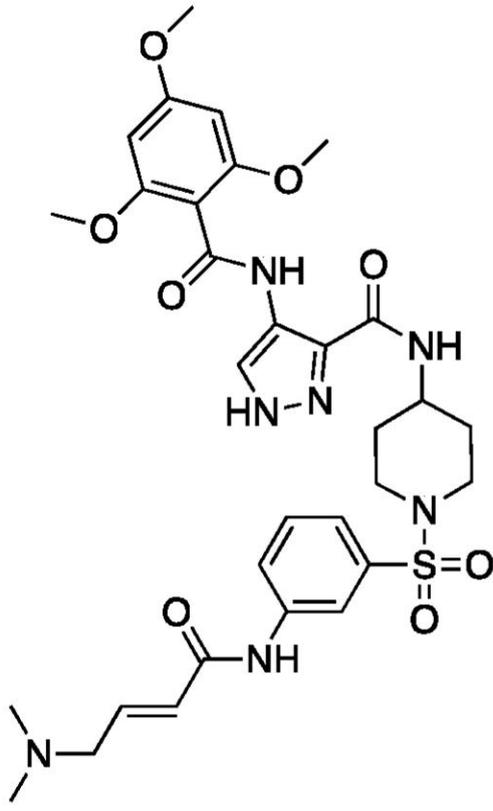
30

【0 3 3 0】

40

50

【化 2 8 3】



FMF-05-028-2

(E)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリメトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(8mg、0.012mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.26(s, 1H), 10.73(s, 1H), 10.02(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.34(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.18(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.96-7.89(m, 1H), 7.62(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45(dt, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80(dt, J=14.8, 7.2 Hz, 1H), 6.50-6.41(m, 1H), 6.28(s, 2H), 3.97(d, J=7.1 Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 3.73(s, 6H), 3.62(d, J=11.3 Hz, 2H), 3.08(d, J=6.8 Hz, 1H), 2.81(s, 5H), 2.43-2.27(m, 2H), 1.80(d, J=12.3 Hz, 2H), 1.70(d, J=12.6 Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 671(M+H)⁺。化学式C₃₁H₃₉N₇O₈Sから予測される質量:669.75

【0 3 3 1】

10

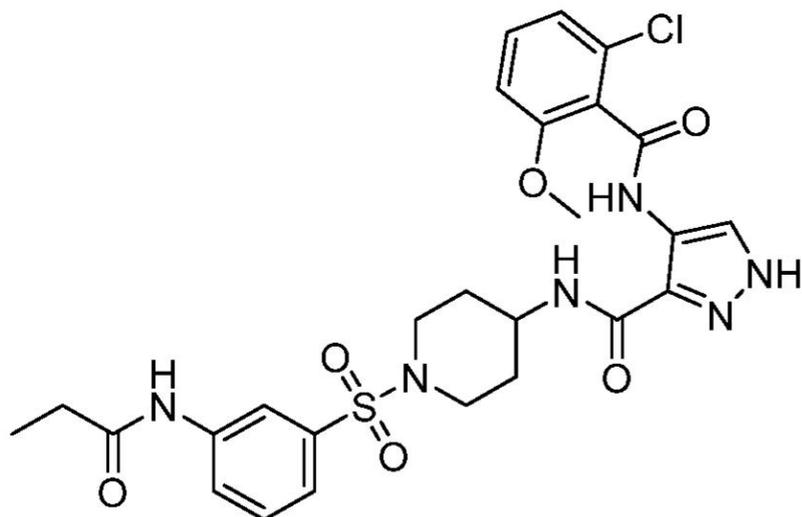
20

30

40

50

【化 2 8 4】



.TFA

10

FMF-05-033-1

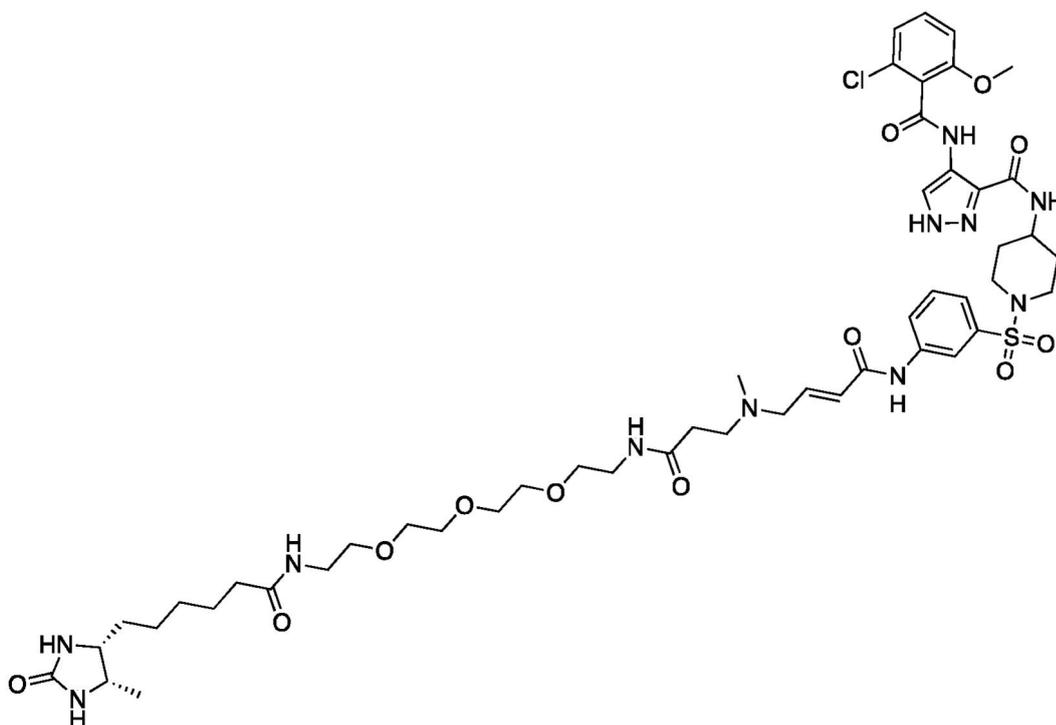
4-(2-クロロ-6-メトキシベンズアミド)-N-(1-((3-プロピオンアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

20

本化合物を方法1(7mg、0.012mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.36(s, 1H), 10.23(s, 1H), 9.87(s, 1H), 8.41(d, J=8.2Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.09(t, J=2.0Hz, 1H), 7.85(ddd, J=8.2, 2.2, 1.0Hz, 1H), 7.56(t, J=8.0Hz, 1H), 7.45(td, J=8.3, 3.0Hz, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 7.17-7.07(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.76-3.65(m, 1H), 3.61(d, J=11.8Hz, 2H), 2.38-2.34(m, 2H), 2.35-2.31(m, 1H), 1.89-1.76(m, 3H), 1.68(tt, J=12.0, 6.2Hz, 2H), 1.09(t, J=7.5Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 590(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₉ClN₆O₆Sから予測される質量:589.06

【 0 3 3 2】

【化 2 8 5】



.TFA

30

40

FMF-05-035-1

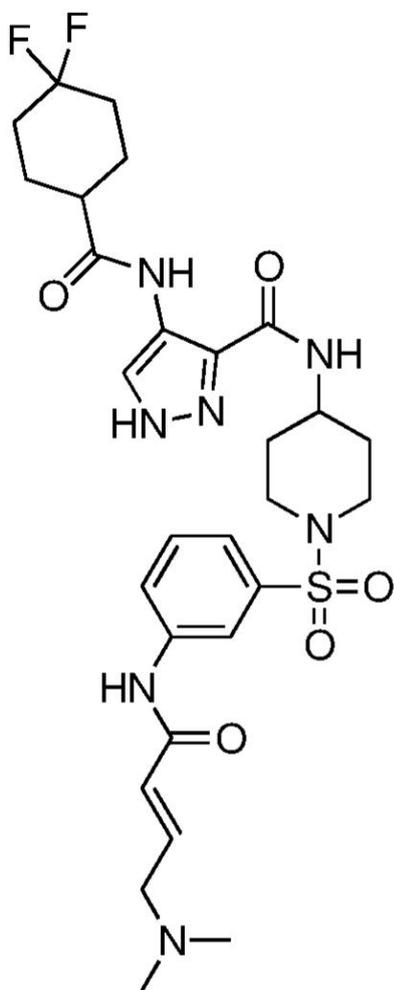
50

4-(2-クロロ-6-メトキシベンズアミド)-N-(1-((3-((E)-5-メチル-27-((4R,5S)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-イル)-8,22-ジオキソ-12,15,18-トリオキサ-5,9,21-トリアザヘプタコサ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(5mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。MS(ESI) m/z 1073、537(M+H)⁺、[(M+H)⁺/2]。化学式C₄₉H₇₀ClN₁₁O₁₂Sから予測される質量:1072.67

【0333】

【化286】



10

20

30

FMF-05-116-1

(E)-4-(4,4-ジフルオロシクロヘキサン-1-carboxアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

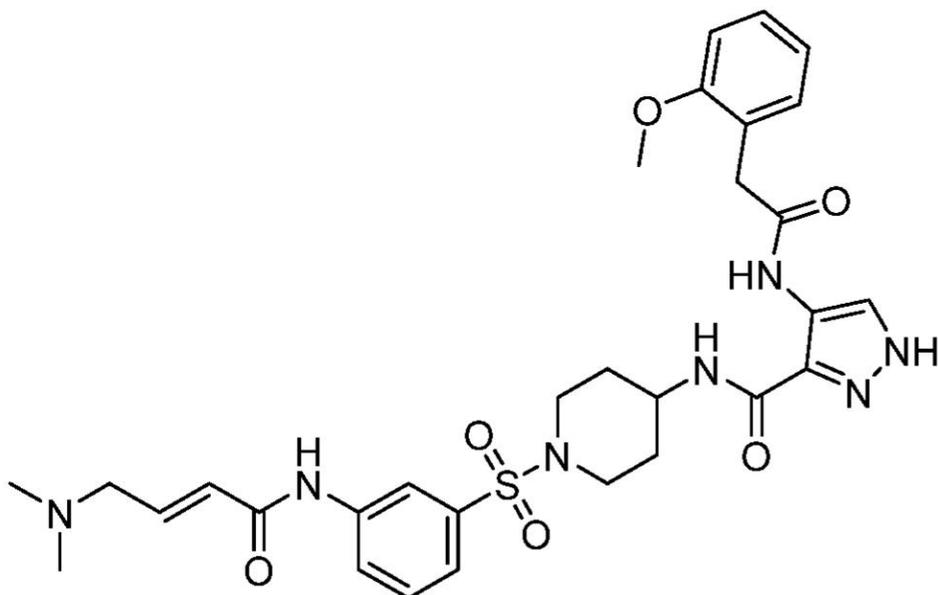
本化合物を方法1(2mg、0.003mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.27-13.16(m,1H),10.73(s,1H),9.99(s,1H),9.79(s,1H),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.25-8.09(m,2H),7.94(ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz,1H),7.64(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dt,J=7.9,1.2Hz,1H),6.81(dt,J=14.6,7.1Hz,1H),6.47(dd,J=15.3,1.4Hz,1H),3.96(d,J=7.1Hz,2H),3.83-3.70(m,1H),3.65(d,J=11.5Hz,2H),3.10(s,1H),2.80(s,6H),2.44-2.34(m,2H),2.10-1.54(m,10H),1.28-1.14(m,2H)。MS(ESI) m/z 623(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₇F₂N₇O₅Sから予測される質量:621.70

【0334】

40

50

【化 2 8 7】



10

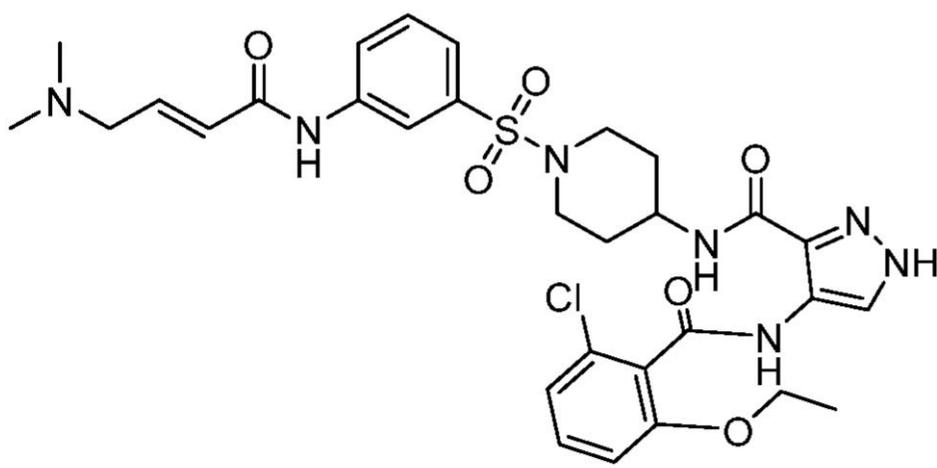
FMF-05-117-1

(E)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(5mg、0.008mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.16(s, 1H), 10.73(s, 1H), 9.95(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.22(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.18(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.95(ddd, J=8.2, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.64(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.46(dt, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.28-7.20(m, 2H), 7.02-6.95(m, 1H), 6.91(td, J=7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.81(dt, J=14.8, 7.1 Hz, 1H), 6.47(dt, J=15.5, 1.3 Hz, 1H), 3.98(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.76-3.68(m, 1H), 3.62(d, J=18.2 Hz, 4H), 2.82(s, 6H), 2.44-2.32(m, 2H), 1.80(d, J=12.3 Hz, 2H), 1.71(t, J=11.6 Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 625(M+H)⁺。化学式C₃₀H₃₇N₇O₆Sから予測される質量:623.70

【 0 3 3 5】

【化 2 8 8】



40

FMF-05-118-1

(E)-4-(2-(2-クロロ-6-エトキシベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

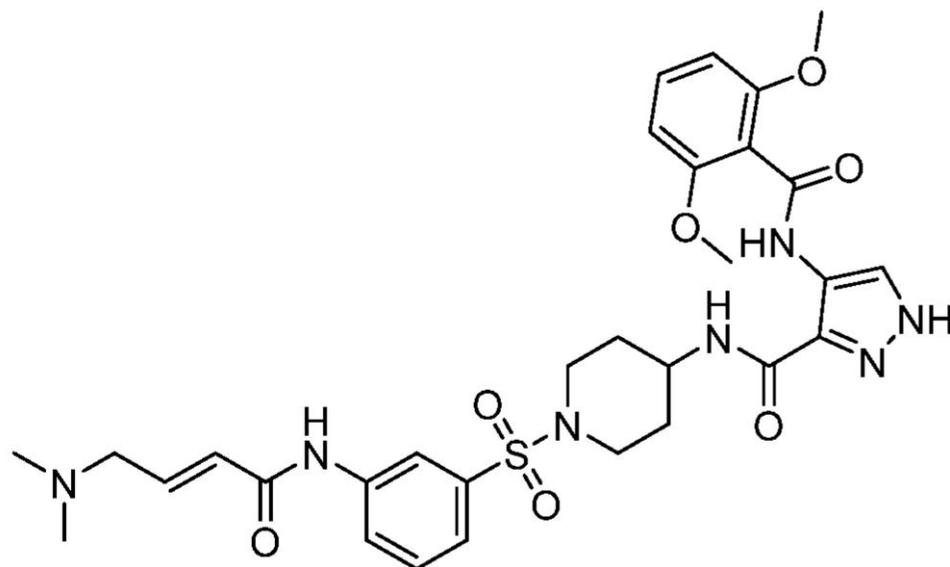
本化合物を方法1(5mg、0.007mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500

50

MHz, DMSO- d_6) 13.37(s, 1H), 10.71(s, 1H), 9.87(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.42(d, J=8.3 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.17(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.92(ddd, J=8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.62(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.49-7.36(m, 2H), 7.16-7.04(m, 2H), 6.85-6.73(m, 1H), 6.52-6.35(m, 1H), 4.09(q, J=7.0 Hz, 2H), 3.97(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.75-3.67(m, 1H), 3.63(d, J=11.6 Hz, 2H), 2.81(s, 6H), 2.41-2.30(m, 2H), 1.80(d, J=12.4 Hz, 2H), 1.69(d, J=10.6 Hz, 2H), 1.21(t, J=7.0 Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 659(M+H)⁺。化学式C₃₀H₃₆ClN₇O₆Sから予測される質量: 658.17

【 0 3 3 6 】

【 化 2 8 9 】



FMF-05-119-1

(E)-4-(2,6-ジメトキシベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(3mg、0.004mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO- d_6) 13.31(s, 1H), 10.73(s, 1H), 10.02(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.37(d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.18(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.92(ddd, J=8.3, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.62(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45(dt, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.37(t, J=8.4 Hz, 1H), 6.80(dt, J=14.8, 7.2 Hz, 1H), 6.73(d, J=8.5 Hz, 2H), 6.50-6.38(m, 1H), 3.97(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.74(s, 6H), 3.66-3.58(m, 2H), 2.81(s, 6H), 2.35(t, J=11.6 Hz, 2H), 1.79(t, J=7.5 Hz, 2H), 1.69(q, J=11.7, 11.1 Hz, 2H), 1.30-1.18(m, 1H)。MS(ESI) m/z 640(M+H)⁺。化学式C₃₀H₃₇N₇O₇Sから予測される質量: 639.73

【 0 3 3 7 】

10

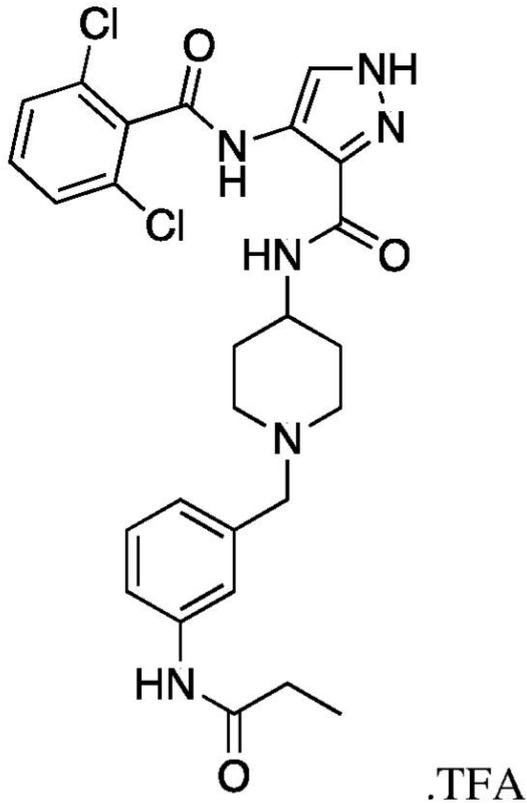
20

30

40

50

【化 2 9 0】



10

20

FMF-04-172-2

4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(3-プロピオンアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(20mg、0.026mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.48(s,1H),10.12(d,J=8.9Hz,1H),10.03(d,J=4.8Hz,1H),9.52(s,1H),8.79-8.59(m,1H),8.38(d,J=16.9Hz,1H),7.92(t,J=1.9Hz,1H),7.64-7.42(m,5H),7.39(t,J=7.9Hz,1H),7.15(dt,J=7.6,1.3Hz,1H),4.25(d,J=5.2Hz,2H),3.96(dt,J=11.8,4.0Hz,1H),3.37(d,J=11.8Hz,2H),3.03(dd,J=22.2,10.7Hz,2H),2.34(q,J=7.5Hz,2H),1.99-1.82(m,4H),1.09(t,J=7.5Hz,3H)。MS(ESI) m/z 544(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₈N₆O₃から予測される質量:543.45

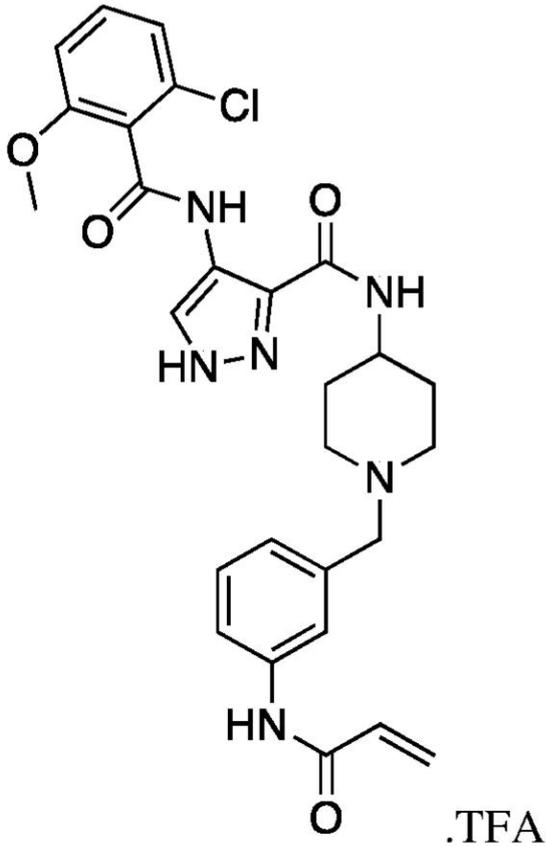
30

【 0 3 3 8】

40

50

【化 2 9 1】



10

20

FMF-04-161-1

N-(1-(3-アクリルアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2-クロロ-6-メトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(14mg、0.026mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.45(d, J=26.9Hz, 1H), 10.32(d, J=5.1Hz, 1H), 9.86(d, J=14.9Hz, 1H), 8.68(d, J=7.7Hz, 1H), 8.36(d, J=16.7Hz, 1H), 7.99(d, J=1.9Hz, 1H), 7.58(dt, J=8.3, 1.3Hz, 1H), 7.45(dt, J=18.9, 8.1Hz, 2H), 7.21(dd, J=9.5, 7.8Hz, 1H), 7.15(t, J=7.7Hz, 2H), 6.46(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.28(dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.79(dd, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 4.27(d, J=5.2Hz, 2H), 4.02-3.90(m, 1H), 3.38(d, J=12.1Hz, 2H), 3.06(q, J=11.7Hz, 2H), 1.98(d, J=20.0Hz, 2H), 1.85(q, J=12.5Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 538(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉ClN₆O₄から予測される質量:537.02

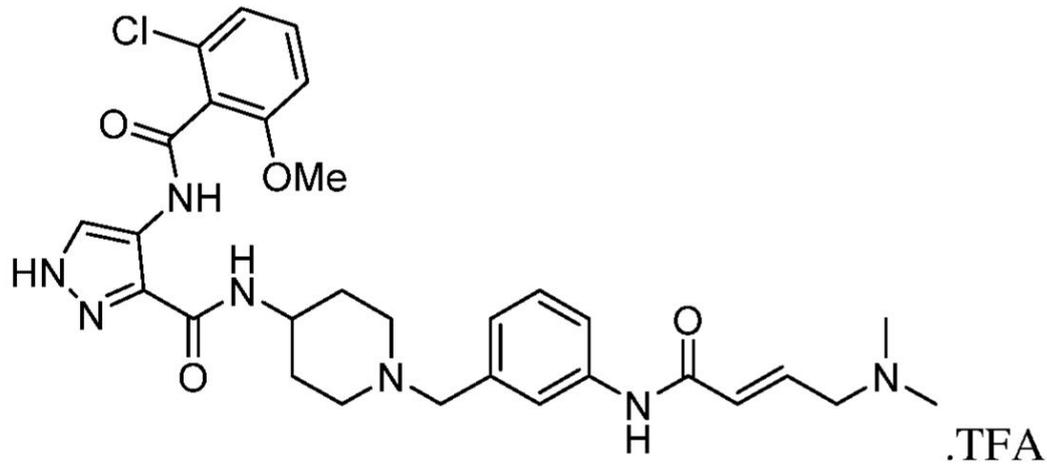
30

【 0 3 3 9】

40

50

【化 2 9 2】



FMF-05-032-1

(E)-4-(2-クロロ-6-メトキシベンズアミド)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(11mg、0.018mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.44(s, 1H), 10.52(s, 1H), 10.15(s, 1H), 9.86(d, J=12.2Hz, 1H), 8.68(d, J=7.9Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.46(dt, J=12.6, 8.1Hz, 2H), 7.14(t, J=7.8Hz, 3H), 6.76(dt, J=14.9, 7.2Hz, 1H), 6.49(dd, J=15.3, 1.4Hz, 1H), 4.27(d, J=5.0Hz, 2H), 3.96(d, J=7.2Hz, 3H), 3.81(s, 4H), 3.63(pt, J=6.6, 3.2Hz, 1H), 3.39(d, J=12.0Hz, 2H), 3.15(qd, J=7.4, 4.3Hz, 1H), 3.06(q, J=15.0Hz, 3H), 2.81(s, 7H), 2.02-1.93(m, 2H), 1.86(p, J=12.4Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 595(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉ClN₆O₄から予測される質量:594.11

20

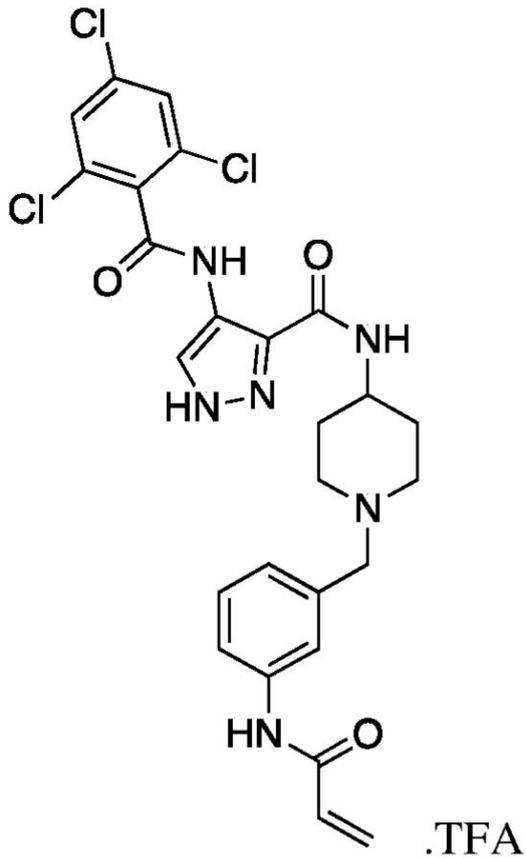
【 0 3 4 0】

30

40

50

【化 2 9 3】



10

20

FMF-04-158-1

N-(1-(3-アクリルアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(19mg、0.031mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.46(s,1H),10.32(d,J=4.3Hz,1H),10.20(s,1H),8.66(d,J=7.9Hz,1H),8.38(s,1H),7.99(d,J=2.0Hz,1H),7.81(s,2H),7.58(dt,J=8.3,1.4Hz,1H),7.45(q,J=7.6Hz,1H),7.21(d,J=7.8Hz,1H),6.47(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.29(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.80(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.27(d,J=5.2Hz,2H),3.39(d,J=12.0Hz,2H),3.08(q,J=11.7Hz,2H),2.05-1.73(m,4H)。MS(ESI) m/z 577(M+H)⁺。化学式C₂₇H₂₉Cl₃N₆O₄から予測される質量:575.88

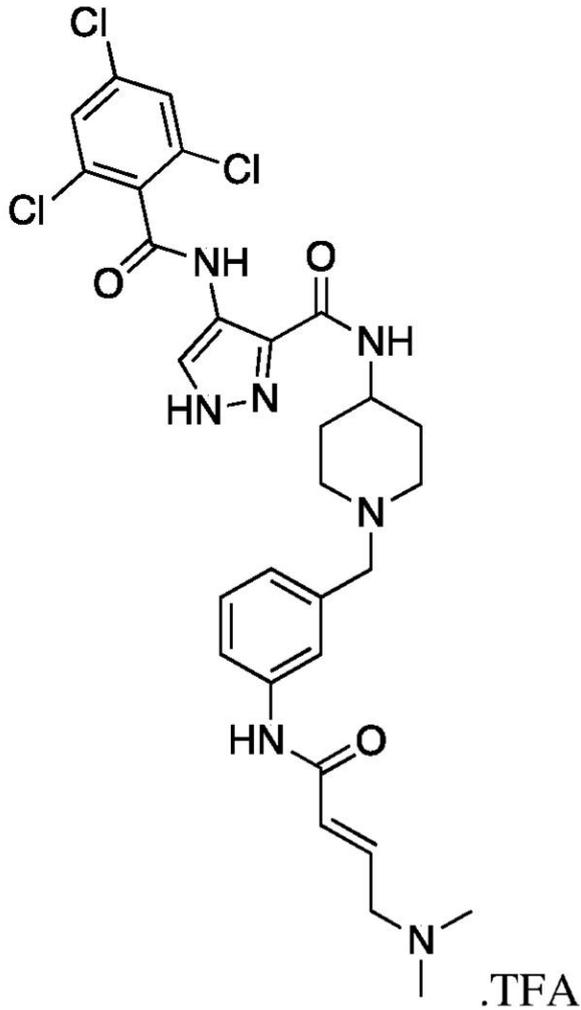
30

【 0 3 4 1】

40

50

【化 2 9 4】



10

20

FMF-04-158-2

(E)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリクロロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(8mg、0.012mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.49(s, 1H), 10.52(s, 1H), 10.20(d, J=2.9Hz, 1H), 9.62(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.81(d, J=3.7Hz, 2H), 7.45(p, J=6.2, 5.5Hz, 1H), 7.24(d, J=7.6Hz, 1H), 6.76(dt, J=14.8, 7.2Hz, 1H), 6.49(dt, J=15.3, 1.3Hz, 1H), 4.28(d, J=5.0Hz, 2H), 3.96(d, J=7.8Hz, 2H), 3.39(d, J=12.3Hz, 2H), 3.07(d, J=15.3Hz, 3H), 2.81(s, 6H), 2.69(s, 1H), 1.98(d, J=13.1Hz, 2H), 1.94-1.81(m, 2H)。MS(ESI) m/z 634(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₂Cl₃N₇O₃から予測される質量:632.97

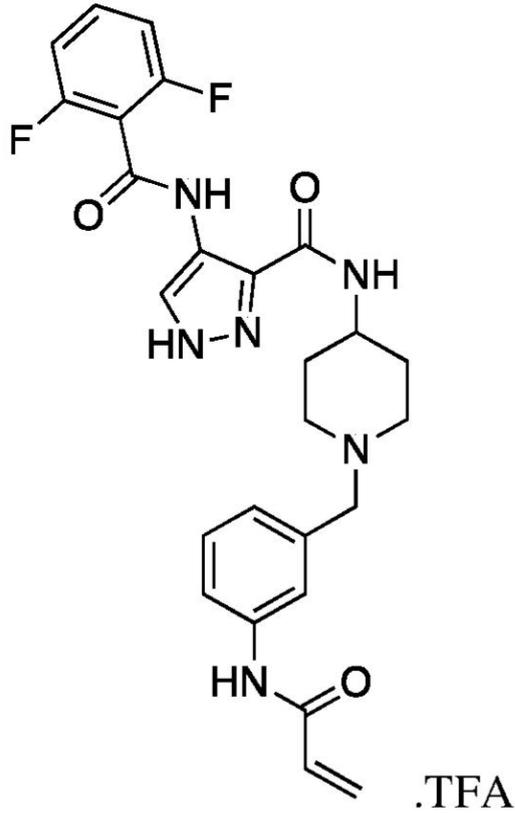
【 0 3 4 2】

30

40

50

【化 2 9 5】



10

20

FMF-04-160-1

N-(1-(3-アクリルアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジフルオロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(15mg、0.029mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.48(d, J=26.2Hz, 1H), 10.42-10.29(m, 2H), 8.69(d, J=7.9Hz, 1H), 8.37(d, J=15.8Hz, 1H), 7.99(d, J=1.9Hz, 1H), 7.70-7.55(m, 2H), 7.45(q, J=7.6Hz, 1H), 7.33-7.18(m, 3H), 6.47(dd, J=17.0, 10.1Hz, 1H), 6.29(dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.80(d, J=10.1, 2.0Hz, 1H), 4.27(d, J=5.2Hz, 2H), 3.99(dt, J=11.6, 4.0Hz, 1H), 3.40(d, J=12.1Hz, 2H), 3.09(q, J=11.5Hz, 2H), 1.98(d, J=13.3Hz, 2H), 1.86(q, J=12.7Hz, 3H)。MS(ESI) m/z 509(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₂Cl₃N₇O₃から予測される質量:508.53

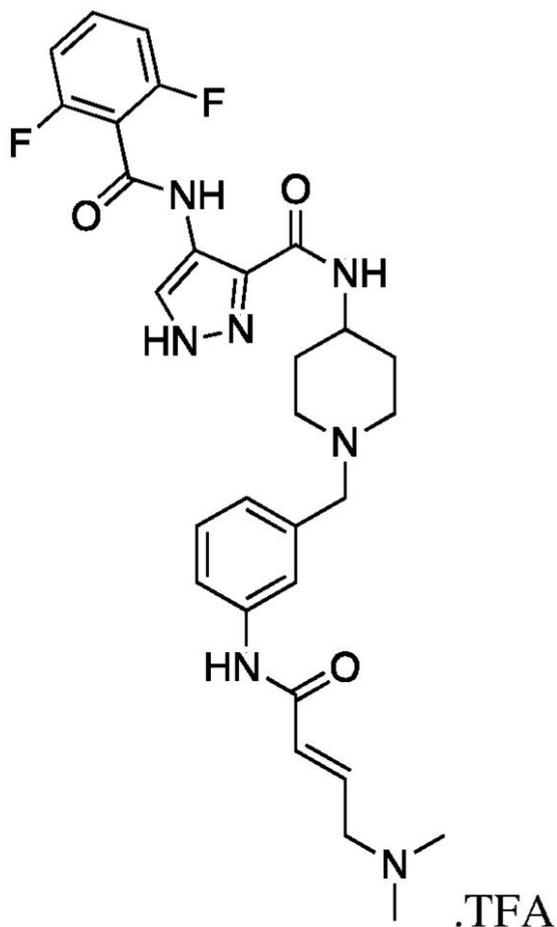
30

【0 3 4 3】

40

50

【化 2 9 6】



10

20

FMF-04-160-2

(E)-4-(2,6-ジフルオロベンズアミド)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

30

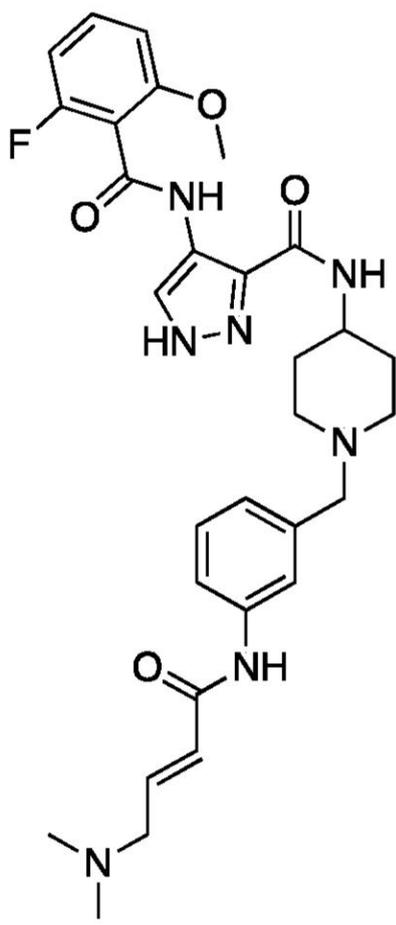
本化合物を方法1(18mg、0.029mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.46(s, 1H), 10.51(s, 1H), 10.34(d, J=8.7 Hz, 1H), 8.69(d, J=7.5 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.70-7.56(m, 2H), 7.46(q, J=7.9, 7.3 Hz, 1H), 7.32-7.18(m, 4H), 6.76(dt, J=14.7, 7.2 Hz, 1H), 6.49(dd, J=15.3, 1.5 Hz, 1H), 4.28(d, J=5.1 Hz, 2H), 3.96(d, J=7.4 Hz, 2H), 3.40(d, J=12.1 Hz, 2H), 3.13-3.02(m, 2H), 2.81(d, J=2.8 Hz, 6H), 1.98(d, J=13.3 Hz, 2H), 1.89-1.82(m, 2H)。MS(ESI) m/z 566(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₃F₂N₇O₃から予測される質量:565.63

【0 3 4 4】

40

50

【化 2 9 7】



10

20

.TFA

IHK-01-013-2

(E)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(9mg、0.015mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.40(s,1H),10.51(s,1H),10.19(d,J=3.2Hz,1H),9.62(s,1H),8.65(d,J=7.8Hz,1H),8.33(s,1H),7.92(s,1H),7.65-7.61(m,1H),7.56-7.42(m,3H),7.24(t,J=7.5Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.93(t,J=8.9Hz,2H),6.75(dd,J=15.1,7.4Hz,1H),6.52-6.45(m,1H),3.96(d,J=7.3Hz,3H),3.87(s,4H),3.39(d,J=12.0Hz,2H),3.27(s,1H),3.09(s,2H),2.81(s,6H),2.02-1.81(m,6H)。MS(ESI) m/z 578(M+H)⁺。化学式 C₃₀H₃₆FN₇O₄から予測される質量:577.66

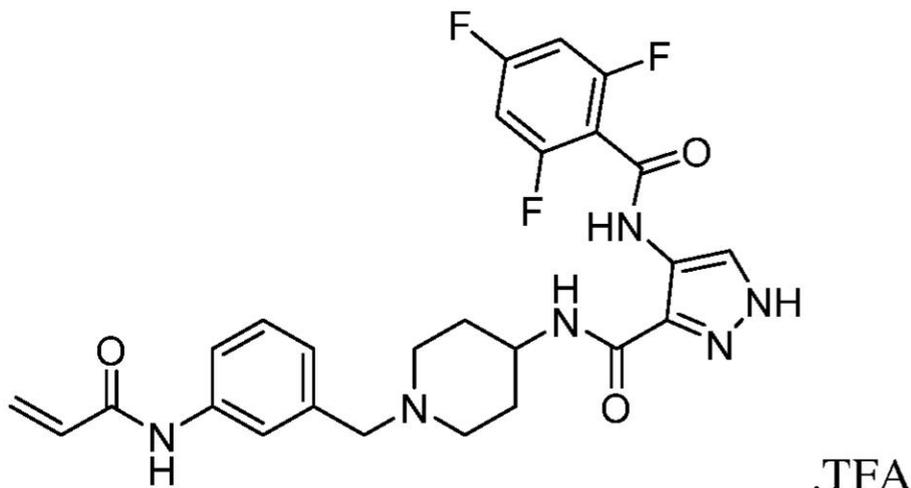
30

【 0 3 4 5】

40

50

【化 2 9 8】



10

FMF-04-200-1

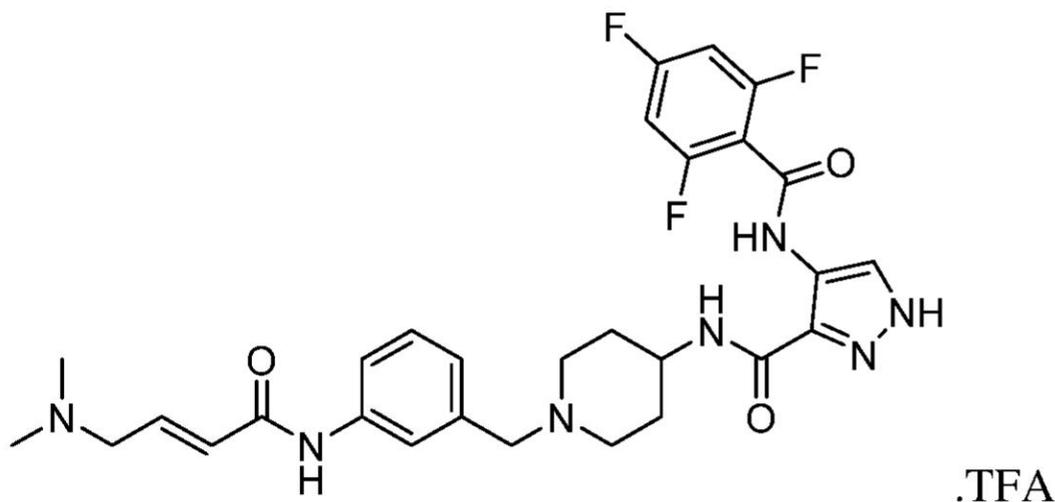
N-(1-(3-アクリルアミドベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリフルオロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(3mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.45(s,1H),10.35(d,J=22.2Hz,2H),8.68(d,J=8.0Hz,1H),8.35(s,1H),7.99(s,1H),7.59(dd,J=7.7,2.0Hz,1H),7.49-7.34(m,3H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),6.55(s,1H),6.47(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.29(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.79(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),4.51-4.34(m,1H),4.27(d,J=5.1Hz,2H),4.10(s,1H),3.89(s,0H),3.09(d,J=11.7Hz,2H),2.04-1.80(m,4H)。MS(ESI) m/z 527(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₅F₃N₆O₃から予測される質量:526.52

20

【 0 3 4 6】

【化 2 9 9】



30

FMF-04-200-2

(E)-N-(1-(3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,4,6-トリフルオロベンズアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

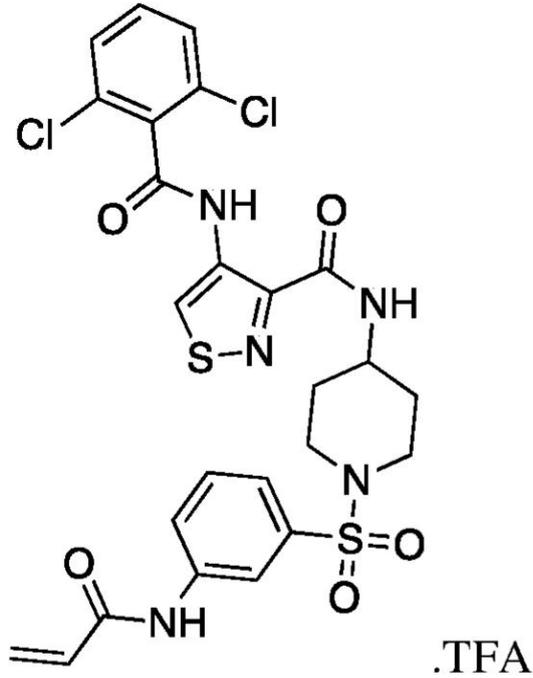
本化合物を方法1(15mg、0.025mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.56(d,J=37.6Hz,1H),10.62(s,1H),10.37(s,1H),8.67(d,J=7.5Hz,1H),8.36(d,J=27.5Hz,1H),7.94(d,J=10.2Hz,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.53-7.31(m,2H),7.25(d,J=7.2Hz,1H),6.77(dq,J=15.8,8.5,7.8Hz,1H),6.57-6.48(m,1H),4.2

50

5(d, J=23.6 Hz, 2H), 3.95(d, J=7.2 Hz, 2H), 3.08(ddt, J=13.3, 7.4, 4.8 Hz, 1H), 2.90-2.82(m, 2H), 2.80(d, J=3.5 Hz, 6H), 1.95(t, J=21.1 Hz, 4H), 1.24(s, 2H)。MS(ESI) m/z 584(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₂F₃N₇O₃から予測される質量:583.62

【 0 3 4 7 】

【 化 3 0 0 】



FMF-04-089-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)イソチアゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(12 mg、0.019 mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 11.15(s, 1H), 10.55(s, 1H), 9.48(s, 1H), 9.08(d, J=8.2 Hz, 1H), 8.16(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.93(ddd, J=8.2, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.64-7.51(m, 4H), 7.42(ddd, J=7.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.44(dd, J=17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.31(dd, J=17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.81(dd, J=10.0, 1.9 Hz, 1H), 3.80-3.68(m, 1H), 3.63(d, J=11.9 Hz, 3H), 2.42-2.33(m, 2H), 1.81(d, J=12.7 Hz, 2H), 1.71(qd, J=12.1, 4.1 Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 609(M+H)⁺。化学式C₂₅H₂₃Cl₂N₅O₅S₂から予測される質量:608.51

【 0 3 4 8 】

10

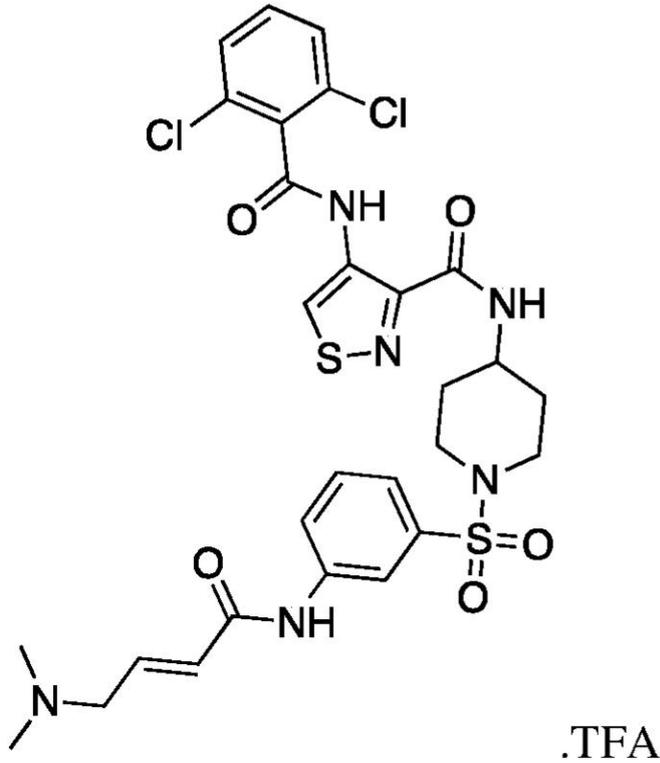
20

30

40

50

【化 3 0 1】



10

20

.TFA

FMF-04-089-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)イソチアゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(12mg、0.019mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 11.14(s,1H),10.75(s,1H),9.48(s,1H),9.09(dd,J=8.2,4.5Hz,1H),8.22-8.15(m,1H),7.95-7.88(m,1H),7.65-7.57(m,3H),7.55(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),7.44(dt,J=7.9,1.2Hz,1H),6.79(dt,J=15.3,7.1Hz,1H),6.50-6.41(m,1H),3.94(d,J=7.1Hz,2H),3.78-3.69(m,1H),3.63(d,J=11.5Hz,2H),2.79(s,5H),2.37(td,J=12.0,2.7 Hz,2H),1.81(dd,J=12.8,3.9Hz,2H),1.76-1.65(m,2H)。MS(ESI) m/z 666(M+H)⁺。化学式C₂₈H₃₀Cl₂N₆O₅S₂から予測される質量:665.61

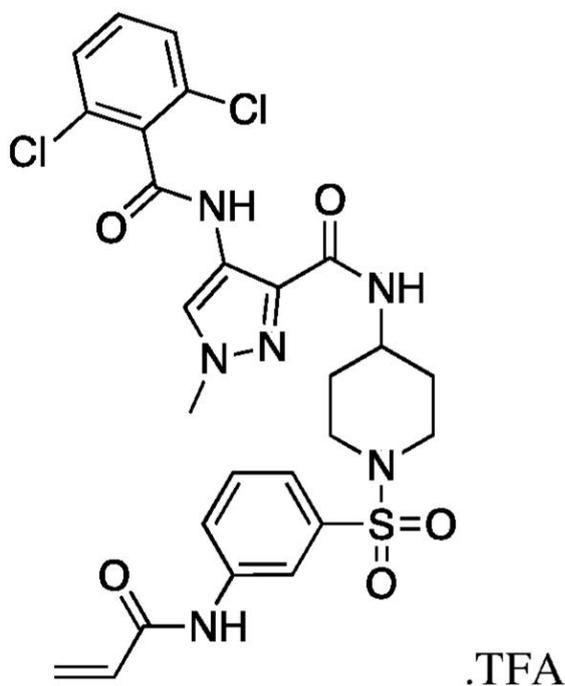
30

【 0 3 4 9】

40

50

【化 3 0 2】



10

20

FMF-04-180-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(14mg、0.023mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.51(s,1H),10.13(s,1H),8.41(d,J=8.6Hz,2H),8.15(t,J=2.0Hz,1H),7.93(ddd,J=8.2,2.1,0.9Hz,1H),7.64-7.54(m,3H),7.51(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),7.42(ddd,J=7.8,1.9,1.0Hz,1H),6.43(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.31(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.82(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),3.93(s,3H),3.71(dtt,J=11.6,8.4,4.4Hz,1H),3.62(d,J=11.8Hz,2H),2.36(td,J=12.1,2.7Hz,2H),1.85-1.62(m,4H)。MS(ESI) m/z 606(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:605.49

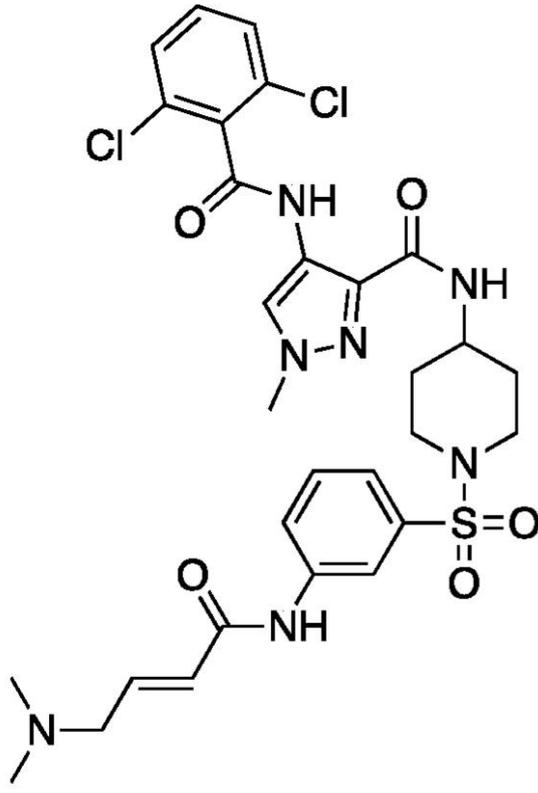
30

【 0 3 5 0】

40

50

【化 3 0 3】



FMF-04-180-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(26mg、0.039mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 10.71(s, 1H), 10.12(s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.46-8.36(m, 2H), 8.17(t, J=2.0Hz, 1H), 7.92(ddd, J=8.2, 2.1, 1.0Hz, 1H), 7.62(t, J=8.0Hz, 1H), 7.58-7.55(m, 2H), 7.51(dd, J=9.2, 6.8Hz, 1H), 7.47-7.43(m, 1H), 6.79(dt, J=15.4, 7.1Hz, 1H), 6.45(dt, J=15.4, 1.3Hz, 1H), 4.01-3.95(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.76-3.67(m, 1H), 3.62(d, J=11.4Hz, 2H), 2.81(s, 6H), 2.35(td, J=12.0, 2.7Hz, 2H), 1.81-1.65(m, 5H)。MS(ESI) m/z 663 (M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₃Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:662.59

【 0 3 5 1】

10

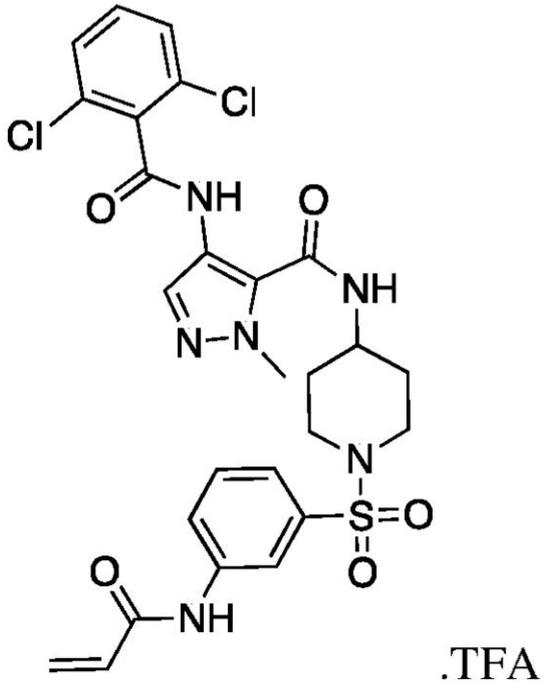
20

30

40

50

【化 3 0 4】



10

20

FMF-04-120-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

本化合物を方法1(5mg、0.008mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.53(s,1H),10.29(s,1H),8.16(t,J=1.9Hz,1H),8.10(d,J=7.3Hz,1H),7.94(ddd,J=8.2,2.2,1.0Hz,1H),7.63(s,1H),7.60-7.55(m,3H),7.50(dd,J=9.0,7.1Hz,1H),7.46-7.40(m,1H),6.44(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.31(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.82(dd,J=10.1,2.0Hz,1H),3.84(s,3H),3.54(d,J=12.1Hz,1H),2.55(s,2H),2.00-1.89(m,2H),1.59-1.47(m,2H)。MS(ESI) m/z 606(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:605.49

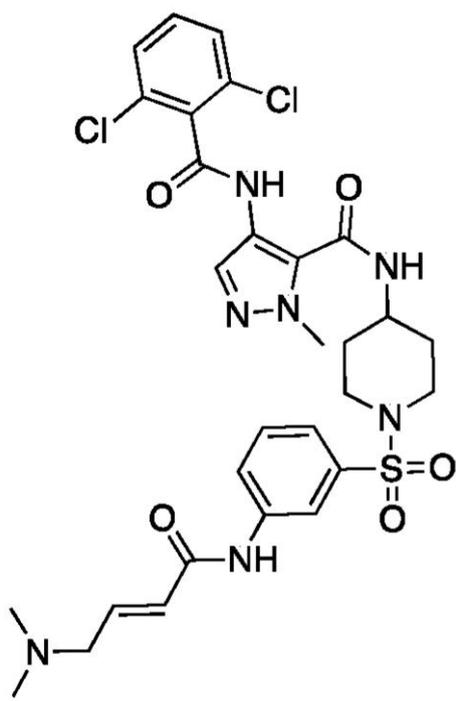
30

【 0 3 5 2】

40

50

【化 3 0 5】



10

20

FMF-04-121-1

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

本化合物を方法1(14mg、0.021mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.70(s,1H),10.30(s,1H),8.18(t,J=2.0Hz,1H),8.10(d,J=7.3Hz,1H),7.92(ddd,J=8.2,2.2,1.0Hz,1H),7.66-7.61(m,2H),7.59-7.55(m,2H),7.50(dd,J=9.0,7.0Hz,1H),7.45(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),6.80(dt,J=15.4,7.2Hz,1H),6.45(dt,J=15.3,1.4Hz,1H),4.01-3.92(m,2H),3.85(s,3H),3.55(d,J=11.9Hz,2H),2.81(s,6H),2.55(s,2H),1.94(d,J=12.7Hz,2H),1.53(q,J=9.6Hz,2H)。MS(ESI) m/z 663(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₃Cl₂N₇O₅から予測される質量:662.59

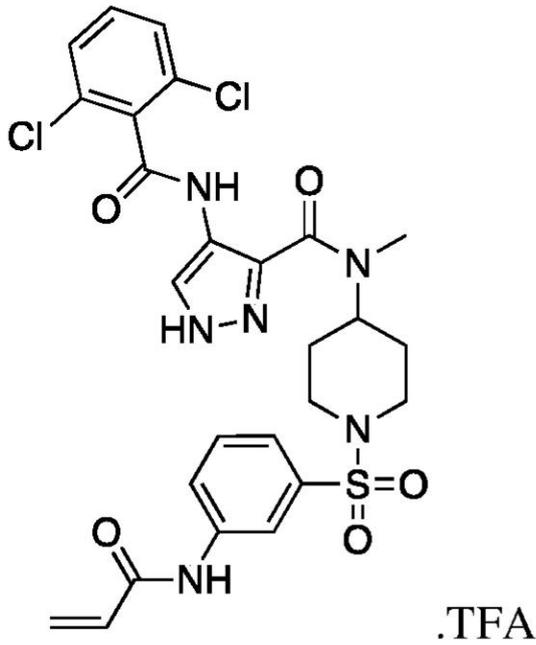
30

【 0 3 5 3】

40

50

【化 3 0 6】



10

FMF-04-086-1

20

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(11mg、0.018mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 13.23(d,J=77.7Hz,1H),10.53(d,J=7.5Hz,1H),10.39(d,J=9.1Hz,1H),8.28(d,J=25.1Hz,1H),8.18(d,J=9.0Hz,1H),7.92(t,J=7.1Hz,1H),7.61(q,J=7.6Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.54(s,0H),7.49(dd,J=9.2,6.8Hz,1H),7.46-7.41(m,1H),6.43(dd,J=16.6,10.0Hz,1H),6.31(dd,J=17.1,4.4Hz,1H),5.82(dd,J=9.9,4.8Hz,1H),4.38(d,J=111.5Hz,1H),3.75(d,J=11.6Hz,2H),2.98(d,J=164.0Hz,3H),2.45-2.35(m,1H),2.21(t,J=11.8Hz,1H),1.91-1.61(m,5H)。MS(ESI) m/z 606(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:605.49

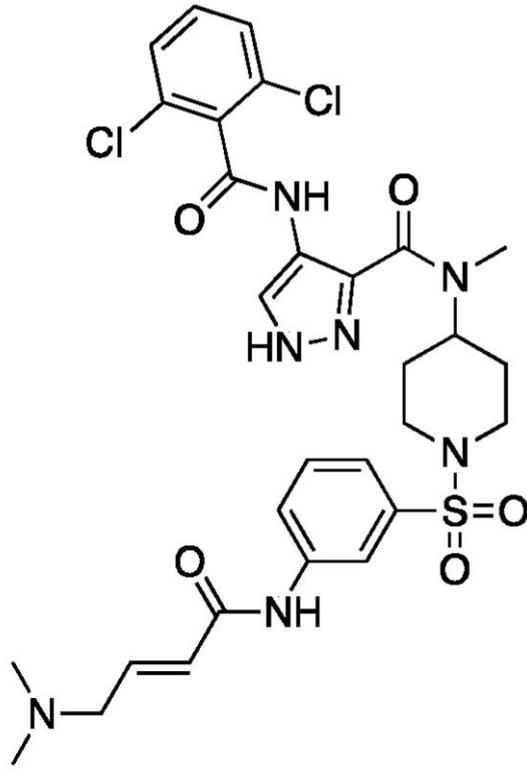
30

【 0 3 5 4】

40

50

【化 3 0 7】



10

20

FMF-04-086-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-N-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(11mg、0.018mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 13.25(d, J=80.4Hz, 1H), 10.72(d, J=5.6Hz, 1H), 10.39(s, 1H), 8.32-8.15(m, 2H), 7.91(s, 1H), 7.62(q, J=7.5Hz, 1H), 7.57-7.42(m, 4H), 6.84-6.73(m, 1H), 6.44(d, J=15.3Hz, 1H), 4.54-4.14(m, 2H), 3.88(s, 2H), 3.76(d, J=11.4Hz, 2H), 3.20-3.04(m, 3H), 2.81(s, 2H), 2.74(s, 6H), 2.44-2.35(m, 1H), 2.21(t, J=11.7Hz, 1H), 1.91-1.63(m, 5H)。MS(ESI) m/z 663(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₃Cl₂N₇O₅Sから予測される質量: 662.59

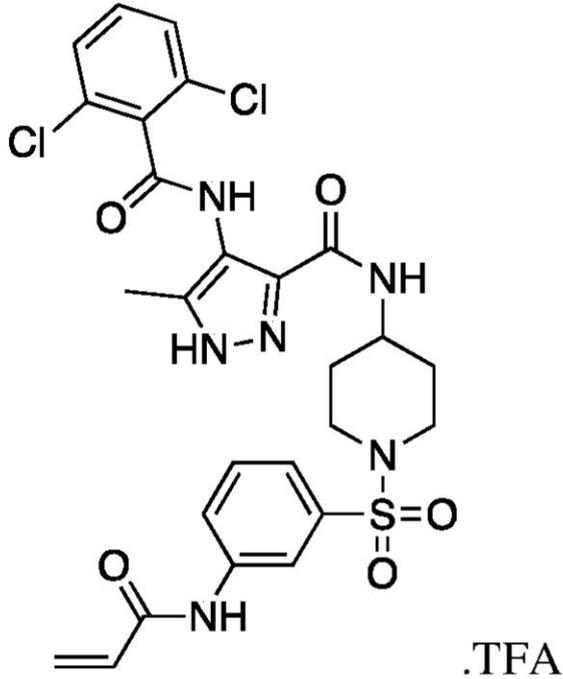
30

【 0 3 5 5】

40

50

【化 3 0 8】



10

20

FMF-04-181-1

N-(1-((3-アクリルアミドフェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

本化合物を方法1(22mg、0.036mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.52(s,1H),10.00(s,1H),8.15(t,J=2.0Hz,1H),7.98-7.93(m,1H),7.85(s,1H),7.60(t,J=8.0Hz,1H),7.56-7.51(m,2H),7.47(dd,J=9.1,7.0Hz,1H),7.43(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),6.44(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.32(dd,J=17.0,2.0Hz,1H),5.82(dd,J=10.0,1.9Hz,1H),3.78-3.67(m,1H),3.61(d,J=11.8Hz,2H),2.43(td,J=12.0,2.6Hz,2H),2.24(s,3H),1.84(d,J=12.2Hz,2H),1.60(dd,J=12.3,8.8Hz,2H)。MS(ESI) m/z 606(M+H)⁺。化学式C₂₆H₂₆Cl₂N₆O₅Sから予測される質量:605.49

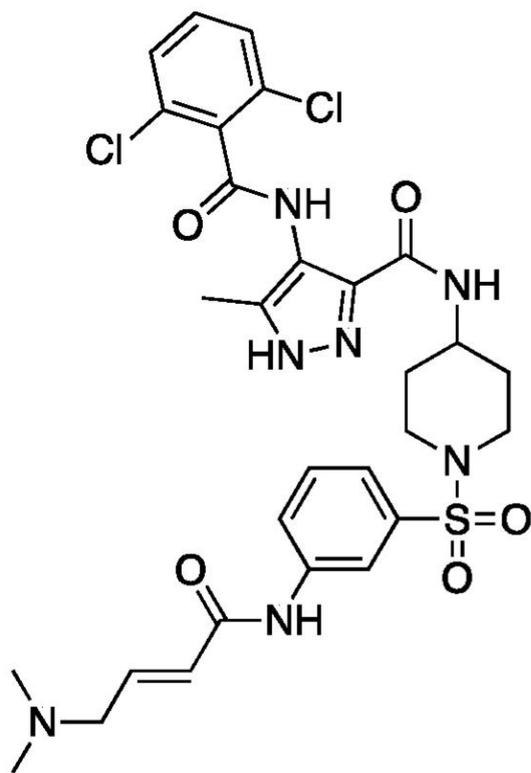
30

【 0 3 5 6】

40

50

【化 3 0 9】



FMF-04-181-2

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-(((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

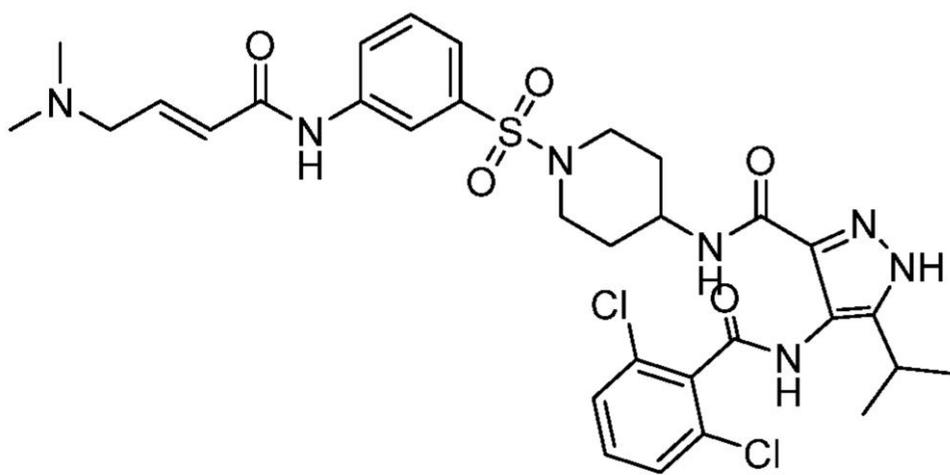
本化合物を方法1(24mg、0.036mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) 10.71(s, 1H), 9.94(d, J=42.1 Hz, 2H), 8.18(t, J=2.0 Hz, 1H), 7.98-7.91(m, 1H), 7.86(s, 1H), 7.62(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.53(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 6.80(dt, J=15.3, 7.2 Hz, 1H), 6.50-6.43(m, 1H), 3.98(d, J=7.0 Hz, 2H), 3.78-3.67(m, 1H), 3.66-3.57(m, 2H), 2.81(s, 6H), 2.47-2.35(m, 2H), 2.24(s, 3H), 1.84(d, J=12.4 Hz, 2H), 1.62(d, J=12.5 Hz, 2H)。MS(ESI) m/z 663(M+H)⁺。化学式C₂₉H₃₃Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:662.59

30

40

【 0 3 5 7】

【化 3 1 0】



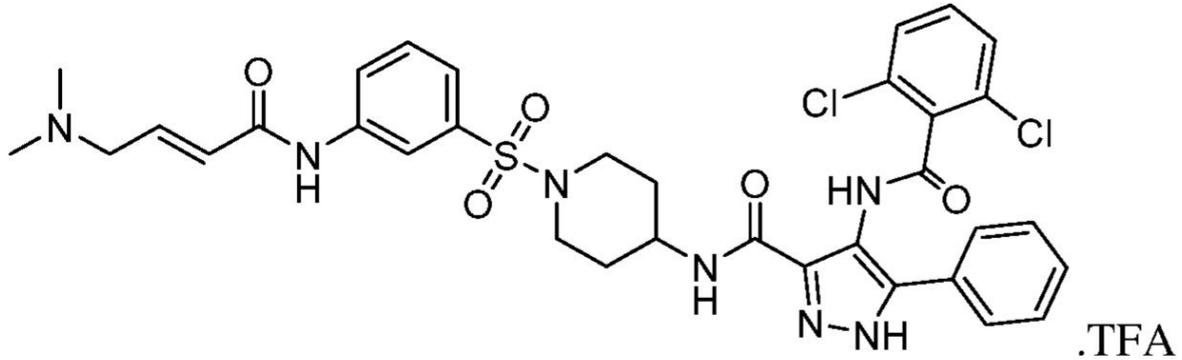
FMF-04-199-1

50

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
 本化合物を方法1(15mg、0.021mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.73(s,1H),9.96(d,J=43.3Hz,2H),8.18(t,J=2.0Hz,1H),7.94(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.62(t,J=8.0Hz,1H),7.56-7.38(m,4H),6.80(dt,J=14.7,7.2Hz,1H),6.47(dd,J=15.3,1.5Hz,1H),3.98(d,J=7.1Hz,2H),3.76-3.67(m,1H),3.61(dt,J=12.8,3.8Hz,3H),2.81(s,7H),1.85(d,J=12.4Hz,2H),1.61(d,J=12.4Hz,2H),1.23(d,J=7.1Hz,6H),1.04(d,J=6.1Hz,1H)。MS(ESI) m/z 691(M+H)⁺。化学式C₃₁H₃₇Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:690.64

【0358】

【化311】



FMF-04-197-1

(E)-4-(2,6-ジクロロベンズアミド)-N-(1-((3-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)フェニル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
 本化合物を方法1(4mg、0.005mmol)に従い白色粉末として調製した。¹H NMR(500 MHz,DMSO-d₆) 10.74(s,1H),8.19(t,J=2.0Hz,1H),7.94(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.73(d,J=7.5Hz,2H),7.62(t,J=7.7Hz,1H),7.50-7.42(m,7H),6.81(dt,J=14.8,7.2Hz,1H),6.49-6.42(m,1H),3.98(d,J=7.0Hz,1H),3.74(s,2H),3.61(d,J=11.5Hz,2H),2.81(s,6H),1.89(d,J=21.7Hz,2H),1.64(s,2H)。MS(ESI) m/z 725(M+H)⁺。化学式C₃₄H₃₅Cl₂N₇O₅Sから予測される質量:724.66

【0359】

参考文献

【表3】

1. Patricelli, M.P. *et al.* Functional interrogation of the kinome using nucleotide acyl phosphates. *Biochemistry* **46**, 350–358 (2007).
2. Dorée, M. & Galas, S. The cyclin-dependent protein kinases and the control of cell division. *FASEB J.* **8**, 1114–1121 (1994).
3. Patricelli, M.P. *et al.* In situ kinase profiling reveals functionally relevant properties of native kinases. *Chem. Biol.* **18**, 699–710 (2011).
4. Nomanbhoy, T.K. *et al.* Chemoproteomic evaluation of target engagement by the cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitor Palbociclib correlates with cancer cell response. *Biochemistry* **55**, 5434–5441 (2016).
5. Zhang T, *et al.* Discovery of potent and selective covalent inhibitors of JNK. *Chemistry & biology* **19**, 140–154 (2012).

10

20

30

40

50

【表 4】

6. Zhang Z, Marshall AGA. Universal algorithm for fast and automated charge state deconvolution of electrospray mass-to-charge ratio spectra. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **9**, 225–233 (1998).
7. Gao Y, Zhang T, Terai H, Ficarro SB, Kwiatkowski N, Hao MF, Sharma B, Christensen CL, Chipumuro E, Wong KK, Marto JA, Hammerman PS, Gray NS, George RE. Overcoming Resistance to the THZ Series of Covalent Transcriptional CDK Inhibitors. *Cell Chem Biol* (2017).
8. Askenazi M, Parikh JR, Marto JA. mzAPI: a new strategy for efficiently sharing mass spectrometry data. *Nature methods* **6**, 240–241 (2009). 10
9. Parikh JR, Askenazi M, Ficarro SB, Cashorali T, Webber JT, Blank NC, Zhang Y, Marto JA. multiplierz: an extensible API based desktop environment for proteomics data analysis. *BMC Bioinformatics* (2009).
10. Zheng, L., Zhou, Z. & He, Z. Knockdown of PFTK1 inhibits tumor cell proliferation, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* **8**, 14005–12 (2015).
11. Pang EY, Bai AH, To K-FF, et al. Identification of PFTAIRE protein kinase 1, a novel cell division cycle-2 related gene, in the motile phenotype of hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*. 2007;46(2):436–45. 20
12. Sun, T., Co, N. N. & Wong, N. PFTK1 interacts with cyclin Y to activate non-canonical Wnt signaling in hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **449**, 163–8 (2014).
13. Yang, L. et al. PFTK1 Promotes Gastric Cancer Progression by Regulating Proliferation, Migration and Invasion. *PLoS ONE* **10**, e0140451 (2015).
14. Zhu, J., Liu, C., Liu, F., Wang, Y. & Zhu, M. Knockdown of PFTAIRE Protein Kinase 1 (PFTK1) Inhibits Proliferation, Invasion, and EMT in Colon Cancer Cells. *Oncol. Res.* **24**, 137–44 (2016). 30
15. Mao Y, Jia Y, Zhu H, et al. High expression of PFTK1 in cancer cells predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Mol Med Rep.* 2017.
16. Liu, M.-H. H., Shi, S.-M. M., Li, K. & Chen, E.-Q. Q. Knockdown of PFTK1 Expression by RNAi Inhibits the Proliferation and Invasion of Human Non-Small Lung Adenocarcinoma Cells. *Oncol. Res.* **24**, 181–7 (2016).
17. Fan, S. et al. Knockdown of PFTK1 Inhibits the Migration of Glioma Cells. *J. Mol. Neurosci.* **57**, 257–64 (2015). 40

【表 5】

18. Gu, X. *et al.* Upregulated PFTK1 promotes tumor cell proliferation, migration, and invasion in breast cancer. *Med. Oncol.* **32**, 195 (2015).
19. Ou-Yang, J., Huang, L.-H. H. & Sun, X.-X. X. Cyclin-Dependent Kinase 14 Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion in Ovarian Cancer by Inhibiting Wnt Signaling Pathway. *Gynecol. Obstet. Invest.* (2016)
20. Zhang W, Liu R, Tang C, et al. PFTK1 regulates cell proliferation, migration and invasion in epithelial ovarian cancer. *Int J Biol Macromol.* 2016;85:405–416. 10
21. Liu H, Shi H, Fan Q, Sun X. Cyclin Y regulates the proliferation, migration, and invasion of ovarian cancer cells via Wnt signaling pathway. *Tumour Biol.* 2016.
22. Liu M-HH, Shi S-MM, Li K, Chen E-QQ. Knockdown of PFTK1 Expression by RNAi Inhibits the Proliferation and Invasion of Human Non-Small Lung Adenocarcinoma Cells. *Oncol Res.* 2016;24(3):181–7. doi:10.3727/096504016X14635761799038.
23. Leung WK, Ching AKK, Chan AW, et al. A novel interplay between oncogenic PFTK1 protein kinase and tumor suppressor TAGLN2 in the control of liver cancer cell motility. *Oncogene.* 2011;30(44):4464–75 20
24. Chaput *et al.*, Potential role of PCTAIRE-2, PCTAIRE-3 and P-Histone H4 in amyloid precursor protein-dependent Alzheimer pathology. *Oncotarget.* 2016
25. Zi Z *et al.* CCNYL1, but Not CCNY, Cooperates with CDK16 to Regulate Spermatogenesis in Mouse. *pLoS Genet.* 2015.
26. Park *et al.*, ALS2CR7 (CDK15) attenuates TRAIL induced apoptosis by inducing phosphorylation of survivin Thr34. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2014.
27. Duan C, Liu Y, Lu L, *et al.* CDK14 Contributes to Reactive Gliosis via Interaction with Cyclin Y in Rat Model of Spinal Cord Injury. *J Mol Neurosci.* 2015. 30
doi:10.1007/s12031-015-0639-x.

【 0 3 6 0 】

均等物および範囲

クレームにおいて、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、1または1より多いことを意味してもよいが、それと反する指示がないか、またはそれとは別に、文脈から明らかでない場合に限る。ある群の1以上のメンバー間に「または」を包含するクレームまたは記載は、その群のメンバーのうち、1つ、1つより多いか、または、すべてが、所定の生成物またはプロセスに存在するか、それに採用されるか、またはそれとは別に、それに関係があるか、を満たすと考えるが、それと反する指示がないか、またはそれとは別に、文脈から明らかでない場合に限る。本開示は、その群のうち、正確に1つのメンバーが、所定の生成物またはプロセスに存在するか、それに採用されるか、またはそれとは別に、それに関係がある態様を包含する。本開示は、その群のメンバーのうち、1つより多いかまたはすべてが、所定の生成物またはプロセスに存在するか、それに採用されるか、またはそれとは別に、それに関係がある態様を包含する。 40

【 0 3 6 1 】

しかも、本開示は、列挙されたクレームの1以上からの1以上の限定、要素、節、および記述用語(descriptive terms)が、別のクレーム中へ導入される、すべての変動、組み合わせ、および順序を網羅する。例えば、別のクレームに従属するいずれのクレームも、同 50

じ基本クレームに従属するいずれか他のクレーム中に見出される1以上の限定を包含するように修飾され得る。要素が、例として、マーカッシュ群形式において列挙されたものとして提示されている場合、要素の各下位群もまた開示されており、いずれの要素(単数または複数)も群から除去され得る。一般に、本開示、または本明細書に記載の側面が、特定の要素および/または特長を含むとして見なされる場合、本明細書に記載のある態様または本明細書に記載のある側面は、かかる要素および/または特長からなるか、または実質的にそれからなるか理解されるべきである。簡潔さを目的として、それらの態様は、本明細書中、in haec verbaで具体的に表明されていない。用語「含むこと(comprising)」および「含有すること(containing)」が、オープンであることを意図し、追加の要素またはステップの包含を容認することにもまた留意する。範囲が与えられるとき、エンドポイントも包含される。しかも、別段の指示がないか、またはそれとは別に、文脈および当業者の理解から明らかでない場合に限り、範囲として表現された値は、いずれか具体的な値、または本明細書に記載の異なる態様において述べられた範囲内の部分範囲を、文脈が明確に別段の指図をしない限り範囲の下限の単位の10倍まで、想定し得る。

10

【0362】

本出願は、種々の発行済み特許、公開特許出願、雑誌記事、および他の公刊物を参照し、これらのすべては参照によって本明細書に組み込まれる。組み込まれる参照のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合、本明細書がコントロールする(control)ものとする。加えて、先行技術に属する本開示のいずれか特定の態様は、クレームのいずれかの1以上からはっきりと除外され得る。かかる態様は当業者に知られていると思われるので、それらは、除外が本明細書においてはっきりと表明されていない場合であっても、除外され得る。本明細書に記載のいずれか特定の態様は、先行技術の存在に関するか否かにかかわらず、いずれかのクレームから、いずれかの理由で除外され得る。

20

【0363】

当業者は、本明細書に記載の具体的な態様の多くの均等物を認識するか、またはせいぜいルーチンな実験法を使用して確かめる能力があるであろう。本明細書に記載の本態様の範囲は、上の記載に限定されることを意図せず、むしろ添付のクレームに表明されているとおりである。当業者は、以下のクレームにおいて定義されるとおり、本開示の精神または範囲から逸脱せずに、この記載への種々の変化および修飾がなされてもよいことを解するであろう。

30

40

50

【 図 面 】

【 図 1 】

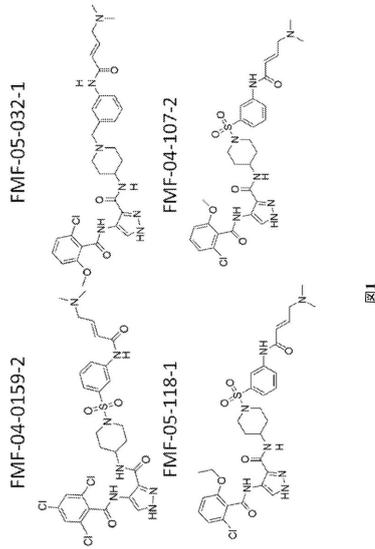


図 1

【 図 2 A - B 】

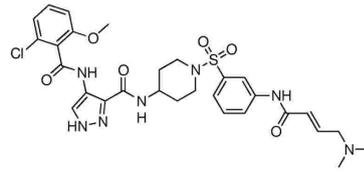


図 2A

キラー	FMF-4-107-2 1uM	FMF-4-107-2 0.25uM	FMF-4-107-2 0.25uM
			IC50(%)
CDK17	>95	91.5	89.9
CDK12	>92	60.3	6.5
CDK17, CDK18	>90	>90	79.7
CDK16	>80	>80	82.5
CDK2	98.9	94	53.7
CDK16, CDK18	95.7	89.7	78.8
CDK2	94.8	89	52.5
CDK5	94.7	76.9	32.1
GSK3B	94.1	75.6	19.2
GSK3A	94	75.6	26.3
CDK5	93.4	72.5	29.1
CDK1	88.9	59.1	36.4
CDK14	82.2	74	82.3
CDK20	81	-2.8	11.1
Erk5	79.6	31.3	20.1
CDK9	77.7	32.7	1.6
CaMKK2	74.9	59	0.9
CCRK	71.8	19.1	-24.3
CaMKK2	69.1	-3.5	17.2
CDK11B	68.6	45.3	21.2
MAP3K1	60.2	-13.5	-15.4
CDK7	59.2	25.2	16
CDK4	51.9	-9.6	3.2
CDK7	45.9	4	6.3

図 2B

【 図 2 C - D 】

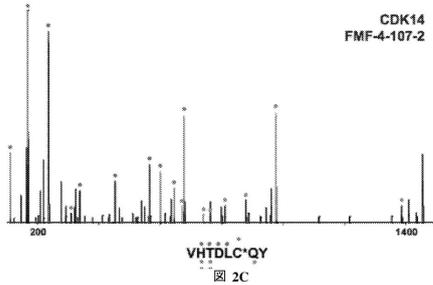


図 2C

【 図 2 E 】

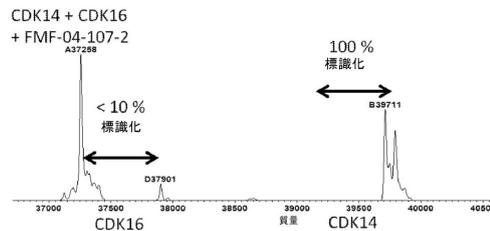


図 2E

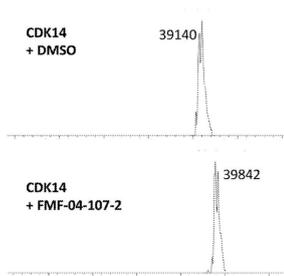


図 2D

10

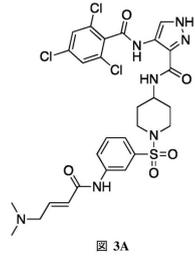
20

30

40

50

【 図 3 A 】



【 図 3 B 】

キナーゼ	FMF-04-159-2 1μM
CDK16	>95
CDK14	96.6
CDK2	96.5
CDK2	95.1
CDK17	94.2
CDK14	94.0
CDK17, CDK18	91.2
CDK16, CDK18	89.1
CDK10	76.5
CDC2	54.4
CDK5	44.9
Erk5	44.3
CDK5	41.3
AurA	30.7

図 3B

10

【 図 3 C 】

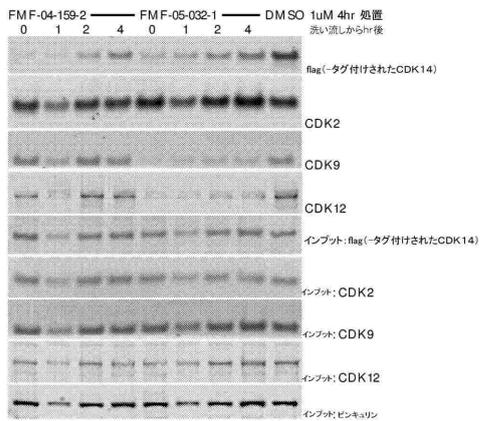


図 3C

【 図 4 】

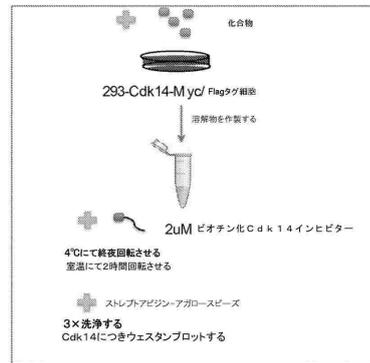


図 4A

20

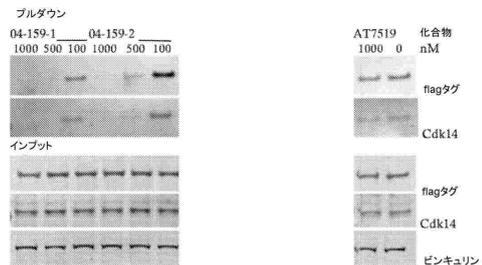


図 4B

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	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	15/16 (2006.01)	A 6 1 P	15/16		
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	31/415(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
A 6 1 K	31/4155(2006.01)	A 6 1 K	31/454		
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/415		
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/4155		
C 0 7 D	495/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/12		C S P
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	403/12		
		C 0 7 D	495/04	1 0 3	
		C 0 7 D	401/14		

(72)発明者 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 0、ボストン、グリーンビュー アヴェニュー 2 6
フェルグソン, フルール, エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 6、ケンブリッジ、マリオン ストリート 4 9、
アパートメント 5 ビー

(72)発明者 ドクター, ザイナブ, エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 5、ブルックリン、リンデン プレイス 2 6

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献

特表 2 0 0 6 - 5 2 8 1 6 3 (J P , A)
特表 2 0 0 8 - 5 2 8 4 6 5 (J P , A)
特表 2 0 0 8 - 5 2 8 4 6 7 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 5 6 8 5 (W O , A 1)
中国特許出願公開第 1 0 7 2 3 5 9 0 6 (C N , A)
中国特許出願公開第 1 0 7 6 8 6 4 7 7 (C N , A)
韓国公開特許第 1 0 - 2 0 0 9 - 0 0 5 3 5 9 3 (K R , A)
特表 2 0 0 7 - 5 1 6 2 0 1 (J P , A)
特表 2 0 1 8 - 5 0 6 5 3 1 (J P , A)
特表 2 0 1 1 - 5 2 6 5 9 4 (J P , A)

Journal of Medicinal Chemistry, 2014年, 57(18), 7536-7549

RN:1349030-04-1, REGISTRY(STN), 2011年12月05日, [検索日2023.06.01]

RN:1347879-84-8, REGISTRY(STN), 2011年12月04日, [検索日2023.06.01]

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)