

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7292740号  
(P7292740)

(45)発行日 令和5年6月19日(2023.6.19)

(24)登録日 令和5年6月9日(2023.6.9)

(51)国際特許分類

C 0 7 F	9/09 (2006.01)	F I	C 0 7 F	9/09	U C S P
A 6 1 K	31/675 (2006.01)		A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/683 (2006.01)		A 6 1 K	31/683	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)		A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)		A 6 1 P	43/00	1 1 1

請求項の数 13 (全131頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-513331(P2020-513331)  
 (86)(22)出願日 平成30年9月7日(2018.9.7)  
 (65)公表番号 特表2020-533288(P2020-533288)  
 A)  
 (43)公表日 令和2年11月19日(2020.11.19)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/050018  
 (87)国際公開番号 WO2019/051269  
 (87)国際公開日 平成31年3月14日(2019.3.14)  
 審査請求日 令和3年9月6日(2021.9.6)  
 (31)優先権主張番号 62/556,117  
 (32)優先日 平成29年9月8日(2017.9.8)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73)特許権者 503115205  
 ザ ボード オブ トラスティーズ オブ  
 ザ レランド スタンフォード ジュニア  
 ユニバーシティー  
 アメリカ合衆国 94305 - 2038  
 カリフォルニア州 スタンフォード メイ  
 ン クワッド ビルディング 170 サー  
 ド フロア ピー . オー . ポックス 20  
 386 オフィス オブ ザ ジェネラル  
 カウンセル  
 (74)代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74)代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72)発明者 リー , リンイン

最終頁に続く

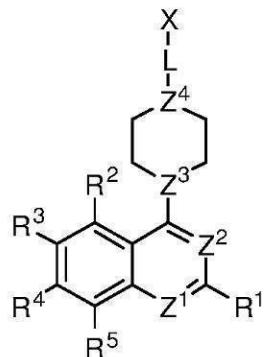
(54)【発明の名称】 ENPP1阻害剤及びがんの治療のためのそれらの使用

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式:

## 【化157】



(VI)

の化合物であって、式中、

Xは、ホスホン酸、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスフェート、ホスフェートエステル、チオホスフェート、チオホスフェートエステル、ホスホロアミデート及びチオ

ホスホロアミデートから選択される親水性頭部基であり、

$L$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 及び $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ から選択され、

$Z^1$  及び  $Z^2$  は、各々独立して、CR<sup>1</sup> 及び N から選択され、

$Z^3$  及び  $Z^4$  は、各々独立して、CR 及び N から選択され、ここで、R は、H、アルキルもしくは置換アルキルであり、

各 R<sup>1</sup> は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>5</sup> は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミンへテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミンへテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、

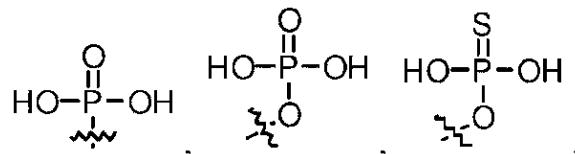
もしくは、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成するものである前記化合物、

または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

### 【請求項 2】

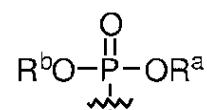
-X が、

### 【化 158】



及び

### 【化 159】



から選択され、

ここで、R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、各々独立して、アリール、アルキル、-CH<sub>2</sub>O<sub>c</sub>(O)R<sup>e</sup>、および-CH<sub>2</sub>O<sub>c</sub>(O)OR<sup>e</sup> から選択され、そして

ここで、R<sup>e</sup> はアルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

### 【請求項 3】

請求項 2 に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物であつて、前記化合物が、式：

10

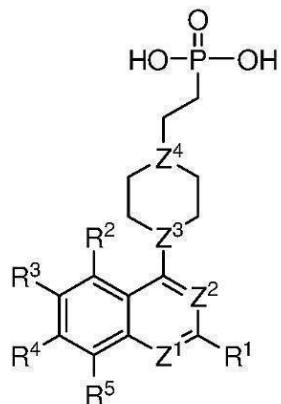
20

30

40

50

## 【化161】



10

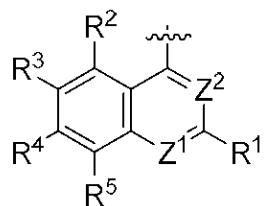
のものであり、式中、  
 $Z^1$  及び  $Z^2$  は、各々 N であり、  
 $Z^3$  は、N であり、  
 $Z^4$  は、C H または N である、前記化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項4】

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、

20

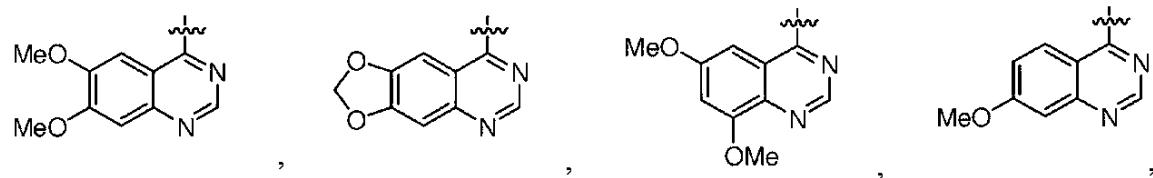
## 【化4】



で表される分子の部分が、以下から選択される、前記化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物：

30

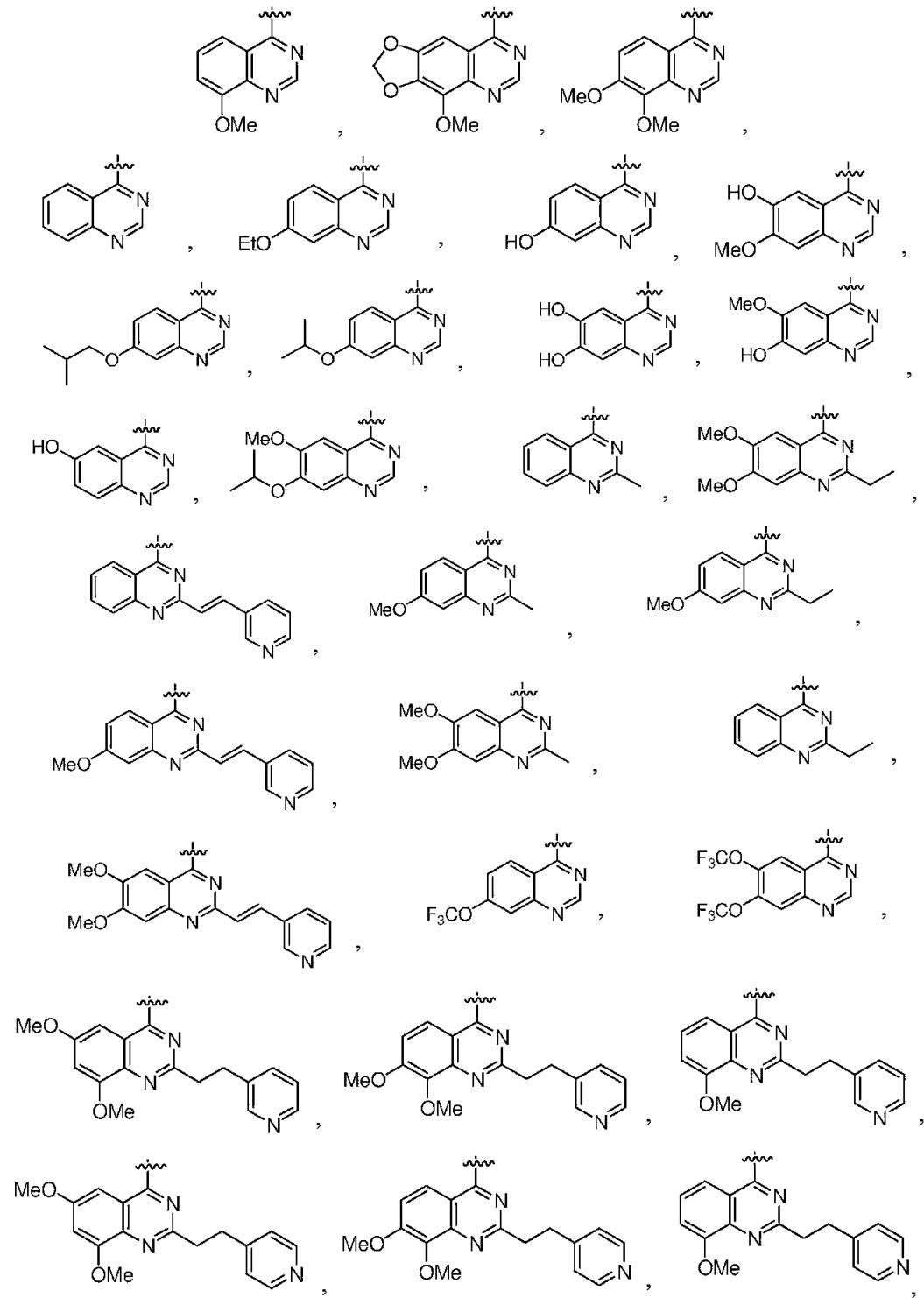
## 【化162】



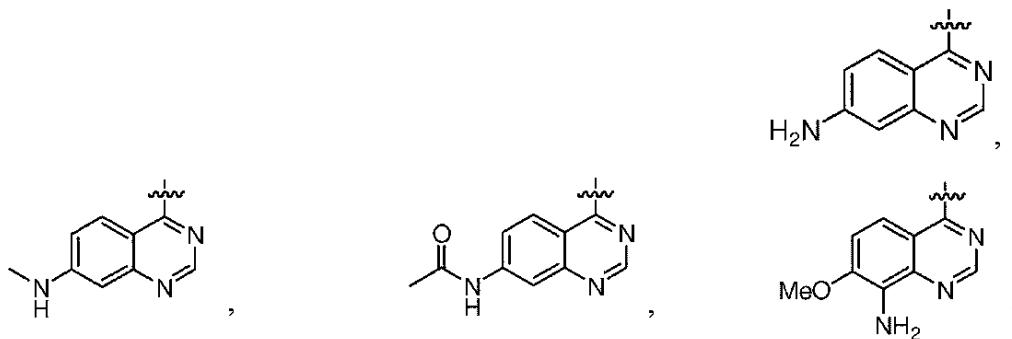
40

50

【化 1 6 3】

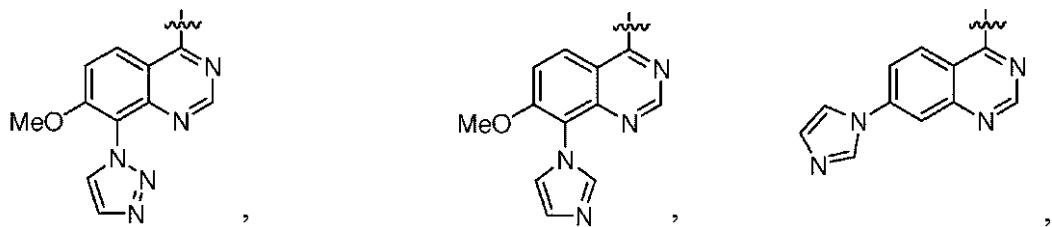


## 【化164】



10

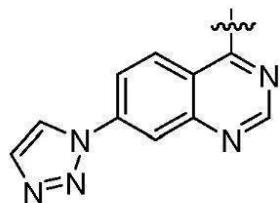
## 【化165】



20

及び

## 【化166】

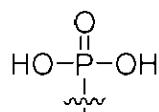


## 【請求項5】

30

Xが、

## 【化5】



である、請求項1または2に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項6】

40

Lが、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-である、請求項1または2に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項7】

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>が、それぞれNである、請求項1または2に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項8】

R<sup>1</sup>が、水素である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

## 【請求項9】

R<sup>5</sup>が、アルコキシである、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

50

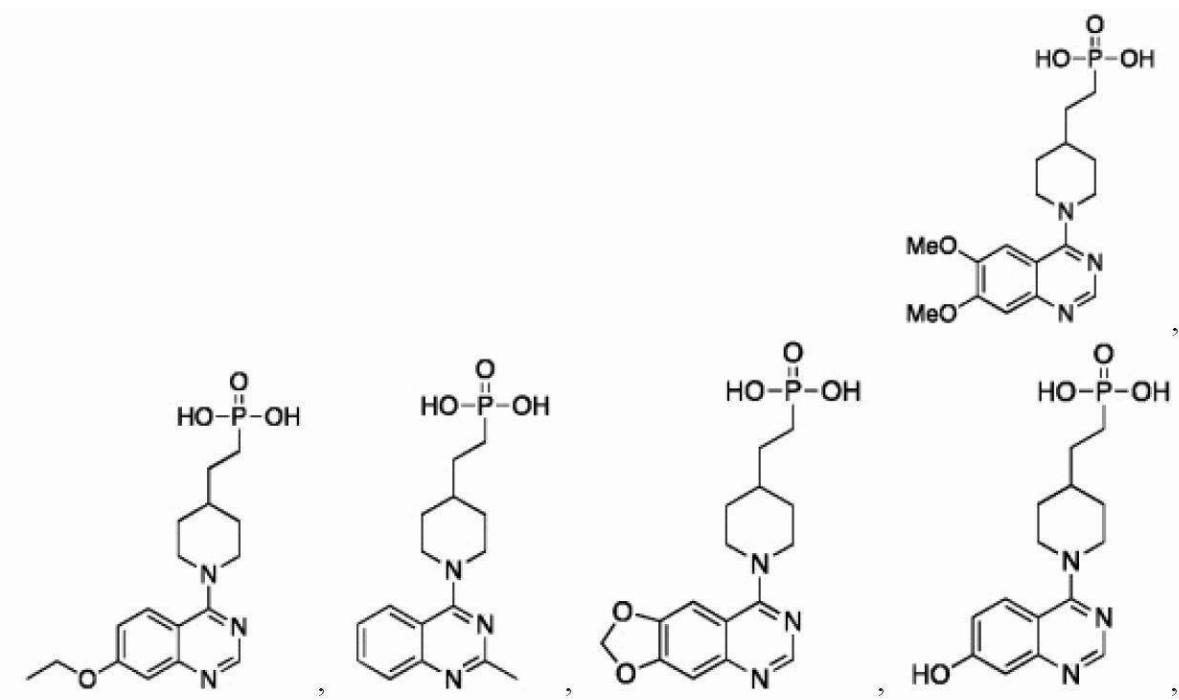
## 【請求項 10】

R<sup>5</sup>が、メトキシである、請求項 9 に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

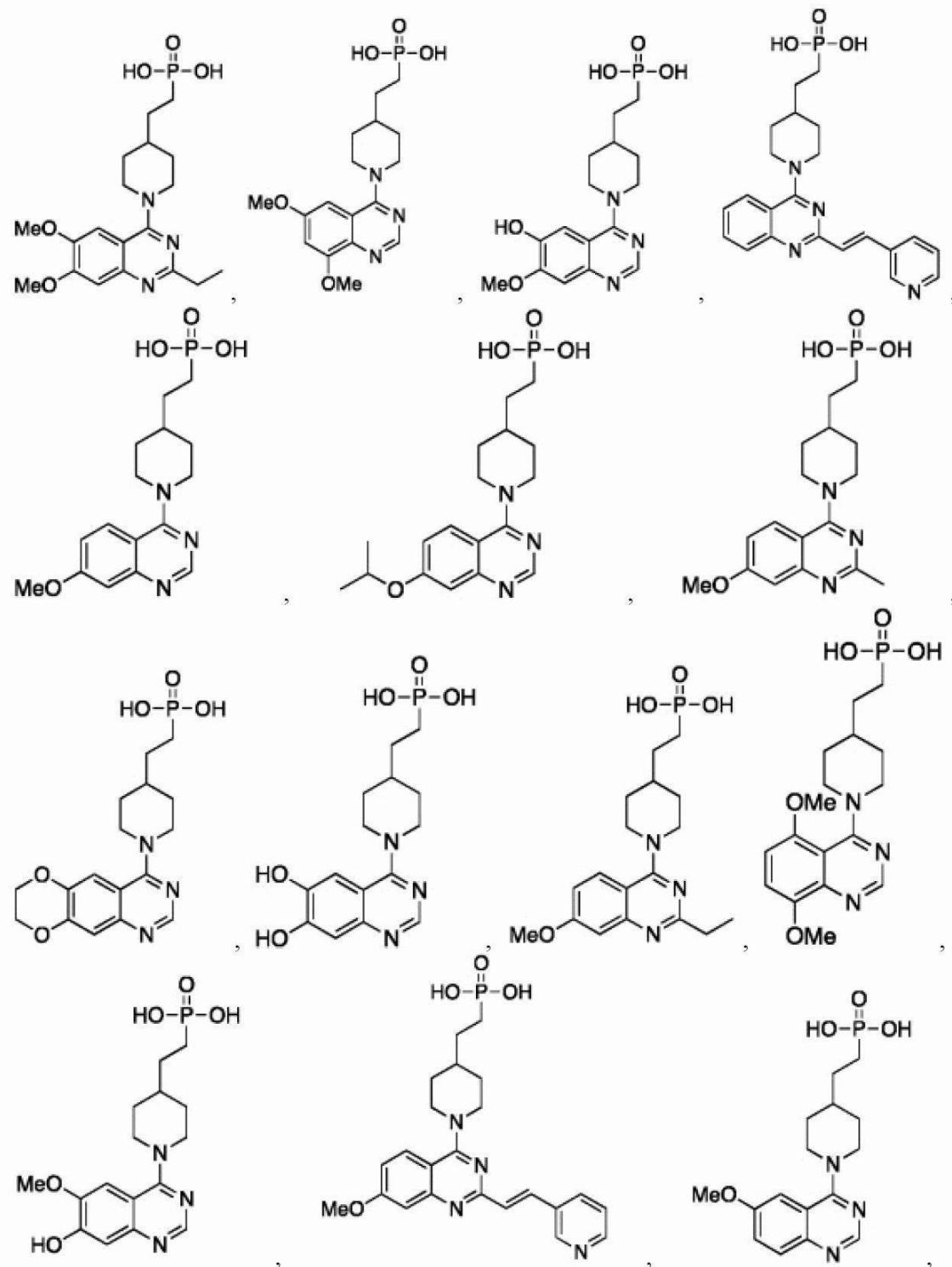
## 【請求項 11】

前記化合物が、以下：

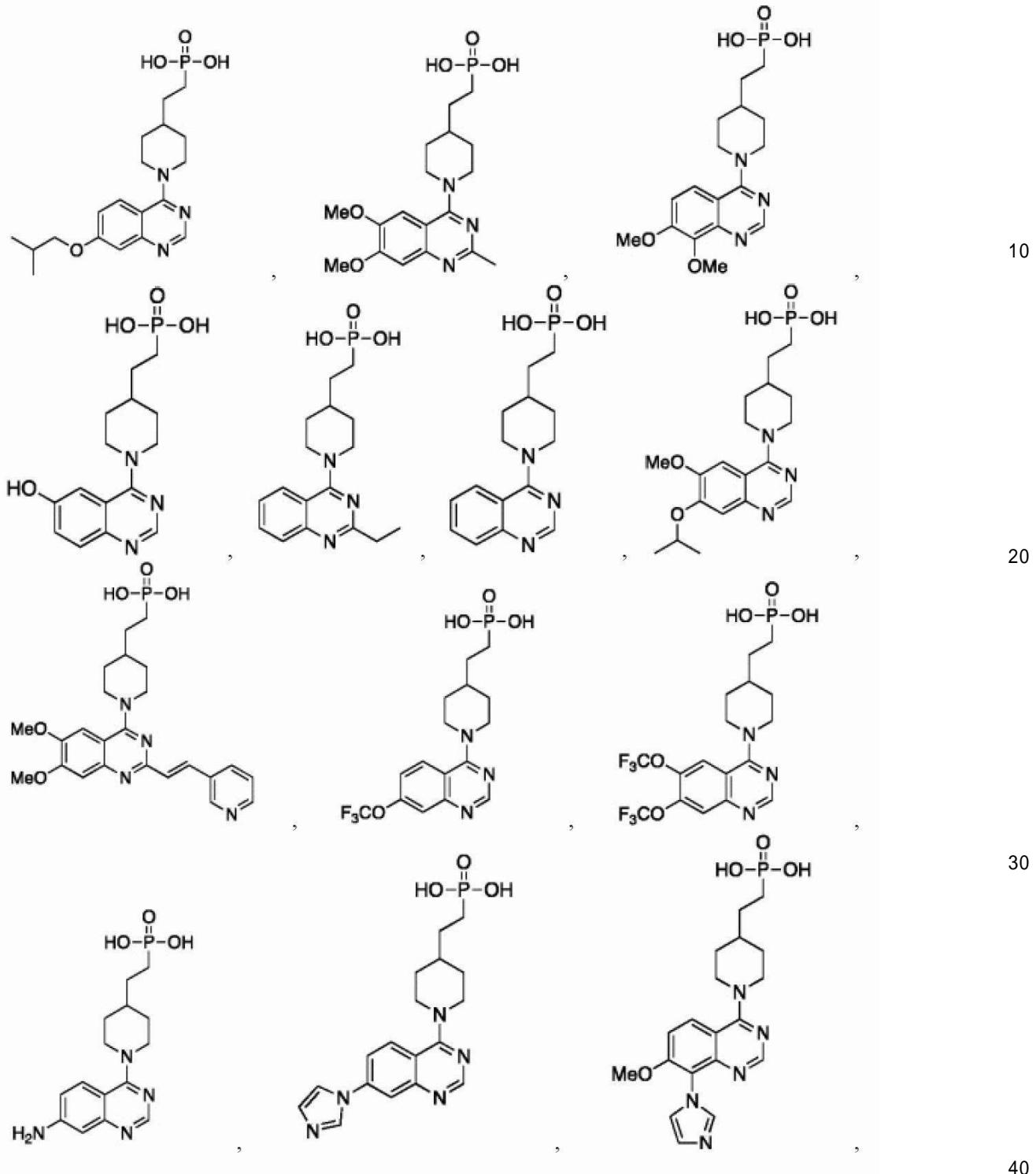
## 【化 11 - 5】



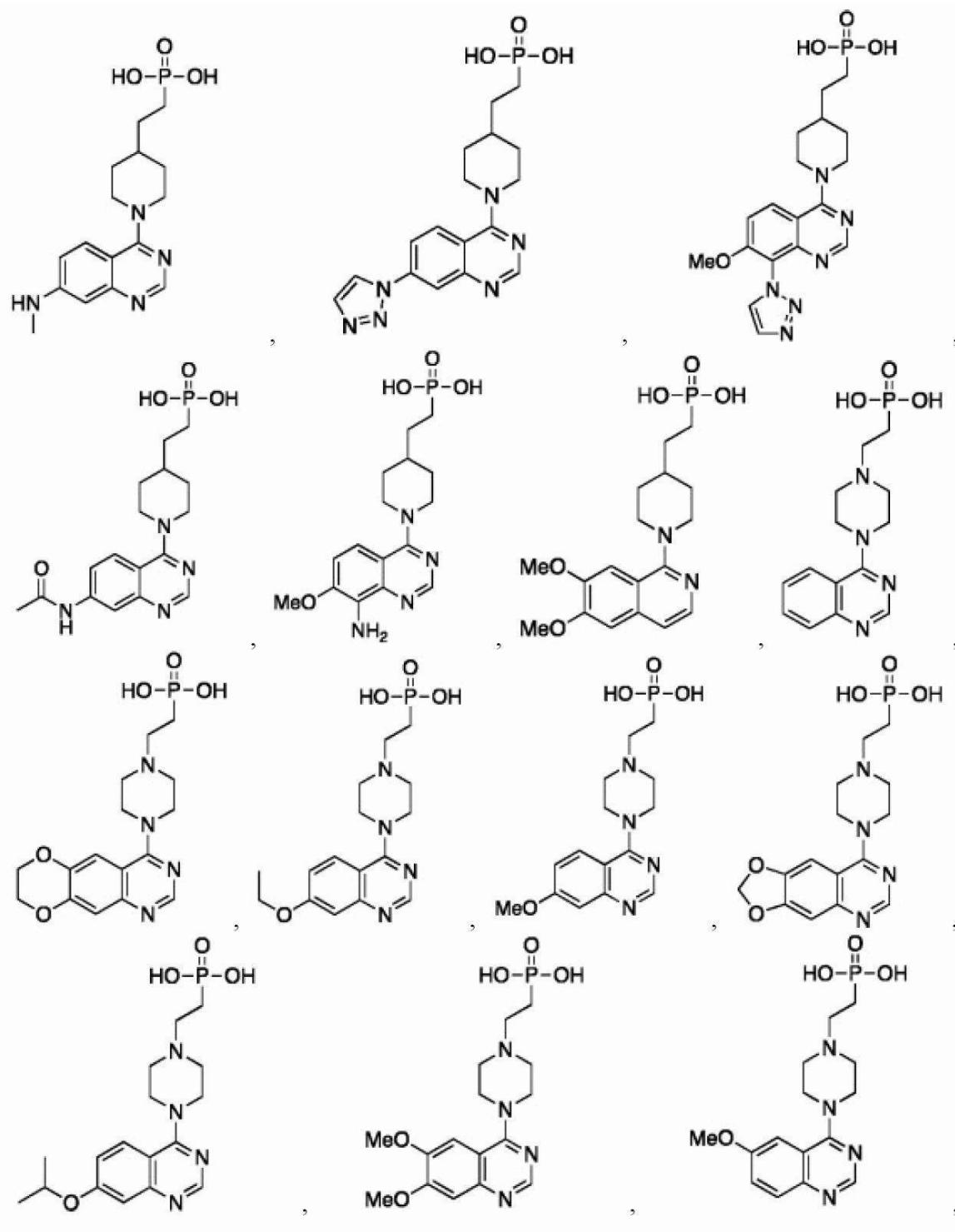
【化 11 - 6】



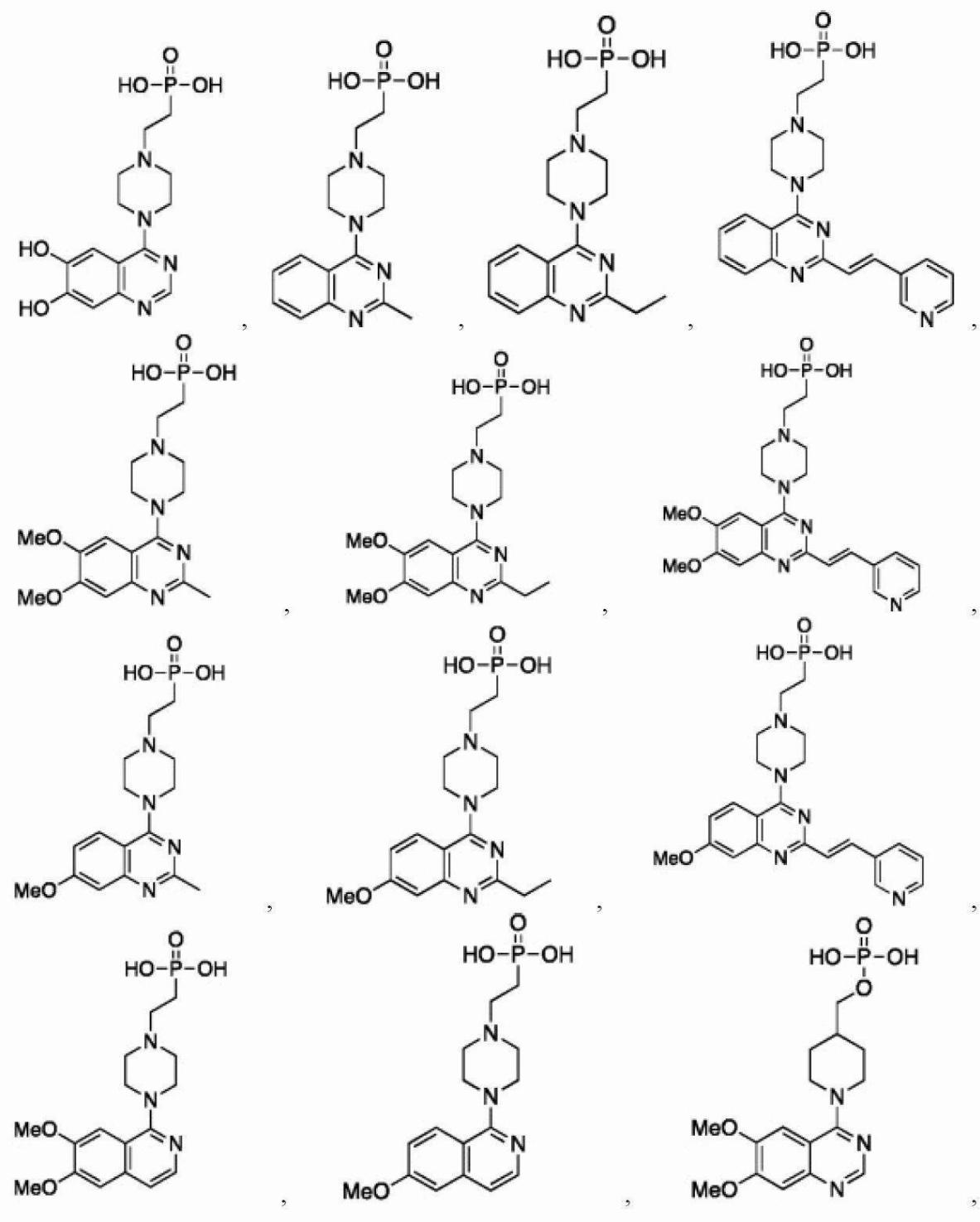
【化 1 1 - 7】



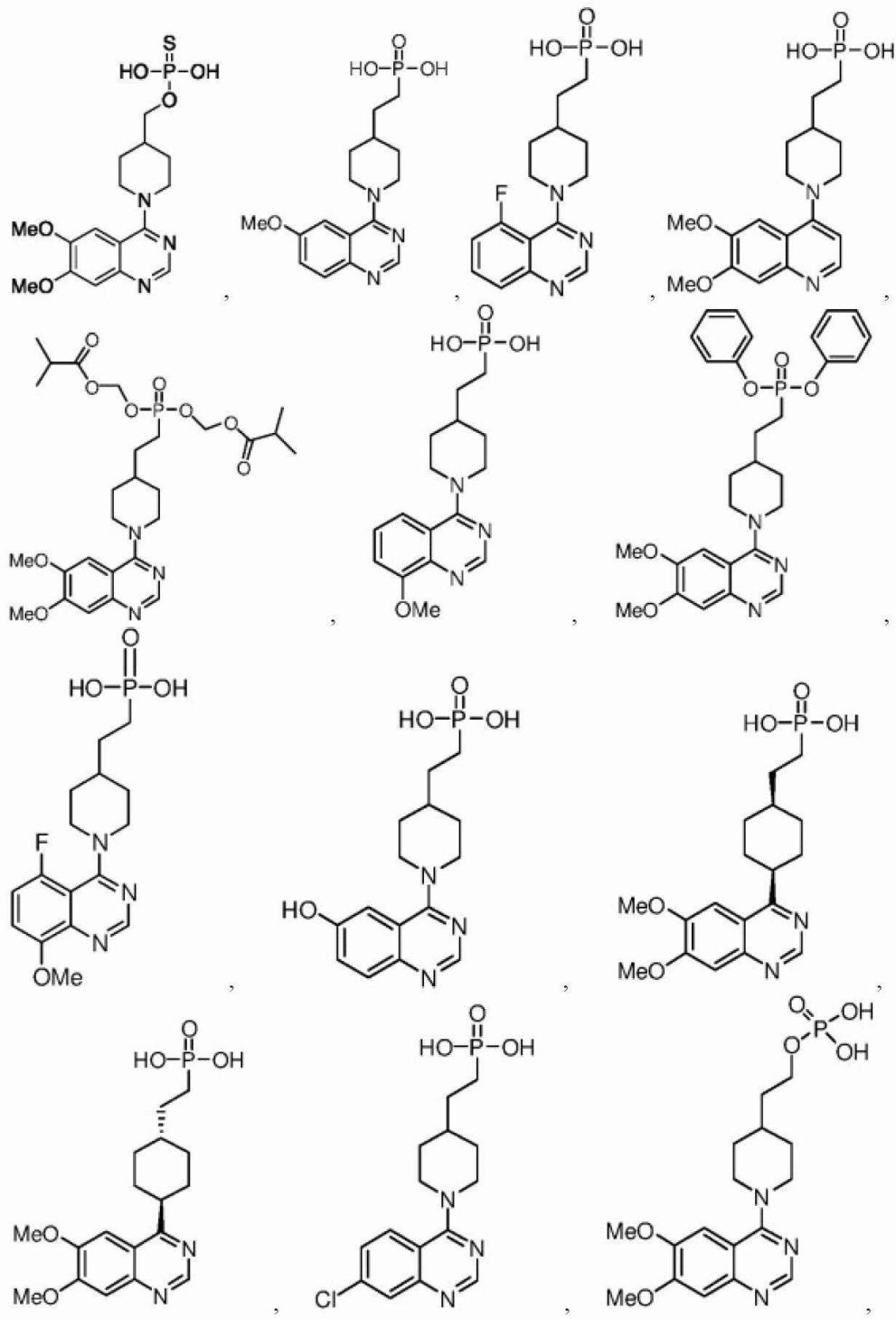
【化 11 - 8】



【化 11 - 9】



【化 1 1 - 1 0】



10

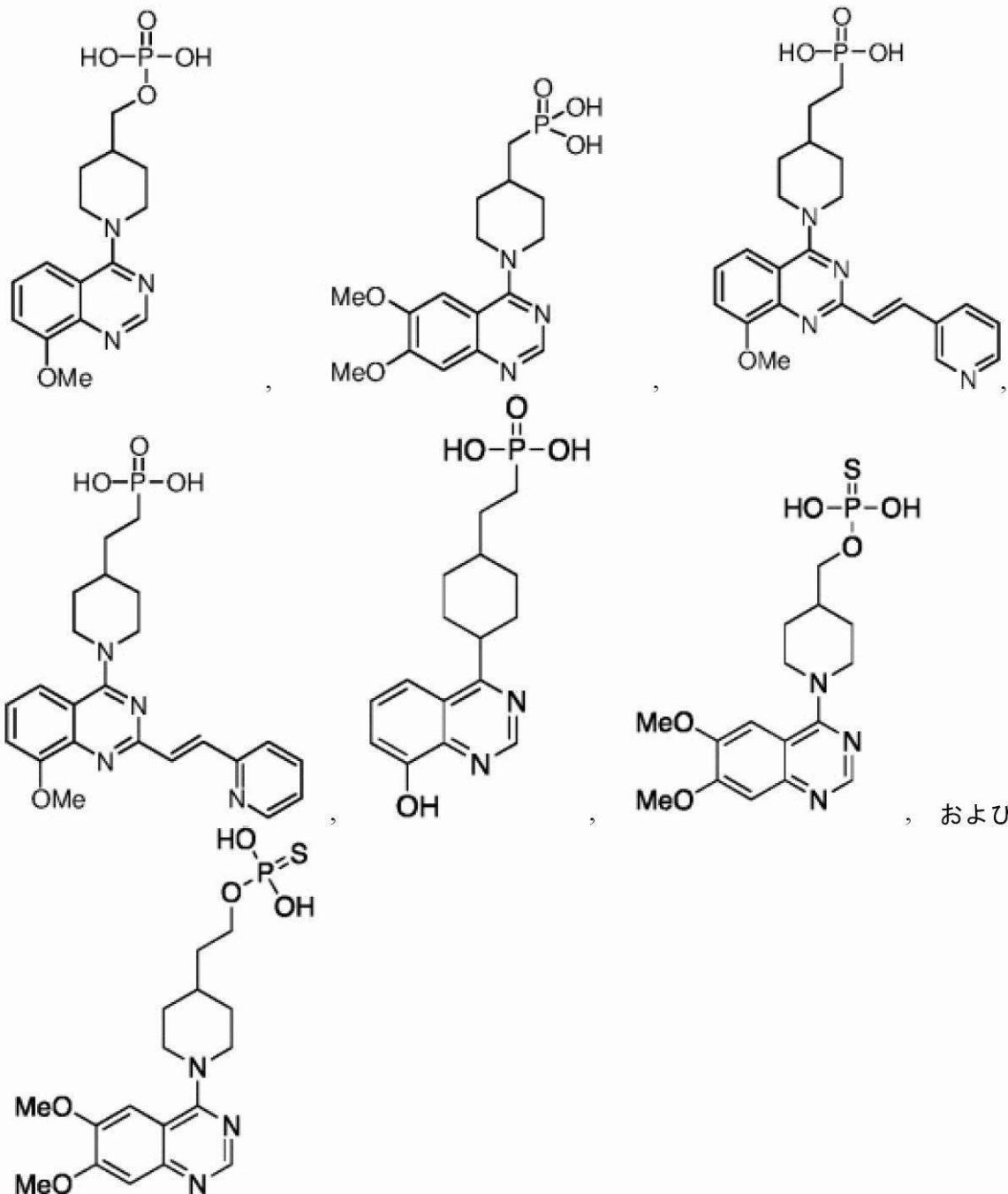
20

30

40

50

【化 1 1 - 1 1】



または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

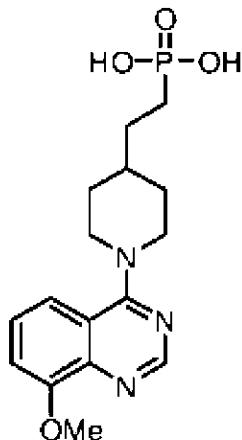
【請求項 1 2】

前記化合物が、以下：

40

50

【化12】



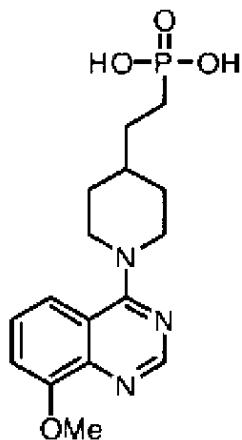
10

または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である、請求項1に記載の化合物、  
または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項13】

前記化合物が、以下：

【化13】



20

である、請求項1に記載の化合物、または、その医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2017年9月8日に出願された米国仮特許出願第62/556,117号の利益を主張する。当該出願は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

政府の権利

本発明は、国立衛生研究所によって認可を受けたCA190896及びCA228044の契約ならびに国防省によって認可を受けたW81XWH-18-1-0041の契約の下、政府の支援を受けてなされた。政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

緒言

サイクリックグアノシンーリン酸・アデノシンーリン酸(cGAMP)は、重要な抗がん自然免疫経路であるインターフェロン遺伝子刺激因子(STING)経路を活性化する。cGAS-cGAMP-STING経路は、細胞質DNAの存在下、微生物感染または

30

40

50

がん及び自己免疫疾患を含めた病態生理学的状態のいずれかに起因して活性化される。サイクリックGMP-AMPシンターゼ(cGAS)は、ヌクレオチジルトランスフェラーゼファミリーに属し、細胞質dsDNAへの結合で活性化されてシグナル伝達分子(2'-5', 3'-5')サイクリックGMP-AMP(または2', 3'-cGAMP)もしくはサイクリックグアノシンーリン酸・アデノシンーリン酸、cGAMP)を産生する汎用DNAセンサーである。微生物感染の過程で第二のメッセンジャーとして機能する2', 3'-cGAMPは、STINGに結合してこれを活性化し、I型インターフェロン(IFN)及び免疫応答を引き起こす他の共刺激分子の产生の原因となる。感染症における役割に加え、STING経路は、がんの免疫療法及び自己免疫疾患の有望な新たな標的として浮上している。

10

#### 【0004】

エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ1(ENPP1)は、cGAMPを分解することができるcGAMPの主要なヒドロラーゼである。ENPP1は、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ/ホスホジエステラーゼ(ENPP)ファミリーのメンバーである。コードされるタンパク質は、2つの同一のジスルフィドで結合されたサブユニットを含むII型膜貫通糖タンパク質である。該ENPP1タンパク質は、広特異性を有し、ヌクレオチド及びヌクレオチド糖のホスホジエステル結合ならびにヌクレオチド及びヌクレオチド糖のピロリン酸結合を含めた様々な基質を切断することができる。このタンパク質は、ヌクレオシド5'-三リン酸を対応する一リン酸まで加水分解するように機能し得るとともに、ジアデノシンポリリン酸も加水分解し得る。

20

#### 【発明の概要】

#### 【0005】

ENPP1の阻害のための化合物、組成物及び方法を提供する。ENPP1阻害化合物は、細胞外で作用し、cGAMPの分解をブロックすることができる。該主題の方法の態様は、サンプルをENPP1阻害剤と接触させて、ENPP1のcGAMP加水分解活性を阻害することを含む。場合によっては、該ENPP1阻害剤は、細胞非透過性である。がんを治療するための組成物及び方法もまた提供する。該方法の態様は、対象に対して、治療有効量のENPP1阻害剤を投与し、該対象のがんを治療することを含む。ある特定の場合には、該がんは固形腫瘍がんである。ENPP1阻害剤の投与の前または後のいずれかに対象に対して放射線療法を施す方法もまた提供する。該放射線療法は、当該対象への放射線障害を低減するのに有効な線量及び/または頻度で施すことができるが、免疫応答も引き起こすことができる。

30

#### 【0006】

本開示のこれら及び他の利点及び特徴は、下記にさらに十分に説明する組成物及び使用方法の詳細を読むことで当業者には明らかになるであろう。

#### 【0007】

本発明は、添付の図面と併せて以下の詳細な説明を読むことで最も良く理解される。本特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも1つの図面を含む。一般的な方法に従い、該図面の様々な特徴は、正確な縮尺ではないことが強調される。むしろ、該様々な特徴の寸法は、明確にするために任意に拡大または縮小されている。以下の図が図面に含まれている。以下に記載する図は、例示のみを目的としていることが理解される。これらの図は、本開示の範囲を限定することを決して意図しない。

40

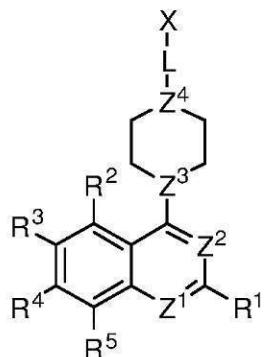
特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

式：

50

## 【化157】



(VI)

10

のENPP阻害剤であって、式中、Xは、ホスホン酸、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスフェート、ホスフェートエステル、チオホスフェート、チオホスフェートエステル、ホスホロアミデート及びチオホスホロアミデートから選択される親水性頭部基であり、Lはリンカーであり、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、各々独立して、CR<sup>1</sup>及びNから選択され、

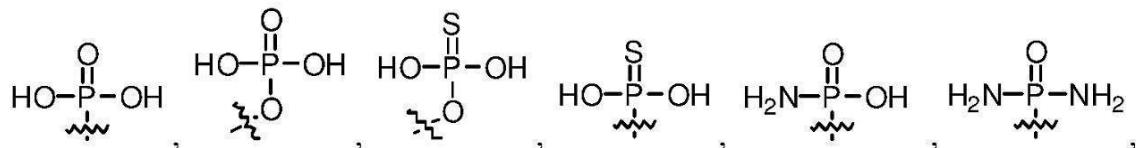
20

Z<sup>3</sup>及びZ<sup>4</sup>は、各々独立して、CR及びNから選択され、ここで、Rは、H、アルキルもしくは置換アルキルであり、各R<sup>1</sup>は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、R<sup>2</sup>及びR<sup>5</sup>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、もしくは、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合を形成するものである前記阻害剤、

30

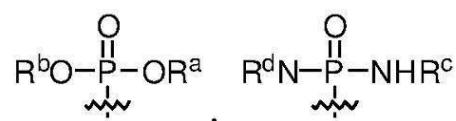
または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。(項目2)Lが、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-から選択され、Xが、

## 【化158】



40

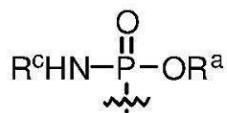
## 【化159】



50

及び

【化160】



から選択され、

ここで、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、各々独立して、アリール、アルキル、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>e</sup>、-CH<sub>2</sub>OOC(O)OR<sup>e</sup>から選択され、

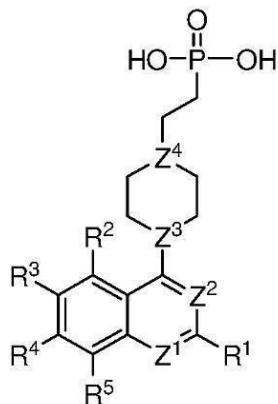
10

R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>は、各々独立して、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)OR<sup>e</sup>、アルキルから選択され、  
ここで、R<sup>e</sup>はアルキルである、項目1に記載のENPP1阻害剤。

(項目3)

項目2に記載のENPP1阻害剤であって、式:

【化161】



20

のものであり、式中、

Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、各々Nであり、

Z<sup>3</sup>は、Nであり、

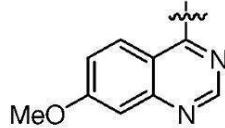
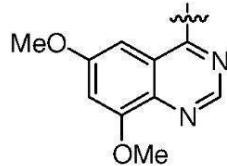
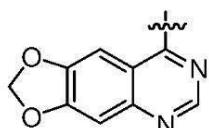
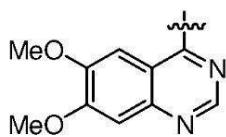
30

Z<sup>4</sup>は、C HまたはNである、前記阻害剤。

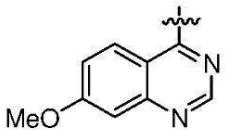
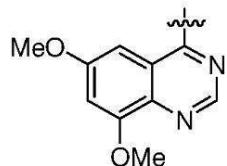
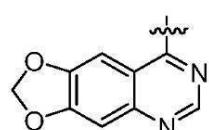
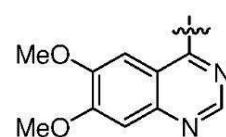
(項目4)

項目1～3のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤であって、以下から選択される基を含む、前記阻害剤:

【化162】

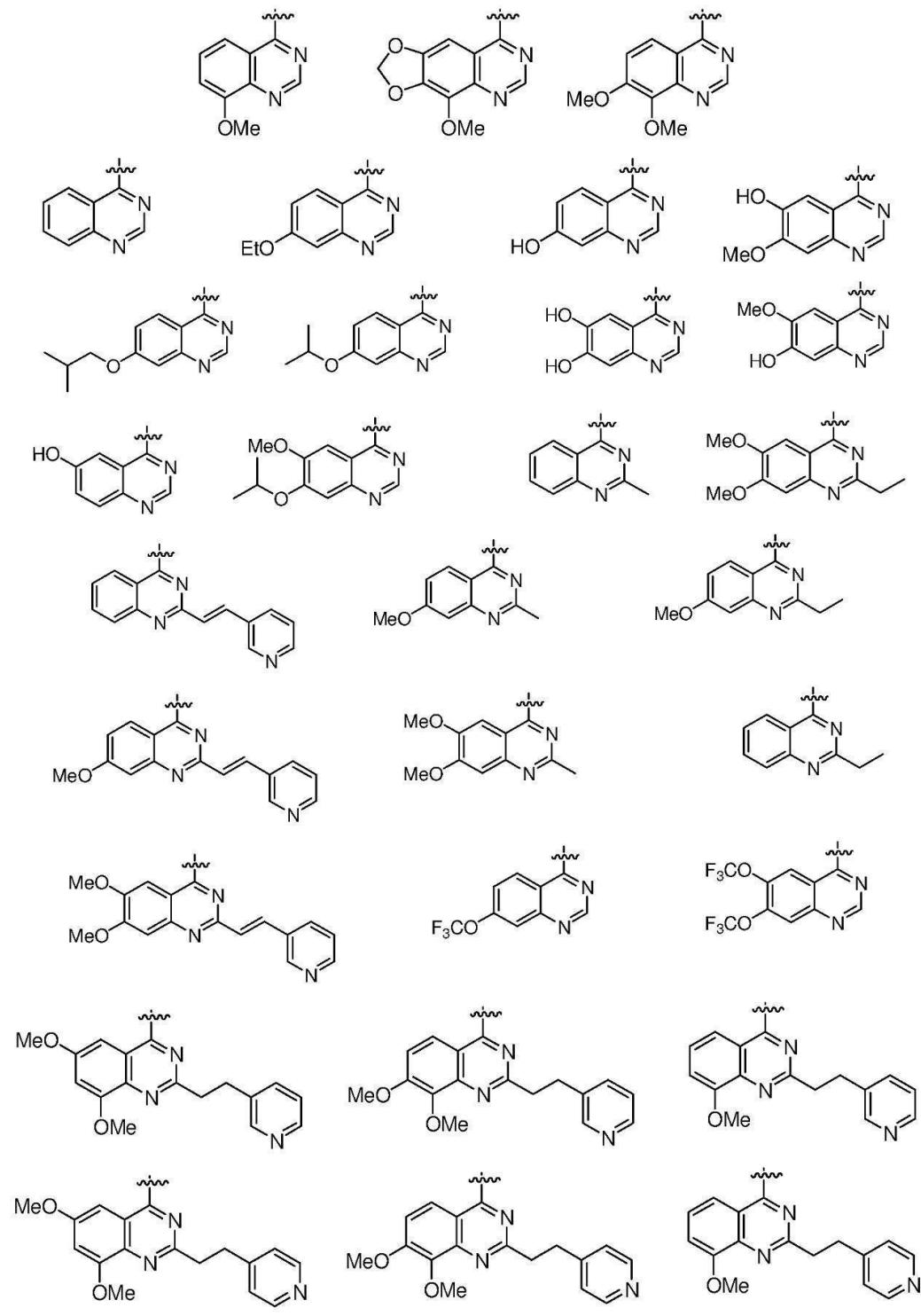


40

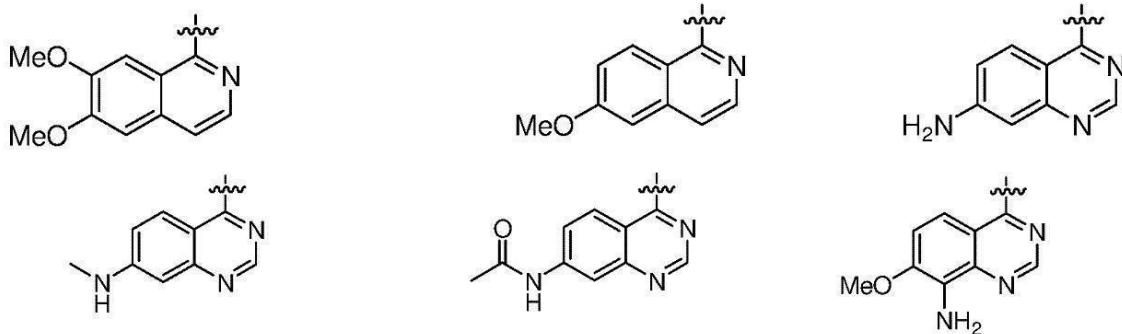


50

【化 1 6 3】

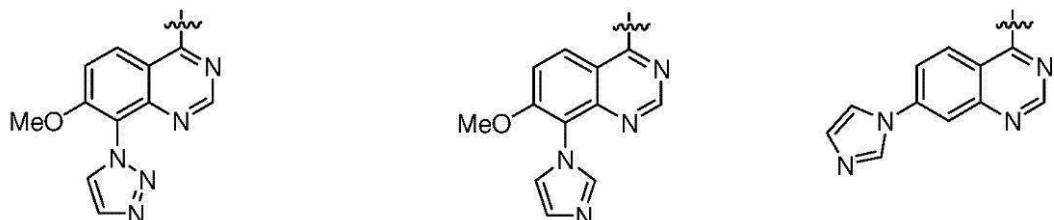


## 【化164】



10

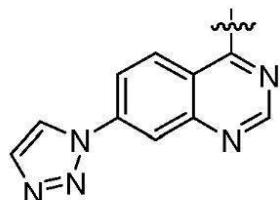
## 【化165】



20

及び

## 【化166】



## (項目5)

30

項目1に記載のENPP1阻害剤であって、表1または表2の化合物である、前記阻害剤。

## (項目6)

ENPP1を阻害する方法であって、ENPP1を含むサンプルをENPP1阻害剤と接触させ、前記ENPP1のcGAMP加水分解活性を阻害することを含む前記方法であり、

前記ENPP1阻害剤が、式(I)：

Y - A - L - X

(I)

のものであって、式中、

Yは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

Aは、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

Lは、共有結合またはリンカーであり、

Xは、親水性頭部基であるものであるか、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である、前記方法。

## (項目7)

40

前記ENPP1阻害剤が細胞非透過性である、項目6に記載の方法。

## (項目8)

前記サンプルが細胞サンプルである、項目6または7に記載の方法。

50

(項目 9 )

前記サンプルが c G A M P を含み、c G A M P レベルが、前記阻害剤に接触されない対照サンプルと比較して、前記細胞サンプルで上昇する、項目 8 に記載の方法。

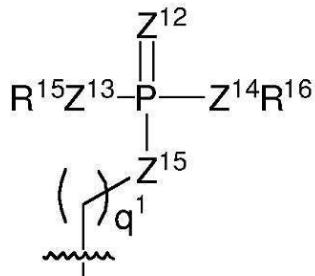
(項目 10 )

前記親水性頭部基 (X) が、ホスホン酸、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスフェート、ホスフェートエステル、チオホスフェート、チオホスフェートエステル、ホスホロアミデート及びチオホスホロアミデートから選択される、項目 6 に記載の方法。

(項目 11 )

L - X が、式 (XI) の基を含む、項目 10 に記載の方法：

【化 167】



(XI)

10

式中、

Z<sup>12</sup> は、O 及び S から選択され、

Z<sup>13</sup> 及び Z<sup>14</sup> は、各々独立して、O 及び N R' から選択され、ここで、R' は、H、アルキルまたは置換アルキルであり、

Z<sup>15</sup> は、O 及び C H<sub>2</sub> から選択され、

R<sup>15</sup> 及び R<sup>16</sup> は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アシル基、ヘテロ環、置換ヘテロ環シクロアルキル及び置換シクロアルキルから選択され、

q<sup>1</sup> は、0 ~ 5 の整数である。

(項目 12 )

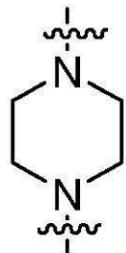
30

A が、ピペリジン、置換ピペリジン、ピペラジン及び置換ピペラジンから選択される、項目 6 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 13 )

A が、

【化 168】

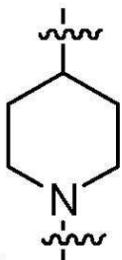


40

または

50

## 【化169】



10

である、項目12に記載の方法。

(項目14)

しが、 $-\text{(-CH}_2\text{)}_n-$ であり、 $n$ が、1~6である、項目6~13のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

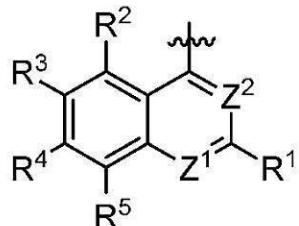
$\text{Y}$ が、キナゾリン、置換キナゾリン、キノリン、置換キノリン、ナフタレン、置換ナフタレン、イソキノリン、置換イソキノリン、7H-ブリン、置換7H-ブリン、ピリミジン、置換ピリミジンから選択される、項目6~14のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

$\text{Y}$ が、以下の式のものである、項目15に記載の方法：

20

## 【化170】



式中、

30

$\text{Z}^1$ 及び $\text{Z}^2$ は、各々独立して、CR<sub>1</sub>及びNから選択され、

各R<sub>1</sub>は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sub>2</sub>及びR<sub>5</sub>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、

または、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

40

(項目17)

項目1~5のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤、及び医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

(項目18)

がんを治療する方法であって、

がんを有する対象に対して、治療有効量のENPP1阻害剤を投与し、前記対象のがんを治療することを含む前記方法であり、

前記ENPP1阻害剤が、式(I)：

50

Y - A - L - X

(I)

のものであって、式中、

Yは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

Aは、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

Lは、共有結合またはリンカーであり、

Xは、親水性頭部基であるものであるか、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である、前記方法。

(項目19)

10

前記がんが固形腫瘍がんである、項目18に記載の方法。

(項目20)

前記がんが乳癌である、項目18または19に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1A～図1Cは、例示的なENPP1阻害剤が、細胞系に存在する細胞外cGAMPの量を増加させることができることを示すデータを示す。

【図2】図2A～図2Bは、例示的なENPP1阻害剤が、cGAMP刺激インターフェロン転写を増加させることができることを示す。

【図3】図3A～図3Bは、例示的なENPP1阻害剤が、マウス腫瘍モデルにおいて腫瘍関連樹状細胞数を増加させることができることを示すデータを示す。

20

【図4A】図4A～図4Cは、ENPP1阻害が、IR療法及び抗CTL-A-4と相乗作用して抗腫瘍効果を発揮することを示す。

【図4B-C】図4A～図4Cは、ENPP1阻害が、IR療法及び抗CTL-A-4と相乗作用して抗腫瘍効果を発揮することを示す。

【図5】ENPP1が免疫伝達物質cGAMPを調節する自然免疫チェックポイントであることを示す概略図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

定義

30

本開示の実施形態をさらに説明する前に、本開示が説明される特定の実施形態に限定されず、従って、当然のことながら変化し得ることを理解されたい。また、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、限定することを意図していないことも理解されたい。

【0010】

特に定義しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと同様のまたは同等の任意の方法及び材料が本開示の実施形態の実施または試験にも使用され得る。

40

【0011】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される、単数形「a」、「and」、及び「the」は、文脈上明らかに他を示さない限り、複数の指示対象を含むことに留意する必要がある。従って、例えば、「化合物(a compound)」への言及は、単一の化合物だけでなく、2つ以上の化合物の組み合わせも含み、「置換基(a substituent)」への言及は、単一の置換基及び2つ以上の置換基等を含む。

【0012】

本発明を説明及び特許請求するにあたり、ある特定の用語を以下に示す定義に従って使用する。本明細書に提供する定義は、相互排他的であることを意図していないことが理解されよう。従って、一部の化学部分は、2語以上の定義に含まれ得る。

50

**【 0 0 1 3 】**

本明細書で使用される、「例えば(f o r e x a m p l e)」、「例えば(f o r i n s t a n c e)」、「例えば(s u c h a s)」、または「～を含めた」という語句は、より一般的な主題をさらに明らかにする例を紹介することを意図している。これらの例は、本開示を理解するための補助としてのみ提供され、いかなる形式でも限定することを意図しない。

**【 0 0 1 4 】**

本明細書で論じる刊行物は、単に本出願の出願日の前にその開示が提供されている。本明細書では、本発明が、先行発明という理由でかかる刊行物に先行する権利がないことの承認であると解釈されるべきではない。さらに、提供した公開日は、実際の公開日と異なる場合があり、個別に確認する必要があり得る。

10

**【 0 0 1 5 】**

「活性薬剤」、「アンタゴニスト」、「阻害剤」、「薬物」及び「薬理活性物質」という用語は、本明細書では同義で使用され、生物(ヒトまたは動物)に投与された際に所望の薬理学的及び/または生理学的効果を局所的及び/または全身的作用で誘導する化学物質または化合物を指す。

**【 0 0 1 6 】**

本明細書で使用される、「治療」、「治療すること」等の用語は、所望の薬理学的及び/または生理学的効果、例えば、腫瘍量の低減を得ることを指す。この効果は、疾患もしくはその症状を完全にもしくは部分的に防止するという点で予防的である場合があり、及び/または疾患及び/または該疾患に起因する副作用の部分的もしくは完全な治癒という点で治療的である場合もある。本明細書で使用される、「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患の任意の治療を対象とし、以下を含む：(a)当該疾患に罹患しやすい可能性があるがまだそれに罹患していると診断されていない対象が、当該疾患または疾患の症状を発症すること(例えば、原疾患と関連し得るまたは原疾患が引き起こし得る疾患(慢性H C V 感染症との関連で生じ得る肝線維症等の場合))を予防すること、(b)当該疾患を阻害すること、すなわち、その発症を停止させること、及び(c)当該疾患を緩和すること、すなわち、該疾患の退行を引き起こすこと(例えば、腫瘍量の低減)。

20

**【 0 0 1 7 】**

「医薬的に許容される塩」という用語は、患者、例えば、哺乳類への投与用に許容される塩を意味する(所与の投薬計画に対して許容できる哺乳類の安全性を有する対イオンとの塩)。かかる塩は、医薬的に許容される無機または有機塩基から、及び医薬的に許容される無機または有機酸から得ることができる。「医薬的に許容される塩」とは、化合物の医薬的に許容される塩を指し、これらの塩は、当技術分野で周知の、ほんの一例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等が挙げられる様々な有機及び無機対イオンから得られ、当該分子が塩基性官能基を含む場合、有機または無機酸の塩であり、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシリル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等である。

30

**【 0 0 1 8 】**

「個体」、「宿主」、「対象」、及び「患者」という用語は、本明細書では同義で用いられ、動物を指し、これに含まれるのは、サル及びヒトを含めたヒト及び非ヒト靈長類、ラット及びマウスを含めたげっ歯類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ネコ、イヌ等が挙げられるがこれらに限定されない。「哺乳類」とは、任意の哺乳類種のメンバー(複数可)を意味し、例として、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ヒツジ、げっ歯類等、ならびに靈長類、例えば、非ヒト靈長類、及びヒトを含む。非ヒト動物モデル、例えば、哺乳類、例えば、非ヒト靈長類、マウス、ウサギ目等は、実験的研究に使用され得る。

40

**【 0 0 1 9 】**

本明細書で使用される、「特定すること」、「測定すること」、「評価すること」、及び「アッセイすること」という用語は、同義で用いられ、定量的及び定性的の両方の特定を含む。

50

**【 0 0 2 0 】**

本明細書において同義で使用される、「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、任意の長さのアミノ酸のポリマー形態を指し、コード及び非コードアミノ酸、化学的もしくは生化学的に修飾または誘導体化されたアミノ酸、ならびに修飾ペプチド骨格を有するポリペプチドを含むことができる。該用語には融合タンパク質が含まれ、異種アミノ酸配列を含む融合タンパク質、異種及び天然リーダー配列を含む融合物、N末端メチオニン残基を含むものまたは含まないもの、免疫学的に標識されたタンパク質、検出可能な融合パートナーを含む融合タンパク質、例えば、蛍光タンパク質、-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ等を融合パートナーとして含む融合タンパク質等が含まれるがこれらに限定されない。

10

**【 0 0 2 1 】**

「核酸分子」及び「ポリヌクレオチド」という用語は同義で用いられ、任意の長さのヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドのいずれか、またはそれらの類似体のポリマー形態を指す。ポリヌクレオチドは、任意の3次元構造を有してもよく、既知または未知の任意の機能を果たしてもよい。ポリヌクレオチドの非限定的な例としては、遺伝子、遺伝子断片、エクソン、イントロン、メッセンジャーRNA(mRNA)、トランスファーRNA、リボソームRNA、リボザイム、cDNA、組み換えポリヌクレオチド、分岐ポリヌクレオチド、プラスミド、ベクター、任意の配列の単離DNA、制御領域、任意の配列の単離RNA、核酸プローブ、及びプライマーが挙げられる。該核酸分子は、線状でも環状でもよい。

20

**【 0 0 2 2 】**

「治療有効量」または「有効量」とは、疾患、状態、または障害を治療するために哺乳類または他の対象に投与された場合、該疾患、状態、または障害のためのかかる治療をきたすのに十分な化合物の量を意味する。該「治療有効量」は、該化合物、該疾患及びその重症度ならびに治療される対象の年齢、体重等によって異なる。

**【 0 0 2 3 】**

本明細書で使用される、「単位剤形」という用語は、ヒト及び動物対象用の単一の用量として適切な物理的に別々の単位を指し、各単位は、医薬的に許容される希釈剤、担体または媒体と共同して所望の効果を產生するのに十分な量で計算された所定量の化合物（例えば、本明細書に記載のアミノピリミジン化合物）を含む。単位剤形の仕様は、使用される特定の化合物及び達成される効果、ならびに宿主内の各化合物に関連する薬力学に依存する。

30

**【 0 0 2 4 】**

「医薬的に許容される賦形剤」、「医薬的に許容される希釈剤」、「医薬的に許容される担体」、及び「医薬的に許容されるアジュバント」とは、一般に安全、非毒性でありかつ生物学的にも他の点でも有害ではない医薬組成物を調製するのに有用な賦形剤、希釈剤、担体、及びアジュバントを意味し、獣医学的使用及びヒトの医薬的使用に許容される賦形剤、希釈剤、担体、及びアジュバントを含む。本明細書及び特許請求の範囲で使用される、「医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、担体及びアジュバント」には、かかる賦形剤、希釈剤、担体、及びアジュバントの1つ及び2つ以上の両方が含まれる。

40

**【 0 0 2 5 】**

本明細書で使用される、「医薬組成物」とは、対象、例えば、哺乳類、特にヒトへの投与に適した組成物を包含することを意味する。一般に、「医薬組成物」は無菌であり、好ましくは、該対象内で望ましくない応答を引き起こす可能性がある汚染物質を含まない（例えば、該医薬組成物中の化合物（複数可）は医薬グレードである）。医薬組成物は、それを必要とする対象または患者への、経口、頸側、直腸、非経口、腹腔内、皮内、気管内、筋肉内、皮下等を含めた多くの異なる投与経路を介した投与用に設計することができる。

**【 0 0 2 6 】**

本明細書で使用される、「式を有する」または「構造を有する」という表現は、限定することを意図するものではなく、「含む」という用語が一般に使用されるのと同様に使用

50

される。「独立して～から選択される」という用語は、列挙された要素、例えば、R基または同様のものが、同一でも異なってもよいということを示すために本明細書では使用される。

#### 【0027】

本明細書で使用される、「～でよい」、「任意の」、「任意に」、または「任意に～でよい」という用語は、その後に記載される状況が発生してもしなくてもよいことを意味するため、該記載は、該状況が発生する例及びそれが発生しない例を含む。例えば、「任意に置換される」という表現は、非水素置換基が、所与の原子に存在してもしなくてもよいことを意味するため、該記載は、非水素置換基が存在する構造及び非水素置換基が存在しない構造を含む。

10

#### 【0028】

「アシル」とは、H - C (O) - 、アルキル - C (O) - 、置換アルキル - C (O) - 、アルケニル - C (O) - 、置換アルケニル - C (O) - 、アルキニル - C (O) - 、置換アルキニル - C (O) - 、シクロアルキル - C (O) - 、置換シクロアルキル - C (O) - 、シクロアルケニル - C (O) - 、置換シクロアルケニル - C (O) - 、アリール - C (O) - 、置換アリール - C (O) - 、ヘテロアリール - C (O) - 、置換ヘテロアリール - C (O) - 、ヘテロシクリル - C (O) - 及び置換ヘテロシクリル - C (O) - 基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、及び置換ヘテロ環式は、本明細書で定義する通りである。例えば、アシルとしては、「アセチル」基CH<sub>3</sub>C(O) - が挙げられる。

20

#### 【0029】

「アルキル」という用語は、分岐または非分岐飽和炭化水素基（すなわち、モノラジカル）を指し、通常、必ずではないが、1～約24個の炭素原子を含み、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、オクチル、デシル等、及びシクロアルキル基、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシル等である。一般に、必ずではないが、本明細書におけるアルキル基は、1～約18個の炭素原子を含む場合があり、かかる基は、1～約12個の炭素原子を含む場合がある。「低級アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子のアルキル基を意図する。「置換アルキル」とは、1つ以上の置換基で置換されたアルキルを指し、これは、例えば、カルボニル基等において、アルキル置換基の同じ炭素原子の2つの水素原子が置き換えられている場合を含む（すなわち、置換アルキル基は、-C(=O)部分を含み得る）。「ヘテロ原子含有アルキル」及び「ヘテロアルキル」という用語は、以下にさらに詳細に記載するように、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアルキル置換基を指す。特に明記しない限り、「アルキル」及び「低級アルキル」という用語は、直鎖、分岐、環状、非置換、置換、及び／またはヘテロ原子含有アルキルもしくは低級アルキルをそれぞれ含む。

30

#### 【0030】

「置換アルキル」という用語は、当該アルキル鎖の1つ以上の炭素原子が、任意に-O-、-N-、-S-、-S(O)n-（nは0～2である）、-NR-（Rは水素またはアルキルである）等のヘテロ原子で置き換えられている本明細書に定義されるアルキル基であって、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、及び-NRaRbからなる群か

40

50

ら選択される 1 ~ 5 個の置換基を有する当該アルキル基を含むことを意図し、ここで、R' 及び R'' は、同じであっても異なっていてもよく、水素、任意に置換されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロ環式から選択される。

#### 【0031】

「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの二重結合を含む 2 ~ 約 2~4 個の炭素原子の直鎖、分岐、または環状炭化水素基、例えば、エテニル、n - プロペニル、イソプロペニル、n - ブテニル、イソブテニル、オクテニル、デセニル、テトラデセニル、ヘキサデセニル、エイコセニル、テトラコセニル等を指す。一般に、この場合もやはり必ずではないが、本明細書におけるアルケニル基は、2 ~ 約 1~8 個の炭素原子を含む場合があり、例えば、2 ~ 1~2 個の炭素原子を含む場合がある。「低級アルケニル」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子のアルケニル基を意図する。「置換アルケニル」という用語は、1 つ以上の置換基で置換されたアルケニルを指し「ヘテロ原子含有アルケニル」及び「ヘテロアルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアルケニルを指す。特に明記しない限り、「アルケニル」及び「低級アルケニル」という用語は、直鎖、分岐、環状、非置換、置換、及び / またはヘテロ原子含有アルケニル及び低級アルケニルをそれぞれ含む。

#### 【0032】

「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの三重結合を含む 2 ~ 2~4 個の炭素原子の直鎖または分岐炭化水素基、例えば、エチニル、n - プロピニル等を指す。一般に、この場合もやはり必ずではないが、本明細書におけるアルキニル基は、2 ~ 約 1~8 個の炭素原子を含む場合があり、かかる基は、さらに 2 ~ 1~2 個の炭素原子を含む場合がある。「低級アルキニル」という用語は、2 ~ 6 個の炭素原子のアルキニル基を意図する。「置換アルキニル」という用語は、1 つ以上の置換基で置換されたアルキニルを指し「ヘテロ原子含有アルキニル」及び「ヘテロアルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアルキニルを指す。特に明記しない限り、「アルキニル」及び「低級アルキニル」という用語は、直鎖、分岐、非置換、置換、及び / またはヘテロ原子含有アルキニル及び低級アルキニルをそれぞれ含む。

#### 【0033】

「アルコキシ」という用語は、单一の末端エーテル結合を介して結合したアルキル基を指す。すなわち、「アルコキシ」基は、- O - アルキルとして表されてもよく、ここで、アルキルは上記で定義される通りである。「低級アルコキシ」基とは、1 ~ 6 個の炭素原子を含むアルコキシ基を指し、例えば、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、t - ブチルオキシ等を含む。本明細書において「C1 - C6 アルコキシ」または「低級アルコキシ」として特定される置換基は、例えば、1 ~ 3 個の炭素原子を含む場合があり、さらなる例として、かかる置換基は、1 個または 2 個の炭素原子を含む場合がある（すなわち、メトキシ及びエトキシ）。

#### 【0034】

「置換アルコキシ」という用語は、置換アルキル - O - 、置換アルケニル - O - 、置換シクロアルキル - O - 、置換シクロアルケニル - O - 、及び置換アルキニル - O - 基を指し、ここで、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル及び置換アルキニルは本明細書で定義する通りである。

#### 【0035】

「アリール」という用語は、特に指定しない限り、一般に、必ずではないが、5 ~ 30 個の炭素原子を含みかつ单一の芳香環または縮合した、直接連結した、もしくは間接的に（異なる芳香環がメチレンやエチレン部分等の共通の基に結合するように）連結した複数の芳香環を含む芳香族置換基を指す。アリール基は、例えば、5 ~ 20 個の炭素原子を含む場合があり、さらなる例として、アリール基は、5 ~ 1~2 個の炭素原子を含む場合がある。例えば、アリール基は、1 つの芳香環または 2 つ以上の縮合もしくは連結芳香環（すなわち、ビアリール、アリール置換アリール等）を含む場合がある。例としては、フェニ

10

20

30

40

50

ル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルエーテル、ジフェニルアミン、ベンゾフェノン等が挙げられる。「置換アリール」とは、1つ以上の置換基で置換されたアリール部分を指し、「ヘテロ原子含有アリール」及び「ヘテロアリール」という用語は、以下にさらに詳細に記載するように、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアリール置換基を指す。アリールは、安定な環状、ヘテロ環式、多環式、及び多ヘテロ環式不飽和C<sub>3</sub> - C<sub>14</sub>部分を含むことを意図し、これらに限定されないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、ピリジル、フリル、チオフェニル、イミダゾイル、ピリミジニル、及びオキサゾイルが例示され、これらはさらに、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>分岐または直鎖アルキル、アシルオキシ、カルバモイル、アミノ、N-アシルアミノ、ニトロ、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、及びカルボキシリルからなる基から選択される1 ~ 5個のメンバーで置換されてもよい(例えば、Katriitzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry参照)。特に明記しない限り、「アリール」という用語は、非置換、置換、及び/またはヘテロ原子含有芳香族置換基を含む。

#### 【0036】

「アラルキル」という用語は、アリール置換基を有するアルキル基を指し、「アルカリール」という用語は、アルキル置換基を有するアリール基を指し、ここで、「アルキル」及び「アリール」は、上記で定義する通りである。一般に、本明細書におけるアラルキル及びアルカリール基は、6 ~ 30個の炭素原子を含む。アラルキル及びアルカリール基は、例えば、6 ~ 20個の炭素原子を含む場合があり、さらなる例として、かかる基は、6 ~ 12個の炭素原子を含む場合がある。

#### 【0037】

「アルキレン」という用語は、ジラジカルアルキル基を指す。特に明記しない限り、かかる基は、1 ~ 24個の炭素原子を含む飽和炭化水素鎖を含み、これは置換されていても非置換でもよく、1つ以上の脂環式基を含んでもよく、ヘテロ原子含有でもよい。「低級アルキレン」とは、1 ~ 6個の炭素原子を含むアルキレン結合を指す。例としては、メチレン(- - CH<sub>2</sub> - - )、エチレン(- - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - - )、プロピレン(- - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - - )、2-メチルプロピレン(- - CH<sub>2</sub> - - CH(CH<sub>3</sub>) - - CH<sub>2</sub> - - )、ヘキシレン(- - (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub> - - )等が挙げられる。

#### 【0038】

同様に、「アルケニレン」、「アルキニレン」、「アリーレン」、「アラルキレン」、及び「アルカリーレン」という用語は、ジラジカルのアルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、及びアルカリール基をそれぞれ指す。

#### 【0039】

「アミノ」という用語は、-NR'R'基を指し、ここで、R'及びR'は、独立して水素または非水素置換基であり、非水素置換基としては、例えば、アルキル、アリール、アルケニル、アラルキル、ならびにそれらの置換及び/またはヘテロ原子含有バリエントが挙げられる。

#### 【0040】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、従来の意味で使用され、クロロ、ブロモ、フルオロ、またはヨード置換基を指す。

#### 【0041】

「カルボキシリル」、「カルボキシ」または「カルボキシレート」は、-CO<sub>2</sub>Hまたはその塩を指す。

#### 【0042】

「シクロアルキル」とは、単一の、または縮合、架橋、及びスピロ環系を含めた複数の環式環を有する3 ~ 10個の炭素原子の環状アルキル基を指す。適切なシクロアルキル基の例としては、例えば、アマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等が挙げられる。かかるシクロアルキル基としては、例として、単環構造、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等、また

10

20

30

40

50

は多環構造、例えば、アダマンタニル等が挙げられる。

【0043】

「置換シクロアルキル」という用語は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシリル、アシリルアミノ、アシリルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシリル、アミノアシリルオキシ、オキシアミノアシリル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO置換アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-置換アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール及び-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

10

【0044】

「ヘテロ原子含有アルキル基」(「ヘテロアルキル」基とも呼ばれる)または「ヘテロ原子含有アリール基」(「ヘテロアリール」基とも呼ばれる)等の場合の「ヘテロ原子含有」という用語は、1つ以上の炭素原子が炭素以外の原子、例えば、窒素、酸素、硫黄、リンまたはケイ素、通常は窒素、酸素または硫黄で置き換えられた分子、結合または置換基を指す。同様に、「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロ原子含有であるアルキル置換基を指し、「ヘテロシクロアルキル」という用語は、ヘテロ原子含有であるシクロアルキル置換基を指し、「ヘテロ環式」または「ヘテロ環」という用語は、ヘテロ原子含有である環状置換基を指し、「ヘテロアリール」及び「ヘテロ芳香族」という用語は、それぞれ、ヘテロ原子含有である「アリール」及び「芳香族」置換基を指し、その他も同様である。ヘテロアルキル基の例としては、アルコキシアリール、アルキルスルファニル置換アルキル、N-アルキル化アミノアルキル等が挙げられる。ヘテロアリール置換基の例としては、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、キノリニル、インドリル、フリル、ピリミジニル、イミダゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル等が挙げられ、ヘテロ原子含有脂環式基の例は、ピロリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、テトラヒドロフラニル等である。

20

【0045】

「ヘテロアリール」とは、1～15個の炭素原子、例えば、1～10個の炭素原子ならびに酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～10個のヘテロ原子を環内に含む芳香族基を指す。かかるヘテロアリール基は、単一の環を有する場合(例えば、ピリジニル、イミダゾリル、またはフリル)もあれば、環系に複数の縮合環を含む場合(例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾリルまたはベンゾチエニル等の基等の場合)もあり、ここで、該環系内の少なくとも1つの環は芳香族であり、結合点は芳香環の原子を介することが条件である。ある特定の実施形態では、該ヘテロアリール基の窒素及び/または硫黄原子(複数可)は任意に酸化され、N-オキシド(N-O)、スルフィニル、またはスルホニル部分を与える。この用語は、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、及びフラニルを含む。ヘテロアリール置換基の定義によって特に制約されない限り、かかるヘテロアリール基は、アシリルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシリル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシリル、アシリルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシリルオキシ、オキシアシリルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、-SO-アルキル、-SO置換アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール

30

40

50

、 - SO<sub>2</sub> - アルキル、 - SO<sub>2</sub> 置換アルキル、 - SO<sub>2</sub> - アリール及び - SO<sub>2</sub> - ヘテロアリール、ならびにトリハロメチルから選択される 1 ~ 5 個の置換基または 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され得る。

#### 【 0 0 4 6 】

「ヘテロ環」、「ヘテロ環式」とび「ヘテロシクリル」という用語は、単一の環または縮合架橋及びスピロ環系を含めた複数の縮合環を有しあつ 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含め、3 ~ 15 個の環原子を有する飽和または不飽和基を指す。これらの環ヘテロ原子は、窒素、硫黄及び酸素から選択され、縮合環系では、該環の 1 つ以上はシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールでよく、結合点は非芳香環を介することが条件である。ある特定の実施形態では、該ヘテロ環式基の窒素及び / または硫黄原子(複数可)は、任意に酸化され、N - オキシド、- S (O) - 、または - SO<sub>2</sub> - 部分を与える。

10

#### 【 0 0 4 7 】

ヘテロ環及びヘテロアリールの例としては、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナザリン、シンノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル(チアモルホリニルとも呼ばれる)、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル等が挙げられるがこれらに限定されない。

20

#### 【 0 0 4 8 】

ヘテロ環式置換基の定義によって特に制約されない限り、かかるヘテロ環式基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、- SO - アルキル、- SO - 置換アルキル、- SO - アリール、- SO - ヘテロアリール、- SO<sub>2</sub> - アルキル、- SO<sub>2</sub> - 置換アルキル、- SO<sub>2</sub> - アリール、- SO<sub>2</sub> - ヘテロアリール、及び縮合ヘテロ環から選択される 1 ~ 5 個の置換基または 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換され得る。

30

#### 【 0 0 4 9 】

「ヒドロカルビル」とは、1 ~ 約 24 個の炭素原子等、さらに 1 ~ 約 18 個の炭素原子等、及びさらに約 1 ~ 約 12 個の炭素原子等、1 ~ 約 30 個の炭素原子を含む一価のヒドロカルビルラジカルを指し、直鎖、分岐、環状、飽和及び不飽和種、例えば、アルキル基、アルケニル基、アリール基等を含む。ヒドロカルビルは、1 つ以上の置換基で置換されてもよい。「ヘテロ原子含有ヒドロカルビル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素原子がヘテロ原子で置換されたヒドロカルビルを指す。特に明記しない限り、「ヒドロカルビル」という用語は、置換された及び / またはヘテロ原子含有ヒドロカルビル部分を含むと解釈される。

40

#### 【 0 0 5 0 】

前述の定義の一部で示唆したように、「置換ヒドロカルビル」、「置換アルキル」、「置換アリール」等の場合の「置換」とは、該ヒドロカルビル、アルキル、アリール、また

50

は他の部分において、炭素（または他の）原子に結合した少なくとも1つの水素原子が、1つ以上の非水素置換基で置き換えられることを意味する。かかる置換基の例としては、官能基、及びヒドロカルビル部分C1-C24アルキル（C1-C18アルキル等、さらにC1-C12アルキル等、及びさらにC1-C6アルキル等）、C2-C24アルケニル（C2-C18アルケニル等、さらにC2-C12アルケニル等、及びさらにC2-C6アルケニル等）、C2-C24アルキニル（C2-C18アルキニル等、さらにC2-C12アルキニル等、及びさらにC2-C6アルキニル等）、C5-C30アリール（C5-C20アリール等、及びさらにC5-C12アリール等）、ならびにC6-C30アラルキル（C6-C20アラルキル等、及びさらにC6-C12アラルキル等）が挙げられるがこれらに限定されない。上述したヒドロカルビル部分はさらに、1つ以上の官能基または具体的に列挙されたもの等のさらなるヒドロカルビル部分で置換されてもよい。特に明記しない限り、本明細書に記載の基のいずれかは、非置換基に加え、置換及び／またはヘテロ原子含有部分を含むと解釈される。

### 【0051】

「スルホニル」とは、SO<sub>2</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>-置換アルキル、SO<sub>2</sub>-アルケニル、SO<sub>2</sub>-置換アルケニル、SO<sub>2</sub>-シクロアルキル、SO<sub>2</sub>-置換シクロアルキル、SO<sub>2</sub>-シクロアルケニル、SO<sub>2</sub>-置換シクロアルケニル、SO<sub>2</sub>-アリール、SO<sub>2</sub>-置換アリール、SO<sub>2</sub>-ヘテロアリール、SO<sub>2</sub>-置換ヘテロアリール、SO<sub>2</sub>-ヘテロ環式、及びSO<sub>2</sub>-置換ヘテロ環式基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環式、及び置換ヘテロ環式は、本明細書で定義する通りである。スルホニルとしては、例として、メチル-SO<sub>2</sub>-、フェニル-SO<sub>2</sub>-、及び4-メチルフェニル-SO<sub>2</sub>-が挙げられる。

### 【0052】

「官能基」という用語は、化学基、例えば、ハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C1-C24アルコキシ、C2-C24アルケニルオキシ、C2-C24アルキニルオキシ、C5-C20アリールオキシ、アシル（C2-C24アルキルカルボニル（-CO-アルキル）及びC6-C20アリールカルボニル（-CO-アリール）等）、アシルオキシ（-O-アシル）、C2-C24アルコキシカルボニル（-（CO）-O-アルキル）、C6-C20アリールオキシカルボニル（-（CO）-O-アリール）、ハロカルボニル（-CO-X、ここで、Xはハロである）、C2-C24アルキルカルボナト（-O-（CO）-O-アルキル）、C6-C20アリールカルボナト（-O-（CO）-O-アリール）、カルボキシ（-COOH）、カルボキシラト（-COO-）、カルバモイル（-（CO）-NH<sub>2</sub>）、一置換C1-C24アルキルカルバモイル（-（CO）-NH（C1-C24アルキル））、二置換アルキルカルバモイル（-（CO）-N（C1-C24アルキル）<sub>2</sub>）、一置換アリールカルバモイル（-（CO）-NH-アリール）、チオカルバモイル（-（CS）-NH<sub>2</sub>）、カルバミド（-NH-（CO）-NH<sub>2</sub>）、シアノ（-C≡N）、イソシアノ（-N+ C -）、シアナト（-O-C≡N）、イソシアナト（-O-N+ C -）、イソチオシアナト（-S-C≡N）、アジド（-N=N+=N-）、ホルミル（-（CO）-H）、チオホルミル（-（CS）-H）、アミノ（-NH<sub>2</sub>）、一及び二（C1-C24アルキル）置換アミノ、一及び二（C5-C20アリール）置換アミノ、C2-C24アルキルアミド（-NH-（CO）-アルキル）、C5-C20アリールアミド（-NH-（CO）-アリール）、イミノ（-CR=NH、ここで、R=水素、C1-C24アルキル、C5-C20アリール、C6-C20アルカリール、C6-C20アラルキル等）、アルキルイミノ（-CR=N（アルキル）、ここで、R=水素、アルキル、アリール、アルカリール等）、アリールイミノ（-CR=N（アリール）、ここで、R=水素、アルキル、アリール、アルカリール等）、ニトロ（-NO<sub>2</sub>）、ニトロソ（-NO）、スルホ（-SO<sub>2</sub>-OH）、スルホナト（-SO<sub>2</sub>-O-）、C1-C24アルキルスルファニル（-S-アルキル、「アルキルチオ」とも呼ばれる）、ア

10

20

30

40

50

リールスルファニル（-S-アリール、「アリールチオ」とも呼ばれる）、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>4アルキルスルフィニル（-(SO)-アルキル）、C<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>0アリールスルフィニル（-(SO)-アリール）、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>4アルキルスルホニル（-SO<sub>2</sub>-アルキル）、C<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>0アリールスルホニル（-SO<sub>2</sub>-アリール）、ホスホノ（-P(O)(OH)<sub>2</sub>）、ホスホナト（-P(O)(O-)<sub>2</sub>）、ホスフィナト（-P(O)(O-))、ホスホ（-PO<sub>2</sub>）、ならびにホスフィノ（-PH<sub>2</sub>）、一及び二（C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>4アルキル）置換ホスフィノ、一及び二（C<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>0アリール）置換ホスフィンを意味する。さらに、前述の官能基は、特定の基が可能にする場合、さらに1つ以上のさらなる官能基で、または1つ以上のヒドロカルビル部分、例えば、上記で具体的に列挙したもので置換され得る。

10

#### 【0053】

「連結基」、「リンカー部分」等の場合の「連結」または「リンカー」とは、2つの基を共有結合を介して接続する連結部分を意味する。該リンカーは、直鎖、分岐、環状、または単一の原子であり得る。かかる連結基の例としては、アルキル、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、アルカリーレン、アラルキレン、ならびにアミド（-NH-CO-）、ウレイレン（-NH-CO-NH-）、イミド（-CO-NH-CO-）、エポキシ（-O-）、エピチオ（-S-）、エビジオキシ（-O-O-）、カルボニルジオキシ（-O-CO-O-）、アルキルジオキシ（-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-）、エポキシイミノ（-O-NH-）、エピミノ（-NH-）、カルボニル（-CO-）等が挙げられるがこれらに限定されない官能基を含む連結部分が挙げられる。ある特定の場合には、リンカーボ格の1、2、3、4、もしくは5個またはそれ以上の炭素原子は、任意に硫黄、窒素または酸素へテロ原子で置換され得る。骨格原子間の結合は、飽和でも不飽和でもよいが、通常は多くても1、2、または3個の不飽和結合がリンカーボ格に存在する。該リンカーハ、例えば、アルキル、アリールまたはアルケニル基を備えた1つ以上の置換基を含み得る。リンカーハ、ポリ（エチレングリコール）単位（複数可）（例えば、-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)-）、エーテル、チオエーテル、アミン、直鎖でも分岐でもよいアルキル（例えば、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル）、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、n-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（t-ブチル）等が含まれ得るがこれらに限定されない。該リンカーボ格は、環式基、例えば、アリール、ヘテロ環またはシクロアルキル基を含み得るとともに、該環式基の2つ以上の原子、例えば、2、3または4個の原子は、該骨格に含まれる。リンカーハ、切断可能でも切断不能でもよい。連結される基に対して任意の利便的な該リンカーハの向き及び/または接続が使用され得る。

20

#### 【0054】

「置換」という用語が、置換され得る基のリストの前に現れる場合、該用語は、その基のすべてのメンバーに適用されることが意図される。例えば、「置換アルキル及びアリール」という表現は、「置換アルキル及び置換アリール」と解釈される。

30

#### 【0055】

本明細書の開示に加え、特定の基またはラジカルを修飾するために使用される場合、「置換」という用語はまた、該特定の基またはラジカルの1つ以上の水素原子が、各々互いに独立して、以下に定義する同じまたは異なる置換基で置き換えられることも意味し得る。

40

#### 【0056】

本明細書における個々の用語に関して開示した基に加えて、該特定された基またはラジカルの飽和炭素原子上の1つ以上の水素（单一の炭素上の任意の2つの水素は=O、=N R<sup>7</sup>0、=N-OR<sup>7</sup>0、=N<sub>2</sub>または=Sで置き換えることができる）を置換する置換基は、特に指定しない限り、-R<sup>6</sup>0、ハロ、=O、-OR<sup>7</sup>0、-SR<sup>7</sup>0、-NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、トリハロメチル、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、=N<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>0、-OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-OSO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OSO<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>0、-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>7</sup>0)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>0)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>7</sup>0、-C(S)R<sup>7</sup>0、-C(NR<sup>7</sup>0

50

) R<sup>7</sup>0、 - C(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、 - C(O)OR<sup>7</sup>0、 - C(S)OR<sup>7</sup>0、 - C(O)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、 - C(NR<sup>7</sup>0)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、 - OC(O)R<sup>7</sup>0、 - OC(S)R<sup>7</sup>0、 - OC(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、 - OC(O)OR<sup>7</sup>0、 - OC(S)OR<sup>7</sup>0、 - NR<sup>7</sup>0C(O)R<sup>7</sup>0、 - NR<sup>7</sup>0C(S)R<sup>7</sup>0、 - NR<sup>7</sup>0CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、 - NR<sup>7</sup>0CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、 - NR<sup>7</sup>0C(S)OR<sup>7</sup>0、 - NR<sup>7</sup>0C(O)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、 - NR<sup>7</sup>0C(NR<sup>7</sup>0)R<sup>7</sup>0及び - NR<sup>7</sup>0C(NR<sup>7</sup>0)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0であり、ここで、R<sup>6</sup>0は、任意に置換されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各R<sup>7</sup>0は、独立して水素またはR<sup>6</sup>0であり、各R<sup>8</sup>0は、独立してR<sup>7</sup>0であるか、または別の方法として、2つのR<sup>8</sup>0は、それらが結合する窒素原子と一緒にになって5、6または7員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは任意に、O、N及びSからなる群から選択される1~4個の同じまたは異なるさらなるヘテロ原子を含んでもよく、その中のNは-HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル置換を有してもよく、各M<sup>+</sup>は、正味の単一の正電荷を有する対イオンである。各M<sup>+</sup>は、独立して、例えば、アルカリイオン、例えば、K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>、Li<sup>+</sup>、アンモニウムイオン、例えば、+N(R<sup>6</sup>0)<sub>4</sub>、またはアルカリ土類イオン、例えば、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>、[Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>、もしくは[Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>でよい(下付きの0.5は、かかる二価のアルカリ土類イオンの対イオンのうちの1つが、本発明の化合物のイオン化形態であり得るとともに、他方が通常の対イオン、例えば、塩化物であるか、または、本明細書に開示する2つのイオン化化合物が、かかる二価のアルカリ土類イオンの対イオンとなり得るか、または、二重にイオン化された本発明の化合物が、かかる二価のアルカリ土類イオンの対イオンとなり得ることを意味する)。具体例として、-NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0は、-NH<sub>2</sub>、-NH-アルキル、N-ピロリジニル、N-ピペラジニル、4N-メチル-ピペラジン-1-イル及びN-モルホリニルを含むことを意図する。

### 【0057】

本明細書の開示に加え、「置換」アルケン、アルキン、アリール及びヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の水素の置換基は、特に指定しない限り、-R<sup>6</sup>0、八口、-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OR<sup>7</sup>0、-SR<sup>7</sup>0、-S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、トリハロメチル、-CF<sub>3</sub>、-CN、-OCN、-SCN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>0、-OSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OSO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>0、-PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>7</sup>0)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>0)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>7</sup>0、-C(S)R<sup>7</sup>0、-C(NR<sup>7</sup>0)R<sup>7</sup>0、-CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-C(S)OR<sup>7</sup>0、-C(O)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、-C(NR<sup>7</sup>0)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、-OC(O)R<sup>7</sup>0、-OC(S)R<sup>7</sup>0、-OCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-OC(S)OR<sup>7</sup>0、-NR<sup>7</sup>0C(O)R<sup>7</sup>0、-NR<sup>7</sup>0C(S)R<sup>7</sup>0、-NR<sup>7</sup>0CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-NR<sup>7</sup>0CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-NR<sup>7</sup>0C(S)OR<sup>7</sup>0、-NR<sup>7</sup>0C(O)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、-NR<sup>7</sup>0C(NR<sup>7</sup>0)R<sup>7</sup>0及び-NR<sup>7</sup>0C(NR<sup>7</sup>0)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0であり、ここで、R<sup>6</sup>0、R<sup>7</sup>0、R<sup>8</sup>0及びM<sup>+</sup>はすでに定義した通りであるが、ただし、置換アルケンまたはアルキンの場合、当該置換基は、-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OR<sup>7</sup>0、-SR<sup>7</sup>0、または-S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>ではない。

### 【0058】

本明細書における個々の用語に関して開示した基に加えて、「置換」ヘテロアルキル及びシクロヘテロアルキル基の窒素原子上の水素の置換基は、特に指定しない限り、-R<sup>6</sup>0、-O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OR<sup>7</sup>0、-SR<sup>7</sup>0、-S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、トリハロメチル、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO、-NO<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>0、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>0、-OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>0、-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>、-P(O)(OR<sup>7</sup>0)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-P(O)(OR<sup>7</sup>0)(OR<sup>7</sup>0)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>0、-C(S)R<sup>7</sup>0、-C(NR<sup>7</sup>0)R<sup>7</sup>0、-C(O)OR<sup>7</sup>0、-C(S)OR<sup>7</sup>0、-C(O)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、-C(NR<sup>7</sup>0)NR<sup>8</sup>0R<sup>8</sup>0、-OC(O)R<sup>7</sup>0、-OC(S)R<sup>7</sup>0、-OC(O)OR<sup>7</sup>0、-OC(S)OR<sup>7</sup>0

10

20

30

40

50

) OR<sup>70</sup>、 - NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>、 - NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>、 - NR<sup>70</sup>C(O)OR<sup>70</sup>、 - NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>、 - NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>、 - NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>及び - NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>であり、ここで、R<sup>60</sup>、R<sup>70</sup>、R<sup>80</sup>及びM<sup>+</sup>は、すでに定義した通りである。

#### 【0059】

本明細書の開示に加え、ある特定の実施形態では、置換される基は、1、2、3、もしくは4個の置換基、1、2、もしくは3個の置換基、1個もしくは2個の置換基、または1個の置換基を有する。

#### 【0060】

特に明記しない限り、本明細書で明示的に定義されない置換基の命名は、官能基の末端部分を命名し、次に隣接する官能基を結合点に向かって命名することで得られる。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、(アリール)- (アルキル)- O - C(O) - 基を指す。

10

#### 【0061】

1つ以上の置換基を含む本明細書に開示する基のいずれかに関しては、当然ながら、かかる基は、立体的に実現困難及び/または合成的に実現不可能な置換または置換パターンを含まないことが理解される。さらに、主題化合物は、これら化合物の置換から生じるすべての立体化学異性体を含む。

#### 【0062】

ある特定の実施形態では、置換基は、化合物の光学異性及び/または立体異性に寄与し得る。化合物の塩、溶媒和物、水和物、及びプロドラッグ形態もまた対象である。すべてのかかる形態が本開示に含まれる。従って、本明細書に記載の化合物には、それらの塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ及び異性体が含まれ、それらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ及び異性体が含まれる。ある特定の実施形態では、化合物は、医薬的に活性な誘導体に代謝され得る。

20

#### 【0063】

特に指定しない限り、原子への言及は、その原子の同位体を含むことを意図する。例えば、Hへの言及は、<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(すなわち、D)及び<sup>3</sup>H(すなわち、T)を含むことを意図し、Cへの言及は、<sup>12</sup>C及びすべての炭素の同位体(<sup>13</sup>C等)を含むことを意図する。

30

#### 【0064】

他の用語及び概念の定義は、詳細な説明を通して現れる。

#### 【0065】

##### 詳細な説明

前述の通り、本開示の態様は、ENPP1を阻害する化合物、組成物及び方法を含む。該方法の態様は、サンプルを細胞非透過性ENPP1阻害剤と接触させ、ENPP1のcGAMP加水分解活性を阻害することを含む。

#### 【0066】

がんを治療するための組成物及び方法もまた提供する。該方法の態様は、対象に対して、治療有効量のENPP1阻害剤を投与し、該対象のがんを治療することを含む。該方法の態様は、対象に対して、治療有効量の細胞非透過性ENPP1阻害剤を投与し、cGAMPの加水分解を阻害し、かつ該対象のがんを治療することを含む。

40

#### 【0067】

これらの化合物及び方法は、ENPP1の阻害が望ましい様々な用途に用いられる。

#### 【0068】

##### ENPP1阻害化合物

前述の通り、本開示の態様は、ENPP1阻害化合物を含む。該主題化合物は、アリールまたはヘテロアリール環系に基づくコア構造、例えば、キナゾリン、イソキノリンまたはピリミジン基を含むことができ、これは親水性頭部基に連結している。該アリールまたはヘテロアリール環系と該親水性頭部基間のリンカーは、単環式炭素環またはヘテロ環及

50

び非環式リンカーを含むことができる。場合によっては、該リンカーは、1, 4 - 二置換6員環、例えば、シクロヘキシリ、ピペリジニルまたはピペラジニルを含む。該アリールまたはヘテロアリール環系は、任意にさらに置換される。キナゾリン、イソキノリンまたはピリミジン環系を含む例示的な目的のENPP1阻害化合物は、式I、IV、V、VI及びVIIならびに以下の構造1~106に示される。

#### 【0069】

場合によっては、該主題ENPP1阻害化合物は、式(I)：

Y - A - L - X

(I)

のものであって、式中、

10

Yは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

Aは、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

Lは、共有結合またはリンカーであり、

Xは、親水性頭部基であるものであるか、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

#### 【0070】

「親水性頭部基」という用語は、親水性であり、水性環境で、例えば、生理環境で十分に溶媒和し、かつ細胞膜への透過性が低い主題化合物の連結された基を指す。場合によっては、細胞膜への透過性が低いとは、単離された親水性頭部基の膜(例えば、結腸直腸Caaco-2または腎臓MDCK細胞株等の細胞単層膜)を介した受動拡散の任意の利便的な方法で測定した場合、透過係数が $10^{-4}$ cm/s以下、例えば、 $10^{-5}$ cm/s以下、 $10^{-6}$ cm/s以下、 $10^{-7}$ cm/s以下、 $10^{-8}$ cm/s以下、 $10^{-9}$ cm/s以下、またはさらに低いことを意味する。例えば、Yang and Hinner, Methods Mol Biol. 2015; 1266: 29-53を参照されたい。

20

#### 【0071】

該親水性頭部基は、それが結合する分子の水溶性を向上し、細胞透過性を低下させることができる。該親水性頭部基は、水性環境で十分に溶媒和し、かつ膜透過性が低い任意の利便的な親水性基でよい。ある特定の例では、該親水性基は、個別の官能基(例えば、本明細書に記載のもの)であるか、またはその置換型である。一般的には、より大きな、非荷電極性基または荷電基は透過性が低い。場合によっては、該親水性頭部基は、電荷、例えば、正電荷または負電荷を有する。いくつかの実施形態では、該親水性頭部基は、細胞透過性ではなく、当該主題化合物に細胞非透過性を付与する。親水性頭部基、またはそのプロドラッグ形態は、当該主題化合物の所望の細胞透過性を与えるように選択され得ることが理解される。ある特定の場合には、該親水性頭部基は、中性親水性基である。場合によっては、該親水性頭部基は、プロ成分を含む。ある特定の例では、該主題化合物は細胞透過性である。

30

#### 【0072】

式(I)のいくつかの実施形態では、親水性頭部基(X)は、ホスホン酸またはホスホネート、ホスホネートエステル、ホスフェート、ホスフェートエステル、チオホスフェート、チオホスフェートエステル、ホスホロアミデート、チオホスホロアミデート、スルホネート、スルホン酸、スルフェート、ヒドロキサム酸、ケト酸、アミド及びカルボン酸から選択される。式(I)のいくつかの実施形態では、該親水性頭部基は、ホスホン酸、ホスホネート、またはその塩である。式(I)のいくつかの実施形態では、該親水性頭部基は、ホスフェートまたはその塩である。式(I)のいくつかの実施形態では、該親水性頭部基は、ホスホネートエステルまたはホスフェートエステルである。

40

#### 【0073】

目的の親水性頭部基の特定の例としては、ホスフェート( $\text{RPO}_4\text{H}^-$ )、ホスホネート( $\text{RPO}_3\text{H}^-$ )、ホウ酸( $\text{RB}_2\text{O}_2\text{H}_2$ )、カルボキシレート( $\text{RCO}_2^-$ )、スルフエート( $\text{RSO}_4^-$ )、スルホネート( $\text{RSO}_3^-$ )、アミン( $\text{RNH}_3^+$ )、グリセロー-

50

ル、糖、例えば、ラクトースまたはヒアルロン酸由来のもの、極性アミノ酸、ポリエチレンオキシド及びオリゴエチレングリコールから選択される第一の分子を含む頭部基であって、これが任意に、コリン、エタノールアミン、グリセロール、核酸、糖、イノシトール、及びセリンから選択される第二の分子の残基にコンジュゲートしている該頭部基が挙げられるがこれに限定されない。該頭部基は、様々な他の修飾を含む場合があり、例えば、頭部基を含むオリゴエチレングリコール及びポリエチレンオキシド（PEG）の場合、かかるPEG鎖は、メチル基末端である場合もあれば、さらなる修飾用に遠位官能基を有する場合もある。親水性頭部基の例としては、チオホスフェート、ホスホコリン、ホスホグリセロール、ホスホエタノールアミン、ホスホセリン、ホスホイノシトール、エチルホスホスホリルコリン（ethyl phosphophoryl choline）、ポリエチレングリコール、ポリグリセロール、メラミン、グルコサミン、トリメチルアミン、スペルミン、スペルミジン、及び共役カルボキシレート、スルフェート、ホウ酸、スルホネート、スルフェート及び炭水化物が挙げられるがこれらに限定されない。

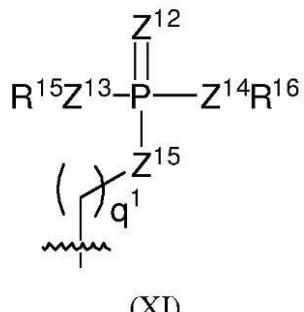
#### 【0074】

AをXに連結するために任意の利便的なリンカーを使用することができる。場合によつては、Aは共有結合を介してXに連結される。ある特定の場合には、Aは、1~12原子の長さ、例えば、1~10、1~8または1~6原子の長さ、例えば、1、2、3、4、5または6原子の長さの直鎖リンカーを介してXに連結される。リンカーLは、任意にヘテロ原子または連結官能基、例えば、エステル（-CO<sub>2</sub>-）、アミド（CONH）、カルバメート（OCOONH）、エーテル（-O-）、チオエーテル（-S-）及び/またはアミノ基（-NR-、ここで、RはHまたはアルキルである）で置換される（C<sub>1~6</sub>）アルキルリンカーまたは置換（C<sub>1~6</sub>）アルキルリンカーであり得る。

#### 【0075】

式(I)のある場合には、Lは、アルキル、置換アルキル、アルキルオキシ及び置換アルコキシから選択され、Xは、ホスホン酸、ホスホネート、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホロアミデート及びチオホスホロアミデートから選択される。式(I)のいくつかの実施形態では、L-Xは、式(XI)の基を含む：

#### 【化1】



(XI)

式中、

Z<sup>12</sup>は、O及びSから選択され、

Z<sup>13</sup>及びZ<sup>14</sup>は、各々独立して、O及びNR'から選択され、

Z<sup>15</sup>は、O及びCH<sub>2</sub>から選択され、

R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アシル基、エステル、アミド、ヘテロ環、置換ヘテロ環シクロアルキル及び置換シクロアルキルから選択され、R'は、H、アルキルまたは置換アルキルであり、

q<sup>1</sup>は、0~6の整数である。

#### 【0076】

式(XI)のいくつかの実施形態では、Z<sup>12</sup>、Z<sup>13</sup>及びZ<sup>14</sup>は、すべて酸素原子であり、及びZ<sup>15</sup>はCH<sub>2</sub>である。他の場合では、Z<sup>12</sup>は硫黄原子であり、Z<sup>13</sup>及びZ

10

20

30

40

50

$Z^1$  は両方とも酸素原子であり、 $Z^2$  は  $\text{CH}_2$  である。他の場合では、 $Z^2$  は硫黄原子であり、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$  はすべて酸素原子である。場合によっては、 $Z^2$  は酸素原子であり、 $Z^3$  は  $\text{NR}'$  であり、 $Z^4$  は酸素原子であり、 $Z^5$  は炭素原子である。他の場合では、 $Z^2$  は酸素原子であり、 $Z^3$  は窒素原子であり、 $Z^4$  及び  $Z^5$  は両方とも酸素原子である。他の場合では、 $Z^2$  は酸素原子であり、 $Z^3$  及び  $Z^4$  は各々独立して、 $\text{NR}'$  であり、 $Z^5$  は酸素原子である。さらに他の場合では、 $Z^2$  は酸素原子であり、 $Z^3$  及び  $Z^4$  は各々独立して、 $\text{NR}'$  であり、 $Z^5$  は  $\text{CH}_2$  である。式(XI)の基は、示される構造の1つ以上の互変異性型を含み得ること、ならびにすべてのかかる形態及びその塩が含まれることが意図されていることが理解される。

## 【0077】

10

式(XI)のいくつかの実施形態では、 $R^5$  及び  $R^6$  は、両方とも水素原子である。他の場合では、 $R^5$  及び  $R^6$  は、両方とも水素以外の置換基である。場合によっては、 $R^5$  及び  $R^6$  は、各々独立して、アルキルまたは置換アルキル基である。いくつかの他の場合では、 $R^5$  及び  $R^6$  は、各々独立してアリール基である。場合によっては、 $R^5$  及び  $R^6$  は、各々独立してアルキル基である。場合によっては、 $R^5$  及び  $R^6$  は、両方とも、エステルで置換されたアルキル基である。他の場合では、 $R^5$  及び  $R^6$  は、両方とも、エステルで置換されたアルキル基である。ある特定の場合には、 $R^5$  及び  $R^6$  は両方ともフェニル基である。場合によっては、 $R^5$  及び  $R^6$  は、各々同じ置換基である。他の場合では、 $R^5$  及び  $R^6$  は、異なる置換基である。

## 【0078】

20

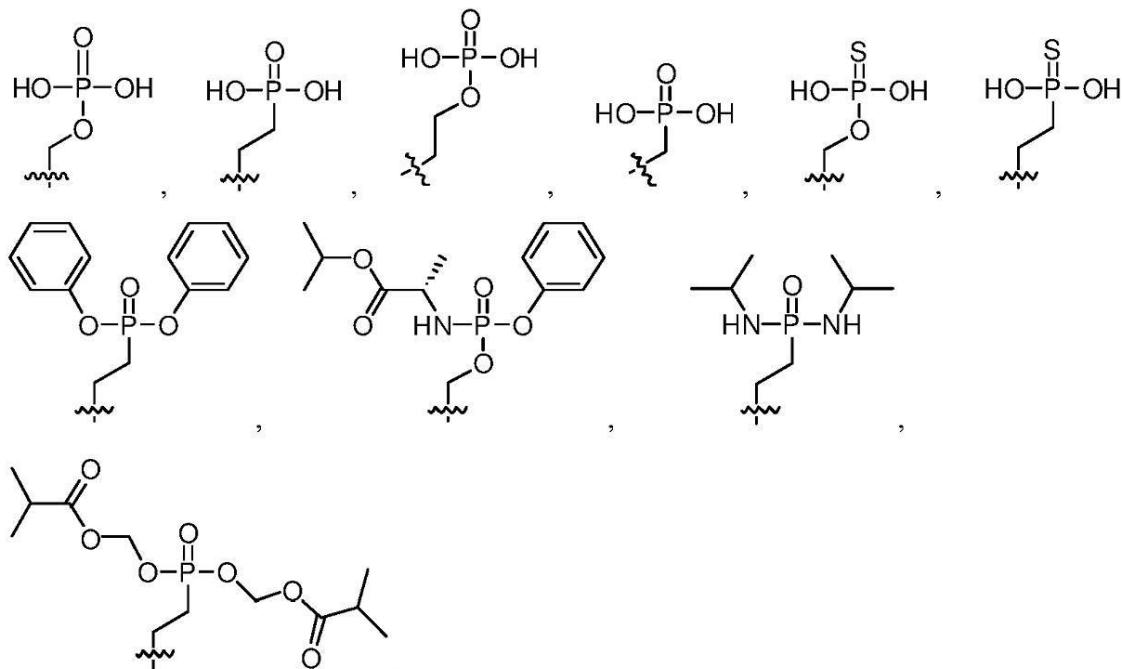
式(XI)のいくつかの実施形態では、 $Z^5$  は炭素原子であり、 $q^1$  は0である。他の場合では、 $Z^5$  は炭素原子であり、 $q^1$  は0より大きく、例えば、1、2、3、4、5または6である。場合によっては、 $Z^5$  は炭素原子であり、 $q^1$  は1である。他の実施形態では、 $Z^5$  は酸素原子であり、 $q^1$  は1である。他の場合では、 $Z^5$  は酸素原子であり、 $q^1$  は1より大きく、例えば、2、3、4、5または6である。場合によっては、 $Z^5$  は酸素原子であり、 $q^1$  は2である。

## 【0079】

30

式(XI)のいくつかの実施形態では、 $L-X$  は、以下の基のうちの1つから選択される：

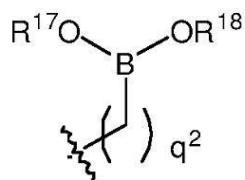
## 【化2】



## 【0080】

50

式(I)のいくつかの実施形態では、L-Xは、式(XII)の基を含む：  
【化3】



(XII)

10

式中、

R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アシル基、エステル、アミド、ヘテロ環、置換ヘテロ環シクロアルキル及び置換シクロアルキルから選択されるか、または、R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>は、それらが結合する原子と一緒にになって、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択される基を形成し、

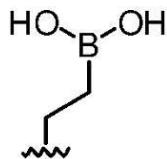
q<sup>2</sup>は、1～6の整数である。

## 【0081】

式(XII)のいくつかの実施形態では、R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>は、両方とも水素原子である。他の場合では、R<sup>17</sup>及びR<sup>18</sup>は、両方とも水素以外の置換基である。式(XII)のある特定の実施形態では、q<sup>2</sup>は1である。ある特定の場合には、q<sup>2</sup>は1より大きく、例えば、2、3、4、5または6である。式(XII)の場合によっては、q<sup>2</sup>は2である。式(XII)のある特定の実施形態では、該親水性頭部基は、以下の構造のものである：

20

## 【化4】

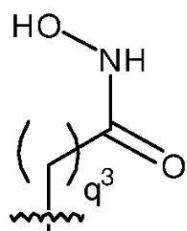


30

## 【0082】

式(I)のいくつかの実施形態では、L-Xは、式(XIII)の基を含む：

## 【化5】



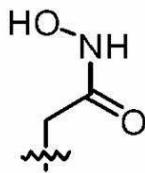
40

(XIII)

式中、q<sup>3</sup>は、1～6の整数である。ある特定の実施形態では、q<sup>3</sup>は1である。ある特定の実施形態では、q<sup>3</sup>は1より大きく、例えば、2、3、4、5または6である。ある特定の実施形態では、q<sup>3</sup>は2である。式(XIII)のある特定の実施形態では、該親水性頭部基は、以下の構造のものである：

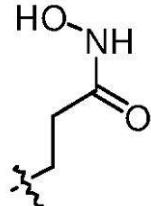
50

【化6】



または

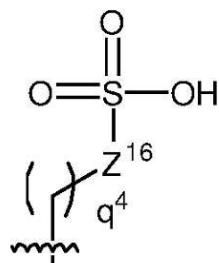
【化7】



【0083】

式(I)のいくつかの実施形態では、L-Xは、式(XIV)の基を含む：

【化8】



(XIV)

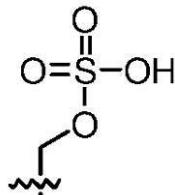
式中、Z^16は、O及びCH2から選択され、

q^1は、0~6の整数（例えば、0~5）である。式(XIV)のいくつかの実施形態では、Z^16はCH2であり、q^4は0である。他の場合では、Z^16はCH2であり、q^1は0より大きく、例えば、1、2、3、4、5または6である。場合によっては、Z^16はCH2であり、q^1は1である。他の実施形態では、Z^16は酸素原子であり、q^1は1である。他の場合では、Z^16は酸素原子であり、q^1は1より大きく、例えば、2、3、4、5または6である。場合によっては、Z^16は酸素原子であり、q^1は2である。

【0084】

式(XIV)のいくつかの実施形態では、該親水性頭部基は、以下の基のうちの1つから選択される：

【化9】



または

10

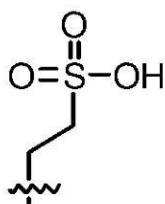
20

30

40

50

## 【化10】

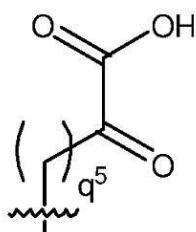


## 【0085】

式(I)のいくつかの実施形態では、L-Xは、式(XV)の基を含む：

10

## 【化11】

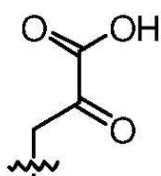


(XV)

20

式中、q5は、1～6の整数である。ある特定の実施形態では、q5は1である。ある特定の実施形態では、q5は1より大きく、例えば、2、3、4、5または6である。ある特定の実施形態では、q5は2である。式(XV)のある特定の実施形態では、該親水性頭部基は、以下の構造のものである：

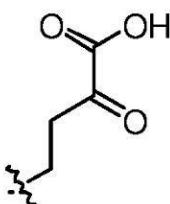
## 【化12】



30

または

## 【化13】



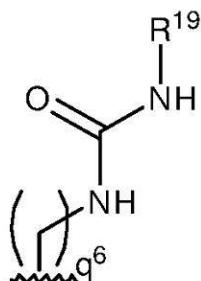
40

## 【0086】

式(I)のいくつかの実施形態では、L-Xは、式(XVI)の基を含む：

50

## 【化14】



(XVI)

10

式中、

$R^{19}$  は、 H、 アルキル、 置換アルキル、 アルケニル、 置換アルケニル、 アルコキシ、 置換アルコキシ、 アリール、 置換アリール、 アシリル基、 エステル、 アミド、 ヘテロ環、 置換ヘテロ環シクロアルキル及び置換シクロアルキルから選択され、

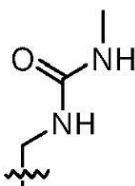
$q^6$  は、 1 ~ 6 の整数である。

## 【0087】

式 (XVI) のいくつかの実施形態では、  $R^{19}$  は水素である。他の場合では、  $R^{19}$  は、 水素以外の置換基である。ある特定の実施形態では、  $R^{19}$  は、 アルキルまたは置換アルキルである。式 (XVI) のある特定の実施形態では、  $q^6$  は 1 である。ある特定の場合には、  $q^6$  は 1 より大きく、 例えば、 2、 3、 4、 5 または 6 である。式 (XVI) の場合によっては、  $q^6$  は 2 である。式 (XVI) のある特定の実施形態では、 該 L - X は、 以下の構造のものである：

20

## 【化15】

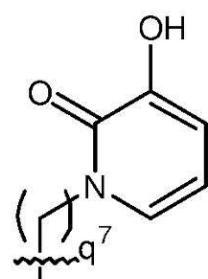


30

## 【0088】

式 (I) のいくつかの実施形態では、 L - X は、 式 (XVII) のものである：

## 【化16】



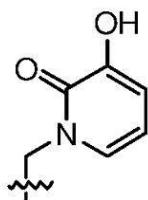
(XVII)

40

式中、  $q^7$  は、 1 ~ 6 の整数である。ある特定の実施形態では、  $q^7$  は 1 である。ある特定の実施形態では、  $q^7$  は 1 より大きく、 例えば、 2、 3、 4、 5 または 6 である。ある特定の実施形態では、  $q^7$  は 2 である。式 (XVII) のある特定の実施形態では、 L - X は、 以下の構造のものである：

50

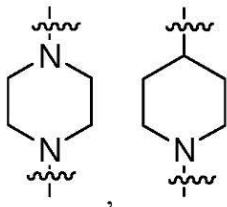
## 【化17】



## 【0089】

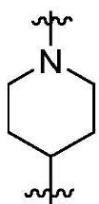
式(I)のいくつかの実施形態では、Aは、ヘテロ環または置換ヘテロ環である。場合によっては、Aは、飽和ヘテロ環または置換飽和ヘテロ環である。該ヘテロ環は、5、6または7員の単環式ヘテロ環であり得る。目的のヘテロ環としては、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン等が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の場合には、該ヘテロ環は、Y及びLに1,4-配置で連結される6員環である。ある特定の場合には、該ヘテロ環は、Y及びLに1,3-配置で連結される5または6員環である。ある特定の場合には、該ヘテロ環は、ピペリジン、置換ピペリジン、ピペラジンまたは置換ピペラジンである。該環の連結原子がCの場合、該ヘテロ環は、キラル中心を含み得る。場合によっては、Aは、以下のヘテロ環式基のうちの1つから選択される：

## 【化18】



または

## 【化19】



## 【0090】

式(I)のいくつかの実施形態では、Aは炭素環である。場合によっては、Aは、飽和炭素環または置換飽和炭素環である。該炭素環は、5、6または7員の単環式炭素環、例えば、シクロアルキル環であり得る。目的の炭素環としては、シクロ pentan、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の場合には、該炭素環は、Y及びLに1,4-配置で連結される6員環である。ある特定の場合には、該炭素環は、Y及びLに1,3-配置で連結される5または6員環である。ある特定の場合には、該炭素環は、シクロヘキサンまたは置換シクロヘキサンである。該シクロヘキサンは、キラル中心を含み得る。場合によっては、Aは、以下の構造のものである：

10

20

30

40

50

## 【化 2 0】



## 【0 0 9 1】

ある特定の他の場合には、Aは、芳香族炭素環、すなわち、アリールである。該アリール環は、単環式であり得る。ある場合には、Aは、フェニレンまたは置換フェニレンである。場合によっては、Aは、以下の構造の1, 4-フェニレンである：

## 【化 2 1】



## 【0 0 9 2】

ある特定の他の場合には、Aは、芳香族ヘテロ環、すなわち、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。該ヘテロアリール環は、単環式であり得る。目的のヘテロアリールとしては、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン及びピラジンが挙げられるがこれらに限定されない。

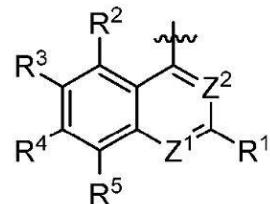
## 【0 0 9 3】

式(I)のいくつかの実施形態では、Lは-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-である。ある特定の場合には、nは1~8であり、例えば、1~5である。場合によっては、nは1~3であり、例えば、2または3である。場合によっては、nは8未満であり、例えば、7、6、5、4、3、2または1である。場合によっては、nは1~6であり、例えば、1~4または1~3である。場合によっては、nは1である。いくつかの他の場合では、nは2である。場合によっては、Lは、エチレンまたは置換エチレン基である。いくつかの他の場合では、Lは、メチレンまたは置換メチレン基である。ある特定の他の場合には、Lは共有結合である。

## 【0 0 9 4】

式(I)のいくつかの実施形態では、Yは、キナゾリン、置換キナゾリン、キノリン、置換キノリン、ナフタレン、置換ナフタレン、イソキノリン及び置換イソキノリンから選択される。ある特定の例では、Yは、キナゾリン及び置換キナゾリンから選択される。ある特定の例では、Yは、キノリン及び置換キノリンから選択される。ある特定の例では、Yは、ナフタレン及び置換ナフタレンから選択される。ある特定の例では、Yは、イソキノリン及び置換イソキノリンから選択される。式(I)のいくつかの実施形態では、Yは、式(II)の基である：

## 【化 2 2】



(II)

10

20

30

40

50

式中、

$Z^1$  及び  $Z^2$  は、各々独立して、 $C R^1$  及び  $N$  から選択され、

各  $R^1$  は、独立して、 $H$ 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

$R^2$  及び  $R^5$  は、各々独立して、 $H$ 、 $O H$ 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、 $-O C F_3$ 、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

$R^3$  及び  $R^4$  は、各々独立して、 $H$ 、 $O H$ 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、 $-O C F_3$ 、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、または、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

#### 【0095】

式(II)のある特定の実施形態では、 $Z^1$  及び  $Z^2$  の少なくともは  $N$  である。式(I)のある特定の実施形態では、 $Z^1$  は  $C$  であり、 $Z^2$  は  $N$  である。式(II)のある特定の場合には、 $Z^1$  は  $N$  であり、 $Z^2$  は  $C$  である。式(IIa)のある特定の例では、 $Z^1$  は  $C$  であり、 $Z^2$  は  $C$  である。式(II)のある特定の場合には、 $Z^1$  は  $N$  であり、 $Z^2$  は  $N$  である。式(II)のある場合には、 $R^1$  及び  $R^4$  は水素ではない。式(II)のある場合には、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は水素ではない。

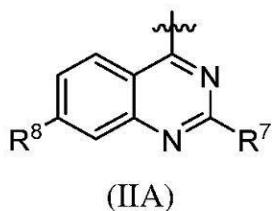
#### 【0096】

式(II)のある場合には、 $R^1$  は、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、ビニルヘテロ環（例えば、 $-C H = C H -$  ヘテロ環）から選択される。ある特定の例では、該ビニルヘテロ環は、ビニルピリジン（例えば、 $-C H = C H -$  ピリジン）である。式(IIa)のある場合には、 $R^1$  は水素である。場合によっては、 $R^1$  は  $C_{1-5}$  アルキルである。他の場合では、 $R^1$  はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、 $R^1$  はビニルピリジンである。ある場合には、 $R^2$  及び  $R^5$  は、両方とも水素である。場合によっては、 $R^5$  は、 $C_{1-5}$  アルキル、アミン、トリアゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、 $O C F_3$  及びヒドロキシから選択される。ある特定の場合には、 $R^5$  は、アルコキシ、例えば、メトキシである。ある場合には、 $R^3$  及び  $R^4$  は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$  アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、 $O C F_3$ 、ヒドロキシから選択されるか、または、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環を形成する。場合によっては、 $R^3$  及び  $R^4$  は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、 $R^3$  及び  $R^4$  は、両方ともメトキシである。場合によっては、 $R^5$  はメトキシであり、 $R^1$  ~  $R^4$  の各々は水素である。場合によっては、 $R^5$  はメトキシであり、 $R^1$  は  $-C H = C H -$  ヘテロ環であり、 $R^2$  ~  $R^4$  の各々は水素である。

#### 【0097】

式(II)のいくつかの実施形態では、 $Y$  は、式(IIA)の基である：

#### 【化23】



式中、

$R^7$  は、 $H$ 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

$R^8$  は、 $O H$ 、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置

10

20

30

40

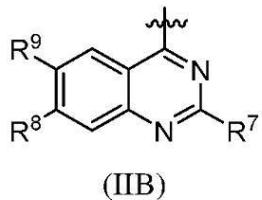
50

換アルコキシ、-O-C(F)<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択される。

**【0098】**

式(IIA)のある場合には、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、置換C<sub>1-5</sub>アルキル、ビニル-ヘテロ環及び置換ビニル-ヘテロ環から選択される。式(IIA)のある場合には、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、ビニルヘテロ環(例えば、-CH=CH-ヘテロ環)から選択される。ある特定の例では、該-ビニルヘテロ環は、ビニルピリジン(例えば、-CH=CH-ピリジン)である。式(IIA)のある場合には、R<sup>7</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>7</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキルである。他の場合では、R<sup>7</sup>はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>7</sup>はビニルピリジンである。ある場合には、R<sup>8</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、O-C(F)<sub>3</sub>及びヒドロキシルから選択される。場合によっては、R<sup>8</sup>は、アルコキシ、例えば、メトキシである。場合によっては、R<sup>8</sup>はメトキシであり、R<sup>7</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>8</sup>はメトキシであり、R<sup>7</sup>は-CH=CH-ヘテロ環である。式(II)のいくつかの実施形態では、Yは、式(IIIB)の基である:

**【化24】**



10

20

式中、

R<sup>7</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、各々独立して、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-O-C(F)<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

30

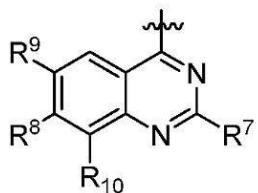
**【0099】**

式(IIIB)のある場合には、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、ビニルヘテロ環(例えば、-CH=CH-ヘテロ環)から選択される。ある特定の例では、該-ビニルヘテロ環はビニルピリジン(例えば、-CH=CH-ピリジン)である。式(IIIB)のある場合には、R<sup>7</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>7</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキルである。他の場合では、R<sup>7</sup>はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>7</sup>はビニルピリジンである。ある場合には、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、O-C(F)<sub>3</sub>及びヒドロキシルから選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環を形成する。場合によっては、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は両方ともメトキシである。式(II)のいくつかの実施形態では、Yは、式(IIIC)の基である:

40

50

## 【化25】



## 【化26】

(II-C)

10

式中、

R<sup>7</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>10</sup>は、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

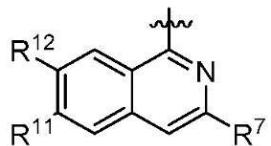
R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、各々独立して、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

## 【0100】

式(II-C)のある場合には、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、ビニルヘテロ環（例えば、-CH=CH-ヘテロ環）から選択される。ある特定の例では、該ビニルヘテロ環はビニルピリジン（例えば、-CH=CH-ピリジン）である。式(II-C)のある場合には、R<sup>7</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>7</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキルである。場合によっては、R<sup>7</sup>はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>7</sup>はビニルピリジンである。

場合によっては、R<sup>10</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、アミン、トリアゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>及びヒドロキシから選択される。場合によっては、R<sup>10</sup>は水素である。ある特定の場合には、R<sup>10</sup>は、アルコキシ、例えば、メトキシである。ある場合には、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>、ヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環を形成する。場合によっては、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、両方ともメトキシである。場合によっては、R<sup>10</sup>はメトキシであり、R<sup>7</sup>～R<sup>9</sup>の各々は水素である。場合によっては、R<sup>10</sup>はメトキシであり、R<sup>7</sup>は-CH=CH-ヘテロ環であり、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>の各々は水素である。式(II)のいくつかの実施形態では、Yは式(II-D)の基である：

## 【化27】



(IID)

20

30

40

式中、

R<sup>7</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換

50

ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、または、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

#### 【0101】

式(IID)のある場合には、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、ビニルヘテロ環(例えば、-CH=CH-ヘテロ環)から選択される。ある特定の例では、該-ビニルヘテロ環はビニルピリジン(例えば、-CH=CH-ピリジン)である。式(IID)のある場合には、R<sup>7</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>7</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキルである。場合によっては、R<sup>7</sup>はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>7</sup>はビニルピリジンである。ある場合には、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>及びヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環を形成する。場合によっては、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は両方ともメトキシである。

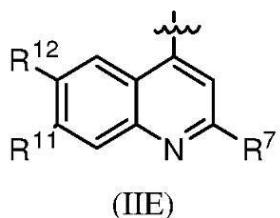
10

#### 【0102】

式(IID)のいくつかの実施形態では、Yは式(IIIE)の基である：

20

#### 【化28】



式中、

R<sup>7</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

30

R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、または、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

#### 【0103】

式(IIIE)のある場合には、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、ビニルヘテロ環(例えば、-CH=CH-ヘテロ環)から選択される。ある特定の例では、該-ビニルヘテロ環はビニルピリジン(例えば、-CH=CH-ピリジン)である。式(IIIE)のある場合には、R<sup>7</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>7</sup>はC<sub>1-5</sub>アルキルである。他の場合には、R<sup>7</sup>はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>7</sup>はビニルピリジンである。ある場合には、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1-5</sub>アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>及びヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環を形成する。場合によっては、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は両方ともメトキシである。

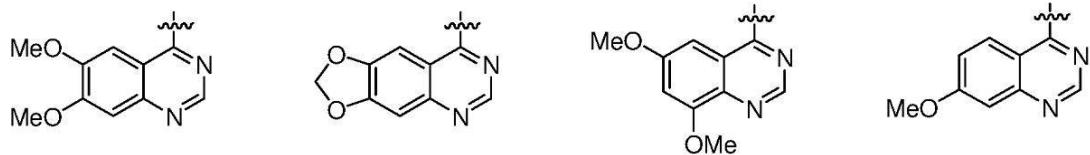
40

#### 【0104】

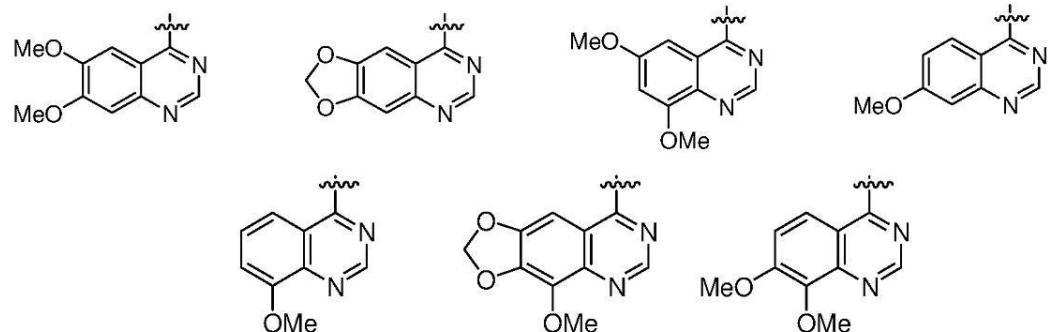
式(IID)のいくつかの実施形態では、Yは、以下から選択される基である：

50

【化 2 9】



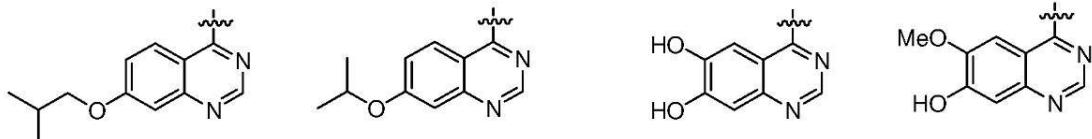
【化 3 0】



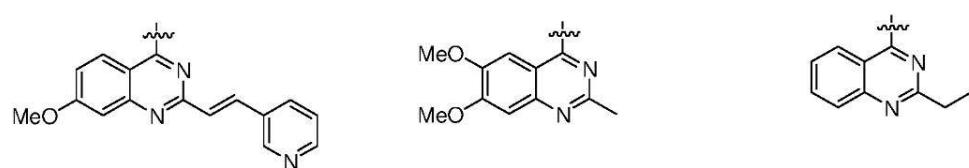
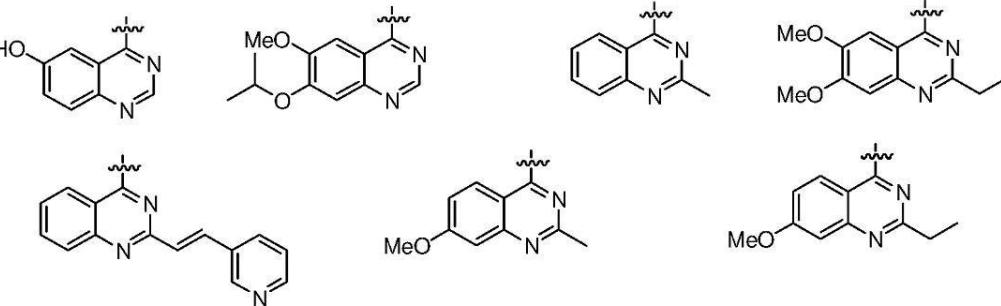
10



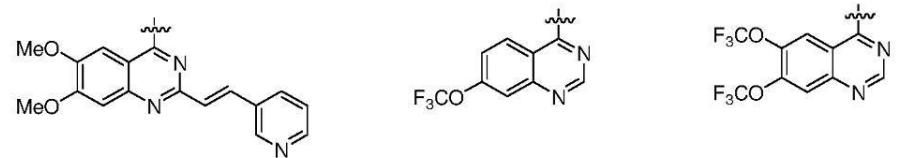
20



30

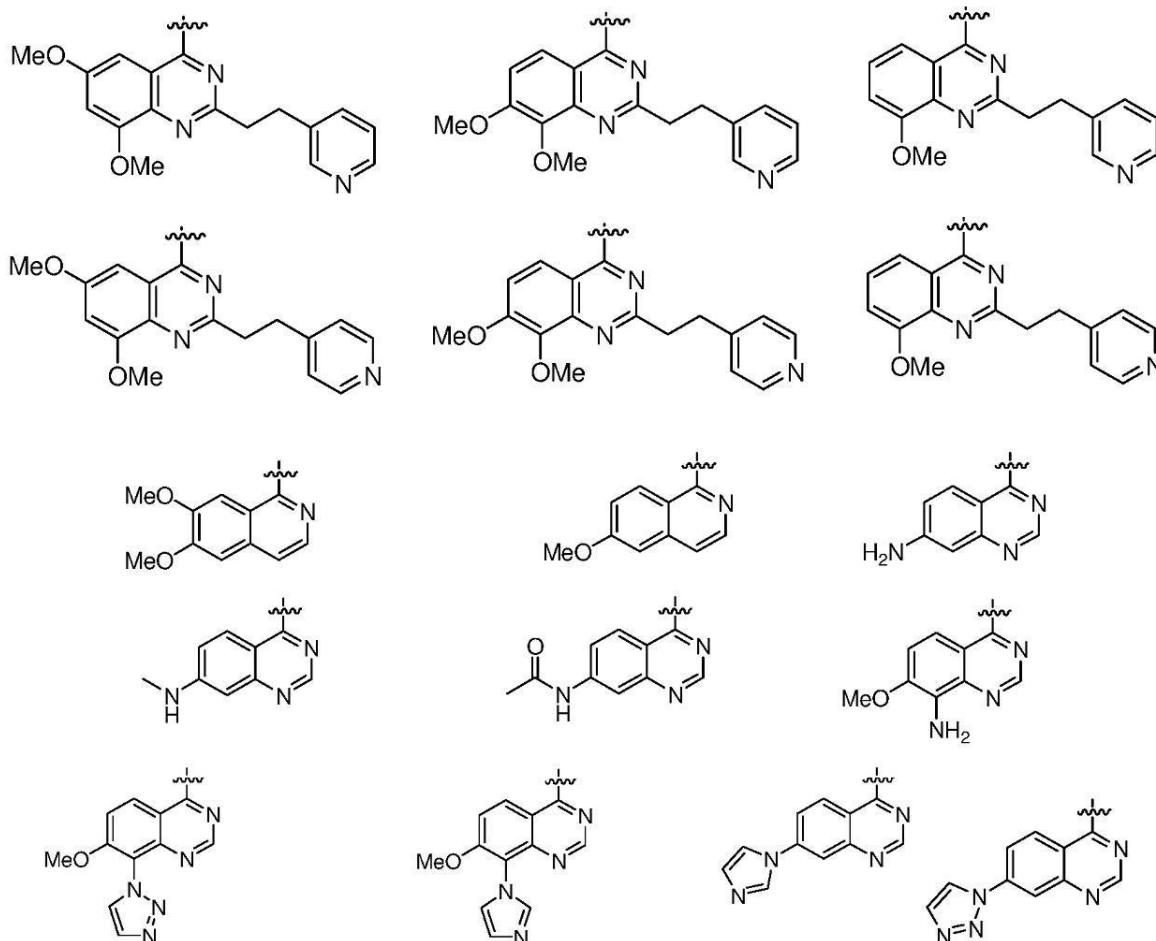


40

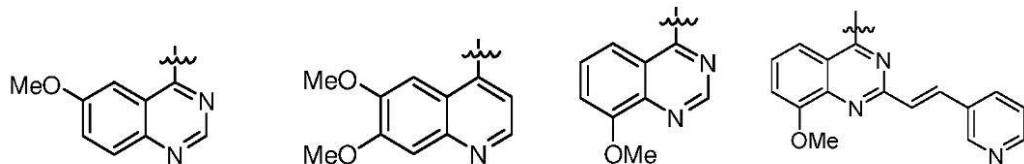


50

## 【化31】

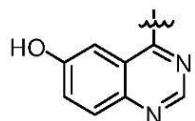


## 【化32】



及び

## 【化33】



## 【0105】

式(I1)のいくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>のいずれかはハロゲン、例えば、F、Cl、BrまたはIでよい。式(I1)のいくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>の少なくとも1つはハロゲン原子である。式(I1)のいくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>の少なくとも1つはフッ化物である。式(I1)の他の実施形態では、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>の少なくとも1つは塩化物である。式(I1)の他の実施形態では、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>の少なくとも1つは臭化物である。式(I1)のさらに他の実施形態では、R<sup>1</sup>～R<sup>5</sup>の少なくとも1つはヨウ化物である。

## 【0106】

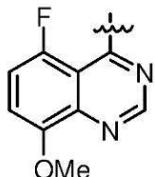
式(I1)のいくつかの実施形態では、Yは、以下から選択される基である：

## 【化34】



及び

## 【化35】

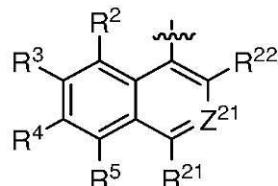


10

## 【0107】

式(I)のいくつかの実施形態では、Yは、式(XI)の基である：

## 【化36】



20

(XI)

式中、

Z<sup>21</sup>は、CR<sup>1</sup>及びNから選択され、

R<sup>1</sup>、R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>2</sup>及びR<sup>5</sup>は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、または、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

## 【0108】

式(XI)のある場合には、R<sup>1</sup>及びR<sup>4</sup>は水素ではない。式(XI)のある場合には、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は水素ではない。式(XI)のある場合には、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は水素ではない。

30

## 【0109】

式(XI)のある場合には、Z<sup>21</sup>はCR<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-5アルキル、ビニルヘテロ環（例えば、-CH=CH-ヘテロ環）から選択される。ある特定の例では、該ビニルヘテロ環はビニルピリジン（例えば、-CH=CH-ピリジン）である。式(XI)のある場合には、Z<sup>21</sup>はCR<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>-5アルキルである。他の場合では、Z<sup>21</sup>はCR<sup>1</sup>であり、R<sup>1</sup>はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>1</sup>はビニルピリジンである。ある場合には、R<sup>2</sup>及びR<sup>5</sup>は、両方とも水素である。場合によっては、R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>-5アルキル、アミン、トリア

40

50

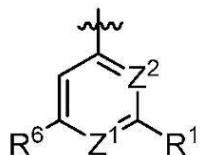
ゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、O C F<sub>3</sub> 及びヒドロキシから選択される。ある特定の場合には、R<sup>5</sup>は、アルコキシ、例えば、メトキシである。ある場合には、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、O C F<sub>3</sub>、ヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環を形成する。場合によっては、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、両方ともメトキシである。場合によっては、R<sup>5</sup>はメトキシであり、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>の各々は水素である。場合によっては、R<sup>5</sup>はメトキシであり、R<sup>1</sup>は-C H=C H-ヘテロ環であり、R<sup>2</sup>~R<sup>4</sup>の各々は水素である。

## 【0110】

10

式(I)のいくつかの実施形態では、Yは、式(III)の基である：

## 【化37】



## 【化38】

20

(III)

式中、

Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、各々独立して、C R<sup>1</sup>及びNから選択され、各R<sup>1</sup>は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

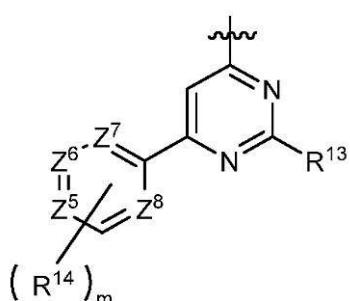
R<sup>6</sup>は、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールからなる群から選択される。式(III)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>の少なくともNである。式(III)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup>はC Hであり、Z<sup>2</sup>はNである。式(III)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はC Hである。式(III)のある特定の例では、Z<sup>1</sup>はC Hであり、Z<sup>2</sup>はC Hである。式(III)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はNである。

30

## 【0111】

式(III)のいくつかの実施形態では、Yは、式(IIIA)の基である：

## 【化39】



(IIIA)

40

式中、

Z<sup>5</sup>、Z<sup>6</sup>、Z<sup>7</sup>及びZ<sup>8</sup>は、各々独立して、C R<sup>1</sup>~<sup>4</sup>及びNから選択され、

R<sup>1</sup>~<sup>3</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

50

各 R<sup>1~4</sup> は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、  
m は 0 ~ 5 である。

## 【0112】

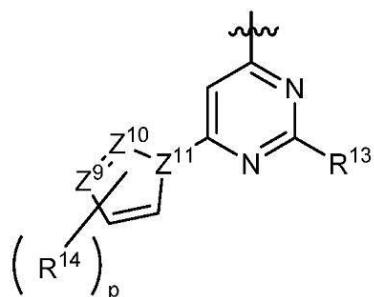
式(I I I A)のある場合には、Z<sup>5</sup>、Z<sup>6</sup>、Z<sup>7</sup> 及び Z<sup>8</sup> のうちの 1 つのみが N である。  
式(I I I A)のある場合には、Z<sup>5</sup>、Z<sup>6</sup>、Z<sup>7</sup> 及び Z<sup>8</sup> のうちの 2 つのみが N である。  
式(I I I A)のある場合には、Z<sup>5</sup> が N である。式(I I I A)のある場合には、Z<sup>6</sup> が N である。  
式(I I I A)のある場合には、Z<sup>7</sup> が N である。式(I I I A)のある場合には、Z<sup>8</sup> が N である。  
式(I I I A)のある場合には、Z<sup>5</sup> 及び Z<sup>7</sup> が各々 N である。  
式(I I I A)のある場合には、Z<sup>7</sup> 及び Z<sup>8</sup> が各々 N である。

10

## 【0113】

式(I I I )のいくつかの実施形態では、Y は、式(I I I B)の基である：

## 【化40】



(IIIB)

20

式中、

Z<sup>9</sup>、Z<sup>10</sup> 及び Z<sup>11</sup> は、各々独立して、CR<sup>1~4</sup> 及び N から選択され、  
R<sup>1~3</sup> は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

各 R<sup>1~4</sup> は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

30

p は 0 ~ 4 である。

## 【0114】

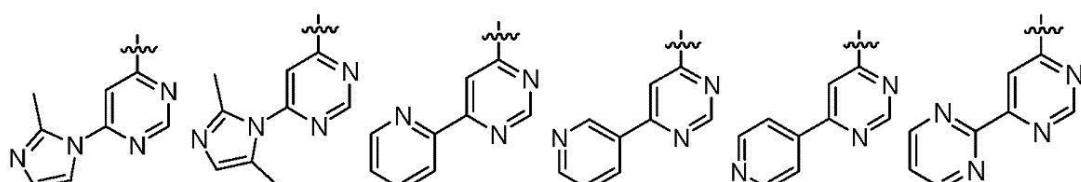
式(I I I B)のある場合には、Z<sup>9</sup>、Z<sup>10</sup> 及び Z<sup>11</sup> のうちの 1 つのみが N である。  
式(I I I B)のある場合には、Z<sup>9</sup>、Z<sup>10</sup> 及び Z<sup>11</sup> のうちの 2 つのみが N である。式(I I I B)のある場合には、Z<sup>9</sup> が N である。式(I I I A)のある場合には、Z<sup>10</sup> が N である。式(I I I B)のある場合には、Z<sup>11</sup> が N である。式(I I I B)のある場合には、R<sup>1~4</sup> は、アルキル及び置換アルキルから選択される。式(I I I B)のある場合には、p は 0 である。式(I I I B)のある場合には、p は 1 である。式(I I I B)のある場合には、p は 2 である。

40

## 【0115】

式(I I I )のいくつかの実施形態では、Y は、以下から選択される基である：

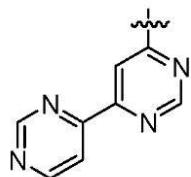
## 【化41】



及び

50

## 【化42】

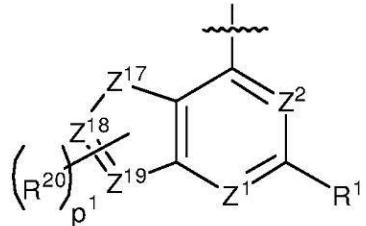


、またはそれらの置換型。

## 【0116】

式(I)のいくつかの実施形態では、Yは、式(IIIC)の基である

## 【化43】



## 【化44】

(IIIC)

20

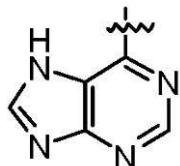
式中、

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^{17}$ 、 $Z^{18}$ 及び $Z^{19}$ は、各々独立して、CR<sup>20</sup>及びNから選択され、各R<sup>20</sup>は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

$p^1$ は0～4の整数である。

式(IIIC)のある場合には、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^{17}$ 及び $Z^{19}$ は各々Nであり、 $Z^{18}$ はCR<sup>20</sup>である。式(IIIC)のいくつかの実施形態では、Yは、以下の構造のものである：

## 【化45】



## 【0117】

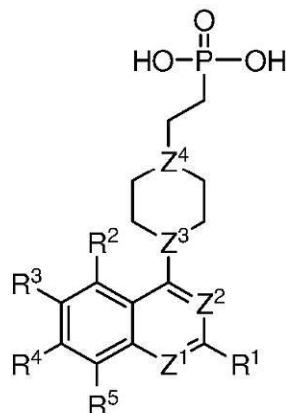
式(I)のいくつかの実施形態では、該構造は、式(IV)：

30

40

50

## 【化46】



(IV)

であって、式中、

$Z^1$  及び  $Z^2$  は、各々独立して、C R<sup>1</sup> 及び N から選択され、

$Z^3$  及び  $Z^4$  は、各々独立して、C R 及び N から選択され、ここで、R は、H、アルキルもしくは置換アルキルであり、

R<sup>1</sup> は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>5</sup> は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、

もしくは、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される基を形成するもの、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

## 【0118】

式(IV)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> のうちの少なくとも一方はNである。式(IV)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup> はCであり、Z<sup>2</sup> はNである。式(IV)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup> はNであり、Z<sup>2</sup> はCである。式(IV)のある特定の例では、Z<sup>1</sup> はCであり、Z<sup>2</sup> はCである。式(IV)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup> はNであり、Z<sup>2</sup> はNである。式(IV)のある特定の実施形態では、Z<sup>3</sup> 及び Z<sup>4</sup> のうちの少なくとも一方はNである。式(IV)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup> はNであり、Z<sup>4</sup> はNである。式(IV)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup> はNであり、Z<sup>4</sup> はCHである。式(IV)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup> はCHであり、Z<sup>4</sup> はNである。式(VI)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup> はCHであり、Z<sup>4</sup> はCHである。

## 【0119】

式(IV)のある場合には、R<sup>1</sup> は、水素、C<sub>1</sub>-<sub>5</sub>アルキル、ビニルヘテロ環（例えば、-CH=CH-ヘテロ環）から選択される。ある特定の例では、該ビニルヘテロ環は、ビニルピリジン（例えば、-CH=CH-ピリジン）である。式(IV)のある場合には、R<sup>1</sup> は水素である。場合によっては、R<sup>1</sup> はC<sub>1</sub>-<sub>5</sub>アルキルである。他の場合では、R<sup>1</sup> はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>1</sup> はビニルピリジンである。ある場合には、R<sup>2</sup> 及び R<sup>5</sup> は、両方とも水素である。場合によっては、R<sup>5</sup> は、C<sub>1</sub>-<sub>5</sub>アルキル、アミン、トリアゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub> 及びヒドロキシから選択される。場合によっては、R<sup>5</sup> は、アルコキシ、例えば、メトキシである。

10

20

30

40

50

ある場合には、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>~<sub>5</sub>アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>、ヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環を形成する。

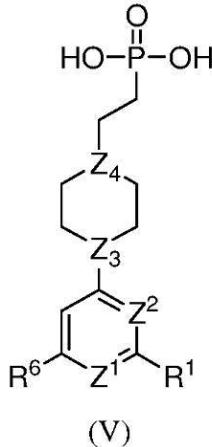
場合によっては、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、両方ともメトキシである。場合によっては、R<sup>5</sup>はメトキシであり、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>の各々は水素である。場合によっては、R<sup>5</sup>はメトキシであり、R<sup>1</sup>は-CH=CH-ヘテロ環であり、R<sup>2</sup>~R<sup>4</sup>の各々は水素である。

#### 【0120】

式(I)のいくつかの実施形態では、該構造は、式(V)

#### 【化47】

10



20

であって、式中、

Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、各々独立して、CR<sup>1</sup>及びNから選択され、

Z<sup>3</sup>及びZ<sup>4</sup>は、各々独立して、CR及びNから選択され、ここで、Rは、H、アルキルもしくは置換アルキルであり、

各R<sup>1</sup>は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>6</sup>は、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択されるもの、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

30

#### 【0121】

式(V)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>のうちの少なくとも一方はNである。式(V)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup>はCHであり、Z<sup>2</sup>はNである。式(IV)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はCHである。式(V)のある特定の例では、Z<sup>1</sup>はCHであり、Z<sup>2</sup>はCHである。式(IV)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はNである。式(V)のある特定の実施形態では、Z<sup>3</sup>及びZ<sup>4</sup>のうちの少なくとも一方はNである。式(V)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup>はNであり、Z<sup>4</sup>はNである。式(V)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup>はNであり、Z<sup>4</sup>はCHである。式(V)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup>はCHであり、Z<sup>4</sup>はNである。式(V)のある特定の場合には、Z<sup>3</sup>はCHであり、Z<sup>4</sup>はCHである。

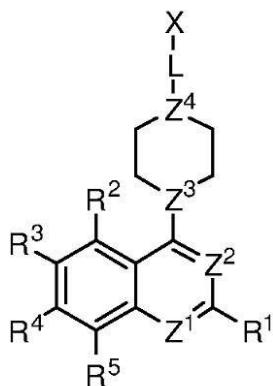
40

#### 【0122】

式(I)のいくつかの実施形態では、該阻害剤は、式(VI)：

50

## 【化48】



(VI)

10

であって、式中、

$X$  は、ホスホン酸、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスフェート、ホスフェートエステル、チオホスフェート、チオホスフェートエステル、ホスホロアミデート及びチオホスホロアミデートから選択される親水性頭部基であり、

$L$  はリンカーであり、

$Z^1$  及び  $Z^2$  は、各々独立して、CR<sup>1</sup> 及び N から選択され、

20

$Z^3$  及び  $Z^4$  は、各々独立して、CR 及び N から選択され、ここで、R は、H、アルキルもしくは置換アルキルであり、

各 R<sup>1</sup> は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>5</sup> は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、

30

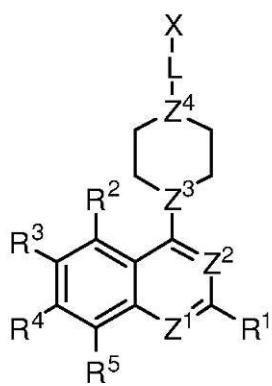
もしくは、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合を形成するもの、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

## 【0123】

式(I)のいくつかの実施形態では、該構造は、式(VI)：

## 【化49】



(VI)

40

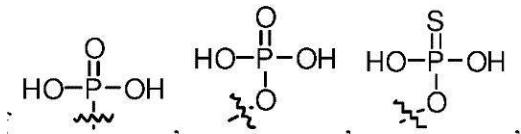
50

であって、式中、

L は、 - C H<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> - 及び - ( C H<sub>2</sub> )<sub>6</sub> - からなる群から選択され、

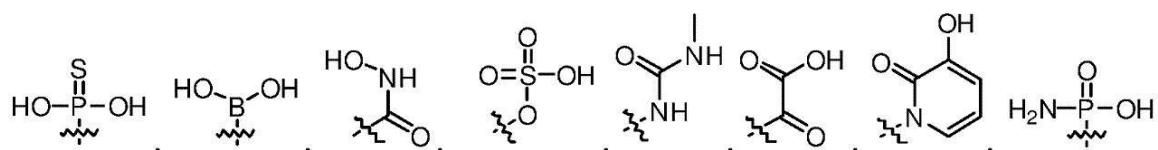
X は、

**【化 5 0】**

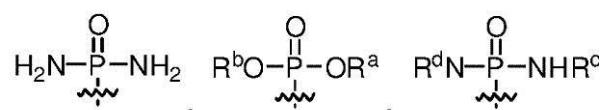


10

**【化 5 1】**



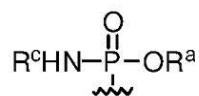
**【化 5 2】**



20

及び

**【化 5 3】**



からなる群から選択され、ここで、R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、各々独立して、アリール、アルキル、- C H<sub>2</sub> O C ( O ) R<sup>e</sup>、- C H<sub>2</sub> O C ( O ) O R<sup>e</sup> から選択され、R<sup>c</sup> 及び R<sup>d</sup> は、各々独立して、- C ( C H<sub>3</sub> ) C ( O ) O R<sup>e</sup>、アルキルから選択され、R<sup>e</sup> はアルキルであり、

30

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> 及び Z<sup>4</sup> は、各々独立して、C R<sup>1</sup> 及び N から選択され、

R<sup>1</sup> は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>2</sup> 及び R<sup>5</sup> は、各々独立して、H、O H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、- O C F<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、各々独立して、H、O H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、- O C F<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、

40

もしくは、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される基を形成するもの、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

**【0 1 2 4】**

式 (V I) のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> のうちの少なくとも一方は N である。式 (V I) のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup> は C であり、Z<sup>2</sup> は N である。式 (V I) のある特定の場合には、Z<sup>1</sup> は N であり、Z<sup>2</sup> は C である。式 (V I) のある特定の例

50

では、 $Z^1$ はCであり、 $Z^2$ はCである。式(VI)のある特定の場合には、 $Z^1$ はNであり、 $Z^2$ はNである。式(VI)のある特定の実施形態では、 $Z^3$ 及び $Z^4$ のうちの少なくとも一方はNである。式(VI)のある特定の場合には、 $Z^3$ はNであり、 $Z^4$ はNである。式(IV)のある特定の場合には、 $Z^3$ はNであり、 $Z^4$ はCである。式(VI)のある特定の場合には、 $Z^3$ はCであり、 $Z^4$ はNである。式(VI)のある特定の場合には、 $Z^3$ はCであり、 $Z^4$ はCである。

#### 【0125】

式(VI)のある場合には、 $R^1$ は、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、ビニルヘテロ環（例えば、 $-CH=CH-$ ヘテロ環）から選択される。ある特定の例では、該-ビニルヘテロ環は、ビニルピリジン（例えば、 $-CH=CH-$ ピリジン）である。式(VI)のある場合には、 $R^1$ は水素である。場合によっては、 $R^1$ は $C_{1-5}$ アルキルである。他の場合には、 $R^1$ はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、 $R^1$ はビニルピリジンである。ある場合には、 $R^2$ 及び $R^5$ は、両方とも水素である。場合によっては、 $R^5$ は、 $C_{1-5}$ アルキル、アミン、トリアゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、 $O_2C_2F_3$ 及びヒドロキシから選択される。ある特定の場合には、 $R^5$ は、アルコキシ、例えば、メトキシである。ある場合には、 $R^3$ 及び $R^4$ は、各々独立して、水素、 $C_{1-5}$ アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、 $O_2C_2F_3$ 、ヒドロキシから選択されるか、または、 $R^3$ 及び $R^4$ は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環を形成する。場合によっては、 $R^3$ 及び $R^4$ は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、 $R^3$ 及び $R^4$ は、両方ともメトキシである。場合によっては、 $R^5$ はメトキシであり、 $R^1$ ～ $R^4$ の各々は水素である。場合によっては、 $R^5$ はメトキシであり、 $R^1$ は $-CH=CH-$ ヘテロ環であり、 $R^2$ ～ $R^4$ の各々は水素である。

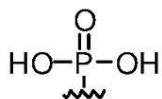
#### 【0126】

式(VI)のある特定の実施形態では、 $L$ は $-CH_2-$ である。式(VI)のある他の場合には、 $L$ は $-(CH_2)_2-$ である。

#### 【0127】

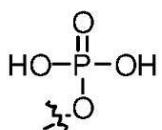
式(VI)のある特定の実施形態では、 $X$ は、

#### 【化54】



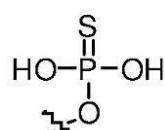
である。式(VI)のある特定の場合には、 $X$ は、

#### 【化55】



である。式(VI)のある特定の他の場合には、 $X$ は、

#### 【化56】



である。式(VI)のある特定の場合には、 $X$ は、

10

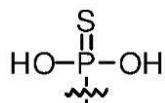
20

30

40

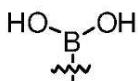
50

【化 5 7】



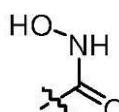
である。式（V I）のある特定の他の場合には、Xは、

【化 5 8】



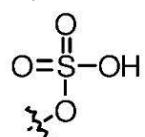
である。式（V I）のある特定の実施形態では、Xは、

【化 5 9】



である。式（V I）のある特定の場合には、Xは、

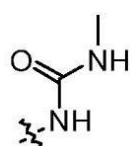
【化 6 0】



10

である。式（V I）のある特定の他の場合には、Xは、

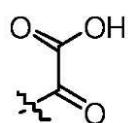
【化 6 1】



30

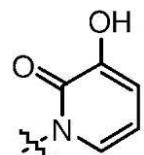
である。式（V I）のある特定の他の場合には、Xは、

【化 6 2】



である。式（V I）のある特定の他の場合には、Xは、

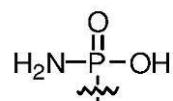
【化 6 3】



40

である。式（V I）のある特定の場合には、Xは、

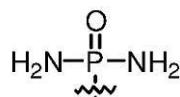
【化 6 4】



50

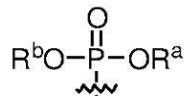
である。式(VI)のある特定の他の場合には、Xは、

【化65】



である。式(VI)のある特定の他の場合には、Xは、

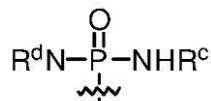
【化66】



10

であり、ここで、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、各々独立して、アリール、アルキル、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>e</sup>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>e</sup>から選択され、ここで、R<sup>e</sup>はアルキルである。式(VI)のある特定の場合には、Xは、

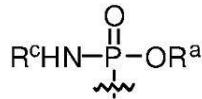
【化67】



20

であり、ここで、R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>は、各々独立して、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)Or<sup>e</sup>及びアルキルから選択され、ここで、R<sup>e</sup>はアルキルである。式(VI)のある特定の他の場合には、Xは、

【化68】



であり、ここで、R<sup>a</sup>は、アリール、アルキル、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>e</sup>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>e</sup>から選択され、R<sup>c</sup>は、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)Or<sup>e</sup>及びアルキルから選択され、ここで、R<sup>e</sup>はアルキルである。

30

【0128】

式(VI)の基Xにおけるヒドロキシル及びアミン基のいずれかは、任意にさらに任意の利便的な基、例えばアルキル基、置換アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、エステル基等で置換されてもよいことが理解されよう。任意の利便的な別の親水性基が、式(VI)の化合物の基Xとして利用できることが理解されよう。

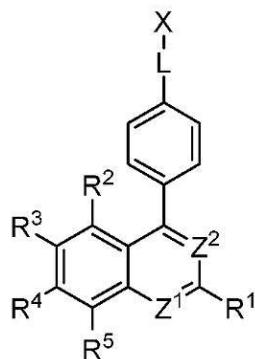
【0129】

式(I)のいくつかの実施形態では、該構造は、式(VII)：

40

50

## 【化 6 9】



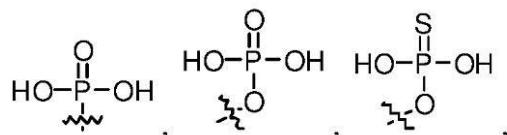
(VII)

であって、式中、

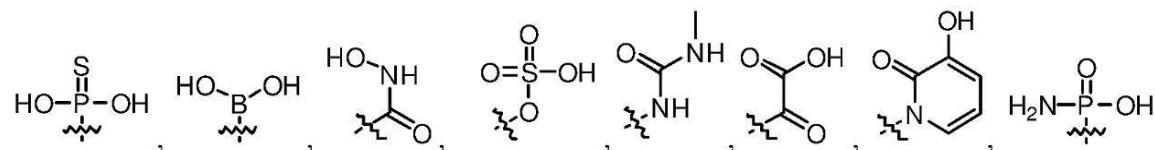
L は、 - C H<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>3</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> - 、 - ( C H<sub>2</sub> )<sub>5</sub> - 及び - ( C H<sub>2</sub> )<sub>6</sub> - からなる群から選択され、

X は、

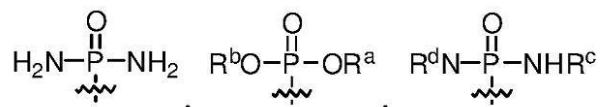
## 【化 7 0】



## 【化 7 1】

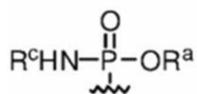


## 【化 7 2】



及び

## 【化 7 3】

からなる群から選択され、ここで、R<sup>a</sup> 及び R<sup>b</sup> は、各々独立して、アリール、アルキル、- C H<sub>2</sub> O C ( O ) R<sup>e</sup>、- C H<sub>2</sub> O C ( O ) O R<sup>e</sup> から選択され、R<sup>c</sup> 及び R<sup>d</sup> は、各々独立して、- C ( C H<sub>3</sub> ) C ( O ) O R<sup>e</sup>、アルキルから選択され、ここで、R<sup>e</sup> はアルキルであり、Z<sup>1</sup> 及び Z<sup>2</sup> は、各々独立して、C 及び N から選択され、R<sup>1</sup> は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、R<sup>2</sup> 及び R<sup>5</sup> は、各々独立して、H、O H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換

10

20

30

40

50

アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、

もしくは、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される基を形成するもの、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物を有する。

#### 【0130】

式(VII)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>のうちの少なくとも一方はNである。式(VII)のある特定の実施形態では、Z<sup>1</sup>はCであり、Z<sup>2</sup>はNである。式(VII)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はCである。式(VII)のある特定の例では、Z<sup>1</sup>はCであり、Z<sup>2</sup>はCである。式(VII)のある特定の場合には、Z<sup>1</sup>はNであり、Z<sup>2</sup>はNである。

#### 【0131】

式(VII)のある場合には、R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~5アルキル、ビニルヘテロ環(例えば、-CH=CH-ヘテロ環)から選択される。ある特定の例では、該ビニルヘテロ環は、ビニルピリジン(例えば、-CH=CH-ピリジン)である。式(VII)のある場合には、R<sup>1</sup>は水素である。場合によっては、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~5アルキルである。他の場合には、R<sup>1</sup>はビニルヘテロ環である。ある特定の場合には、R<sup>1</sup>はビニルピリジンである。ある場合には、R<sup>2</sup>及びR<sup>5</sup>は、両方とも水素である。場合によっては、R<sup>5</sup>は、C<sub>1</sub>~5アルキル、アミン、トリアゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>及びヒドロキシから選択される。ある特定の場合には、R<sup>5</sup>は、アルコキシ、例えば、メトキシである。ある場合には、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>~5アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>、ヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素と一緒にになって、ヘテロ環を形成する。場合によっては、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、アルコキシであり、例えば、場合によっては、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、両方ともメトキシである。場合によっては、R<sup>5</sup>はメトキシであり、R<sup>1</sup>~R<sup>4</sup>の各々は水素である。場合によっては、R<sup>5</sup>はメトキシであり、R<sup>1</sup>は-CH=C H-ヘテロ環であり、R<sup>2</sup>~R<sup>4</sup>の各々は水素である。

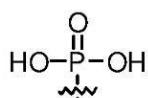
#### 【0132】

式(VII)のある特定の実施形態では、Lは-CH<sub>2</sub>-である。式(VII)のある特定の他の場合には、Lは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-である。

#### 【0133】

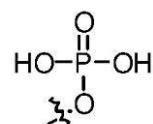
式(VII)のある特定の実施形態では、Xは、

#### 【化74】



である。式(VII)のある特定の場合には、Xは、

#### 【化75】



である。式(VII)のある特定の他の場合には、Xは、

10

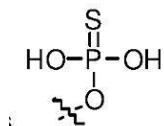
20

30

40

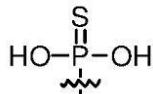
50

【化 7 6】



である。式（VII）のある特定の場合には、Xは、

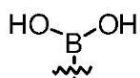
【化 7 7】



10

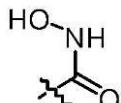
である。式（VII）のある特定の他の場合には、Xは、

【化 7 8】



である。式（VII）のある特定の実施形態では、Xは、

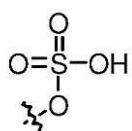
【化 7 9】



20

である。式（VII）のある特定の場合には、Xは、

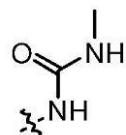
【化 8 0】



30

である。式（VII）のある特定の他の場合には、Xは、

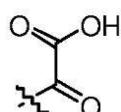
【化 8 1】



である。式（VII）のある特定の場合には、Xは、

【化 8 2】

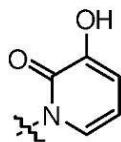
40



である。式（VII）のある特定の他の場合には、Xは、

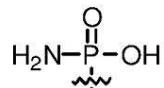
50

## 【化 8 3】



である。式(VII)のある特定の場合には、Xは、

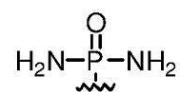
## 【化 8 4】



10

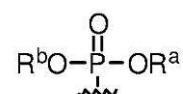
である。式(VII)のある特定の他の場合には、Xは、

## 【化 8 5】



である。式(VI)のある特定の他の場合には、Xは、

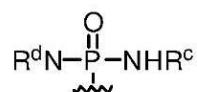
## 【化 8 6】



20

であり、ここで、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、各々独立して、アリール、アルキル、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>e</sup>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>e</sup>から選択され、ここで、R<sup>e</sup>はアルキルである。式(VI)のある特定の他の場合には、Xは、

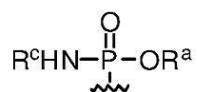
## 【化 8 7】



30

であり、ここで、R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>は、各々独立して、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)Or<sup>e</sup>及びアルキルから選択され、ここで、R<sup>e</sup>はアルキルである。式(VI)のある特定の他の場合には、Xは、

## 【化 8 8】



40

であり、R<sup>a</sup>は、アリール、アルキル、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>e</sup>、-CH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>e</sup>から選択され、R<sup>c</sup>は、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)Or<sup>e</sup>及びアルキルから選択され、ここで、R<sup>e</sup>はアルキルである。

## 【0134】

式(VII)の基Xにおけるヒドロキシル及びアミン基のいずれかは、任意にさらに任意の利便的な基、例えばアルキル基、置換アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、エステル基等で置換されてもよいことが理解されよう。任意の利便的な別の親水性基が、式(VII)の化合物の基Xとして利用できることが理解されよう。

## 【0135】

ある特定の実施形態では、該化合物は、表1または表2の化合物のうちの1つの構造で

50

表される。

表 1 : 化合物

【表 1 - 1】

番号	構造	番号	構造	番号	構造
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	

表 1 の続き

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

番号	構造	番号	構造	番号	構造
13		14		15	
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

表 1 の続き

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

番号	構造	番号	構造	番号	構造
28		29		30	
31		32		33	
34		35		36	
37		38		39	
40		41		42	

表 1 の続き

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

番号	構造	番号	構造	番号	構造
43		44		45	
46		47		48	
49		50		51	
52		53		54	
55		56		57	

表 1 の続き

【表 1 - 5】

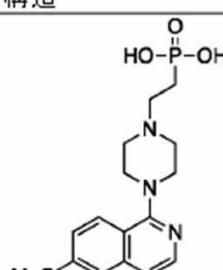
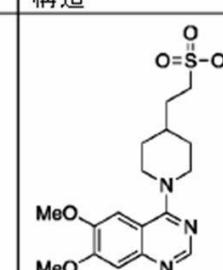
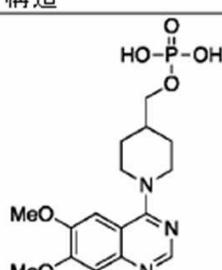
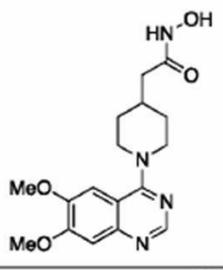
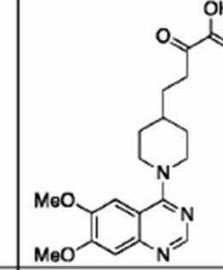
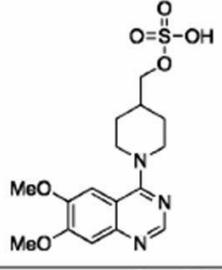
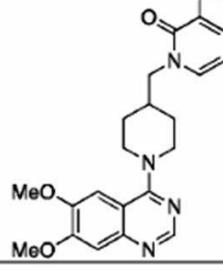
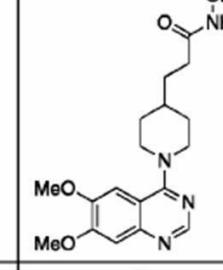
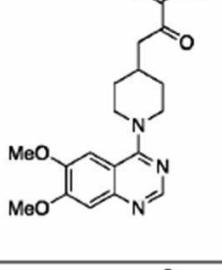
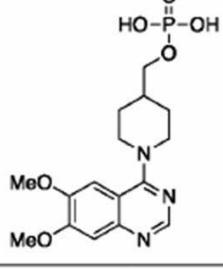
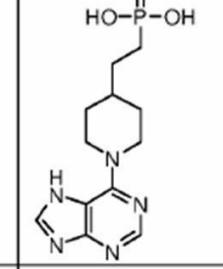
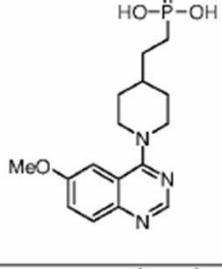
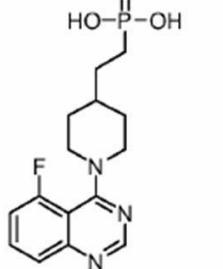
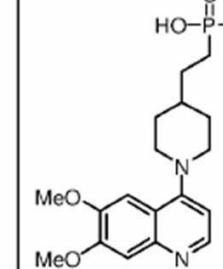
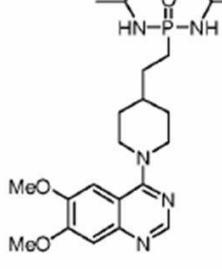
番号	構造	番号	構造	番号	構造
58		59		60	
61		62		63	
64		65		66	
67		68		69	
70		71		72	

表 1 の続き

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

番号	構造	番号	構造	番号	構造
73		74		75	
76		77		78	
79		80		81	
82		83		84	

表 1 の続き

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

番号	構造	番号	構造	番号	構造
85		86		87	
88		89		90	
91		92			
107		108		109	

表 2 : 化合物

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

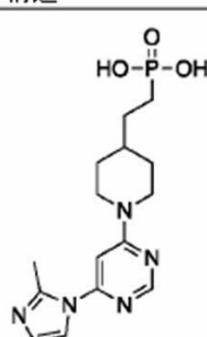
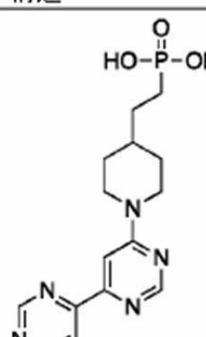
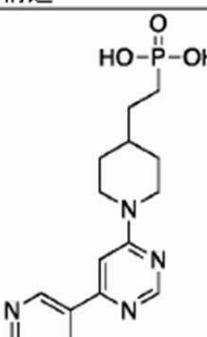
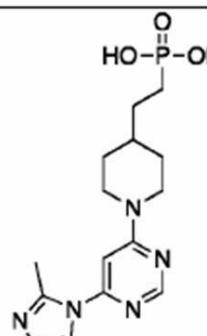
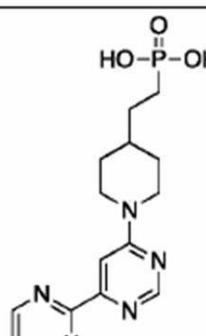
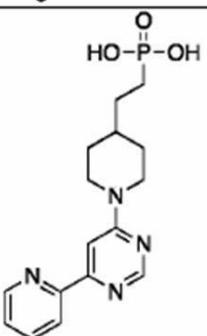
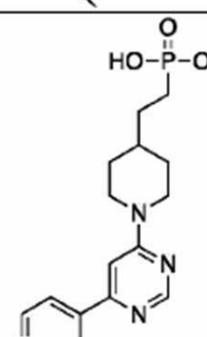
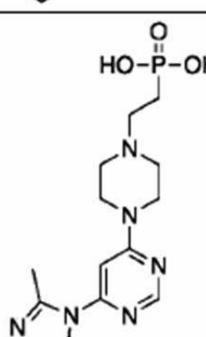
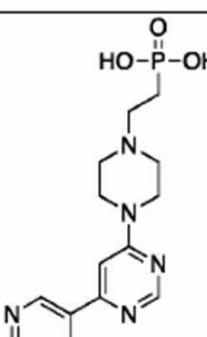
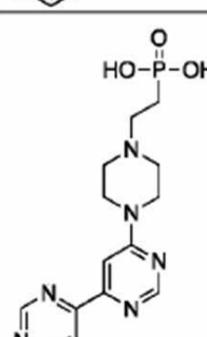
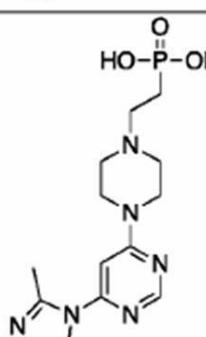
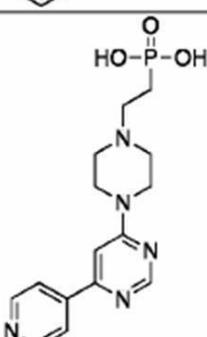
化合物	構造	化合物	構造	化合物	構造
93		94		95	
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	

表 2 の続き

【表 2 - 2】

番号	構造	番号	構造
105			
106			

10

## 【0136】

ある特定の実施形態では、該化合物は、表1または表2の化合物のうちの1つの構造で表される。表1または表2に示される化合物のいずれかは、塩形態で存在し得ることが理解される。場合によっては、該化合物の塩形態は、医薬的に許容される塩である。表1または表2に示される化合物のいずれかは、プロドラッグ形態で存在し得ることが理解される。

## 【0137】

本開示の態様は、ENPP1阻害化合物（例えば、本明細書に記載のもの）、その塩（例えば、医薬的に許容される塩）、及び／またはその溶媒和物、水和物及び／またはプロドラッグ形態を含む。さらに、1つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載の任意の化合物は、絶対立体化学が明示的に示されていない場合、各中心は、独立して、R配置もしくはS配置またはその混合物であり得ることが理解される。塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ及び立体異性体のすべての置換が、本開示に含まれることが意図されていることが理解されよう。

20

## 【0138】

いくつかの実施形態では、該主題ENPP1阻害化合物、またはそのプロドラッグ形態は、医薬的に許容される塩の形態で提供される。アミンまたは窒素含有ヘテロアリール基を含む化合物は、本来は塩基性でよく、それに応じて、任意の数の無機酸及び有機酸と反応して医薬的に許容される酸付加塩を形成し得る。かかる塩を形成するために通常使用される酸としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸及びリン酸、ならびに有機酸、例えば、パラ-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ-プロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸及び酢酸、ならびに関連する無機酸及び有機酸が挙げられる。かかる医薬的に許容される塩は、従って、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオル酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、馬尿酸塩、グルコン酸塩、ラクトビオン酸塩等の塩を含む。ある特定の具体的な実施形態では、医薬的に許容される酸付加塩は、鉱酸、例えば、塩酸及び臭化水素酸によって形成されるもの、ならびに有機酸、例えば、フマル酸及びマレイン酸によって形成されるものを含む。

30

40

50

## 【0139】

いくつかの実施形態では、該主題化合物は、プロドラッグ形態で提供される。「プロドラッグ」とは、当該活性薬剤を放出するために体内での変換を必要とする活性薬剤の誘導体を指す。ある特定の実施形態では、該変換は、酵素変換反応である。プロドラッグは、必ずではないが、当該活性薬剤に変換されるまでは薬理学的に不活性であることが多い。「プロ成分」とは、活性薬剤の官能基をマスクするために使用される場合、該活性薬剤をプロドラッグに変換する保護基の形態を指す。場合によっては、該プロ成分は、インビポで酵素的手段または非酵素的手段で切断される結合（複数可）を介して当該薬物に結合される。当該主題化合物の任意の利便的なプロドラッグ形態は、例えば、Rautio et al. (“Prodrugs: design and clinical applications”, Nature Reviews Drug Discovery 7, 255-270 (February 2008))によって記載された方策及び方法に従って調製され得る。場合によっては、該プロ成分は、該主題化合物の親水性頭部基に結合される。場合によっては、該プロ成分は、該主題化合物のヒドロキシまたはカルボン酸基に結合される。ある特定の場合には、該プロ成分は、アシリルまたは置換アシリル基である。ある特定の場合には、該プロ成分は、アルキルまたは置換アルキル基、例えば、該主題化合物の親水性頭部基に結合された場合、例えば、ホスホネートエステル、ホスフェートエステル等のエステル官能基を形成するアルキルまたは置換アルキル基である。

## 【0140】

いくつかの実施形態では、該主題化合物は、ホスホン酸もしくはホスホネート、またはホスフェート頭部基を含む化合物に変換され得るホスホネートエステルまたはホスフェートエステルプロドラッグである。ある特定の実施形態では、該プロドラッグ化合物は、表1の化合物74、77、及び78のうちの1つである。

## 【0141】

いくつかの実施形態では、該主題化合物、そのプロドラッグ、立体異性体または塩は、溶媒和物（例えば、水和物）の形態で提供される。本明細書で使用される、「溶媒和物」という用語は、1つ以上の溶質、例えば、プロドラッグまたはその医薬的に許容される塩の分子、及び1つ以上の溶媒分子によって形成される複合体または凝集体を指す。かかる溶媒和物は、通常、実質的に固定された溶質と溶媒のモル比を有する結晶性固体である。代表的な溶媒としては、例として、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸等が挙げられる。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物である。

## 【0142】

いくつかの実施形態では、該主題化合物は、経口投与で供給され、血流に吸収される。いくつかの実施形態では、該主題化合物の経口バイオアベイラビリティは、30%以上である。任意の利便的な方法を用いて当該主題化合物またはそれらの製剤に修飾を行い、腸管内腔を越える吸収またはそれらのバイオアベイラビリティを向上させてもよい。

## 【0143】

いくつかの実施形態では、該主題化合物は、代謝的に安定である（例えば、該化合物の半減期の間は、インビポで実質的にインタクトのままである）。ある特定の実施形態では、該化合物は、半減期（例えば、インビポ半減期）が5分以上、例えば、10分以上、12分以上、15分以上、20分以上、30分以上、60分以上、2時間以上、6時間以上、12時間以上、24時間以上、またはさらにそれ以上である。

## 【0144】

## E N P P 1 の阻害方法

前述の通り、本開示の態様は、E N P P 1 阻害剤、及びそれを用いた阻害方法を含む。E N P P 1 は、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ (E N P P) ファミリーのメンバーである。従って、該主題の方法の態様は、c G A M Pに対するE N P P 1 のヒドロラーゼ活性の阻害を含む。本発明者らは、c G A M P が、c G A M P の細胞外分解、例えば、その分解酵素E N P P 1 による加水分解をブロックすることで向上され得る顕著な細胞外生体機能を有し得ることを発見した。ある特定の例では、該E N

10

20

30

40

50

P P 1 阻害標的は細胞外であり、該主題 E N P P 1 阻害化合物は、細胞非透過性であり、ひいては細胞内に拡散することができない。従って、該主題の方法は、E N P P 1 のヒドロラーゼ活性を選択的に細胞外で阻害することができ、細胞外 c G A M P レベルを上昇させることができる。従って、場合によっては、該 E N P P 1 阻害化合物は、E N P P 1 の活性を細胞外で阻害する化合物である。本発明者らが行った実験は、E N P P 1 の活性を阻害することで、細胞外 c G A M P が増加し、結果として S T I N G 経路が強化され得ることを示している。

#### 【 0 1 4 5 】

E N P P 1 を阻害することとは、該酵素の活性が、10%以上、例えば、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、95%以上（例えば、任意の利便的なインビトロ阻害アッセイの対照に対して）低減されることを意味する。場合によっては、E N P P 1 を阻害することとは、該酵素の活性を、2倍以上、例えば、3倍以上、5倍以上、10倍以上、100倍以上、または1000倍以上、その通常の活性に対して（例えば、任意の利便的なアッセイで測定した対照に対して）減少させることを意味する。10

#### 【 0 1 4 6 】

場合によっては、該方法は、サンプル中のE N P P 1 の阻害方法である。本明細書で使用される、「サンプル」という用語は、通常、必ずではないが、流体状で、1つ以上の目的の成分を含む材料または材料の混合物に関する。20

#### 【 0 1 4 7 】

いくつかの実施形態では、E N P P 1 の阻害方法を提供し、該方法は、サンプルを細胞非透過性 E N P P 1 阻害剤と接触させ、E N P P 1 の c G A M P 加水分解活性を阻害することを含む。場合によっては、該サンプルは、細胞サンプルである。場合によっては、該サンプルは、c G A M P を含む。ある特定の場合には、該 c G A M P レベルは、該細胞サンプルで高い（例えば、該阻害剤と接触されない対照サンプルに対して）。該主題の方法は、c G A M P レベルの上昇を提供することができる。「c G A M P レベルの上昇」とは、主題化合物に接触した細胞サンプルにおける c G A M P レベルを意味し、ここで、該サンプル中の c G A M P レベルは、10%以上、例えば、20%以上、30%以上、40%以上、50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、100%以上、またはさらにそれ以上、該薬剤と接触していない対照サンプルに対して上昇している。30

#### 【 0 1 4 8 】

ある特定の実施形態では、該細胞非透過性 E N P P 1 阻害剤は、本明細書で定義する阻害剤である。いくつかの実施形態では、該細胞非透過性 E N P P 1 阻害剤は、式 I 、 I V V 、 V I または V I I のいずれか1つの阻害剤である。場合によっては、該細胞非透過性 E N P P 1 阻害剤は、化合物1～106のいずれか1つである。

#### 【 0 1 4 9 】

いくつかの実施形態では、該 E N P P 1 阻害剤は、細胞透過性である。いくつかの実施形態では、E N P P 1 の阻害方法を提供し、該方法は、サンプルを細胞透過性 E N P P 1 阻害剤と接触させて E N P P 1 を阻害することを含む。

#### 【 0 1 5 0 】

いくつかの実施形態では、該主題化合物は、さらなる酵素に対する活性を反映する E N P P 1 阻害プロファイルを有する。いくつかの実施形態では、該主題化合物は、1つ以上の他の酵素の不要な阻害なしに E N P P 1 を特異的に阻害する。40

#### 【 0 1 5 1 】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、c G A M P と E N P P 1 の相互作用を妨げる。例えば、該主題化合物は、c G A M P に対する E N P P 1 のヒドロラーゼ活性を阻害することにより、細胞外 c G A M P を増加させるように作用し得る。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、細胞外 c G A M P の増加は、S T I N G 経路を活性化すると考えられている。

#### 【 0 1 5 2 】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、該主題化合物は、阻害アッセイ、例えば、主題化合物での処理後の無細胞系または細胞のいずれかにおいて、それぞれ、 $I C_{50}$ または $E C_{50}$ 値を測定することによる該酵素の活性レベルを特定するアッセイで測定した場合、対照と比較して $E N P P 1$ を阻害する。ある特定の実施形態では、該主題化合物は、 $I C_{50}$ 値（または $E C_{50}$ 値）が $10 \mu M$ 以下、例えば、 $3 \mu M$ 以下、 $1 \mu M$ 以下、 $500 nM$ 以下、 $300 nM$ 以下、 $200 nM$ 以下、 $100 nM$ 以下、 $50 nM$ 以下、 $30 nM$ 以下、 $10 nM$ 以下、 $5 nM$ 以下、 $3 nM$ 以下、 $1 nM$ 以下、またはさらにそれ未満である。

#### 【0153】

前述の通り、本開示の態様は、 $E N P P 1$ を阻害する方法を含む。主題化合物（例えば、本明細書に記載のもの）は、 $E N P P 1$ の活性を、 $10\% \sim 100\%$ の範囲、例えば、 $10\%$ 以上、 $20\%$ 以上、 $30\%$ 以上、 $40\%$ 以上、 $50\%$ 以上、 $60\%$ 以上、 $70\%$ 以上、 $80\%$ 以上、または $90\%$ 以上阻害し得る。ある特定のアッセイで、主題化合物は、その標的を、 $I C_{50}$ が $1 \times 10^{-6} M$ 以下（例えば、 $1 \times 10^{-6} M$ 以下、 $1 \times 10^{-7} M$ 以下、 $1 \times 10^{-8} M$ 以下、 $1 \times 10^{-9} M$ 以下、 $1 \times 10^{-10} M$ 以下、または $1 \times 10^{-11} M$ 以下）で阻害し得る。

10

#### 【0154】

$E N P P 1$ 活性を測定するために使用され得るプロトコルは多数あり、無細胞アッセイ、例えば、結合アッセイ、精製酵素を使用するアッセイ、細胞表現型が測定される細胞アッセイ、例えば、遺伝子発現アッセイ、及び特定の動物（これは、ある特定の実施形態では、標的病原体に関連して起こる状態用の動物モデルであり得る）を使用するインビオアッセイを含むがこれらに限定されない。

20

#### 【0155】

いくつかの実施形態では、該主題の方法は、インピトロ法であり、これは、 $E N P P 1$ を特異的に阻害する主題化合物にサンプルを接触させることを含む。ある特定の実施形態では、該サンプルは、 $E N P P 1$ を含む疑いがあり、該主題の方法は、さらに、該化合物が $E N P P 1$ を阻害するかどうかを評価することを含む。

#### 【0156】

ある特定の実施形態では、該主題化合物は、標識、例えば、蛍光標識を含む修飾化合物であり、該主題の方法は、さらに、存在する場合、該サンプル中の標識を、例えば、光検出を用いて検出することを含む。

30

#### 【0157】

ある特定の実施形態では、該化合物は、支持体で、または支持体に結合するアフィニティー基（例えば、ビオチン）で修飾され、該化合物に結合しない任意のサンプルが除去され得る（例えば、洗浄により）。特異的に結合した $E N P P 1$ は、存在する場合、その後任意の利便的な手段を使用して、例えば、標識された標的特異的プローブの結合を使用して、または蛍光タンパク質反応性試薬を用いて検出され得る。

#### 【0158】

該主題の方法の別の実施形態では、該サンプルは、 $E N P P 1$ を含むことが既知である。

#### 【0159】

いくつかの実施形態では、該方法は、がん細胞の増殖を低減する方法であり、該方法は、該細胞を有効量の主題 $E N P P 1$ 阻害化合物（例えば、本明細書に記載のもの）に接触させ、がん細胞の増殖を低減することを含む。ある特定の場合には、該主題 $E N P P 1$ 阻害化合物は、細胞内に作用し得る。該方法は、化学療法剤（例えば、本明細書に記載のもの）と組み合わせて行うことができる。該がん細胞は、インピトロでもインビオでもよい。ある特定の例では、該方法は、該細胞を $E N P P 1$ 阻害化合物（例えば、本明細書に記載のもの）と接触させること、及び該細胞を化学療法剤と接触させることを含む。任意の利便的ながん細胞が標的とされ得る。

40

#### 【0160】

##### 治療方法

本開示の態様は、cGAMPに対する $E N P P 1$ のヒドロラーゼ活性を阻害する方法を

50

含み、cGAMPレベルを上昇させ、及び／またはSTING経路の下流調節（例えば、活性化）を与える。本発明者らは、cGAMPが細胞外空間に存在すること、及びENPP1が細胞外cGAMPレベルを制御することができることを発見した。本発明者らはまた、cGAMPがインビボで顕著な細胞外生体機能を有し得ることも発見した（例えば、図3A～4C参照）。本明細書に記載及び立証された結果が示すのは、該主題の方法に従うENPP1の阻害は、インビボでのSTING活性を調節することができ、ひいては様々な疾患の治療に、例えば、がん免疫療法の標的としての用途があるということである。従って、該主題の方法は、選択的な細胞外ENPP1活性（例えば、cGAMPのヒドロラーゼ活性）を阻害して細胞外cGAMPレベルを上昇させることができ、インターフェロン遺伝子刺激因子（STING）経路を活性化することができる。ある場合には、該主題の方法は、対象におけるSTINGが媒介する反応を増加させる方法である。ある場合には、該主題の方法は、対象における免疫応答を調節する方法である。

#### 【0161】

「STINGが媒介する反応」とは、例えば、細菌性病原体、ウイルス性病原体、及び真核病原体に対する免疫応答が挙げられるがこれに限定されないSTINGによって媒介される任意の反応を指す。例えば、Ishikawa et al. *Immunity* 29: 538 - 550 (2008)、Ishikawa et al. *Nature* 461: 788 - 792 (2009)、及びSharma et al. *Immunity* 35: 194 - 207 (2011)を参照されたい。STINGはまた、自己DNAの不適切な認識（例えば、Gall et al. *Immunity* 36: 120 - 131 (2012)参照）によって開始されるある特定の自己免疫疾患において、及び、DNAワクチンに応答した適応免疫誘導のために機能する（例えば、Ishikawa et al. *Nature* 461: 788 - 792 (2009)参照）。対象においてSTINGが媒介する反応を増加させると、対照の対象（例えば、主題化合物を投与されない対象）と比較して、対象におけるSTINGが媒介する反応の増加を意味する。場合によっては、該対象はヒトであり、該主題化合物及び方法は、ヒトSTINGを活性化する。場合によつては、該STINGが媒介する反応には、免疫応答の調節が含まれる。ある場合には、該主題の方法は、対象における免疫応答を調節する方法である。

#### 【0162】

場合によっては、該STINGが媒介する反応には、対象におけるインターフェロン（例えば、I型インターフェロン（IFN）、II型インターフェロン（IFN））の産生の増加が含まれる。インターフェロン（IFN）は、様々な生物活性、例えば、抗ウイルス性、免疫調節性及び抗増殖性を有するタンパク質である。IFNは、比較的低分子の種特異的一本鎖ポリペプチドであり、様々な誘導因子、例えば、ウイルス、ポリペプチド、マイトジエン等への曝露に応答して哺乳類細胞で產生される。インターフェロンは、動物組織及び細胞をウイルスの攻撃から保護するとともに、重要な宿主防御機構である。インターフェロンは、I型、II型及びII型インターフェロンに分類され得る。哺乳類の目的のI型インターフェロンとしては、IFN- $\alpha$ （アルファ）、IFN- $\beta$ （ベータ）、IFN- $\gamma$ （カッパ）、IFN- $\delta$ （デルタ）、IFN- $\epsilon$ （イプシロン）、IFN- $\tau$ （タウ）、IFN- $\omega$ （オメガ）、及びIFN- $\zeta$ （ゼータ、別名リミチン）が挙げられる。

#### 【0163】

インターフェロンは、様々ながんの治療に使用されている。これは、これらの分子が複数のレベルで作用する抗がん活性を有するためである。インターフェロンタンパク質は、ヒト腫瘍細胞の増殖を直接阻害することができる。場合によっては、該抗増殖活性はまた、承認された様々な化学療法剤、例えば、シスプラチン、5FU及びパクリタキセルと相乗効果がある。インターフェロンタンパク質の免疫調節活性はまた、抗腫瘍免疫応答の誘導にもつながり得る。この応答には、NK細胞の活性化、マクロファージ活性の刺激、及びMHCクラスI表面発現の誘導が含まれ、抗腫瘍細胞傷害性Tリンパ球活性の誘導につながる。さらに、インターフェロンは、免疫系における抗原の公差提示に役割を果たす。

10

20

30

40

50

その上、いくつかの研究ではさらに、IFN- $\alpha$ タンパク質が抗血管新生活性を有し得ることが示されている。血管新生、すなわち、新血管形成は、固体腫瘍の成長に不可欠である。IFN- $\alpha$ は、血管新生促進因子、例えば、bFGF及びVEGFの発現を阻害することで血管新生を阻害し得る。インターフェロンタンパク質はまた、酵素、例えば、組織のリモデリングに重要なコラゲナーゼ及びエラスターーゼの発現を調節することで腫瘍の侵襲性を阻害し得る。

#### 【0164】

該方法の態様は、がんを有する対象に対して、治療有効量のENPP1阻害剤を投与し、該対象のがんを治療することを含む。ある場合には、該対象は、がんと診断された、またはがんの疑いがあるものである。任意の利便的なENPP1阻害剤が、がんを治療する該主題の方法に使用され得る。ある特定の場合には、該ENPP1阻害化合物は、本明細書に記載の化合物である。ある特定の場合には、該ENPP1阻害剤は、細胞非透過性化合物である。ある特定の場合には、該ENPP1阻害剤は、細胞透過性化合物である。ある特定の場合には、該がんは固体腫瘍がんである。ある特定の実施形態では、該がんは、副腎、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、結腸、胃、卵巣、子宮頸部、子宮、食道、結腸直腸、前立腺、脾臓、肺（小細胞及び非小細胞の両方）、甲状腺、癌腫、肉腫、膠芽腫、黒色腫ならびに様々な頭頸部腫瘍から選択される。場合によっては、該がんは乳癌である。いくつかの実施形態では、該がんはリンパ腫である。

#### 【0165】

該方法の態様は、対象に対して、治療有効量の細胞非透過性ENPP1阻害剤を投与し、cGAMPの加水分解を阻害しかつ該対象のがんを治療することを含む。ある特定の場合には、該がんは固体腫瘍がんである。ある特定の実施形態では、該がんは、副腎、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、結腸、胃、卵巣、子宮頸部、子宮、食道、結腸直腸、前立腺、脾臓、肺（小細胞及び非小細胞の両方）、甲状腺、癌腫、肉腫、膠芽腫、黒色腫ならびに様々な頭頸部腫瘍から選択される。ある特定の実施形態では、該がんは乳癌である。ある場合には、該がんはリンパ腫である。

#### 【0166】

本明細書に開示する方法のいくつかの実施形態では、該細胞非透過性ENPP1阻害剤は、式I、IV、V、VIまたはVIIのいずれか1つの阻害剤である。場合によっては、該細胞非透過性ENPP1阻害剤は、化合物1～106のいずれか1つである。

#### 【0167】

本明細書に開示する方法のいくつかの実施形態では、該ENPP1阻害剤は、細胞透過性である。

#### 【0168】

従って、該方法の態様は、サンプルを主題化合物（例えば、上記のもの）に、該化合物がENPP1を阻害する条件下で接触させることを含む。該化合物を該サンプルに接触させるための任意の利便的なプロトコルが使用され得る。使用される具体的なプロトコルは、例えば、該サンプルがインビトロであるかインビオであるかによって異なり得る。インビトロプロトコルに関しては、サンプルと化合物の接触は、任意の利便的なプロトコルを用いて達成され得る。ある場合には、該サンプルは、適切な培地で維持される細胞を含み、当該複合体は、該培地に導入される。インビオプロトコルに関しては、任意の適切な投与プロトコルが使用され得る。化合物の効力、目的の細胞、投与方法、存在する細胞数に応じて、様々なプロトコルが使用され得る。

#### 【0169】

いくつかの実施形態では、該主題の方法は、患者のがんを治療する方法である。いくつかの実施形態では、該主題の方法は、該対象に対して、有効量の主題化合物（例えば、本明細書に記載のもの）またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む。該主題化合物は、医薬組成物（例えば、本明細書に記載のもの）の一部として投与され得る。該方法のある特定の例では、投与される化合物は、式(I)、(IV)、(V)、(VI)または(VII)のうちの1つの化合物である。該方法のある特定の例では、投与される化

10

20

30

40

50

合物は、表 1 または 2 の化合物のうちの 1 つで表される。

**【 0 1 7 0 】**

いくつかの実施形態では、「有効量」とは、主題化合物の量であって、個体に 1 回以上、単剤療法または併用療法で投与された場合に、E N P P 1 を、当該化合物で治療されない個体における E N P P 1 活性と比較して、または別の方法として、当該化合物での治療の前もしくは後の個体における E N P P 1 活性と比較して、約 20 % ( 20 % 阻害 ) 、少なくとも約 30 % ( 30 % 阻害 ) 、少なくとも約 40 % ( 40 % 阻害 ) 、少なくとも約 50 % ( 50 % 阻害 ) 、少なくとも約 60 % ( 60 % 阻害 ) 、少なくとも約 70 % ( 70 % 阻害 ) 、少なくとも約 80 % ( 80 % 阻害 ) 、または少なくとも約 90 % ( 90 % 阻害 ) 阻害するのに有効な量である。

10

**【 0 1 7 1 】**

いくつかの実施形態では、「治療有効量」とは、主題化合物の量であって、個体に 1 回以上、単剤療法または併用療法で投与された場合に、腫瘍量を、当該化合物で治療されない個体における腫瘍量と比較して、または別の方法として、当該化合物での治療の前もしくは後の当該対象における腫瘍量と比較して、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 % 減少させるのに有効な量である。本明細書で使用される、「腫瘍量」という用語は、がんを有する対象が有する腫瘍組織の全質量を指す。

**【 0 1 7 2 】**

いくつかの実施形態では、「治療有効量」とは、主題化合物の量であって、個体に 1 回以上、単剤療法または併用療法で投与された場合に、当該対象で腫瘍の縮小を認めるのに必要な放射線治療線量を、当該化合物で治療されない個体における腫瘍の縮小を認めるのに必要な放射線治療線量と比較して、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 % 減少させるのに有効な量である。

20

**【 0 1 7 3 】**

いくつかの実施形態では、化合物の「治療有効量」とは、がんを有する個体に対して 1 回以上投与された場合に、腫瘍のサイズに 1 . 5 対数値、2 対数値、2 . 5 対数値、3 対数値、3 . 5 対数値、4 対数値、4 . 5 対数値、または 5 対数値の縮小を達成するのに有効な量である。

30

**【 0 1 7 4 】**

いくつかの実施形態では、化合物の有効量は、約 50 ng / ml ~ 約 50 µg / ml の範囲 ( 例えば、約 50 ng / ml ~ 約 40 µg / ml 、約 30 ng / ml ~ 約 20 µg / ml 、約 50 ng / ml ~ 約 10 µg / ml 、約 50 ng / ml ~ 約 1 µg / ml 、約 50 ng / ml ~ 約 800 ng / ml 、約 50 ng / ml ~ 約 700 ng / ml 、約 50 ng / ml ~ 約 600 ng / ml 、約 50 ng / ml ~ 約 500 ng / ml 、約 50 ng / ml ~ 約 400 ng / ml 、約 60 ng / ml ~ 約 400 ng / ml 、約 70 ng / ml ~ 約 300 ng / ml 、約 60 ng / ml ~ 約 100 ng / ml 、約 65 ng / ml ~ 約 85 ng / ml 、約 70 ng / ml ~ 約 90 ng / ml 、約 200 ng / ml ~ 約 900 ng / ml 、約 200 ng / ml ~ 約 800 ng / ml 、約 200 ng / ml ~ 約 700 ng / ml 、約 200 ng / ml ~ 約 600 ng / ml 、約 200 ng / ml ~ 約 500 ng / ml 、約 200 ng / ml ~ 約 400 ng / ml 、または約 200 ng / ml ~ 約 300 ng / ml ) の量である。

40

**【 0 1 7 5 】**

いくつかの実施形態では、化合物の有効量は、約 10 pg ~ 約 100 mg 、例えば、約 10 pg ~ 約 50 pg 、約 50 pg ~ 約 150 pg 、約 150 pg ~ 約 250 pg 、約 250 pg ~ 約 500 pg 、約 500 pg ~ 約 750 pg 、約 750 pg ~ 約 1 ng 、約 1 ng ~ 約 10 ng 、約 10 ng ~ 約 50 ng 、約 50 ng ~ 約 150 ng 、約 150 ng ~ 約 250 ng 、約 250 ng ~ 約 500 ng 、約 500 ng ~ 約 750 ng 、約 750 ng ~ 約 1 µg 、約 1 µg ~ 約 10 µg 、約 10 µg ~ 約 50 µg 、約 50 µg ~ 約 150 µg

50

0 μg、約150 μg～約250 μg、約250 μg～約500 μg、約500 μg～約750 μg、約750 μg～約1mg、約1mg～約50mg、約1mg～約100mg、または約50mg～約100mgの範囲の量である。該量は、単回用量であっても、1日の総量であってもよい。該1日の総量は、10pg～100mgの範囲でよく、100mg～約500mgの範囲でもよく、500mg～約1000mgの範囲でもよい。

#### 【0176】

いくつかの実施形態では、単回用量の化合物が投与される。他の実施形態では、複数回用量が投与される。複数回用量を一定期間にわたって投与する場合、該化合物は、一定期間にわたって1日2回(qid)、毎日(qd)、1日おき(qod)、3日ごと、週3回(tiw)、または週2回(biw)投与され得る。例えば、化合物は、1日から約2年以上の期間にわたって、qid、qd、qod、tiw、またはbiwで投与される。例えば、化合物は、様々な要因に応じて、1週間、2週間、1ヶ月、2ヶ月、6ヶ月、1年、もしくは2年、またはそれ以上、前述の頻度のいずれかで投与される。

10

#### 【0177】

治療有効量の主題化合物のがんを有する個体への投与は、以下の1つ以上の結果をもたらし得る：1)腫瘍量の減少、2)腫瘍の縮小をもたらすのに必要な放射線治療線量の減少、3)個体のある細胞から別の細胞へのがんの転移の減少、4)臨床転帰における罹患率または死亡率の減少、5)他の抗がん剤と組み合わせた場合の治療の全期間の短縮、及び6)疾患応答の指標の改善(例えば、1つ以上のがん症状の軽減)。様々な方法のいずれかを使用して、治療方法が有効であるかどうかを判断することができる。例えば、主題の方法で治療された個体由来の生体サンプルをアッセイすることができる。

20

#### 【0178】

本明細書に記載の化合物のいずれかを該主題の治療方法に使用することができる。ある特定の例では、該化合物は、式I、IVまたはVのうちの1つである。ある特定の場合には、該化合物は、表1または2の化合物のうちの1つである。場合によっては、該主題の方法に使用される化合物は、細胞透過性ではない。場合によっては、該主題の方法に使用される化合物は、細胞透過性が低い。

#### 【0179】

いくつかの実施形態では、該化合物は、ENPP1を特異的に阻害する。いくつかの実施形態では、該化合物は、cGAMPの活性を調節する。いくつかの実施形態では、該化合物は、ENPP1とcGAMPの相互作用を妨げる。いくつかの実施形態では、該化合物は、STING経路の活性化をもたらす。

30

#### 【0180】

いくつかの実施形態では、該対象は哺乳類である。ある特定の例では、該対象はヒトである。他の対象としては、飼いならされたペット(例えば、イヌ及びネコ)、家畜(例えば、ウシ、ブタ、ヤギ、ウマ等)、げっ歯類(例えば、マウス、モルモット、及びラット、例えば、疾患の動物モデル等の場合)、ならびに非ヒト霊長類(例えば、チンパンジー、及びサル)を挙げることができる。該対象は、がんの治療を必要としている場合がある。ある場合には、該主題の方法は、本明細書に記載のがんのいずれか1つを含めたがんを診断することを含む。いくつかの実施形態では、該化合物は、医薬製剤として投与される。

40

#### 【0181】

ある特定の実施形態では、該ENPP1阻害化合物は、標識を含む修飾化合物であり、該方法はさらに、該対象内で該標識を検出することを含む。該ラベルの選択は、検出方法に依存する。任意の利便的な標識システム及び検出システムが該主題の方法に使用され得る。例えば、Baker, "The whole picture," Nature, 463, 2010, p 977-980を参照されたい。ある特定の実施形態では、該化合物は、光学的検出に適した蛍光標識を含む。ある特定の実施形態では、該化合物は、ポジトロン放出断層撮影(PET)または単光子放出コンピューター断層撮影(SPECT)を用いた検出用の放射性標識を含む。場合によっては、該化合物は、断層撮影検出に適した常磁性ラベルを含む。該主題化合物は、上記の通りに標識され得るが、いくつかの方法では、

50

該化合物は未標識であり、二次的な造影剤が画像化用に使用される。

#### 【0182】

##### 併用療法

該主題化合物は、対象に対して、単独で投与することもできれば、さらなる、すなわち第二の活性薬剤と組み合わせて投与することもできる。併用療法では、該主題 E N P P 1 阻害化合物は、第二の活性薬剤またはさらなる治療、例えば、放射線療法と組み合わせて使用され得る。「薬剤」、「化合物」、及び「薬物」という用語は、本明細書では同義で使用される。例えば、E N P P 1 阻害化合物は、単独で投与することもできれば、1つ以上の他の薬物、例えば、免疫調節疾患及び状態ならびにがんが挙げられるがこれらに限定されない目的の疾患の治療に使用される薬物と併せて投与もできる。いくつかの実施形態では、該主題の方法は、さらに、第二の薬剤、例えば、小分子、化学療法薬、抗体、抗体断片、抗体薬物複合体、アプタマー、タンパク質、またはチェックポイント阻害剤を併用して、または順に投与することを含む。いくつかの実施形態では、該方法はさらに、対象に放射線療法を行うことを含む。

10

#### 【0183】

「併用」及び「～と組み合わせて」という用語には、2つ以上の治療薬を同時に (simultaneously)、同時に (concurrently) または期間を特定することなく連続して投与することを含む。1つの実施形態では、該薬剤は、細胞または対象の体内に同時に存在するか、またはそれらの生物学的效果もしくは治療効果を同時に発揮する。1つの実施形態では、該治療薬は、同じ組成物または単位剤形である。他の実施形態では、該治療薬は、別々の組成物または単位剤形である。ある特定の実施形態では、第一の薬剤は、第二の治療薬の投与の前 (例えば、数分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間前)、投与と同時、または投与後 (例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間後) に投与することができる。

20

#### 【0184】

既知の治療薬またはさらなる治療と本開示の医薬組成物の「同時投与」とは、該既知の薬物と本発明の組成物の両方が治療効果を示すであろう時間に該化合物と第二の薬剤またはさらなる治療を施すことを意味する。かかる同時投与には、主題化合物の投与に対して、同時 (すなわち、同じ時間に)、前もって、またはその後に該薬物を投与することを含み得る。これら2剤の投与経路は異なってもよく、代表的な投与経路は以下でさらに詳細に説明する。当業者には、特定の薬物または治療及び本開示の化合物の投与の適切なタイミング、順序及び投与量を決定するのに何の困難もないであろう。

30

#### 【0185】

いくつかの実施形態では、これら化合物 (例えば、主題化合物及び該少なくとも1つのさらなる化合物または治療) は、当該対象に対して、互いに24時間以内、例えば、互いに12時間以内、互いに6時間以内、互いに3時間以内、または互いに1時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、これら化合物は、互いに1時間以内に投与される。ある特定の実施形態では、これら化合物は、実質的に同時に投与される。実質的に同時に投与されるとは、これら化合物が、当該対象に対して、互いに約10分以内、5分以内、または互いに1分以内に投与されることを意味する。

40

#### 【0186】

該主題化合物と該第二の活性薬剤の医薬製剤もまた提供する。医薬剤形において、該化合物は、医薬的に許容される塩の形態で投与される場合もあれば、該化合物が単独で、または他の医薬的に活性な化合物と適切に関連して、及び組み合わせて使用される場合もある。

#### 【0187】

該主題の方法のいずれかと併せて、該E N P P 1 阻害化合物 (例えば、本明細書に記載

50

のもの）（またはかかる化合物を含む医薬組成物）は、炎症を低減もしくは予防するよう に、慢性の炎症もしくは線維症を治療もしくは予防するよう に、またはがんを治療するよ う に設計された別の薬物と組み合わせて投与するこ と ができる。いずれの場合も、該 E N P P 1 阻害化合物は、該別の薬物の投与の前、それと同時、またはその後に投与するこ と ができる。ある特定の場合には、該がんは、副腎、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、結腸、胃、卵巣、子宮頸部、子宮、食道、結腸直腸、前立腺、脾臓、肺（小細胞及び非小細胞の両方）、甲状腺、癌腫、肉腫、神経膠腫、膠芽腫、黒色腫ならびに様々な頭頸部腫瘍から選択される。

#### 【 0 1 8 8 】

がんの治療の場合、該 E N P P 1 阻害化合物は、アルキル化剤、ニトロソ尿素、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、植物（ビンカ）アルカロイド、ステロイドホルモン、タキサン、ヌクレオシド類似体、ステロイド、アントラサイクリン、甲状腺ホルモン補充薬、チミジル酸標的薬、キメラ抗原受容体 / T 細胞療法、キメラ抗原受容体 / NK 細胞療法、アポトーシス調節因子阻害剤（例えば、B 細胞 C L L / リンパ腫 2 ( B C L - 2 ) B C L - 2 様 1 ( B C L - X L ) 阻害剤）、C A R P - 1 / C C A R 1 ( 細胞分裂周期及びアポトーシス調節因子 1 ) 阻害剤、コロニー刺激因子 1 受容体 ( C S F 1 R ) 阻害剤、C D 4 7 阻害剤、がんワクチン（例えば、T h 1 7 誘導樹状細胞ワクチン、またはO n c e p t ( 登録商標 ) 等の遺伝子組み換えチロシナーゼ）ならびに他の細胞療法からなる群から選択される化学療法剤と組み合わせて投与するこ と ができる。

#### 【 0 1 8 9 】

具体的な目的の化学療法剤としては、ゲムシタビン、ドセタキセル、プレオマイシン、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラバチニブ、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、トラメチニブ、ベバシズマブ、スニチニブ、ソラフェニブ、トラスツズマブ、トラスツズマブエムタンシン ( A d o - t r a s t u z u m a b e m t a n s i n e ) 、リツキシマブ、イピリムマブ、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、メトレキサート、ドキソルビシン、アブラキサン、フォルフィリノックス、シスプラチニン、カルボプラチニン、5 - フルオロウラシル、テイスモ、パクリタキセル、ブレドニゾン、レボチロキシン、ペメトレキセド、ナビトクラクス、及び A B T - 1 9 9 が挙げられるがこれらに限定されない。ペプチド性化合物もまた使用するこ と ができる。目的のがん化学療法剤としては、ドラスタチンならびにその活性類似体及び誘導体、ならびにアウリスタチンならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、モノメチルアウリスタチン D ( M M A D ) 、モノメチルアウリスタチン E ( M M A E ) 、モノメチルアウリスタチン F ( M M A F ) 等）が挙げられるがこれらに限定されない。例えば、W O 9 6 / 3 3 2 1 2 、W O 9 6 / 1 4 8 5 6 、及び U . S . 6 , 3 2 3 , 3 1 5 を参照されたい。適切ながん化学療法剤はまた、マイタンシノイドならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、E P 1 3 9 1 2 1 3 、及び L i u e t a l ( 1 9 9 6 ) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 9 3 : 8 6 1 8 - 8 6 2 3 参照）、デュオカルマイシンならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、合成類似体、K W - 2 1 8 9 及び C B 1 - T M 1 を含む）、ならびにベンゾジアゼピンならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、ピロロベンゾジアゼピン ( P B D ) を含む。

#### 【 0 1 9 0 】

いくつかの実施形態では、該 E N P P 1 阻害化合物は、がんを治療するための化学療法剤と組み合わせて投与するこ と ができる。ある特定の場合には、該化学療法剤はゲムシタビンである。場合によっては、該化学療法剤はドセタキセルである。場合によっては、該化学療法剤はアブラキサンである。

#### 【 0 1 9 1 】

がん（例えば、固体腫瘍がん）の治療の場合、該 E N P P 1 阻害化合物は、免疫療法薬と組み合わせて投与するこ と ができる。免疫療法薬は、免疫応答を阻害、向上、または抑制することにより、疾患の治療に使用される任意の利便的な薬剤である。場合によっては、該免疫療法薬は、免疫チェックポイント阻害剤である。例えば、図 4 A ~ 4 C は、例示

10

20

30

40

50

的な E N P P 1 阻害剤がマウスモデルで免疫チェックポイント阻害剤と相乗的に作用することができることを示している。細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 ( C T L A - 4 ) 阻害剤、プログラム死 1 ( P D - 1 ) 阻害剤及び P D - L 1 阻害剤が挙げられるがこれらに限定されない任意の利便的なチェックポイント阻害剤を使用することができる。ある特定の例では、該チェックポイント阻害剤は、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 ( C T L A - 4 ) 阻害剤、プログラム死 1 ( P D - 1 ) 阻害剤及び P D - L 1 阻害剤から選択される。例示的な目的のチェックポイント阻害剤としては、イピリムマブ、ベンプロリズマブ及びニボルマブが挙げられるがこれらに限定されない。ある特定の実施形態では、がん及び / または炎症性疾患の治療の場合、免疫調節性ポリペプチド ( 複数可 ) がコロニー刺激因子 1 受容体 ( C S F 1 R ) 阻害剤と組み合わせて投与され得る。目的の C S F 1 R 阻害剤としては、エマクツズマブが挙げられるがこれに限定されない。

10

#### 【 0 1 9 2 】

任意の利便的ながんワクチン療法及び薬剤が該主題 E N P P 1 阻害化合物、組成物及び方法と組み合わせて使用され得る。がん、例えば、卵巣癌の治療の場合、該 E N P P 1 阻害化合物は、ワクチン接種治療、例えば、 T h 1 / T h 1 7 免疫を促進する樹状細胞 ( D C ) ワクチン接種剤と組み合わせて投与され得る。 T h 1 7 細胞浸潤は、卵巣癌患者の全生存の顕著な延長と相關している。場合によっては、該 E N P P 1 阻害化合物は、 T h 1 7 誘導ワクチン接種と組み合わせたアジュバント治療として使用される。

#### 【 0 1 9 3 】

R i s h i et al . , J o u r n a l o f B i o m e d i c a l N a n o t e c h n o l o g y , V o l u m e 1 1 , N u m b e r 9 , S e p t e m b e r 2 0 1 5 , p p . 1 6 0 8 - 1 6 2 7 ( 2 0 ) に記載のものが挙げられるがこれらに限定されない C A R P - 1 / C C A R 1 ( 細胞分裂周期及びアポトーシス調節因子 1 ) 阻害剤、ならびに抗 C D 4 7 抗体剤、例えば、 H u 5 F 9 - G 4 が挙げられるがこれらに限定されない C D 4 7 阻害剤である薬剤もまた目的のものである。

20

#### 【 0 1 9 4 】

ある特定の例では、該組み合わせは、いずれかの成分単独と比較して効果を向上し、場合によっては、該組み合わせは、これら成分の複合効果または相加効果に対して相乗作用または相乗効果を与える。該主題化合物及び該化学療法剤の様々な組み合わせが使用される場合があり、連続して、または同時に使用され得る。複数回投与の場合、当該 2 劑は、そのまま交互にしてもよければ、例えば、1 劑の 2 回以上を他剤の単回投与と交互にしてもよい。両剤の同時投与もまた、個々の薬剤の投与と交互にしても、さもなければ個々の薬剤の投与を挿入してもよい。場合によっては、投与間隔は、治療の開始後約 1 ~ 6 時間、約 6 ~ 1 2 時間、約 1 2 ~ 2 4 時間、約 1 ~ 2 日、約 1 ~ 2 週間またはそれまでの期間でよい。

30

#### 【 0 1 9 5 】

##### c G A M P 誘導化学療法薬との組み合わせ

本開示の態様は、該 E N P P 1 阻害化合物 ( またはかかる化合物を含む医薬組成物 ) が、インビボで c G A M P の産生を誘導することが可能な化学療法薬と組み合わせて投与され得るがんの治療方法を含む。対象が特定の化学療法薬の有効量に曝露されると、 2 ' 3 ' - c G A M P の産生が該対象において誘導され得る。誘導された c G A M P レベルは、該主題 E N P P 1 阻害化合物が c G A M P の分解を防ぐように併用された場合に維持及び / または向上、例えば、いずれかの薬剤単独で達成されるレベルと比較して向上され得る。D N A 損傷を引き起こすことができ、修復または分解の機構が圧倒的であることに起因する瀕死の細胞による c G A M P 産生を誘導することができる任意の利便的な化学療法剤、例えば、アルキル化剤、核酸類似体、及び挿入剤が該主題の併用療法に使用され得る。場合によっては、該 c G A M P 誘導化学療法薬は、抗有糸分裂剤である。抗有糸分裂剤は、D N A を損傷することによって、または微小管に結合することによって作用する薬剤である。場合によっては、該 c G A M P 誘導化学療法薬は、抗腫瘍薬である。

40

#### 【 0 1 9 6 】

50

該主題の併用療法を用いて治療され得る目的のがんとしては、副腎、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、結腸、胃、卵巣、子宮頸部、子宮、食道、結腸直腸、前立腺、胰臓、肺（小細胞及び非小細胞の両方）、甲状腺、癌腫、肉腫、神経膠腫、膠芽腫、黒色腫ならびに様々な頭頸部腫瘍が挙げられるがこれらに限定されない。場合によっては、該がんは乳癌である。ある特定の例では、該がんは神経膠腫または膠芽腫である。

#### 【0197】

目的の化学療法薬としては、ウラシル類似体、フルオロウラシルプロドラッグ、チミジル酸シンターゼ阻害剤、デオキシシチジン類似体、DNA合成阻害剤（例えば、S期アポトーシスを引き起こす）、葉酸類似体、デヒドロ葉酸（Dehydrofolate）レダクターゼ阻害剤、アントラサイクリン、挿入剤（例えば、二本鎖切断をもたらす）、トポイソメラーゼⅠⅠa阻害剤、タキサン、微小管分解阻害剤（例えば、G2/M期停止/アポトーシスにつながる）、微小管集合阻害剤、微小管機能安定剤（例えば、G2/M期アポトーシスにつながる）、チュブリン重合促進剤、チュブリン結合剤（例えば、M期停止によるアポトーシスにつながる）エポチロンB類似体、ビンカアルカロイド、ナイトロジエンマスターード、ニトロソ尿素、DNAアルキル化剤（例えば、鎖間架橋、p53によるアポトーシスにつながる）、VEGF阻害剤、抗血管新生抗体、HER2阻害剤、キナゾリンHER2阻害剤、EGFR阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、シロリムス類似体、mTORC1阻害剤（例えば、乳癌において、エストロゲン産生を阻害するエキセメスタン=アロマターゼ阻害剤との併用）、トリアゼン、ダカルバジンプロドラッグ、メチルヒドラジンが挙げられるがこれらに限定されない。

10

#### 【0198】

例示的な目的の乳癌の化学療法薬としては、カペシタピン、カルモフル、フルオロウラシル、テガフル、ゲムシタピン、メトレキサート、ドキソルビシン、エピルビシン、ドセタキセル、イキサベピロン、ビンデシン、ビノレルビン、シクロホスファミド、ベバシクマブ（Bevacizumab）、ペルツズマブ、トラスツズマブ、ラパチニブ及びエベロリムスが挙げられるがこれらに限定されない。例示的な神経膠腫/膠芽腫関連の抗腫瘍薬としては、カルムスチン、ロムスチン、テモゾロミド、プロカルバジン、ビンクリスチン及びベバシクマブ（Bevacizumab）が挙げられるがこれらに限定されない。例示的な目的のDNA損傷化学療法剤としては、メルファラン、シスプラチニン、及びエトボシド、フルオロウラシル、ゲムシタピンが挙げられるがこれらに限定されない。

20

#### 【0199】

##### 併用放射線療法

別の方法として、がんの治療方法の場合、該ENPP1阻害化合物（またはかかる化合物を含む医薬組成物）は、放射線療法と組み合わせて投与され得る。ある特定の実施形態では、該方法は、当該対象に放射線療法を施すことを含む。この場合もやはり、該ENPP1阻害化合物は、放射線療法の投与の前、または後に投与することができる。従って、該主題の方法は、さらに、当該対象に放射線療法を施すことを含み得る。放射線療法と該主題化合物の投与の組み合わせが相乗的な治療効果を与える。対象が、放射線療法（RT）の過程で適切な線量及び/または頻度の放射線に曝露されると、当該対象で2'-3'cGAMPの產生が誘導され得る。誘導されたcGAMPレベルは、該主題ENPP1阻害化合物がcGAMPの分解を防ぐように併用された場合に維持及び/または向上、例えば、RT単独で達成されるレベルと比較して向上され得る。例えば、図4Aは、例示的なENPP1阻害剤がマウスモデルで腫瘍量を減少させるように放射線療法（RT）と相乗的に作用できることを示している。従って、該主題の方法の態様は、放射線治療単独での治療有効線量及び/または頻度/レジメンと比較して、放射線治療の線量及び/または頻度/レジメンが減少した投与を含む。場合によっては、該放射線療法は、該対象への放射線障害、例えば、放射線治療単独の治療有効線量及び/または頻度/レジメン下で生じることが予想される放射線障害のリスクを低減するのに有効な線量及び/または頻度で、該主題化合物と組み合わせて投与される。

30

#### 【0200】

40

50

場合によっては、該方法は、放射線療法の前に当該対象に ENPP1 阻害剤を投与することを含む。場合によっては、該方法は、該対象を放射線療法に曝露した後に ENPP1 阻害剤を該対象に投与することを含む。ある特定の場合には、該方法は、放射線療法、それに続く ENPP1 阻害剤、それに続くチェックポイント阻害剤を、それを必要とする対象に連続投与することを含む。

#### 【0201】

##### 実用性

本発明の化合物及び方法、例えば、本明細書に記載のものは、様々な用途に使用される。目的の用途としては、研究用途及び治療用途が挙げられるがこれらに限定されない。本発明の方法は、ENPP1 の阻害が望まれる任意の利便的な用途を含めた様々な異なる用途に使用される。10

#### 【0202】

該主題化合物及び方法は、様々な研究用途に使用される。該主題化合物及び方法は、化合物のバイオアベイラビリティ及び代謝安定性の最適化に使用され得る。

#### 【0203】

該主題化合物及び方法は、様々な治療用途に使用される。目的の治療用途としては、がん治療における用途が挙げられる。従って、該主題化合物は、宿主におけるがんの抑制及び/または治療が望まれる様々な異なる状態の治療に使用される。例えば、該主題化合物及び方法は、固体腫瘍がん（例えば、本明細書に記載のもの）の治療に使用され得る。

#### 【0204】

##### 医薬組成物

本明細書で論じる化合物は、任意の利便的な賦形剤、試薬及び方法を用いて製剤化され得る。組成物は、医薬的に許容される賦形剤（複数可）を含む製剤で提供される。多種多様な医薬的に許容される賦形剤が当技術分野で知られており、本明細書で詳細に論じる必要はない。医薬的に許容される賦形剤は、例えば、A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," 20th edition, Lippincott, Williams, & Wilkins, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel et al., eds., 7th ed., Lippincott, Williams, & Wilkins、及びHandbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe et al., eds., 3rd ed. Amer. Pharmaceutical Assoc. を含めた様々な刊行物に十分に記載されている。30

#### 【0205】

該医薬的に許容される賦形剤、例えば、媒体、アジュバント、担体または希釈剤は、一般に容易に入手可能である。さらに、医薬的に許容される補助物質、例えば、pH調整剤及び緩衝剤、等張化剤、安定剤、潤滑剤等は、一般に容易に入手可能である。

#### 【0206】

いくつかの実施形態では、該主題化合物は、水性緩衝液で製剤化される。適切な水性緩衝液としては、強度が 5 mM ~ 100 mM まで変化する酢酸、コハク酸、クエン酸、及びリン酸緩衝液が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、該水性緩衝液は、等張液を与える試薬を含む。かかる試薬としては、塩化ナトリウム、及び糖、例えば、マンニトール、デキストロース、スクロース等が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、該水性緩衝液はさらに、非イオン性界面活性剤、例えば、ポリソルベート 20 または 80 を含む。任意に該製剤は、さらに防腐剤を含み得る。適切な防腐剤としては、ベンジルアルコール、フェノール、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム等が挙げられるがこれらに限定されない。多くの場合、該製剤は、約 4° で保存される。製剤はまた、凍結乾燥される場合があり、その場合、該製剤は、一般に抗凍結剤、例えば、スクロース、トレハロース、ラクトース、マルトース、マンニトール等を含む。凍結乾燥された製剤は、周囲温度でも長期間保存することができる。いくつかの実施形40

態では、該主題化合物は、持続放出用に製剤化される。

**【 0 2 0 7 】**

いくつかの実施形態では、該主題化合物及び第二の活性薬剤（例えば、本明細書に記載のもの）、例えば、小分子、化学療法薬、抗体、抗体断片、抗体薬物複合体、アプタマー、またはタンパク質等は、医薬的に許容される賦形剤（複数可）を含む製剤で（例えば、同じまたは別々の製剤で）個体に投与される。いくつかの実施形態では、該第二の活性薬剤は、チェックポイント阻害剤、例えば、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4（CTLA-4）阻害剤、プログラム死1（PD-1）阻害剤、またはPD-L1阻害剤である。

**【 0 2 0 8 】**

本発明の別の態様では、本発明の化合物、またはその医薬的に許容される塩、異性体、互変異性体もしくはプロドラッグを含み、またはそれらから本質的になり、さらに、1つ以上の目的のさらなる活性薬剤を含む医薬組成物を提供する。任意の利便的な活性薬剤が該主題の方法に該主題化合物と併せて使用され得る。ある場合には、該さらなる薬剤は、チェックポイント阻害剤である。該主題化合物及びチェックポイント阻害剤、ならびに併用療法用の本明細書に記載のさらなる治療薬は、経口、皮下、筋肉内、鼻腔内、非経口、または他の経路で投与され得る。該主題化合物及び第二の活性薬剤（存在する場合）は、同じ投与経路で投与される場合もあれば、異なる投与経路で投与される場合もある。該治療薬は、例えば、経口、直腸、鼻、局所（経皮、エアロゾル、頬側及び舌下を含む）、膣、非経口（皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む）、膀胱内投与または罹患臓器への注射が挙げられるがこれらに限定されない任意の適切な手段によって投与され得る。ある特定の場合には、該治療薬は、鼻腔内に投与され得る。場合によっては、該治療薬は、腫瘍内に投与され得る。

10

20

30

**【 0 2 0 9 】**

いくつかの実施形態では、該主題化合物及び化学療法剤は、医薬的に許容される賦形剤（複数可）を含む製剤で（例えば、同じまたは別々の製剤で）個体に投与される。該化学療法剤としては、アルキル化剤、ニトロソ尿素、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質、植物（ビンカ）アルカロイド、及びステロイドホルモンが挙げられるがこれらに限定されない。ペプチド性化合物もまた使用することができる。適切ながん化学療法剤としては、ドラスタチンならびにその活性類似体及び誘導体、ならびにアウリスタチンならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、モノメチルアウリスタチンD（MMA D）、モノメチルアウリスタチンE（MMA E）、モノメチルアウリスタチンF（MMA F）等）が挙げられる。例えば、WO 96 / 33212、WO 96 / 14856、及びU.S. 6,323,315を参照されたい。適切ながん化学療法剤はまた、マイタンシノイドならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、EP 1391213、及びLiu et al (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 : 8618 - 8623参照）、デュオカルマイシンならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、合成類似体、KW-2189及びCB-1-TM1を含む）、ならびにベンゾジアゼピンならびにその活性類似体及び誘導体（例えば、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）を含む）。

**【 0 2 1 0 】**

該主題化合物及び第二の化学療法剤、ならびに併用療法用の本明細書に記載のさらなる治療薬は、経口、皮下、筋肉内、非経口、または他の経路で投与され得る。該主題化合物及び第二の化学療法剤は、同じ投与経路で投与される場合もあれば、異なる投与経路で投与される場合もある。該治療薬は、例えば、経口、直腸、鼻、局所（経皮、エアロゾル、頬側及び舌下を含む）、膣、非経口（皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む）、膀胱内投与または罹患臓器への注射が挙げられるがこれらに限定されない任意の適切な手段によって投与され得る。

40

**【 0 2 1 1 】**

該主題化合物は、単位剤形で投与され得るとともに、当技術分野で周知の任意の方法で調製され得る。かかる方法としては、該主題化合物と、1つ以上の補助的な成分を構成する医薬的に許容される担体または希釈剤を組み合わせることを含む。医薬的に許容される

50

担体は、選択される投与経路及び標準的な薬物を基に選択される。各担体は、当該製剤の他の成分と相溶性があるという意味及び当該対象に有害ではないという意味で、「医薬的に許容される」ことが求められる。この担体は、固体でも液体でもよく、その種類は、使用される投与の種類に基づいて通常選択される。

#### 【0212】

適切な固体担体の例としては、ラクトース、スクロース、ゼラチン、寒天及び原末が挙げられる。適切な液体担体の例としては、水、医薬的に許容される油脂、アルコールまたは他の有機溶媒、例えばエステル、エマルジョン、シロップまたはエリキシル、懸濁液、溶液及び／または懸濁液、ならびに非発泡性顆粒から再構成された溶液及びまたは懸濁液ならびに発泡剤から再構成された沸騰剤が挙げられる。かかる液体担体は、例えば、適切な溶媒、防腐剤、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味料、増粘剤、及び溶融剤を含み得る。好みの担体は、食用油、例えば、トウモロコシ油またはキャノーラ油である。ポリエチレングリコール、例えば、PEGもまた良好な担体である。

10

#### 【0213】

本開示の投与レジメンを提供する任意の薬物送達装置またはシステムを使用することができる。多種多様な送達装置及びシステムが当業者に知られている。

#### 【0214】

##### さらなる実施形態

さらなる実施形態を以下の条項に記載する。

#### 【0215】

20

条項1.式(I)のENPP1阻害剤：

Y - A - L - X

(I)

であって、式中、

Yは、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

Aは、炭素環、置換炭素環、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

Lは、共有結合またはリンカーであり、

Xは、親水性頭部基であるもの、

または、そのプロドラッグ、医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

#### 【0216】

条項2.前記親水性頭部基(X)が、ホスホン酸、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスフェート、ホスフェートエステル、チオホスフェート、チオホスフェートエステル、ホスホロアミデート、チオホスホロアミデート、スルホン酸、スルホネート、スルフェート、ヒドロキサム酸、及びカルボン酸から選択される、条項1に記載のENPP1阻害剤。

#### 【0217】

条項3.前記親水性頭部基(X)が、ホスホン酸、ホスホネート、ホスホネートエステル、ホスフェート、ホスフェートエステル、チオホスフェート、チオホスフェートエステル、ホスホロアミデート、及びチオホスホロアミデートから選択される、条項2に記載のENPP1阻害剤。

40

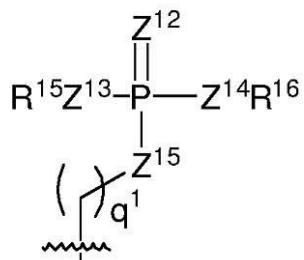
#### 【0218】

条項4.L-Xが、式(XI)の基を含む、条項1～3のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

40

50

## 【化89】



(XI)

10

式中、

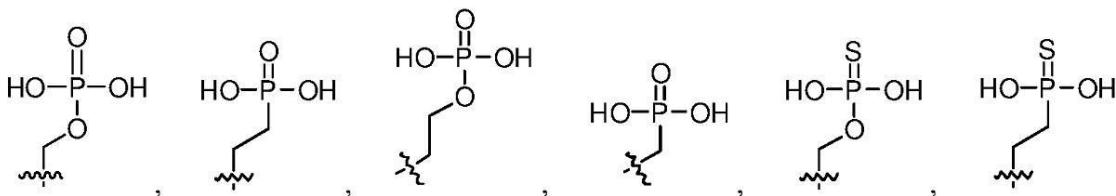
 $Z^{12}$  は、O 及び S から選択され、 $Z^{13}$  及び  $Z^{14}$  は、各々独立して、O 及び NR' から選択され、ここで、R' は、H、アルキルまたは置換アルキルであり、 $Z^{15}$  は、O 及び CH<sub>2</sub> から選択され、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アシル基、ヘテロ環、置換ヘテロ環シクロアルキル及び置換シクロアルキルから選択され、 $q^1$  は、0 ~ 6 の整数（例えば、0 ~ 5）である。

20

## 【0219】

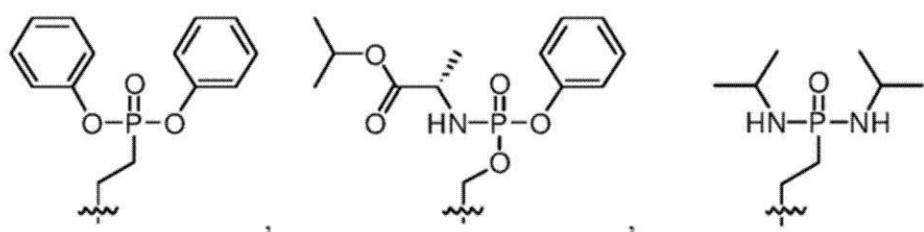
条項5. L-X が、以下から選択される、条項4に記載の ENPP1 阻害剤：

## 【化90】



30

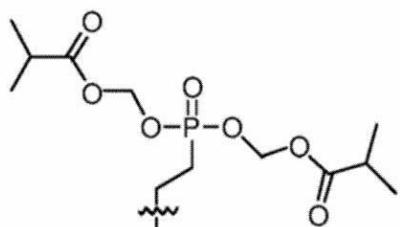
## 【化91】



及び

40

## 【化92】



## 【0220】

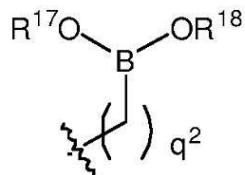
50

条項 6 . X がホスホン酸またはホスホネートエステルである、条項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の E N P P 1 阻害剤。

【 0 2 2 1 】

条項 7 . L - X が、式 (XII) の基を含む、条項 1 に記載の E N P P 1 阻害剤：

【 化 9 3 】



(XII)

10

式中、

$\text{R}^{17}$  及び  $\text{R}^{18}$  は、各々独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アシル基、ヘテロ環、置換ヘテロ環シクロアルキル及び置換シクロアルキルから選択されるか、または、 $\text{R}^{17}$  及び  $\text{R}^{18}$  は、それらが結合する原子と一緒にになって、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択される環を形成し、

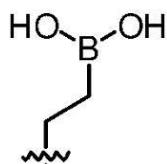
$q^2$  は、1 ~ 6 の整数である。

20

【 0 2 2 2 】

条項 8 . L - X が、以下の構造のものである、条項 7 に記載の E N P P 1 阻害剤：

【 化 9 4 】

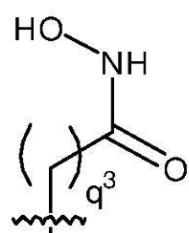


【 0 2 2 3 】

30

条項 9 . L - X が、式 (XIII) の基を含む、条項 1 に記載の E N P P 1 阻害剤：

【 化 9 5 】



(XIII)

40

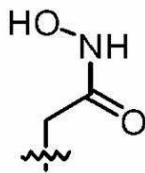
式中、 $q^3$  は、1 ~ 6 の整数である。

【 0 2 2 4 】

条項 10 . L - X が、以下から選択される、条項 9 に記載の E N P P 1 阻害剤：

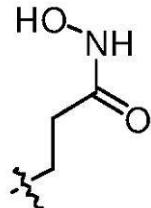
50

【化96】



及び

【化97】



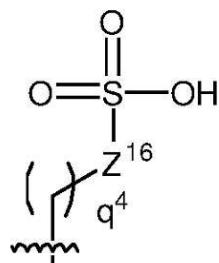
10

【0225】

条項11. L-Xが、式(XIV)の基を含む、条項1に記載のENPP1阻害剤：

【化98】

20



(XIV)

30

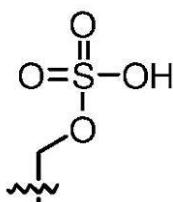
式中、 $\text{Z}^{16}$ は、O及び $\text{CH}_2$ から選択され、 $\text{q}^4$ は、0~6の整数である。

【0226】

条項12. L-Xが、以下から選択される、条項11に記載のENPP1阻害剤：

【化99】

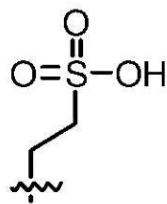
40



及び

50

【化100】

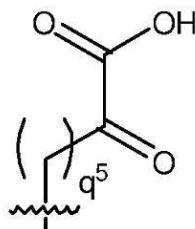


【0227】

条項13. L-Xが、式(XV)の基を含む、条項1に記載のENPP1阻害剤：

10

【化101】



(XV)

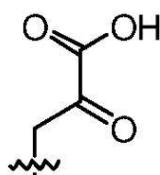
20

式中、 $q^5$ は、1~6の整数である。

【0228】

条項14. L-Xが、以下から選択される、条項13に記載のENPP1阻害剤：

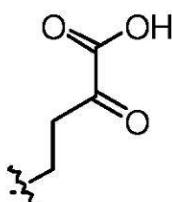
【化102】



30

及び

【化103】



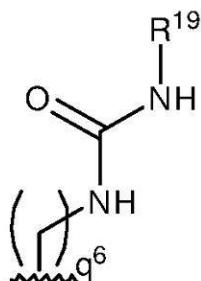
40

【0229】

条項15. L-Xが、式(XVI)の基を含む、条項1に記載のENPP1阻害剤：

50

## 【化104】



(XVI)

10

式中、

$R^{19}$  は、 H、 アルキル、 置換アルキル、 アルケニル、 置換アルケニル、 アルコキシ、 置換アルコキシ、 アリール、 置換アリール、 アシリル基、 ヘテロ環、 置換ヘテロ環シクロアルキル及び置換シクロアルキルから選択され、

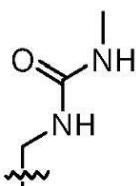
$q_6$  は、 1 ~ 6 の整数である。

## 【0230】

条項16. L - X が、 以下の構造のものである、 条項15に記載の ENPP1 阻害剤：

## 【化105】

20

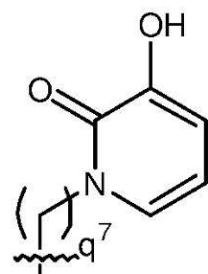


## 【0231】

条項17. L - X が、 式(XVII)の基を含む、 条項1に記載の ENPP1 阻害剤：

## 【化106】

30



(XVII)

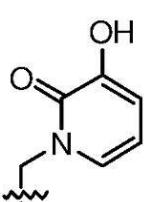
40

式中、  $q_7$  は、 1 ~ 6 の整数である。

## 【0232】

条項18. L - X が、 以下の構造のものである、 条項17に記載の ENPP1 阻害剤：

## 【化107】



50

**【0233】**

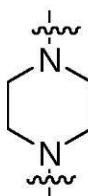
条項19. Aが、ヘテロ環または置換ヘテロ環である、条項1～18のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤。

**【0234】**

条項20. Aが、ピペリジン、置換ピペリジン、ピペラジン及び置換ピペラジンから選択される、条項19に記載のENPP1阻害剤。

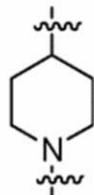
**【0235】**

条項21. Aが、

**【化108】**

10

または

**【化109】**

20

である、請求項19～20のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤。

**【0236】**

条項22. Aが炭素環（例えば、5、6または7員の単環式炭素環）である、条項1～18のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤。

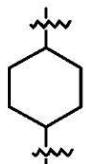
**【0237】**

条項23. Aが、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである、請求項22に記載のENPP1阻害剤。

30

**【0238】**

条項24. Aが、

**【化110】**

40

である、請求項23に記載のENPP1阻害剤。

**【0239】**

条項25. Aが、アリールまたは置換アリールである、請求項22に記載のENPP1阻害剤。

**【0240】**

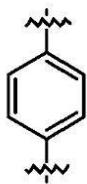
条項26. Aが、フェニレンまたは置換フェニレンである、請求項25に記載のENPP1阻害剤。

**【0241】**

条項27. Aが、

50

## 【化111】



である、請求項26に記載のENPP1阻害剤。

## 【0242】

条項28. Lが、1~12原子の長さの骨格を有し、アルキレン、置換アルキレン、-CO-、-O-、-NR' -、-NR'CO-、-C<sub>2</sub>O-及び-NR'CO<sub>2</sub>-から選択される1つ以上の基を含む直鎖リンカーであり、ここで、R'は、H、アルキルまたは置換アルキルである、条項1~27のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤。

## 【0243】

条項29. Lが、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-であり、nが、1~6の整数(例えば、1、2、3、4、5または6)である、条項28に記載のENPP1阻害剤。

## 【0244】

条項30. nが1または2である、条項29に記載のENPP1阻害剤。

## 【0245】

条項31. Yが、キナゾリン、置換キナゾリン、キノリン、置換キノリン、ナフタレン、置換ナフタレン、イソキノリン、置換イソキノリン、7H-プリン、置換7H-プリン、ピリミジン、置換ピリミジンから選択される、条項1~30のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤。

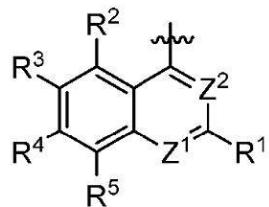
## 【0246】

条項32. Yが、4-キナゾリニル、置換4-キナゾリニル、4-キノリニル、置換4-キノリニル、1-ナフタリル、置換1-ナフタリル、4-イソキノリニル、置換4-イソキノリニル、6-(7H-ブリニル)、置換6-(7H-ブリニル)、4-ピリミジニル、置換4-ピリミジニルから選択される、条項1~30のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤。

## 【0247】

条項33. Yが、以下の式の基である、条項31~32のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

## 【化112】



式中、

Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、各々独立して、CR<sup>1</sup>及びNから選択され、

各R<sup>1</sup>は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>2</sup>及びR<sup>5</sup>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン

10

20

30

40

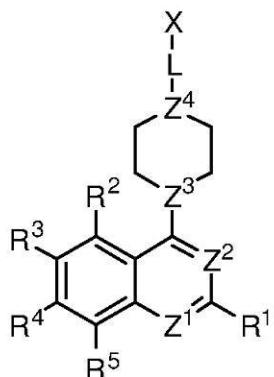
50

、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、  
または、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合を形成する。

## 【0248】

条項34. 以下の式の条項33に記載のENPP1阻害剤：

## 【化113】



(VI)

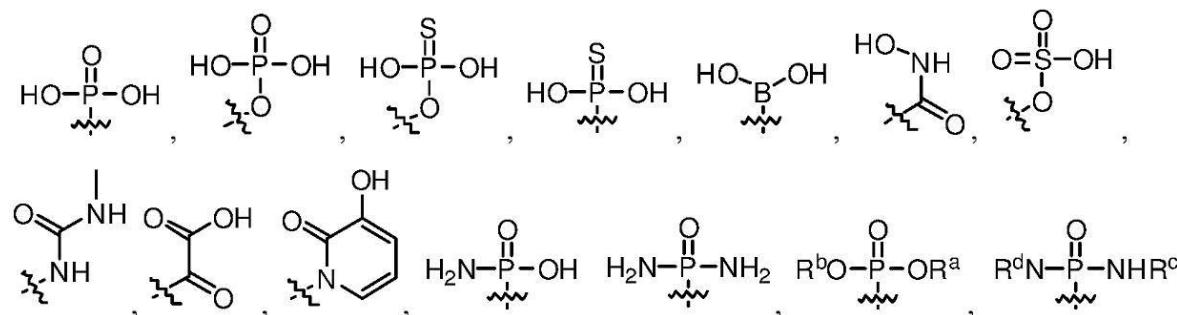
10

式中、

Lは、-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-から選択され、

Xは、

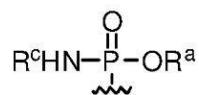
## 【化114】



30

及び

## 【化115】



40

から選択され、

ここで、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は、各々独立して、アリール、アルキル、-CH<sub>2</sub>OOC(O)R<sup>e</sup>、-CH<sub>2</sub>OOC(O)OR<sup>e</sup>から選択され、

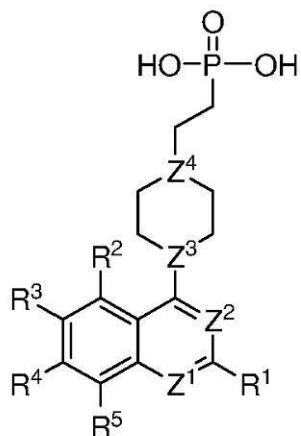
R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>は、各々独立して、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)OR<sup>e</sup>、アルキルから選択され、  
ここで、R<sup>e</sup>はアルキルであり、

Z<sup>3</sup>及びZ<sup>4</sup>は、各々独立して、CR及びNから選択され、ここで、Rは、H、アルキル  
または置換アルキルである。

## 【0249】

50

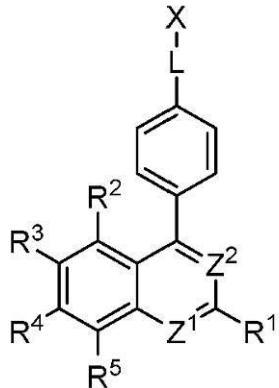
条項 35. 以下の式の条項 34 に記載の ENPP1 阻害剤：  
【化 116】



10

【0250】

条項 36. 以下の式の条項 33 に記載の ENPP1 阻害剤：  
【化 117】



20

(VII)

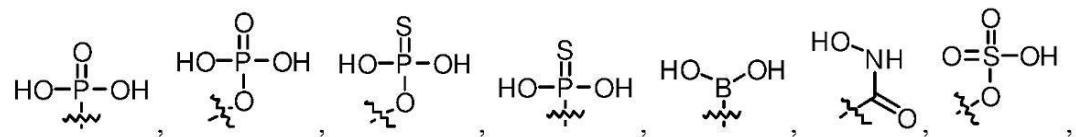
30

式中、

L は、 -CH<sub>2</sub>-、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-、 -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>- 及び -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- から選択され、

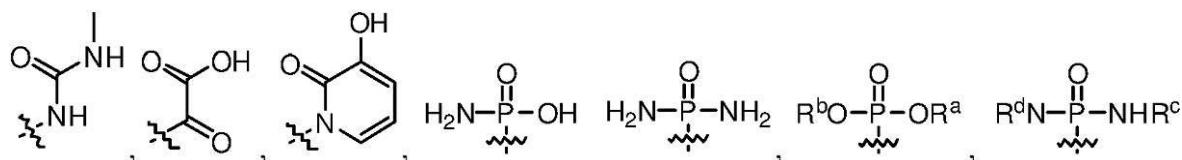
X は、

【化 118】



40

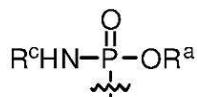
【化 119】



及び

50

## 【化120】



から選択され、

ここで、 $\text{R}^a$  及び  $\text{R}^b$  は、各々独立して、アリール、アルキル、 $-\text{CH}_2\text{OC(O)R}^e$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC(O)OR}^e$  から選択され、

$\text{R}^c$  及び  $\text{R}^d$  は、各々独立して、 $-\text{C(CH}_3)_2\text{C(O)OR}^e$ 、アルキルから選択され、  
ここで、 $\text{R}^e$  はアルキルである。

10

## 【0251】

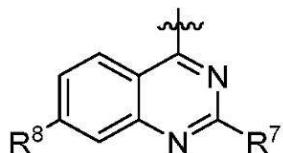
条項37： $\text{R}^1$  が、水素、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル及びビニルヘテロ環から選択され、  
 $\text{R}^2$  及び  $\text{R}^5$  が、各々独立して、水素、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル、アミン、トリアゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、 $\text{OCF}_3$ 、ハロゲン及びヒドロキシから選択され、  
 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  が、各々独立して、水素、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、 $\text{OCF}_3$ 、ハロゲン及びヒドロキシから選択されるか、または、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環を形成する、条項33～36のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤。

## 【0252】

条項38. Y が、以下の式の基である、条項33～36のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

20

## 【化121】



式中、

$\text{R}^7$  は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

30

$\text{R}^8$  は、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、 $-\text{OCF}_3$ 、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択される。

## 【0253】

条項39： $\text{R}^7$  が、水素、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1-5}$ アルキル、ビニル-ヘテロ環及び置換ビニル-ヘテロ環から選択され、

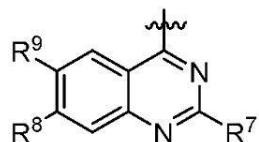
$\text{R}^8$  が、水素、 $\text{C}_{1-5}$ アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、ハロゲン、 $\text{OCF}_3$  及びヒドロキシから選択される、条項38に記載のENPP1阻害剤。

40

## 【0254】

条項40. Y が、以下の式の基である、条項33～36のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

## 【化122】



式中、

50

R<sup>7</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、各々独立して、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

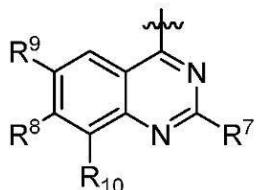
#### 【0255】

条項41：R<sup>7</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-5アルキル及びビニルヘテロ環から選択され、  
R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-5アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、ハロゲン、OCF<sub>3</sub>及びヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環もしくは縮合置換ヘテロ環を形成する、条項40に記載のENPP1阻害剤。  
10

#### 【0256】

条項42.Yが、以下の式のものである、条項33～36のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

#### 【化123】



20

式中、

R<sup>7</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>10</sup>は、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、各々独立して、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。  
30

#### 【0257】

条項43：R<sup>7</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-5アルキル及びビニルヘテロ環から選択され、  
R<sup>10</sup>が、水素、C<sub>1</sub>-5アルキル、アミン、トリアゾール、イミダゾール、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>及びヒドロキシから選択され、

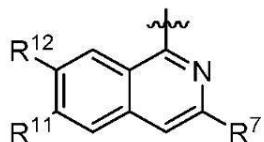
R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>-5アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、OCF<sub>3</sub>及びヒドロキシから選択されるか、または、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環もしくは置換縮合ヘテロ環を形成する、条項42に記載のENPP1阻害剤。  
40

#### 【0258】

条項44.Yが、以下の式のものである、条項33～36のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

50

## 【化124】



式中、

$\text{R}^7$  は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

$\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択されるか、または、 $\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

## 【0259】

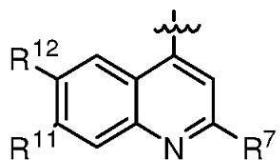
条項45.  $\text{R}^7$  が、水素、C<sub>1</sub>~5アルキル、置換C<sub>1</sub>~5アルキル、ビニルヘテロ環及び置換ビニル-ヘテロ環から選択され、

$\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>~5アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、ハロゲン、OCF<sub>3</sub> 及びヒドロキシから選択されるか、または、 $\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環もしくは置換縮合ヘテロ環を形成する、条項44に記載のENPP1阻害剤。

## 【0260】

条項46. Yが、以下の式の基である、条項33~36のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

## 【化125】



(IIIe)

30

式中、

$\text{R}^7$  は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択され、

$\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は、各々独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、ハロゲン、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環からなる群から選択されるか、または、 $\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される縮合環を形成する。

## 【0261】

条項47.  $\text{R}^7$  が、水素、C<sub>1</sub>~5アルキル、置換C<sub>1</sub>~5アルキル、ビニルヘテロ環及び置換ビニル-ヘテロ環から選択され、

$\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>~5アルキル、トリアゾール、イミダゾール、アミン、アミド、アルコキシ、ハロゲン、OCF<sub>3</sub> 及びヒドロキシから選択されるか、または、 $\text{R}^{11}$  及び  $\text{R}^{12}$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、縮合ヘテロ環もしくは置換縮合ヘテロ環を形成する、条項46に記載のENPP1阻害剤。

## 【0262】

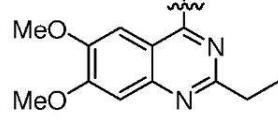
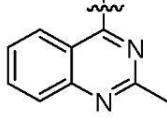
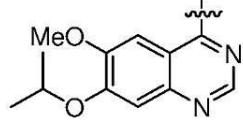
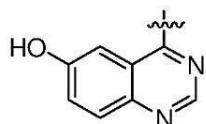
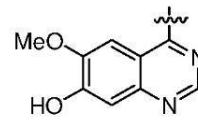
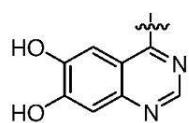
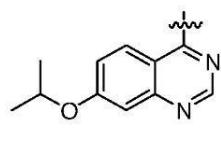
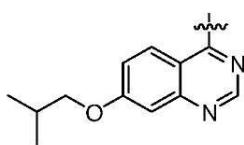
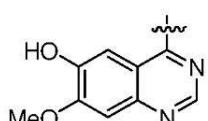
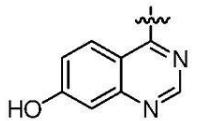
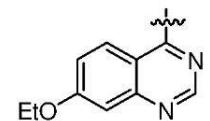
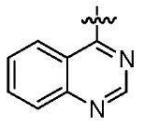
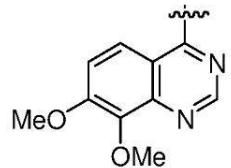
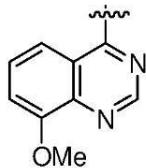
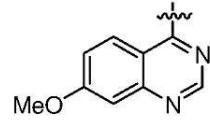
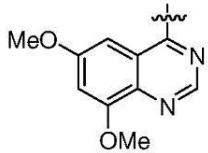
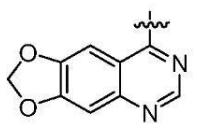
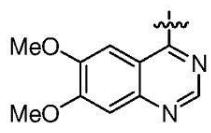
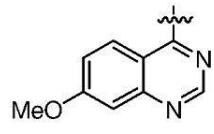
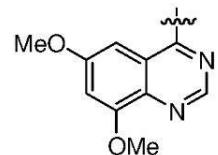
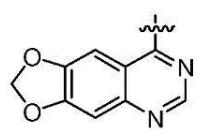
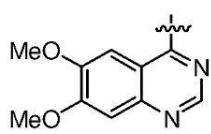
条項48. Yが以下から選択される、条項1~47のいずれか1項に記載のENPP1

40

50

阻害剤：

【化 1 2 6】



10

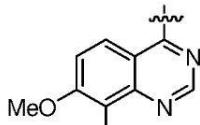
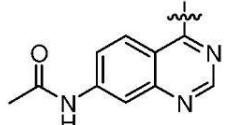
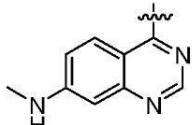
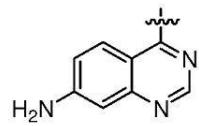
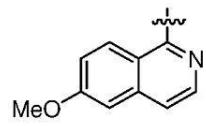
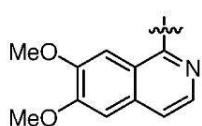
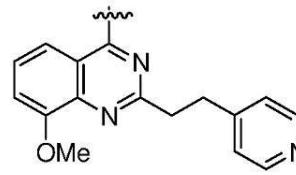
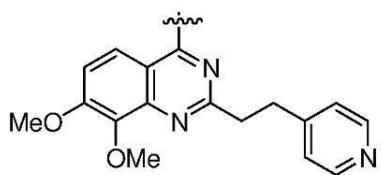
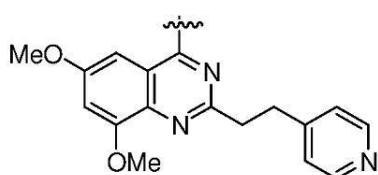
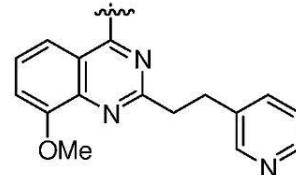
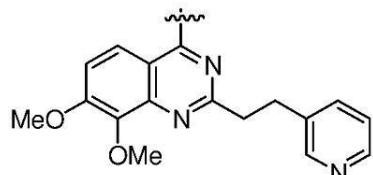
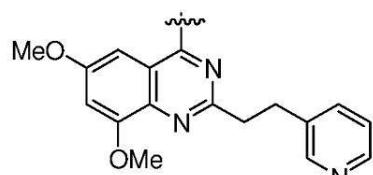
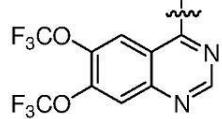
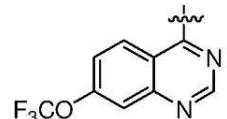
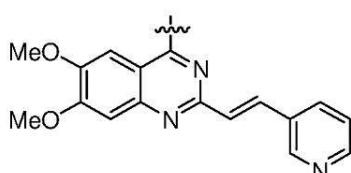
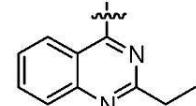
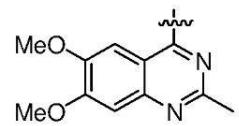
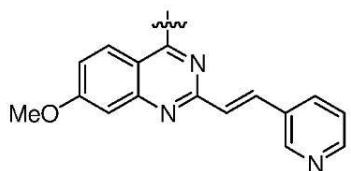
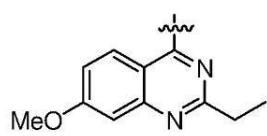
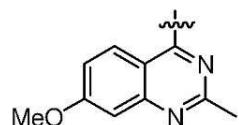
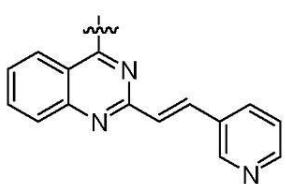
20

30

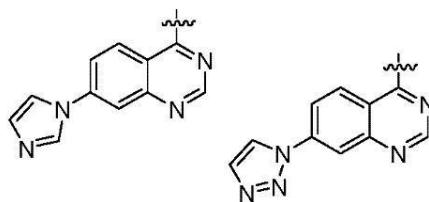
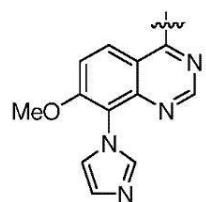
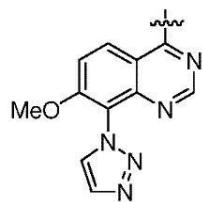
40

50

## 【化 1 2 7】



## 【化 1 2 8】



40

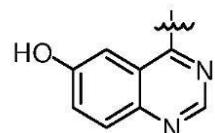
50

## 【化129】



及び

## 【化130】



## 【0263】

条項49. Yが以下から選択される、条項1～47のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

## 【化131】

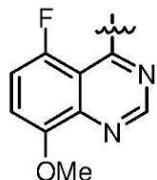


10

20

及び

## 【化132】

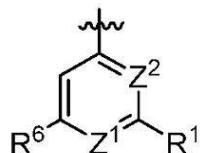


30

## 【0264】

条項50. Yが、以下の式のものである、条項1～30のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤：

## 【化133】



40

式中、

Z<sup>1</sup>及びZ<sup>2</sup>は、各々独立して、CH及びNから選択され、

R<sup>1</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

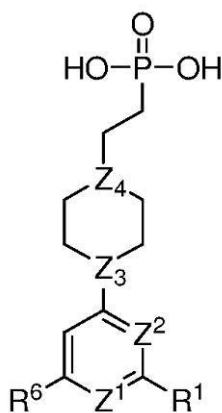
R<sup>6</sup>は、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール及び置換アリールから選択される。

## 【0265】

条項51. 以下の式の条項50に記載のENPP1阻害剤：

50

## 【化134】



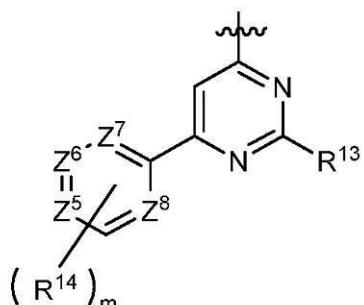
10

式中、 $Z^3$  及び  $Z^4$  は、各々独立して、C R 及び N から選択され、ここで、R は、H、アルキルまたは置換アルキルである。

## 【0266】

条項 52. Y が、以下から選択される、条項 50 または 51 に記載の ENPP1 阻害剤：

## 【化135】



20

式中、

$Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $Z^7$  及び  $Z^8$  は、各々独立して、C R<sup>14</sup> 及び N から選択され、

30

$R^{13}$  は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

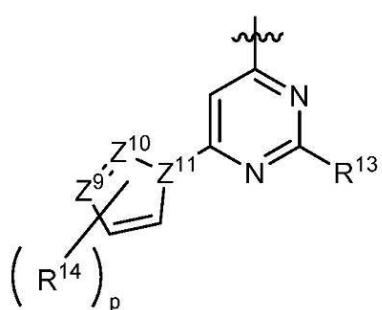
各  $R^{14}$  は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

m は 0 ~ 5 である。

## 【0267】

条項 53. Y が、以下から選択される、条項 50 または 51 に記載の ENPP1 阻害剤：

## 【化136】



40

式中、

$Z^9$ 、 $Z^{10}$  及び  $Z^{11}$  は、各々独立して、C R<sup>14</sup> 及び N から選択され、

50

R<sup>1~3</sup>は、H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

各R<sup>1~4</sup>は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

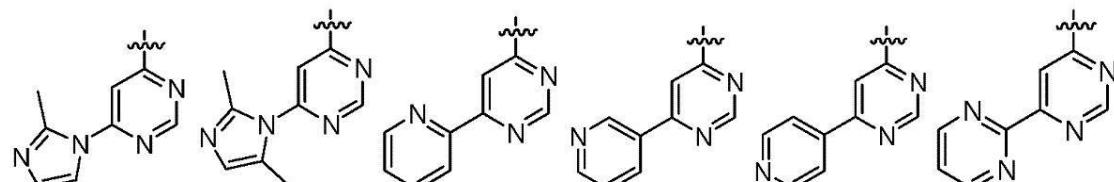
pは0~4である。

**【0268】**

条項54.Yが以下から選択される、条項50~53のいずれか1項に記載のENPP

1阻害剤：

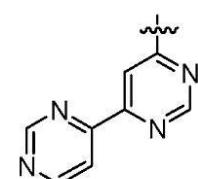
**【化137】**



10

及び

**【化138】**



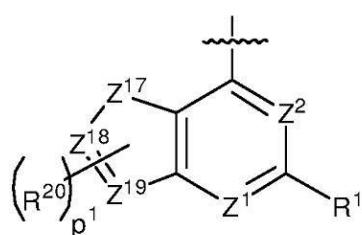
20

**【0269】**

条項55.Yが、以下の式の基である、条項1~30のいずれか1項に記載のENPP

1阻害剤：

**【化139】**



30

**【化140】**

(IIIc)

40

式中、

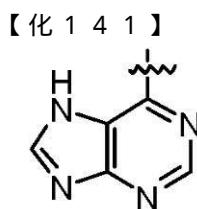
Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>17</sup>、Z<sup>18</sup>及びZ<sup>19</sup>は、各々独立して、CR<sup>20</sup>及びNから選択され、各R<sup>20</sup>は、独立して、H、OH、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルコキシ、置換アルコキシ、-OCF<sub>3</sub>、アミン、置換アミン、アミド、ヘテロ環及び置換ヘテロ環から選択され、

p<sup>1</sup>は0~4の整数である。

**【0270】**

条項56.Yが、以下の構造のものである、条項55に記載のENPP 1阻害剤：

50



## 【0271】

条項57. 条項1～56のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤であって、前記化合物が、表1及び表2の化合物から選択される化合物である、前記阻害剤。

10

## 【0272】

条項58. 条項1～57のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤、及び医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

## 【0273】

条項59. 条項1～57のいずれか1項に記載のENPP1阻害剤、及び医薬的に許容される賦形剤を含む、がんの治療に使用される医薬組成物。

## 【0274】

条項60. ENPP1を阻害する方法であって、サンプルをENPP1阻害剤と接触させ、ENPP1のcGAMP加水分解活性を阻害することを含む、前記方法。

## 【0275】

条項61. 前記ENPP1阻害剤が、細胞非透過性ENPP1阻害剤である、条項60に記載の方法。

20

## 【0276】

条項62. 前記サンプルが細胞サンプルである、条項60または61に記載の方法。

## 【0277】

条項63. 前記サンプルがcGAMPを含む、条項60～62のいずれか1項に記載の方法。

## 【0278】

条項64. cGAMPレベルが前記細胞サンプルで上昇する（例えば、前記阻害剤に接触されない対照サンプルに対して）、条項63に記載の方法。

30

## 【0279】

条項65. 前記細胞非透過性ENPP1阻害剤が、条項1～57のいずれか1項に記載の阻害剤である、条項60～64のいずれか1項に記載の方法。

## 【0280】

条項66. がんを治療する方法であって、がんを有する対象に対して、治療有効量のENPP1阻害剤を投与し、前記対象のがんを治療することを含む、前記方法。

## 【0281】

条項67. 前記がんが固形腫瘍がんである、条項66に記載の方法。

## 【0282】

条項68. 前記がんが乳癌である、条項66または67に記載の方法。

40

## 【0283】

条項69. 前記がんが、副腎、肝臓、腎臓、膀胱、乳房、結腸、胃、卵巣、子宮頸部、子宮、食道、結腸直腸、前立腺、脾臓、肺（小細胞及び非小細胞の両方）、甲状腺、癌腫、肉腫、膠芽腫、黒色腫及び様々な頭頸部腫瘍から選択される、条項66～68のいずれか1項に記載の方法。

## 【0284】

条項70. 前記がんがリンパ腫である、請求項66に記載の方法。

## 【0285】

条項71. 前記がんが膠芽腫である、請求項69に記載の方法。

## 【0286】

50

条項 7 2 . さらに、1つ以上のさらなる活性薬剤を投与することを含む、請求項 6 6 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 2 8 7 】

条項 7 3 . 前記 1 つ以上のさらなる活性薬剤が、化学療法剤または免疫療法薬である、請求項 7 2 に記載の方法。

【 0 2 8 8 】

条項 7 4 . 前記 1 つ以上のさらなる活性薬剤が、小分子、抗体、抗体断片、抗体薬物複合体、アブタマー、またはタンパク質である、請求項 7 2 または 7 3 に記載の方法。

【 0 2 8 9 】

条項 7 5 . 前記 1 つ以上のさらなる活性薬剤が、チェックポイント阻害剤を含む、条項 7 2 ~ 7 4 のいずれか 1 項に記載の方法。 10

【 0 2 9 0 】

条項 7 6 . 前記チェックポイント阻害剤が、細胞傷害性 T リンパ球関連抗原 4 ( C T L A - 4 ) 阻害剤、プログラム死 1 ( P D - 1 ) 阻害剤及び P D - L 1 阻害剤から選択される、条項 7 5 に記載の方法。

【 0 2 9 1 】

条項 7 7 . 前記 1 つ以上のさらなる活性薬剤が、化学療法剤を含む、条項 7 2 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 2 9 2 】

条項 7 8 . 前記化学療法剤が、c G A M P 誘導化学療法薬である、条項 7 7 に記載の方法。 20

【 0 2 9 3 】

条項 7 9 . c G A M P 誘導化学療法薬が、前記対象における c G A M P の産生を誘導するのに有効な量で投与される抗有糸分裂剤または抗腫瘍薬である、条項 7 8 に記載の方法。

【 0 2 9 4 】

条項 8 0 . さらに、前記対象に放射線療法を施すことを含む、条項 6 6 ~ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 2 9 5 】

条項 8 1 . 前記阻害剤が、放射線療法の前に前記対象に投与される、請求項 8 0 に記載の方法。 30

【 0 2 9 6 】

条項 8 2 . 前記阻害剤が、放射線療法への前記対象の曝露後に投与される、条項 8 0 に記載の方法。

【 0 2 9 7 】

条項 8 3 . 前記放射線療法が、前記対象における c G A M P の産生を誘導する、条項 8 1 または 8 2 に記載の方法。

【 0 2 9 8 】

条項 8 4 . 前記放射線療法が、前記対象への放射線障害を低減するために有効な線量及び / または頻度で施される、条項 8 0 ~ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 2 9 9 】

条項 8 5 . E N P P 1 阻害剤が、条項 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の阻害剤である、請求項 6 6 ~ 8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。 40

【 0 3 0 0 】

条項 8 6 . 前記 E N P P 1 阻害剤が、細胞非透過性である、条項 8 5 に記載の方法。

【 0 3 0 1 】

条項 8 7 . 前記 E N P P 1 阻害剤が、細胞透過性である、条項 8 5 に記載の方法。

【 0 3 0 2 】

条項 8 8 . 対象における免疫応答を調節する方法であって、対象に対して、治療有効量の E N P P 1 阻害剤を投与し、前記対象の炎症状態を治療することを含む、前記方法。

【 0 3 0 3 】

条項 8 9 . ENPP1 阻害剤が、条項 1 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の阻害剤である、請求項 8 8 に記載の方法。

**【実施例】**

**【0304】**

以下の実施例は、当業者に対し、本開示の実施形態を実施及び使用する方法の完全な開示及び説明を提供するために提示されるものであり、本発明者らが考える発明の範囲を限定することを意図するものでも、以下の実験が実施されたすべての実験または唯一の実験であることを示すことを意図するものでもない。使用される数値（例えば、量、温度等）に関して正確さを確保するために努力がなされたが、いくらかの実験誤差及び偏差を考慮されたい。特に明記しない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度はセ氏度であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。

10

**【0305】**

本発明を、その特定の実施形態を参照して説明してきたが、当業者には、本発明の真の主旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更がなされ得ること及び均等物が置換され得ることを理解されたい。さらに、特定の状況、材料、組成物、プロセス、プロセスステップ（複数可）を本開示の目的、主旨及び範囲に適合させるために多くの修飾がなされ得る。すべてのかかる修飾は、本明細書に添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

20

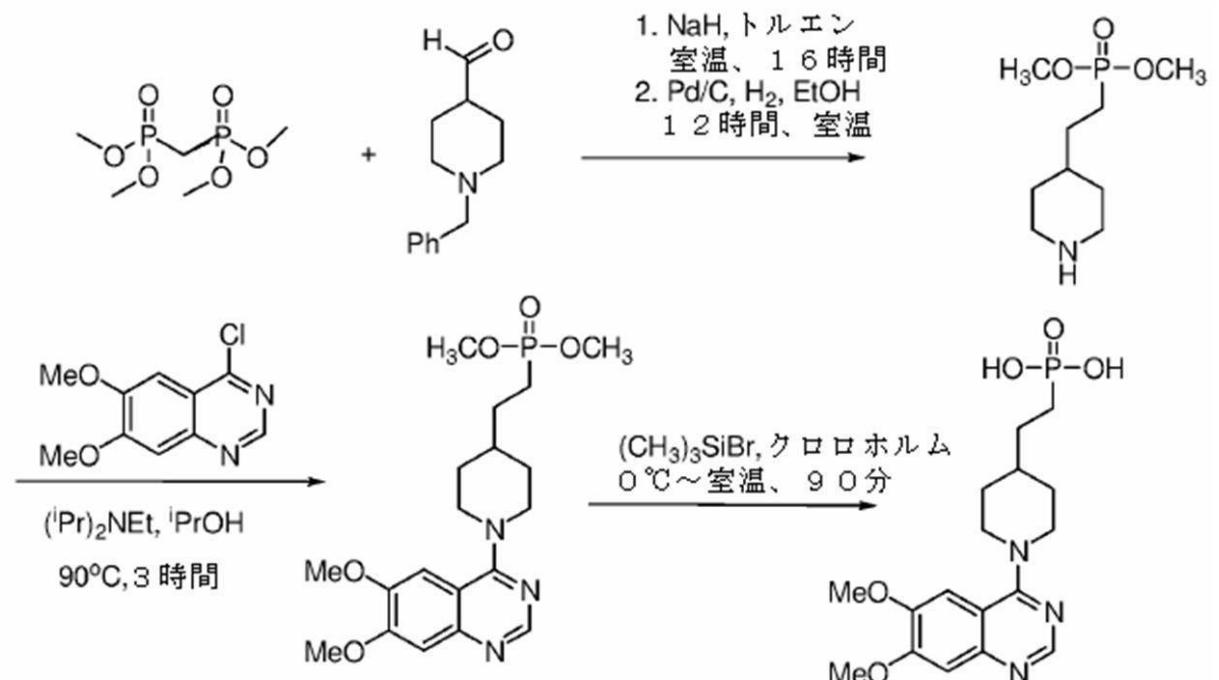
**【0306】**

実施例 1 a : 化合物 1 の合成

**【0307】**

合成スキーム

**【化142】**



30

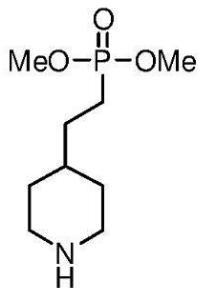
40

**【0308】**

ジメチル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホネートの調製

50

## 【化143】



10

## 【0309】

水素化ナトリウム（2.16 g、54.11 mmol）をビス（ジメトキシホスホリル）メタン（11.42 g、49.19 mmol）の攪拌トルエン（100 mL）溶液に室温で注意深く加えた。この反応混合物を次いで窒素雰囲気下に置き、温度を40℃未満に維持して、1-ベンジルピペリジン-4-カルバルデヒド（10 g、49.19 mmol）のトルエン（50 mL）溶液をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてクエンチした。その有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し（MgSO<sub>4</sub>）、蒸発乾固した。クロマトグラフィー（SiO<sub>2</sub> 120 g、ヘキサン中5~100%のEtOAc勾配）により、ジメチル（E）-（2-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）ビニル）ホスホネート（6.2 g、16%）を無色油として得た。

20

## 【0310】

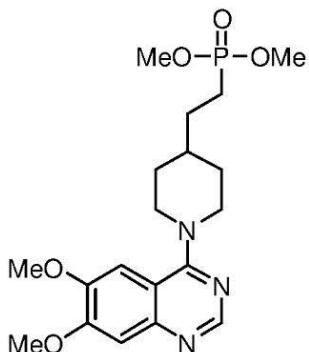
ジメチル（E）-（2-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）ビニル）ホスホネート（3.7 g、12.0 mmol）のエタノール（40 mL）混合物に、Pd/C（1.1 g、10.3 mmol）を加えた。この混合物を水素雰囲気下に置き、室温で12時間攪拌し、濾過し、減圧下蒸発乾固し、ジメチル（2-（ピペリジン-4-イル）エチル）ホスホネート（2.7 g、100%）を無色油として得た。

## 【0311】

ジメチル（2-（1-（6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-イル）エチル）ホスホネートの調製

30

## 【化144】



40

## 【0312】

ジイソプロピルエチルアミン（0.6 g、8.9 mmol）を、ジメチル（2-（ピペリジン-4-イル）エチル）ホスホネート（1.1 g、4.9 mmol）及び4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン（1.0 g、4.5 mmol）のイソプロピルアルコール（20 mL）混合物に加えた。90℃で3時間攪拌した後、この反応混合物を冷却し、蒸発乾固した。シリカゲルでの精製（ジクロロメタン中5%MeOH）により、ジメチル（2-（1-（6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル）ピペリジン-4-イル）エチル）ホスホネート（755 mg、37%）を油として得た。

50

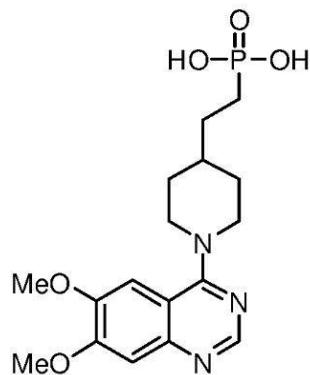
LC - MS : m / z = 410.25 [M + H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.65 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (dq, J = 14.0, 2.9, 2.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.05 (td, J = 12.8, 2.3 Hz, 2H), 1.93 - 1.77 (m, 4H), 1.67 (ddd, J = 14.1, 9.5, 5.9 Hz, 3H), 1.46 (qd, J = 12.2, 3.7 Hz, 2H).

## 【0313】

10

ジメチル(2-(1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホン酸の調製

## 【化145】



20

## 【0314】

プロモトリメチルシラン(3.67 g、24 mmol)を、ジメチル(2-(1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホネート(3.25 g、7.94 mmol)の氷浴で冷却した冷クロロホルム(60 mL)溶液に加えた。この反応混合物を室温まで加温し、90分後、メタノール(20 mL)を加えてクエンチした。その混合物を減圧下で蒸発乾固し、次いでメタノール(100 mL)中で溶媒和させた。この反応混合物を半分の体積に濃縮し、濾過して沈殿物を除去し、次いで蒸発乾固した。その残渣をジクロロメタンで結晶化し、濾過し、真空乾燥し、ジメチル(2-(1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホン酸を得た(2.1 g、69%)。

30

LC - MS : m / z = 381.8 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.77 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.71 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 4H), 1.40 - 1.27 (m, 2H).

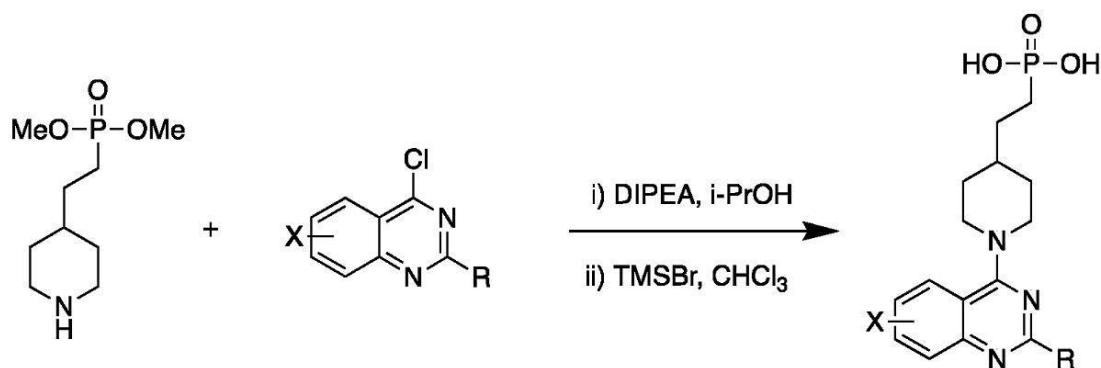
40

## 【0315】

実施例 1 b . 置換 2-(1-(キナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホン酸化合物の一般的合成。

50

## 【化146】



## 【0316】

(2 - (1 - (キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) ホスホン酸を、化合物 1 と同様の方法で合成した。ここでは、ジメチル(2 - (ピペリジン - 4 - イル) エチル) ホスホネートを、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、置換 4 - クロロキナゾリンと反応させた。得られた付加物を、トリメチルシリルプロミドのクロロホルム溶液または無希釈のトリメチルシリルヨージドを使用して脱保護し、以下の表に示す所望のホスホネートを得る。

【表3 - 1】

表3. (2 - (1 - (キナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) ホスホン酸の分析データ

化合物	<sup>1</sup> H NMR データ	LCMS データ
5	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.64 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.87 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.58 - 1.38 (m, 4H), 1.26 (d, J = 11.3 Hz, 2H).	[M+1] = 338.25
7	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.47 (s, 1H), 7.20 (br s 1H), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.82 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (s, 3H). 3.52 (m, 2 H), 2.06 - 1.36 (m, 9 H)	[M+1] = 382.0
10		[M+1] = 352.1
11		[M+1] = 380.1
12	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). 2.48 - 1.26 (m, 9H).	[M+1] = 366.15
13	(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (s, 1H), 7.48 (s 1H), 7.19 (s, 1H), 4.57 - 4.54 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 4H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 2H, 1.75 - 1.24 (m, 7H).	[M+1] = 380.15
16		[M+1] = 382.15
18	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): δ 9.16 (br s, 1H), 8.79 (m, 2H), 8.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.79	[M+1] = 455.35

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

	(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.23 (m, 2H), 5.02–4.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.54 (br t, 2H), 2.07–1.26 (m, 9H).	
19	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.57 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.5 (br s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.07–2.04 (m, 2H), 1.81–1.75 (m, 3H), 1.66 –1.63 (m, 2H) 及び 1.46–1.44 (m, 2H)	[M+1] = 352.10
22	(400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.60 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 1.91–1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.53–1.27 (m, 6H).	[M+1] = 382.15
23	(400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.53–1.49 (m, 5H), 1.30–1.19 (m, 2H).	[M+1] = 338.15
30	(400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H).	[M+1] = 337.10
38		[M+1] = 381.10
70		[M+1] = 340.10
76	(400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.62 (s, 1H), 7.62–7.52 (m, 3H), 4.64 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.39–3.35 (m, 2H), 1.57–1.53 (m, 2H), 1.49 (br s, 1H), 1.46–1.29 (m, 6H).	[M+1] = 352.10
79	(400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.55 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 17.5, 7.2$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.53–1.33 (m, 5H), 1.2 –1.09 (m, 2H).	[M+1] = 370.10
84		[M+1] = 356.10
93	(400 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 8.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.56–4.48 (m, 2H), 2.91–2.89 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.76–1.02 (9H).	[M+1] = 352.15
107	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD): $\delta$ 8.48 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 –	[M+1] = 338.15

10

20

30

40

【表 3 - 3】

	7.29 (m, 1H), 4.95 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.03 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.67 (dd, $J = 30.3, 13.2$ Hz, 4H), 1.47 –1.35 (m, 2H).	
--	--	--

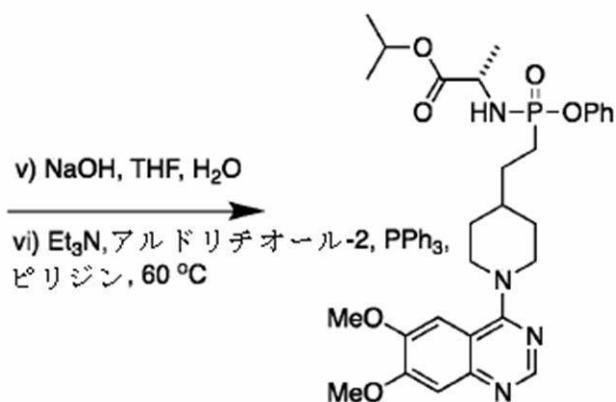
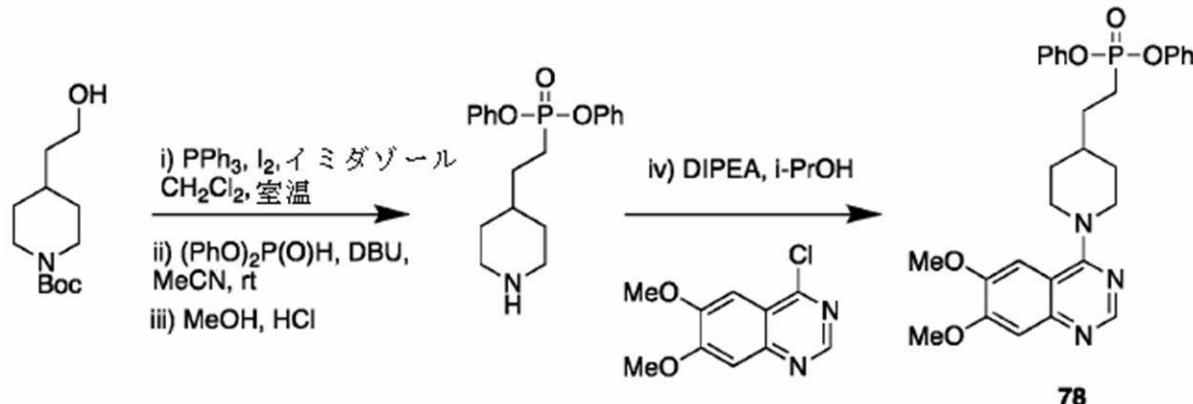
【0317】

実施例 1c : イソプロピル( (2 - (1 - (6 , 7 -ジメトキシキナゾリン - 4 - イル

50

) ピペリジン - 4 - イル) エチル) (フェノキシ) ホスホリル) - L - アラニナート 77 及びジフェニル (2 - (1 - (6, 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) エチル) ホスホネート 78 の合成。

## 【化 147】



## 【0318】

化合物 tert - プチル 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (5.0 g、21.8 mmol、1.0 当量) 及びイミダゾール (2.23 g、32.7 mmol、1.5 当量) の DCM (50 mL) 混合物を室温で 5 分間、窒素雰囲気下で攪拌した。次いで、この混合物に、 $\text{I}_2$  (8.3 g、32.7 mmol、1.5 当量) 及び  $\text{PPh}_3$  (8.6 g、32.7 mmol、1.5 当量) の DCM (20 mL) 溶液を加えた。この混合物を室温で 10 分間攪拌し、濾過した。その濾液を DCM で希釈し、5%  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  溶液及びブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、真空濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (PE / EA、6 : 1) で精製し、化合物 tert - プチル 4 - (2 - ヨードエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (6.1 g、90%)。

## 【0319】

化合物ジフェニルホスホネート (15.6 g、66.5 mmol、5.0 当量) の CH<sub>3</sub>CN (45 mL) 混合物に、DBU (10.1 g、66.5 mmol、5.0 当量) を加え、その混合物を 0° で 10 分間、窒素雰囲気下で攪拌した。次いで、tert - プチル 4 - (2 - ヨードエチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4.5 g、13.3 mmol、1.0 当量) を加え、その混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。この混合物を濃縮して混濁混合物を得、これを濾過し、化合物 tert - プチル 4 - (2 - (ジフェニキシホスホリル) エチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートを得た (4.6 g、75%)。

## 【0320】

10

20

30

40

50

化合物 tert - プチル 4 - ( 2 - ( ジフェノキシホスホリル ) エチル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 4 . 0 g、 8 . 9 7 mm o l、 1 . 0 当量 ) のメタノール ( 4 0 mL ) 溶液に、 MeOH / HCl ( 5 . 0 M、 6 0 mL ) を加え、 その混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、混合物を蒸発乾固した。その残渣を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、濃縮して、化合物ジフェニル ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) エチル ) ホスホネート塩酸塩を得た ( 3 . 4 g、 1 0 0 % )。

## 【 0 3 2 1 】

化合物ジフェニル ( 2 - ( ピペリジン - 4 - イル ) エチル ) ホスホネート塩酸塩 ( 4 . 8 g、 1 3 . 8 mm o l ) の i - PrOH ( 1 0 0 mL ) 混合物に、化合物 5 ( 3 . 8 g、 1 6 . 8 mm o l ) 及び D I E A ( 5 . 4 g、 4 1 . 7 8 mm o l ) を加えた。この混合物を 9 0 °C で 3 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。その混合物を濃縮した。その残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィー ( PE / EA、 1 : 1 ) で精製し、化合物 7 8 を得た ( 2 . 2 g、 4 1 % )。

## 【 0 3 2 2 】

<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 8 . 6 4 ( s, 1 H ), 7 . 3 3 - 7 . 0 6 ( m, 1 2 H ), 4 . 2 0 ( d, J = 8 . 0 Hz, 2 H ), 4 . 0 0 ( s, 3 H ), 3 . 9 7 ( s, 3 H ), 3 . 1 6 ( t, J = 8 . 0 Hz, 2 H ), 2 . 1 8 - 2 . 1 0 ( m, 2 H ), 1 . 7 9 - 1 . 7 1 ( m, 4 H ), 1 . 5 7 - 1 . 5 1 ( m, 1 H ), 1 . 4 5 - 1 . 3 9 ( m, 2 H ).

## 【 0 3 2 3 】

化合物 7 8 ( 1 . 5 9 g、 3 mm o l、 1 . 0 当量 ) の THF ( 1 0 mL ) 及び水 ( 1 0 mL ) 混合物に、水酸化ナトリウム ( 4 8 0 mg、 1 2 mm o l、 4 当量 ) を室温で加えた。この混合物を室温で 1 2 時間攪拌した。その有機相を減圧下除去し、水相を 1 N の HCl で pH 1 に調整した。得られた固体を濾過し、乾燥して、フェニルハイドロジエン ( 2 - ( 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) エチル ) ホスホネートを得た ( 1 . 3 g、 9 6 % )。化合物フェニルハイドロジエン ( 2 - ( 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) エチル ) ホスホネート ( 1 . 4 g、 3 . 1 mm o l、 1 . 0 当量 ) 、 L - アラニンイソプロピルエステル ( 1 . 0 4 g、 6 . 2 mm o l ) 及び T E A ( 6 2 0 mg、 6 . 2 mm o l ) のピリジン ( 2 0 mL ) 溶液を、 6 0 °C まで 5 分間、 N<sub>2</sub> 下で加熱した。アルドリチオール - 2 ( 2 . 4 g、 1 0 . 9 mm o l ) 、 P P h<sub>3</sub> ( 2 . 9 g、 1 0 . 9 mm o l ) のピリジン ( 2 0 mL ) 溶液を室温で 5 分間攪拌し、次いで、上記溶液に 6 0 °C で N<sub>2</sub> 下にて加えた。この反応物を 1 2 時間攪拌し、濃縮し、 FCC ( CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 2 0 : 1 ) で精製して、 7 7 を得た ( 2 0 0 mg、 1 1 . 4 % )。

L C M S : [ M + 1 ] = 5 7 1 . 1 0

## 【 0 3 2 4 】

実施例 1 d : 化合物 7 2 の合成。 2 - ( 1 - ( 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル ) ピペリジン - 4 - イル ) エチル - N - ジイソプロピルホスファンジアミン 7 2 の調製。

10

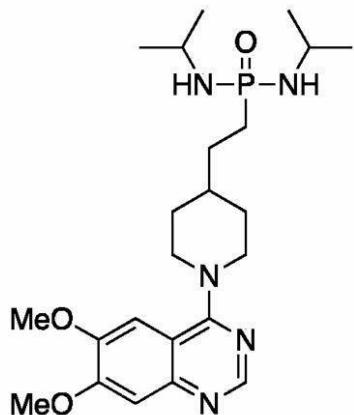
20

30

40

50

## 【化148】



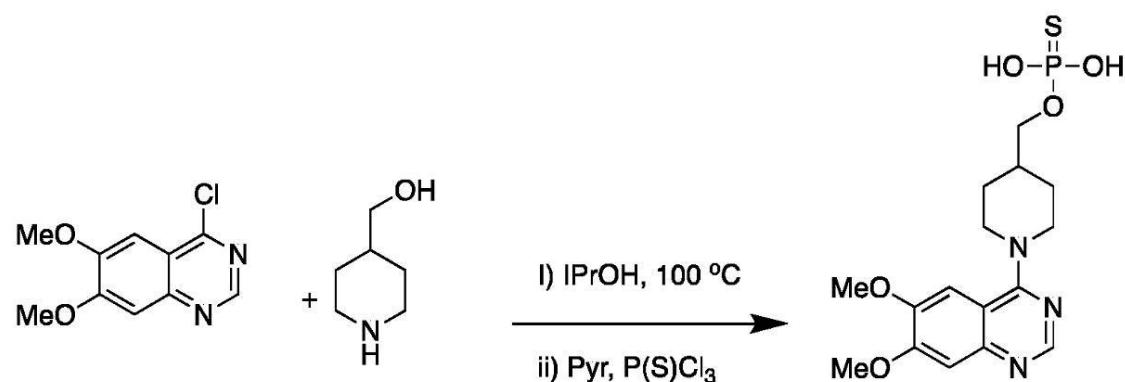
## 【0325】

化合物77(700mg、1.8mmol、1.0当量)、イソプロピルアミン(319mg、5.4mmol、3当量)及びトリエチルアミン(364mg、3.6mmol、2当量)のピリジン(10mL)溶液を、60で5分間、N<sub>2</sub>下にて加熱した。アルドリチオール-2(1.4g、6.3mmol、3.5当量)、PPh<sub>3</sub>(1.7g、6.3mmol、3.5当量)のPy(10mL)溶液を室温で5分間攪拌し、次いで、上記溶液に60でN<sub>2</sub>下にて加えた。この混合物を60で12時間攪拌した。次いで、この混合物を濃縮し、FCC(DCM:MeOH=20:1)で精製して、72を得た(200mg、24%)。LCMS: [M+1] = 464.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.00 - 1.42 (br m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

## 【0326】

実施例1e:O-((1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)O,O-ジハイドロジエンホスホロチオエート108の調製。

## 【化149】



108

## 【0327】

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(900mg、4.018mmol、1.0当量)及びピペリジン-4-イルメタノール(508mg、4.420mmol、1.1当量)のi-PrOH(10mL)混合物を100で16時間、密閉チューブ内で攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、その反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、4-((4-((<sup>1</sup>-オキシ

10

20

30

40

50

ダンイル)メチル)ピペリジン-1-イル)-6,7-ジメトキシキナゾリンを得た(1g、82%)。

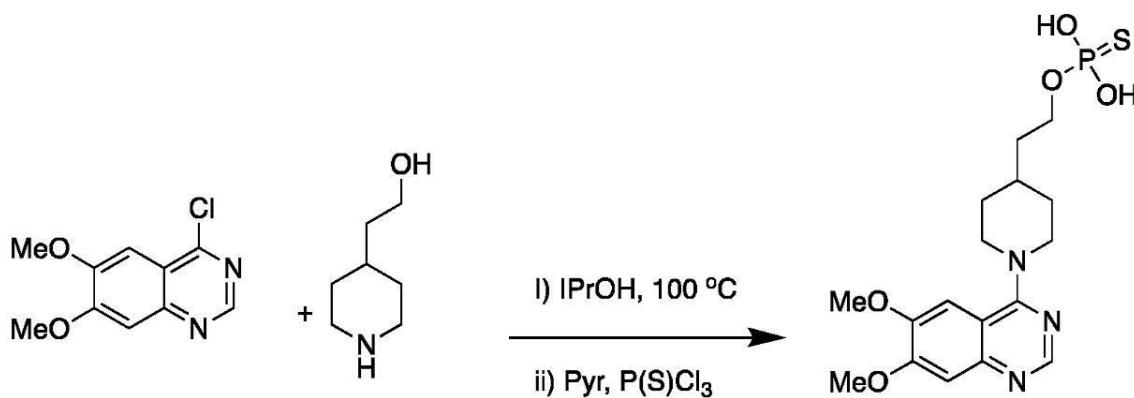
**【0328】**

4-(4-((<sup>1</sup>-オキシダンイル)メチル)ピペリジン-1-イル)-6,7-ジメトキシキナゾリン(100mg、0.330mmol、1.0当量)の乾燥ピリジン(5mL)溶液に、ホスホロチオイルトリクロリド(280mg、1.98mmol、6.0当量)を-15で加えた。0で0.5時間攪拌した後、この混合物をNaHCO<sub>3</sub>(116mg、1.98mmol、6.0当量)のH<sub>2</sub>O(50mL)溶液に注いだ。この混合物を0で2時間攪拌した。この反応混合物の進行をLCMSで観察した。次いで、この混合物を減圧下濃縮し、その残渣を分取HPLCで精製し、化合物108(10mg、86%)を黄色固体として得た。LCMS: [M+1] = 400.15. <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.11(s, 1H), 4.25(d, J = 13.4Hz, 2H), 3.89(d, J = 9.1Hz, 6H), 3.76(s, 2H), 3.10(d, J = 11.8Hz, 3H), 1.94(s, 1H), 1.81(d, J = 12.7Hz, 2H), 1.39(d, J = 11.4Hz, 1H).

**【0329】**

実施例1f: O-(2-1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)O,O-ジハイドロジエンホスホロチオエート109の調製

**【化150】**



**109**

**【0330】**

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(1g、4.46mmol、1.0当量)及びピペリジン-4-イルエタノール(633mg、4.91mmol、1.1当量)のi-PrOH(10mL)混合物を100で16時間、密閉チューブ内で攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、4-(4-(2-<sup>1</sup>-オキシダンイル)エチル)ピペリジン-1-イル)-6,7-ジメトキシキナゾリンを得た(1.3g、91%)。4-(4-(2-<sup>1</sup>-オキシダンイル)エチル)ピペリジン-1-イル)-6,7-ジメトキシキナゾリン(150mg、0.473mmol、1.0当量)の乾燥ピリジン(5mL)溶液に、2-(ピペリジン-4-イル)エタン-1-オール(477mg、2.84mmol、6.0当量)を-15で加えた。0で0.5時間攪拌した後、この混合物をNaHCO<sub>3</sub>(238mg、2.84mmol、6.0当量)のH<sub>2</sub>O(50mL)溶液に注いだ。この混合物を0で2時間攪拌した。この反応混合物の進行をLCMSで観察した。次いで、この混合物を減圧下濃縮し、その残渣を分取HPLCで精製し、化合物109(16mg、8%)を淡黄色固体として得た。LCMS: [M

10

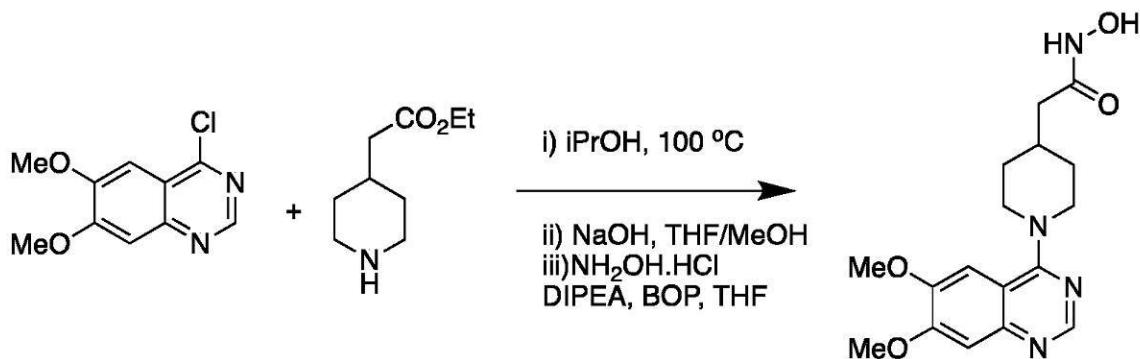
20

30

40

50

+ 1 ] = 414.05.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
 8.62 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 11.3 Hz, 10H), 1.86 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.34 (d, J = 10.7 Hz, 2H).  
 【0331】  
 【化151】



30

化合物4 - クロロ - 6 , 7 - ジメトキシキナゾリン (600 mg、2.68 mmol、1.0当量) 及び化合物エチル2 - (ピペリジン - 4 - イル) アセテート (504 mg、2.95 mmol、1.1当量) のi - PrOH (6 mL) 混合物を100で16時間、密閉チューブ内で攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この反応混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エチル2 - (1 - (6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセテートを得た (750 mg、77%)。

## 【0332】

エチル2 - (1 - (6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) アセテート (250 mg、0.696 mmol、1.0当量) のTHF (10 mL / 5 mL) 混合物に、2MのNaOH (1 mL、2.09 mmol、3.0当量) を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物の進行をLCMSで観察した。次いで、この反応混合物を減圧下濃縮し、対応する酸を得た (200 mg、86%)。

## 【0333】

この酸 (300 mg、0.906 mmol、1.0当量) のTHF (10 mL) 混合物に、NH<sub>2</sub>OH · HCl (76 mg、1.09 mmol、1.2当量) 、DIPEA (468 mg、3.63 mmol、4.0当量) 及びBOP (481 mg、1.09 mmol、1.2当量) を加えた。この混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2 - (1 - (6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル) - N - ヒドロキシアセトアミド30 (180 mg、77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 8.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.60 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 16.7 Hz, 6H), 3.45 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.96 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H).

## 【0334】

実施例1g : (2 - (1 - (6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) ピペリジン -

10

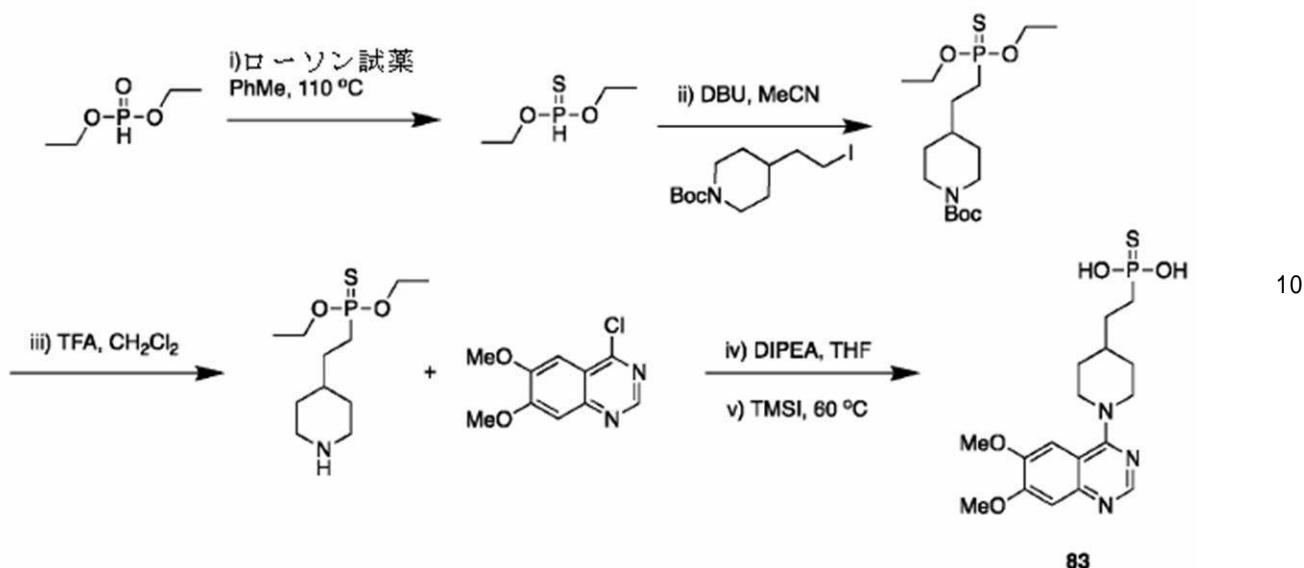
20

30

40

50

4 - イル)エチル)ホスホンチオO,O-酸83の調製  
【化152】



## 【0335】

化合物ジエチルホスホネート(10 g、72.46 mmol、1.0当量)のトルエン(1000 mL)溶液に、ローソン試薬(29.3 g、72.46 mmol、1.0当量)を窒素雰囲気下で加えた。この混合物を110°で16時間攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この混合物を濾過し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、O,O-ジエチルホスホノチオエートを得た(3.4 g、25%)。O,O-ジエチルホスホノチオエート(1 g、6.49 mmol、1.5当量)のMeCN(1 L)溶液に、DBU(3.29 g、21.65 mmol、5.0当量)を加えた。0°で10分間攪拌した後、tert-ブチル4-(2-ヨードエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.47 g、4.33 mmol、1.0当量)をゆっくりと加えた。この混合物を室温まで加温し、1時間攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、tert-ブチル4-(2-(ジエトキシホスホロチオイル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た(500 mg、31%)。tert-ブチル4-(2-(ジエトキシホスホロチオイル)エチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(500 mg、1.37 mmol、1.0当量)のTFA/DCM(10 mL/10 mL)溶液を室温で1時間攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この混合物を減圧下濃縮して、粗製O,O-ジエチル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホノチオエートを得た(400 mg、100%)。O,O-ジエチル(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホノチオエート(400 mg、1.51 mmol、0.84当量)及びDIEA(927 mg、7.19 mmol、4.0当量)の攪拌DMSO(10 mL)溶液に、化合物1-1(403 mg、1.80 mmol、1.0当量)を窒素雰囲気下で加えた。この混合物を80°で16時間攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、O,O-ジエチル(2-(1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホノチオエートを得た(380 mg、46%)。O,O-ジエチル(2-(1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホノチオエート(45 mg、0.099 mmol、1.0当量)の攪拌TMSI(7 mL)溶液を60°で16時間攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣を分取H

20

30

40

40

50

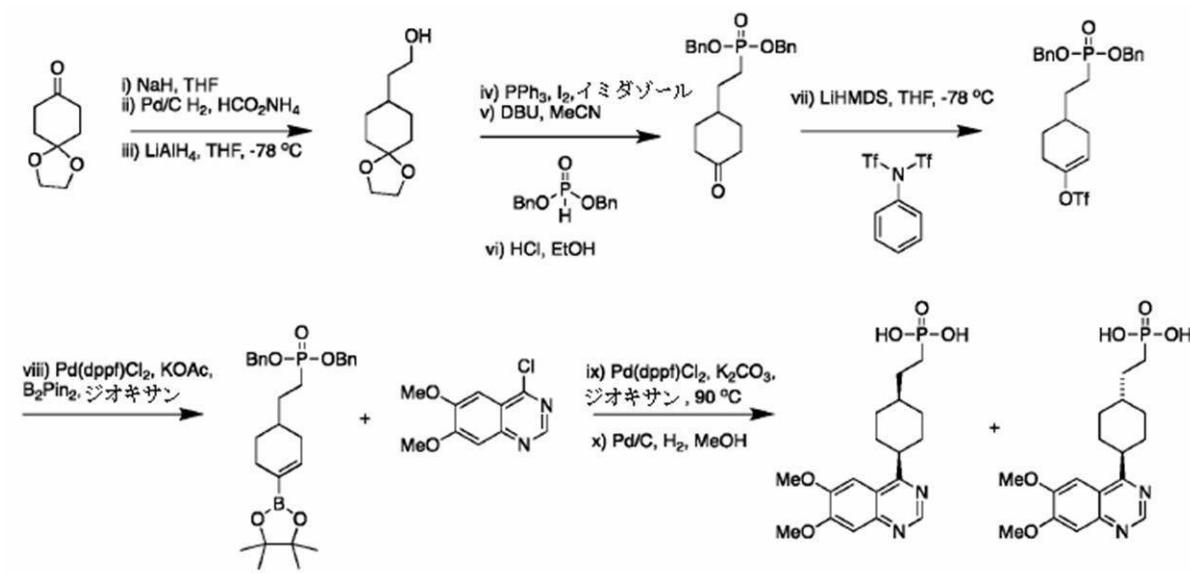
P L C で精製し、(2-(1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)エチル)ホスホンチオ<sub>2</sub>O<sub>2</sub>酸 83 (13 mg、32%) を白色固体として得た。LCMS: [M+1] = 396.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.48 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.64 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 2H).

## 【0336】

10

実施例 1 h: (2-((1,4-cis)-4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシリル)エチル)ホスホン酸 81 及び (2-((1,4-trans)-4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシリル)エチル)ホスホン酸 82 の調製

## 【化153】



## 【0337】

60% NaH (5.54 g、64.1 mmol、1.0当量) の無水 THF (1000 mL) 溶液に、エチル 2-(ジエトキシホスホリル)アセテート (12.7 mL、64.10 mmol、1.0当量) を 0 ℃ にて窒素雰囲気下で滴下した。0.5 時間攪拌した後、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (10 g、64.10 mmol、1.0当量) を滴下した。この混合物を室温まで加温し、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。この反応混合物の進行を TLC で観察した。次いで、この混合物を飽和 Et<sub>2</sub>O で希釈し、水で抽出した。合わせた有機相をブライൻで洗浄し (3 × 500 mL)、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、減圧下濃縮して、粗製エチルエステル (13.9 g、95%) を無色油として得た。この粗製エチルエステル (13.9 g、61.50 mmol、1.0当量) の攪拌 MeOH (200 mL) 溶液に、HCOONH<sub>4</sub> (34.9 g、0.554 mol、9.0当量) 及び 10% Pd/C (2.09 g、1.5% w/w) を加えた。この混合物を還流にて 1.5 時間攪拌した。この反応混合物の進行を LCMS で観察した。冷却後、この反応混合物をセライトパッド及び焼結漏斗を通して濾過し、減圧下濃縮した。その残渣を DCM に溶解し、水で洗浄した。この有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、減圧下濃縮して、飽和エチルエステル (12.43 g、88%) を無色油として得た。

40

## 【0338】

エチルエステル (12.43 g、54.52 mmol、1.0当量) の乾燥 THF (1

50

50 mL) 混合物に、LiAlH<sub>4</sub> (2.5 M の THF 溶液、17.4 mL、43.61 mmol、0.8 当量) を -78 で加えた。この混合物を室温まで加温し、窒素雰囲気下で 2.5 時間攪拌した。この反応混合物の進行を LCMS で観察した。次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O を気体の発生が止まるまで -20 にて少しずつ加えた。この混合物をセライトパッドを通して濾過し、減圧下濃縮して、粗製アルコール (10.27 g、100%) を白色固体として得た。PPh<sub>3</sub> (21.7 g、82.82 mmol、1.5 当量)、イミダゾール (5.6 g、82.82 mmol、1.5 当量) の DCM (150 mL) 溶液を室温で 5 分間攪拌した。次いで、I<sub>2</sub> (21 g、82.82 mmol、1.5 当量) を加え、10 分間攪拌し、その後、2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)エタン-1-オール (10.27 g、55.22 mmol、1.0 当量) を加えた。この混合物を 2 時間攪拌した。この反応混合物の進行を TLC で観察した。この混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、8-(2-ヨードエチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンを得た (12.35 g、75%)。

### 【0339】

ジベンジルホスホネート (32.8 g、0.125 mol、3.0 当量) の MeCN (200 mL) 溶液に、DBU (31.7 g、0.209 mol、5.0 当量) を 0 で加えた。30 分間攪拌した後、I<sub>2</sub> (21 g、82.82 mmol、1.5 当量) を加え、10 分間攪拌し、その後、8-(2-ヨードエチル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (12.35 g、41.72 mmol、1.0 当量) の ACN (70 mL) 溶液を加えた。この混合物を 16 時間攪拌した。この反応混合物の進行を TLC で観察した。この混合物を減圧下濃縮し、その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、混合ホスホン中間体を得た (18.35 g、100%)。

### 【0340】

このホスホネート (18.35 g、42.67 mmol、3.0 当量) の EtOH (200 mL) 溶液に、2 M の HCl (200 mL) を 0 で加えた。次いで、この混合物を室温まで加温し、2 時間攪拌した。この反応混合物の進行を TLC で観察した。この混合物を K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で中和し、エーテルで抽出した。その有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ジベンジル(2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル)ホスホネートを得た (7.56 g、45%)。化合物ジベンジル(2-(4-オキソシクロヘキシル)エチル)ホスホネート (3 g、7.77 mmol、1.0 当量) 及び 1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-(トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホニアミド (3.6 g、10.10 mmol、1.3 当量) の THF (30 mL) 溶液に、LiHMDS (1 M の THF 溶液、10.1 mL、10.10 mmol、1.3 当量) を -78 で滴下した。この混合物を -78 で 4 時間攪拌した。次いで、この混合物を室温まで加温し、16 時間攪拌した。この反応混合物の進行を TLC で観察した。この混合物を NH<sub>4</sub>C<sub>1</sub> でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。その有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥し、減圧下濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (PE / EA、3:1~1:1) で精製し、4-(2-(ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)エチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た (2.15 g、53%)。4-(2-(ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)エチル)シクロヘキサ-1-エン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (2.15 g、4.15 mmol、1.0 当量) のジオキサン (20 mL) 混合物に、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub> (1.37 g、5.40 mmol、1.3 当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (364 mg、0.415 mmol、0.1 当量) 及び KOAc (1.22 g、12.45 mmol、3.0 当量) を加えた。この混合物を 90 で 16 時間、窒素雰囲気下で攪拌した。この反応混合物の進行を TLC で観察した。次いで、この混合物をセライトパッド及び焼結漏斗を通して減圧下濾過し、粗製ジベンジル(2-(4-(4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エチル)ホスホネートを得、これを次のステップに直接使用した。

10

20

30

40

50

## 【0341】

先のステップのジベンジル(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-イル)エチル)ホスホネットのジオキサン(20mL)混合物に、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(1.2g、5.40mmol、1.3当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(364mg、0.415mmol、0.1当量)及びKOAc(1.22g、12.45mmol、3.0当量)を加えた。この混合物を90℃で16時間、窒素雰囲気下で攪拌した。この反応混合物の進行をTLCで観察した。次いで、この混合物をセライトパッド及び焼結漏斗を通して減圧下濾過し、粗製ジベンジルホスホネット(3.4g、100%)を得、これを次のステップに直接使用した。

10

## 【0342】

粗製ジベンジルホスホネット(1.7g、3.05mmol、1.0当量)のMeOH(100mL)溶液に、Pd/C(340mg、20%w/w)を窒素雰囲気下で加えた。この混合物を水素で3回交換し、40℃で16時間攪拌した。この反応混合物の進行をLCMSで観察した。次いで、この混合物をセライトパッド及び焼結漏斗を通して濾過し、Pd/C(340mg、20%w/w)を窒素雰囲気下で加えた。この混合物を水素で3回交換し、40℃で16時間攪拌した。この反応混合物のLCMS分析で、所望の生成物への完全な変換が示された。この混合物をセライトパッド及び焼結漏斗を通して濾過し、その濾液を減圧下濃縮した。その残渣を分取HPLCで精製し、(2-((1,4-cis)-4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシリル)エチル)ホスホン酸81(78mg、6%、白色固体)及び(2-((1,4-trans)-4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)シクロヘキシリル)エチル)ホスホン酸82(185mg、16%、白色固体)を得た。

20

## 【0343】

化合物81. LCMS: [M+1] = 381.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.94 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.94 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.83 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 1.67 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.50 (dd, J = 33.3, 15.5 Hz, 4H), 1.22 (d, J = 18.6 Hz, 4H).

30

## 【0344】

化合物82. LCMS: [M+1] = 381.25. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.98 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.94 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 1.86 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.76-1.56 (m, 10H), 1.52-1.42 (m, 2H).

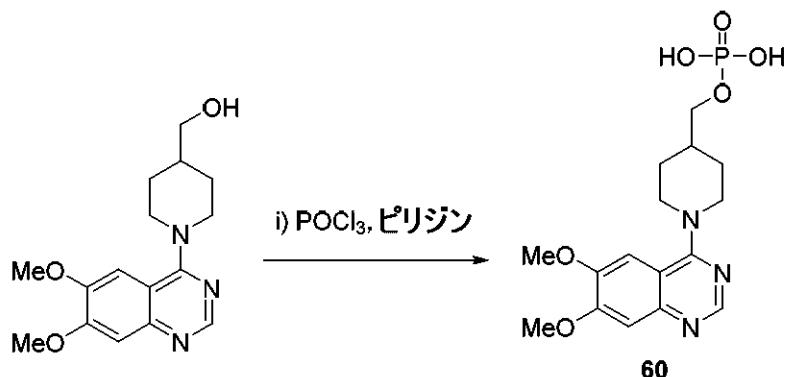
## 【0345】

実施例1i: (4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジル)メチルジハイドロジェンホスフェート60の調製

40

50

## 【化154】



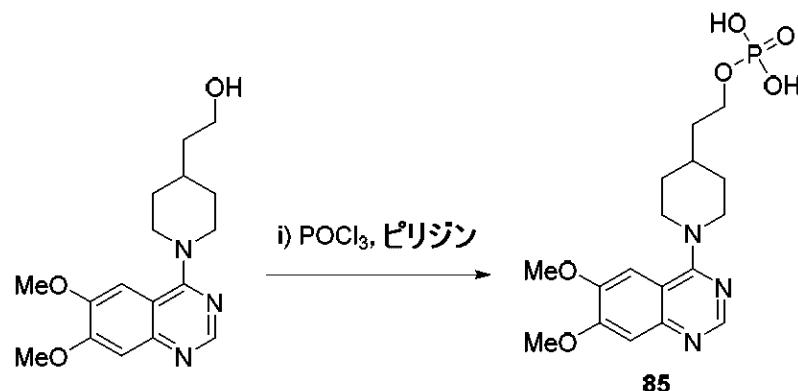
## 【0346】

(4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジル)メタノール(100 mg、0.33 mmol、1.0当量)を乾燥ピリジン(3 mL)に溶解し、次いで、それを-15まで冷却し、10分間攪拌した。POCl<sub>3</sub>(253 mg、1.65 mmol、5.0当量)をN<sub>2</sub>雰囲気下で滴下した。反応温度を0までゆっくりと上げ、次いで、さらに30分間攪拌した。化合物3が完全に消費されたことがLC-MSで示された時点で、この混合物をNaHCO<sub>3</sub>溶液(水50 mL中に160 mg)に0で注いだ。この所望の化合物をDCMで抽出した(5×10 mL)。その有機相を濃縮して残渣を得、これを分取HPLCで精製し、(4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジル)メチルジハイドロジェンホスフェート60(70 mg、55%)を凍結乾燥後に白色粉体として得た。LC-MS: 384.20 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.74 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 4.66 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 3.97 (m, J = 12.6, 1.6 Hz, 8 H), 3.76 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 2.19-2.00 (m, 1 H), 1.92 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 1.45 (d, J = 14.2, 10.7 Hz, 1 H).

## 【0347】

実施例1 j : 2-(4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジル)エチルジハイドロジェンホスフェート85の調製

## 【化155】



## 【0348】

2-(4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジル)エタン-1-オール(340 mg、1.07 mmol、1当量)を10 mLの乾燥ピリジンに溶解し、次いで、それを-15まで冷却し、10分間攪拌した。POCl<sub>3</sub>(821 mg、5.4 mmol、5当量)をN<sub>2</sub>雰囲気下で滴下した。反応温度を0までゆっくりと上げ、次いで、さらに30分間攪拌した。この混合物をNaHCO<sub>3</sub>溶液(水250 mL中に80

10

20

30

40

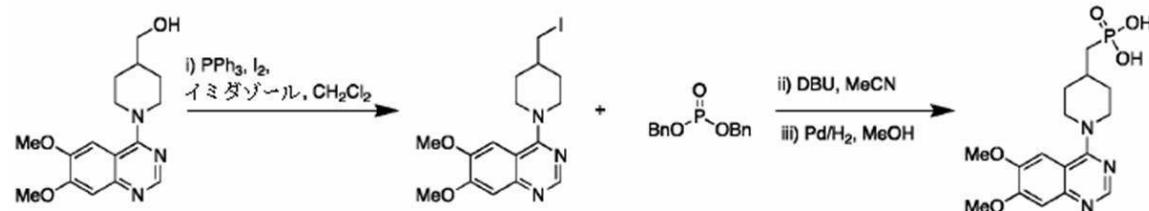
50

0 mg) に 0 で注いだ。この所望の化合物を DCM で抽出した。その有機相を濃縮し、分取 HPLC で精製して、2-(4-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジル)エチルジハイドロジェンホスフェートを得た(52 mg、白色粉体、12%)。LC-MS: 398 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.54 (s, 1H), 7.16 (d, J = 25.4 Hz, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 2H), 3.93 (s, 8H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H).

## 【0349】

実施例 1 k: ((1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ホスホン酸 88 の調製

## 【化 156】



10

20

## 【0350】

PPh<sub>3</sub>(3.39 g、15 mmol、1.5当量) 及びイミダゾール(1.02 g、15 mmol、1.5当量)の乾燥 DCM(40 mL) 溶液を氷水中で 10 分間攪拌し、次いで、I<sub>2</sub>(3.8 g、15 mmol、1.5当量)を加えた。窒素雰囲気下、これを 10 分間攪拌し、その後、(1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メタノール(10 mmol)を加えた。氷水を除去した。この混合物を 10 分間攪拌した。それを次いで室温で一夜維持した。これが消費された後、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液を加え、10 分間攪拌した。これを DCM で抽出し、水及びブラインで洗浄し、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥した。4-(4-(ヨードメチル)ピペリジン-1-イル)-6,7-ジメトキシキナゾリン(2.8 g、56%)をメタノールでの再結晶後に淡黄色固体として得た。LC-MS: 414.3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.19 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 1H).

30

## 【0351】

4-(4-(ヨードメチル)ピペリジン-1-イル)-6,7-ジメトキシキナゾリン(9.5 g、36.3 mmol、3当量)を 40 mL の乾燥 MeCN に溶解し、次いで、これを 0 まで冷却した。DBU(9.2 g、60.5 mmol、5当量)を滴下し、次いで 10 分間攪拌した。ビス(ベンジルオキシ)(オキソ)-<sup>4</sup>-ホスファンを 20 mL の CAN に溶解した。このビス(ベンジルオキシ)(オキソ)-<sup>4</sup>-ホスファン溶液を混合物に 0 で滴下した。この混合物を一夜攪拌した。その混合物を真空濃縮した。その残渣を EtOAc に溶解し、次いで、水及びブラインで洗浄した。このジベンジル((1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ホスホネート(1.1 g、無色油、18%)を FCC により、DCM:MeOH(50:1) で溶出して得た。LC-MS: 548.20 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 10H), 6.99 (s, 1H), 5.08 (s, 1H).

40

50

m, 3 H), 4.96 (m, 2 H), 4.64 (d, J = 13.5 Hz, 2 H), 4.09 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.27 (d, J = 12.9 Hz, 2 H), 2.05 (d, J = 13.9 Hz, 5 H), 1.76 (m, 4 H), 1.42 (d, J = 12.5 Hz, 2 H).

## 【0352】

H<sub>2</sub>下、ジベンジル((1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ホスホネート(660 mg, 1.2 mmol, 1.0当量)及びPd/C(132 mg, 2.0% w/w)をCH<sub>3</sub>OH(20 mL)中に含む混合物を室温で4時間攪拌した。化合物4が完全に消費された時点で、この混合物を、セライトパッドを通して濾過した。その濾液を濃縮した。その残渣を分取HPLCで精製し、((1-(6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)ホスホン酸88(125 mg, 28%)を淡黄色固体として得た。LCMS: 368.10 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.72 (s, 1 H), 7.29 (s, 2 H), 4.60 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 3.95 (d, J = 11.2 Hz, 6 H), 3.46 (s, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.61 (s, 2 H), 1.42 (s, 2 H).

## 【0353】

## 実施例2：化合物の活性の評価

## 【0354】

選択された表1、表2の化合物及び他の誘導体を調製し、基質としてチミジンーリン酸パラニトロフェノール(TMP-pNP)を用いたENPP1活性アッセイで評価した。酵素反応は、TMP-pNP(2 μM)、ENPP1阻害剤の5倍希釈液、及び精製組み換えマウスENPP1(0.5 nM)を100 mM Tris、150 mM NaCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、200 μM ZnCl<sub>2</sub>中、pH 7.5で室温にて調製した。反応の進行は、20分間の反応で生成したパラニトロフェノラートの400 nmでの吸光度を測定することにより観察した。Graphpad Prism 7.03により、生成物形成の勾配を抽出、プロット、及びフィットさせIC<sub>50</sub>値を得た。

## 【0355】

化合物はまた、基質として<sup>32</sup>P-cGAMPを用いたENPP1酵素活性アッセイでも評価した。放射性標識<sup>32</sup>P-cGAMPを<sup>32</sup>P-ATPをドープした非標識ATP(1 mM)及びGTP(1 mM)を、2 μMの精製組み換えブタcGASとともに、20 mM Tris pH 7.5、2 mM MgCl<sub>2</sub>、100 μg/mLニシン精巣DNA中、室温にて一夜インキュベートして合成し、残りのヌクレオチド出発物質は、37度4時間、アルカリホスファターゼで分解した。このプローブ<sup>32</sup>P-cGAMP(5 μM)を、精製組み換えマウスENPP1(20 nM)とともに100 mM Tris、150 mM NaCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、200 μM ZnCl<sub>2</sub>中、pH 7.5で室温にて5時間インキュベートした。酵素阻害曲線を作成するため、ENPP1阻害剤の5倍希釈液をこの反応に含めた。分解は、TLCで評価した(Lietal.Nat.Chem.Biol.(2014)10:1043-8に記載の通り)。プレートをフォスファスクリーン(Molecular Dynamics)に露光し、Typhoon 9400で画像化し、<sup>32</sup>Pシグナルを、ImageJを用いて定量化した。Graphpad Prism 7.03を用いて阻害曲線をフィットさせ、IC<sub>50</sub>値を得た。調べた化合物のIC<sub>50</sub>を表4に示す。IC<sub>50</sub>値は、A~Dの文字で示される範囲内にあり、ここで、Aは、IC<sub>50</sub>値が500 nM未満を表し、Bは、IC<sub>50</sub>値が500 nM~5 μMを表し、Cは、IC<sub>50</sub>値が5 μM~10 μMを表し、Dは、IC<sub>50</sub>値が10 μMを超えることを表す(n.d.=未確定)。

10

20

30

40

50

## 【表4 - 1】

表4 : A (< 500 nM)、B (500 nM~5 μM)、C (5 μM~10 μM)、D (> 10 μM)

化合物	IC <sub>50</sub> 值 (TMP-pNP; μM)	IC <sub>50</sub> 值 (cGAMP; μM)
1	A	A
5	A	n. d.
7	A	n. d.
10	A	A
11	D	n. d.
12	A	B
13	B	n. d.
16	B	n. d.
18	A	A
19	A	n. d.

10

## 【表4 - 2】

22	A	n. d.
23	B	n. d.
25	A	n. d.
30	A	n. d.
38	A	n. d.
42	D	n. d.
60	A	n. d.
61	B	n. d.
67	A	n. d.
68	B	n. d.
70	A	n. d.
71	A	n. d.
73	D	n. d.
75	A	B
76	A	A
81	A	n. d.
82	A	n. d.
83	A	n. d.
84	A	n. d.
86	A	n. d.
87	A	n. d.
88	A	n. d.
93	A	n. d.
100	A	n. d.

20

30

40

## 【0356】

50

### 実施例 3：細胞外 ENPP1 の実証及び細胞外 ENPP1 の阻害

#### 【0357】

図1A～1Cを参照すると、ENPP1がcGAMPの細胞外レベルを制御すること、及びcGAMPレベルが、例示的なENPP1阻害剤（化合物1）で細胞を処理することにより回復し得ることが認められた。

#### 【0358】

293T cGAS ENPP1<sup>-/-</sup>細胞に、ヒトENPP1発現プラスミドをトランスフェクトし、全細胞溶解液にてcGAMPヒドロラーゼ活性を確認した（図1A）。293T細胞は、ATCCから購入し、マウスcGASを安定して発現するようにウイルスをトランスフェクトした。293T mcGAS ENPP1<sup>-/-</sup>は、ヒトENPP1（5' CACCGCTGGTTCTATGCACGTCTCC-3'）（配列番号1）を標的とするCRISPR sgRNAのウイルストランスクレオニンにより作製した。PurCOL（Advanced Biomatix）を含み、10%FBS（Atlanta Biologicals）（v/v）及び100U/mLベニシリン・ストレプトマイシン（Thermo Fisher）を補充したDMEM（Corning Cellgro）でコートした組織培養処理プレートに、293T mcGAS ENPP1<sup>-/-</sup>細胞を播種した。播種の12～24時間後、細胞に、製造業者の指示通りのFugene6（Promega）と、表示された濃度のpcDNA3プラスミドDNA（空またはヒトENPP1を含む）をトランスクレオニンした。トランスクレオニンの24時間後、細胞をウェスタンブロッティング（ウサギ抗ENPP1（L520、1:1000）及びマウス抗チュブリソ（DM1A、1:2,000）抗体、Cell Signaling Technologyを使用）によるENPP1発現の分析用に溶解した。全細胞溶解物は、1×10<sup>6</sup>個の細胞を、10mM Tris、150mM NaCl、1.5mM MgCl<sub>2</sub>、1%NP-40中、pH 9.0で溶解することにより生成した。<sup>32</sup>P-cGAMP（5μM）を全細胞溶解物とともにインキュベートし、分解を上記実施例2に記載の通り観察した（図1A）。

#### 【0359】

インタクトな細胞では、ENPP1の発現が細胞外cGAMPを枯渇させるが、細胞内cGAMP濃度には影響を与えない（図1B）。293T mcGAS ENPP1<sup>-/-</sup>のpcDNA3（空またはヒトENPP1を含む）でのトランスクレオニンの24時間後、培地を除去し、1%インスリン・トランスクレオニン・セレン・ピルビン酸ナトリウム（Thermo Fisher）及び100U/mLベニシリン・ストレプトマイシンを補充した無血清DMEMで交換した。培地交換の12～24時間後、この培地を除去し、細胞を冷PBSでプレートから洗い流した。培地と細胞の両方を1000rcfで10分間、4℃にて遠心し、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）によるcGAMP濃度測定の準備をした。細胞を、内部標準として500nMのサイクリックGMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>,<sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMPを補充した30～100μLの50:50アセトニトリル:水に溶解し、15,000rcfで20分間、4℃にて遠心し、不溶性画分を除去した。培地を除去し、内部標準として500nMのサイクリックGMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>,<sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMP及び20%ギ酸を補充した。サンプルを、4℃に設定されたオートサンプラーを備え、AB Sciex 4000 QTRAP（Foster City, CA）に接続されたShimadzu HPLC（San Francisco, CA）にて、cGAMP、ATP、及びGTP含量について分析した。体積10μLをBiobasic AX LCカラム、5μm、50×3mm（Thermo Scientific）に注入した。移動相は、100mMの炭酸アンモニウム（A）及び0.1%のギ酸のアセトニトリル溶液（B）で構成した。初期条件は、90%Bであり、0.5分間維持した。この移動相を30%Aまで、0.5分から2.0分にかけて傾斜させ、30%Aで2.0分から3.5分まで維持し、90%Bまで3.5分から3.6分にかけて傾斜させ、90%Bで3.6分から5分まで維持した。流量は、0.6mL/分に設定した。質量分析計は、電極スプレーポジティブイオンモードにて、イオン源温度を500℃に設定して操作し

10

20

30

40

50

た。デクラスタリング及び衝突誘起解離は窒素ガスを用いて行った。デクラスタリング電位及び衝突エネルギーは、標準の直接注入によって最適化した。各分子について、M R Mトランジション（複数可）(m/z)、D P (V)、及びC E (V)は以下の通りである：A T P (5 0 8 > 1 3 6、3 4 1、5 5)、G T P (5 2 4 > 1 5 2、2 3 6、4 3)、c G A M P (6 7 5 > 1 3 6、1 2 1、9 7、6 7 5 > 3 1 2、1 2 1、5 9、6 7 5 > 1 5 2、1 2 1、7 3)、内部標準サイクリックG M P - <sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-A M P (6 9 0 > 1 4 6、1 1 1、1 0 1、6 9 0 > 1 5 2、1 1 1、4 5、6 9 0 > 3 2 7、1 1 1、4 7)、抽出標準サイクリック<sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-G M P - <sup>13</sup>C<sub>10</sub>, <sup>15</sup>N<sub>5</sub>-A M P (7 0 5 > 1 5 6、6 6、9 3、7 0 5 > 1 6 2、6 6、7 3)。

## 【0360】

10

E N P P 1を阻害することで、細胞外 c G A M P の分解がブロックされる（図1 C）。上記と同じ実験を行ったが、今回は、培地交換の際に例示的なE N P P 1阻害剤（化合物1）も5 0 μMで含めた。この阻害剤により、培地中の細胞外 c G A M P 濃度は以前のレベルに戻った。

## 【0361】

図1 Aは、空のベクター及びヒトE N P P 1を含むベクターでトランスフェクトし、24時間後に、ウェスタンプロットを用いてE N P P 1タンパク質発現について（上）、薄層クロマトグラフィー（T L C）を用いてE N P P 1の<sup>32</sup>P - c G A M P 加水分解活性について（下）分析した2 9 3 T c G A S E N P P 1 - / - 細胞を示す。図1 Bは、L C - M S / M S を用いた細胞内及び細胞外 c G A M P 濃度を示す。B Q L = 定量化限界未満。平均 ± S E M (n = 2)。\*\* p = 0 . 0 0 5 (スチューデントt検定)。図1 Cは、空のベクターまたはヒトE N P P 1を含むベクターでトランスフェクトした2 9 3 T c G A S E N P P 1 - / - 細胞の、5 0 μMの化合物1の存在下または非存在下での細胞内及び細胞外 c G A M P 濃度を示す。B Q L = 定量化限界未満。平均 ± S E M (n = 2)。\*\* p = 0 . 0 0 1 3 (スチューデントt検定)。

20

## 【0362】

実施例4：E N P P 1阻害は初代C D 1 4 + 单球のc G A M P活性化を増加させる

## 【0363】

例示的なE N P P 1阻害剤（化合物1）を用いて、2 9 3 T c G A S E N P P 1<sup>10</sup>w細胞株によってエクスポートされたc G A M P が抗原提示細胞（A P C）、例えば、ヒトC D 1 4 + 单球によって検出され得るかどうかを調べた（図2 A）。2 9 3 T c G A S E N P P 1<sup>10</sup>w細胞に、p c D N A（空またはヒトE N P P 1を含む）をトランスフェクトした。初代ヒト末梢血单核細胞（P B M C）を、全血由来の濃縮バフィーコートをパーコールの密度勾配に供することで単離した。C D 1 4 + 单球は、C D 1 4 + M i c r o B e a d s (M i l t e n y i) を用いて単離した。C D 1 4 + 单球を、2 %ヒト血清及び1 0 0 U / m Lペニシリン - ストレプトマイシンを補充したR M P Iで培養した。2 9 3 T c G A S E N P P 1<sup>10</sup>w細胞のトランスフェクションの8時間後、その培地を、例示的なE N P P 1阻害剤である化合物1を含むまたは含まない、2 %ヒト血清及び1 0 0 U / m Lペニシリン - ストレプトマイシンを補充したR M P Iで交換した。培地交換の24時間後、2 9 3 T c G A S E N P P 1<sup>10</sup>w細胞の上清をC D 1 4 + 单球に移した（図2 A）。上清を移してから2 4 ~ 2 6 時間後、全R N AをT r i z o l (Thermo Fisher Scientific)を用いて抽出し、M a x i m a H M i n u s R e v e r s e T r a n s c r i p t a s e (Thermo Fisher Scientific)により逆転写した。リアルタイムR T - P C Rを、A c c u P o w e r 2 X G r e e n s t a r q P C R M a s t e r M i x (B i o n e e r)で、7 9 0 0 H T F a s t R e a l - T i m e P C R S y s t e m (A p p l i e d B i o s y s t e m s)にて2連で行った。各サンプルについて、データをC D 1 4 発現に対して正規化した。発光量の比率(f o l d i n d u c t i o n)はC tを用いて計算した。ヒトI F N B 1用プライマー：f w d (5' - A A A C T C A T G A G C A G T C T G C A - 3')（配列番号2）、r e v (5' - A G G A G A T C T T C A G T T C G G A G

40

50

G - 3' ) (配列番号3)、ヒトCD14 : fwd (5' - G C C T T C C G T G T C C C C A C T G C - 3' ) (配列番号4)、rev (5' - T G A G G G G G C C C T C G A C G - 3' ) (配列番号5)。

#### 【0364】

cGASヌル293T細胞ではなくcGAS発現293T cGAS ENPP1<sup>low</sup>細胞の上清は、CD14+IFNB1発現を誘導し、がん細胞によってエクスポートされた細胞外cGAMPが、シグナル伝達因子としてのCD14<sup>+</sup>細胞によって検出することができる事を示唆した(図2B)。293T cGAS ENPP1<sup>low</sup>細胞での一時的なENPP1の過剰発現が、細胞外cGAMPの分解及びCD14<sup>+</sup>IFNB1発現の低下を引き起こしたが、化合物1の添加により、細胞外cGAMPレベルが回復し、CD14<sup>+</sup>IFNB1発現が誘導された(図2B)。

10

#### 【0365】

図1Aを参照すると、上清を移す実験の概略図を示している。図2Bは、DNAをトランسفクトし、化合物1の存在下または非存在下でインキュベートしたcGASヌル293T細胞または293T cGAS ENPP1<sup>low</sup>細胞を示す。これら細胞の上清を初代CD14<sup>+</sup>ヒトPBMCに移した。IFNB1のmRNAレベルをCD14に対して正規化し、発光量の比率(fold induction)を未処理のCD14<sup>+</sup>細胞に対して計算した。平均±SEM(n=2)。<sup>\*</sup>P<0.05、<sup>\*\*\*</sup>P<0.001(一元配置分散分析)。

20

#### 【0366】

実施例5：ENPP1阻害と電離放射線(IRR)処理を合成して腫瘍関連樹状細胞を増加させる。

20

#### 【0367】

がん細胞株がcGAMPをエクスポートするかどうか、及び電離放射線(IRR)が産生された細胞外cGAMPレベルに影響を及ぼすかどうかを調べた。電離放射線(IRR)は、細胞質DNAを増加させ、腫瘍細胞におけるcGAS依存性IFN- $\gamma$ 産生を活性化することが分かっている(Bakhoum et al. Nat. Commun. (2015) 6: 1-10、及びVanpouille Nat. Commun. (2017) 8: 15618)。播種の24時間後、セシウム源を使用して4T1細胞を20GyのIRRで処理し、培地を交換して50uMの例示的なENPP1阻害剤である化合物1を補充し、細胞培養に存在するENPP1を阻害した。培地を表示された時点で採取し、1000×gで遠心して残留細胞を除去し、0.5%酢酸で酸性化し、抽出標準としてサイクリック<sup>13</sup>C<sub>10</sub>,<sup>15</sup>S-GMP-<sup>13</sup>C<sub>10</sub>,<sup>15</sup>N<sub>5</sub>-AMPを補充した(最終濃度に対する適量100μL中2μM)。培地をHyperSep Aminopropyl SPEカラム(Thermo Fisher Scientific)に載せ、先に記載された通りにcGAMPを濃縮した(Gao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2015) 112: E5699-705)。溶離液を蒸発乾固し、500nMの内部標準を補充した50:50アセトニトリル:水で戻した。この培地をcGAMPの質量分析定量に供した。

30

#### 【0368】

連続的なcGAMPのエクスポートが4T1細胞で48時間にわたり検出された。48時間の時点で、IRRで処理された細胞は、未処理のものより細胞外cGAMPレベルが有意に高かった。

40

#### 【0369】

次に、例示的なENPP1阻害剤である化合物1と組み合わせたIRRが、マウス4T1腫瘍モデルの腫瘍関連樹状細胞数に与える影響を調べた(図3B)。7週から9週齢の雌Balb/cマウス(Jackson Laboratories)に、1×10<sup>6</sup>個の4T1-ルシフェラーゼ腫瘍細胞を50μLのPBSに懸濁したものを乳房脂肪体から接種した。注入の2日後、腫瘍に、0.5mmのCuでフィルター処理した225kVpのX線照射キャビネット(IC250、Kimtron Inc., CT)を用いて20G

50

$\gamma$  照射した。麻酔した動物を、3.2 mm の鉛シールドに腫瘍を配置する 15 × 20 mm の開口を設けて遮蔽した。マウスに、1 mM の化合物 1 を含む PBS または PBS 単独を 100  $\mu$ L、腫瘍内注入した。翌日、その腫瘍を摘出し、RPMI + 10% FBS 中、20  $\mu$ g / mL の DN アーゼ I タイプ IV (Sigma - Aldrich) 及び 1 mg / mL の Clostridium histolyticum 由来のコラゲナーゼ (Sigma - Aldrich) とともに 37 度で 30 分間インキュベートした。100  $\mu$ m のセルストレーナー (Sigma - Aldrich) に腫瘍を通し、赤血球を赤血球溶解緩衝液 (155 mM NH<sub>4</sub>Cl、12 mM NaHCO<sub>3</sub>、0.1 mM EDTA) を用いて室温で 5 分間溶解した。細胞を Live / Dead 固定可能近赤外死細胞染色キット (Thermo Fisher Scientific) で染色し、TrueStain fcX を用いて 10 分間、Fc をロックし、その後 CD11c、CD45、及び I-A / I-E (すべて Biologics) で抗体染色した。SH800S セルソーター (Sony) または LSR II (BD Biosciences) を用いて細胞を分析した。統計分析用に FlowJo V10 ソフトウェア (Treestar) 及び Prism 7.04 ソフトウェア (Graphpad) を用いてデータを分析し、ウェルチの補正による対応のない t 検定を用いて統計的有意性を評価した。

#### 【0370】

化合物 1 の腫瘍内注入は、腫瘍関連白血球組成を PBS 対照と比較して変化させず (図 3B)、ENPP1 が、この腫瘍モデルにおいて基礎レベルの細胞外 cGAMP を取り除くことに実質的な役割を果たさないことを示唆した。しかしながら、腫瘍を IR で前処理した場合、化合物 1 が腫瘍関連 CD11c<sup>+</sup> 数を増加させることが認められた (図 3B)。

#### 【0371】

これらの結果を図 3A 及び図 3B に示す。図 3A は、4T1 細胞によって 48 時間にわたって産生された細胞外 cGAMP を示す。時間 0 で、細胞を未処理のままにし、または 20 Gy の IR で処理し、50  $\mu$ M の化合物 1 を補充した培地で満たした。平均  $\pm$  SEM ( $n = 2$ )。\*\*P = 0.004 (スチュードント t 検定)。図 3B は、0 日目に BALB/c J マウスに同所注入された 4T1 細胞 ( $1 \times 10^6$ ) を示す。2 日目、腫瘍を未処理のままにし、または 20 Gy の IR で処理し、PBS (IR (0 Gy)) については  $n = 5$ 、IR (20 Gy) については  $n = 4$  または化合物 1 ( $n = 5$ ) を腫瘍内注入した。3 日目に腫瘍を収穫し、FACS で分析した。\*P = 0.047 (ウェルチの t 検定)。

#### 【0372】

実施例 6 : ENPP1 阻害は IR 療法及び抗 CTLA-4 と相乗作用して抗腫瘍効果を発揮する

#### 【0373】

免疫検出及び腫瘍の除去が、電離放射線 (IR) 及び例示的な ENPP1 阻害剤、例えば、化合物 1 を用いてインビボでの細胞外 cGAMP をさらに増加させることにより増大され得るかどうかを調べた。

#### 【0374】

7 週から 9 週齢の雌 Balb/c マウス (Jackson Laboratories) に、 $5 \times 10^4$  個の 4T1 - ルシフェラーゼ細胞を 50  $\mu$ L の PBS に懸濁したものを作成し、乳房脂肪体から接種した。腫瘍の体積 (長さ<sup>2</sup> × 幅 / 2 を特定する) が 80 mm<sup>3</sup> ~ 120 mm<sup>3</sup> に達したときに、腫瘍に、0.5 mm の Cu でフィルター処理した 225 kVp の X 線照射キャビネット (IC250、Kimtron Inc., CT) を用いて 20 Gy 照射した。麻酔した動物を、3.2 mm の鉛シールドに腫瘍を配置する 15 × 20 mm の開口を設けて遮蔽した。IR 後の 2 日、4 日及び 7 日目に、100  $\mu$ M の化合物 1 及び / または 10  $\mu$ g の cGAMP を含む PBS または PBS 単独を 100  $\mu$ L、腫瘍内注入した。別の方法として、IR 後の 2 日、5 日及び 7 日目に、1 mM の化合物 1 を含む PBS または PBS 単独を腫瘍内注入し、200  $\mu$ g の抗 CTLA-4 抗体またはシリアンハムスター IgG 抗体 (ともに Biowave) を腹腔内に注入した。異なる処理群のマウスを各ケージに一緒にし、ケージの影響を排除した。実験者は試験全体を通して盲検

10

20

30

40

50

とした。腫瘍の体積を1日おきに記録した。腫瘍の体積は、一般化された推定方程式で分析し、マウス内相関を考慮した。各時点での処理群の対比較を、多重比較のためのテューキー調整による事後検定を用いて行った。動物の死をGraphpad Prism 7.03を用いてカプランマイヤー曲線にプロットし、統計的有意性を、ログランクマンテルコックス検定を用いて評価した。すべての動物の処置は、実験動物管理に関する管理委員会によって承認された。

#### 【0375】

化合物1の投与は、IR処理の腫瘍縮小効果を向上させたが、有意ではなかった（図4A）。cGAMPの腫瘍内注入は、IR処理に対して効果はなかったが、cGAMPに加えて化合物1を注入することで相乗的に腫瘍を縮小し、生存を延長し、10%の治癒率を達成した（図4A及び図4B）。

10

#### 【0376】

適応免疫チェックポイントブロッカーである抗CTLA-4による相乗効果も調べた。IRなしでは、抗CTLA-4及び化合物1での処理は、生存の延長に影響を与えたかった（図4C）。しかしながら、IRでの前処理と化合物1及び抗CTLA-4を組み合わせることで、有意な相乗効果が発揮され、10%の治癒率が達成された。総合すると、これらの結果は、IR処理とENPP1阻害を組み合わせることによる細胞外cGAMPの増加が、腫瘍の免疫原性を高め、抗腫瘍効果を発揮することを実証する。

#### 【0377】

これらの結果を図4Aに示す。これは、IRと組み合わせた化合物1の腫瘍縮小効果を示している。定着腫瘍（ $100 \pm 20 \text{ mm}^3$ ）を20 GyのIRで一度処理し、続いて、IR後の2日、4日、及び7日目に3回PBSまたは処理を腫瘍内注入した（処理群当たりn=9）。異なる処理群のマウスと一緒に飼育し、実験者は盲検とした。腫瘍の体積は、一般化された推定方程式で分析し、マウス内相関を考慮した。各時点での処理群の対比較を、多重比較のためのテューキー調整による事後検定を用いて行った。図4Bは、図4Aのカプランマイヤー曲線を示し、P値は、ログランクマンテルコックス検定により特定した。図4Cは、図4Bと同じ処置に加え、IR後の2日、5日、及び7日目に腹腔内注入した抗CTLA-4またはIgGアイソタイプ対照抗体を示す（IR（0）+化合物1+CTLA-4処理群についてはn=8、他の処理群はすべてn=17~19）。統計分析は図4Bと同様に行った。

20

#### 【0378】

要約すると、これらの結果は、cGAMPは細胞外に存在し、主題ENPP1阻害剤は細胞外で作用することを示しており、ひいては、細胞外のENPP1阻害が治療効果には十分であることを示している。ENPP1は、天然の免疫チェックポイントと見なされる。これらの実験は、ENPP1を細胞外で阻害することが、cGAMPに抗腫瘍免疫を強化させること、及び治療としてすでに利用可能な免疫チェックポイント遮断薬とのcGAMPの相乗的な併用を可能にすることを示している（図5）。

30

#### 【0379】

上記の発明は、理解を明確にする目的で実例及び実施例によりある程度詳細に説明されたが、当業者には、本発明の開示に照らして、添付の特許請求の範囲の主旨及び範囲から逸脱することなく、ある特定の変更及び修正がそれに対してなされ得ることが容易に明白である。

40

#### 【0380】

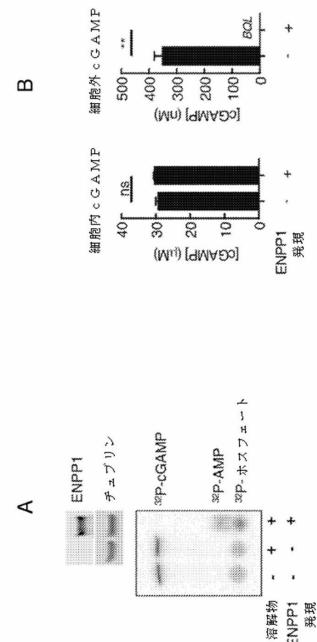
従って、上記は、単に本発明の原理を示すに過ぎない。当業者には、本明細書で明示的に説明または示されていないものの、本発明の原理を具体化し、その主旨及び範囲内に含まれる様々な構成を考案することが可能であることを理解されたい。さらに、本明細書に列挙されるすべての例及び条件文は、読者が、本発明の原理及び本発明者らが技術をさらに進めるために寄与する概念を理解するのを助けることを主に意図しており、かかる具体的に列挙された例及び条件に限定されないと解釈されるべきである。さらに、本発明の原理、態様、及び実施形態ならびにその特定の例を列挙する本明細書のすべての記述は、そ

50

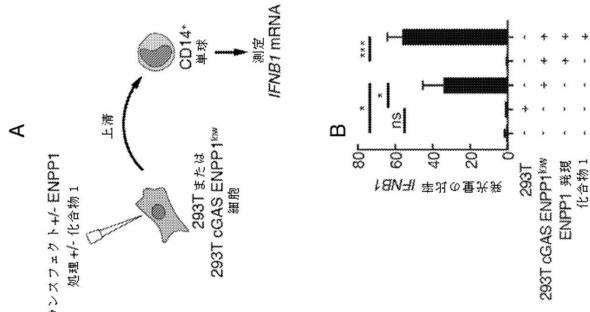
の構造的及び機能的均等物の両方を包含することを意図している。さらに、かかる均等物には、現在既知の均等物及び将来開発される均等物、すなわち、構造にかかわらず、同じ機能を果たす任意の開発される要素が含まれることも意図される。本発明の範囲は、それ故、本明細書に示され説明される例示的な実施形態に限定されることを意図されない。むしろ、本発明の範囲及び主旨は、以下によって具体化される。

## 【図面】

【図 1】



【図 2】



10

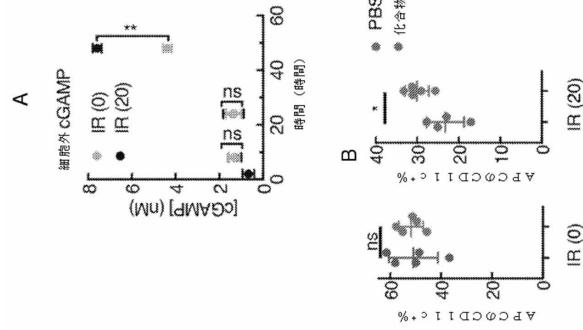
20

30

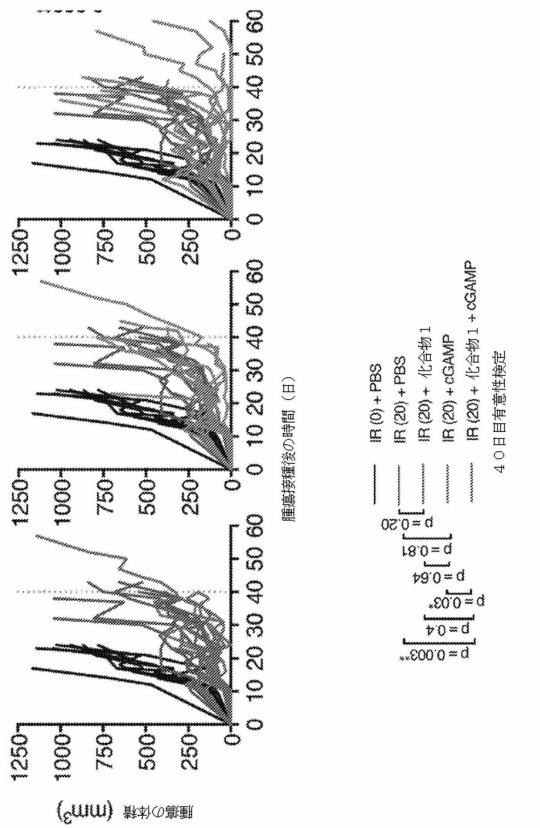
40

50

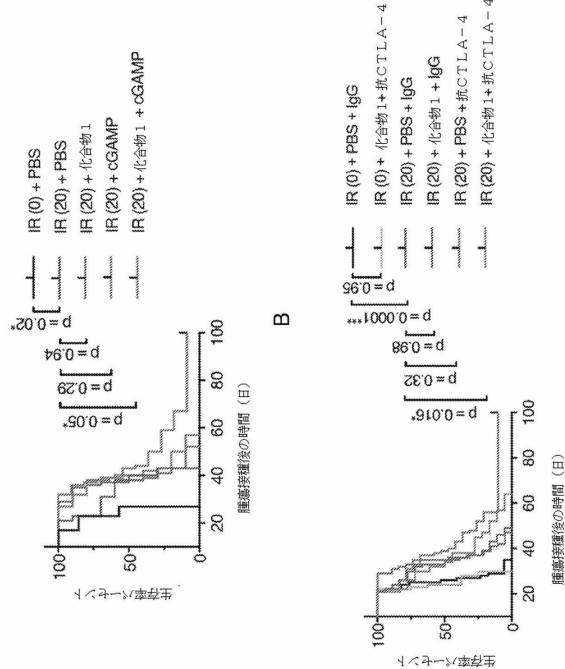
【 四 3 】



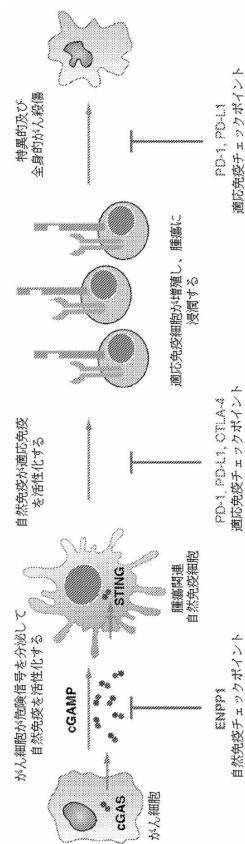
【図4A】



【図4B-C】



【図5】



【配列表】

0007292740000001.app

10

20

30

40

50

---

フロントページの続き

## (51)国際特許分類

	F I			
C 0 7 F	9/165(2006.01)	C 0 7 F	9/165	U
C 0 7 F	9/38 (2006.01)	C 0 7 F	9/38	C
C 0 7 F	9/40 (2006.01)	C 0 7 F	9/40	C
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	C 1 2 N	9/99	Z N A

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025, メンロー パーク, メナルト アベニュー 196  
2エー

## (72)発明者 スミス, マーク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94109, サンフランシスコ, サター ストリート 108  
0, アパートメント 401

## (72)発明者 ショー, ケルシー エリン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, ハノーバー ストリート 2257

## (72)発明者 カロッザ, ジャクリーン アン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94305, スタンフォード, エンジェル コート 31, ア  
パートメント 106

## (72)発明者 ボーナート, ヴォルカー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, ハノーバー ストリート 2257

## 審査官 新留 素子

## (56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0203768 (U.S., A1)

国際公開第2016/049568 (WO, A1)

国際公開第2019/046778 (WO, A1)

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 F

A 6 1 K

A 6 1 P

C 1 2 N

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T  
N )