

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6861166号
(P6861166)

(45) 発行日 令和3年4月21日 (2021.4.21)

(24) 登録日 令和3年3月31日 (2021.3.31)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 2
 A 6 1 K 31/519 Z N A
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 35/00

請求項の数 25 (全 235 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-550748 (P2017-550748)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月25日 (2016.3.25)
 (65) 公表番号 特表2018-515434 (P2018-515434A)
 (43) 公表日 平成30年6月14日 (2018.6.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/024345
 (87) 国際公開番号 W02016/160617
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016.10.6)
 審査請求日 平成31年3月25日 (2019.3.25)
 (31) 優先権主張番号 62/139,352
 (32) 優先日 平成27年3月27日 (2015.3.27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 511071555
 ダナーファーバー キャンサー インステ
 イテュート、 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 1 5-5 4 5 O, ボストン, ブルッ
 クライン アヴェニュー 4 5 O
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 (72) 発明者 グレイ, ナサニエル, エス.
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O
 2 1 3 O, ボストン, グリーンビュー ア
 ベニュー 2 6

最終頁に続く

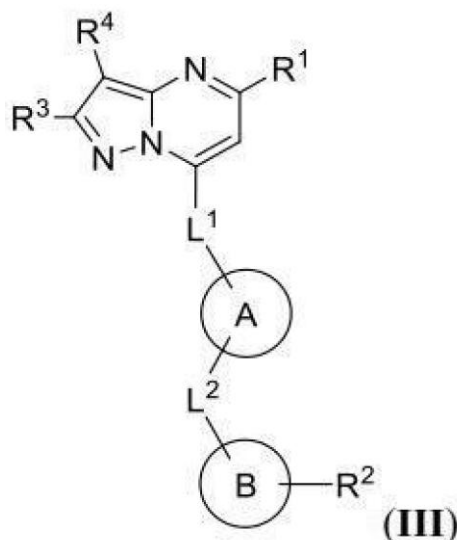
(54) 【発明の名称】 サイクリン依存性キナーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I I) :

【化 1】



10

で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、

20

互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体であって、式中：

R^1 は、 $-NR^aR^b$ 、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、または任意置換ヘテロアリールであり、ここで、 R^a および R^b の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、または置換ヘテロシクリルであるか、または、窒素に付着している場合は、アミド、カルバマート、およびスルホンアミドからなる群から選択される窒素保護基であり得る；または、 R^a および R^b は、連結して、任意置換ヘテロ環式または任意置換ヘテロアリール環を形成する；

R^3 および R^4 の各々は、独立して、水素または任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

L^1 は、 $-NR^{L^1}-(CH_2)_t-$ であり；

R^{L^1} は、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基であり；

t は、0 または 1 と 5 との間の整数であり（両端を含む）；

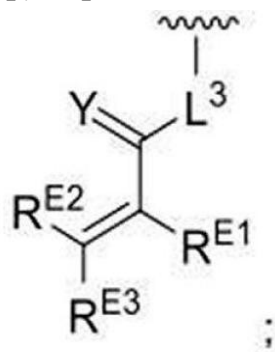
環 A は、任意置換アリール、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、または任意置換ヘテロアリールであり；

L^2 は、結合、任意置換 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{L^2}-$ 、 $-C(=O)NR^{L^2}-$ 、または $-NR^{L^2}C(=O)-$ であり、ここで、 R^{L^2} は、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である；

環 B は、不在 または任意置換アリールであり；および

R^2 は、式 (i-1)：

【化 2】



(i-1)

であり、ここで：

L^3 は、結合、または任意置換 $C_1 \sim 4$ 炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の 1 つ以上の炭素単位は、独立して、 $-C=O-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L^3a}-$ 、 $-NR^{L^3a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^3a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L^3a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L^3a}-$ 、トランス- $CR^{L^3b}=CR^{L^3b}-$ 、シス- $CR^{L^3b}=CR^{L^3b}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L^3a}-$ 、 $-NR^{L^3a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L^3a}-$ 、または $-NR^{L^3a}S(=O)_2-$ と置き換えられ、ここで、 R^{L^3a} は、水素、置換または無置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であり、およびここで、 R^{L^3b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、または 2 つの R^{L^3b} 基は、連結して、任意置換炭素環式または任意置換ヘテロ環式環を形成する；

R^{E1} 、 R^{E2} 、および R^{E3} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 、 $-CH_2SR^{EE}$ 、 $-OR^{EE}$ 、 $-N(R^{EE})_2$ 、 $-Si(R$

$R^{E E}$)₃、または $-SR^{E E}$ であり、ここで、 $R^{E E}$ の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、または2つの $R^{E E}$ 基は、連結して、任意置換ヘテロ環式環を形成する；または、 $R^{E 1}$ および $R^{E 3}$ 、または $R^{E 2}$ および $R^{E 3}$ 、または $R^{E 1}$ および $R^{E 2}$ は、連結して、任意置換炭素環式または任意置換ヘテロ環式環を形成する；およびYの各々は、独立して、O、S、または $NR^{E 7}$ であり、ここで、 $R^{E 7}$ は、水素、置換または無置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または窒素保護基である；

各窒素保護基は、独立して、

(a) $\underline{\text{OH}}$ 、 $\underline{\text{OR}^{a a}}$ 、 $\underline{\text{N} (R^{c c})_2}$ 、 $\underline{\text{C} (=O) R^{a a}}$ 、 $\underline{\text{C} (=O) N (R^{c c})_2}$ 、 $\underline{\text{CO}_2 R^{a a}}$ 、 $\underline{\text{SO}_2 R^{a a}}$ 、 $\underline{\text{C} (=NR^{c c}) R^{a a}}$ 、 $\underline{\text{C} (=NR^{c c}) OR^{a a}}$ 、 $\underline{\text{C} (=NR^{c c}) N (R^{c c})_2}$ 、 $\underline{\text{SO}_2 N (R^{c c})_2}$ 、 $\underline{\text{SO}_2 R^{c c}}$ 、 $\underline{\text{SO}_2 OR^{c c}}$ 、 $\underline{\text{SOR}^{a a}}$ 、 $\underline{\text{C} (=S) N (R^{c c})_2}$ 、 $\underline{\text{C} (=O) SR^{c c}}$ 、 $\underline{\text{C} (=S) SR^{c c}}$ 、 $C_{1 \sim 10}$ アルキル、 $C_{1 \sim 10}$ アラルキル、 $C_{1 \sim 10}$ ヘテロアラルキル)、 $C_{2 \sim 10}$ アルケニル、 $C_{2 \sim 10}$ アルキニル、 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 14}$ アリール、または5～14員ヘテロアリール、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの $R^{d d}$ 基によって置換される、であるか；

(b) ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、Nベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニルベンズアミド、o-ニトロフェニルアセトアミド、o-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル3-ニトロブタンアミド、o-ニトロケイ皮酸アミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、またはo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドであるか；

(c) メチルカルバマート、エチルカルバマート、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバマート、2,7-ジ-t-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(フェノc)、2,2-トリクロロエチルカルバマート(Tr oc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Te oc)、2-フェニルエチルカルバマート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Ad poc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCB OC)、1-メチル-1-(4-ビフェニリル)エチルカルバマート(Bp oc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bume oc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Py oc)、2-(N, N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、t-ブチルカルバマート(BOCまたはBo c)、1-アダマンチルカルバマート(Ad oc)、ビニルカルバマート(V oc)、アリルカルバマート(Al lo c)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ip a oc)、シンナミルカルバマート(Co c)、4-ニトロシンナミルカルバマート(No c)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、p-メトキシベンジルカルバマート(Mo z)、p-ニトベンジルカルバマート、p-ブromoベンジルカル

10

20

30

40

50

バマート、p-クロロベンジルカルバマート、2, 4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート (Ms z)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(p-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1, 3-ジチアニル)]メチルカルバマート (Dm o c)、4-メチルチオフェニルカルバマート (Mt p c)、2, 4-ジメチルチオフェニルカルバマート (Bm p c)、2-ホスホニオエチルカルバマート (Pe o c)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート (Pp o c)、1, 1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、m-クロロ-p-アシルオキシベンジルカルバマート、p-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバマート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバマート (Tc r o c)、m-ニトロフェニルカルバマート、3, 5-ジメトキシベンジルカルバマート、o-ニトロベンジルカルバマート、3, 4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバマート、フェニル(o-ニトロフェニル)メチルカルバマート、t-アミルカルバマート、S-ベンジルチオカルバマート、p-シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、p-デシルオキシベンジルカルバマート、2, 2-ジメトキシアシルビニルカルバマート、o-(N, N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバマート、1, 1-ジメチル-3-(N, N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバマート、1, 1-ジメチルプロピニルカルバマート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバマート、2-フラニルメチルカルバマート、2-ヨードエチルカルバマート、イソボルニルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p-(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバマート、1-メチルシクロブチルカルバマート、1-メチルシクロヘキシルカルバマート、1-メチル-1-シクロプロピルメチルカルバマート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1-フェニルエチルカルバマート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバマート、フェニルカルバマート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバマート、2, 4, 6-トリ-t-ブチルフェニルカルバマート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバマート、または2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバマートであるか；

(d) p-トルエンスルホンアミド (Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mt r)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホンアミド (Mt b)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Pme)、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mte)、4-メトキシベンゼンスルホンアミド (Mbs)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンアミド (Mts)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド (iMds)、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド (Pmc)、メタンスルホンアミド (Ms)、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド (SEs)、9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベンゼンスルホンアミド (DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、またはフェナシルスルホンアミドであるか；または

(e) フェノチアジニル-(10)-アシル誘導体、N'-p-トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N'-フェニルアミノチオアシル誘導体、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N-アセチルメチオニン誘導体、4, 5-ジフェニル-3-オキサゾリン-2-オン、N-フタルイミド、N-ジチアスクシンイミド (Dts)、N-2, 3-ジフェニルマレイミド、N-2, 5-ジメチルピロール、N-1, 1, 4, 4-テトラメチルジシリルアザシクロペンタンアダクト (STA塩基)、5-置換1, 3-ジメチル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサ-2-オン、5-置換1, 3-ジベンジル-1, 3, 5-トリアザシクロヘキサ-2-オン、1-置換3, 5-ジニトロ-4-ピリドン、N-メチルアミン、N-アリルアミン、N-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル

10

20

30

40

50

アミン (SEM)、N-3-アセトキシプロピルアミン、N-(1-イソプロピル-4-ニトロ-2-オキソ-3-ピロリン-3-イル)アミン、四級アンモニウム塩、N-ベンジルアミン、N-ジ(4-メトキシフェニル)メチルアミン、N-5-ジベンゾスベリルアミン、N-トリフェニルメチルアミン (Tr)、N-[(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル]アミン (MMTr)、N-9-フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N-2,7-ジクロロ-9-フルオレニルメチレンアミン、N-フェロセニルメチルアミノ (Fcm)、N-2-ピコリルアミノN'-オキシド、N-1,1-ジメチルチオメチレンアミン、N-ベンジリデンアミン、N-p-メトキシベンジリデンアミン、N-ジフェニルメチレンアミン、N-[(2-ピリジル)メシチル]メチレンアミン、N-(N',N'-ジメチルアミノメチレン)アミン、N-p-ニトロベンジリデンアミン、N-サリチリデンアミン、N-5-クロロサリチリデンアミン、N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンアミン、N-シクロヘキシリデンアミン、N-(5,5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル)アミン、N-ボラン誘導体、N-ジフェニルボロン酸誘導体、N-[フェニル(ペンタアシルクロムまたはタングステン)アシル]アミン、N-銅キレート、N-亜鉛キレート、N-ニトロアミン、N-ニトロソアミン、アミンN-オキシド、ジフェニルホスフィンアミド (Dpp)、ジメチルチオホスフィンアミド (Mpt)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Ppt)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o-ニトロベンゼンスルフェンアミド (Nps)、2,4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、または3-ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys) であるか、または、2つの窒素保護基は、窒素保護基が付着している窒素原子とともに、N, N'-イソプロピリデンジアミンで

10

20

あり；

各硫黄保護基は、独立して、 --R^{aa} 、 --C(=O)SR^{aa} 、 --C(=O)R^{aa} 、 $\text{--CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $\text{--C(=O)N(R}^{bb})_2$ 、 $\text{--C(=NR}^{bb})\text{R}^{aa}$ 、 $\text{--C(=NR}^{bb})\text{OR}^{aa}$ 、 $\text{--C(=NR}^{bb})\text{N(R}^{bb})_2$ 、 --S(=O)R^{aa} 、 $\text{--SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $\text{--Si(R}^{aa})_3$ 、 $\text{--P(R}^{cc})_2$ 、 $\text{--P(R}^{cc})_3$ 、 $\text{--P(R}^{cc})_3^+ \text{X}^-$ 、 $\text{--P(OR}^{cc})_2$ 、 $\text{--P(OR}^{cc})_3^+ \text{X}^-$ 、 $\text{--P(=O)(R}^{aa})_2$ 、 $\text{--P(=O)(OR}^{cc})_2$ 、または $\text{--P(=O)(N(R}^{bb})_2)_2$ であり；

30

R^{aa} の各々は、独立して、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6\sim 14}$ アリール、または5～14員ヘテロアリールであるか、または、2つの R^{aa} 基が連結されて3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換され；

R^{bb} の各々は、独立して、水素、 --OH 、 --OR^{aa} 、 $\text{--N(R}^{cc})_2$ 、 --CN 、 --C(=O)R^{aa} 、 $\text{--C(=O)N(R}^{cc})_2$ 、 $\text{--CO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $\text{--SO}_2\text{R}^{aa}$ 、 $\text{--C(=NR}^{cc})\text{OR}^{aa}$ 、 $\text{--C(=NR}^{cc})\text{N(R}^{cc})_2$ 、 $\text{--SO}_2\text{N(R}^{cc})_2$ 、 $\text{--SO}_2\text{R}^{cc}$ 、 $\text{--SO}_2\text{OR}^{cc}$ 、 --SOR^{aa} 、 $\text{--C(=S)N(R}^{cc})_2$ 、 --C(=O)SR^{cc} 、 --C(=S)SR^{cc} 、 $\text{--P(=O)(R}^{aa})_2$ 、 $\text{--P(=O)(OR}^{cc})_2$ 、 $\text{--P(=O)(N(R}^{cc})_2)_2$ 、 $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim 10}$ ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル、ヘテロ $\text{C}_{2\sim 10}$ アルケニル、ヘテロ $\text{C}_{2\sim 10}$ アルキニル、 $\text{C}_{3\sim 10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6\sim 14}$ アリール、または5～14員ヘテロアリールであるか、または、2つの R^{bb} 基が連結されて3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基によって置換され；

40

50

R^{c c}の各々は、独立して、水素、C₁～₁₀アルキル、C₁～₁₀ペルハロアルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₂～₁₀アルキニル、C₃～₁₀カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、C₆～₁₄アリール、または5～14員ヘテロアリールであるか、または、2つのR^{c c}基が連結されて3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つのR^{d d}基によって置換され；

R^{d d}の各々は、独立して、ハロゲン、 --CN 、 --NO_2 、 --N_3 、 $\text{--SO}_2\text{H}$ 、 $\text{--SO}_3\text{H}$ 、 --OH 、 $\text{--OR}^{e e}$ 、 $\text{--ON}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--N}(\text{R}^{f f})_3$ 、 $^+\text{X}^-$ 、 $\text{--N}(\text{OR}^{e e})\text{R}^{f f}$ 、 --SH 、 $\text{--SR}^{e e}$ 、 $\text{--SSR}^{e e}$ 、 $\text{--C}(=\text{O})\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--CO}_2\text{H}$ 、 $\text{--CO}_2\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--OC}(=\text{O})\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--OCO}_2\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--NR}^{f f}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--NR}^{f f}\text{CO}_2\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--NR}^{f f}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--C}(=\text{NR}^{f f})\text{OR}^{e e}$ 、 $\text{--OC}(=\text{NR}^{f f})\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--OC}(=\text{NR}^{f f})\text{OR}^{e e}$ 、 $\text{--C}(=\text{NR}^{f f})\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--OC}(=\text{NR}^{f f})\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--NR}^{f f}\text{C}(=\text{NR}^{f f})\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--NR}^{f f}\text{SO}_2\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--SO}_2\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--SO}_2\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--SO}_2\text{OR}^{e e}$ 、 $\text{--OSO}_2\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--S}(=\text{O})\text{R}^{e e}$ 、 $\text{--Si}(\text{R}^{e e})_3$ 、 $\text{--OSi}(\text{R}^{e e})_3$ 、 $\text{--C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{f f})_2$ 、 $\text{--C}(=\text{O})\text{SR}^{e e}$ 、 $\text{--C}(=\text{S})\text{SR}^{e e}$ 、 $\text{--SC}(=\text{S})\text{SR}^{e e}$ 、 $\text{--P}(=\text{O})(\text{OR}^{e e})_2$ 、 $\text{--P}(=\text{O})(\text{R}^{e e})_2$ 、 $\text{--OP}(=\text{O})(\text{R}^{e e})_2$ 、 $\text{--OP}(=\text{O})(\text{OR}^{e e})_2$ 、C₁～₆アルキル、C₁～₆ペルハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₁₀カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、C₆～₁₀アリール、または5～10員ヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、もしくは5つのR^{g g}基によって置換されるか、または、2つのジェミナルR^{d d}置換基が連結されて=Oもしくは=Sを形成し得；

R^{e e}の各々は、独立して、C₁～₆アルキル、C₁～₆ペルハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₁₀カルボシクリル、C₆～₁₀アリール、3～10員ヘテロシクリル、または3～10員ヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つのR^{g g}基によって置換され；

R^{f f}の各々は、独立して、水素、C₁～₆アルキル、C₁～₆ペルハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、C₃～₁₀カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、C₆～₁₀アリール、または5～10員ヘテロアリールであるか、または、2つのR^{f f}基が連結されて3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5つのR^{g g}基によって置換され；

R^{g g}の各々は、独立して、ハロゲン、 --CN 、 --NO_2 、 --N_3 、 $\text{--SO}_2\text{H}$ 、 $\text{--SO}_3\text{H}$ 、 --OH 、 $\text{--OC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--ON}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{--N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{--N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_3$ 、 $^+\text{X}^-$ 、 $\text{--NH}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ 、 $^+\text{X}^-$ 、 $\text{--NH}_2(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $^+\text{X}^-$ 、 --NH_3 、 $^+\text{X}^-$ 、 $\text{--N}(\text{OC}_{1\sim6}\text{アルキル})(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--N}(\text{OH})(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--NH}(\text{OH})$ 、 --SH 、 $\text{--SC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--SS}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--C}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--CO}_2\text{H}$ 、 $\text{--CO}_2(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--OC}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--OCO}_2(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{--C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{--OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--NHCO}_2(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{--NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$ 、 $\text{--NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{--C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル})$

キル)、 $\text{--OC(=NH)(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}$ 、 $\text{--OC(=NH)OC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--C(=NH)N(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{--C(=NH)NH(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}$ 、 --C(=NH)NH_2 、 $\text{--OC(=NH)N(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{--OC(NH)NH(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}$ 、 --OC(NH)NH_2 、 $\text{--NHC(NH)N(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 --NHC(=NH)NH_2 、 $\text{--NHSO}_2(\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル)}$ 、 $\text{--SO}_2\text{N(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{--SO}_2\text{NH(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}$ 、 $\text{--SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{--SO}_2\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--SO}_2\text{OC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--OSO}_2\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--SOC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--Si(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_3$ 、 $\text{--OSi(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_3$ 、 $\text{--C(=S)N(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{C(=S)NH(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}$ 、 C(=S)NH_2 、 $\text{--C(=O)S(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}$ 、 $\text{--C(=S)SC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--SC(=S)SC}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{--P(=O)(OC}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{--P(=O)(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{--OP(=O)(C}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{--OP(=O)(OC}_{1\sim6}\text{アルキル)}_2$ 、 $\text{C}_{1\sim6}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_{1\sim6}\text{ペルハロアルキル}$ 、 $\text{C}_{2\sim6}\text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_{2\sim6}\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_{3\sim10}\text{カルボシクリル}$ 、 $\text{C}_{6\sim10}\text{アリール}$ 、 $3\sim10$ 員ヘテロシクリル、または $5\sim10$ 員ヘテロアリールであるか、または、2つのジェミナル R^g 置換基が連結されて $=\text{O}$ もしくは $=\text{S}$ を形成し得；および、 X^- の各々は、独立して、対イオンである、

10

前記化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項2】

20

環Aが任意置換フェニル環を含む、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項3】

環Aが任意置換シクロヘキシル環または任意置換ピペリジン環を含む、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項4】

L^1 が $\text{--NR}^{\text{L}1}\text{--}$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

30

【請求項5】

L^1 が $\text{--NR}^{\text{L}1}\text{--(CH}_2\text{)}_t\text{--}$ であり；および、 t が1と5との間の整数である（両端を含む）、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項6】

L^2 が --(C=O)-- または $\text{--NR}^{\text{L}2}\text{(C=O)--}$ である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

40

【請求項7】

L^2 が結合である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項8】

環Bが不在である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項9】

環Bが任意置換フェニル環である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物または

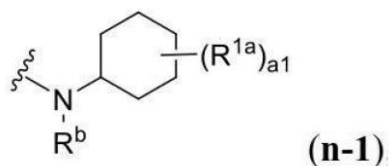
50

その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項 10】

R^1 が、式 (n-1) :

【化 3】



10

で表され、式中：

R^{1a} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^N)^2$ 、または $-OR^{O1}$ であり；

R^{N1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基であり；

R^{O1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または酸素保護基であり；および

$a1$ は、0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）、

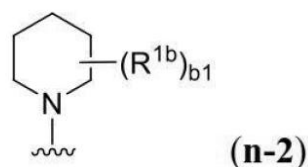
請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

20

【請求項 11】

R^1 が、式 (n-2) :

【化 4】



で表され、式中：

R^{1b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^N)^2$ 、または $-OR^{O1}$ であり；

R^{N1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基であり；

R^{O1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または酸素保護基であり；および

$b1$ は、0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）、

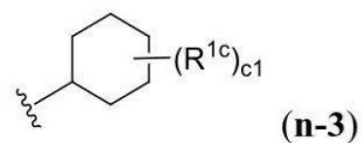
請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

30

【請求項 12】

R^1 が、式 (n-3) :

【化 5】



で表され、式中：

R^{1c} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^N)^2$ 、または $-OR^{O1}$ であり；

R^{N1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基であり；

40

50

R^{O1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または酸素保護基であり；および

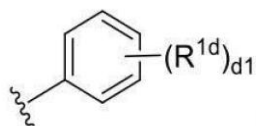
$c1$ は、 0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）、

請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項 13】

R^1 が、式 (n-4)：

【化 6】



10

で表され、式中：

R^{1d} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^C$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)R^C$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)R^C$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $S(=O)R^C$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-NR^B SO_2 R^C$ 、または $-SO_2 N(R^B)_2$ であり；

20

R^A の各々は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、酸素に付着している場合は酸素保護基、または硫黄に付着している場合は硫黄保護基であり；

R^B の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基であり、または 2 つの R^B 基は、それらの間にある原子とともに、任意置換ヘテロ環式環を形成し；

R^C の各々は、独立して、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、または $5 \sim 14$ 員ヘテロアリールであるか、または、2 つの R^C 基が連結されて $3 \sim 14$ 員ヘテロシクリルもしくは $5 \sim 14$ 員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、または 5 つの R^{dd} 基によって置換され；および

30

$d1$ は、 0 または 1 と 5 との間の整数である（両端を含む）、

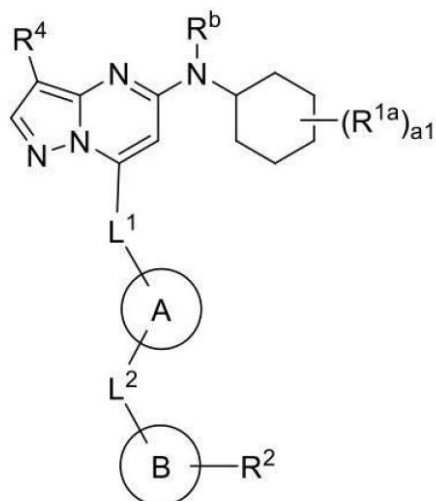
請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項 14】

式 (III-1)：

40

【化 7】



(III-1)

で表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体であって、
式中：

R^{1a} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^{N1})_2$ 、または $-OR^{O1}$ であり；

R^{N1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基であり；

R^{O1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または酸素保護基であり；および

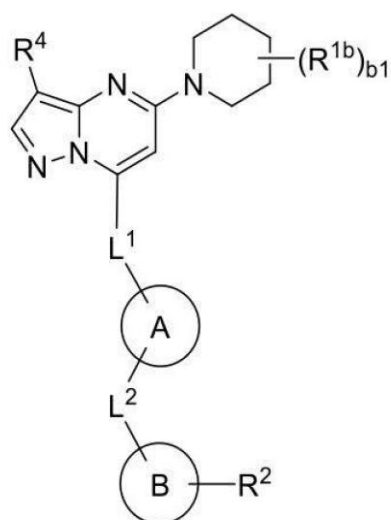
$a1$ は、0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）、

前記化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項 15】

式 (III-2)：

【化 8】



(III-2)

で表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体であって、
式中：

R^{1b} の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^{N1})_2$ 、または $-OR^{O1}$ であり；

R^{N1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基であり；

R^{O1} の各々は、独立して、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または酸素保護基であり；および

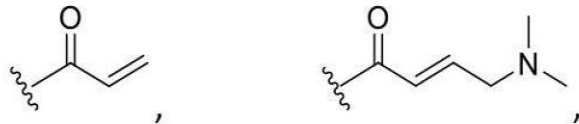
b1 は、0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）、

前記化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項 16】

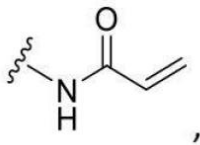
R^2 が、

【化 9】



10

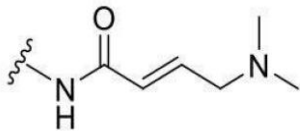
【化 10】



20

または

【化 11】



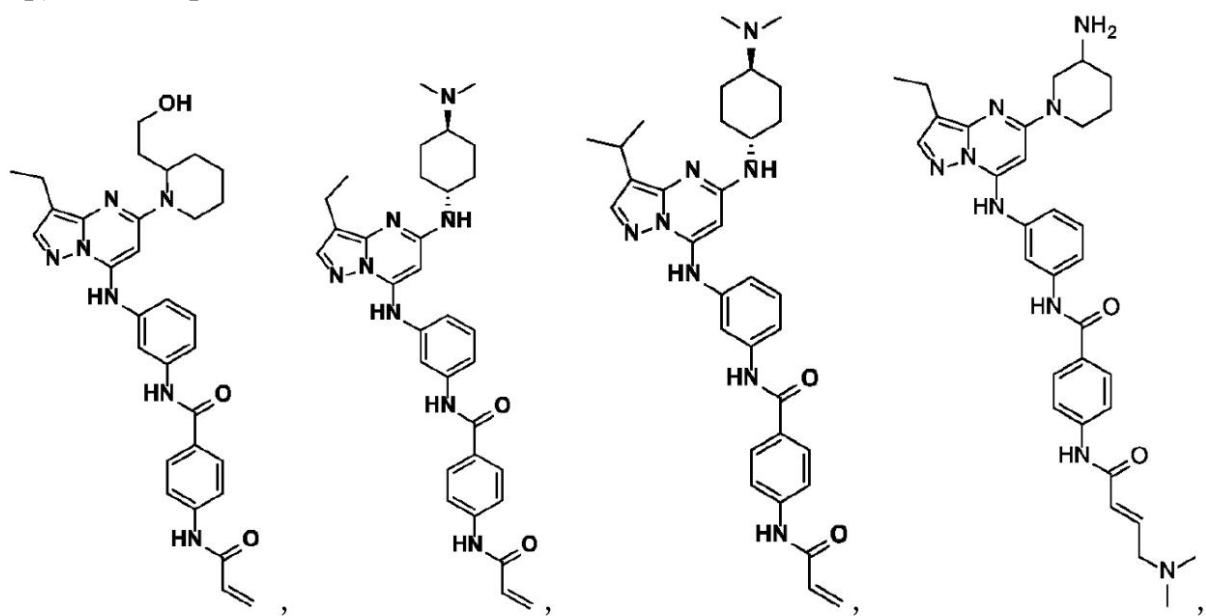
である、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

30

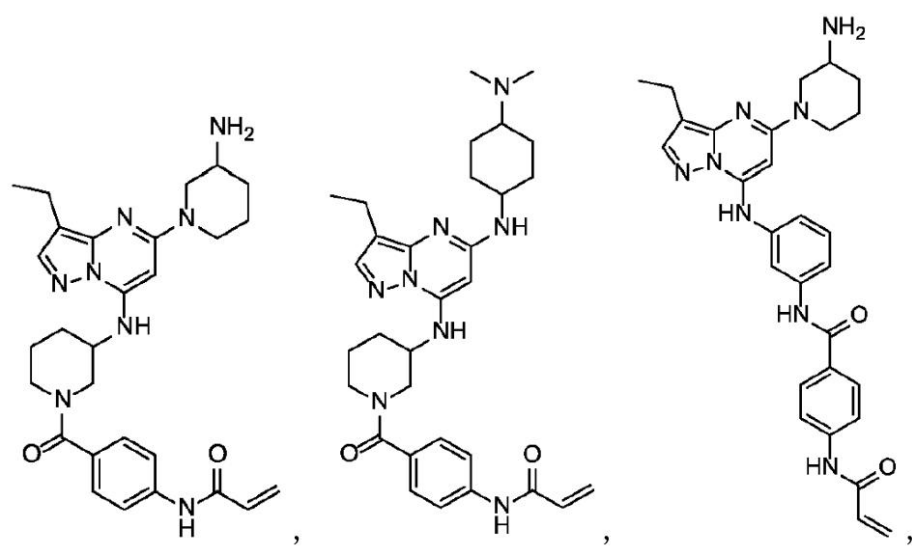
【請求項 17】

以下の式：

【化 1 2 - 1】

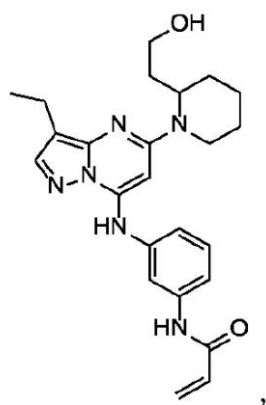


10



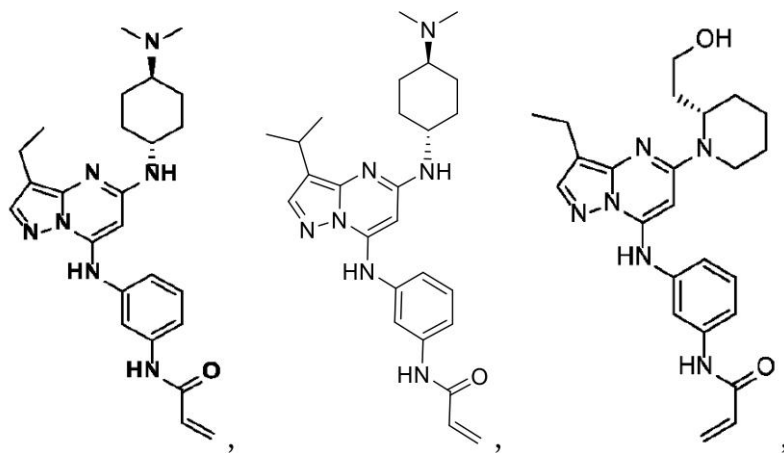
20

30

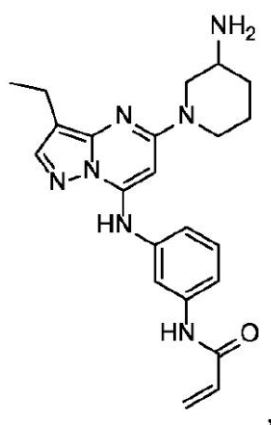


40

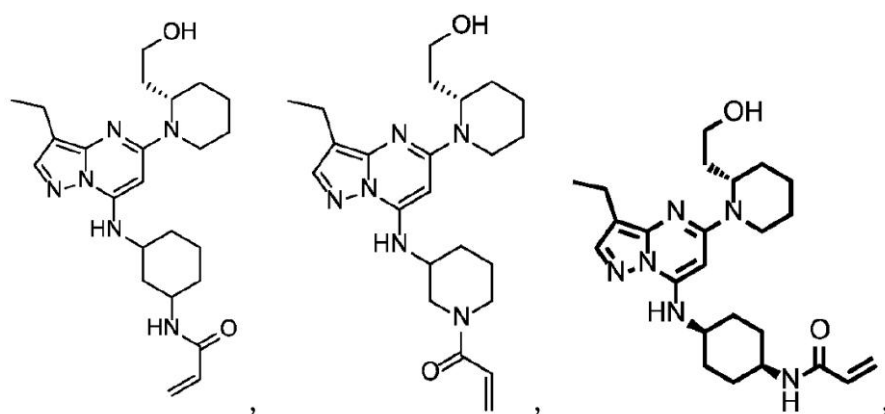
【化 1 2 - 2】



10

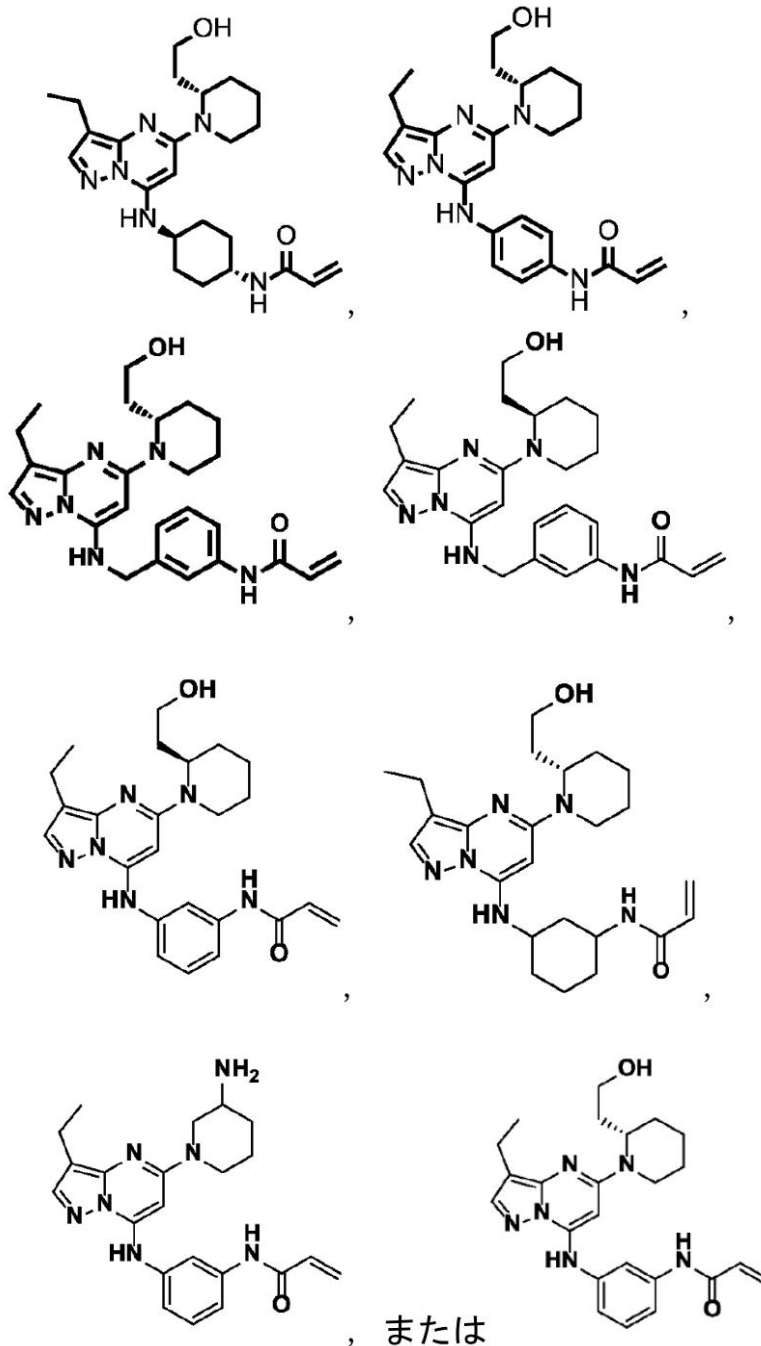


20



30

【化 1 2 - 3】



で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体。

【請求項 1 8】

請求項 1 ～ 1.7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 9】

それを必要とする対象における増殖性疾患を処置することにおける使用のための、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0】

生体試料または対象におけるサイクリン依存性キナーゼ（CDK）の活性を阻害することにおける使用のための、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

生体試料または対象において転写を阻害することにおける使用のための、請求項 1 8 に

10

20

30

40

50

記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

生体試料または対象において細胞増殖を阻害することにおける使用のための、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

生体試料または対象において細胞のアポトーシスを誘導することにおける使用のための、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 1 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導

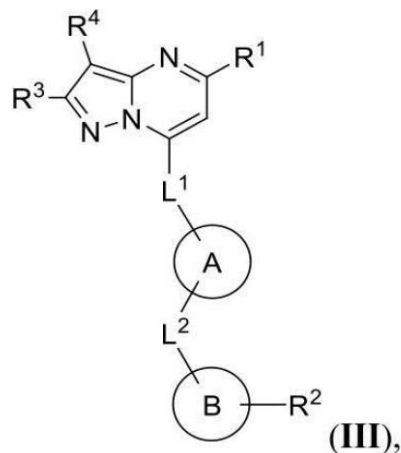
10

前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体、または前記医薬組成物を、対象に投与するため、または、生体試料に接触させるための説明書を含む、キット。

【請求項 2 5】

式 (I I I) :

【化 1 3】



20

で表される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容し得る塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

この出願は、2015年3月27日に提出された米国仮出願U.S.S.N. 62/139,352に対する35 U.S.C. § 119(e)の優先権を主張し、当該仮出願は、参照によって本明細書において組み込まれる。

【0 0 0 2】

政府の支援

この発明は、国立衛生研究所 (N I H) により付与された助成金番号1 R01 CA179483-0 1A1下の政府の支援によりなされた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

本発明の背景

サイクリン依存性キナーゼ (C D K) ファミリーのメンバーは、細胞増殖において重要な調節的役割を果たす。現在 2 0 種の既知の哺乳動物 C D K が存在する。C D K 7 ～ C D K 1 3 が転写に関連付けられている一方で、C D K 1、2、4 および 6 が、実証可能な細胞周期との関連性を示す。

【0 0 0 4】

50

哺乳動物 C D K の間でユニークなことに、C D K 7 は、強化されたキナーゼ活性を有し、細胞周期および転写の両方を制御している。細胞質ゾルにおいて、C D K 7 は、ヘテロ三量体複合体として存在し、C D K 1 / 2 活性化キナーゼ (C A K) として機能し、それにより、C D K 7 による C D K 1 / 2 中の保存された残基のリン酸化が、完全な触媒的 C D K 活性および細胞周期の進行のために必要とされと考えられる。(Desai et al., “Effects of Phosphorylation by CAK on cyclin binding by CDC2 and CDK2.” *Mol. Cell Biol.* 15, 345-350 (1995); Kaldis et al., “Analysis of CAK activities from human cells.” *Eur. J. Biochem.* 267, 4213-4221 (2000); Laroche et al., “Requirements for CDK7 in the assembly of CDK1/cyclin B and activation of CDK2 revealed by chemical genetics in human cells.” *Mol. Cell* 25, 839-850 (2007))。核においては、C D K 7 は、R N A ポリメラーゼ (R N A P) I I 基本転写因子複合体のキナーゼコアを形成し、遺伝子の転写開始において必要なステップである、R N A P I I の C 末端ドメイン (C T D) をリン酸化するという任を負う (Serizawa. et al., “Association of CDK-activating kinase subunits with transcription factor TFIIH.” *Nature* 374, 280-282 (1995); Shiekhata et al., “CDK-activating kinase complex is a component of human transcription factor TFIIH.” *Nature* 374, 283-287 (1995); Drapkin et al., “Human cyclin-dependent kinase-activating kinase exists in three distinct complexes.” *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 6488-6493 (1996); Liu. et al., “Two cyclin-dependent kinases promote RNA polymerase II transcription and formation of the scaffold complex.” *Mol. Cell Biol.* 24, 1721-1735 (2004); Akhtar et al., “TFIIH kinase places bivalent marks on the carboxy-terminal domain of RNA polymerase II.” *Mol. Cell* 34, 387-393 (2009); Glover-Cutter et al., “TFIIH-associated CDK7 kinase functions in phosphorylation of C-terminal domain Ser7 residues, promoter-proximal pausing, and termination by RNA polymerase II.” *Mol. Cell Biol.* 29, 5455-5464 (2009))。まとめると、C D K 7 の 2 つの機能、すなわち、C A K および C T D リン酸化は、細胞増殖、細胞周期、および転写の重要な面を支持する。

【0005】

C D K 1 2 および C D K 1 3 は、細胞周期レギュレーターについての c D N A スクリーニングにおいて同定された。それらのサイクリンパートナーはまだ知られていなかったため、それらはそれぞれ初期に C R K R S および C D C 2 L 5 と名付けられた (Ko et al., *J. Cell Sci.*, 2001, 114, 2591-2603; Marques et al., *Biochem Biophys Res Commun.*, 2000, 279(3):832-837)。それらは、それぞれ、保存された中心 C T D キナーゼドメインおよびそれらの N および C 末端領域において同定された変性 R S ドメインを有する 1 4 9 0 および 1 5 1 2 アミノ酸タンパク質であることが見出された (Even et al., *J Cell Biochem.*, 2006, 99(3), 890-904)。

【0006】

証拠は、C D K 1 2 および C D K 1 3 ががん発症において重要な役割を果たすことを示した。包括的なゲノムアプローチは、C D K 1 2 が、高悪性度の卵巣がん（疾患の最も致命的な形態）において最も頻繁に体細胞性に変異した遺伝子の 1 つであることを同定した (Erratum, *Nature*, 2011, 474(7353), 609-615)。キナーゼドメインにおける複数の同定された点変異は、この疾患の発症／進行についての C D K 1 2 のキナーゼ活性の決定的な重要性を指摘する。C D K 1 2 は、乳癌の発症に寄与することもまた見出された。とりわけ、C D K 1 2 は、乳癌感受性のための複数の候補遺伝子を含む 1 7 q 2 1 遺伝子座内の染色体 1 7 上に位置し (Kauraniemi et al., *Cancer Res.*, 2001, 61(22), 8235-8240)、それはチロシンキナーゼ受容体 E R B B 2（乳房腫瘍の約 2 0 % において増幅され、過剰発現されたタンパク質）とともに共増幅される。C D K 1 2 と E R B B 2 との間の遺伝子融合は、胃がんにおいても検出された (Zang et al., *Cancer Res.*, 2011, 71(1), 29-39)。C D K 1 2 もまた、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ経路の調節を介して、エストロゲン陽性乳癌におけるタモキシフェン感受性の改変に関与づけられる (Iorns et al., *Carcinogenesis*, 2009, 30(10):1696-1701)。

【0007】

細胞周期の制御、細胞増殖、分化、およびアポトーシスにおけるキナーゼ（CDK7、CDK12、およびCDK13など）の重要な調節的機能のために、選択的モジュレーターを含むこれらのキナーゼの活性のモジュレーターを開発することは、研究ツールならびに疾患の処置における治療剤としての使用について重要である。

【発明の概要】

【0008】

本発明の概要

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）、例えばCDK7、CDK12、およびCDK13は、細胞周期の重要なレギュレーターである。それらの連続的な活性化および不活化は、周期を前向きに駆動する。CDKの活性は、正および負のリン酸化などの複数の機構、サイクリンのような調節的タンパク質の結合、およびCDK阻害剤によって制御される。ほとんどのCDKは、完全なキナーゼ活性を達成するために、Tループにおいて位置するスレオニン残基のリン酸化を必要とする。このスレオニン残基は、細胞周期の制御において機能する全てのCDKにおいて保存されている。そのため、このリン酸化を担当する酵素は、CDK活性化キナーゼまたはCAKと称される。CAK複合体は、CDK7、CDK12、CDK13、サイクリンH、およびMAT1からなることが見出された。そのCAK機能に加えて、CDK7、CDK12、およびCDK13もまた、転写およびおそらくDNA修復において役割を果たす。これは、CDK7、CDK12、およびCDK13酵素複合体が、細胞における複数の機能（例えば細胞周期の制御、アポトーシス、転写の制御、およびDNA修復）に関与することを示唆する。

【0009】

本発明は、式（I）～（III）で表される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグおよび組成物を提供する。式（I）～（III）で表される化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグおよび組成物は、キナーゼの活性を阻害することができる。本明細書において記載される化合物は、特異的なCDK下位型（例えば、CDK7、CDK12、またはCDK13）を選択的に阻害し得る。ある態様において、式（I）～（III）で表される化合物は、他のキナーゼと比較してCDK7について選択的である。ある態様において、式（I）～（III）で表される化合物は、他のキナーゼと比較してCDK12および／またはCDK13について選択的である。本発明はまた、キナーゼ（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13）の阻害を研究するために、ならびに、キナーゼの過剰発現および／または異常な活性（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13）に関連する疾患の予防および／または処置のための治療として、本発明の化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグおよび組成物を用いる方法を提供する。ある態様において、本発明の化合物は、対象における増殖性疾患（例えば、がん（例えば、白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、肺癌、大腸がん）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）の予防および／または処置のために用いられる。

【0010】

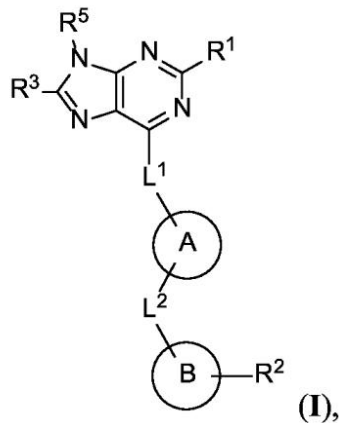
CDK7、CDK12、およびCDK13の選択的阻害剤の発見は、CDKファミリーメンバーのキナーゼドメインの配列および構造の高い類似性により妨げられてきたので、転写的サイクリン依存性キナーゼ（tCDK）の選択的阻害剤の開発は、それらの転写の制御への寄与の精査、およびそれらの治療的潜在能力の評価を可能にするであろう。いかなる特定の理論にも拘束されることは望まないが、CDK7、CDK12、および／またはCDK13に対する本発明の化合物の選択性は、化合物がこれらのキナーゼ（例えば、

CDK7のCys312、CDK12のCys1039、CDK13のCys1017)の特定のシステイン残基を共有結合的に修飾する能力に起因する可能性がある。

【0011】

一側面において、本発明は、式(I)：

【化1】



10

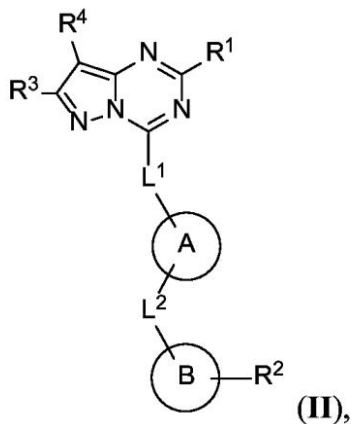
で表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグ、式中、R¹、R²、R³、R⁵、環A、環B、L¹、およびL²は、本明細書において定義されたとおりである、を提供する。

20

【0012】

一側面において、本発明は、式(II)：

【化2】



30

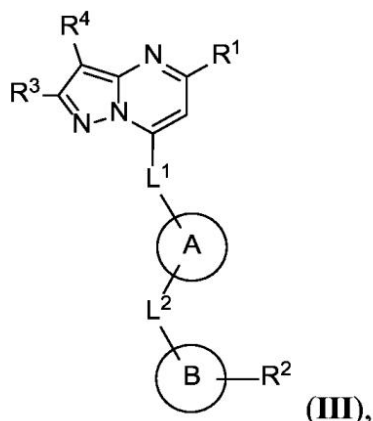
で表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグ、式中、R¹、R²、R³、R⁴、環A、環B、L¹、およびL²は本明細書において定義されたとおりである、を提供する。

40

【0013】

一側面において、本発明は、式(III)：

【化 3】



10

で表される化合物およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグ、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、環A、環B、 L^1 、および L^2 は、本明細書において定義されたとおりである、を提供する。

【0014】

別の側面において、本開示は、本明細書において記載される化合物および任意に薬学的に許容し得る賦形剤を含む医薬組成物を提供する。ある態様において、本明細書において記載される医薬組成物は、本明細書において記載される化合物の治療または予防有効量を含む。医薬組成物は、それを必要とする対象において増殖性疾患を処置するため、それを必要とする対象において増殖性疾患を予防するため、対象、生体試料、組織もしくは細胞においてタンパク質キナーゼの活性を阻害するため、および／または細胞においてアポトーシスを誘導するために有用であり得る。ある態様において、増殖性疾患は急性炎症性疾患である。ある態様において、急性炎症性疾患は、リウマチ性関節炎、クローン病、または線維症である。

20

【0015】

別の側面において、本発明は、増殖性疾患を処置および／または予防するための方法を提供する。処置され得る例示的な増殖性疾患は、がん、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患を含む。ある態様において、がんは、膵臓がん、肺がん（例えば、小細胞肺がん（SCLC）、および非小細胞肺がん）、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、腎臓がん、肝臓がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、および大腸がんからなる群から選択される1つ以上である。

30

【0016】

本発明の別の側面は、生体試料または対象においてキナーゼの活性（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13））を阻害する方法に関する。ある態様において、方法は、CDK7の選択的阻害を含む。ある態様において、方法は、CDK12の選択的な阻害を含む。ある態様において、方法は、CDK13の選択的な阻害を含む。

【0017】

40

生体試料または対象の細胞における1つ以上の遺伝子の転写を阻害する方法もまた、本発明によって提供される。CDK7の活性によって影響を受けた遺伝子の転写は、本発明の化合物によって阻害され得る。ある態様において、これらの遺伝子は、MYC、RUNX1、MYB、TAL1、GATA3、KLF2、HNRPD、p21、ASCL1、MYCN、INSM1、NEUROD1、NEUROG1、FOXG1、FOXA1、SOX2、SOX4、BCL11A、OTX2、GAT2、PHOX2B、PLK2、TAF1、CTGF、WEE1、SDIM、JUN、PIM1、IL8、FOS1からなる群から選択される1つ以上である。CDK12の活性によって影響を受けた遺伝子の転写は、本発明の化合物によって阻害され得る。ある態様において、これらの遺伝子は、BRCA1、FANCI、ATR、FANCD2、APEX1、NEK9、CHEK1、CHE

50

K2、ATM、RAD51C、RAD51D、ORC3L、MDC1、TERF2、ERCC4、FANCF、PARP9、RUNX1、MYB、TAL1、MCL1、MYC、BCL2、ETS1、EWS-FLI1からなる群から選択される1つ以上である。CDK13の活性によって影響を受けた遺伝子の転写は、本発明の化合物によって阻害され得る。ある態様において、遺伝子はSNORA38である。

【0018】

本発明はまた、生体試料または対象において細胞増殖を阻害する方法を提供する。なお別の側面において、本発明は、生体試料または対象において細胞のアポトーシスを誘導する方法を提供する。

【0019】

さらに別の側面において、本発明は、対象における疾患（例えばがんなどの増殖性疾患）の処置における使用のための、式（I）～（III）で表される化合物ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグおよび組成物を提供する。

【0020】

本開示の別の側面は、本明細書に記載される化合物またはその医薬組成物の容器を含むキットに関する。本明細書に記載されるキットは、化合物または医薬組成物の単回用量または複数回用量を含み得る。キットは本開示の方法に有用であり得る。ある種の態様において、キットは化合物または医薬組成物を用いるための説明書をさらに含む。本明細書に記載されるキットはまた、U.S.食品医薬品局（FDA）などの規制当局によって要求される情報（例えば処方情報）をもまた含む。

【0021】

本発明は、それを必要とする対象に、本明細書において記載される化合物またはその医薬組成物の有効量を投与するための方法を提供する。また記載されるのは、本明細書において記載される化合物またはその医薬組成物の有効量を細胞と接触させる方法である。ある態様において、本明細書において記載される方法は、さらに、対象にさらなる医薬品を投与することを含む。ある態様において、本明細書において記載される方法はさらに、細胞をさらなる医薬品に接触させることを含む。本明細書において記載される方法は、さらに、対象に対して、放射線治療、免疫治療、および／または移植を行うことを含んでもよい。

【0022】

本発明の1つ以上の態様の詳細は、本明細書において記載される。本発明の他の特徴、目的および利点は、詳細な説明、例および請求の範囲から明らかとなるであろう。

【0023】

図面の簡単な説明

添付の図面は、本願の一部において組み込まれ、これを構成し、本願のいくつかの態様を説明し、説明と一緒に、本発明の原理を説明するために役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1は、化合物E9、E17、およびジナシクリブによるジャーカット細胞生存性の阻害を示す。具体的には、化合物E9およびE17はジャーカット細胞生存性を不可逆的に阻害する。化合物E9およびE17の抗増殖効果は、洗い出しありおよびなしで存在する一方、ジナシクリブの効果は洗い出しありでは失われた。細胞は各化合物で4時間処置され、洗い出しなし（洗い出しなし）か、または培地で細胞を洗浄することによって化合物を除去された（洗い出し）かのいずれかがなされた。洗い出しから68時間後、細胞は抗増殖効果についてアッセイされた。エラーバーは+/-SDを表す。

【0025】

【図2】図2は、2つの濃度での化合物E9およびE17のCDK12との結合を示す。化合物E9およびE17は、1 μMおよび200 nMでサイクリンKのプルダウンを遮断することができた。具体的には、ジャーカット細胞は、2つの濃度で4時間、DMSO、

10

20

30

40

50

化合物 E 9、E 1 7、およびジナシクリブで処置された。サイクリン K のビオチン-T H Z 1 との低減されたプルダウンは、C D K 1 2 結合の損失を表した。サイクリン H プルダウンは影響を受けず、C D K 7 結合は影響を受けないことを表した。

【0026】

【図3】図3は、化合物 E 9、E 1 7、およびジナシクリブの下流のタンパク質標的に対する効果を示す。具体的には、化合物 E 9 および E 1 7 は、洗い出しありおよびなしで、ポリメラーゼ I I セリン 2 リン酸化および M C L 1 レベルに対して不可逆的な効果を示す。ジナシクリブは、それが細胞において存在するときのみ有効であり、その効果は洗い出しによって失われる。

【0027】

【図4】図4は、神経芽細胞腫 (N B) 細胞における例示的な化合物の評価を示す。I C 5 0 値は n M において示される。

【0028】

【図5】図5は、ジナシクリブおよび化合物 E 9、E 1 7、および E 1 8 がジャーカーット T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L) 細胞増殖を阻害することを示す。化合物 E 9、E 1 7、および E 1 8 は不可逆的に T - A L L 細胞増殖を阻害する一方、ジナシクリブは可逆的な阻害剤として作用する。ジャーカーット細胞は 9 6 ウェルプレートにおいて 2 5, 0 0 0 細胞/ウェルの密度で播種された。細胞は次いで、1 0 p t 用量の段階的拡大フォーマット (1 n M ~ 1 0 μ M) または D M S O コントロールにおいて、7 2 時間、示された化合物で処置された。7 2 時間後、細胞は CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を使用してアッセイされ、(細胞の代謝活性の指針である) 各試料の細胞集団において存在する A T P の量を測定することによって細胞生存性を決定した。結果は 7 2 時間での D M S O コントロールに対する割合としてグラフで表された。全てのデータ点は、生物学的トリプリケートにおいて行われた。エラーバーは + / - S D である。

【0029】

【図6】図6は、ジナシクリブおよび化合物 E 9、E 1 7、および E 1 8 の下流のタンパク質標的に対する効果を示す。具体的には、可逆的な阻害剤であるジナシクリブおよび共有結合的阻害剤である化合物 E 9、E 1 7、および E 1 8 は、ジャーカーット T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T - A L L) 細胞において、T A L 1、R U N X 1、および M Y B の m R N A 転写物を下方制御する可能性がある。ジャーカーット細胞は 5 0 0 万細胞 / 1 0 m L の密度で播種された。細胞は次いで、2 0 0 n M または 1 μ M の示された化合物または D M S O コントロールで 6 時間処置された。全 R N A は、g D N A 除去ミニカラムを有する RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen) を使用して 5 0 0 万細胞から抽出され、ゲノム D N A を除去した。m R N A は、SuperScript III First-Strand Synthesis Kit (Life Technologies) を使用して、ポリアデニル化 m R N A を捕捉するためのオリゴ d T プライマーを使用して、c D N A へ逆転写された。転写物特異的な Taqman プロブ (Applied Biosystems) を使用する定量 P C R (q P C R) は、化合物の処置の示された m R N A 転写物の発現に対する効果を評価するために使用された。示された全ての実験は、生物学的トリプリケートにおいて行われた。各々の個別の生体試料は技術的なデュプリケートにおいて q P C R 増幅された。エラーバーは + / - S D である。薬物の処置からの発現データは G A P D H プロブに対して正規化された。

【0030】

【図7】図7は、室温で 1 h r、D M S O で処置後の C D K 1 2 / C C N K 複合体の電ロスプレイイオン化質量スペクトルを示す。上部パネルおよび挿入図におけるゼロ荷電質量スペクトルは、下部パネルにおける生の質量スペクトルの逆重畳積分の結果である。A、C C N K。C、リン酸化 C D K 1 2。D、C D K 1 2。

【0031】

【図8】図8は、室温で 1 h r、E - 9 で処置後の C D K 1 2 / C C N K 複合体の電ロスプレイイオン化質量スペクトルを示す。上部パネルおよび挿入図におけるゼロ荷電

10

20

30

40

50

質量スペクトルは、下部パネルにおける生の質量スペクトルの逆重畳積分の結果である。A、C C N K。B、リン酸化され、E - 9 標識されたC D K 1 2。C、E - 9 標識されたC D K 1 2。C D K 1 2 タンパク質の質量のみ処置後にシフトした。

【0032】

【図9】図9は、例示的な化合物とのプルダウンアッセイを示す。第1および第2ウェルはそれぞれ1 μ Mおよび200 nMの濃度である。

【0033】

【図10】図10は、化合物E9のKiNativ（商標）キノームプロファイリングを示す。

【0034】

【図11】図11は例示的な下流の遺伝子を示す。これらの下流の遺伝子の転写はC D K 7、C D K 1 2、およびC D K 1 3の活性によって影響を受ける。

10

【0035】

【図12】図12は、システインからセリンへの変異をC D K 1 2およびC D K 1 3のゲノムの遺伝子座中へ導入するためのC R I S P R媒介戦略の概要を示す。ジャーカット細胞におけるC D K 1 2（左）およびC D K 1 3（左）遺伝子の遺伝子座でのRNAポリメラーゼI I C h I P - s e qシグナルの遺伝子トラックが示される。漫画は、（1）C D K 1 2またはC D K / 1 3 遺伝子の遺伝子座のいずれかに特異的なC a s 9媒介DNA切断を標的とするために使用されたC a s 9 / ガイドRNAコンストラクトおよび（2）所望のシステインからセリンへのコード変異をこれら遺伝子座中へ一緒に導入する、C D K 1 2（C1039S）およびC D K 1 3（C1017S）におけるセリン変異についてコードするDNA配列を含有する修復コンストラクトを描く。

20

【0036】

【図13】図13は、野生型（上部）C D K 1 2 C1039S / C D K 1 3 C1017S二重変異体（下部）細胞についての遺伝子型を示す。C D K 1 2（左）およびC D K 1 3（右）遺伝子座についてのシーケンシング結果が描かれる。これら推定上の阻害剤耐性の変異体の発現は、C D K 1 2およびC D K 1 3の共有結合的な阻害からもたらされる、化合物によって誘導される増殖欠損をレスキューすることが期待される。C D K 1 2 W T遺伝子座について、T G Cはシステインについてコードする；一方、C D K 1 2 C1039S遺伝子座について、T C Cはセリンについてコードする。C D K 1 3 W T遺伝子座について、T G Tはシステインについてコードする；一方、C D K 1 3 C1017S遺伝子座について、T C Tはセリンについてコードする。

30

【0037】

【図14】図14は、野生型およびC D K 1 2 C1039S / C D K 1 3 C1017S H A P 1細胞からの72時間の増殖の結果を示す。二重変異体細胞は、C D K 1 2 / 1 3阻害によって誘導される増殖の欠損のレスキューを表す野生型細胞と比較して、E17に対して4倍感応性が低い。H A P 1細胞は、96ウェルプレートにおいて12,000細胞 / ウェルの密度で播種された。24時間後、細胞は、示された化合物で、10 p t 用量の段階的拡大フォーマット（1 n M ~ 10 μ M）またはD M S Oコントロールにおいて、72時間処置された。72時間後、細胞は、（細胞代謝活性の指針である）各試料の細胞集団に存在するA T Pの量を測定することによって細胞生存性を決定するために、Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay（Promega）を使用してアッセイされた。結果は、72時間でのD M S Oコントロールに対する割合としてグラフで表された。全てのデータ点は、生物学的トリプリケートにおいて行われた。エラーバーは+ / - S Dである。

40

【0038】

【図15】図15は、H A P 1細胞増殖アッセイにおけるE - 9およびE17のプロファイリングを示す。C D K 1 2（C1039S）およびC D K 1 3（C1017S）において阻害剤耐性変異を示すH A P 1細胞は、コントロールの野生型H A P 1細胞と比較して、E17に対して、4倍感応性が低かった。この結果は、細胞内E17活性の大部分がC D K 1 2および / またはC D K 1 3の共有結合的阻害に由来することを表す。これらの標

50

的とされたシステインの低求核性のセリンへの変異は、350 nM未満の濃度での抗増殖活性の大部分をレスキューするために十分である。

【0039】

定義

具体的な官能基および化学用語の定義が下でより詳細に記載される。化学元素はHandbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、具体的な官能基はそこに記載されるどおりに一般に定義される。加えて、有機化学の一般の法則、さらには具体的な官能部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; および、Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。本開示は、いかなるやり方によっても、本明細書に記載の置換基の例示列举で限定されることを意図していない。

10

【0040】

本明細書に記載される化合物は1つ以上の不斉中心を含み得、それゆえに種々の異性体形態、例えばエナンチオマーおよび／またはジアステレオマーで存在し得る。例えば、本明細書に記載される化合物は単体のエナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは幾何異性体の形態であり得るか、または、立体異性体の混合物の形態であり得る（ラセミ混合物および1つ以上の立体異性体が濃縮された混合物を含む）。異性体は、当業者に知られている方法（キラル高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む）によって混合物から単離され得るか；または、好ましい異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および、Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) を参照。本開示は、加えて、他の異性体を実質的にない単体の異性体としての、およびその代わりに、種々の異性体の混合物としての、本明細書に記載される化合物を包含する。

20

【0041】

式において、

【数1】

~~~~~

は、単結合であり、ここで、直ちにそれに付着される部分の立体化学は特定されない、

【数2】

---

は、不在または単結合であり、

【数3】

===

または

【数4】

===

は、単結合または二重結合である。

【0042】

特に明記しない限り、本明細書において描かれた構造は、1つ以上の同位体的に濃縮された原子の存在においてのみ異なる化合物を含むこともまた意味される。例えば、重水素

40

50

または三重水素による水素の置き換え、 $^{19}\text{F}$ の $^{18}\text{F}$ との置き換え、または $^{12}\text{C}$ の $^{13}\text{C}$ または $^{14}\text{C}$ との置き換えを除く本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。かかる化合物は、例えば分析ツールまたは生物学的アッセイにおけるプローブとして有用である。

#### 【0043】

値の範囲が列挙されるときには、範囲内の各値および部分範囲を包含することが意図される。例えば「 $\text{C}_{1\sim6}$ 」は $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_{1\sim6}$ 、 $\text{C}_{1\sim5}$ 、 $\text{C}_{1\sim4}$ 、 $\text{C}_{1\sim3}$ 、 $\text{C}_{1\sim2}$ 、 $\text{C}_{2\sim6}$ 、 $\text{C}_{2\sim5}$ 、 $\text{C}_{2\sim4}$ 、 $\text{C}_{2\sim3}$ 、 $\text{C}_{3\sim6}$ 、 $\text{C}_{3\sim5}$ 、 $\text{C}_{3\sim4}$ 、 $\text{C}_{4\sim6}$ 、 $\text{C}_{4\sim5}$ 、および $\text{C}_{5\sim6}$ を包含することが意図される。

10

#### 【0044】

用語「脂肪族」は、飽和および不飽和両方の直鎖（すなわち非分岐）、分岐、非環式、環式、または多環式脂肪族炭化水素を含み、それらは1つ以上の官能基によって任意置換される。当業者によって認められるであろうとおり、「脂肪族」は、アルキル、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、およびシクロアルキニル部分を含むが、これに限定されないことを本明細書においては意図される。それゆえに、用語「アルキル」は、直鎖、分岐、および環式アルキル基を含む。同様の慣例が他の総称的な用語、例えば「アルケニル」、「アルキニル」、および同類に適用される。なおその上に、用語「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、および同類は、置換および無置換の基の両方を包含する。ある種の態様において、「低級アルキル」は、1～6つの炭素原子を有する（環式、非環式、置換、無置換、分岐、または非分岐）アルキル基を表すために用いられる。

20

#### 【0045】

ある種の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。ある種の他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。なお他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～6個の脂肪族炭素原子を含有する。まだ他の態様において、本開示に使われるアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、1～4個の炭素原子を含有する。例示のための脂肪族基は、それゆえに、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、 $-\text{CH}_2-$ シクロプロピル、ビニル、アリル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、シクロブチル、 $-\text{CH}_2-$ シクロブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、シクロペンチル、 $-\text{CH}_2-$ シクロペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、シクロヘキシル、 $-\text{CH}_2-$ シクロヘキシル部分、および同類を含むが、これらに限定されず、これもやはり1以上の置換基を持ち得る。アルケニル基は、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、および同類を含むが、これらに限定されない。代表的なアルキニル基は、エチニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-プロピニル、および同類を含むが、これに限定されない。

30

40

#### 【0046】

用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分岐飽和炭化水素基のラジカルを言う（「 $\text{C}_{1\sim10}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～9つの炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim9}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～8つの炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim8}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～7つの炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim7}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～6つの炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～5つの炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim5}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～4つの炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は1～3つの炭素原子を有する（「 $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル」）。

50

～<sub>3</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は1～2つの炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は1つの炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>アルキル」)。いくつかの態様において、アルキル基は2～6つの炭素原子を有する(「C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキル」)。C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基の例は、メチル(C<sub>1</sub>)、エチル(C<sub>2</sub>)、プロピル(C<sub>3</sub>) (例えばn-プロピル、イソプロピル)、ブチル(C<sub>4</sub>) (例えばn-ブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソブチル)、ペンチル(C<sub>5</sub>) (例えばn-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、第三級アミル)、およびヘキシル(C<sub>6</sub>) (例えばn-ヘキシル)を含む。アルキル基の追加の例はn-ヘプチル(C<sub>7</sub>)、n-オクチル(C<sub>8</sub>)、および同類を含む。別様に指定されない限り、アルキル基のそれぞれは独立して無置換であるか(「無置換アルキル」)、または1つ以上の置換基(例えばハロゲン、例えばF)によって置換される(「置換アルキル」)。ある種の態様において、アルキル基は無置換C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルである(例えば無置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、例えば-CH<sub>3</sub>)。ある種の態様において、アルキル基は置換C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルである(例えば置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、例えば-CF<sub>3</sub>)。ある態様において、アルキル基は、無置換C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル(無置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、例えば-CH<sub>3</sub>(Me)、無置換エチル(Et)、無置換プロピル(Pr、例えば無置換n-プロピル(n-Pr)、無置換イソプロピル(i-Pr))、無置換ブチル(Bu、例えば無置換n-ブチル(n-Bu)、無置換tert-ブチル(tert-Buまたはt-Bu)、無置換sec-ブチル(sec-Bu)、無置換イソブチル(i-Bu)など)である。ある態様において、アルキル基は、置換C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル(置換C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル、例えば-CF<sub>3</sub>、Bnなど)である。

#### 【0047】

用語「ハロアルキル」は、置換アルキル基であり、ここで、1つ以上の水素原子は、独立して、ハロゲン、例えばフルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードによって置き換えられる。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～8個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>～<sub>8</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～6個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～4個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>～<sub>4</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～3個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>～<sub>3</sub>ハロアルキル」)。いくつかの態様において、ハロアルキル部分は、1～2個の炭素原子を有する(「C<sub>1</sub>～<sub>2</sub>ハロアルキル」)。ハロアルキル基の例は、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CFCl<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>Cl、および同類を含む。

#### 【0048】

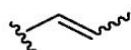
用語「ヘテロアルキル」は、親鎖の1つ以上の末端位置(単数または複数)内(すなわち、隣接する炭素原子の間に挿入)および/または当該位置において置かれる酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子(例えば、1、2、3、または4つのヘテロ原子)をさらに含むアルキル基を言う。ある態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～10個の炭素原子および1以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル」)を言う。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～9個の炭素原子および1以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>9</sub>アルキル」)である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～8個の炭素原子および1以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>8</sub>アルキル」)である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～7個の炭素原子および1以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>7</sub>アルキル」)である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～6個の炭素原子および1以上のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」)である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で、1～5個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基(「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>5</sub>アルキル」)である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～4個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽

和基（「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>4</sub>アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>3</sub>アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>2</sub>アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1個の炭素原子および1個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC<sub>1</sub>アルキル」）である。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、親鎖内で2～6個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキル」）である。別様に指定されない限り、ヘテロアルキル基の各々は、独立して、無置換であるか（「無置換ヘテロアルキル」）または1つ以上の置換基と置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。ある態様において、ヘテロアルキル基は、無置換ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルである。ある態様において、ヘテロアルキル基は置換ヘテロC<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキルである。

#### 【0049】

「アルケニル」は、2～20個の炭素原子および1以上の炭素－炭素二重結合を有し、三重結合を有さない、直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを言う（「C<sub>2</sub>～<sub>20</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～10個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～9個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～8個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～7個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～5つの炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～4個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルケニル」）。1個以上の炭素－炭素二重結合は、内部（例えば2－ブテニル中）または末端（例えば1－ブテニル中）であり得る。C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル基の例は、エテニル（C<sub>2</sub>）、1－プロペニル（C<sub>3</sub>）、2－プロペニル（C<sub>3</sub>）、1－ブテニル（C<sub>4</sub>）、2－ブテニル（C<sub>4</sub>）、ブタジエニル（C<sub>4</sub>）、および同類を含む。C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基の例は、前述のC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル基、さらにはペンテニル（C<sub>5</sub>）、ペンタジエニル（C<sub>5</sub>）、ヘキセニル（C<sub>6</sub>）、および同類を含む。アルケニルの追加の例はヘプテニル（C<sub>7</sub>）、オクテニル（C<sub>8</sub>）、オクタトリエニル（C<sub>8</sub>）、および同類を含む。別様に指定されない限り、アルケニル基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか（「無置換アルケニル」）または1以上の置換基によって置換される（「置換アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は無置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。ある種の態様において、アルケニル基は置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が特定されていないC＝C二重結合（例えば、－CH＝CHCH<sub>3</sub>または

#### 【化4】



）は、（E）または（Z）二重結合であってもよい。

#### 【0050】

用語「ヘテロアルケニル」は、親鎖の1つ以上の末端位置（単数または複数）内（すなわち隣接する炭素原子の間に挿入）および／または当該位置に置かれる酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば1、2、3、または4個のヘテロ原子）をさらに含むアルケニル基を言う。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～10個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1以上のヘテロ原子を有する基（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニル」）を言う。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～9個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および

1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～8個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～7個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～5個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～4個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～3個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルケニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルケニル基は、親鎖内で2～6個の炭素原子、少なくとも1つの二重結合、および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル」）。別様に指定されない限り、ヘテロアルケニル基の各々は、独立して、無置換であるか（「無置換ヘテロアルケニル」）または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。ある態様において、ヘテロアルケニル基は無置換ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。ある態様において、ヘテロアルケニル基は置換ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルケニルである。

10

20

**【0051】**

「アルキニル」は、2～20個の炭素原子、1以上の炭素－炭素三重結合、および任意に1以上の二重結合を有する、直鎖または分岐炭化水素基のラジカルを言う（「C<sub>2</sub>～<sub>20</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～10個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～9個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～8個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～7個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～6個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～5個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～4個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2～3個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は2個の炭素原子を有する（「C<sub>2</sub>アルキニル」）。1以上の炭素－炭素三重結合は内部（例えば2－ブチニル中）または末端（例えば1－ブチニル中）であり得る。C<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル基の例は、限定なしにエチニル（C<sub>2</sub>）、1－プロピニル（C<sub>3</sub>）、2－プロピニル（C<sub>3</sub>）、1－ブチニル（C<sub>4</sub>）、2－ブチニル（C<sub>4</sub>）、および同類を含む。C<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルケニル基の例は前述のC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル基、さらにはペンチニル（C<sub>5</sub>）、ヘキシニル（C<sub>6</sub>）、および同類を含む。アルキニルの追加の例は、ヘプチニル（C<sub>7</sub>）、オクチニル（C<sub>8</sub>）、および同類を含む。別様に指定されない限り、アルキニル基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか（「無置換アルキニル」）または1以上の置換基によって置換される（「置換アルキニル」）。ある態様において、アルキニル基は無置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は置換C<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニルである。

30

40

**【0052】**

用語「ヘテロアルキニル」は、親鎖の1つ以上の末端位置（単数または複数）内（すなわち隣接する炭素原子の間に挿入）および／または当該位置で置かれる酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば1、2、3、または4個のヘテロ原子）を含むアルキニル基を言う。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～10個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1以上のヘテロ原子を有

50

する基を言う（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～9個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>9</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～8個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>8</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～7個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>7</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～5個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>5</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～4個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>4</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～3個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>3</sub>アルキニル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキニル基は、親鎖内で2～6個の炭素原子、少なくとも1つの三重結合、および1または2個のヘテロ原子を有する（「ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>6</sub>アルキニル」）。別様に指定されない限り、ヘテロアルキニル基の各々は、独立して、無置換であるか（「無置換ヘテロアルキニル」）または1つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキニル」）。ある態様において、ヘテロアルキニル基は無置換ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニルである。ある態様において、ヘテロアルキニル基は置換ヘテロC<sub>2</sub>～<sub>10</sub>アルキニルである。

#### 【0053】

「カルボシクリル」または「炭素環式」は、3～10個の環内炭素原子（「C<sub>3</sub>～<sub>10</sub>カルボシクリル」）および0個のヘテロ原子を非芳香族環系中に有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを言う。いくつかの態様において、カルボシクリル基は3～8個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～<sub>8</sub>カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は3～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は3～6個の環内炭素原子を有する（「C<sub>3</sub>～<sub>6</sub>カルボシクリル」）。いくつかの態様において、カルボシクリル基は5～10個の環内炭素原子を有する（「C<sub>5</sub>～<sub>10</sub>カルボシクリル」）。例示的なC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>カルボシクリル基は、限定なしにシクロプロピル（C<sub>3</sub>）、シクロプロペニル（C<sub>3</sub>）、シクロブチル（C<sub>4</sub>）、シクロブテニル（C<sub>4</sub>）、シクロペンチル（C<sub>5</sub>）、シクロペンテニル（C<sub>5</sub>）、シクロヘキシル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキセニル（C<sub>6</sub>）、シクロヘキサジエニル（C<sub>6</sub>）、および同類を含む。例示的なC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>カルボシクリル基は、限定なしに、前述のC<sub>3</sub>～<sub>6</sub>カルボシクリル基、さらにはシクロヘプチル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプテニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタジエニル（C<sub>7</sub>）、シクロヘプタトリエニル（C<sub>7</sub>）、シクロオクチル（C<sub>8</sub>）、シクロオクテニル（C<sub>8</sub>）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（C<sub>7</sub>）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（C<sub>8</sub>）、および同類を含む。例示的なC<sub>3</sub>～<sub>10</sub>カルボシクリル基は、限定なしに、前述のC<sub>3</sub>～<sub>8</sub>カルボシクリル基、さらにはシクロノニル（C<sub>9</sub>）、シクロノネニル（C<sub>9</sub>）、シクロデシル（C<sub>10</sub>）、シクロデセニル（C<sub>10</sub>）、オクタヒドロ-1H-インデニル（C<sub>9</sub>）、デカヒドロナフタレニル（C<sub>10</sub>）、スピロ[4.5]デカニル（C<sub>10</sub>）、および同類を含む。前述の例が例示している通り、ある態様において、カルボシクリル基は単環式であるか（「単環式カルボシクリル」）、または縮合、架橋、もしくはスピロ環系、例えば二環式系を含有するか（「二環式カルボシクリル」）のいずれかであり、飽和であり得るかまたは部分不飽和であり得る。「カルボシクリル」はまた、上で定義されている炭素環式環が1つ以上のアリアルまたはヘテロアリアル基と縮合しており、取り付けの点が炭素環式環上にある環系をも含む。かかる場合には、炭素数は炭素環式環系中の炭素数を継続して指示する。別様に指定されない限り、カルボシクリル基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか（「無置換カル

ボシクリル」) または1以上の置換基によって置換される(「置換カルボシクリル」)。ある態様において、カルボシクリル基は無置換 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリルである。ある態様において、カルボシクリル基は置換 $C_{3 \sim 10}$ カルボシクリルである。

#### 【0054】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は3~10個の環内炭素原子を有する単環式飽和カルボシクリル基である(「 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は3~8個の環内炭素原子を有する(「 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は3~6個の環内炭素原子を有する(「 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は5~6個の環内炭素原子を有する(「 $C_{5 \sim 6}$ シクロアルキル」)。いくつかの態様において、シクロアルキル基は5~10個の環内炭素原子を有する(「 $C_{5 \sim 10}$ シクロアルキル」)。  $C_{5 \sim 6}$ シクロアルキル基の例はシクロペンチル( $C_5$ )およびシクロヘキシル( $C_6$ )を含む。 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル基の例は、前述の $C_{5 \sim 6}$ シクロアルキル基、さらにはシクロプロピル( $C_3$ )およびシクロブチル( $C_4$ )を含む。 $C_{3 \sim 8}$ シクロアルキル基の例は前述の $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル基、さらにはシクロヘプチル( $C_7$ )およびシクロオクチル( $C_8$ )を含む。別様に指定されない限り、シクロアルキル基のそれぞれは、独立して無置換であるか(「無置換シクロアルキル」)または1以上の置換基によって置換される(「置換シクロアルキル」)。ある態様において、シクロアルキル基は無置換 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである。ある態様において、シクロアルキル基は置換 $C_{3 \sim 10}$ シクロアルキルである。

#### 【0055】

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、環内炭素原子および1~4個の環内ヘテロ原子を有する3~10員非芳香族環系のラジカルを言い、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から選択される(「3~10員ヘテロシクリル」)。1以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、原子価が許容すれば取り付けの点は炭素または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は単環式(「単環式ヘテロシクリル」)または縮合、架橋、もしくはスピロ環系(例えば二環式系(「二環式ヘテロシクリル」))のいずれかであり得、飽和であり得るかまたは部分不飽和であり得る。ヘテロシクリル二環式環系は1以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に含み得る。「ヘテロシクリル」は、上で定義されているヘテロ環式環が1以上のカルボシクリル基と縮合しており、取り付けの点がカルボシクリルもしくはヘテロ環式環上のいずれかにある環系、または、上で定義されているヘテロ環式環が1以上のアリールもしくはヘテロアリール基と縮合しており、取り付けの点がヘテロ環式環上にある環系をもまた含む。かかる場合には、環員数はヘテロ環式環系中の環員数を継続して指示する。別様に指定されない限り、ヘテロシクリルのそれぞれは独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか(「無置換ヘテロシクリル」)または1以上の置換基によって置換される(「置換ヘテロシクリル」)。ある種の態様において、ヘテロシクリル基は無置換3~10員ヘテロシクリルである。ある種の態様において、ヘテロシクリル基は置換3~10員ヘテロシクリルである。

#### 【0056】

いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は環内炭素原子および1~4個の環内ヘテロ原子を有する5~10員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、硫黄、ホウ素、リン、およびケイ素から選択される(「5~10員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は環内炭素原子および1~4個の環内ヘテロ原子を有する5~8員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~8員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、ヘテロシクリル基は環内炭素原子および1~4個の環内ヘテロ原子を有する5~6員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される(「5~6員ヘテロシクリル」)。いくつかの態様において、5~6員ヘテロシクリルは窒素、酸素、および硫黄から選択される1~3個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、

5～6員ヘテロシクリルは窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員ヘテロシクリルは窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環内ヘテロ原子を有する。

#### 【0057】

1個のヘテロ原子を含有する例示的な3員ヘテロシクリル基は、限定なしにアジリジン(aziridinyl)、オキシラニル、およびチオレニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な4員ヘテロシクリル基は、限定なしにアゼチジン、オキセタニル、およびチエタニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基は、限定なしにテトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジン、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2, 5-ジオンを含む。2個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基は、限定なしにジオキサニル、オキサスルフラニル、ジスルフラニル、およびオキサゾリジン-2-オンを含む。3個のヘテロ原子を含有する例示的な5員ヘテロシクリル基は、限定なしにトリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定なしにピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを含む。2個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定なしにピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを含む。3個のヘテロ原子を含有する例示的な6員ヘテロシクリル基は、限定なしにトリアジナニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な7員ヘテロシクリル基は、限定なしにアゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルを含む。1個のヘテロ原子を含有する例示的な8員ヘテロシクリル基は、限定なしにアゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルを含む。 $C_6$ アリール環に対して縮合した例示的な5員ヘテロシクリル基(本明細書においては5, 6-二環式ヘテロ環式環ともまた言われる)は、限定なしにインドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリノニル、および同類を含む。アリール環に対して縮合した例示的な6員ヘテロシクリル基(本明細書においては6, 6-二環式ヘテロ環式環ともまた言われる)は、限定なしにテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、および同類を含む。例示的な二環式ヘテロシクリル基は、限定なしに、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラン、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ-1, 8-ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ[3, 2-b]ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、1H-ベンゾ[e][1, 4]ジアゼピニル、1, 4, 5, 7-テトラヒドロピラノ[3, 4-b]ピロリル、5, 6-ジヒドロ4H-フロ[3, 2-b]ピロリル、6, 7-ジヒドロ5H-フロ[3, 2-b]ピラニル、5, 7-ジヒドロ4H-チエノ[2, 3-c]ピラニル、2, 3-ジヒドロ1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、2, 3-ジヒドロフロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロフロ[3, 2-c]ピリジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-b]ピリジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジニル、および同類を含む。

#### 【0058】

「アリール」は、芳香族環系中に提供された6～14個の環内炭素原子およびゼロ個のヘテロ原子を有する、単環式または多環式(例えば、二環式または三環式) $4n+2$ 芳香族環系(例えば、環式アレイ中に共有された6、10、または14個の $\pi$ 電子を有する)のラジカルを言う(「 $C_{6\sim 14}$ アリール」)。いくつかの態様において、アリール基は6つの環内炭素原子を有する(「 $C_6$ アリール」、例えばフェニル)。いくつかの態様において、アリール基は10個の環内炭素原子を有する(「 $C_{10}$ アリール」、例えば1-ナフチルおよび2-ナフチルなどのナフチル)。いくつかの態様において、アリール基は

10

20

30

40

50

1 4 個の環内炭素原子を有する（「C<sub>14</sub>アリール」、例えばアントラシル(anthracyl)）。「アリール」はまた、上で定義されているアリール環が1以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、ラジカルまたは取り付けの点のアリール環上にある環系をも含む。かかる場合には、炭素原子数はアリール環系中の炭素原子数を継続して指示する。別様に指定されない限り、アリール基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換であるか（「無置換アリール」）または1以上の置換基によって置換される（「置換アリール」）。ある種の態様において、アリール基は無置換C<sub>6</sub>～<sub>14</sub>アリールである。ある種の態様において、アリール基は置換C<sub>6</sub>～<sub>14</sub>アリールである。

#### 【0059】

「アラルキル」はアルキルおよびアリールの下位集合であり、任意置換アリール基によって置換された、任意置換アルキル基を言う。「アラルキル」は「アルキル」の下位集合であり、アリール基で置換されたアルキル基を言い、ここで、取り付けの点はアルキル基上である。ある態様において、アラルキルは任意置換ベンジルである。ある種の態様において、アラルキルは任意置換ベンジルである。ある種の態様において、アラルキルはベンジルである。ある種の態様において、アラルキルは任意置換フェネチルである。ある種の態様において、アラルキルはフェネチルである。

#### 【0060】

「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1～4個の環内ヘテロ原子を有する5～10員単環式または二環式4n+2芳香族環系（例えば、環式アレイ中に共有された6または10個のπ電子を有する）のラジカルを言い、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。1以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、原子価が許容すれば取り付けの点は炭素または窒素原子であり得る。ヘテロアリール二環式環系は1以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に含み得る。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリール環が1以上のカルボシクリルまたはヘテロシクリル基と縮合しており、取り付けの点がヘテロアリール環上にある環系を含む。かかる場合には、環員数はヘテロアリール環系中の環員数を継続して指示する。「ヘテロアリール」は、上で定義されているヘテロアリール環が1以上のアリール基と縮合しており、取り付けの点のアリールまたはヘテロアリール環上のいずれかにある環系をもまた含む。かかる場合には、環員数は縮合（アリール/ヘテロアリール）環系中の環員数を指示する。一方の環がヘテロ原子を含有しない二環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリル、および同類）において、取り付けの点はいずれかの環（すなわち、ヘテロ原子を持つ環（例えば2-インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例えば5-インドリル）いずれか）上にあり得る。

#### 【0061】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供された環内炭素原子および1～4員の環ヘテロ原子を有する5～10員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5～10員ヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～8員の芳香族環系であり、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～8員のヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系中に提供される環炭素原子および1～4個の環ヘテロ原子を有する5～6員の芳香族環系であって、ここで、各々のヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5～6員のヘテロアリール」）。いくつかの態様において、5～6員ヘテロアリールは窒素、酸素、および硫黄から選択される1～3個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員ヘテロアリールは窒素、酸素、および硫黄から選択される1～2個の環内ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5～6員ヘテロアリールは窒素、酸素、および硫黄から選択される1個の環内ヘテロ原子を有する。別様に指定されない限り、ヘテロアリール基のそれぞれは、独立して任意に置換され、すなわち無置換（「無置換ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ル」) または 1 以上の置換基によって置換される (「置換ヘテロアリール」)。ある種の態様において、ヘテロアリール基は無置換 5 ～ 14 員ヘテロアリールである。ある種の態様において、ヘテロアリール基は置換 5 ～ 14 員ヘテロアリールである。

#### 【0062】

1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロアリール基は、限定なしにピロリル、フラニル、およびチオフエニルを含む。2 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロアリール基は、限定なしに、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを含む。3 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロアリール基は、限定なしに、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを含む。4 個のヘテロ原子を含有する例示的な 5 員ヘテロアリール基は、限定なしにテトラゾリルを含む。1 つのヘテロ原子を含有する例示的な 6 員ヘテロアリール基は、限定なしにピリジニルを含む。2 個のヘテロ原子を含有する例示的な 6 員ヘテロアリール基は、限定なしにピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを含む。3 または 4 個のヘテロ原子を含有する例示的な 6 員ヘテロアリール基は、限定なしにトリアジニルおよびテトラジニルをそれぞれ含む。1 個のヘテロ原子を含有する例示的な 7 員ヘテロアリール基は、限定なしに、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを含む。例示的な 5, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定なしに、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを含む。例示的な 6, 6-二環式ヘテロアリール基は、限定なしに、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを含む。例示的な三環式ヘテロアリール基は、限定なしに、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、およびフェナジニルを含む。

#### 【0063】

「ヘテロアラルキル」はアルキルおよびヘテロアリールの下位集合であり、任意置換ヘテロアリール基によって置換された任意置換アルキル基を言う。

#### 【0064】

「不飽和」または「部分不飽和」は、少なくとも 1 つの二重または三重結合を含む基を言う。「部分不飽和」環系は、不飽和の複数部位を有する環を包含することをさらに意図されるが、本明細書において定義される芳香族基 (例えばアリールまたはヘテロアリール基) を含むことは意図されない。同様に、「飽和」は、二重または三重結合を含有しない、すなわち全て単結合を含有する基を言う。

#### 【0065】

用語「不飽和結合」は、二重または三重結合を言う。

#### 【0066】

用語「不飽和」または「部分不飽和」は、少なくとも 1 つの二重または三重結合を含む部分を言う。

#### 【0067】

用語「飽和」は、二重または三重結合を含有しない部分、すなわち単結合を含有するに過ぎない部分を言う。

#### 【0068】

さらに、二価連結基であるアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は接尾辞エン(-ene)を使用して言及される。例えば、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、カルボシクリレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、およびヘテロアリーレンである。それゆえに、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロ

アルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリーの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリーの二価部分である。

#### 【0069】

本明細書に記載される原子、部分、または基は、明示的に別様に提供されない限り、原子価が許容すれば置換または無置換であり得る。用語「任意置換」は、置換または無置換を言う。

#### 【0070】

基は、明示的に別様に提供されない限り、任意に置換される。用語「任意に置換される」は、置換されているか、または置換されていないことを言う。ある種の態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアル基は任意置換である（例えば、「置換」もしくは「無置換」アルキル、「置換」もしくは「無置換」アルケニル、「置換」もしくは「無置換」アルキニル、「置換」もしくは「無置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「無置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「無置換」アリアル、または「置換」もしくは「無置換」ヘテロアリアル基）。一般に、用語「置換」は、用語「任意」によって先行されているか否かにかかわらず、基（例えば炭素または窒素原子）の上に存在する少なくとも1個の水素が、許容される置換基（例えば、置換によって安定な化合物（例えば、転位、環化、脱離、または他の反応などによって自発的に変換をしない化合物）をもたらす置換基）によって置き換えられるということを意味する。別様に表されない限り、「置換」された基は基の1以上の置換可能な位置に置換基を有し、いずれかの所与の構造中の1つの位置よりも多くが置換されるときには、置換基は各位置において同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換」は、有機化合物の全ての許容される置換基、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載される置換基のいずれかによる置換を含むと考えられる。本開示は、安定な化合物に達するためにいずれかのおよび全てのかかる組み合わせを企図する。この開示の目的のためには、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし且つ安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載される水素置換基および／またはいずれかの好適な置換基を有し得る。ある種の態様において、置換基は炭素原子置換基である。ある種の態様において、置換基は窒素原子置換基である。ある種の態様において、置換基は酸素原子置換基である。ある種の態様において、置換基は硫黄原子置換基である。

#### 【0071】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{c}})\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{c}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{b}})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{a}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{a}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{b}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{b}})$

$\text{R}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c c}})_3 + \text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{c c}})_3 + \text{X}^-$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{c c}})_4$ 、 $-\text{P}(\text{OR}^{\text{c c}})_4$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c c}})_3 + \text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{c c}})_4$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{c c}})_4$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{a a}}(\text{OR}^{\text{c c}})$ 、 $\text{C}_{1 \sim 10}$  アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 10}$  ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルキニル、ヘテロ  $\text{C}_{1 \sim 10}$  アルキル、ヘテロ  $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルケニル、ヘテロ  $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $\text{C}_{3 \sim 10}$  カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6 \sim 14}$  アリール、および5～14員ヘテロアリールを含むが、これに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5つの  $\text{R}^{\text{d d}}$  基によって置換されるか；または、炭素原子上の2つのジェミナルな水素が、基 = O、= S、= NN ( $\text{R}^{\text{b b}})_2$ 、= NN  $\text{R}^{\text{b b}}$  C (=O)  $\text{R}^{\text{a a}}$ 、= NN  $\text{R}^{\text{b b}}$  C (=O)  $\text{OR}^{\text{a a}}$ 、= NN  $\text{R}^{\text{b b}}$  S (=O)  $_2 \text{R}^{\text{a a}}$ 、= NN  $\text{R}^{\text{b b}}$ 、もしくは = N  $\text{OR}^{\text{c c}}$  によって置き換えられ；ここで、 $\text{X}^-$  は対イオンである；

10

$\text{R}^{\text{a a}}$  のそれぞれは独立して  $\text{C}_{1 \sim 10}$  アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 10}$  ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $\text{C}_{3 \sim 10}$  カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6 \sim 14}$  アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または、2つの  $\text{R}^{\text{a a}}$  基が連結されて3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの  $\text{R}^{\text{d d}}$  基によって置換され；

20

$\text{R}^{\text{b b}}$  のそれぞれは独立して水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{OR}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{c c}})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{c c}}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{c c}}$ 、 $\text{SOR}^{\text{a a}}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{c c}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{a a}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{a a}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{c c}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{c c}})_2$ 、 $\text{C}_{1 \sim 10}$  アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 10}$  ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルキニル、ヘテロ  $\text{C}_{1 \sim 10}$  アルキル、ヘテロ  $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルケニル、ヘテロ  $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $\text{C}_{3 \sim 10}$  カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6 \sim 14}$  アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または、2つの  $\text{R}^{\text{b b}}$  基が連結されて3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの  $\text{R}^{\text{d d}}$  基によって置換され；ここで、 $\text{X}^-$  は対イオンである；

30

$\text{R}^{\text{c c}}$  のそれぞれは独立して水素、 $\text{C}_{1 \sim 10}$  アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 10}$  ペルハロアルキル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルケニル、 $\text{C}_{2 \sim 10}$  アルキニル、 $\text{C}_{3 \sim 10}$  カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $\text{C}_{6 \sim 14}$  アリール、および5～14員ヘテロアリールから選択されるか、または、2つの  $\text{R}^{\text{c c}}$  基が連結されて3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの  $\text{R}^{\text{d d}}$  基によって置換され；

40

$\text{R}^{\text{d d}}$  のそれぞれは独立してハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{f f}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f f}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{f f}})_3 + \text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{e e}})\text{R}^{\text{f f}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f f}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f f}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{f f}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{f f}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{f f}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{f f}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{f f}})\text{OR}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{f f}})\text{R}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{f f}})\text{OR}^{\text{e e}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{f f}})\text{N}(\text{R}^{\text{f f}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{f f}})\text{N}(\text{R}^{\text{f f}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{f f}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{f f}})$

50

$f$ )  $N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_3 \sim 10$  カルボシクリル、 $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $5 \sim 10$  員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、もしくは5つの $R^{gg}$ 基によって置換されるか、または、2つのジェミナル $R^{dd}$ 置換基が連結されて $=O$ もしくは $=S$ を形成し得；ここで、 $X^-$ は対イオンである；

10

$R^{ee}$ のそれぞれは独立して $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_3 \sim 10$  カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、および $3 \sim 10$  員ヘテロアリールから選択され、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの $R^{gg}$ 基によって置換され；

$R^{ff}$ のそれぞれは独立して水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_3 \sim 10$  カルボシクリル、 $3 \sim 10$  員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、および $5 \sim 10$  員ヘテロアリールから選択されるか、または、2つの $R^{ff}$ 基が連結されて $3 \sim 14$  員ヘテロシクリルもしくは $5 \sim 14$  員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5つの $R^{gg}$ 基によって置換され；ならびに、

20

$R^{gg}$ のそれぞれは独立してハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$  アルキル、 $-ON(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$  アルキル、 $-SS(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_1 \sim 6$  アルキル、 $-C(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1 \sim 6$  アルキル、 $-SO_2OC_1 \sim 6$  アルキル、 $-OSO_2C_1 \sim 6$  アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$  アルキル、 $-Si(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C(=S)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_1 \sim 6$  アルキル、 $-SC(=S)SC_1 \sim 6$  アルキル、 $-P(=O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $C_2 \sim 6$  アルキニル、 $C_3 \sim 10$  カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$  アリール、

30

40

50

3～10員ヘテロシクリル、5～10員ヘテロアリールであるか；または、2つのジェミナルなR<sup>g</sup>置換基が連結されて=Oもしくは=Sを形成し得；ここで、X<sup>-</sup>は対イオンである。

#### 【0072】

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を保つために、カチオン性第四級アミノ基と結合した負荷電基である。例示的な対イオンは、ハロゲン化物イオン（例えばF<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>）、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、スルホン酸イオン（例えばメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸、および同類）、カルボン酸イオン（例えば酢酸、エタノアート、プロパノアート、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、および同類）を含む。例示的な対イオンは、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、B[3, 5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>、Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、およびカルボランアニオン（例えばCB<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup>または(HCB<sub>11</sub>Me<sub>5</sub>Br<sub>6</sub>)<sup>-</sup>）をさらに含む。例示的な対イオンは、多価であり得、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>、B<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>、カルボン酸アニオン（例えば酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グルコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、および同類）、およびカルボランを含み得る。

「対イオン」または「アニオン性対イオン」は、電子的中性を保つために、カチオン性第四級アミノ基と結合した負荷電基である。例示的な対イオンは、ハロゲン化物イオン（例えば、F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>）、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、スルホン酸イオン（例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸、エタン-1-スルホン酸-2-スルホン酸、および同類）、およびカルボン酸イオン（例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸、および同類）を含む。例示的な対イオンは、BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>、AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>、SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>、B[3, 5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>-</sup>、B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>、Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>、ならびにカルボランアニオン（例えば、CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup>または(HCB<sub>11</sub>Me<sub>5</sub>Br<sub>6</sub>)<sup>-</sup>）をさらに含む。多価であってもよい例示的な対イオンは、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>、B<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>、カルボン酸アニオン（例えば、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、グルコン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、サリチル酸、フタル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、および同類）、ならびにカルボランを含む。

#### 【0073】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、-F）、塩素（クロロ、-Cl）、臭素（ブロモ、-Br）、またはヨウ素（ヨード、-I）を言う。

#### 【0074】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基-OHを言う。用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシル」は、拡大すると、ヒドロキシル基を言い、ここで、親分子に直接に付着された酸素原子は水素以外の基で置換され、-OR<sup>a</sup><sub>a</sub>、-ON(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)SR<sup>a</sup><sub>a</sub>、-OC(=O)R<sup>a</sup><sub>a</sub>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>a</sup><sub>a</sub>、-OC(=O)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>b</sup>)R<sup>a</sup><sub>a</sub>、-OC(=NR<sup>b</sup>)OR<sup>a</sup><sub>a</sub>、-OC(=NR<sup>b</sup>)N(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、-OS(=O)R<sup>a</sup><sub>a</sub>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>a</sup><sub>a</sub>、-OSi(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-OP(OR<sup>c</sup>)<sub>2</sub>、-OP(OR<sup>c</sup>)<sub>3</sub>+X<sup>-</sup>、-OP(=O)(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(O

【 0 0 7 5 】

【 0 0 7 6 】

10

【 0 0 7 7 】

【 0 0 7 8 】

40

【 0 0 7 9 】

用語「カルボニル」は、親分子に直接的に付着された炭素が  $sp^2$  混成であり、酸素、窒素、または硫黄原子で置換される基を言い、例えばケトン ( $-C(=O)R^{aa}$ )、カルボン酸 ( $-CO_2H$ )、アルデヒド ( $-CHO$ )、エステル ( $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ )、アミド ( $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ )、およびイミン ( $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ )、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ) から選択される基を言い、ここで、 $R^{aa}$  および  $R^{bb}$  は本明細書において定義されたとおりである。

#### 【0080】

用語「シリル」は、基  $-Si(R^{aa})_3$  を言い、ここで、 $R^{aa}$  は本明細書において定義されたとおりである。

10

#### 【0081】

用語「オキソ」は、基  $=O$  を言い、用語「チオオキソ」は基  $=S$  を言う。

#### 【0082】

窒素原子は、原子価が許容すれば置換または無置換であり得、一級、二級、三級、および四級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基は、水素、 $OH$ 、 $OR^{aa}$ 、 $N(R^{cc})_2$ 、 $CN$ 、 $C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1\sim10}$  アルキル、 $C_{1\sim10}$  ペルハロアルキル、 $C_{2\sim10}$  アルケニル、 $C_{2\sim10}$  アルキニル、 $C_{3\sim10}$  カルボシクリル、 $3\sim14$  員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$  アリール、および  $5\sim14$  員ヘテロアリールを含むが、これに限定されず、または、窒素原子に取り付けられた2つの  $R^{cc}$  基が連結されて  $3\sim14$  員ヘテロシクリルもしくは  $5\sim14$  員ヘテロアリール環を形成し、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の  $R^{dd}$  基によって置換され、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 、および  $R^{dd}$  は上で定義されているとおりである。

20

#### 【0083】

30

ある種の態様において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基である（アミノ保護基ともまた言われる）。窒素保護基は、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $C_{1\sim10}$  アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、 $C_{2\sim10}$  アルケニル、 $C_{2\sim10}$  アルキニル、 $C_{3\sim10}$  カルボシクリル、 $3\sim14$  員ヘテロシクリル、 $C_{6\sim14}$  アリール、および  $5\sim14$  員ヘテロアリール基を含むが、これに限定されず、ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール、およびヘテロアリールは独立して0、1、2、3、4、または5個の  $R^{dd}$  基によって置換され、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、 $R^{cc}$ 、および  $R^{dd}$  は本明細書において定義される通りである。窒素保護基は当該技術分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれる *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 に詳細に記載されているものを含む。

40

#### 【0084】

例えば、アミド基などの窒素保護基（例えば  $-C(=O)R^{aa}$ ）は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、3-フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、3-ピリジルカルボキサミド、N-ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、p-フェニ

50

ルベンズアミド、*o*-ニトロフェニルアセトアミド、*o*-ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、(N'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(*p*-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(*o*-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(*o*-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(*o*-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、*o*-ニトロケイ皮酸アミド、N-アセチルメチオニン誘導体、*o*-ニトロベンズアミド、および*o*-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドを含むが、これらに限定されない。

# 【0085】

カルバマート基などの窒素保護基(例えば-C(=O)OR<sup>a a</sup>)は、メチルカルバマート、エチルカルバマート、9-フルオレニルメチルカルバマート(Fmoc)、9-(2-スルホ)フルオレニルメチルカルバマート、9-(2,7-ジブromo)フルオレニルメチルカルバマート、2,7-ジ-*t*-ブチル-[9-(10,10-ジオキソ-10,10,10-テトラヒドロチオキサンチル)]メチルカルバマート(DBD-Tmoc)、4-メトキシフェナシルカルバマート(フェノc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hZ)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-*t*-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ビフェニリル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(*t*-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、*t*-ブチルカルバマート(BOC)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipaoc)、シンナミルカルバマート(Coc)、4-ニトロシンナミルカルバマート(Noc)、8-キノリルカルバマート、N-ヒドロキシピペリジニルカルバマート、アルキルジチオカルバマート、ベンジルカルバマート(Cbz)、*p*-メトキシベンジルカルバマート(Moz)、*p*-ニトロベンジルカルバマート、*p*-ブromoベンジルカルバマート、*p*-クロロベンジルカルバマート、2,4-ジクロロベンジルカルバマート、4-メチルスルフィニルベンジルカルバマート(Msz)、9-アントリルメチルカルバマート、ジフェニルメチルカルバマート、2-メチルチオエチルカルバマート、2-メチルスルホニルエチルカルバマート、2-(*p*-トルエンスルホニル)エチルカルバマート、[2-(1,3-ジチアニル)]メチルカルバマート(Dmoc)、4-メチルチオフェニルカルバマート(Mtpc)、2,4-ジメチルチオフェニルカルバマート(Bmpc)、2-ホスホニオエチルカルバマート(Peoc)、2-トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバマート(Ppoc)、1,1-ジメチル-2-シアノエチルカルバマート、*m*-クロロ-*p*-アシルオキシベンジルカルバマート、*p*-(ジヒドロキシボリル)ベンジルカルバマート、5-ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバマート、2-(トリフルオロメチル)-6-クロモニルメチルカルバマート(Tcroc)、*m*-ニトロフェニルカルバマート、3,5-ジメトキシベンジルカルバマート、*o*-ニトロベンジルカルバマート、3,4-ジメトキシ-6-ニトロベンジルカルバマート、フェニル(*o*-ニトロフェニル)メチルカルバマート、*t*-アミルカルバマート、S-ベンジルチオカルバマート、*p*-シアノベンジルカルバマート、シクロブチルカルバマート、シクロヘキシルカルバマート、シクロペンチルカルバマート、シクロプロピルメチルカルバマート、*p*-デシルオキシベンジルカルバマート、2,2-ジメトキシシアシルビニルカルバマート、*o*-(N,N-ジメチルカルボキサミド)ベンジルカルバマート、1,1-ジメチル-3-(N,N-ジメチルカルボキサミド)プロピルカルバマート、1,1-ジメチルプロピニルカルバマート、ジ(2-ピリジル)メチルカルバマート、2-フラニルメチルカルバマート、2-ヨードエチルカルバマート、イ

10

20

30

40

50

ソボルニルカルバマート、イソブチルカルバマート、イソニコチニルカルバマート、p-  
(p'-メトキシフェニルアゾ)ベンジルカルバマート、1-メチルシクロブチルカルバ  
マート、1-メチルシクロヘキシルカルバマート、1-メチル-1-シクロプロピルメチ  
ルカルバマート、1-メチル-1-(3, 5-ジメトキシフェニル)エチルカルバマート  
、1-メチル-1-(p-フェニルアゾフェニル)エチルカルバマート、1-メチル-1  
-フェニルエチルカルバマート、1-メチル-1-(4-ピリジル)エチルカルバマート  
、フェニルカルバマート、p-(フェニルアゾ)ベンジルカルバマート、2, 4, 6-トリ  
-t-ブチルフェニルカルバマート、4-(トリメチルアンモニウム)ベンジルカルバ  
マート、および2, 4, 6-トリメチルベンジルカルバマートを含むが、これらに限定さ  
れない。

10

## 【0086】

スルホンアミド基などの窒素保護基(例えば-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a a</sup>)は、p-トルエン  
スルホンアミド(Ts)、ベンゼンスルホンアミド、2, 3, 6-トリメチル-4-メ  
トキシベンゼンスルホンアミド(Mtr)、2, 4, 6-トリメトキシベンゼンスルホン  
アミド(Mtb)、2, 6-ジメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Pme)  
、2, 3, 5, 6-テトラメチル-4-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mte)、4  
-メトキシベンゼンスルホンアミド(Mbs)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホ  
ンアミド(Mts)、2, 6-ジメトキシ-4-メチルベンゼンスルホンアミド(iMds)  
、2, 2, 5, 7, 8-ペンタメチルクロマン-6-スルホンアミド(Pmc)、メ  
タンスルホンアミド(Ms)、β-トリメチルシリルエタンスルホンアミド(SES)、  
9-アントラセンスルホンアミド、4-(4', 8'-ジメトキシナフチルメチル)ベン  
ゼンスルホンアミド(DNMBs)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスル  
ホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを含むが、これらに限定されない。

20

## 【0087】

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

30

40

50

チオホスフィンアミド (P p t)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、*o*-ニトロベンゼンスルフェンアミド (N p s)、2, 4-ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2-ニトロ-4-メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および3-ニトロピリジンスルフェンアミド (N p y s) を含むが、これらに限定されない。

#### 【0088】

例示的な酸素原子置換基は、 $-R^{a a}$ 、 $-C(=O)SR^{a a}$ 、 $-C(=O)R^{a a}$ 、 $-CO_2R^{a a}$ 、 $-C(=O)N(R^{b b})_2$ 、 $-C(=NR^{b b})R^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})OR^{a a}$ 、 $-C(=NR^{b b})N(R^{b b})_2$ 、 $-S(=O)R^{a a}$ 、 $-SO_2R^{a a}$ 、 $-Si(R^{a a})_3$ 、 $-P(R^{c c})_2$ 、 $-P(R^{c c})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{a a}$ 、 $-P(=O)(R^{a a})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{c c})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{b b})_2$ 、および $-P(=O)(NR^{b b})_2$ を含むが、これに限定されず、 $R^{a a}$ 、 $R^{b b}$ 、および $R^{c c}$ は本明細書において定義される通りである。ある態様において、酸素原子上に存在する酸素原子置換基は、酸素保護基である(ヒドロキシル保護基ともまた言われる)。酸素保護基は当分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。例示的な酸素保護基は、メチル、*t*-ブチルオキシカルボニル (BOCまたはBoc)、メトキシメチル (MOM)、メチルチオメチル (MTM)、*t*-ブチルチオメチル、(フェニルジメチルシリル)メトキシメチル (SMOM)、ベンジルオキシメチル (BOM)、*p*-メトキシベンジルオキシメチル (PMBM)、(4-メトキシフェノキシ)メチル (*p*-AOM)、グアイアコールメチル (GUM)、*t*-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキシド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサ-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、*t*-ブチル、アリル、*p*-クロロフェニル、*p*-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、*p*-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、*o*-ニトロベンジル、*p*-ニトロベンジル、*p*-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、*p*-シアノベンジル、*p*-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、ジフェニルメチル、*p*, *p*'-ジニトロベンズヒドリル、5-ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、 $\alpha$ -ナフチルジフェニルメチル、*p*-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(*p*-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(*p*-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-ブromoフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4''-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(レプリノイルオキシフェニル)メチル、4, 4', 4''-トリス(ベンゾイルオキシフェニル)メチル、3-(イミダゾール-1-イル)ビス(4', 4''-ジメトキシフェニル)メチル、1, 1-ビス(4-メトキシフェニル)-1'-ピレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサントニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジスルフラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS, S-ジオキシド、トリメチルシリル

10

20

30

40

50

(TMS)、トリエチルシリル(TESS)、トリイソプロピルシリル(TIPSS)、ジメチルイソプロピルシリル(IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル(DEIPSS)、ジメチル $t$ -ヘキシルシリル、 $t$ -ブチルジメチルシリル(TBDMS)、 $t$ -ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、トリベンジルシリル、トリ- $p$ -キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル(DPMS)、 $t$ -ブチルメトキシフェニルシリル(TBMPS)、蟻酸、蟻酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、 $p$ -クロロフェノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソペンタノアート(レブリアート)、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レブリノイルジチオアセタール)、ピバル酸、アダマントアート(adamantoate)、クロトン酸、4-メトキシクロトン酸、安息香酸、 $p$ -フェニル安息香酸、2, 4, 6-トリメチル安息香酸(メシト酸)、アルキルメチルカルボナート、9-フルオレニルメチルカルボナート(Fmoc)、アルキルエチルカルボナート、アルキル2, 2, 2-トリクロロエチルカルボナート(Troc)、2-(トリメチルシリル)エチルカルボナート(TMSEC)、2-(フェニルスルホニル)エチルカルボナート(Psec)、2-(トリフェニルホスホニオ)エチルカルボナート(Peoc)、アルキルイソブチルカルボナート、アルキルビニルカルボナート、アルキルアリルカルボナート、アルキル $p$ -ニトロフェニルカルボナート、アルキルベンジルカルボナート、アルキル $p$ -メトキシベンジルカルボナート、アルキル3, 4-ジメトキシベンジルカルボナート、アルキル $o$ -ニトロベンジルカルボナート、アルキル $p$ -ニトロベンジルカルボナート、アルキル $S$ -ベンジルチオカルボナート、4-エトキシ-1-ナフチルカルボナート、メチルジチオカルボナート、2-ヨード安息香酸、4-アジドブチラート、4-ニトロ-4-メチルペンタノアート、 $o$ -(ジブロモメチル)安息香酸、2-ホルミルベンゼンスルホン酸、2-(メチルチオメトキシ)エチル、4-(メチルチオメトキシ)酪酸、2-(メチルチオメトキシメチル)安息香酸、2, 6-ジクロロ-4-メチルフェノキシ酢酸、2, 6-ジクロロ-4-(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)フェノキシ酢酸、2, 4-ビス(1, 1-ジメチルプロピル)フェノキシ酢酸、クロロジフェニル酢酸、イソ酪酸、モノコハク酸、(E)-2-メチル-2-ブテン酸、 $o$ -(メトキシアシル)安息香酸、 $\alpha$ -ナフトアート、硝酸、アルキルN, N, N', N'-テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN-フェニルカルバマート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4-ジニトロフェニルスルフェン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシラート)、ベンジルスルホン酸、およびトシル酸(Ts)を含むが、これらに限定されない。

#### 【0089】

例示的な硫黄原子置換基は、 $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ を含むが、これらに限定されず、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および $R^{cc}$ は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、硫黄原子上に存在する硫黄原子置換基は硫黄保護基である(チオール保護基ともまた言われる)。硫黄保護基は当該技術分野において周知であり、参照によって本明細書に組み込まれるProtecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999に詳細に記載されているものを含む。

#### 【0090】

「炭化水素鎖」は、置換または無置換の二価アルキル、アルケニル、またはアルキニル基を言う。炭化水素鎖は、(1)炭化水素鎖の2つのラジカルの直ちに間に1つ以上の炭素原子鎖、(2)炭素原子鎖(単数または複数)上に任意に1つ以上の水素原子、および(3)炭素原子鎖(単数または複数)上に任意に1つ以上の置換基(水素ではない「主鎖

10

20

30

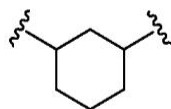
40

50

でない置換基」)を含む。炭素原子鎖は連続してつながった炭素原子(「主鎖原子」または「炭素単位」)からなり、水素原子またはヘテロ原子を含まない。しかしながら、炭化水素鎖の主鎖でない置換基は、水素原子、炭素原子、およびヘテロ原子を含むいずれかの原子を含み得る。例えば、炭化水素鎖 $-C^A H(C^B H_2 C^C H_3)-$ は、1つの主鎖原子 $C^A$ 、 $C^A$ 上の1つの水素原子、および主鎖でない置換基 $-(C^B H_2 C^C H_3)-$ を含む。 $x$ が正の整数である用語「 $C_x$ 炭化水素鎖」は、炭化水素鎖の2つのラジカルの上に主鎖原子(単数または複数)の $x$ 数を含む炭化水素鎖を言う。 $x$ の1つの可能な値よりも多くがある場合には、 $x$ の最も小さい可能な値が炭化水素鎖の定義に用いられる。例えば、 $-CH(C_2 H_5)-$ は $C_1$ 炭化水素鎖であり、

【化5】

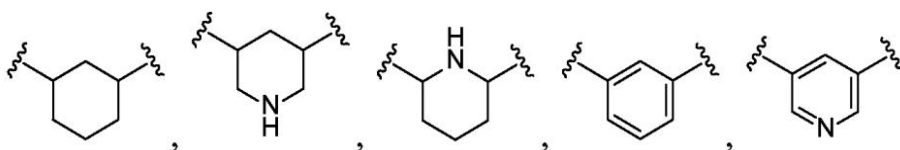
10



は $C_3$ 炭化水素鎖である。値のある範囲が用いられるとき、範囲の意味は本明細書に記載される通りである。例えば、 $C_3 \sim 10$ 炭化水素鎖は、炭化水素鎖の2つのラジカルの上に間に間の最も短い炭素原子鎖の主鎖原子数が3、4、5、6、7、8、9、または10である炭化水素鎖を言う。炭化水素鎖は飽和であり得る(例えば $-(CH_2)_4-$ )。炭化水素鎖は不飽和でもまたあり得、1つ以上の $C=C$ および/または $C \equiv C$ 結合を炭化水素鎖中のどこかに含み得る。例えば、 $-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 、および $-C \equiv C-CH=CH-$ は全て、無置換で不飽和の炭化水素鎖の例である。ある種の態様において、炭化水素鎖は無置換である(例えば $-C \equiv C-$ または $-(CH_2)_4-$ )。ある種の態様において、炭化水素鎖は置換である(例えば $-CH(C_2 H_5)-$ および $-CF_2-$ )。炭化水素鎖上のいずれか2つの置換基が連結されて任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリール環を形成し得る。例えば、

20

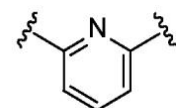
【化6】



30

および

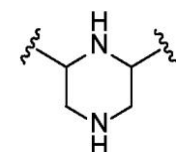
【化7】



は全て炭化水素鎖の例である。対照的に、ある種の態様において、

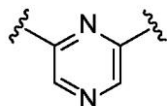
【化8】

40



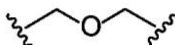
および

## 【化 9】



は本明細書に記載される炭化水素鎖の範囲内ではない。 $C_x$  炭化水素鎖の主鎖原子がヘテロ原子によって置き換えられるときには、もたらされる基は  $C_{x-1}$  炭化水素鎖ではなく、主鎖原子がヘテロ原子によって置き換えられた  $C_x$  炭化水素鎖と言われる。例えば、

## 【化 10】



は 1 つの主鎖原子が酸素原子によって置き換えられた  $C_3$  炭化水素鎖である。

## 【0091】

用語「脱離基」は、合成有機化学の分野におけるその通常の意味を与えられ、求核剤によって置換されることが出来る原子または基を言う。好適な脱離基の例は、ハロゲン（例えば F、Cl、Br、または I（ヨウ素））、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ（例えばアセトキシ）、アリールカルボニルオキシ、アリールオキシ、メトキシ、N、O-ジメチルヒドロキシルアミノ、ピキシル、およびハロホルメートを含むが、これに限定されない。いくつかのケースでは、脱離基はブロシラート、例えば p-ブロモベンゼンスルホニルオキシである。いくつかのケースでは、脱離基はノシラート、例えば 2-ニトロベンゼンスルホニルオキシである。脱離基はまた、ホスフィンオキシド（例えば、光延反応の間に形成される）または内部の脱離基、例えばエポキシドまたは環状サルフェートであり得る。脱離基の他の限定しない例は水、アンモニア、アルコール、エーテル部分、チオエーテル部分、ハロゲン化亜鉛、マグネシウム部分、ジアゾニウム塩、および銅部分である。他の例示的な脱離基は、活性化された置換ヒドロキシル基（例えば、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および  $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、ここで、 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 、および  $R^{cc}$  は本明細書において定義されるとおり）を含むが、これらに限定されない。

## 【0092】

用語「ヘテロ原子」は、水素または炭素ではない原子を言う。ある態様において、ヘテロ原子は窒素である。ある態様において、ヘテロ原子は酸素である。ある態様において、ヘテロ原子は硫黄である。

## 【0093】

本明細書において使用されるとおり、用語「塩」は、いずれかのおよび全ての塩を言い、薬学的に許容し得る塩を包含する。用語「塩」は、酸および塩基の中和反応からもたらされるイオン性化合物を言う。塩は、1 つ以上のカチオン（正に荷電したイオン）および 1 つ以上のアニオン（陰イオン）からなり、したがって塩は電氣的に中性（正味荷電なし）である。この発明の化合物の塩は、無機および有機の酸および塩基に由来するものを含む。酸付加塩の例は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸など）で形成されるか、または有機酸（酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸など）で形成されるか、または先行技術において既知の他の方法（イオン交換など）を使用して形成されるアミノ基の塩である。他の塩は、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重硫酸、ホウ酸、ブチラート、しょうのう酸、カンファースルホン酸、クエン酸、シクロペンタン

10

20

30

40

50

プロピオン酸、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタンスルホン酸、蟻酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸、グルコン酸、ヘミ硫酸、ヘプタノアート、ヘキサン酸、ヨウ化水素、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、ラクトビオン酸、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、ペクチニン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、リン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、吉草酸、馬尿酸、および同類を含む。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ 塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、および同類を含む。さらに、塩は、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、およびアリールスルホン酸などの対イオンを使用して形成されるアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンを含む。

10

#### 【0094】

用語「薬学的に許容し得る塩」は、正当な医学的見識の範囲内において、ヒトおよび下等動物の組織と接触しての使用にとって好適であって、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答、および同類がなく、妥当なベネフィット／リスク比に見合った塩を言う。薬学的に許容し得る塩は当該技術分野において周知である。例えば、Bergeらは薬学的に許容し得る塩を詳細にJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19に記載しており、これは参照によって本明細書に組み込まれる。本発明の化合物の薬学的に許容し得る塩は、好適な無機および有機酸および塩基に由来するものを含む。薬学的に許容し得る無毒な酸付加塩の例はアミノ基の塩であり、無機酸（例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸）によって、または有機酸（例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸）によって、あるいは、当該技術分野において知られている他の方法（例えばイオン交換）を用いることによって、形成される。他の薬学的に許容し得る塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、しょうのう酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、蟻酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩、および同類を含む。適切な塩基に由来する塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、および $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4^-$ 塩を含む。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、および同類を含む。さらなる薬学的に許容し得る塩は、適切なときには、無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、および対イオンを用いて形成されたアミンカチオン（例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩）を含む。

20

30

40

#### 【0095】

用語「溶媒和物」は、通常はソルボリシス反応によって溶媒と結合した化合物の形態を言う。この物理的結合は水素結合を含み得る。従来の溶媒は、水、メタノール、エタノール、酢酸、DMSO、THF、ジエチルエーテル、および同類を含む。本明細書に記載される化合物は、例えば結晶形態で調製され得、溶媒和され得る。好適な溶媒和物は薬学的に許容し得る溶媒和物を含み、さらに、化学量論的な溶媒和物および非化学量論的な溶媒

50

和物を両方含む。ある場合には、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子中に組み込まれるときに、溶媒和物が単離できるであろう。「溶媒和物」は溶液相および単離可能な溶媒和物を両方含む。代表的な溶媒和物は、水和物、エタノラート、およびメタノラートを包含する。

**【0096】**

用語「水和物」は、水と結合した化合物を言う。典型的には、化合物の水和物中に含有される水分子数は水和物中の化合物分子数に対して明確な比である。そのため、化合物の水和物は例えば一般的式  $R \cdot x H_2O$  によって表され得、 $R$  は化合物であり、 $x$  は0よりも大きい数である。所与の化合物は水和物の1つの型よりも多くを形成し得、例えば、一水和物 ( $x$  は1である)、低級水和物 ( $x$  は0よりも大きく1よりも小さい数である。例えばヘミ水和物 ( $R \cdot 0.5 H_2O$ ))、および多水和物 ( $x$  は1よりも大きい数である。例えば二水和物 ( $R \cdot 2 H_2O$ ) および六水和物 ( $R \cdot 6 H_2O$ )) を含む。

10

**【0097】**

用語「互変異性体(tautomer)」または「互変異性体(tautomeric)」は、水素原子の少なくとも1つの形式的な移動と原子価の少なくとも1つの変化(例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、または逆)からもたらされる2つ以上の相互変換可能な化合物を言う。互変異性体の厳密な比は複数の因子(温度、溶媒、およびpHを含む)に依存する。互変異性体化(すなわち、互変異性体対を提供する反応)は酸または塩基によって触媒され得る。例示的な互変異性体化は、ケト-エノール、アミド-イミド、ラクタム-ラクチム、エナミン-イミン、およびエナミン- (異なる) エナミン互変異性化を含む。

20

**【0098】**

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

**【0099】**

互いの鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせ不可能な鏡像であるものは「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する(例えばそれが4つの異なる基に結合している)ときには、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーはその不斉中心の絶対立体配置によってキャラクター化される。カーンおよびプレログのRおよびS順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性または左旋性として(すなわち、それぞれ(+)または(-)異性体として)指示される。キラル化合物は、単体のエナンチオマーまたはその混合物として存在し得る。エナンチオマーの等しい割合を含有する混合物は「ラセミ混合物」と呼称される。

30

**【0100】**

用語「多形」は、特定の結晶充填配置にある化合物(またはその塩、水和物、もしくは溶媒和物)の結晶形態を言う。全ての多形は同じ元素組成を有する。異なる結晶形態は、異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬さ、結晶形状、光学および電気的特性、安定性、ならびに可溶性を通常は有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、保管温度、および他の因子は、1つの結晶形態を優勢にさせ得る。化合物の種々の多形は、異なる条件下の結晶化によって調製され得る。

40

**【0101】**

用語「共結晶」とは、少なくとも2つの成分からなる結晶構造を言う。ある態様において、共結晶は、本発明の化合物と、限定されないが、原子、イオン、分子または溶媒分子を含む1つ以上の他の成分とを含んでもよい。ある態様において、共結晶は、本発明の化合物と、当該化合物に関連する1つ以上の成分(限定されないが、前記化合物の異性体、互変異性体、塩、溶媒和物、水和物、合成前駆体、合成誘導体、フラグメントまたは不純物を含む)を含んでもよい。共結晶は、本発明の化合物の特性(例えば溶解性、安定性、および製剤の容易さ)を改善するために有用であり得る。

**【0102】**

50

用語「同位体」は、所与の元素の全ての同位体が元素の各原子においてプロトンの同じ番号を共有する一方、それらの同位体が中性子の番号において異なるような特定の化学元素のバリエーションを言う。用語「放射能」または「放射活性崩壊」は、不安定な同位体（例えば $^{18}\text{F}$ ）の核が電磁放射の放射粒子または放射線（例えばアルファ粒子、ベータ粒子、およびガンマ放射線）によってエネルギーを失うプロセスを言う。かかる不安定な同位体または不安定な同位体を含む材料は「放射活性」と言われる。キュリー（Ci）は放射能の非SI（非国際系の単位）単位であり、 $1\text{ Ci} = \text{毎秒 } 3.7 \times 10^{10}$  崩壊と定義される。用語「具体的な活性」は、材料（例えば本明細書において開示される任意の化合物、または塩、互変異性体、立体異性体、または同位体標識されたその誘導体（例えば、 $^{18}\text{F}$ で標識された誘導体））の放射能単位を言う。ある態様において、用語「具体的な活性」は、材料のマイクロモル（ $\mu\text{mol}$ ）当たりの材料の放射能を言う。

10

**【0103】**

用語「同位体標識された誘導体」または「同位体標識された」とは、化合物中（または塩、水和物もしくは溶媒和物の関連するイオンもしくは分子）の1つ以上の原子が、同じ元素の同位体で置き換えられている化合物を言う。分子中の所与の元素または位置について、同位体は、濃縮されるか、または、当該元素の全ての原子のうちで、もしくは試料中の当該分子中のその位置における全ての原子のうちで、標識されていないバリエーションに対して相対的に、より高いパーセンテージにおいて存在するであろう。ある態様において、濃縮された同位体は、安定な同位体であろう。ある態様において、濃縮された同位体は、不安定または放射活性同位体であろう（例えば放射性核種）。ある態様において、濃縮された同位体は、限定されないが、核磁気共鳴、質量分析、赤外分光法、または放射活性の崩壊を測定する技術を含むがこれらに限定されない測定技術により、検出することができる。

20

**【0104】**

用語「プロドラッグ」は、切断可能な基を有し、ソルボリシスによってまたは生理条件下で本明細書に記載される化合物になる（これはin vivoで薬学的に活性である）化合物を言う。かかる例は、コリンエステル誘導体および同類、N-アルキルモルホリンエステルおよび同類を含むが、これらに限定されない。本発明の化合物の他の誘導体は、それらの酸および酸誘導体形態両方で活性を有するが、酸感応性形態においては、哺乳生物において、可溶性、組織適合性、または遅放の利点を多くの場合に提供する（Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985を参照）。プロドラッグは、当業者に周知の酸誘導体（例えば、親酸と好適なアルコールとの反応によって調製されたエステル、または親酸化合物と置換もしくは無置換アミンとの反応によって調製されたアミド、または酸無水物、または混合無水物など）を含む。本発明の化合物上のペンダントな酸性基に由来する単純な脂肪族または芳香族エステル、アミド、および無水物は、特定のプロドラッグである。いくつかのケースにおいては、二重エステル型プロドラッグ、例えば（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルを調製することが望ましい。本明細書に記載される化合物の $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_8$ アルキニル、アリール、 $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ 置換アリール、および $\text{C}_7 \sim \text{C}_{12}$ アリールアルキルエステルが好ましくあり得る。

30

40

**【0105】**

用語「阻害」、「阻害すること」、「阻害する」、または「阻害剤」は、ビヒクルに対して相対的に、化合物が細胞における特定の生体プロセスの活性（例えば、プロモドメインおよび／またはプロモドメイン含有タンパク質の活性）を減少させる、減速させる、停止させる、または防止する能力を言う。

**【0106】**

本明細書において使用されるとおり、用語「阻害する」または「阻害」は、酵素の文脈において、例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13）の文脈において、酵素の活性における減少を言う。いくつかの態様において、用語は、酵素活性、例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13）活性のレベルにおける、初期レベル（

50

例えば、酵素活性のベースラインレベルであり得る）よりも統計的に有意に低いレベルまでの減少を言う。いくつかの態様において、用語は、酵素活性、例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13）活性のレベルにおける、初期レベル（例えば酵素活性のベースラインレベルであり得る）の75%未満、50%未満、40%未満、30%未満、25%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、1%未満、0.5%未満、0.1%未満、0.01%未満、0.001%未満、または0.0001%未満であるレベルまでの減少を言う。

#### 【0107】

化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが第1のタンパク質または第1のクロマチンに「選択的に」、「特異的に」、または「競合的に」結合すると言われるときには、化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットは、第1のタンパク質および第1のクロマチンとは異なる第2のタンパク質または第2のクロマチンに結合するよりも高い結合親和性（例えば、約2倍以上、約5倍以上、約10倍以上、約30倍以上、約100倍以上、約1,000倍以上、または約10,000倍以上）で、第1のタンパク質または第1のクロマチンに結合する。化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットがプロモドメイン含有タンパク質の活性を「選択的に」、「特異的に」、または「競合的に」調節する（例えば、増大させるかまたは阻害する）と言われるときには、化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットは、プロモドメイン含有タンパク質とは異なる少なくとも1つのタンパク質の活性よりも大きい程度まで（例えば、約2倍以上、約5倍以上、約10倍以上、約30倍以上、約100倍以上、約1,000倍以上、または約10,000倍以上）、プロモドメイン含有タンパク質の活性を調節する。

#### 【0108】

用語「異常な活性」は、正常な活性から逸脱した活性、すなわち、正常でない活性を言う。用語「増大した活性」は正常な活性よりも高い活性を言う。

#### 【0109】

用語「組成物」および「製剤」は交換可能に用いられる。

#### 【0110】

投与が考えられる「対象」は、ヒト（すなわち、いずれかの年齢群の男性または女性、例えば、小児科の対象（例えば、幼児、児童、思春期）または成人の対象（例えば、若年成人、中年成人、または高齢成人））ならびに／または他の非ヒト動物、例えば哺乳類（例えば霊長類（例えばカニクイザル、アカゲザル）、商業的に関わる哺乳類、例えばウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、またはイヌ）および鳥類（例えば、商業的に関わる鳥類、例えばニワトリ、アヒル(duck)、ガチョウ、またはシチメンチョウ）を含むが、これに限定されない。ある態様において、動物は哺乳類である。動物は発育のいずれかのステージにある雄または雌であり得る。動物はトランスジェニック動物または遺伝子組み換え動物であり得る。ある態様において、対象は非ヒト動物である。ある態様において、動物は魚類である。

#### 【0111】

用語「生体サンプル」は、組織サンプル（例えば、組織切片および組織の針生検）、細胞サンプル（例えば、細胞学的スメア（例えばPapまたは血液スメア）または顕微解剖によって得られた細胞のサンプル）、生物丸ごとのサンプル（例えば、酵母または細菌のサンプル）、または細胞画分、断片、もしくはオルガネラ（例えば、細胞をリシスし、そのコンポーネントを遠心分離によってまたは別様に分離することによって得られる）を含むいずれかのサンプルを言う。生体サンプルの他の例は、血液、血清、尿、精液、糞便、脳脊髄液、間質液、粘液、涙、汗、膿汁、生検組織（例えば外科生検または針生検によって得られる）、乳頭吸引液、母乳、腔液、唾液、スワブ（例えば口腔内スワブ）、または別の生体サンプルに由来する生体分子を含有するいずれかの材料を含む。

#### 【0112】

用語「投与する」、「投与すること」、または「投与」は、対象中に、対象において、

または対象に対して、本発明の化合物またはその組成物をインプラントすること、吸収させること、摂取すること、注射すること、吸入すること、または別様に導入することを言う。

#### 【0113】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本明細書に記載される疾患を反転させること、緩和すること、その発症を遅延させること、またはその進行を阻害することを言う。いくつかの態様において、処置は、疾患の1以上の兆候または症状が発生したかまたは観察された後に投与され得る。他の態様において、処置は、疾患の兆候または症状の非存在下で投与され得る。例えば、処置は、症状の発症に先立って（例えば、症状の既往に照らしておよび／または病原体への暴露に照らして）易罹患性の対象に投与され得る。処置は、例えば再発を遅延させるかまたは予防するために、症状が消散した後にもまた継続され得る。

10

#### 【0114】

用語「予防する」、「予防すること」、または「予防」は、疾患の診断がなされておらず、なされてこなかったが、疾患を発症するリスクがある対象の予防処置を言う。用語「予防」、「予防すること」または「予防」は、疾患を患っていたか、または疾患の診断がなされていないが、疾患の回帰または再発のリスクがある対象の予防処置もまた言う。ある態様において、対象は、疾患を発症するより高いリスクがあるか、または集団の平均的な健康的なメンバーよりも疾患の回帰のより高いリスクがある。

20

#### 【0115】

用語「状態」、「疾患」、および「障害」は交換可能に用いられる。

#### 【0116】

本明細書に記載される化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を惹起し、すなわち状態を処置するのに十分な量を言う。当業者によって認められるであろうとおり、本明細書に記載される化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置されようとする状態、投与のモード、ならびに対象の年齢および健康などの因子に依存して変わり得る。ある種の態様において、有効量は、治療有効量である。ある種の態様において、有効量は、予防有効量である。ある種の態様において、有効量は、単回用量における、本明細書に記載の化合物の量である。ある種の態様において、有効量は、複数回用量における、本明細書に記載の化合物の組み合わせられた量である。

30

#### 【0117】

本明細書に記載される化合物の「治療有効量」は、状態の処置の点で治療ベネフィットを提供するかまたは状態に関連する1つ以上の症状を遅延させるかもしくは最小化するのに十分な量である。化合物の治療有効量は、単独でまたは他の療法と組み合わせて、状態の処置の点で治療ベネフィットを提供する治療剤の量を意味する。用語「治療有効量」は、総合的な治療法を改善する、状態の症状、兆候、もしくは原因を減少させるかもしくは回避する、および／または別の治療剤の治療有効性を増強する量を包含し得る。ある態様において、治療有効量はCDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13）を阻害するために十分な量である。ある態様において、治療有効量は、急性炎症性疾患（例えばリウマチ性関節炎、クローン病、または線維症）および／または増殖性疾患（例えばがん、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫性疾患、膵臓がん、肺がん（例えば小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌）、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、腎臓がん、肝臓がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、および大腸がん）を処置するために十分な量である。ある態様において、治療有効量は、CDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13）を阻害するため、および、急性炎症性疾患（例えばリウマチ性関節炎、クローン病、または線維症）および／または増殖性疾患（例えばがん、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫性疾患、膵臓がん、肺がん（例えば小細胞肺癌（SCLC）、および非小細胞肺癌）、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、腎臓がん、肝臓がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、および大腸がん）を処置するために十分な量である。

40

50

## 【0118】

本明細書に記載される化合物の「予防有効量」は、状態または状態と関連する1つ以上の症状を予防するかあるいはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量は、単独でまたは他の剤と組み合わせて、状態の予防の点で予防ベネフィットを提供する治療剤の量を意味する。用語「予防有効量」は、総合的な予防法を改善するかまたは別の予防剤の予防有効性を増強する量を包含し得る。ある態様において、予防有効量は、急性炎症性疾患（例えばリウマチ性関節炎、クローン病、または線維症）および／または増殖性疾患（例えばがん、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫性疾患、膵臓がん、肺がん（例えば小細胞肺癌（SCLC）、および非小細胞肺癌）、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、腎臓がん、肝臓がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、および大腸がん）を処置するために十分な量である。ある態様において、予防有効量は、CDK（例えばCDK7、CDK12、CDK13）を阻害するため、および、急性炎症性疾患（例えばリウマチ性関節炎、クローン病、または線維症）および／または増殖性疾患（例えばがん、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、自己免疫性疾患、膵臓がん、肺がん（例えば小細胞肺癌（SCLC）、および非小細胞肺癌）、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、腎臓がん、肝臓がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、および大腸がん）を処置するために十分な量である。

10

## 【0119】

「増殖性疾患」は、細胞の増加による異常な成長または進展が原因で生起する疾患を言う（Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990）。増殖性疾患は、1）正常には静止期の細胞の病的な増殖、2）それらの正常な所在からの細胞の病的な移動（例えば、新生物性細胞の転移）、3）マトリックスメタロプロテイナーゼなどのタンパク質分解酵素（例えば、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターゼ）の病的な発現、または4）増殖性網膜症および腫瘍転移におけるような病的な血管新生と関連し得る。例示的な増殖性疾患は、がん（すなわち「悪性新生物」）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、および自己免疫疾患を含む。

20

## 【0120】

用語「血管新生」は、新たな血管が既存の管から形成される生理プロセスを言う。血管新生は、中胚葉細胞前駆体からの内皮細胞のde novoの形成である血管発生とは別物である。発生している胚中の最初の管は血管発生によって形成され、その後は血管新生が正常なまたは異常な発生中の大部分の血管成長を担う。血管新生は、成長および発生、さらには創傷治癒および肉芽組織の形成の不可欠なプロセスである。しかしながら、血管新生はまた、良性の状態から悪性のものへの腫瘍の移行の根本的なステップでもあり、がんの処置における血管新生阻害剤の使用に至る。血管新生は成長因子（例えばVEGF）などの血管新生タンパク質によって化学的に刺激され得る。「病的な血管新生」は、疾患に帰結するおよび／または疾患と関連する異常な（例えば、過剰なまたは不十分な）血管新生を言う。

30

## 【0121】

用語「新生物」および「腫瘍」は交換可能に用いられ、組織の異常な集塊を言い、集塊の成長は正常な組織の成長を上回り、正常な組織の成長と調和しない。新生物または腫瘍は以下の特徴に依存して「良性」または「悪性」であり得る。細胞分化の程度（形および機能性を含む）、成長の速度、局所浸潤、および転移。「良性新生物」は一般的に良く分化しており、悪性新生物よりも特徴的に低速の成長を有し、元部位に局在したままである。加えて、良性新生物は浸潤、侵襲、または遠隔部位に転移する素質を有さない。例示的な良性新生物は、脂肪腫、軟骨腫、アデノーマ、アクロコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および脂腺増殖症を含むが、これらに限定されない。いくつかのケースにおいて、ある「良性」腫瘍は後に悪性新生物を生じさせ得、これは腫瘍の新生物性細胞の部分集団中の追加の遺伝子変化からもたらされ得、これらの腫瘍は「前悪性新生物」と言

40

50

われる。例示的な前悪性新生物はテラトーマである。対照的に、「悪性新生物」は一般的に不良に分化しており（退形成）、進行性の浸潤、侵襲、および周辺組織の破壊を伴う特徴的に急速な成長を有する。なおその上に、悪性新生物は遠隔部位に転移する素質を一般的に有する。用語「転移(metastasis)」、「転移(metastatic)」、または「転移する」は、原発性のまたは元の腫瘍から別の臓器または組織へのがん細胞の拡散または遊走を言い、典型的には、二次性（転移）腫瘍が在る臓器または組織のものではなく、原発性のまたは元の腫瘍の組織型の「二次性腫瘍」または「二次性細胞集塊」の存在によって同定可能である。例えば、骨に遊走した前立腺がんは転移前立腺がんと言われ、骨組織中で増殖するがん性の前立腺がん細胞を含む。

#### 【0122】

用語「がん」は、制御不能に増殖し、かつ正常生体組織に浸潤し破壊する能力を有する異常細胞の発生によって特徴付けられる疾患の類を言う。Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990を参照。例示のがんとして、血液悪性腫瘍が挙げられるが、これに限定されない、追加の例示のがんとしては、これらに限定はされないが、以下が挙げられる：聴神経腫；腺癌；副腎のがん；肛門がん；血管肉腫（例えば、リンパ管肉腫、リンパ管内皮性肉腫、血管肉腫）；虫垂がん；良性単クローン性免疫グロブリン血症；胆管がん（例えば、胆管癌）；膀胱がん；乳房のがん(breast cancer)（例えば、乳房の腺癌、乳房の乳頭癌、乳がん(mammary cancer)、乳房の髄様癌、三種陰性乳癌(TNBC)）；脳がん（例えば、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例えば、星状細胞腫、乏突起神経膠腫）、髄芽腫）；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸がん（例えば、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；大腸がん(colorectal cancer)（例えば、結腸(colon)がん、直腸(rectal)がん、結腸直腸腺癌）；結合組織のがん；上皮癌；上皮腫；内皮性肉腫（例えば、カポジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜がん（例えば、子宮がん、子宮肉腫）；食道がん（例えば、食道の腺癌、パレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼のがん（例えば、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）；家族性過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん（例えば、胃腺癌）；消化管間質腫瘍(GIST)；胚細胞がん；頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん（例えば、口腔扁平上皮癌）、咽喉がん（例えば、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん））；重鎖病（例えば、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞腫瘍；免疫球性アミロイドーシス；腎臓がん（例えば、腎芽細胞腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌）；肝臓がん（例えば、肝細胞がん(HCC)、悪性肝細胞癌）；肺がん（例えば、気管支癌、小細胞肺がん(SCLC)、非小細胞肺がん(NSCLC)、肺の腺癌）平滑筋肉腫(LMS)；肥満細胞症（例えば、全身性肥満細胞症）；筋肉のがん；骨髓異形成症候群(MDS)；中皮腫；骨髓増殖性疾患(MPD)（例えば、真性多血症(PV)、本態性血小板増加症(ET)、特発性骨髓様化生(AMM)、別名骨髓線維症(MF)、慢性特発性骨髓線維症、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、好酸球増多症候群(HES)）；神経芽細胞腫；神経線維腫（例えば、神経線維腫症(NF) 1または2型、神経鞘腫症）；神経内分泌癌（例えば、胃腸すい管神経内分泌腫瘍(GEP-NET)、カルチノイド腫瘍）；骨肉腫（例えば、骨のがん）；卵巣がん（例えば、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭腺癌；脾臓がん（例えば、脾臓腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)、脾島細胞腫瘍）；陰茎がん（例えば、陰茎と陰嚢のパジェット病）；松果体腫；原始神経外胚葉性腫瘍(PNT)；形質細胞新生物；腫瘍随伴症候群；上皮内新生物；前立腺がん（例えば、前立腺腺癌）；直腸がん；横紋筋肉腫；唾液腺のがん；皮膚がん（例えば、扁平上皮癌(SCC)、角化棘細胞腫(KA)、黒色腫、基底細胞癌(BCC)）；小腸がん（例えば、虫垂がん）；軟部組織肉腫（例えば、悪性線維性組織球腫(MFH)、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）；皮脂腺癌；小腸がん；汗腺癌；滑膜腫；精巣がん（例えば、精上皮腫、精巣胚性癌腫）；甲状腺がん（例えば、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌(PTC)、甲状腺髄様がん）；尿道がん；膣のがん；および外陰がん（例えば、外陰部パジェット病）。

10

20

30

40

50

## 【0123】

用語「血液悪性腫瘍」は血液、骨髄、および／またはリンパ節を冒す腫瘍を言う。例示的な血液悪性腫瘍は、白血病、例えば急性リンパ芽球性白血病（ALL）（例えばB細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例えばB細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例えばB細胞CML、T細胞CML）、および慢性リンパ性白血病（CLL）（例えばB細胞CLL、T細胞CLL）、リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫（HL）（例えばB細胞HL、T細胞HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）（例えばB細胞NHL、例えばびまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）（例えばびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL、例えば活性化B細胞（ABC）DLBCL（ABC-DLBCL）））、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL／SLL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例えば、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM、リンパ形質細胞性リンパ腫）、有毛細胞性白血病（HCL）、免疫芽球型大細胞性リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、中枢神経系（CNS）リンパ腫（例えば、原発性CNSリンパ腫および続発性CNSリンパ腫）、およびT細胞NHL、例えば前駆Tリンパ芽球性リンパ腫／白血病、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）（例えば、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例えば、菌状息肉症、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸管症型T細胞リンパ腫、皮下蜂窩織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞性リンパ腫）、免疫特権部位のリンパ腫（例えば脳リンパ腫、眼内リンパ腫、胎盤のリンパ腫、胎児のリンパ腫、精巣リンパ腫）、上に記載されている1つ以上の白血病／リンパ腫の混合物、骨髄異形成、ならびに多発性骨髄腫（MM）を含むが、これらに限定されない。

## 【0124】

用語「炎症性疾患」とは、炎症によって引き起こされる疾患、炎症から生じる疾患、または炎症をもたらす疾患を言う。用語「炎症性疾患」はまた、マクロファージ、顆粒球、および／またはTリンパ球による過剰応答を引き起こして、異常な組織の損傷および／または細胞死に至る、調節不全の炎症反応を言う。炎症性疾患は、急性または慢性の炎症状態のいずれかであることができ、感染性または非感染性の原因から生じ得る。炎症性疾患としては、限定されないが、以下が挙げられる：アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、自己免疫疾患、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、リウマチ性多発筋痛（PMR）、痛風性関節炎、変形性関節症、腱炎、滑液包炎、乾癬、嚢胞性線維症、骨関節炎、リウマチ性関節炎、炎症性関節炎、シェーグレン症候群、巨細胞性動脈炎、進行性全身性硬化症（強皮症）、強直性脊椎炎、多発性筋炎、皮膚筋炎、天疱瘡、類天疱瘡、糖尿病（例えば、I型）、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、グレーブス病、グッドパスチャー病、混合性結合組織病、硬化性胆管炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、悪性貧血、炎症性皮膚疾患、通常の間質性肺炎（UIP）、石綿肺、珪肺、気管支拡張症、ペリリウム中毒症、滑石肺、塵肺、サルコイドーシス、剥離性間質性肺炎、リンパ間質性肺炎、巨細胞間質性肺炎、細胞間質性肺炎、外因性アレルギー性肺肺炎、ウェゲナー肉芽腫症および関連形態の血管炎（側頭動脈炎および結節性多発動脈炎）、炎症性皮膚病、肝炎、遅延型過敏反応（例えば、ツタウルシ皮膚炎）、肺炎、気道の炎症、成人呼吸窮迫症候群（ARDS）、脳炎、即時型過敏反応、喘息、花粉症、アレルギー、急性アナフィラキシー、リウマチ熱、糸球体腎炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、膀胱炎、慢性胆嚢炎、虚血（虚血性傷害）、再灌流障害、同種移植片拒絶反応、宿主対移植片拒絶、虫垂炎、動脈炎、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、子宮頸管炎、胆管炎、絨毛羊膜炎、結膜炎、涙腺炎、皮膚筋炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、結合組織炎、胃炎、胃腸炎、歯肉炎、回腸炎、虹彩炎、喉頭炎、脊髄炎、心筋炎、腎炎、臍炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎、咽頭炎、胸膜炎、静脈炎、肺炎、直腸炎、前立腺炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、精巣炎、扁桃炎、尿道炎、膀胱炎、ブドウ膜炎、膣炎、血管炎、外陰炎、外陰膣炎、血管炎、慢性気管支炎、骨髄炎、視神経炎、

側頭動脈炎、横断性脊髄炎、壊死性筋膜炎、および壊死性全腸炎。

# 【0125】

「自己免疫疾患」は、対象の身体の、身体内に通常に存在する物質および組織に対する、不適切な免疫応答に起因する疾患を言う。言い換えれば、免疫系は、身体の一部を病原体と誤って、それ自身の細胞を攻撃する。これは、特定の臓器に限定されるか（例えば、自己免疫性甲状腺炎におけるように）、または異なる部位における特定の組織が関与する（例えば、グッドパスチャー病では、肺および腎臓の両方において基底膜に影響を与え得る）。自己免疫疾患の処置は典型的には、免疫抑制により、例えば、免疫応答を低減する薬剤による。例示の自己免疫疾患としては、限定はされないが、以下が挙げられる：糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、壊死性血管炎、リンパ節炎、結節性動脈周囲炎、全身性エリテマトーデス、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性硬化症、皮膚筋炎／多発性筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、ANCA関連血管炎（例えば、ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎）、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、クローン病、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、および心筋症。

# 【0126】

用語「キナーゼ」は、リン酸化と言われる、リン酸基をATPなどの高エネルギードナー分子から特異的な基質に転移させる酵素の型である。キナーゼは、ホスホトランスフェラーゼの最も大きいファミリーの部分である。キナーゼの最も大きい群の1つはタンパク質キナーゼであり、これは特異的なタンパク質の活性に作用し、改変する。キナーゼは、細胞においてシグナルを伝え複雑なプロセスをコントロールするために広く用いられている。種々の他のキナーゼが、シグナル伝達のためまたはそれらを代謝経路にプライミングするためのどちらかで、脂質、炭水化物、アミノ酸、およびヌクレオチドなどの小分子に作用する。キナーゼは多くの場合にそれらの基質に因んで名付けられる。500よりも多くの異なるタンパク質キナーゼがヒトにおいて同定されている。例示的なヒトタンパク質キナーゼは、AAK1、AB欠如、ACTR2、ACTR2B、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1、ALK2、ALK4、ALK7、AMPKa1、AMPKa2、ANKRD3、ANPa、ANPb、ARAF、ARAFps、ARG、AurA、AurAps1、AurAps2、AurB、AurBps1、AurC、AXL、BARK1、BARK2、BIKE、BLK、BMPR1A、BMPR1Aps1、BMPR1Aps2、BMPR1B、BMPR2、BMX、BRAF、BRAFps、BRK、BRSK1、BRSK2、BTK、BUB1、BUBR1、CaMK1a、CaMK1b、CaMK1d、CaMK1g、CaMK2a、CaMK2b、CaMK2d、CaMK2g、CaMK4、CaMKK1、CaMKK2、cMLCK、CAK、CCK4、CCRK、CDC2、CDC7、CDK10、CDK11、CDK2、CDK3、CDK4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK7ps、CDK8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、CDKL5、CGDps、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1aps2、CK1aps3、CK1d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、CK2a1-rs、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、COT、CRIK、CRK7、CSK、CTK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMKL1、DCAMKL2、DCAMKL3、DDR1、DDR2、DLK、DMPK1、DMPK2、DRAK1、DRAK2、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EGFR、EphA1、EphA10、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Erk3ps2、Erk3ps3、Erk3ps4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FG

R、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、FY  
 N、GAK、GCK、GCN2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、G  
 PRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、ハスピン、HCK、HER2/E  
 rbb2、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4、HH498、HIPK1、H  
 IPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HRIps、HSER、HUN  
 K、ICK、IGF1R、IKKa、IKKb、IKKe、ILK、INSR、IRAK  
 1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK、JA  
 K1、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS  
 2、KIS、KIT、KSGCps、KSR1、KSR2、LATS1、LATS2、L  
 CK、LIMK1、LIMK2、LIMK2ps、LKB1、LMR1、LMR2、LM  
 R3、LOK、LRRK1、LRRK2、LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K  
 1、MAP2K1ps、MAP2K2、MAP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4  
 、MAP2K5、MAP2K6、MAP2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3  
 K3、MAP3K4、MAP3K5、MAP3K6、MAP3K7、MAP3K8、MA  
 PKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MAPKAPKps1、MARK  
 1、MARK2、MARK3、MARK4、MARKps01、MARKps02、MA  
 RKps03、MARKps04、MARKps05、MARKps07、MARKps  
 08、MARKps09、MARKps10、MARKps11、MARKps12、M  
 ARKps13、MARKps15、MARKps16、MARKps17、MARKp  
 s18、MARKps19、MARKps20、MARKps21、MARKps22、  
 MARKps23、MARKps24、MARKps25、MARKps26、MARK  
 ps27、MARKps28、MARKps29、MARKps30、MAST1、MA  
 ST2、MAST3、MAST4、MASTL、MELK、MER、MET、MISR2  
 、MLK1、MLK2、MLK3、MLK4、MLKL、MNK1、MNK1ps、MN  
 K2、MOK、MOS、MPSK1、MPSK1ps、MRCKa、MRCKb、MRC  
 Kps、MSK1、MSK12、MSK2、MSK22、MSSK1、MST1、MST  
 2、MST3、MST3ps、MST4、MUSK、MYO3A、MYO3B、MYT1  
 、NDR1、NDR2、NEK1、NEK10、NEK11、NEK2、NEK2ps1  
 、NEK2ps2、NEK2ps3、NEK3、NEK4、NEK4ps、NEK5、N  
 EK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIK、NIM1、NLK、NRBP1、NR  
 BP2、Nuak1、Nuak2、Obscn、Obscn2、OSR1、p38a、p  
 38b、p38d、p38g、p70S6K、p70S6Kb、p70S6Kps1、p  
 70S6Kps2、PAK1、PAK2、PAK2ps、PAK3、PAK4、PAK5  
 、PAK6、PASK、PBK、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE  
 3、PDGFRa、PDGFRb、PDK1、PEK、PFTAIRE1、PFTAIR  
 E2、PHKg1、PHKg1ps1、PHKg1ps2、PHKg1ps3、PHKg  
 2、PIK3R4、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PITSLRE、PK  
 ACa、PKACb、PKACg、PKCa、PKCb、PKCd、PKCe、PKCg  
 、PKCh、PKCi、PKCips、PKCt、PKCz、PKD1、PKD2、PK  
 D3、PKG1、PKG2、PKN1、PKN2、PKN3、PKR、PLK1、PLK  
 1ps1、PLK1ps2、PLK2、PLK3、PLK4、PRKX、PRKXps、  
 PRKY、PRP4、PRP4ps、PRPK、PSKH1、PSKH1ps、PSKH  
 2、PYK2、QIK、QSK、RAF1、RAF1ps、RET、RHOK、RIPK  
 1、RIPK2、RIPK3、RNaseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR  
 1、ROR2、ROS、RSK1、RSK12、RSK2、RSK22、RSK3、RS  
 K32、RSK4、RSK42、RSKL1、RSKL2、RYK、RYKps、SAK  
 ps、SBK、SCイル1、SCイル2、SCイル2ps、SCイル3、SGK、SgK  
 050ps、SgK069、SgK071、SgK085、SgK110、SgK196  
 、SGK2、SgK223、SgK269、SgK288、SGK3、SgK307、S  
 gK384ps、SgK396、SgK424、SgK493、SgK494、SgK4

95、SgK496、SIK（例えばSIK1、SIK2）、skMLCK、SLK、Slob、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6ps1、STLK6rs、SuRTK106、SYK、TAK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBCK、TBK1、TEC、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、TIE1、TIE2、TLK1、TLK1ps、TLK2、TLK2ps1、TLK2ps2、TNK1、Trad、Trb1、Trb2、Trb3、Trio、TRKA、TRKB、TRKC、TSSK1、TSSK2、TSSK3、TSSK4、TSSKps1、TSSKps2、TTBK1、TTBK2、TTK、TTN、TXK、TYK2、TYK22、TYRO3、TYRO3ps、ULK1、ULK2、ULK3、ULK4、VACAMKL、VRK1、VRK2、VRK3、VRK3ps、Wee1、Wee1B、Wee1Bps、Wee1ps1、Wee1ps2、Wnk1、Wnk2、Wnk3、Wnk4、YANK1、YANK2、YANK3、YES、YESps、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC1/HGK、ZC2/TNIK、ZC3/MINK、およびZC4/NRKを含むが、これに限定されない。

10

#### 【0127】

用語「SRCファミリーキナーゼ」は、非受容体型チロシンタンパク質キナーゼのあるファミリーを言い、9つの構成要素、c-SRC（癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼSRC）、YES（癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼYes）、FYN（癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼFYN）、およびFGR（ガードナー・ラシードネコ肉腫ウイルス（v-FGR）癌遺伝子ホモログ）を含むSRCAサブファミリー、LCK（リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ）、HCK（チロシンタンパク質キナーゼHCK、造血細胞キナーゼ）、BLK（チロシンタンパク質キナーゼBLK）、およびLYN（チロシンタンパク質キナーゼLYN）を含むSRCBサブファミリー、ならびにFRK（Fyn関連キナーゼ）を含む。

20

#### 【0128】

用語「CDK」は、サイクリン依存性キナーゼを言う。CDKは、調節性タンパク質であるサイクリン（例えばサイクリンH）に結合する。CDKは、それらの基質を、セリンおよびスレオニンにおいてリン酸化する。CDK基質のアミノ酸配列中のリン酸化部位についてのコンセンサス配列は、[S/T\*]PX[K/R]であり、ここで、S/T\*は、リン酸化されたセリンまたはスレオニンであり、Pはプロリンであり、Xは任意のアミノ酸であり、Kはリジンであり、Rはアルギニンである。CDKは、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18、CDK19および/またはCDK20を含む。

30

#### 【0129】

CDK7、サイクリン依存性キナーゼ7は、基質がサイクリンH、MAT1（例えばMNAT1）、またはサイクリンHおよびMAT1であるCDKである。CDK7は、代替的に、CAK1、HCAK、MO15、STK1、CDKN7およびp39MO15とも称される。ヒトCDK7についてのヌクレオチドおよびタンパク質はいれつの非限定的な例は、本明細書において参考として援用されるGenBankアクセッション番号NP\_001790において記載される。このCDK7のアミノ酸配列は、以下のとおりである：

40

## 【数 5】

MALDVKSRAKRYEKLDFLGEGQFATVYKARDKNTNQIVAIKKIKLGHRSEAKDGINRTAL  
REIKLLQELSHPNIIIGLLDAFGHKSNISLVFDFMETDLEVI IKDNSLVLTTPSHIKAYMLM  
TLQGLEYLHQHWILHRDLKPNNLLLDENGVLKLADFGGLAKSFGSPNRAYTHQVVTRWYRA  
PELLFGARMYGVGVDMWAVGCILAELLLRVFPFLPGDSDLDQLTRIFETLGTPTTEEQWPDM  
CSLPDYVTFKSFPGIPLHHIFSAAGDDLLDLIQGLFLFNPCARITATQALKMKYFSNRPG  
PTPGCQLPRPNCPVETLKEQSNPALAIKRKRTEALEQGGLPKKLIF

10

## 【0130】

CDK12（サイクリン依存性キナーゼ12）はCDKであり、ここで、基質はサイクリンKまたはフラボピリドールである。CDK12は代替的にCdc2関連キナーゼ、CDC2関連タンパク質キナーゼ7、細胞分裂周期2関連タンパク質キナーゼ7、細胞分裂タンパク質キナーゼ12、CRK7、CRKR、CRKRS、サイクリン依存性キナーゼ12、またはKIAA0904と言われる。ヒトCDK12についてのヌクレオチドおよびタンパク質の配列の非限定的な例は、UniProt番号Q9NYV4において記載され、これは参照によって本明細書において組み込まれる。このCDK12アミノ酸配列は以下のとおりである：

## 【数 6】

MPNSERHGGKKDGS GGASGTLQPSSGGGSSNSRERHRLVSKHKRHKSKH SKDMGLVTPEA  
 ASLGTVIKPLVEYDDISSDSDTFSDDMAFKLDRRENDERRGSDRSDDLHKHRRHQHRRSR  
 DLLKAKQTEKEKSQEVSSKSGSMKDRI SGSSKRSNEETDDYGKAQVAKSSSKESRSSKLH  
 KEKTRKERELKSGHKDRSKSHRKRETPKSYKTVDSPKRRSRSPHRKWSDDSSKQDDSPSGA  
 SYGQDYDLSPSRSHTSNYSYKKSPGSTSRRQSVSPPYKEPSAYQSSTRSPSPYSRRQR  
 SVSPYSRRRSSSYERSGSGRSPSPYGRRRSSSPFLSKRSLRSPLPSRKSMKSRSRSP  
 AYSRHSSSHSKKKRSSSRHSSISPVRLLPLNSSLGAELSRKKKERAAAAAAKMDGKES 10  
 KGSPVFLPRKENS SVEAKDSGLESKKLPRSVKLEKSAPDTELVNVTHLNTTEVKNSSDTGK  
 VKLDENSEKHLVKDLKAQGTRDSKPIALKEEIVTPKETETSEKETPPPLPTIASPPPLP  
 TTTPPPQTPPLPPLPPIPALPQQPPLPPSQPAFSQVPASSTSTLPPSTHSTSAVSSQAN  
 SQPPVQVSVKTQVSVTAAI PHLKTSTLPPPLPPLPGDDDMDSPKETLPSKPVKKEKEQ  
 RTRHLLTDLPLPELPGGDLSPDSEPKAITPPQQPYKKRPKICCPRYGERRQTESDWG  
 KRCVDKFDIIGIIGEGTYGQVYKAKDKDTGELVALKKVRLDNEKEGFPITAI REIKILRQ  
 LIHRSVVMKEIVTDKQDALDFKKDKGAFYLVFEYMDHDL MGLLESGLVHFSEDHIKSFM  
 KQLMEGLEYCHKNFLHRDIKCSNILLNNSGQIKLADFG LARLYNSEESRPYTNKVITLW 20  
 YRPPELLLGEERYTPAIDVWSCG CILGELFTKKPIFQANLELAQLELISRLCGSPCPAVW  
 PDVIKLPYFNTMKPKKQYRRRLREEFSFIPSAALDLLDHMLTLDP SKRCTAEQTLQSDFL  
 KDVELSKMAPPDLPHWQDCHELWSKKRRRQRQSGVVVEEPPPSKTSRKETTSGTSTEPVK  
 NSSPAPPQPAPGKVESGAGDAIGLADITQQLNQSELAVLLNLLQSQTDL SIPQMAQLLNI  
 HSNPEMQQQLALNQSISALTEATSQQQDSETMAPEESLKEAPSAPVILPSAEQTTLEAS  
 STPADMQNILAVLLS QLMKTQEPA GSLEENNSDKNSGPQGPRRTPTMPQEEAAACPPHIL  
 PPEKRPPEPPGPPPPPPPPPLVEGDLSSAPQELNPAVTAALLQLLSQPEAEPPGHL PHEH  
 QALRPM EYSTRRPNRTYGNTDGPETGFSAIDTDERN SGPALTESLVQTLVKNRTFSGSL 30  
 SHLGESSSYQGTGSVQFPGDQDLRFARVPLALHPVVGQPFLKAEGSSNSVVHAETKLQNY  
 GELGPGTTGASSSGAGLHWGGPTQSSAYGKLYRGPTRVPPRGGRGRGV PY

## 【0131】

CDK13（サイクリン依存性キナーゼ13）はCDKであり、ここで、関連のサイク  
 リンはサイクリンKであり、参照の阻害剤はpan-CDK阻害剤フラボピリドールであ  
 り、RNAポリメラーゼIIのc末端ドメイン（CTD）は生理基質である。CDK13  
 は、代替的にCHED；CDC2L；CDC2L5；またはhCDK13と言われる。ヒ  
 トCDK12についてのヌクレオチドおよびタンパク質の配列の非限定的な例は、Gen  
 Bank受入番号M80629において記載され、これは参照によって本明細書において 40  
 組み込まれる。このCDK13のアミノ酸配列は以下のとおりである：

【数 7】

MPSSSDTALGGGGGLSWAEKKLEERRKRRRFLSPQQPPLLLPLLQPLQPPPPPPPLLF  
 LAAPGTAAAAAASSSCFSPGPPLEVKRLARGKRRAGGRQKRRRGPRAGQEAERKRV  
 FSLPQPQQDGGGGASSGGGVTPLEVEDVSSQSEQGLLLGGASAATAATAAGGTGGSGGS  
 PASSSGTQRRGEGSERRPRDRSSSSGRSKERHREHRRRDGQRGGSEASKSRSRHSHSGE  
 ERAEVAKSGSSSSSGRRKSASATSSSSSSSRKDRDSKAHRSRTKSSKEPPSAYKEPPKAY  
 REDKTEPKAYRRRRSLSPLGGRDDSPVSHRASQSLRSRKSPSPAGGGSSPYSRRLPRSPS  
 PYSRRRSPSYSRHSSYERGGDVSPSPYSSSSWRRSRSPYSPVLRSGKSRSRSPYSSRHS  
 RSRSRHRLSRSRSRHSSISPSTLTLSLAAELNKNKKARAAEAARAAEAAKAAEATKAA  
 EAAAKAAKASNTSTPTKGNTETSASASQTNHVKDVKIKIEHAPSPSSGGTLKNDKAKTK  
 PPLQVTKVENNLIVDKATKAVIVGKESKSAATKEESVSLKEKTKPLTPSIGAKEKEQH  
 ALVTSTLPPLPLPMLPEDKEADSLRGNISVKAVKKEVEKKLRCLLADLPLPPELPGGDD  
 LSKSPEEKKTATQLHSKRRPKICGPRYGETKEKDIDWKGKRCVDKFDIIGIIGEGTYGQVY  
 KARDKDTGEMVALKKVRLDNEKEGFPITAIKILRQLTHQSIINMKEIVTDKEDALDF  
 KKDKGAFYLVFEYMDHDLMLGLESGLVHFENHIKSFMRQLMEGLDYCHKKNFLHRDIKC  
 SNILLNNRGQIKLADFGRLARLYSSEESRPYTNKVITLWYRPPELLLGEERYTPAIDVWSC  
 GCILGELFTKKPIFQANQELAQLLELISRICGSPCPAVWPDVIKLPYFNTMKPKKQYRRKL  
 REEFVFI PAAALDLFDYMLALDPSKRCTAEQALQCEFLRDVEPSKMPPPDLPWQDCHEL  
 WSKKRRRQKQMGMTDDVSTIKAPRKDLISGLDDSRNTNPQGVLPSSQLKSQGSNNVAPVK  
 TGPQGHLNHSELAILLNLLQSKTSVNMAFVQVLNIKVNSETQQQLNKINLPAGILATGE  
 KQTDPTSTPQQESSKPLGGIQQSSQTIQPKVETDAAQAAVQSAFAVLLTQLIKAQQSKQKD  
 VLLEERENGSGHEASLQLRPPPEPSTPVSGQDDLIQHQDMRILELTPEPDRPRIILPPDQR  
 PPEPPEPPPVTEEDLDYRTENQHVPPTSSSLTDPHAGVKAALLQLLAQHQPQDDPKREGG  
 IDYQAGDTYVSTSDYKDNFGSSSFSSAPYVSNDGLGSSSAPPLERRSFIGNSDIQSLDNY  
 STASSHSGGPPQPSAFSESFSSVAGYGDIYLNAGPMLFSGDKDHRFEYSHGPIAVLANS  
 SDPSTGPSTHPLPAKMHNINYGGNLQENPSGPSLMHGQTWTSPAQGPYGYSQGYRGHIST  
 STGRGRGRGLPY

10

20

30

【0 1 3 2】

本発明のある態様の詳細な説明

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は、細胞周期の重要な調節因子である。それらの連続的な活性化および不活化が、周期を前向きに駆動する。CDKの活性は、正または負のリン酸化、サイクリンおよびCDK阻害剤などの調節性タンパク質の結合などの複数の機構により制御される。CDK7は、RNAポリメラーゼIIにより媒介されるタンパク質コード遺伝子の転写の制御において重要な役割を果たす。CDK7、CDK12、および／またはCDK13シグナル伝達の妨害は、転写の欠損を引き起こす。しかし、これらの妨害がどのようにして全体的な転写に影響を及ぼすかについての完全な理解は欠如している。さらに、CDK7、CDK12、およびCDK13の選択的阻害剤の不在が、正常および病的な条件下におけるこれらのキナーゼの急性および長期の阻害の、転写的および機能的な結果の研究を妨害してきた。本発明は、基準のキナーゼドメイン（すなわち、CDK7のCys312、CDK12のCys1039、およびCDK13のCys1017）の外側に位置するシステイン残基を共有結合的に修飾する能力を有する、選択的なCDK7、CDK12、および／またはCDK13阻害剤およびアナログを提供する。これ

40

50

らキナーゼの選択的な共有結合的阻害剤は、がんを含む種々の増殖性疾患の処置において有用であり得る。

### 【0133】

本発明は、増殖性疾患を有する対象の予防および／または処置のためにキナーゼの活性を阻害する化合物を提供する。ある態様において、本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）の活性を阻害する。ある態様において、本発明の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ7（CDK7）の活性を阻害する。ある態様において、本発明の化合物はサイクリン依存性キナーゼ12（CDK12）の活性を阻害する。ある態様において、本発明の化合物はサイクリン依存性キナーゼ13（CDK13）の活性を阻害する。本発明はまた、例えば、キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13））の活性の阻害を研究するための生物学的プローブとして、ならびに、例えばキナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13））の過剰発現および／または異常な活性に関連する疾患の予防および／または処置における治療薬として。本明細書において記載される化合物を用いる方法を提供する。ある態様において、疾患は、増殖性疾患である。処置および／または予防することができる増殖性疾患として、限定されないが、がん（例えば、乳がん、白血病、メラノーマ、多発性骨髄腫）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患が挙げられる。また本開示により提供されるのは、本明細書において記載されるような式（I）で表される化合物を含む、医薬組成物、キット、方法および使用である。

### 【0134】

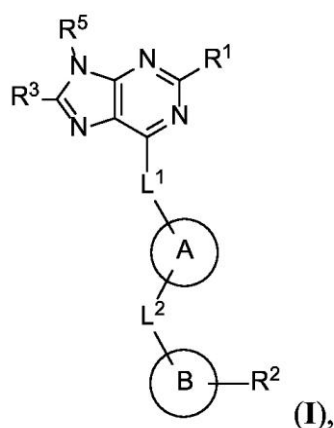
#### 化合物

本開示の側面は、本明細書において記載される化合物に関連する。本明細書において記載される化合物は、対象において増殖性疾患を処置することおよび／または予防すること、対象または生体試料においてタンパク質キナーゼ（例えばCDK）の活性を阻害すること、および細胞のアポトーシスを誘導することにおいて有用である、プリン、ピラゾロトリアジン、およびピラゾロピリミジン含有化合物である。ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式（I）～（III）で表されるいずれか1つの化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。ある態様において、本明細書において記載される化合物は式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、本明細書において記載される化合物は式（II）で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩である。ある態様において、本明細書において記載される化合物は式（III）で表される化合物またはその薬学的に許容し得る塩である。

### 【0135】

ある態様において、本明細書において記載される化合物は式（I）：

#### 【化11】



10

20

30

40

50

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩であり、式中：

$R^1$  は、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、または $-C(=O)NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、または窒素に付着している場合は窒素保護基、または酸素に付着している場合は酸素保護基、または硫黄に付着している場合は硫黄保護基である；または  $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ヘテロ環式または任意置換ヘテロアリール環を形成する；

10

$R^3$  は、水素、ハロゲン、または任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^5$  は、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基であり；

$L^1$  は、結合、 $-NR^{L1}-(CH_2)_t-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり；

$R^{L1}$  は、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基であり；

$t$  は、0 または 1 と 5 との間の整数であり（両端を含む）；

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

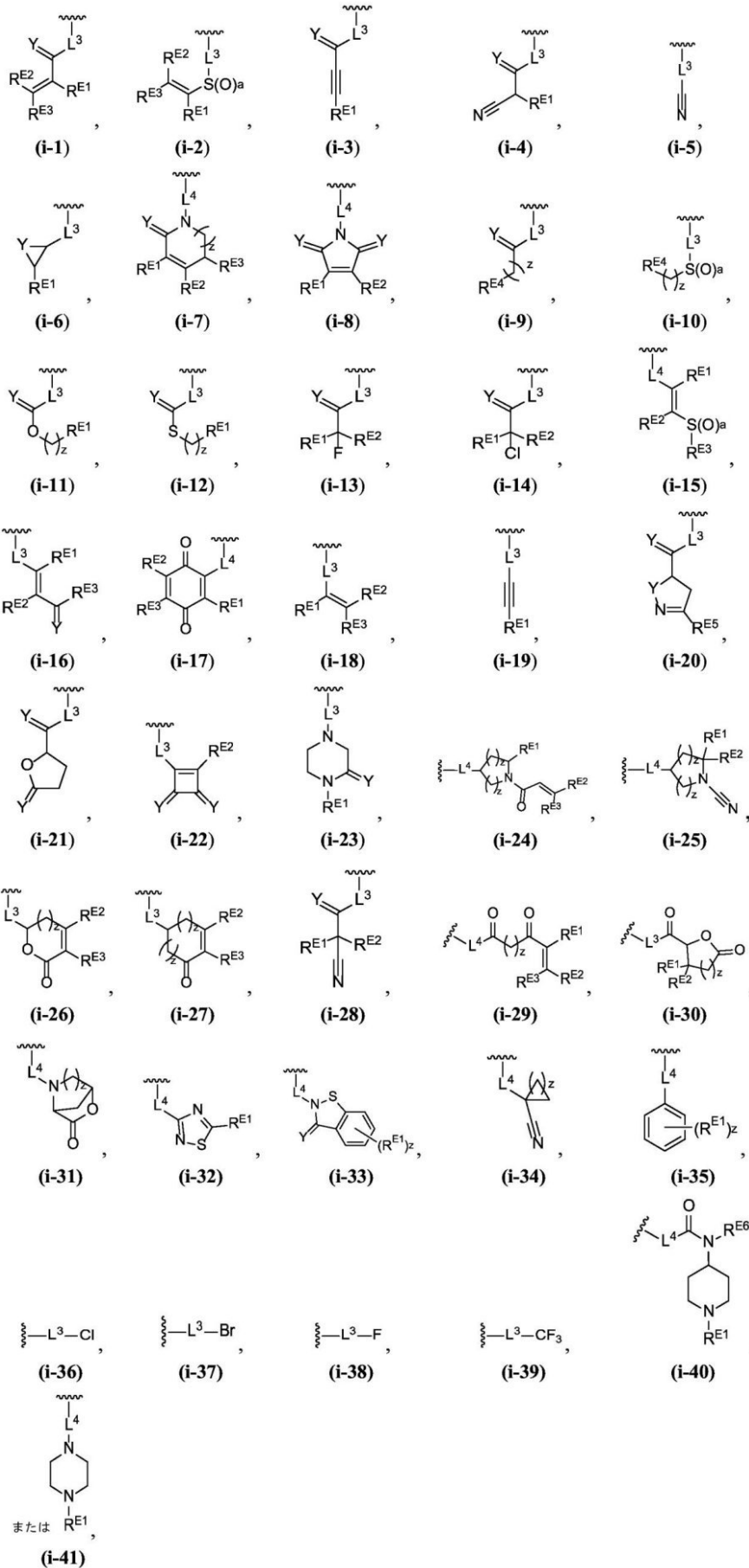
$L^2$  は、結合、任意置換  $C_1 \sim C_4$  アルキレン、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{L2}-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}C(=O)-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、ここで、 $R^{L2}$  は、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である；

20

環Bは、不在、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；および

$R^2$  は、式  $(i-1) \sim (i-41)$ ：

## 【化 1 2】



のいずれかであり、

式中：

$L^3$  は、結合、または任意置換  $C_1 \sim 4$  炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の1つ以上の炭素単位は、独立して、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L^3 a}-$ 、 $-NR^{L^3 a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^3 a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L^3 a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L^3 a}-$ 、トランス- $CR^{L^3 b}=CR^{L^3 b}-$ 、シス- $CR^{L^3 b}=CR^{L^3 b}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L^3 a}-$ 、 $-NR^{L^3 a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L^3 a}-$ 、または $-NR^{L^3 a}S(=O)_2-$ で置き換えられ、ここで、 $R^{L^3 a}$  は、水素、置換または無置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または窒素保護基であり、およびここで、 $R^{L^3 b}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの  $R^{L^3 b}$  基は、連結して、任意置換の炭素環式または任意置換のヘテロ環式環を形成し；

10

$L^4$  は、結合、または任意置換の分岐状または非分岐状の  $C_1 \sim 6$  炭化水素鎖であり；  
 $R^{E 1}$ 、 $R^{E 2}$ 、および  $R^{E 3}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{E E}$ 、 $-CH_2N(R^{E E})_2$ 、 $-CH_2SR^{E E}$ 、 $-OR^{E E}$ 、 $-N(R^{E E})_2$ 、 $-Si(R^{E E})_3$ 、および $-SR^{E E}$ であり、ここで、 $R^{E E}$  の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの  $R^{E E}$  基は、連結して、任意置換ヘテロ環式環を形成するか；あるいは  $R^{E 1}$  と  $R^{E 3}$ 、または  $R^{E 2}$  と  $R^{E 3}$ 、または  $R^{E 1}$  と  $R^{E 2}$  とは、連結して、任意置換の炭素環式または任意置換のヘテロ環式環を形成し；

20

$R^{E 4}$  は、脱離基であり；

$R^{E 5}$  は、ハロゲンであり；

$R^{E 6}$  は、水素、置換または無置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または窒素保護基であり；

$Y$  の各々は、独立して、 $O$ 、 $S$ または $NR^{E 7}$ であり、ここで、 $R^{E 7}$  は、水素、置換または無置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または窒素保護基であり；

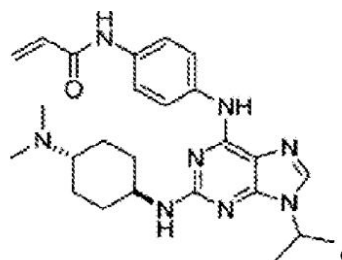
30

$a$  は、1または2であり；ならびに

$z$  の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5または6である；

ただし、化合物は

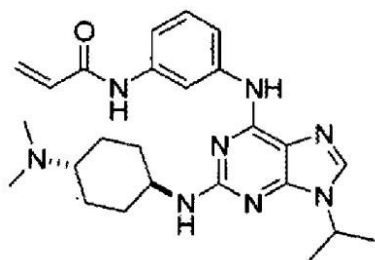
【化13】



40

または

【化 1 4】

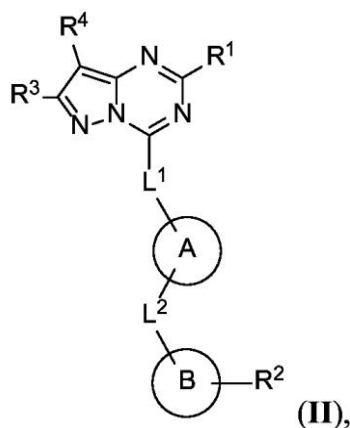


ではない。

【0136】

ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式 (I I) :

【化 1 5】



で表され、またはその薬学的に許容し得る塩であり、式中：

$R^1$  は、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、または $-C(=O)NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、または窒素に付着している場合は窒素保護基、または酸素に付着している場合は酸素保護基、または硫黄に付着している場合は硫黄保護基である；または  $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ヘテロ環式または任意置換ヘテロアリール環を形成する；

$R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである；

$L^1$  は、結合、 $-NR^{L1}-(CH_2)_t-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ である；

$R^{L1}$  は、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である；

$T$  は、0 または 1 と 5 との間の整数である（両端を含む）；

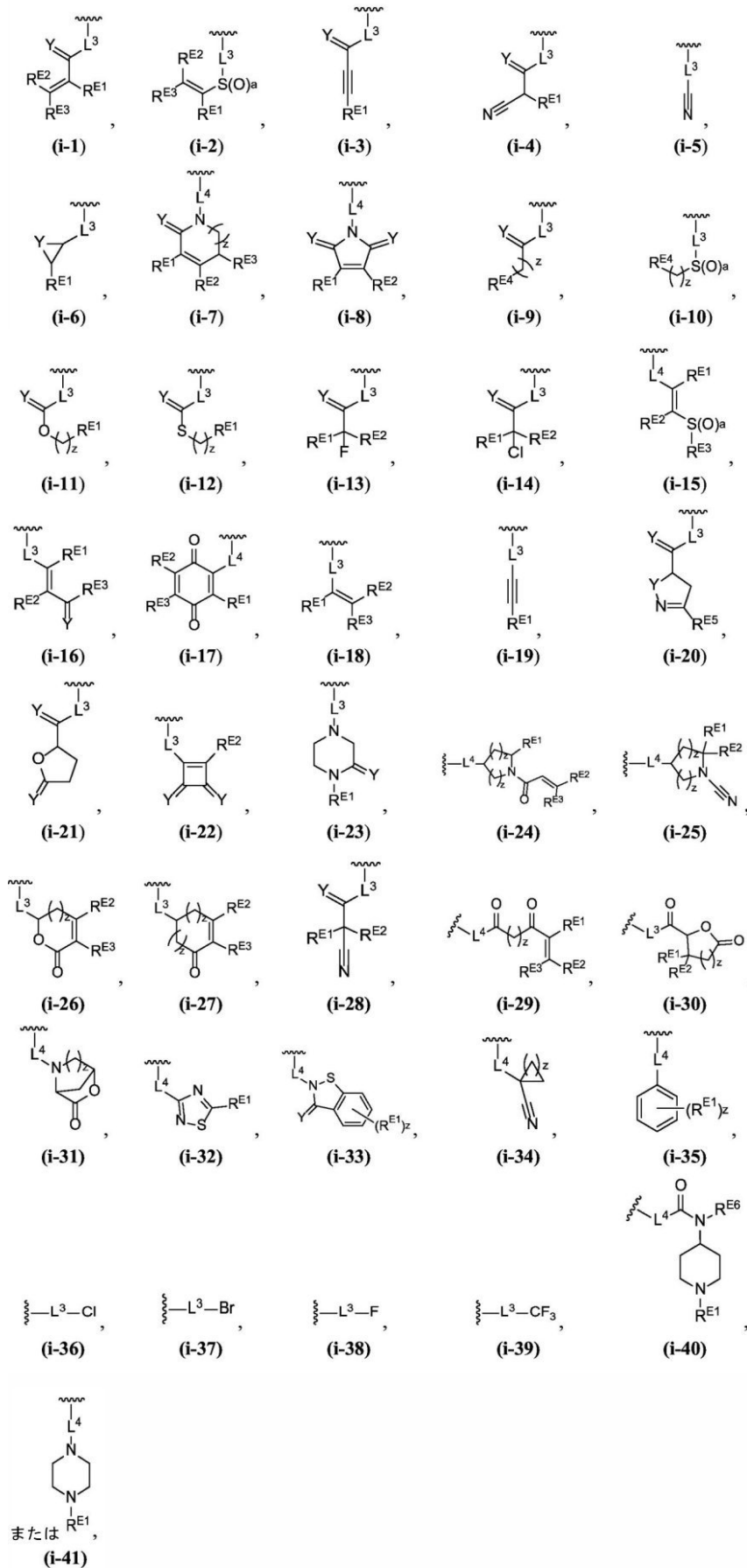
環 A は、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；

$L^2$  は、結合、任意置換  $C_1 \sim 4$  アルキレン、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{L2}-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}C(=O)-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、ここで、 $R^{L2}$  は、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である；

環 B は、不在、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；および

$R^2$  は、式  $(i-1)-(i-41)$ ：

## 【化 16】



10

20

30

40

のいずれかで表され、

50

式中：

$L^3$  は、結合、または任意置換  $C_{1-4}$  炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の1つ以上の炭素単位は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L^3 a}-$ 、 $-NR^{L^3 a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^3 a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L^3 a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L^3 a}-$ 、トランス- $CR^{L^3 b}=CR^{L^3 b}-$ 、シス- $CR^{L^3 b}=CR^{L^3 b}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L^3 a}-$ 、 $-NR^{L^3 a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L^3 a}-$ 、または $-NR^{L^3 a}S(=O)_2-$ と置き換えられ、ここで、 $R^{L^3 a}$  は、水素、置換または無置換  $C_{1-6}$  アルキル、または窒素保護基であり、およびここで、 $R^{L^3 b}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、または2つの  $R^{L^3 b}$  基は、連結して、任意置換炭素環式または任意置換ヘテロ環式環を形成する；

10

$L^4$  は、結合、または任意置換、分岐または非分岐の  $C_{1-6}$  炭化水素鎖である；

$R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、および  $R^{E3}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 、 $-CH_2SR^{EE}$ 、 $-OR^{EE}$ 、 $-N(R^{EE})_2$ 、 $-Si(R^{EE})_3$ 、および $-SR^{EE}$ であり、ここで、 $R^{EE}$  の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであり、または2つの  $R^{EE}$  基は、連結して、任意置換ヘテロ環式環を形成する；または、 $R^{E1}$  および  $R^{E3}$ 、または  $R^{E2}$  および  $R^{E3}$ 、または  $R^{E1}$  および  $R^{E2}$  は、連結して、任意置換炭素環式または任意置換ヘテロ環式環を形成する；

20

$R^{E4}$  は脱離基である；

$R^{E5}$  はハロゲンである；

$R^{E6}$  は、水素、置換または無置換  $C_{1-6}$  アルキル、または窒素保護基である；

$Y$  の各々は、独立して、 $O$ 、 $S$ 、または  $NR^{E7}$  であり、ここで、 $R^{E7}$  は水素、置換または無置換  $C_{1-6}$  アルキル、または窒素保護基である；

30

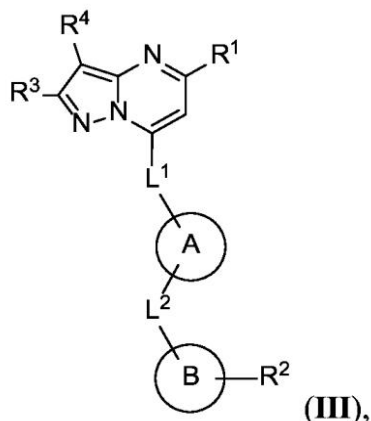
$a$  は1または2である；および

$z$  の各々は、原子価が許容する限りにおいて、独立して、0、1、2、3、4、5、または6である。

### 【0137】

ある態様において、本明細書において記載される化合物は、式 (III)：

### 【化17】



40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩であり、式中：

50

$R^1$  は、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、または $-C(=O)NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または窒素に付着している場合は窒素保護基、または酸素に付着している場合は酸素保護基、または硫黄に付着している場合は硫黄保護基である；または $R^a$ および $R^b$ は、連結して、任意置換ヘテロ環式または任意置換ヘテロアリール環を形成する；

$R^3$ および $R^4$ の各々は、独立して、水素、ハロゲン、または任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；

10

$L^1$  は、結合、 $-NR^{L^1}-(CH_2)_t-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ である；

$R^{L^1}$  は、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である；

$t$  は、0または1と5との間の整数である（両端を含む）；

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

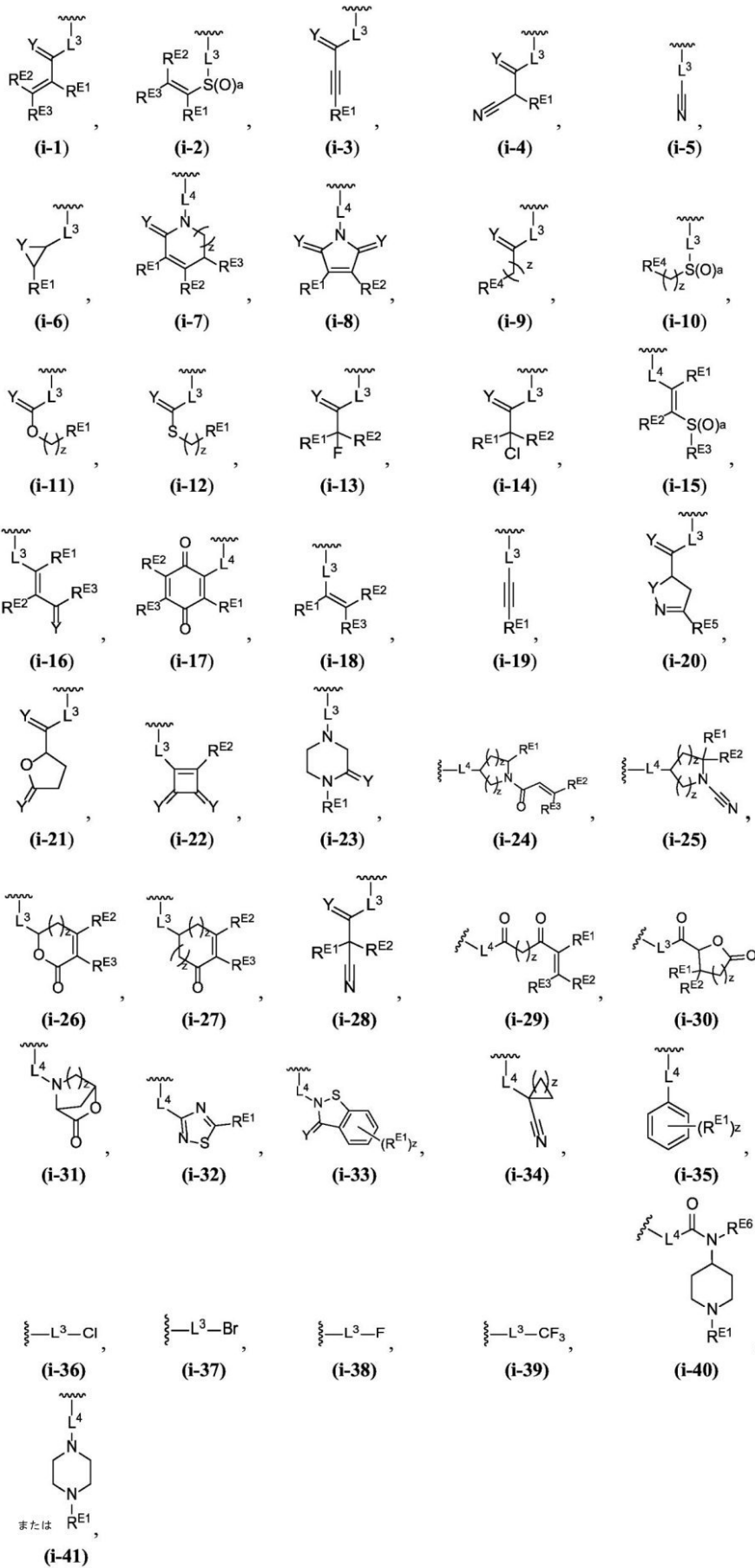
$L^2$  は、結合、任意置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{L^2}-$ 、 $-C(=O)NR^{L^2}-$ 、 $-NR^{L^2}C(=O)-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は、水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である；

環Bは、不在、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールである；および

20

$R^2$  は、式 $(i-1) \sim (i-41)$ ：

## 【化 18】



のいずれかであって、

10

20

30

40

50

式中：

$L^3$  は、結合、または任意置換  $C_1 \sim 4$  炭化水素鎖であり、任意にここで、炭化水素鎖の1つ以上の炭素単位は、独立して、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L^3 a}-$ 、 $-NR^{L^3 a}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L^3 a}-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-NR^{L^3 a}C(=S)-$ 、 $-C(=S)NR^{L^3 a}-$ 、トランス- $CR^{L^3 b}=CR^{L^3 b}-$ 、シス- $CR^{L^3 b}=CR^{L^3 b}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)O-$ 、 $-OS(=O)-$ 、 $-S(=O)NR^{L^3 a}-$ 、 $-NR^{L^3 a}S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2O-$ 、 $-OS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^{L^3 a}-$ 、または $-NR^{L^3 a}S(=O)_2-$ で置き換えられ、ここで、 $R^{L^3 a}$  は、水素、置換または無置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または窒素保護基であり、およびここで、 $R^{L^3 b}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであるか、あるいは2つの  $R^{L^3 b}$  基は、連結して、任意置換の炭素環式または任意置換のヘテロ環式環を形成し；

10

$L^4$  は、結合、または任意置換の分岐状または非分岐状の  $C_1 \sim 6$  炭化水素鎖であり；  
 $R^{E1}$ 、 $R^{E2}$ 、および  $R^{E3}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 、 $-CH_2SR^{EE}$ 、 $-OR^{EE}$ 、 $-N(R^{EE})_2$ 、 $-Si(R^{EE})_3$ 、および $-SR^{EE}$ であり、ここで、 $R^{EE}$  の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルコキシ、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであるか、あるいは、2つの  $R^{EE}$  基は、連結して、任意置換ヘテロ環式環を形成するか；

20

あるいは  $R^{E1}$  と  $R^{E3}$ 、または  $R^{E2}$  と  $R^{E3}$ 、または  $R^{E1}$  と  $R^{E2}$  とは、連結して、任意置換の炭素環式または任意置換のヘテロ環式環を形成し；

$R^{E4}$  は、脱離基であり；

$R^{E5}$  は、ハロゲンであり；

$R^{E6}$  は、水素、置換または無置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または窒素保護基であり；

30

$Y$  の各々は、独立して、 $O$ 、 $S$  または  $NR^{E7}$  であり、ここで、 $R^{E7}$  は、水素、置換または無置換の  $C_1 \sim 6$  アルキル、または窒素保護基であり；

$a$  は、1 または 2 であり；ならびに

$z$  の各々は、独立して、原子価が許容する限りにおいて、0、1、2、3、4、5 または 6 である。

#### 【0138】

本明細書において式 (I) ~ (III) において一般的に定義されるとおり、 $R^1$  は、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、または $-C(=O)NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または窒素に付着している場合は窒素保護基、または酸素に付着している場合は酸素保護基、または硫黄に付着している場合は硫黄保護基であり；または  $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ヘテロ環式または任意置換ヘテロアリール環を形成する。

40

#### 【0139】

ある態様において、 $R^1$  は任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^1$  は無置換アルキルである。ある態様において、 $R^1$  は置換アルキルである。ある態様において、 $R^1$  は置換アルキルである。ある態様において、 $R^1$  は、任意置換カルボシクリルアルキル

50

、任意置換アリールアルキル、任意置換ヘテロシクリルアルキル、または任意置換ヘテロアリールアルキルである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換単環式ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換5員ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換6員ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換単環式ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換5員ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^1$ は任意置換6員ヘテロシクリルである。ある態様において、 $R^1$ は $-OR^b$ であり、ここで、 $R^b$ は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^1$ は $-OR^b$ であり、ここで、 $R^b$ は、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または酸素保護基である。ある態様において、 $R^1$ は $-SR^b$ であり、ここで、 $R^b$ は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^1$ は $-SR^b$ であり、ここで、 $R^b$ は任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または硫黄保護基である。ある態様において、 $R^1$ は $-C(=O)R^b$ であり、ここで、 $R^b$ は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^1$ は $-C(=O)R^b$ であり、ここで、 $R^b$ は、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、 $R^1$ は $-C(=O)OR^b$ であり、ここで、 $R^b$ は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^1$ は $-C(=O)OR^b$ であり、ここで、 $R^b$ は、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または酸素保護基である。ある態様において、 $R^1$ は $C(=O)NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^1$ は $C(=O)NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ の各々は、独立して、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または窒素保護基であり、または $R^a$ および $R^b$ は窒素と一緒に任意置換ヘテロシクリル環を形成する。ある態様において、 $R^1$ は $C(=O)NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$ は水素または任意置換アルキルであり、 $R^b$ は、独立して、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、または窒素保護基であり、または $R^a$ および $R^b$ は窒素と一緒に任意置換ヘテロシクリル環を形成する。

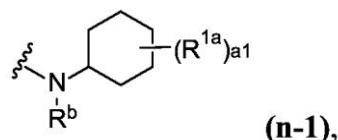
#### 【0140】

ある態様において、 $R^1$ は $-NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^1$ は $-NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換カルボシクリル、または窒素保護基である。ある態様において、 $R^1$ は $-NR^aR^b$ であり、ここで、 $R^a$ は水素、任意置換アルキル、または任意置換カルボシクリルであり； $R^b$ は、独立して、水素、任意置換アルキル、または窒素保護基である。

#### 【0141】

式(I)～(III)のある態様において、 $R^1$ は式(n-1)：

#### 【化19】



で表され、式中：

$R^{1a}$ の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-N(R^N)^2$ 、または $-OR^{01}$ である；

$R^{N1}$  の各々は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である；

$R^{O1}$  は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または酸素保護基である；および

$a1$  は、0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）。

【0142】

ある態様において、 $a1$  は 1 である。ある態様において、 $a1$  は 2 である。ある態様において、 $a1$  は 3 である。

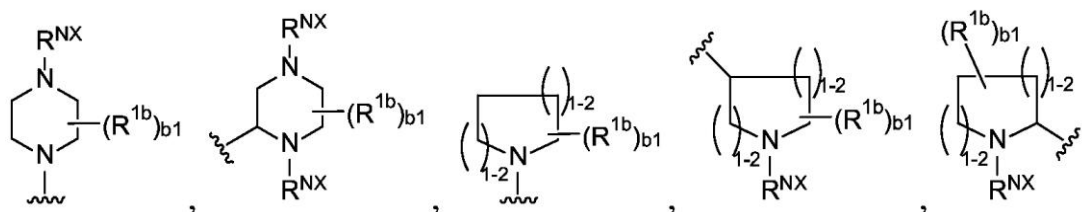
【0143】

ある態様において、 $R^{1a}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  はヒドロキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-CH_2OH$  である。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-CH_2CH_2OH$  である。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-N(R^{N1})_2$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は水素または任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NH_2$  である。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NHCH_3$  である。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は窒素保護基である。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-N(CH_3)_2$  である。ある態様において、 $R^{1a}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は窒素保護基である。

【0144】

式 (I) ~ (III) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ヘテロ環式または任意置換ヘテロアリール環を形成する。ある態様において、 $R^1$  は、以下の式：

【化20】



の 1 つで表され、式中：

$R^{NX}$  の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、または窒素保護基である；

$R^{1b}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-N(R^{N1})_2$ 、または  $-OR^{O1}$  である；

$R^{N1}$  の各々は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である；

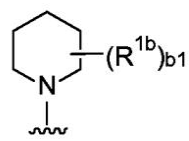
$R^{O1}$  は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または酸素保護基である；および

b 1 は、原子価が許容する限りにおいて、0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）。

【0 1 4 5】

ある態様において、 $R^1$  は、式 (n-2) :

【化 2 1】



(n-2),

10

で表され、式中：

$R^{1b}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-N(R^{N1})_2$ 、または  $-OR^{O1}$  である；

$R^{N1}$  の各々は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である；

$R^{O1}$  は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または酸素保護基である；および

b 1 は 0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）。

【0 1 4 6】

ある態様において、b 1 は 1 である。ある態様において、b 1 は 2 である。ある態様において、b 1 は 3 である。

20

【0 1 4 7】

ある態様において、 $R^{1b}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  はヒドロキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-CH_2OH$  である。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-CH_2CH_2OH$  である。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-N(R^{N1})_2$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は水素または任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NH_2$  である。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NHCH_3$  である。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は窒素保護基である。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-N(CH_3)_2$  である。ある態様において、 $R^{1b}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は窒素保護基である。

30

40

【0 1 4 8】

ある態様において、 $R^{NX}$  は水素である。ある態様において、 $R^{NX}$  は任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^{NX}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えばメチルまたはエチル）である。ある態様において、 $R^{NX}$  は置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{NX}$  は窒素保護基である。

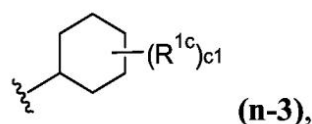
【0 1 4 9】

式 (I) ~ (III) のある態様において、 $R^1$  は任意置換カルボシクリルである。ある態様において、 $R^1$  は任意置換単環式カルボシクリルである。ある態様において、 $R^1$

50

は任意置換シクロペンチルである。ある態様において、 $R^1$  は、式 (n-3)

【化 2 2】



で表される、任意置換シクロヘキシルであり、式中：

$R^{1c}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-N(R^{N1})_2$ 、または  $-OR^{O1}$  である；

$R^{N1}$  の各々は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である；

$R^{O1}$  は、独立して、水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または酸素保護基である；および

$c1$  は 0 または 1 と 6 との間の整数である（両端を含む）。

【0150】

ある態様において、 $c1$  は 1 である。ある態様において、 $c1$  は 2 である。ある態様において、 $c1$  は 3 である。

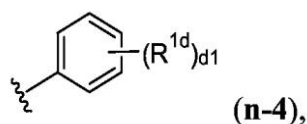
【0151】

ある態様において、 $R^{1c}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  はヒドロキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-CH_2OH$  である。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-CH_2CH_2OH$  である。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-N(R^{N1})_2$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は本明細書において定義されたとおりである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は水素または任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NH_2$  である。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NHCH_3$  である。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-NHR^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は窒素保護基である。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-N(CH_3)_2$  である。ある態様において、 $R^{1c}$  は  $-N(CH_3)R^{N1}$  であり、ここで、 $R^{N1}$  は窒素保護基である。

【0152】

式 (I) ~ (III) のある態様において、 $R^1$  は任意置換アリールである。ある態様において、 $R^1$  は任意置換単環式アリールである。ある態様において、 $R^1$  は、式 (n-4)

【化 2 3】



で表される任意置換フェニルであり、式中：

$R^{1d}$  の各々は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ア

リール、任意置換ヘテロシクリル、任意置換ヘテロアリール、 $-OR^A$ 、 $-N(R^B)_2$ 、 $-SR^A$ 、 $-C(=O)R^C$ 、 $-C(=O)OR^A$ 、 $-OC(=O)R^C$ 、 $-C(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)R^C$ 、 $-OC(=O)N(R^B)_2$ 、 $-NR^B C(=O)OR^A$ 、 $-NR^B C(=O)N(R^B)_2$ 、 $S(=O)R^C$ 、 $-SO_2 R^C$ 、 $-NR^B SO_2 R^C$ 、または $-SO_2 N(R^B)_2$ である；

$R^A$ の各々は、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、酸素に付着している場合は酸素保護基、または硫黄に付着している場合は硫黄保護基である；

$R^B$ の各々は、独立して、水素、任意置換アルキル、任意置換アルケニル、任意置換アルキニル、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、任意置換ヘテロアリール、任意置換アシル、または窒素保護基である、または2つの $R^B$ 基は、それらの間にある原子とともに、任意置換ヘテロ環式環を形成する；および

$d_1$ は0または1と5との間の整数である（両端を含む）。

#### 【0153】

ある態様において、 $d_1$ は0である。ある態様において、 $d_1$ は1である。ある態様において、 $d_1$ は2である。ある態様において、 $d_1$ は3である。

#### 【0154】

ある態様において、 $R^{1d}$ は水素である。ある態様において、 $R^{1d}$ はハロゲン（例えばF、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、 $R^{1d}$ は任意置換アルキルである。ある態様において、 $R^{1d}$ は無置換アルキルである。ある態様において、 $R^{1d}$ はメチルまたはエチルである。

#### 【0155】

本明細書において式(I)～(III)において一般的に定義されたとおり、 $R^3$ は水素、ハロゲン、または任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^3$ は水素である。ある態様において、 $R^3$ はハロゲン（例えばF、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、 $R^3$ は任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^3$ は無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^3$ はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、またはイソプロピルである。ある態様において、 $R^3$ は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

#### 【0156】

本明細書において式(I)～(III)の一般的に定義されたとおり、 $R^4$ は水素、ハロゲン、または任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^4$ は水素である。ある態様において、 $R^4$ はハロゲン（例えばF、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、 $R^4$ は任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^4$ は無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^4$ はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、またはイソプロピルである。ある態様において、 $R^4$ は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

#### 【0157】

本明細書において式(I)において一般的に定義されたとおり、 $R^5$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $R^5$ は水素である。ある態様において、 $R^5$ は任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^5$ は無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^5$ はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、またはイソプロピルである。ある態様において、 $R^5$ は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $R^5$ は窒素保護基である。ある態様において、 $R^5$ は窒素保護基である。

#### 【0158】

本明細書において式(I)～(III)において一般的に定義されたとおり、 $L^1$ は結合、 $-NR^{L^1}-(CH_2)_t-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基であり、ここで、 $t$ は0または1と5

10

20

30

40

50

との間の整数である（両端を含む）。ある態様において、 $L^1$ は結合である。ある態様において、 $L^1$ は $-O-$ である。ある態様において、 $L^1$ は $-S-$ である。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-(CH_2)_t-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $t$ は0である。ある態様において、 $t$ は1である。ある態様において、 $t$ は2である。ある態様において、 $t$ は3である。ある態様において、 $t$ は4である。ある態様において、 $t$ は5である。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $L^1$ は $-NH-$ である。ある態様において、 $L^1$ は $-NH-$ である。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は窒素保護基（例えばBoc）である。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-CH_2-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $L^1$ は $-NHCH_2-$ である。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-CH_2-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-CH_2-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-CH_2-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-CH_2-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^1$ は $-NR^{L^1}-CH_2-$ であり、ここで、 $R^{L^1}$ は窒素保護基（例えばBoc）である。

10

20

#### 【0159】

本明細書において式（I）～（III）において一般的に定義されたとおり、 $L^2$ は結合、任意置換 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{L^2}-$ 、 $-C(=O)NR^{L^2}-$ 、 $-NR^{L^2}C(=O)-$ 、 $-O-$ 、または $-S-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $L^2$ は結合である。ある態様において、 $L^2$ は $-O-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-S-$ である。ある態様において、 $L^2$ は任意置換 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。ある態様において、 $L^2$ は無置換 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。ある態様において、 $L^2$ は $-CH_2-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-(CH_2)_2-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-(CH_2)_3-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-(CH_2)_4-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $L^2$ は $-NH-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-NH-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^2$ は $-NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^2$ は $-NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $L^2$ は $-NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^2$ は $-NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は窒素保護基（例えばBoc）である。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は水素、任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)NH-$ である。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は任意置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は無置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。ある態様において、 $L^2$ は $-C(=O)NR^{L^2}-$ であり、ここで、 $R^{L^2}$ は窒素保護基（例えばBoc）

30

40

50

である。ある態様において、 $L^2$  は  $-NR^{L^2}C(=O)-$  であり、ここで、 $R^{L^2}$  は水素、任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、 $L^2$  は  $-NHC(=O)-$  である。ある態様において、 $L^2$  は  $-NR^{L^2}C(=O)-$  であり、ここで、 $R^{L^2}$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $L^2$  は  $-NR^{L^2}C(=O)-$  であり、ここで、 $R^{L^2}$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $L^2$  は  $-NR^{L^2}C(=O)-$  であり、ここで、 $R^{L^2}$  はメチルまたはエチルである。ある態様において、 $L^2$  は  $-NR^{L^2}C(=O)-$  であり、ここで、 $R^{L^2}$  は置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $L^2$  は  $-NR^{L^2}C(=O)-$  であり、ここで、 $R^{L^2}$  は窒素保護基（例えば Boc）である。

#### 【0160】

式 (I) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (I) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^5$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^5$  はメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルである。

#### 【0161】

式 (II) または (III) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (II) または (III) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (II) または (III) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (II) または (III) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  はメチル、エチル、*n*-プロピル、またはイソプロピルである。

#### 【0162】

式 (I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換カルボシクリルである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換シクロヘキシルである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は単置換シクロヘキシルである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換アリールである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換フェニルである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は単置換フェニルである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は本明細書において定義されたとおりである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  は任意置換カルボシクリルであり、 $R^b$  は水素または任意置換アルキルである； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  は任意置換シクロヘキシルであり、 $R^b$  は水素である； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ヘテロ環式環を形成する； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ピペリジン環を形成する； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、単置換ピペリジン環を形成する； $R^3$  は水素である；および  $R^5$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

#### 【0163】

式 (II) または (III) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (II) または (III) のある態様に

において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^3$  は水素であり、 $R^4$  はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、またはイソプロピルである。

#### 【0164】

式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換カルボシクリルである； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換シクロヘキシルである； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は単置換シクロヘキシルである； $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換アリールである； $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は任意置換フェニルである； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は単置換フェニルである； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は本明細書において定義されたとおりである； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは窒素保護基である。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  は任意置換カルボシクリルであり、 $R^b$  は水素または任意置換アルキルである； $R^3$  は水素であり、 $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  は任意置換シクロヘキシルであり、 $R^b$  は水素である； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ヘテロ環式環を形成する； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は任意置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、任意置換ピペリジン環を形成する； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  は無置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。式 (I I) または (I I I) のある態様において、 $R^1$  は  $-NR^aR^b$  であり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は、連結して、単置換ピペリジン環を形成する； $R^3$  は水素である；および  $R^4$  はメチル、エチル、 $n$ -プロピル、またはイソプロピルである。

#### 【0165】

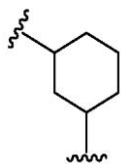
式 (I) ~ (I I I) のいずれか1つの化合物は、リンカー  $L^1$  とリンカー  $L^2$  との間に環Aを含む。環Aは、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであってよい。ある態様において、環Aは、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、環Aは、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、環Aは、任意置換アリールである。ある態様において、環Aは、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、環Aは、任意置換フェニルである。ある態様において、環Aは、 $L^1$  および  $L^2$  のみにより置換されたフェニルである。ある態様において、環Aは、任意置換シクロヘキシルである。ある態様において、環Aは、任意置換ピペリジニルである。ある態様において、環Aは、任意置換ピペリジニルである。ある態様において、環Aは、任意置換ピリジニルである。ある態様において、環Aは、任意置換ピリミジニルである。

#### 【0166】

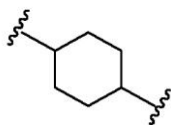
式 (I) ~ (I I I) のある態様において、リンカー  $L^1$  および  $L^2$  は、環Aに対して「オルト」または1, 2で付着している。ある態様において、リンカー  $L^1$  および  $L^2$  は、環Aに対して「メタ」または1, 3で付着している。ある態様において、リンカー  $L^1$  および  $L^2$  は、環Aに対して「パラ」または1, 4で付着している。

#### 【0167】

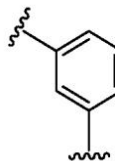
式 (I) ~ (I I I) のある態様において、環 A は  
【化 2 4】



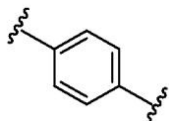
または  
【化 2 5】



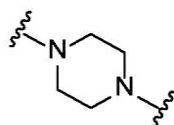
であり、ここで、各環原子は任意置換される。ある態様において、環 A は  
【化 2 6】



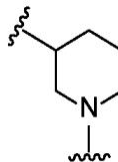
または  
【化 2 7】



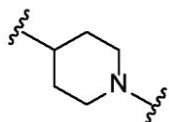
であり、ここで、各環原子は任意置換される。ある態様において、環 A は  
【化 2 8】



であり、ここで、各環原子は任意置換される。ある態様において、環 A は  
【化 2 9】



または  
【化 3 0】



であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^1$  および  $L^2$  はいずれかの示された位置で環 A に付着し得る。ある態様において、環 A は

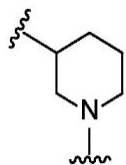
10

20

30

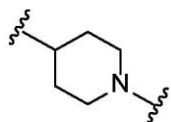
40

【化 3 1】



または

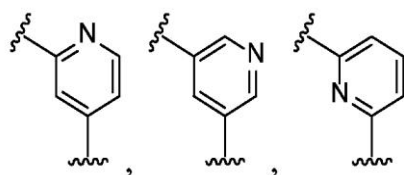
【化 3 2】



10

であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^1$  および  $L^2$  はいずれかの示された位置で環 A に付着し得る。ある態様において、環 A は

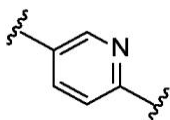
【化 3 3】



20

または

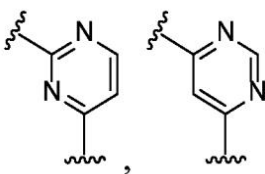
【化 3 4】



30

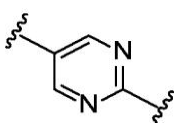
であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^1$  および  $L^2$  はいずれかの示された位置で環 A に付着し得る。ある態様において、環 A は

【化 3 5】



または

【化 3 6】



40

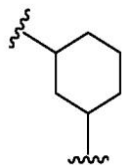
であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^1$  および  $L^2$  はいずれかの示された位置で環 A に付着し得る。

【0168】

式 (I) ~ (III) のある態様において、環 A は

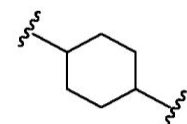
50

【化 3 7】



または

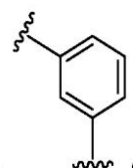
【化 3 8】



10

である。ある態様において、環 A は

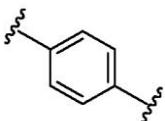
【化 3 9】



20

または

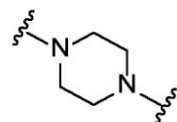
【化 4 0】



である。ある態様において、環 A は

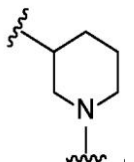
【化 4 1】

30



である。ある態様において、環 A は

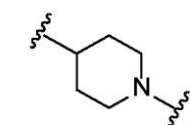
【化 4 2】



40

または

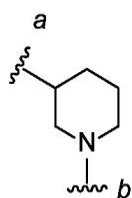
【化 4 3】

であり、 $L^1$  および  $L^2$  はいずれかの示された位置で環 A に付着し得る。ある態様におい

50

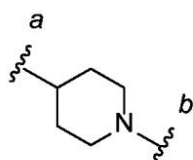
て、環 A は

【化 4 4】



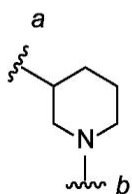
または

【化 4 5】



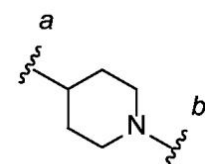
であり、ここで、 $L^1$  は位置 a に付着され、 $L^2$  は位置 b に付着される。ある態様において、環 A は

【化 4 6】



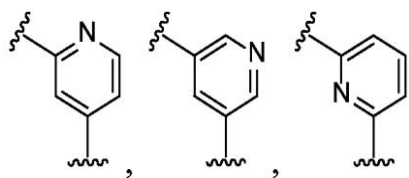
または

【化 4 7】



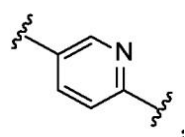
であり、ここで、 $L^2$  は位置 a に付着され、 $L^1$  は位置 b に付着される。ある態様において、環 A は

【化 4 8】



または

【化 4 9】



であり、ここで、 $L^1$  および  $L^2$  はいずれかの示された位置で環 A に付着し得る。ある態様において、環 A は

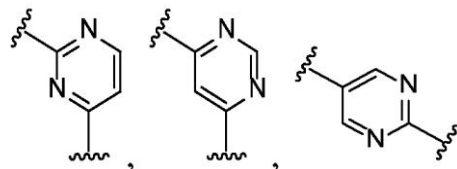
10

20

30

40

## 【化 5 0】



であり、ここで、 $L^1$  および  $L^2$  はいずれかの示された位置で環 A に付着し得る。

## 【0169】

式 (I) ~ (III) で表される化合物は、リンカー  $L^2$  と基  $R^2$  との間に環 B を含む。ある態様において、環 B が環 A に直接付着するように、リンカー  $L^2$  は、結合である。環 B は、不在であるか、任意置換カルボシクリル、任意置換ヘテロシクリル、任意置換アリール、または任意置換ヘテロアリールであってもよい。ある態様において、 $L^2$  が  $R^2$  に直接付着するように、環 B は不在である。ある態様において、環 B は、不在であり、かつ、環 A が  $R^2$  に直接付着するように、リンカー  $L^2$  は、結合である。ある態様において、環 B は、任意置換カルボシクリルである。ある態様において、環 B は、任意置換ヘテロシクリルである。ある態様において、環 B は、任意置換アリールである。ある態様において、環 B は、任意置換ヘテロアリールである。ある態様において、環 B は、任意置換フェニルである。ある態様において、環 B は、任意置換シクロヘキシルである。ある態様において、環 B は、任意置換ピペリジニルである。ある態様において、環 B は、任意置換ピリジニルである。ある態様において、環 B は、任意置換ピリミジニルである。

10

20

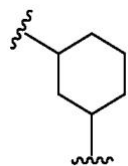
## 【0170】

式 (I) ~ (III) のある態様において、リンカー  $L^2$  と基  $R^2$  とは、環 B 上で、互いに「オルト」または 1, 2 で付着している。ある態様において、リンカー  $L^2$  と基  $R^2$  とは、環 B 上で、互いに「メタ」または 1, 2 で付着している。ある態様において、リンカー  $L^2$  と  $R^2$  とは、環 B 上で、互いに「パラ」または 1, 4 で付着している。

## 【0171】

式 (I) ~ (III) のある態様において、環 B は

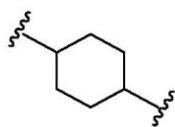
## 【化 5 1】



30

または

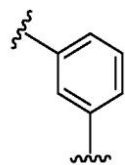
## 【化 5 2】



40

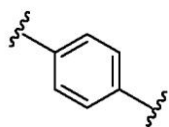
であり、ここで、各環原子は任意置換である。ある態様において、環 B は

## 【化 5 3】



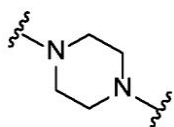
または

【化 5 4】



であり、ここで、各環原子は任意置換される。ある態様において、環 B は

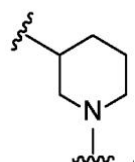
【化 5 5】



10

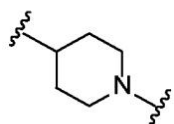
であり、ここで、各環原子は任意置換される。ある態様において、環 B は

【化 5 6】



または

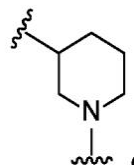
【化 5 7】



20

であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^2$  および  $R^2$  はいずれかの示された位置で環 B に付着し得る。ある態様において、環 B は

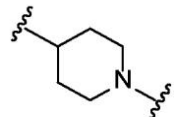
【化 5 8】



30

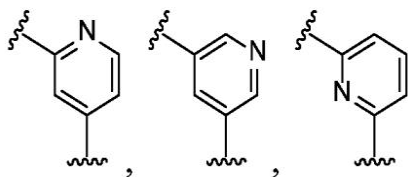
または

【化 5 9】



であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^2$  および  $R^2$  はいずれかの示された位置で環 B に付着し得る。ある態様において、環 B は

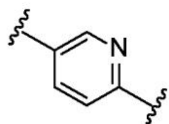
【化 6 0】



または

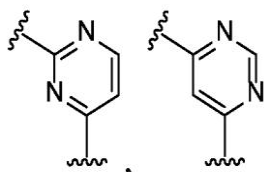
40

【化 6 1】



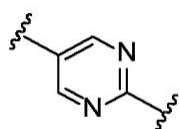
であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^2$  および  $R^2$  はいずれかの示された位置で環 B に付着し得る。ある態様において、環 B は

【化 6 2】



または

【化 6 3】

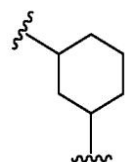


であり、ここで、各環原子は任意置換され、 $L^2$  および  $R^2$  はいずれかの示された位置で環 B に付着し得る。

【0 1 7 2】

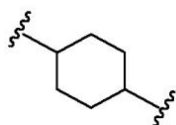
式 (I) ~ (I I I) のある態様において、環 B は

【化 6 4】



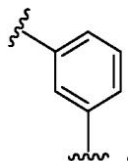
または

【化 6 5】



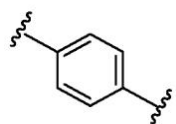
である。ある態様において、環 B は

【化 6 6】



または

【化 6 7】



10

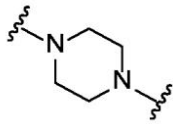
20

30

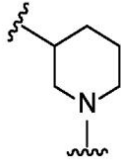
40

50

である。ある態様において、環 B は  
【化 6 8】



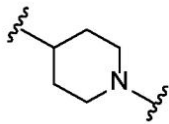
である。ある態様において、環 B は  
【化 6 9】



10

または

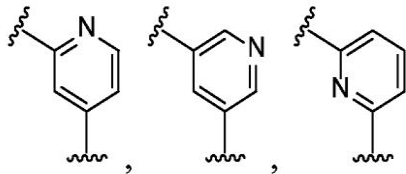
【化 7 0】



であり、 $L^2$  および  $R^2$  はいずれかの示された位置で環 B に付着し得る。ある態様において、環 B は

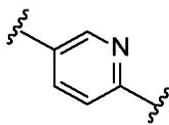
20

【化 7 1】



または

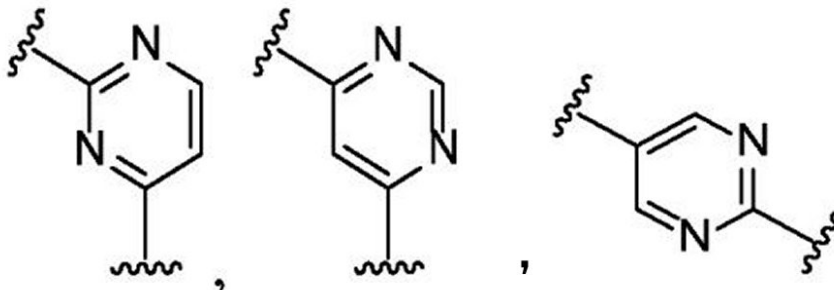
【化 7 2】



30

であり、ここで、 $L^2$  および  $R^2$  はいずれかの示された位置で環 B に付着し得る。ある態様において、環 B は

【化 7 3】



40

であり、ここで、 $L^2$  および  $R^2$  はいずれかの示された位置で環 B に付着し得る。

【0173】

式 (I) ~ (III) で表される化合物は、環 B に付着した  $R^2$  を含む。ある態様において、 $R^2$  がリンカー  $L^2$  に直接付着するように、環 B は、不在である。ある態様において

50

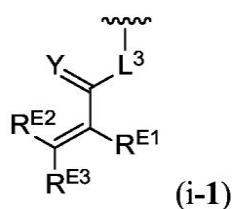
て、環 B は、不在であり、かつ、 $R^2$  が環 A に直接付着するように、 $L^2$  は、結合である。ある態様において、 $R^2$  は、求電子性部分を含む。ある態様において、 $R^2$  は、マイケルアクセプター部分を含む。求電子性部分（例えば、マイケルアクセプター部分）は、キナーゼ（例えば CDK（例えば CDK 7））のシステイン残基と反応して、キナーゼに対する化合物の共有結合的付着を可能にすることができる。ある態様において、求電子性部分（例えば、マイケルアクセプター部分）は、キナーゼ（例えば CDK（例えば CDK 7））のシステイン残基と反応することができる。ある態様において、求電子性部分（例えば、マイケルアクセプター部分）は、CDK 7 の Cys 312 残基と反応することができる。ある態様において、共有結合的付着は、不可逆的である。ある態様において、共有結合的付着は、可逆的である。

10

【0174】

本明細書において式 (I) ~ (III) において一般的に定義されるとおり、 $R^2$  は式 (i-1) ~ (i-4) のいずれか 1 つであり得る。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1) :

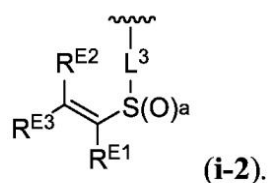
【化 7 4】



20

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-2) :

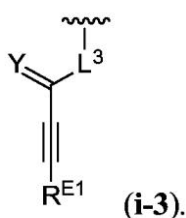
【化 7 5】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-3) :

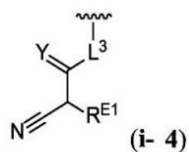
30

【化 7 6】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-4) :

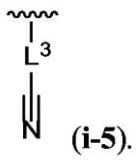
【化 7 7】



40

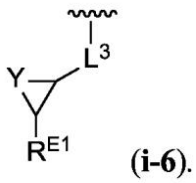
で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-5) :

【化 7 8】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-6) :

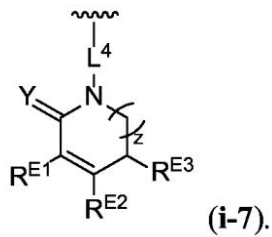
【化 7 9】



10

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-7) :

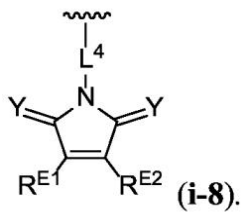
【化 8 0】



20

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-8) :

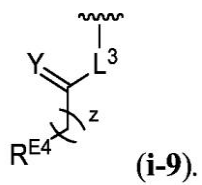
【化 8 1】



30

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-9) :

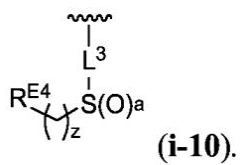
【化 8 2】



40

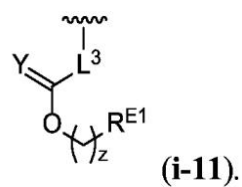
で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-10) :

【化 8 3】

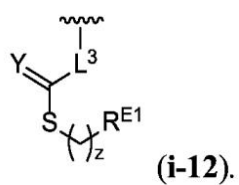


で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-11) :

【化 8 4】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 2 ) :

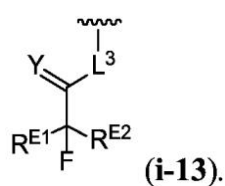
【化 8 5】



10

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 3 ) :

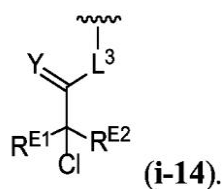
【化 8 6】



20

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 4 ) :

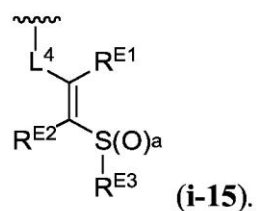
【化 8 7】



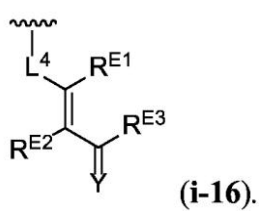
30

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 5 ) :

【化 8 8】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 6 ) :

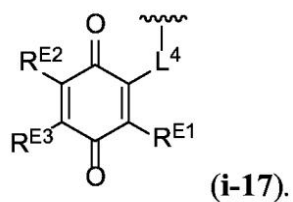
【化 8 9】



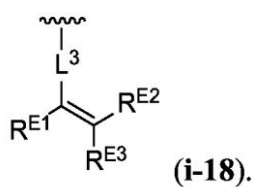
40

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 7 ) :

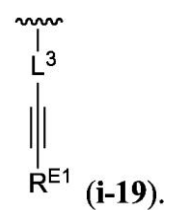
【化 9 0】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 8 ) :

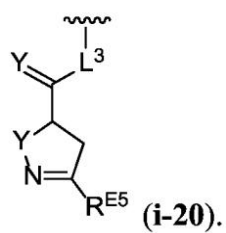
【化 9 1】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 1 9 ) :

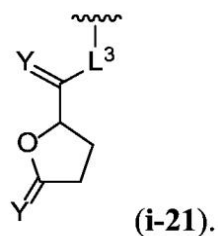
【化 9 2】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 2 0 ) :

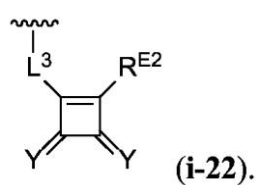
【化 9 3】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 2 1 ) :

【化 9 4】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 ( i - 2 2 ) :

【化 9 5】



10

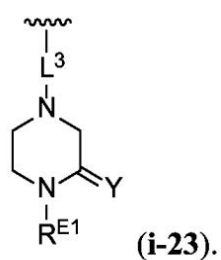
20

30

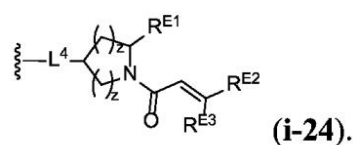
40

50

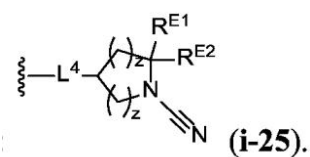
で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-23) :  
【化 9 6】



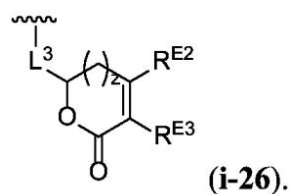
で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-24) :  
【化 9 7】



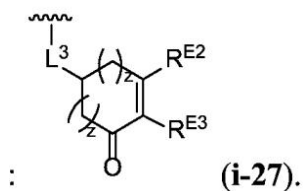
で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-25) :  
【化 9 8】



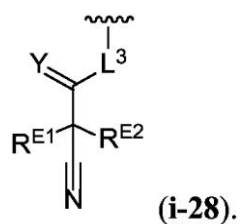
で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-26) :  
【化 9 9】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-27) :  
【化 1 0 0】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-28) :  
【化 1 0 1】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-29) :

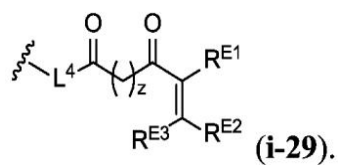
10

20

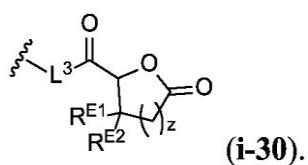
30

40

【化 1 0 2】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-30) :

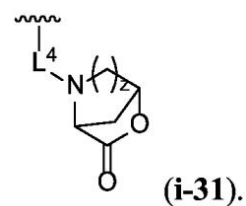
【化 1 0 3】



10

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-31) :

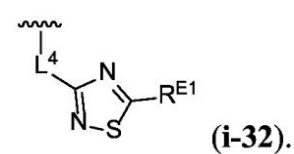
【化 1 0 4】



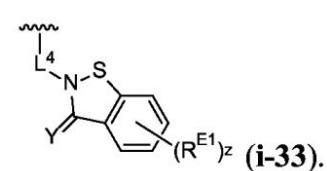
20

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-32) :

【化 1 0 5】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-33) :

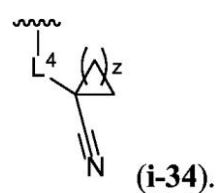
【化 1 0 6】



30

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-34) :

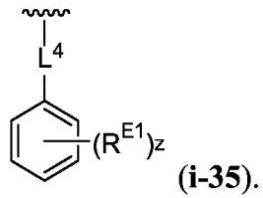
【化 1 0 7】



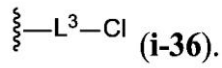
40

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-35) :

【化 1 0 8】

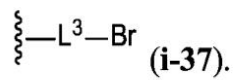


で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-36) :  
【化 1 0 9】

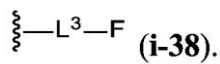


10

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-37) :  
【化 1 1 0】

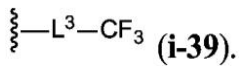


で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-38) :  
【化 1 1 1】

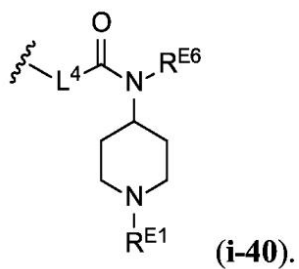


20

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-39) :  
【化 1 1 2】

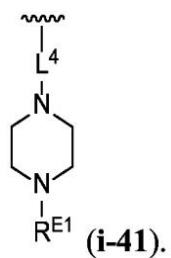


で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-40) :  
【化 1 1 3】



30

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-41) :  
【化 1 1 4】

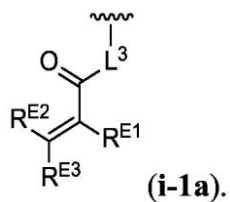


40

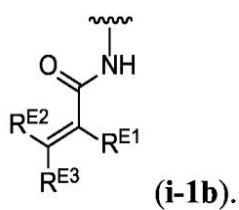
で表される。  
【0 1 7 5】

ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1a) :

【化 1 1 5】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 b) :

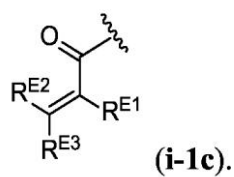
【化 1 1 6】



10

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 c) :

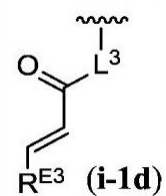
【化 1 1 7】



20

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 d) :

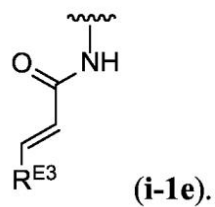
【化 1 1 8】



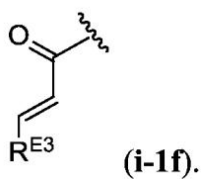
30

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 e) :

【化 1 1 9】

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 f) :

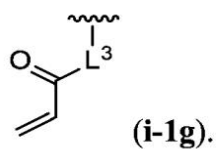
【化 1 2 0】



40

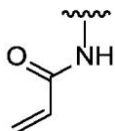
で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 g) :

【化 1 2 1】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は

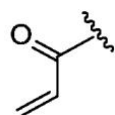
【化 1 2 2】



10

または

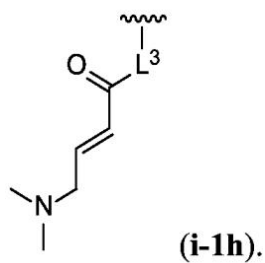
【化 1 2 3】



である。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1h) :

【化 1 2 4】

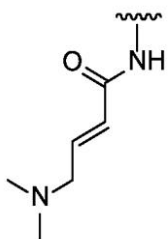
20



で表される。ある態様において、 $R^2$  は

【化 1 2 5】

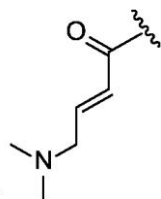
30



または

【化 1 2 6】

40

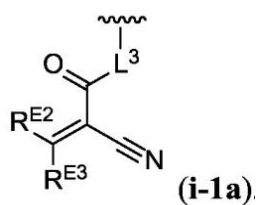


である。

【0 1 7 6】

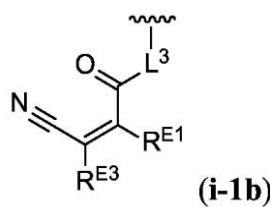
ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1a) :

【化 1 2 7】



で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 b) :

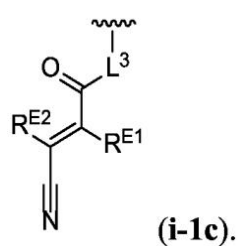
【化 1 2 8】



10

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 c) :

【化 1 2 9】



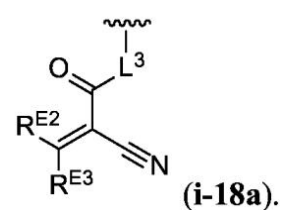
20

で表される。

【0 1 7 7】

ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 8 a) :

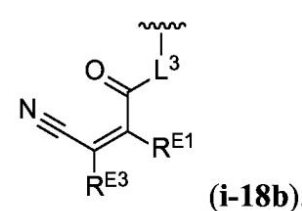
【化 1 3 0】



30

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 8 b) :

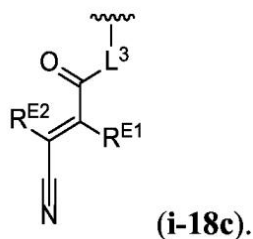
【化 1 3 1】



40

で表される。ある態様において、 $R^2$  は式 (i-1 8 c) :

【化 1 3 2】

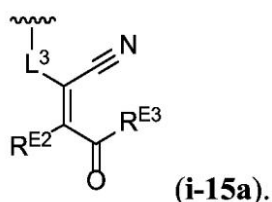


で表される。

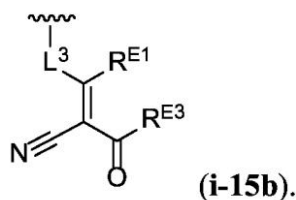
【0 1 7 8】

ある態様において、R<sup>2</sup> は式 (i-15a) :

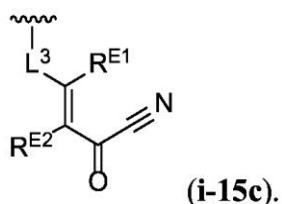
【化 1 3 3】

で表される。ある態様において、R<sup>2</sup> は式 (i-15b) :

【化 1 3 4】

で表される。ある態様において、R<sup>2</sup> は式 (i-15c) :

【化 1 3 5】



で表される。

【0 1 7 9】

R<sup>2</sup> は、リンカー L<sup>3</sup> または L<sup>4</sup> を含んでもよい。ある態様において、L<sup>3</sup> は、結合である。L<sup>3</sup> は、任意置換 C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素鎖である。ある態様において、L<sup>3</sup> は、任意置換 C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素鎖であり、ここで、炭化水素鎖の 1 つ以上の炭素単位は、独立して、  
 -C(=O)-、-O-、-S-、-NR<sup>L 3 a</sup>-、-NR<sup>L 3 a</sup>C(=O)-、-C(=O)NR<sup>L 3 a</sup>-、-SC(=O)-、-C(=O)S-、-OC(=O)-、-C(=O)O-、-NR<sup>L 3 a</sup>C(=S)-、-C(=S)NR<sup>L 3 a</sup>-、トランス-CR<sup>L 3 b</sup>=CR<sup>L 3 b</sup>-、シス-CR<sup>L 3 b</sup>=CR<sup>L 3 b</sup>-、-C≡C-、-S(=O)-、-S(=O)O-、-OS(=O)-、-S(=O)NR<sup>L 3 a</sup>-、-NR<sup>L 3 a</sup>S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>O-、-OS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>L 3 a</sup>-、または -NR<sup>L 3 a</sup>S(=O)<sub>2</sub>- で置き換えられる。ある態様において、L<sup>3</sup> は、任意置換 C<sub>1</sub> ~ 4 炭化水素鎖であり、ここで、炭化水素鎖の 1 つの炭素単位は、-NR<sup>L 3 a</sup>- (例えば、または NH-) で置き換えられる。ある態様において、L<sup>3</sup> は、式：-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 4 -NR<sup>L 3 a</sup>- のものである (例えば、または (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 4 -NH-) または -NR<sup>L 3 a</sup>-CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 4 - (例えば、または NH-CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub> ~ 4 -

10

20

30

40

50

【 0 1 8 0 】

10

## 20

30

40

50

いて、 $R^{E1}$  は、 $-CN$ である。ある態様において、 $R^{E2}$  は、 $-CN$ である。ある態様において、 $R^{E3}$  は、 $-CN$ である。

#### 【0182】

ある種の態様において、 $R^{E1}$  および  $R^{E3}$  は連結されて任意置換炭素環式環を形成する。ある種の態様において、 $R^{E1}$  および  $R^{E3}$  は連結されて任意置換ヘテロ環式環を形成する。ある種の態様において、 $R^{E2}$  および  $R^{E3}$  は連結されて任意置換炭素環式環を形成する。ある種の態様において、 $R^{E2}$  および  $R^{E3}$  は連結されて任意置換ヘテロ環式環を形成する。ある種の態様において、 $R^{E1}$  および  $R^{E2}$  は連結されて任意置換炭素環式環を形成する。ある種の態様において、 $R^{E1}$  および  $R^{E2}$  は連結されて任意置換ヘテロ環式環を形成する。

10

#### 【0183】

$R^2$  は、基  $R^{E4}$  を含んでもよく、ここで、 $R^{E4}$  は、脱離基である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-Cl$ 、または  $Br$ 、または  $-I$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-F$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OS(=O)R^{E4a}$  または  $-OS(=O)_2R^{E4a}$  であり、ここで、 $R^{E4a}$  は、置換または無置換のアルキル、置換または無置換のアルケニル、置換または無置換のアルキニル、置換または無置換のカルボシクリル、置換または無置換のヘテロシクリル、置換または無置換のアリール、または置換または無置換のヘテロアリールである。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OR^{E4a}$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OMs$ 、または  $OTf$ 、または  $OTs$ 、または  $OBs$ 、または 2-ニトロベンゼンスルホニルオキシである。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OR^{E4a}$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OMe$ 、または  $OCF_3$ 、または  $-OPh$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OC(=O)R^{E4a}$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OC(=O)Me$ 、または  $OC(=O)CF_3$ 、または  $OC(=O)Ph$ 、または  $-OC(=O)Cl$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OC(=O)OR^{E4a}$  である。ある態様において、 $R^{E4}$  は、 $-OC(=O)OMe$  または  $-OC(=O)O(t-Bu)$  である。

20

#### 【0184】

$R^2$  は、基  $R^{E5}$  を含んでもよく、ここで、 $R^{E5}$  は、ハロゲンである。ある態様において、 $R^{E5}$  は、 $-Cl$ 、または  $Br$ 、または  $-I$  である。ある態様において、 $R^{E5}$  は、 $-F$  である。

30

#### 【0185】

$R^2$  は、基  $R^{E6}$  を含んでもよい。ある態様において、 $R^{E6}$  は、水素である。ある態様において、 $R^{E6}$  は、置換または無置換の  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。ある態様において、 $R^{E6}$  は、窒素保護基である。

#### 【0186】

ある態様において、 $a$  は、1 である。ある態様において、 $a$  は、2 である。

#### 【0187】

ある態様において、 $z$  は、0 である。ある態様において、 $z$  は、1 である。ある態様において、 $z$  は、2 である。ある態様において、 $z$  は、3、4、5 または 6 である。

#### 【0188】

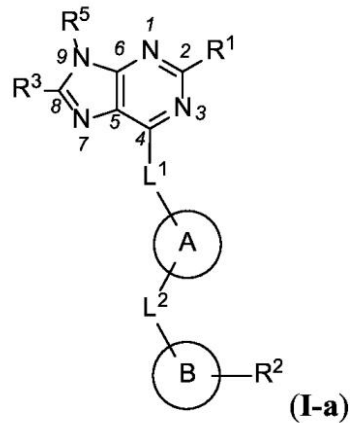
$R^2$  は、基  $Y$  を含んでもよい。ある態様において、 $Y$  は、 $O$  である。ある態様において、 $Y$  は、 $S$  である。ある態様において、 $Y$  は、 $NR^{E7}$  である。ある態様において、 $Y$  は、 $NH$  である。

40

#### 【0189】

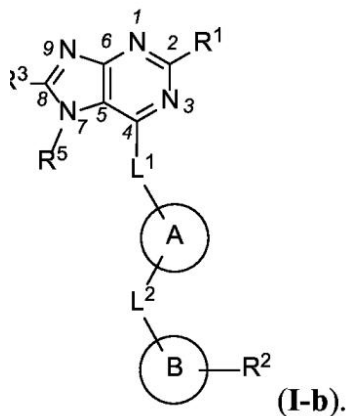
式 (I) で表される化合物は、式 (I-a) および (I-b) :

【化 1 3 6】



または

【化 1 3 7】



の互変異性体またはその混合物として存在し得る。

【0190】

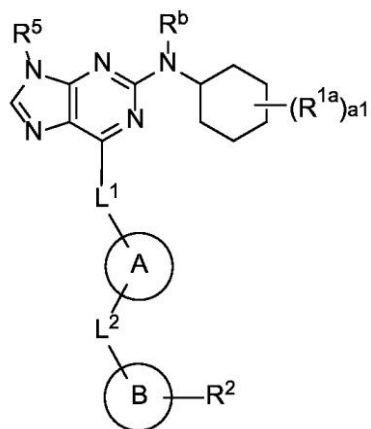
各互変異性体において、 $R^5$  は各式で表される化合物において異なるイミダゾール窒素に付着される。ある態様において、 $R^5$  は、式 (I-a) のように、9 で標識された位置で窒素に付着される。ある態様において、 $R^5$  は、式 (I-b) のように、7 で標識された位置で窒素に付着される。ある態様において、式 (I) で表される化合物は式 (I-a) および (I-b) で表される化合物の混合物として存在し得、この場合に、 $R^5$  は、式 (I-a) に対応する混合物の成分について 9 で標識された位置で窒素に付着され、 $R^5$  は、式 (I-b) に対応する混合物の成分について 7 で標識された位置で窒素に付着される。

30

【0191】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は式 (I-1) :

【化 1 3 8】



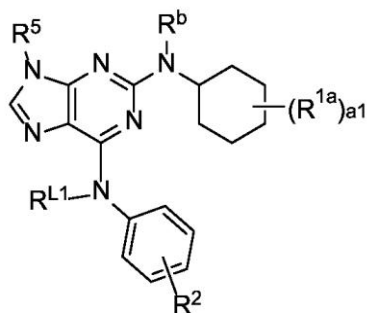
(I-1)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $L^1$ 、 $L^2$ 、環A、環B、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および $a1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0 1 9 2】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は式 (I-1-a) :

【化 1 3 9】



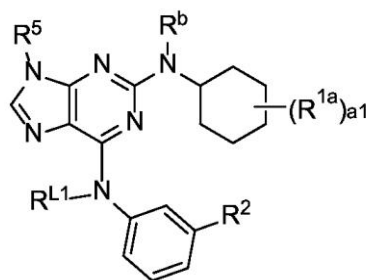
(I-1-a)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および $a1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0 1 9 3】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は式 (I-1-a-i) :

【化 1 4 0】



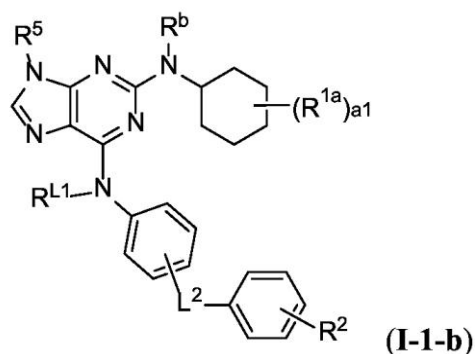
(I-1-a-i)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および $a1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0194】

ある態様において、式（I）で表される化合物は式（I-1-b）：

【化141】

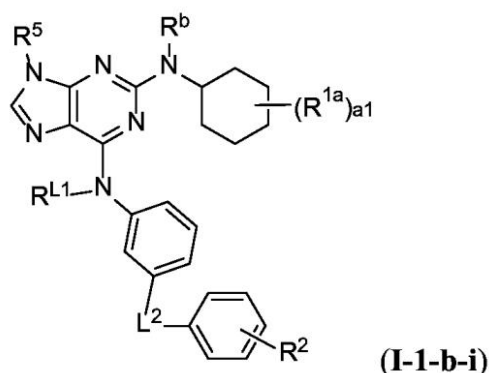


で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0195】

ある態様において、式（I）で表される化合物は式（I-1-b-i）：

【化142】

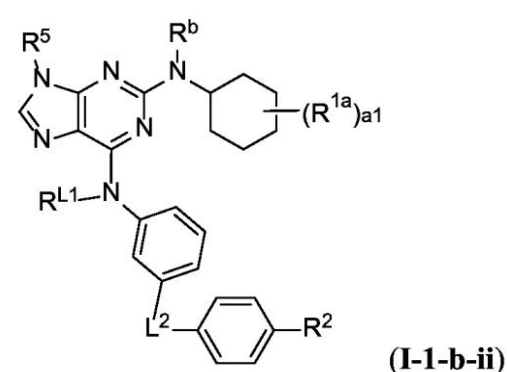


で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0196】

ある態様において、式（I）で表される化合物は式（I-1-b-ii）：

【化143】



で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異

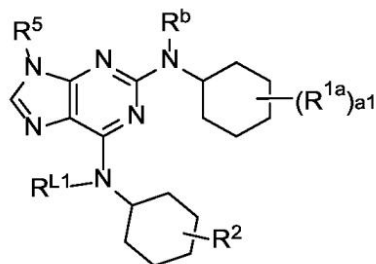
50

性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0197】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は式 (I-1-c) :

【化144】



(I-1-c)

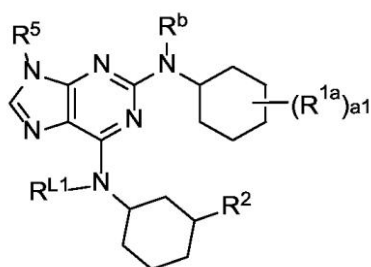
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0198】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は式 (I-1-c-i) :

【化145】



(I-1-c-i)

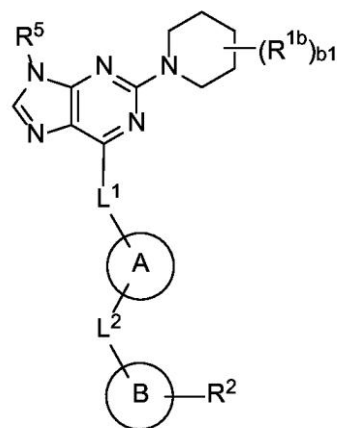
20

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0199】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は式 (I-2) :

【化146】



(I-2)

40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$

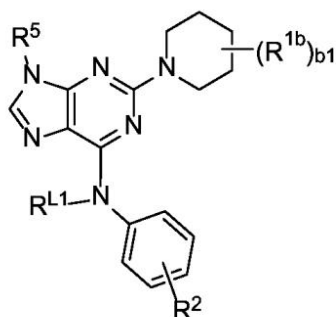
50

、 $L^2$ 、 $L^1$ 、環A、環B、 $R^5$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0200】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-2-a）：

【化147】



(I-2-a)

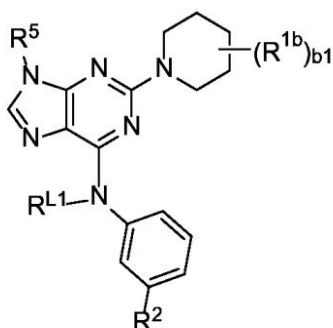
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^5$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0201】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-2-a-i）：

【化148】



(I-2-a-i)

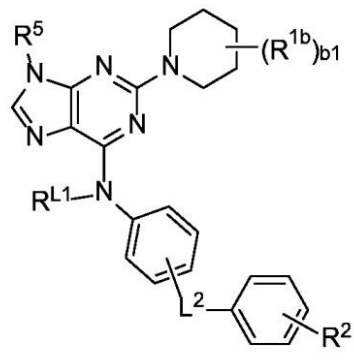
30

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^5$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0202】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-2-b）：

【化149】



(I-2-b)

40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^5$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである

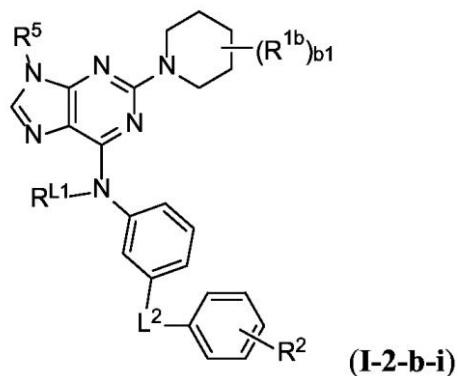
50

。

【0203】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-2-b-i）：

【化150】



10

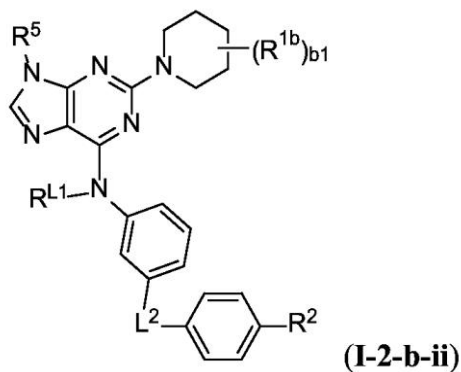
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^5$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されたとおりである。

。

【0204】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-2-b-ii）：

【化151】



20

30

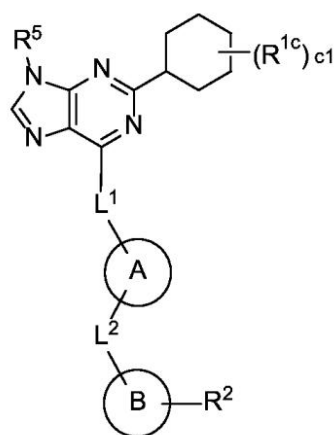
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^5$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されたとおりである。

。

【0205】

ある態様において、式（I）で表される化合物は、式（I-3）：

【化 1 5 2】



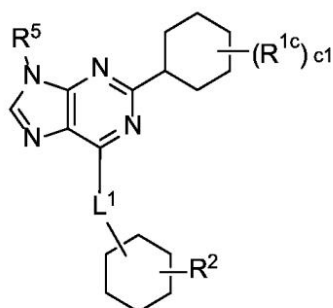
(I-3)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、R<sup>2</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>1</sup>、環A、環B、R<sup>5</sup>、R<sup>1c</sup>、およびc1は本明細書において定義されたとおりである。

【0206】

ある態様において、式(I)で表される化合物は、式(I-3-a)：

【化 1 5 3】



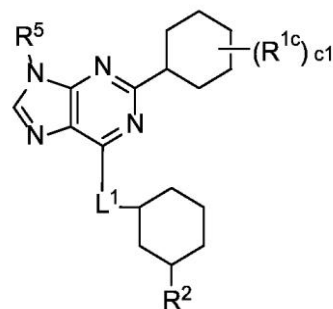
(I-3-a)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、R<sup>2</sup>、L<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1c</sup>、およびc1は本明細書において定義されたとおりである。

【0207】

ある態様において、式(I)で表される化合物は、式(I-3-a-1)：

【化 1 5 4】



(I-3-a-1)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、R<sup>2</sup>、L<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1c</sup>、およびc1は本明細書において定義されたとおりである。

【0208】

ある態様において、式(I)で表される化合物は、式(I-3-b)：

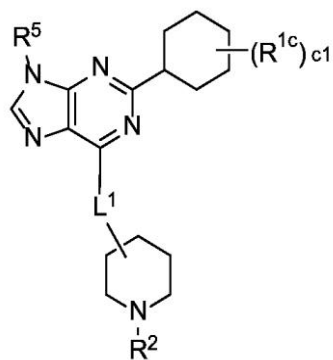
10

20

30

40

【化 1 5 5】



(I-3-b)

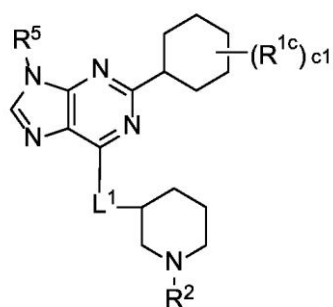
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、R<sup>2</sup>、L<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1c</sup>、およびc1は本明細書において定義されるとおりである。

【0209】

ある態様において、式 (I I) で表される化合物は、式 (I-3-b-i) :

【化 1 5 6】



(I-3-b-i)

20

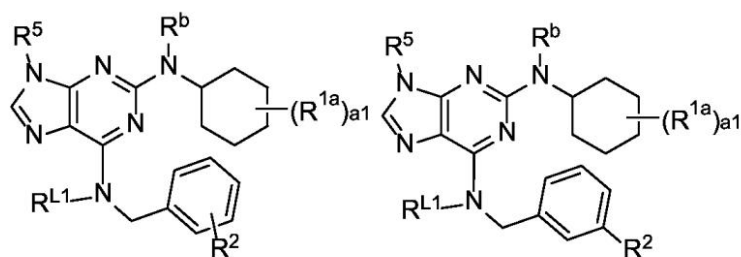
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、R<sup>2</sup>、L<sup>1</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>1c</sup>、およびc1は本明細書において定義されるとおりである。

30

【0210】

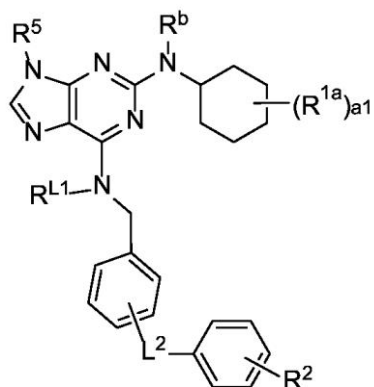
ある態様において、式 (I) で表される化合物は、以下の式 :

【化 1 5 7】

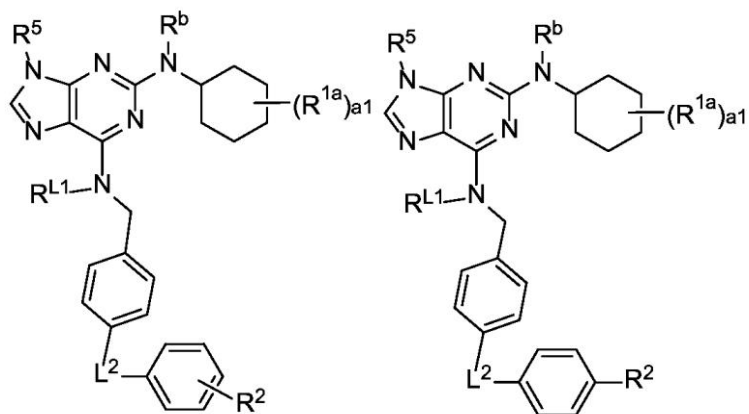


40

【化 1 5 8】



10



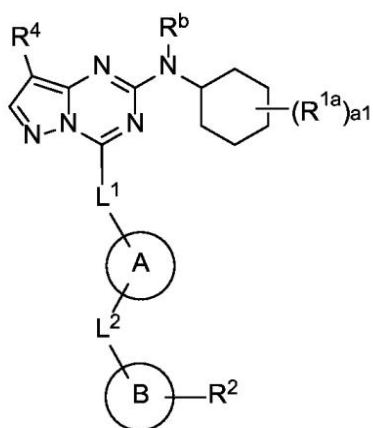
20

の 1 つである。

【 0 2 1 1】

ある態様において、式 ( I I ) で表される化合物は、式 ( I I - 1 ) :

【化 1 5 9】



30

(II-1)

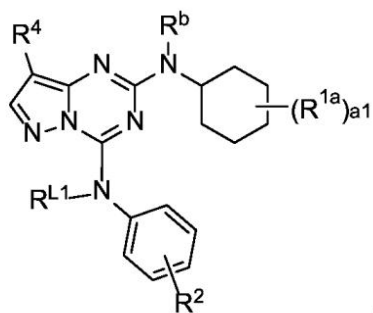
40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、環 A、環 B、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【 0 2 1 2】

ある態様において、式 ( I I ) で表される化合物は、式 ( I I - 1 - a ) :

【化 1 6 0】



(II-1-a)

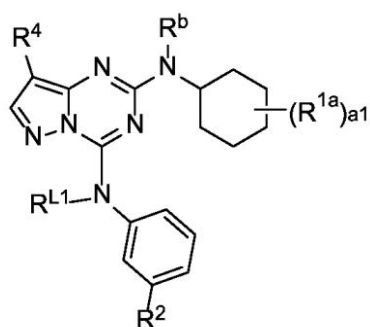
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されたとおりである。

【0 2 1 3】

ある態様において、式 (II) で表される化合物は、式 (II-1-a-i) :

【化 1 6 1】



(II-1-a-i)

20

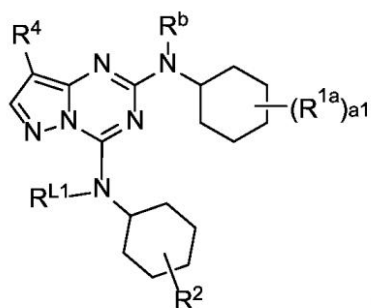
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されたとおりである。

30

【0 2 1 4】

ある態様において、式 (II) で表される化合物は、式 (II-1-b) :

【化 1 6 2】



(II-1-b)

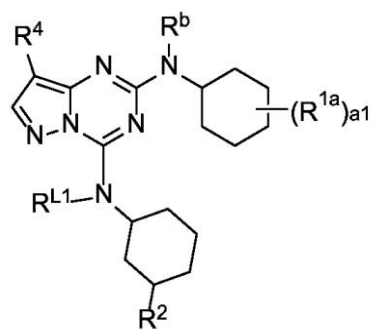
40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されたとおりである。

【0 2 1 5】

ある態様において、式 (II) で表される化合物は、式 (II-1-b-i) :

【化 1 6 3】



(II-1-b-i)

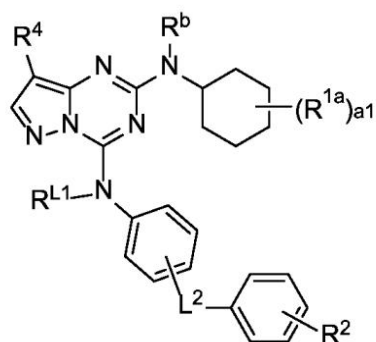
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されたとおりである。

【0 2 1 6】

ある態様において、式 (II) で表される化合物は、式 (II-1-c) :

【化 1 6 4】



(II-1-c)

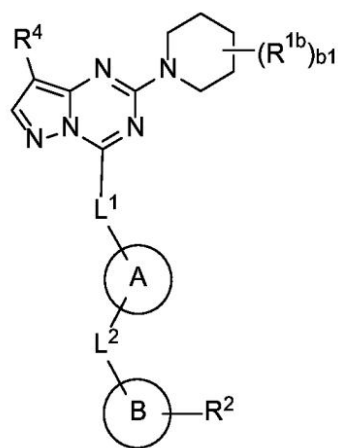
20

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されたとおりである。

【0 2 1 7】

ある態様において、式 (II) で表される化合物は、式 (II-2) :

【化 1 6 5】



(II-2)

40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$

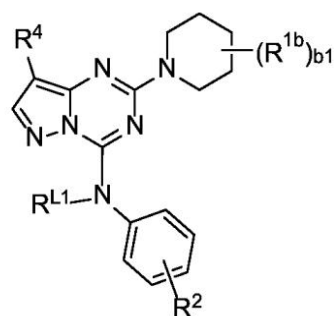
50

、 $L^1$ 、 $L^2$ 、環A、環B、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0218】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-2-a）：

【化166】



(II-2-a)

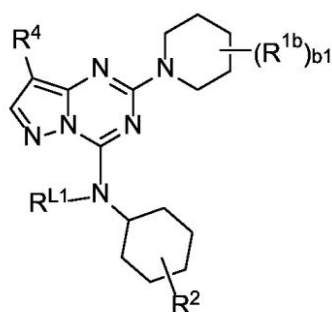
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0219】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-2-b）：

【化167】



(II-2-b)

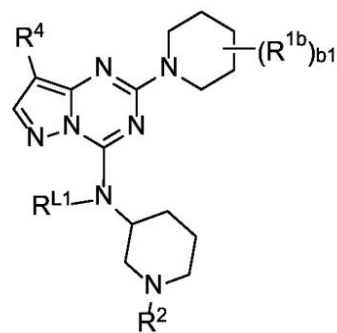
30

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0220】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式（II-2-c）：

【化168】



(II-2-c)

40

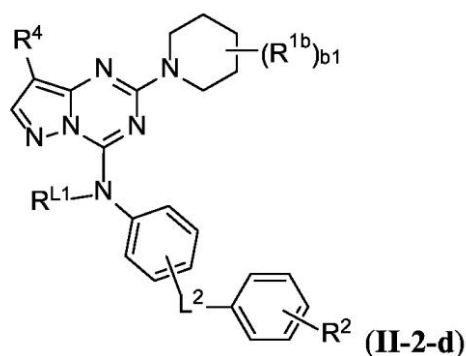
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されたとおりである。

【0221】

50

ある態様において、式（ⅠⅠ）で表される化合物は、式（ⅠⅠ－２－ｄ）：

【化１６９】



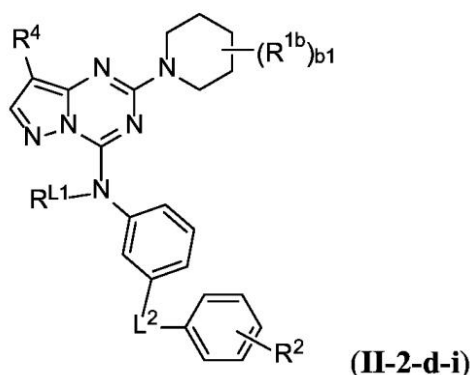
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されるとおりである。

【０２２２】

ある態様において、式（ⅠⅠ）で表される化合物は、式（ⅠⅠ－２－ｄ－ｉ）：

【化１７０】



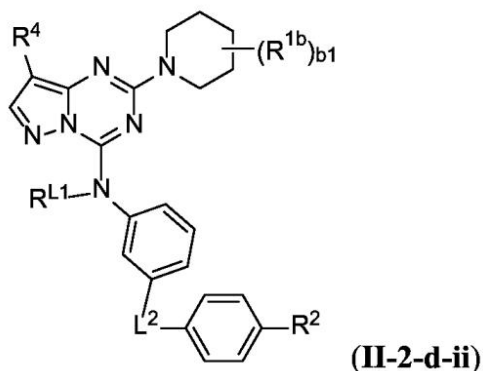
20

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されるとおりである。

【０２２３】

ある態様において、式（ⅠⅠ）で表される化合物は、式（ⅠⅠ－２－ｄ－ｉｉ）：

【化１７１】



30

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$

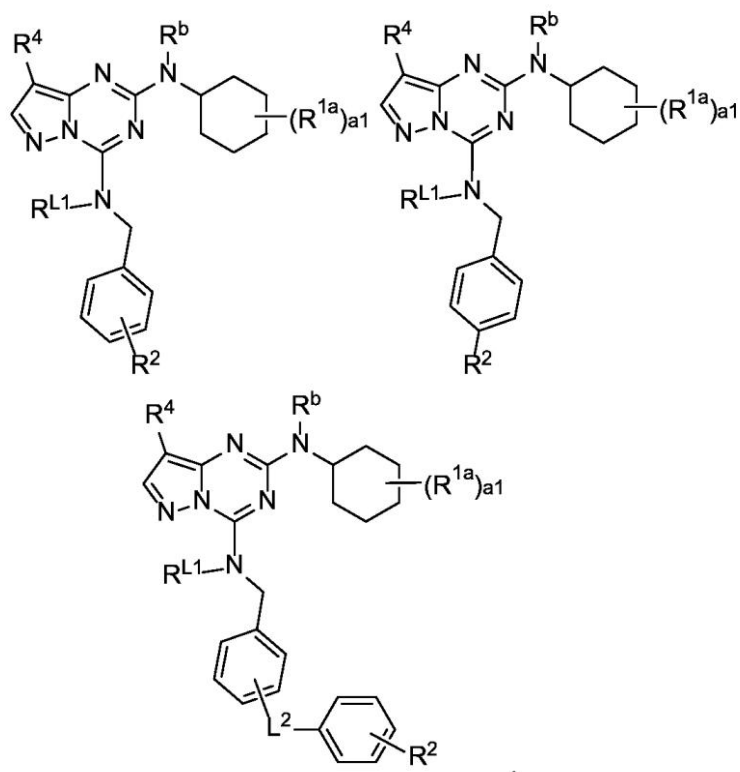
50

、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および $b1$ は本明細書において定義されるとおりである。

【0224】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、以下の式：

【化172】



10

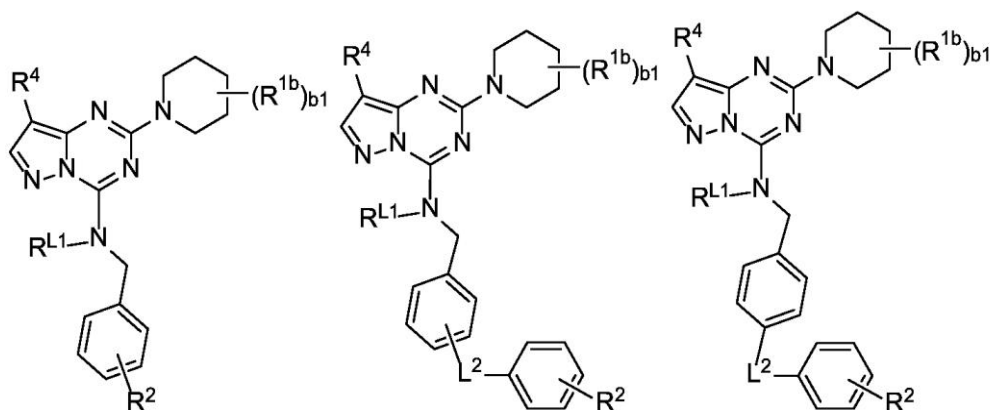
20

の1つで表される。

【0225】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、以下の式：

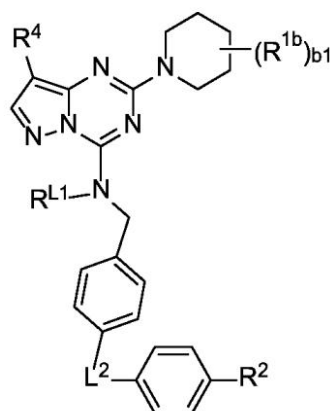
【化173】



30

40

【化 1 7 4】



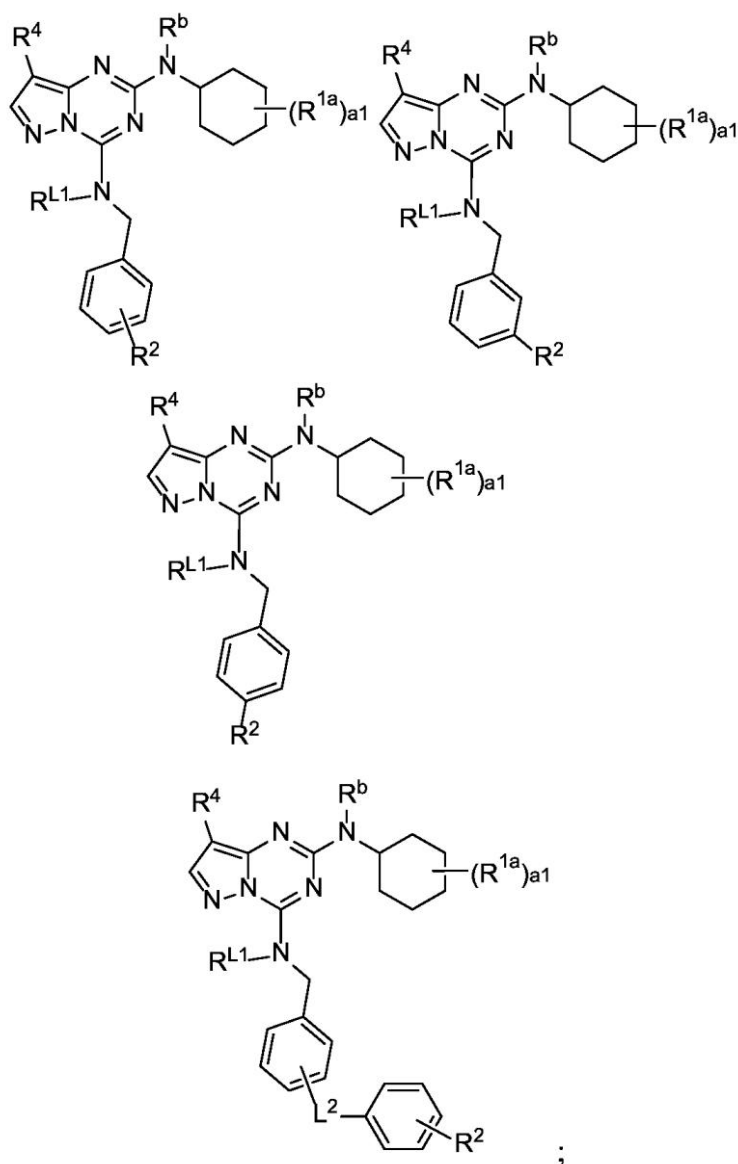
10

の 1 つで表される。

【 0 2 2 6】

ある態様において、式 ( I I ) で表される化合物は、式：

【化 1 7 5】



20

30

40

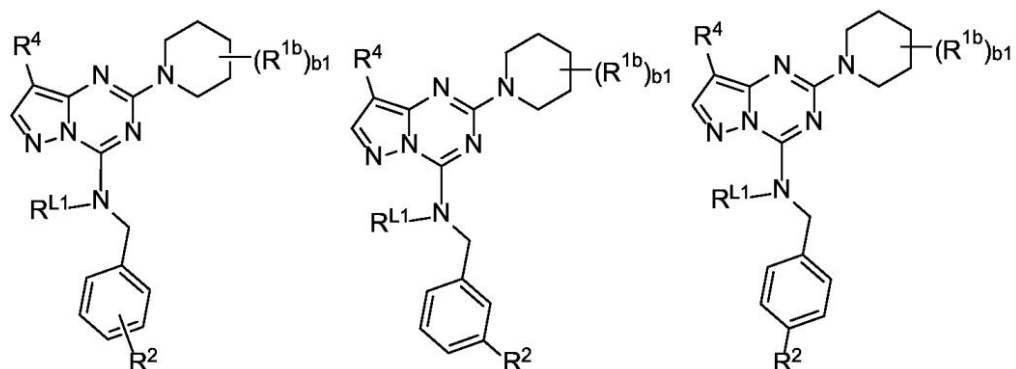
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

50

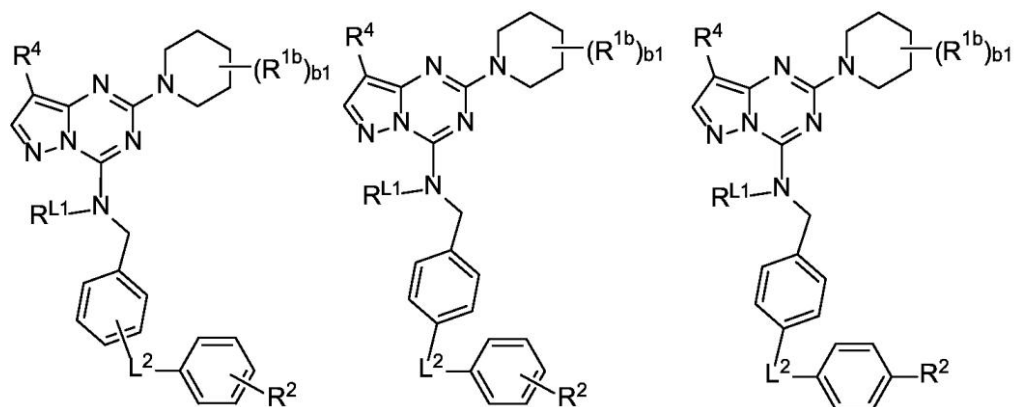
【0227】

ある態様において、式（II）で表される化合物は、式：

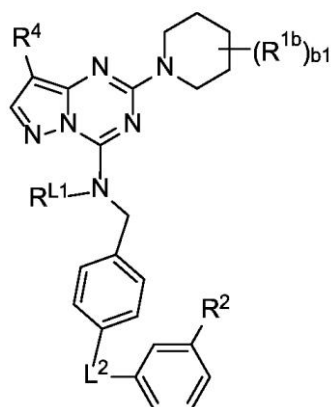
【化176】



10



20



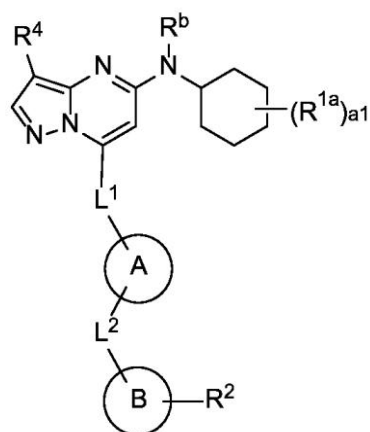
30

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0228】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-1）：

【化 1 7 7】



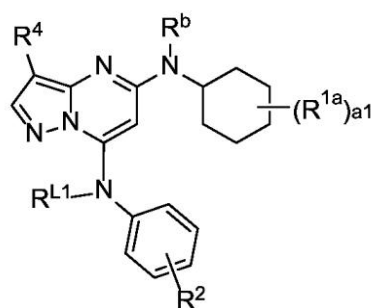
(III-1)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $L^1$ 、環A、環B、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、およびa1は本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 2 9】

ある態様において、式 (III) で表される化合物は、式 (III-1-a) :

【化 1 7 8】



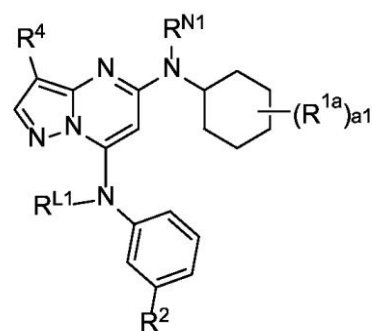
(III-1-a)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、およびa1は本明細書において定義されるとおりである。

【0 2 3 0】

ある態様において、式 (III) で表される化合物は、式 (III-1-a-ii) :

【化 1 7 9】



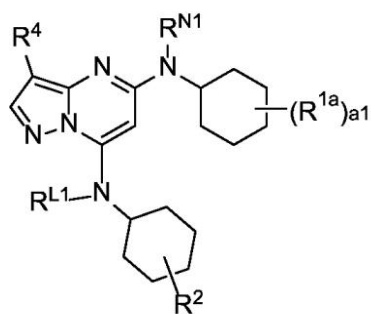
(III-1-a-ii)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、およびa1は本明細書において定義されるとおりである。

【0231】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-1-b）：

【化180】



(III-1-b)

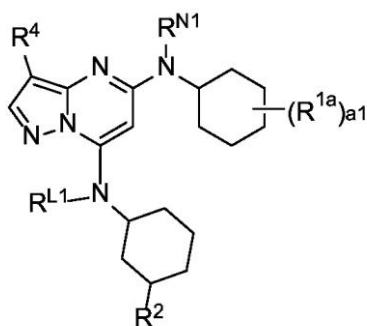
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0232】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-1-b-i）：

【化181】



(III-1-b-i)

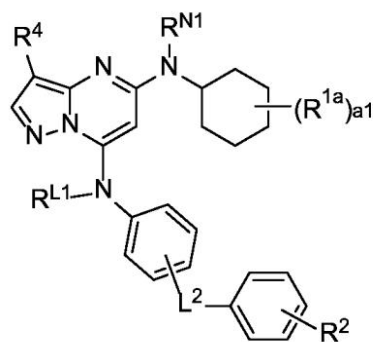
20

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0233】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-1-c）：

【化182】



(III-1-c)

40

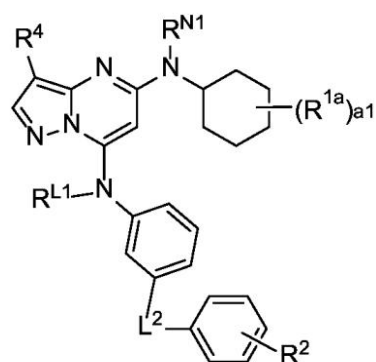
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

50

【0234】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-1-c-i）：

【化183】



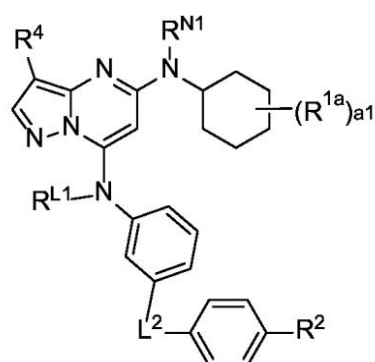
(III-1-c-i)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0235】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-1-c-ii）：

【化184】



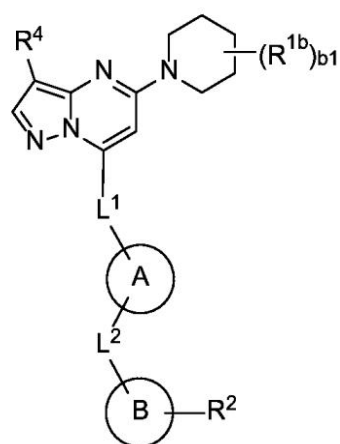
(III-1-c-ii)

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^b$ 、 $R^{1a}$ 、および  $a1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0236】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-2）：

【化185】



(III-2)

10

20

30

40

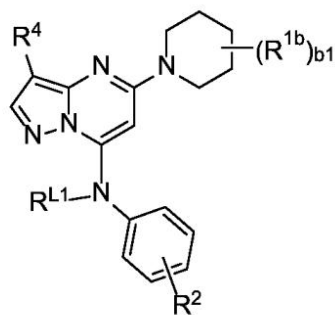
50

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、環A、環B、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、およびb1は本明細書において定義されたとおりである。

【0237】

ある態様において、式(III)で表される化合物は、式(III-2-a)：

【化186】



(III-2-a)

10

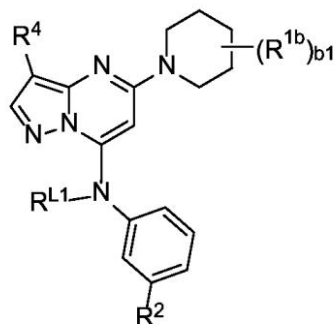
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、およびb1は本明細書において定義されたとおりである。

20

【0238】

ある態様において、式(III)で表される化合物は、式(III-2-a-i)：

【化187】



(III-2-a-i)

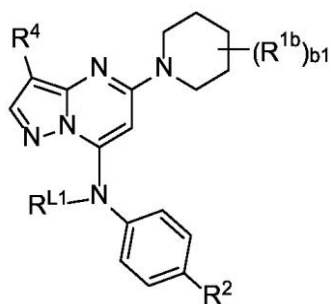
30

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、およびb1は本明細書において定義されたとおりである。

【0239】

ある態様において、式(III)で表される化合物は、式(III-2-a-ii)：

【化188】



(III-2-a-ii)

40

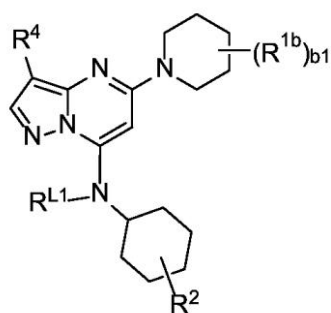
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

50

【0240】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-2-b）：

【化189】



(III-2-b)

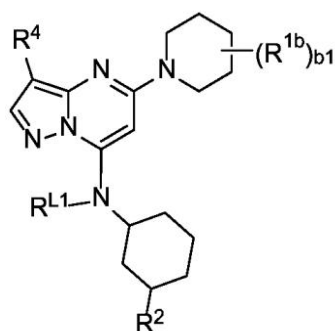
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0241】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-2-b-i）：

【化190】



(III-2-b-i)

20

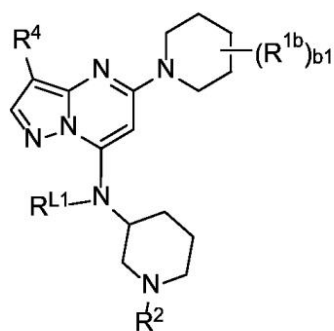
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されるとおりである。

30

【0242】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-2-c）：

【化191】



(III-2-c)

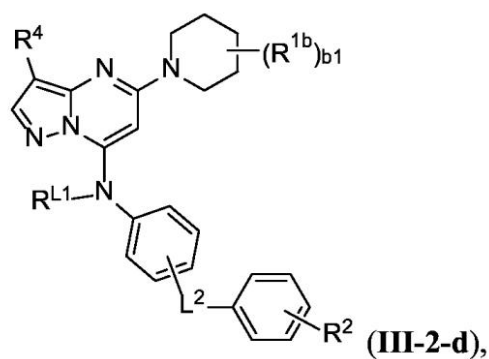
40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されるとおりである。

【0243】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式（III-2-d）：

【化 1 9 2】



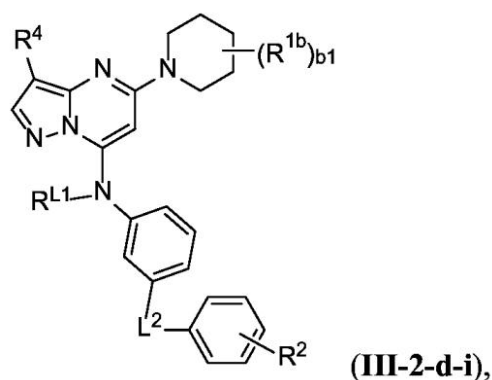
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されたとおりである。

【0 2 4 4】

ある態様において、式 (III) で表される化合物は、式 (III-2-d-i) :

【化 1 9 3】



20

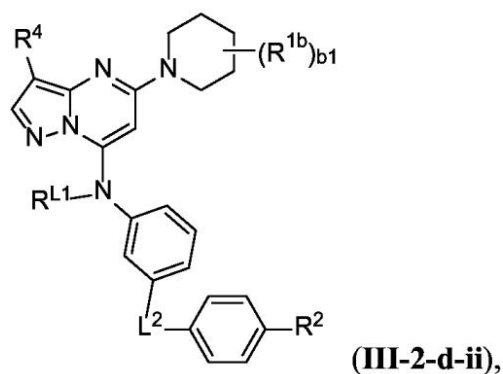
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されたとおりである。

30

【0 2 4 5】

ある態様において、式 (III) で表される化合物は、式 (III-2-d-ii) :

【化 1 9 4】



40

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグであり、ここで、 $R^2$ 、 $L^2$ 、 $R^{L1}$ 、 $R^4$ 、 $R^{1b}$ 、および  $b1$  は本明細書において定義されたとおりである。

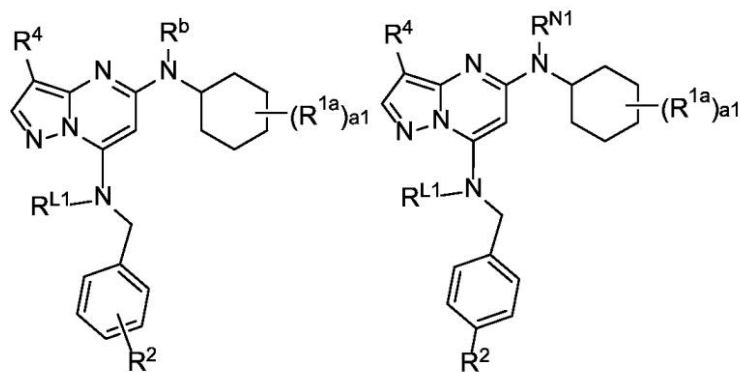
50

。

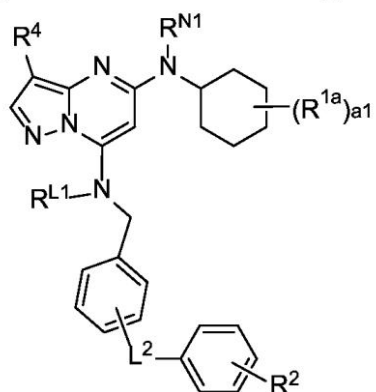
【0246】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、以下の式：

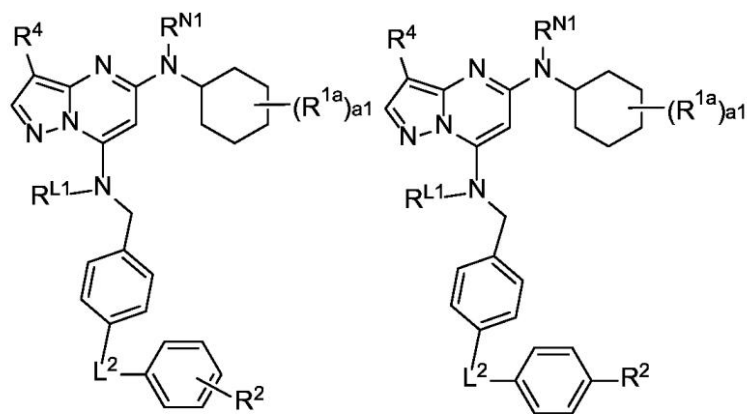
【化195】



10



20



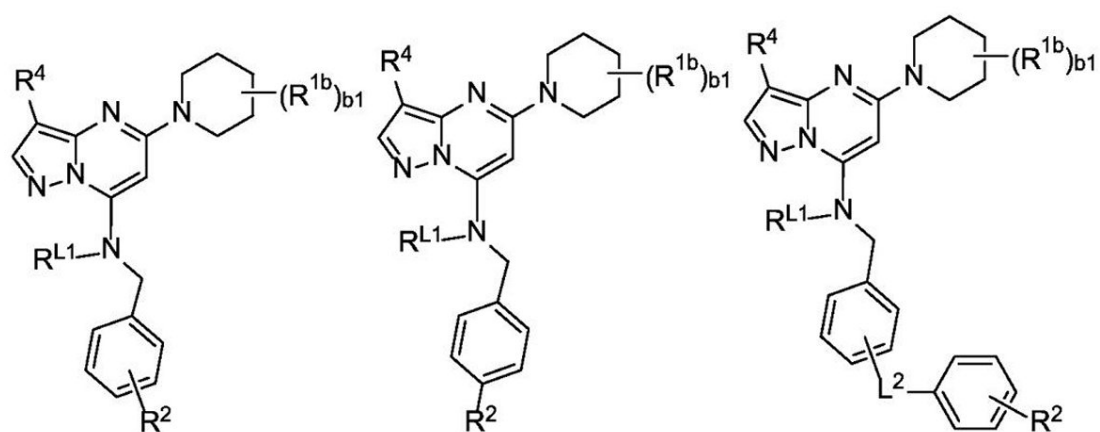
30

の1つで表される。

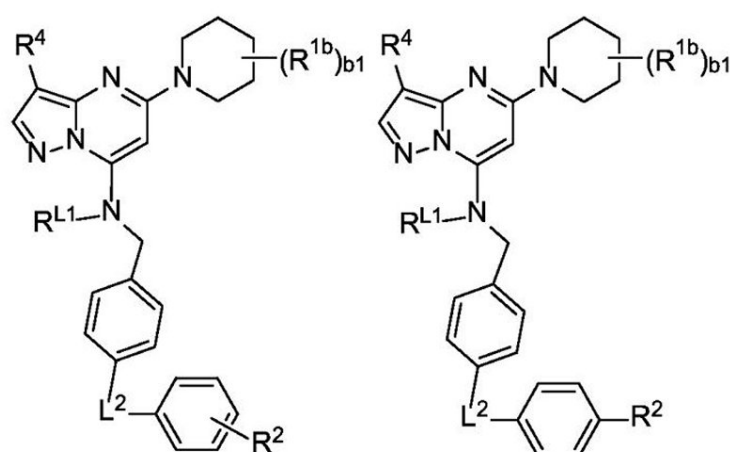
【0247】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、以下の式：

【化 1 9 6】



10



20

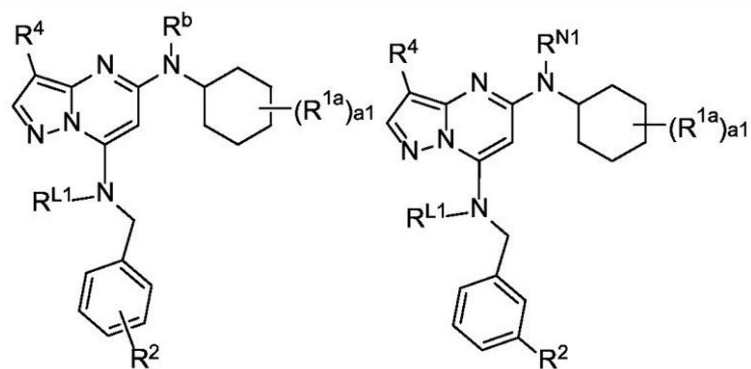
の 1 つで表される。

【 0 2 4 8】

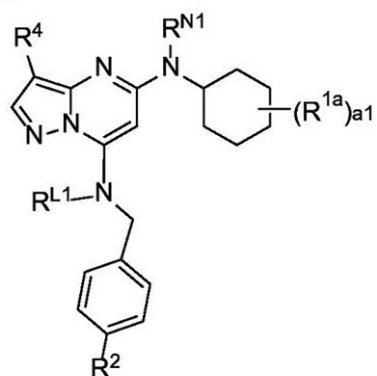
ある態様において、式 ( I I I ) で表される化合物は、式：

30

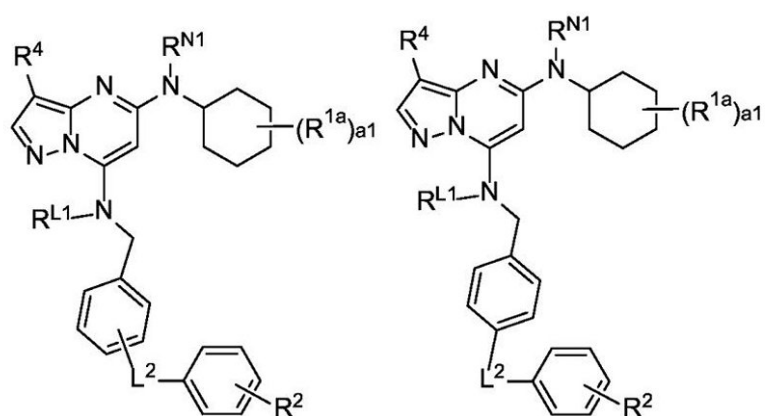
【化 1 9 7】



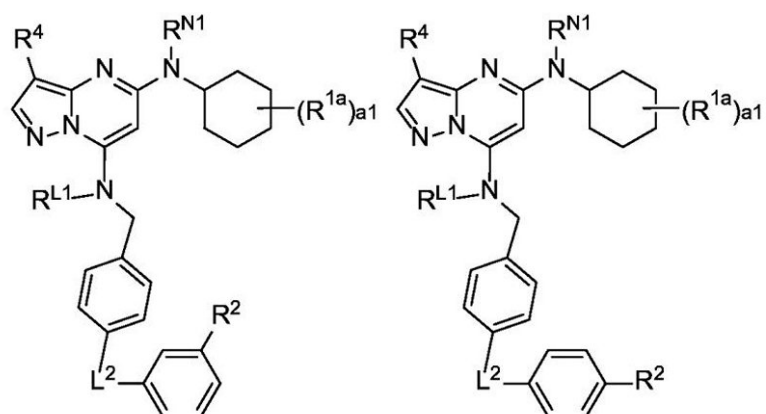
10



20



30



40

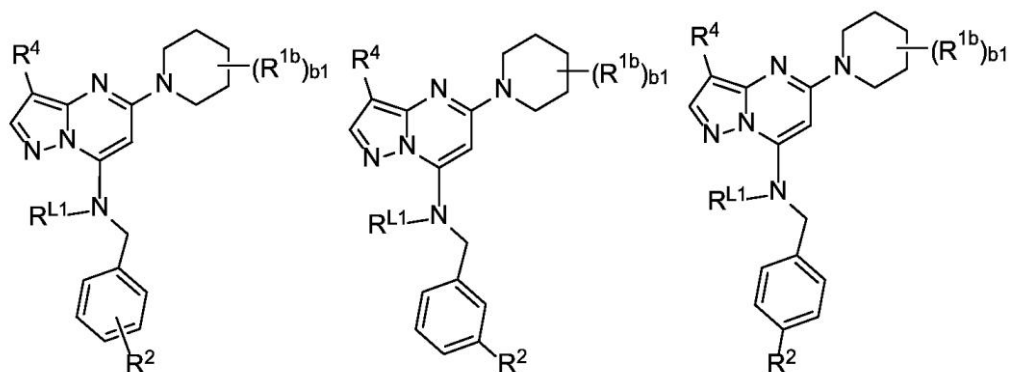
で表される。

50

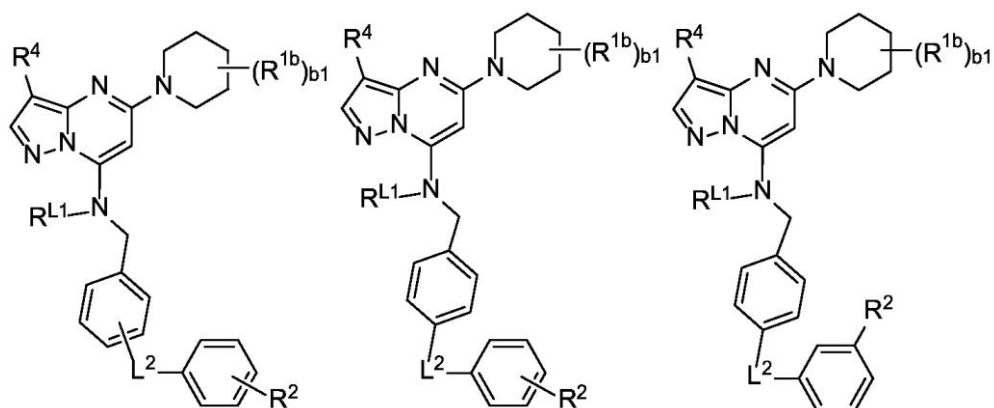
【0249】

ある態様において、式（III）で表される化合物は、式：

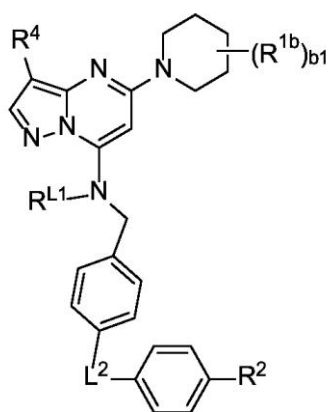
【化198】



10



20



30

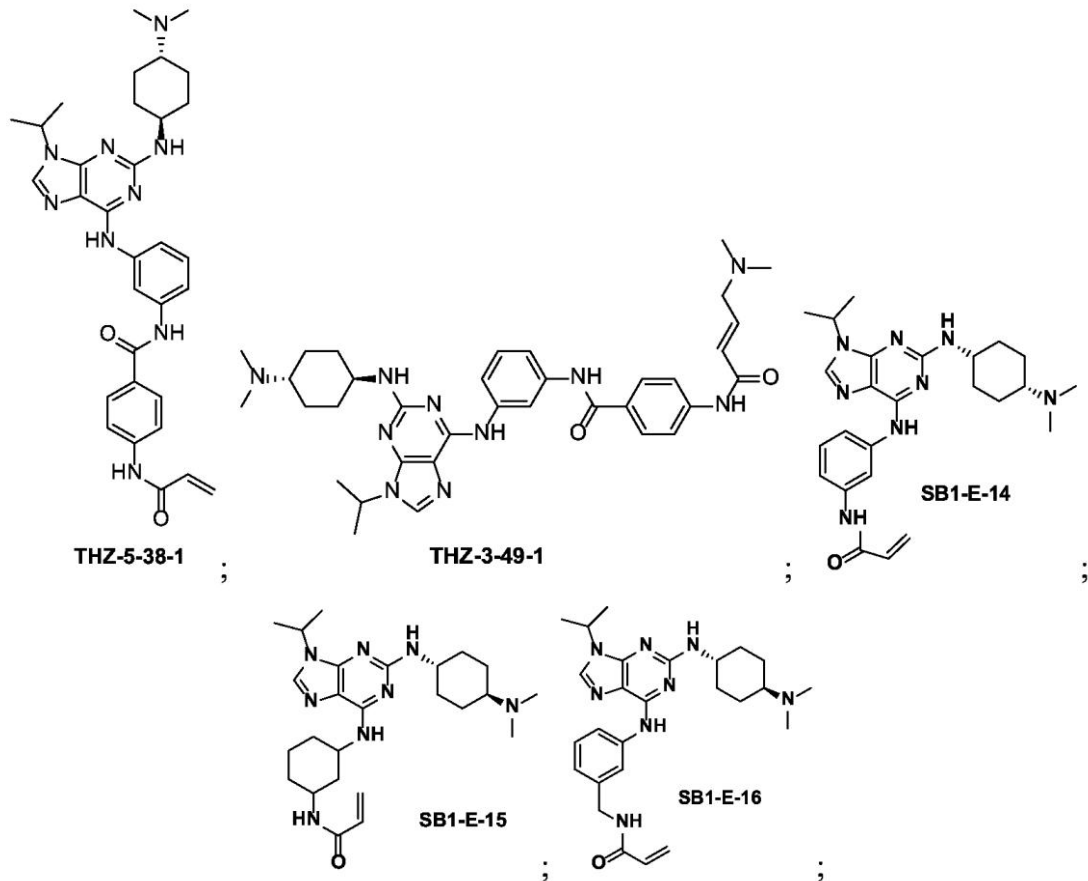
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0250】

いくつかの態様において、式（I）で表される化合物は、式：

40

【化 1 9 9】

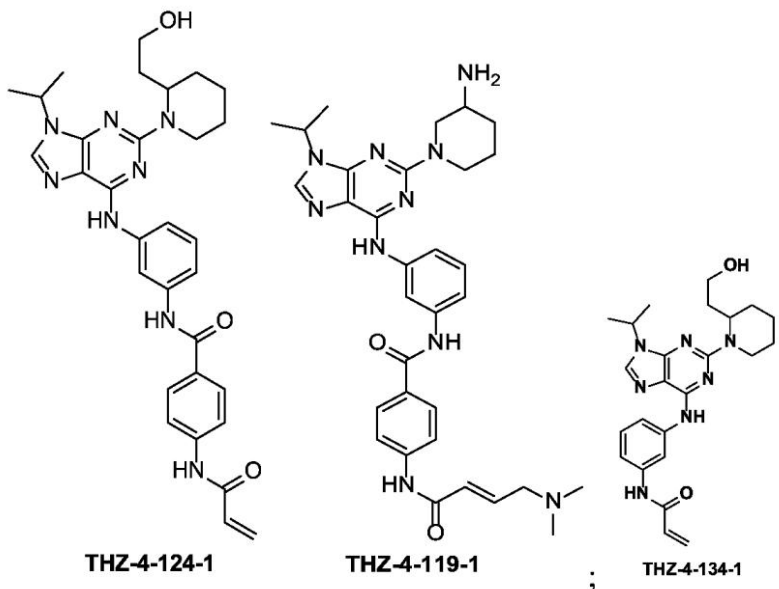


で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0 2 5 1】

いくつかの態様において、式（I）で表される化合物は、式：

【化 2 0 0】



で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0 2 5 2】

いくつかの態様において、式（II）で表される化合物は、式：

10

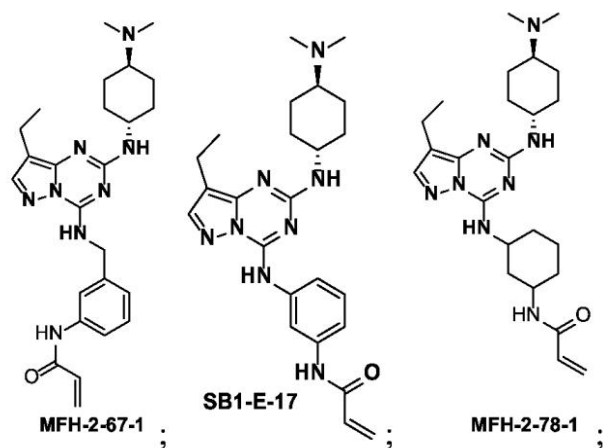
20

30

40

50

【化 2 0 1】



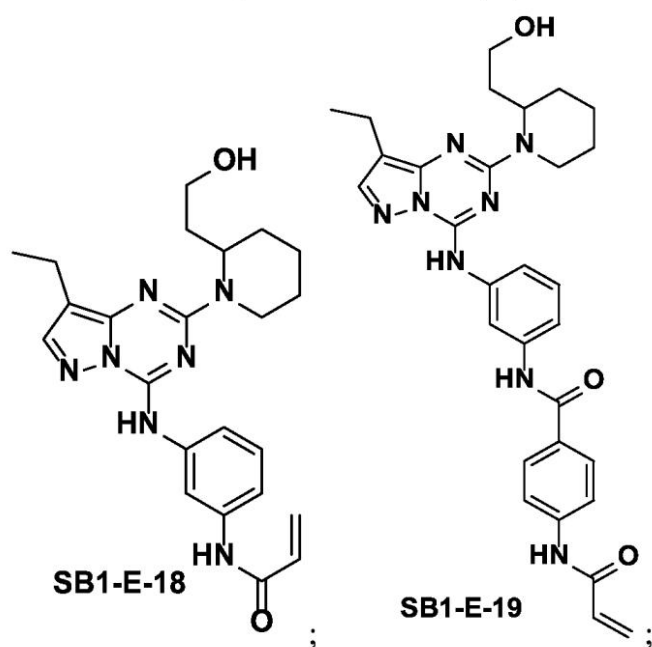
10

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【 0 2 5 3】

いくつかの態様において、式 ( I I ) で表される化合物は、式：

【化 2 0 2】



20

30

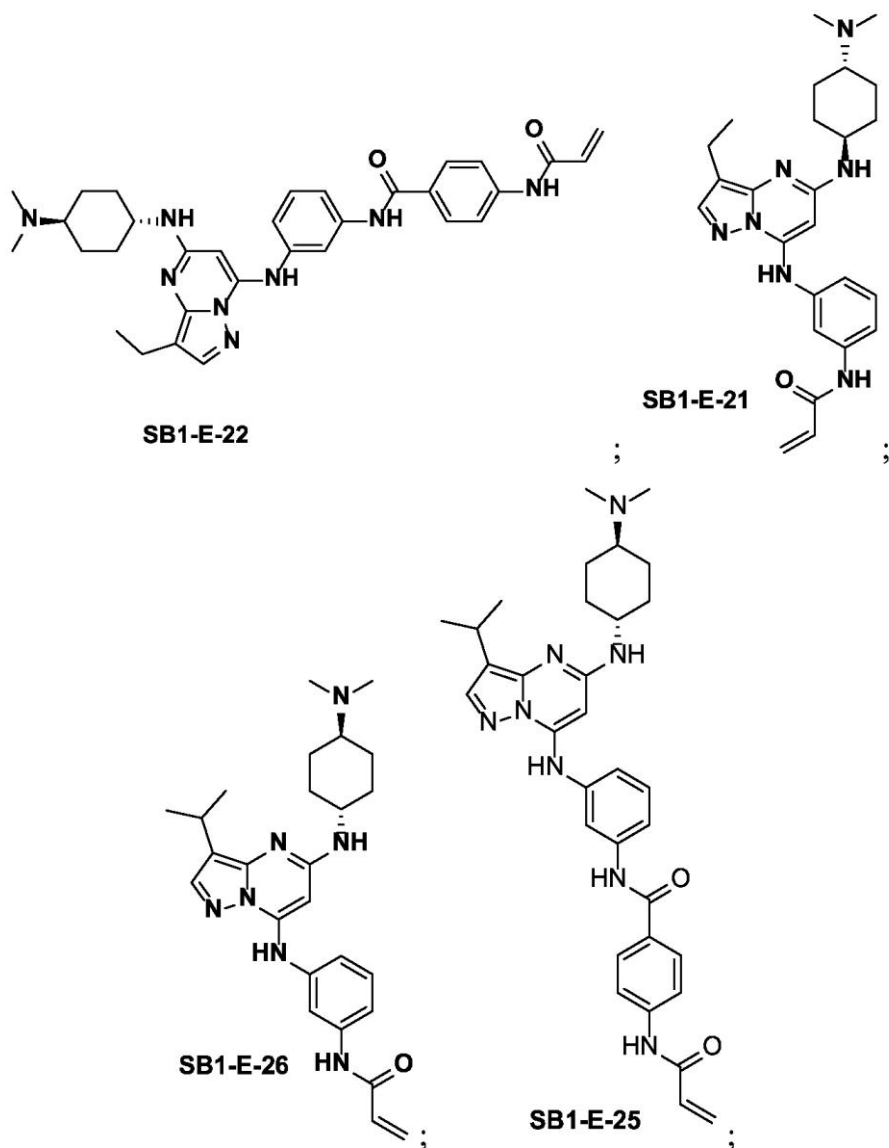
で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【 0 2 5 4】

いくつかの態様において、式 ( I I I ) で表される化合物は、式：

40

【化 2 0 3】



10

20

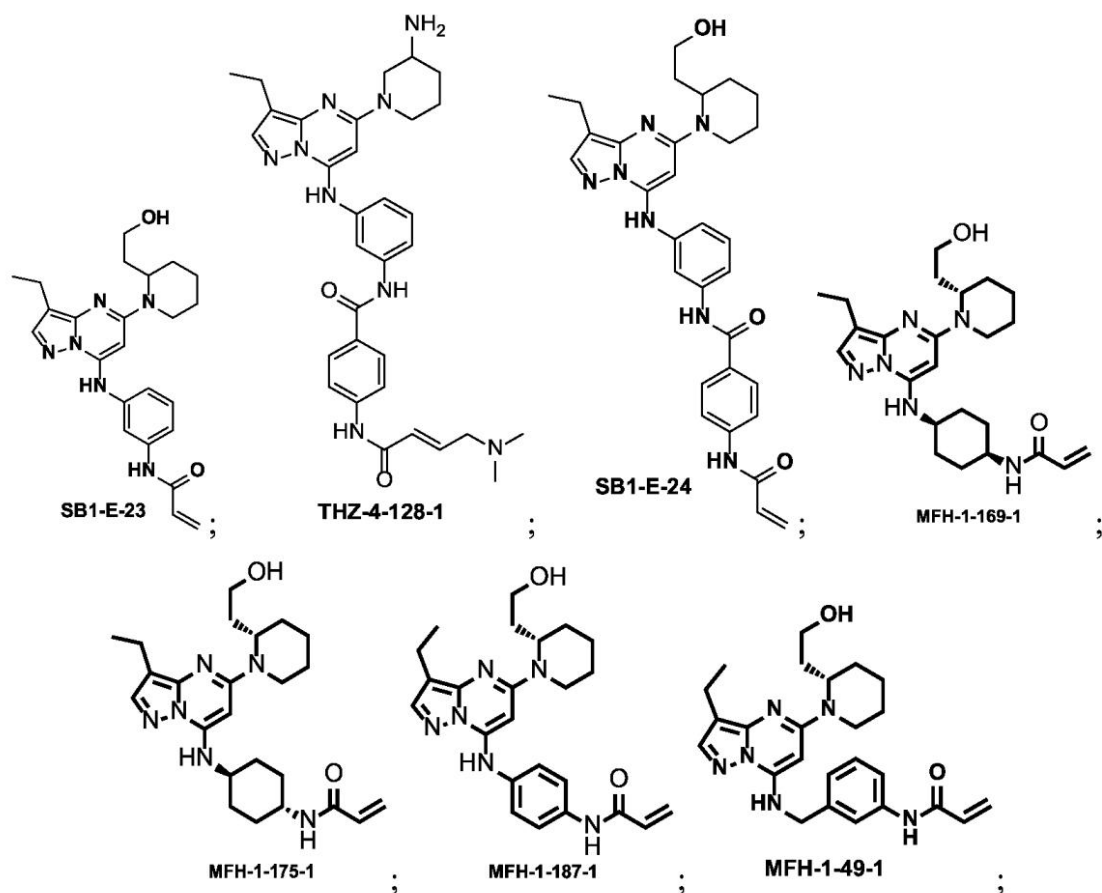
30

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0 2 5 5】

いくつかの態様において、式（I I I）で表される化合物は、式：

【化 2 0 4】



10

20

で表され、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0 2 5 6】

医薬組成物、キット、および投与

本明細書において記載される医薬組成物は、対象において、増殖性疾患（例えば、がん（例えば、白血病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、肺がん、大腸がん）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）を処置および／または予防することにおいて有用である。本明細書において記載される組成物はまた、対象、生体試料、組織、または細胞においてタンパク質キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13））の活性を阻害するためにも有用である。本明細書において記載される組成物はまた、細胞においてアポトーシスを誘導するためにも有用である。

30

【0 2 5 7】

本開示は、本明細書において記載される化合物（例えば、式（I）～（III）のいずれか1つで表される化合物）、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグと、任意に薬学的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物を提供する。ある態様において、本発明の医薬組成物は、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩と、任意に薬学的に許容し得る賦形剤とを含む。ある態様において、本明細書において記載される医薬組成物は、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る賦形剤とを含む。ある態様において、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体もしくはプロドラッグは、医薬組成物中で、有効量で提供される。

40

50

## 【0258】

ある種の態様において、有効量は治療有効量である（例えば、その必要がある対象における増殖性疾患を処置するために有効な量）。ある種の態様において、有効量は、その必要がある対象におけるタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13））の活性を阻害するために有効な量である。ある種の態様において、有効量は、細胞におけるタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13））の活性を阻害するために有効な量である。ある種の態様において、有効量は、細胞にアポトーシスを誘導するために有効な量である。ある種の態様において、有効量は予防有効量である（例えば、その必要がある対象における増殖性疾患を防止することおよび／またはその必要がある対象を増殖性疾患の寛解に保つために有効な量）。

10

## 【0259】

ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、CDKである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18、CDK19、またはCDK20である。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、CDK7である。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、CDK12である。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、CDK13である。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、Srcファミリーキナーゼである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、SRCである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、FGRである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、BUB1Bである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、CHEK2である。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、HIPK4である。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、PRKCQである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、RETである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、MEKである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、IRAK1、IRAK4、BMX、またはPI3Kである。ある態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼは、ABL、ARG、BLK、CSK、EphB1、EphB2、FGR、FRK、FYN、SRC、YES、LCK、LYN、MAP2K5、NLK、p38a、SNRK、またはTECである。ある種の態様において、本明細書に記載されるタンパク質キナーゼはABL、ACK、ARG、BLK、CSK、EphB1、EphB2、FGR、FRK、FYN、SRC、YES、LCK、LYN、MAP2K5、NLK、PIP4K2C、p38a、SNRK、SRC、またはTECである。ある種の態様において、本明細書に記載されるタンパク質キナーゼはリン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、FGR、JAK3（触媒JH1ドメイン）、KIT、KIT（L576P）、KIT（V559D）、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1（Y253F）、非リン酸化型ABL1、FRK、LYN、非リン酸化型ABL1（Q252H）、DDR1、EPHB1、ERBB4、p38-アルファ、ABL2、リン酸化型ABL1（Q252H）、SIK、EPHA8、MEK5、リン酸化型ABL1（E255K）、非リン酸化型ABL1（F317L）、FYN、LCK、EPHA2、リン酸化型ABL1（M351T）、TXK、EGFR（L858R）、EGFR（L861Q）、ERBB2、ERBB3、EPHA5、非リン酸化型ABL1（F317I）、EGFR（L747-E749del, A750P）、CSK、EPHA1、リン酸化型ABL1（F317L）、BRAF（V600E）、EGFR、自己阻害型KIT、またはEGFR（E746-A750del）で

20

30

40

50

ある。ある種の態様において、本明細書に記載されるタンパク質キナーゼは非リン酸化型 ABL1 (F317L)、非リン酸化型 ABL1 (H396P)、リン酸化型 ABL1 (H396P)、リン酸化型 ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、JAK3 (触媒 JH1ドメイン)、KIT、KIT (L576P)、KIT (V559D)、LYN、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型 ABL1、リン酸化型 ABL1 (Y253F)、ERBB3、FGR、FRK、p38-アルファ、非リン酸化型 ABL1 (F317I)、DDR1、EPHA2、リン酸化型 ABL1 (Q252H)、MEK5、非リン酸化型 ABL1 (Q252H)、ABL2、FYN、EPHB1、リン酸化型 ABL1 (E255K)、リン酸化型 ABL1 (F317L)、EPHA1、リン酸化型 ABL1 (M351T)、ERBB4、TXK、LCK、EPHA8、SIK、EPHA5、EGFR (L861Q)、自己阻害型 CSF1R、BRAF (V600E)、BRK、CSK、KIT (D816V)、自己阻害型 KIT、EGFR (L747-T751 del, Sins)、EGFR (L858R)、EGFR (L747-E749 del, A750P)、または CSF1R である。

#### 【0260】

ある種の態様において、有効量は、タンパク質キナーゼ (例えば、CDK (例えば CDK7、CDK12、および/または CDK13)) の活性を少なくとも約 10%、少なくとも約 20%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、または少なくとも約 98% だけ阻害するために有効な量である。ある種の態様において、有効量は、タンパク質キナーゼ (例えば、CDK (例えば CDK7、CDK12、および/または CDK13)) の活性を 10% 以下、20% 以下、30% 以下、40% 以下、50% 以下、60% 以下、70% 以下、80% 以下、90% 以下、95% 以下、または 98% 以下だけ阻害するために有効な量である。ある種の態様において、有効量は、タンパク質キナーゼ (例えば、CDK (例えば CDK7、CDK12、および/または CDK13)) の活性を、本パラグラフに記載されているあるパーセンテージおよび本パラグラフに記載されている別のパーセンテージの間の範囲 (両端を含む) だけ阻害するために有効な量である。

#### 【0261】

本明細書に記載される医薬組成物は、薬理学の分野において知られているいずれかの方法によって調製され得る。一般的に、かかる調製方法は、本明細書に記載される化合物 (すなわち「活性成分」) を担体もしくは添加剤および/または 1 つ以上の他の補助的な成分と結合させることと、それから、必要および/または望ましい場合には、生成物を望ましい単回用量または複数回用量の単位に成形および/またはパッケージングすることを含む。

#### 【0262】

医薬組成物は、バルクで、単一の単位用量として、および/または単一の単位用量の複数として調製、パッケージング、および/または販売され得る。「単位用量」は、活性成分の所定量を含む医薬組成物の個別的な量である。活性成分の量は、一般的には、対象に投与されるであろう活性成分の投与量および/またはかかる投与量の便利な分数、例えばかかる投与量の  $1/2$  もしくは  $1/3$  に等しい。

#### 【0263】

活性成分、薬学的に許容し得る賦形剤および/またはあらゆる追加の成分の相対量は、処置される対象のアイデンティティ、サイズ、および/または状態に応じて、およびさらに、組成物が投与される経路に応じて、変化し得る。組成物は、0.1%~100% (w/w) の間の活性成分を含んでよい。

#### 【0264】

提供される医薬組成物の製造に使用される、薬学的に許容し得る賦形剤としては、不活性希釈剤、分散および/または造粒剤、界面活性剤および/または乳化剤、崩壊剤、結合剤、保存剤、緩衝剤、潤滑剤、および/または油が挙げられる。例えば、ココアバターお

10

20

30

40

50

よび坐剤ワックスなどの賦形剤、着色剤、コーティング剤、甘味料、香料、および香料も、組成物中に存在してもよい。

#### 【0265】

例示の希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸ナトリウム、ラクトース、スクロース、セルロース、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、ソルビトール、イノシトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、コーンスターチ、粉砂糖、およびそれらの混合物が挙げられる。

#### 【0266】

例示の造粒剤および／または分散剤としては、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレイ、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース、および木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ（ビニルピロリドン）（クロスボリドン）、カルボキシメチルスターチナトリウム（デンプングリコール酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロース）、メチルセルロース、アルファ化デンプン（starch 1500）、微晶質デンプン、水不溶性デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum）、ラウリル硫酸ナトリウム、第四級アンモニウム化合物、およびそれらの混合物が挙げられる。

#### 【0267】

例示の界面活性剤および／または乳化剤としては、以下が挙げられる：天然の乳化剤（例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、トラガカント、コンドラックス(chondrux)、コレステロール、キサントラン、ペクチン、ゼラチン、卵黄、カゼイン、羊毛脂、コレステロール、ワックス、およびレシチン）、コロイドクレイ（例えば、ベントナイト（ケイ酸アルミニウム）およびVeegum（ケイ酸アルミニウムマグネシウム））、長鎖アミノ酸誘導体、高分子量アルコール（例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、トリアセチンモノステアラート、エチレングリコールジステアラート、グリセリルモノステアラート、およびプロピレングリコールモノステアラート、ポリビニルアルコール）、カルボマー（例えば、カルボキシポリメチレン、ポリアクリル酸、アクリル酸ポリマー、およびカルボキシビニルポリマー）、カラギーナン、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、粉末セルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース）、ソルビタン脂肪酸エステル類（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（Tween（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタン（Tween（登録商標）60）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（Tween（登録商標）80）、ソルビタンモノパルミタート（Span（登録商標）40）、ソルビタンモノステアラート（Span（登録商標）60）、ソルビタントリステアラート（Span（登録商標）65）、グリセリルモノオレアート、ソルビタンモノオレアート（Span（登録商標）80））、ポリオキシエチレンエステル（例えば、ポリオキシエチレンモノステアラート（Myrj（登録商標）45）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエトキシ化ヒマシ油、ポリオキシメチレンステアラート、およびSolutol（登録商標））、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例えば、Cremophor（登録商標））、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（Brij（登録商標）30））、ポリ（ビニルピロリドン）、ジエチレングリコールモノラウレート、トリエタノールアミンオレアート、オレイン酸ナトリウム、オレイン酸カリウム、オレイン酸エチル、オレイン酸、ラウリン酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、Pluronic（登録商標）F-68、poloxamer P-188、臭化セトリモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ドクサート・ナトリウム、および／またはそれらの混合物。

#### 【0268】

例示の結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチおよびデンプン糊）、ゼラ

10

20

30

40

50

チン、糖（例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、デキストリン、糖蜜、ラクトース、ラクチトール、マンニトールなど）、天然および合成ゴム（例えば、アカシア、アルギン酸ナトリウム、アイリッシュモスの抽出物、パンワルゴム(panwar gum)、ガッチゴム(ghatti gum)、イサポール殻(isapol husk)の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶性セルロース、酢酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム（Veegum（登録商標））、および落葉松アラボガラクトン）、アルギナート、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、無機カルシウム塩、ケイ酸、ポリメタクリラート、ワックス、水、アルコール、および／またはそれらの混合物が挙げられる。

10

**【0269】**

例示の保存剤としては、抗酸化剤、キレート剤、抗菌性保存剤、抗真菌性保存剤、抗原虫性保存剤、アルコール保存剤、酸性保存剤、および他の保存剤が挙げられる。ある態様において、保存剤は抗酸化剤である。他の態様において、保存剤はキレート剤である。

**【0270】**

例示の酸化防止剤としては、 $\alpha$ トコフェロール、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、モノチオグリセロール、メタ重亜硫酸カリウム、プロピオン酸、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

20

**【0271】**

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

30

**【0272】**

例示の抗真菌性保存剤としては、ブチルパラベン、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、安息香酸カリウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、およびソルビン酸が挙げられる。

**【0273】**

例示のアルコール保存剤としては、エタノール、ポリエチレングリコール、フェノール、フェノール化合物、ビスフェノール、クロロブタノール、ヒドロキシベンゾアート、およびフェニルエチルアルコールが挙げられる。

40

**【0274】**

例示の酸性保存剤としては、ビタミンA、ビタミンC、ビタミンE、ベータカロチン、クエン酸、酢酸、デヒドロ酢酸、アスコルビン酸、ソルビン酸、およびフィチン酸が挙げられる。

**【0275】**

その他の他の保存剤としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、メシル酸デテロキシム(deteroxime mesylate)、セトリミド、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、エチレンジアミン、ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、ラウリルエーテル硫酸ナトリウム（SLES）、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸カリウム、Glydant（登録商標）P

50

lus、Phenonip（登録商標）、メチルパラベン、Germall（登録商標）115、Germaben（登録商標）II、Neolone（登録商標）、Kathon（登録商標）、およびEuxyl（登録商標）が挙げられる。

#### 【0276】

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

10

#### 【0277】

例示の潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、シリカ、タルク、麦芽、ベヘン酸グリセリル、水素化植物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物が挙げられる。

20

#### 【0278】

例示の天然オイルとしては、以下の油が挙げられる：アーモンド、杏仁、アボカド、パバス、ベルガモット、ブラックカレント種子、ルリジサ、カデ、カモミール、キャノーラ、キャラウェイ、カルナバ、ヒマシ油、シナモン、ココアバター、ココナッツ、タラ肝臓、コーヒー、トウモロコシ、綿実、エミュー、ユーカリ、月見草、魚、アマニ、ゲラニオール、ヘチマ、ブドウ種子、ヘーゼルナッツ、ヒソップ、ミリスチン酸イソプロピル、ホホバ、クイナッツ、ラバンジン、ラベンダー、レモン、リツェアクベバ、マカデミアナッツ、ゼニアオイ、マンゴー種子、メドウフォームシード、ミンク、ナツメグ、オリーブ、オレンジ、オレンジラフィー、パーム、パームカーネル(kernel)、桃カーネル、ピーナッツ、ケシの実、カボチャの種、菜種、米ぬか、ローズマリー、ベニバナ、サンダルウッド、サザンカ、セイボリー、シーバックソーン、ゴマ、シアバター、シリコーン、大豆、ヒマワリ、ティーツリー、アザミ、ツバキ、ベチベル、クルミ、および小麦胚芽。例示の合成油としては、限定はされないが、ステアリン酸ブチル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、シクロメチコン、セバシン酸ジエチル、ジメチコン360、ミリスチン酸イソプロピル、鈹油、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、シリコーン油、およびそれらの混合物が挙げられる。

30

#### 【0279】

経口および非経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容し得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。活性成分に加えて、液体剤形は、当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸酢酸エチルエチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例えば、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、およびそれらの混合物を含んでよい。不活性希釈剤以外に、経口組成物は、アジュバントを、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香味料、および香料などを含むことができる。非経口投与のためのある態様において、本明細書に記載のコンジュゲートは、可溶化剤と、例えば、Cremophor（登録商標）、アルコール、油、変性油

40

50

、グリコール、ポリソルバート、シクロデキストリン、ポリマー、およびそれらの混合物などと、混合される。

#### 【0280】

注射用製剤、例えば、無菌の注射用水性または油性懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、周知の技術に従って製剤化することができる。無菌注射用製剤は、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒、例えば1, 3-ブタンジオール溶液中の、無菌の注射可能な溶液、懸濁液、またはエマルジョンであることができる。使用可能な許容し得るビヒクルおよび溶媒としては、水、リンゲル液、U. S. P.、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油は、溶媒または懸濁媒体として、従来から使用されている。この目的のために、あらゆる無刺激性の固定油が、合成モノー

10

#### 【0281】

注射用製剤は例えば、細菌保持フィルターを通す濾過により、または、使用の前に、滅菌水または他の滅菌注射用媒体に溶解または分散され得る滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

#### 【0282】

薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることがしばしば望ましい。これは、低い水溶性の、結晶または非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成することができる。薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは次に、結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。代替的に、非経口投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁することによって、達成してよい。

20

#### 【0283】

直腸または腔投与のための組成物は、典型的には、本明細書に記載のコンジュゲートを、ココアバター、ポリエチレングリコールなどの好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することにより調製可能な坐剤、または周囲温度では固体であるが、体温では液体となり、したがって直腸または腔で融解して活性成分を放出する、坐剤ワックスである。

#### 【0284】

経口投与のための固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤、および顆粒剤を含む。かかる固体剤形において、活性成分は、少なくとも1つの、不活性な薬学的に許容し得る賦形剤または担体、例えばクエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムと、および/または、(a) 充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸など、(b) バインダー、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア、(c) 湿潤剤(humectant)、例えばグリセロール、(d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、(e) 溶解遅延剤(solution retarding agent)、例えばパラフィン、(f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、(g) 湿潤剤(wetting agent)、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート、(h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイトクレイ、および(i) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物と、混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。

30

40

#### 【0285】

同様の種類の固体組成物は、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、使用することができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび薬理学の技術分野で知られている他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて、調製することができる。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、活性成分(単数または複数)のみを、またはこれを優先的に、腸管の特定の

50

部分において、任意に遅延様式で、放出する組成物であることができる。使用され得る封入組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物は、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、使用することができる。

#### 【0286】

活性成分は、上述の1以上の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態であることができる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬製剤分野で知られている他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。かかる固体剤形において、活性成分は、スクロース、ラクトース、またはデンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合することができる。かかる固体剤形は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の追加的な物質、例えば、錠剤化潤滑剤および他の錠剤化補助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースなどを、含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。それらは、任意に不透明化剤を含んでもよく、活性成分（単数または複数）のみを、またはこれを優先的に、腸管の特定の部分において、任意に遅延様式で、放出する組成物であることができる。使用することができるカプセル化剤の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

#### 【0287】

本明細書に記載の化合物の局所および／または経皮投与用の剤形は、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、粉末剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤、および／または貼付剤を含むことができる。一般に、活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容し得る担体または賦形剤、および／または必要に応じて、あらゆる必要な保存剤および／または緩衝剤と混合される。さらに本開示は、経皮貼付剤の使用を意図し、これは多くの場合、活性成分の身体への制御送達を提供するという追加の利点を有する。かかる剤形は、例えば、活性成分を適切な媒体中に溶解および／または分配することによって、調製することができる。代替的にまたは付加的に、速度は、速度制御膜を提供することにより、および／または活性成分をポリマーマトリックスおよび／またはゲル中に分散させることにより、制御することができる。

#### 【0288】

本明細書に記載の皮内医薬組成物の送達に使用するための好適なデバイスとしては、短針デバイスを含む。皮内組成物は、皮膚への針の有効侵入長を制限するデバイスにより、投与することができる。代替的にまたは付加的に、従来の注射器を、皮内投与の古典的なマントー法で使用するすることができる。液体ジェット注射器を介して、および／または角質層を貫通して真皮に達するジェットを生成する針を介して、液体製剤を真皮に送達するジェット式注射デバイスは、好適である。圧縮ガスを使用して粉末形態の化合物を皮膚の外側の層を通して真皮へと加速する、衝撃(ballistic)粉末／粒子送達デバイスは、好適である。

#### 【0289】

局所投与に適した製剤としては、限定はされないが、リニメント剤、ローション剤などの液剤および／または半液剤、クリーム剤、軟膏剤などの水中油型および／または油中水型エマルジョン、および／またはペースト剤、および／または溶液剤および／または懸濁液剤が挙げられる。局所投与製剤は、例えば、約1%～約10% (w/w) 活性成分を含んでもよく、ただし活性成分の濃度は、溶媒中の活性成分の溶解限度まで高くすることができる。局所投与のための製剤はさらに、本明細書に記載の1種以上の追加の成分を含んでもよい。

#### 【0290】

本明細書に記載の医薬組成物は、口腔を介した肺投与に適した製剤として、調製、包装、および／または販売することができる。かかる製剤は、有効成分を含みかつ、約0.5～約7 nm、または約1～約6 nmの範囲の直径を有する、乾燥粒子を含んでもよい。か

かる組成物は、便利には、乾燥粉末の形態であって、噴射剤の流れを導いて粉末を分散させる乾燥粉末リザーバを備えたデバイスを用いて、および／または、密閉された容器中の低沸点噴射剤中に溶解または懸濁された活性成分を含むデバイスなどの、自己推進溶媒／粉末分注容器を用いて、投与される。かかる粉末剤は、重量において粒子の少なくとも98%が0.5 nmより大きい直径を有し、数において粒子の少なくとも95%が7 nm未満の直径を有する。代替的に、重量において粒子の少なくとも95%が1 nmより大きい直径を有し、数において粒子の少なくとも90%が6 nm未満の直径を有する。乾燥粉末組成物は、糖などの固体微粉末希釈剤を含んでもよく、単位用量形態で便利に提供される。

#### 【0291】

低沸点噴射剤は、大気圧で65 °F未満の沸点を有する液体噴射剤を一般に含む。一般に噴射剤は、組成物の50～99.9% (w/w) を構成してもよく、活性成分は、組成物の0.1～20% (w/w) を構成してもよい。噴射剤はさらに、液体非イオン性および／もしくは固体アニオン性界面活性剤、および／または固体希釈剤（これは有効成分を含む粒子と同程度の粒径を有してもよい）などの、追加成分をさらに含んでもよい。

#### 【0292】

肺送達のために製剤化された本明細書に記載の医薬組成物は、有効成分を、溶液および／または懸濁液の液滴の形態で提供することができる。かかる製剤は、活性成分を含む任意に滅菌性の水性および／または希釈アルコール溶液および／または懸濁液として、調製、包装、および／または販売されることができ、あらゆる噴霧および／または微粒化デバイスを用いて、便利に投与され得る。かかる製剤はさらに、限定はされないが以下を含む1種以上の追加の成分、例えばサッカリンナトリウムなどの香味剤、揮発性油、緩衝剤、界面活性剤、および／またはメチルヒドロキシベンゾアート等の保存剤を含んでもよい。この投与経路によって提供される液滴は、約0.1～約200 nmの範囲の平均直径を有してよい。

#### 【0293】

肺送達に有用であるとして本明細書に記載された製剤は、本明細書に記載の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に適した別の製剤は、活性成分を含み、約0.2～500 μmの平均粒子を有する、粗い粉末である。かかる製剤は、鼻孔の近くに保持された粉末の容器から、鼻腔を通した急速な吸入によって投与される。

#### 【0294】

経鼻投与のための製剤は、例えば、わずか0.1% (w/w) から100% (w/w) という多量の活性成分を含んでもよく、および1種以上の本明細書中に記載の追加の成分を含んでもよい。本明細書に記載の医薬組成物は、口腔内投与のための製剤として、調製、包装、および／または販売することができる。かかる製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製した錠剤、および／またはロゼンジの形態であってもよく、例えば、0.1～20% (w/w) の活性成分を含んでもよく、バランスは、経口的に溶解可能および／または分解可能な組成物と、任意に、本明細書に記載の1種以上の追加の成分を含む。代替的に、口腔内投与用の製剤は、活性成分を含有する粉末、および／またはエアロゾル化および／または微粒化された溶液および／または懸濁液を含んでもよい。かかる粉末化、エアロゾル化、および／またはエアロゾル化製剤は、分散された場合、約0.1～約200 nmの範囲の平均粒子および／または液滴サイズを有していてもよく、さらに、本明細書に記載の1種以上の追加の成分を含んでもよい。

#### 【0295】

本明細書に記載の医薬組成物は、眼への投与のための製剤として、調製、包装、および／または販売することができる。かかる製剤は、例えば点眼剤の形態であってもよく、例えば、水性または油性液体担体または賦形剤中の、活性成分の0.1～1.0% (w/w) の溶液および／または懸濁液を含む。かかる滴剤は、さらに、緩衝剤、塩、および／または本明細書に記載の1種以上の追加の成分を含んでもよい。有用な他の眼科的に投与可能な製剤としては、微結晶形態および／またはリボソーム製剤中に活性成分を含むものが挙

10

20

30

40

50

げられる。点耳剤、および／または点眼剤もまた本開示の範囲内であると考えられる。

【0296】

本明細書で提供される医薬組成物の説明は、ヒトへの投与に適した医薬組成物に主として向けられているが、かかる組成物は、一般的にあらゆる種類の動物への投与に適している。ヒトへの投与に適した医薬組成物を、様々な動物への投与に適した組成物にするための改変はよく理解されており、獣医薬理学の当業者は、かかる改変を、通常の実験を用いて設計および／または実施することができる。

【0297】

本明細書で提供される化合物は典型的には、投与の容易さおよび投与量の均一性のために投与量単位形態で処方される。しかし、本明細書に記載の組成物の1日総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で医師によって決定されることが、理解されるであろう。あらゆる特定の対象または生物に対する具体的な治療有効用量レベルは、様々な要因に依存し、これには、処置される疾患および障害の重症度；使用される特定の活性成分の活性；使用される特定の組成物；対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、および食事；投与の時間、投与経路、および使用される特定の活性成分の排出速度；処置期間；使用される特定の活性成分と組み合わせて、またはこれと同時に使用される薬物；および、医療分野で知られている類似の要因を含む。

【0298】

本明細書で提供される化合物および組成物は、あらゆる経路で、例えば経腸（例えば経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、インターダーマル(interdermal)、直腸、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤、クリーム剤、および／または滴剤によるものなど）、粘膜、経鼻、口腔内、舌下；気管内点滴注入、気管支点滴注入、および／または吸入によって；および／または経口スプレー、鼻腔スプレーおよび／またはエアロゾルとして、投与することができる。具体的に企図される経路は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身静脈内注射）、血液および／またはリンパ供給を介した局所投与、および／または患部への直接適用である。一般的には、投与の最も適切な経路は、薬剤の性質（例えば、胃腸管の環境でのその安定性）、および／または対象の状態（例えば、対象が経口投与を耐容できるかどうか）、を含む、種々の要因に依存する。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、対象の眼への局所投与に適している。

【0299】

有効量を達成するために要求される化合物の厳密な量は、例えば対象の種、年齢、および一般的状態、副作用または障害の重さ、特定の化合物のアイデンティティ、投与モード、ならびに同類に依存して対象毎に変わるであろう。有効量は、単回用量（例えば単回経口用量）または複数回用量（例えば、複数回経口用量）として含まれ得る。ある種の態様において、複数回用量が対象に投与または生体サンプル、組織、もしくは細胞に適用されるときには、複数回用量のいずれか2つの用量は、本明細書に記載される化合物の、異なるかまたは実質的に同じ量を含む。ある種の態様において、複数回用量が対象に投与または生体サンプル、組織、もしくは細胞に適用されるときには、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日3用量、1日2用量、1日1用量、2日に1用量、3日に1用量、毎週1用量、2週間に1用量、3週間に1用量、または4週間に1用量である。ある種の態様において、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日あたり1用量である。ある種の態様において、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日あたり2用量である。ある種の態様において、複数回用量を対象に投与または複数回用量を組織もしくは細胞に適用する頻度は、1日あたり3用量である。ある種の態様において、複数回用量が対象に投与または生体サンプル、組織、もしくは細胞に適用されるときには、複数回用量の第1の用量および最後の用量の間の期間は1日、2日、4日、1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年、または対象、生体サンプル、組

10

20

30

40

50

織、もしくは細胞の寿命である。ある種の態様において、複数回用量の第1の用量および最後の用量の間の期間は3ヶ月、6ヶ月、または1年である。ある種の態様において、複数回用量の第1の用量および最後の用量の間の期間は対象、生体サンプル、組織、または細胞の寿命である。ある種の態様において、本明細書に記載される用量（例えば、単回用量、または複数回用量のいずれかの用量）は、独立して、本明細書に記載される化合物の0.1 μgと1 μgとの間（両端を含む）、0.001 mgと0.01 mgとの間、0.01 mgと0.1 mgとの間、0.1 mgと1 mgとの間、1 mgと3 mgとの間、3 mgと10 mgとの間、10 mgと30 mgとの間、30 mgと100 mgとの間、100 mgと300 mgとの間、300 mgと1,000 mgとの間、または1 gと10 gとの間を含む。ある種の態様において、本明細書に記載される用量は、独立して本明細書に記載される化合物の1 mgと3 mgとの間（両端を含む）を含む。ある種の態様において、本明細書に記載される用量は、独立して本明細書に記載される化合物の3 mgと10 mgとの間（両端を含む）を含む。ある種の態様において、本明細書に記載される用量は、独立して本明細書に記載される化合物の10 mgと30 mgとの間（両端を含む）を含む。ある種の態様において、本明細書に記載される用量は、独立して最初と最後を含めて本明細書に記載される化合物の30 mgと100 mgとの間（両端を含む）を含む。

10

#### 【0300】

ある態様において、70 kgのヒト成人に対する1日に1回以上の投与のための化合物の有効量は、単位投与量形態当たりの化合物の約0.0001 mg～約3000 mg、約0.0001 mg～約2000 mg、約0.0001 mg～約1000 mg、約0.001 mg～約1000 mg、約0.01 mg～約1000 mg、約0.1 mg～約1000 mg、約1 mg～約1000 mg、約1 mg～約100 mg、約10 mg～約1000 mg、または約100 mg～約1000 mgを含む。

20

#### 【0301】

ある態様において、所望の治療効果を得るために、本発明の化合物は、1日当たり、対象の体重の約0.001 mg/kg～約100 mg/kg、約0.01 mg/kg～約50 mg/kg、好ましくは約0.1 mg/kg～約40 mg/kg、好ましくは約0.5 mg/kg～約30 mg/kg、約0.01 mg/kg～約10 mg/kg、約0.1 mg/kg～約10 mg/kg、およびより好ましくは約1 mg/kg～約25 mg/kgを送達するのに十分な投与量レベルで、1日に1回以上、経口的または非経口的に投与される。

30

#### 【0302】

本明細書に記載の用量範囲は、提供される医薬組成物の、成人への投与のための指針を提供する。例えば、小児または青年に投与する量は、医師または当業者によって決定することができ、成人に投与するより少ないか、または同一であることができる。

#### 【0303】

本明細書に記載の化合物または組成物は、増殖性疾患を処理および／または予防するのに有用な1以上の追加の医薬剤（例えば、治療的および／または予防的に活性な薬剤）と組み合わせて投与され得る。化合物または組成物は、それらの活性（例えば活性（例えば、増殖性疾患の処置を、それを必要とする対象に行うことにおける、増殖性疾患の予防を、それを必要とする対象に行うことにおける、および／または、対象、生体サンプル、組織または細胞のタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13））の活性を阻害することにおける、効力および／または有効性））を改善する、生物学的利用能を改善する、安全性を改善する、薬物耐性を低下させる、代謝を減少および／または変更する、排出する阻害する、および／または、対象、生体サンプル、組織または細胞における分布を変更する、追加の医薬剤と組み合わせて、投与され得る。化合物または組成物は、それらの活性（例えば、以下：必要としている対象における疾患を処置すること、必要としている対象における疾患を予防すること、必要としている対象における疾患の発生のリスクを低減すること、ウイルスの複製を阻害すること、ウイルスを死滅させること、対象または細胞におけるプロモドメイン含有タンパク質の

40

50

活性を阻害すること、対象または細胞におけるプロモドメインの活性を阻害すること、対象または細胞における、プロモドメイン含有タンパク質のプロモドメインの、第2タンパク質（例えば、ヒストン）のアセチルリシン残基への結合を阻害すること、転写伸長を調整する（例えば、阻害する）こと、対象または細胞における、プロモドメイン含有タンパク質により調節される遺伝子の発現（例えば転写）を調整する（例えば、阻害する）こと、細胞のアポトーシスを誘導すること、対象におけるアポトーシスを誘導すること、対象または細胞におけるG1停止を誘導すること、における、活性（例えば、効力および／または有効性）、生物学的利用能、および／または安全性を改善する、薬剤耐性を低下させる、それらの代謝を減少および／または変更する、それらの排出を阻害する、および／または対象の体内でのそれらの分布を変更する、追加の医薬剤と組み合わせて、投与することができる。使用される治療法が、同じ障害に対して所望の効果を達成できる、および／または、異なる効果を達成できることもまた理解されるであろう。ある種の態様において、本明細書に記載の化合物および追加の医薬剤を含む本明細書に記載の医薬組成物は、化合物と追加の医薬剤の両方ではなく、その1つを含む医薬組成物には存在しない相乗効果を示す。

10

#### 【0304】

化合物または組成物は、例えば増殖性疾患の治療および／または予防における併用療法として有用であり得る、1以上の追加の医薬品と同時に、その前に、またはその後に、投与され得る。医薬剤は、治療的に活性な薬剤を含む。医薬剤はまた、予防的に活性な薬剤も含む。医薬剤は、小有機分子を、例えば薬物化合物（例えば、ヒトまたは獣医学的使用のために米国食品医薬品局によって承認された、米国連邦規則集（CFR）に提供されている化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞を含む。ある種の態様において、追加の医薬剤は、増殖性疾患を処置するのに有用な医薬剤である。ある種の態様において、追加の医薬剤は、増殖性疾患を予防するのに有用な医薬剤である。ある種の態様において、追加の医薬剤は、対象、生体サンプル、組織、または細胞におけるタンパク質キナーゼ（例えば、CDK（例えばCDK7、CDK12、および／またはCDK13））の活性を阻害するのに有用な医薬剤である。ある種の態様において、追加の医薬剤は、細胞においてアポトーシスを誘導するのに有用な医薬剤である。ある種の態様において、追加の医薬剤は、増殖性疾患を処置および／または予防するための、規制機関（例えばUSFDA）によって承認された医薬剤である。それぞれの追加の医薬剤は、その医薬剤について決定された用量および／または時間スケジュールで、投与されてもよい。追加の医薬剤はまた、本明細書に記載の化合物または組成物と互いに一緒に単回用量で、および／または、単回用量の本明細書に記載の化合物または組成物とともに、投与されてもよく、あるいは、異なる用量で個別に投与されてもよい。レジメンにおいて使用するための特定の組合せには、本明細書に記載の化合物の、追加の医薬剤（単数または複数）に対する適合性、および／または、達成される所望の治療効果および／または予防効果が、考慮されるであろう。一般に、併用される追加の医薬剤（単数または複数）は、それらが個別に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが期待される。いくつかの態様において、組み合わせで利用されるレベルは、個別で利用されるレベルよりも低くなるであろう。

20

30

40

#### 【0305】

ある種の態様において、追加の医薬品は抗増殖剤（例えば抗がん剤）である。ある種の態様において、追加の医薬品は抗白血病剤である。ある種の態様において、追加の医薬品はABITREXATE（メトトレキサート）、ADE、Adriamycin RDF（ドキシソルビシン塩酸塩）、Ambochlorin（クロラムブシル）、ARRANON（ネララビン）、ARZERRA（オフアツムマブ）、BOSULIF（ボスチニブ）、BUSULFEX（ブスルファン）、CAMPATH（アレムツズマブ）、CERUBIDINE（ダウノルビシン塩酸塩）、CLAFEN（シクロホスファミド）、CLOFAREX（クロファ

50

ラビン)、CLOLAR (クロファラビン)、CVP、CYTOSAR-U (シタラビン)、CYTOXAN (シクロホスファミド)、ERWINAZE (Asparaginase Erwinia Chrysanthemi)、FLUDARA (フルダラビンリン酸エステル)、FOLEX (メトトレキサート)、FOLEX PFS (メトトレキサート)、GAZYVA (オビヌツズマブ)、GLEEVEC (イマチニブメシル酸塩)、Hyper-CVAD、ICLUSIG (ボナチニブ塩酸塩)、IMBRUVICA (イブルチニブ)、LEUKERAN (クロラムブシル)、LINFOLIZIN (クロラムブシル)、MARQIBO (ピンクリスチン硫酸塩リポソーム)、METHOTREXATE LPF (メトトレキサート)、MEXATE (メトトレキサート)、MEXATE-AQ (メトトレキサート)、ミトキサントロン塩酸塩、MUSTARGEN (メクロレタミン塩酸塩)、MYLERAN (ブスルファン)、NEOSAR (シクロホスファミド)、ONCASPARGEN (ペグアスパラガーゼ)、PURINTHOL (メルカプトプリン)、PURIXAN (メルカプトプリン)、ルビドマイシン (ダウノルビシン塩酸塩)、SPRYCEL (ダサチニブ)、SYNRIBO (オマセタキシンメペスクシナート)、TARABINE PFS (シタラビン)、TASIGNA (ニロチニブ)、TREANDA (ベンダムスチン塩酸塩)、TRISENOX (三酸化ヒ素)、VINCASAR PFS (ピンクリスチン硫酸塩)、ZYDELIG (イデラリシブ)、またはその組み合わせである。ある種の態様において、追加の医薬品は抗リンパ腫剤である。ある種の態様において、追加の医薬品はABITREXATE (メトトレキサート)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、ADCETRIS (ブレンツキシマブベドチン)、ADRIAMYCIN PFS (ドキシソルビシン塩酸塩)、ADRIAMYCIN RDF (ドキシソルビシン塩酸塩)、AMBOCHLORIN (クロラムブシル)、AMBOCLORIN (クロラムブシル)、ARRANON (ネララビン)、BEACOPP、BECENUM (カルムスチン)、BELEODAQ (ベリノスタット)、BEXXAR (トシツモマブおよびヨウ素 I131 トシツモマブ)、BICNU (カルムスチン)、BLENOXANE (ブレオマイシン)、CARMUBRIS (カルムスチン)、CHOP、CLAFEN (シクロホスファミド)、COPP、COPP-ABV、CVP、CYTOXAN (シクロホスファミド)、DEPOCYT (シタラビンリポソーム)、DTIC-DOME (ダカルバジン)、EPOCH、FOLEX (メトトレキサート)、FOLEX PFS (メトトレキサート)、FOLOTYN (プララトレキサート)、HYPER-CVAD、ICE、IMBRUVICA (イブルチニブ)、INTRON A (組み換え体インターフェロンアルファ-2b)、ISTODAX (ロミデプシン)、LEUKERAN (クロラムブシル)、LINFOLIZIN (クロラムブシル)、ロムスチン、MATULANE (プロカルバジン塩酸塩)、METHOTREXATE LPF (メトトレキサート)、MEXATE (メトトレキサート)、MEXATE-AQ (メトトレキサート)、MOPP、MOZOBIL (プレリキサフォル)、MUSTARGEN (メクロレタミン塩酸塩)、NEOSAR (シクロホスファミド)、OEPA、ONTAK (デニロイキンディフティトックス)、OPPA、R-CHOP、REVLIMID (レナリドミド)、RITUXAN (リツキシマブ)、STANFORD V、TREANDA (ベンダムスチン塩酸塩)、VAMP、VELBAN (ビンブラスチン硫酸塩)、VELCADE (ボルテゾミブ)、VELSAR (ビンブラスチン硫酸塩)、VINCASAR PFS (ピンクリスチン硫酸塩)、ZEVALIN (イブリツモマブチウキセタン)、ZOLINZA (ボリノスタット)、ZYDELIG (イデラリシブ)、またはその組み合わせである。ある種の態様において、追加の医薬品は抗骨髄異形成剤である。ある種の態様において、追加の医薬品はREVLIMID (レナリドミド)、DACOGEN (デシタビン)、VIDAZA (アザシチジン)、CYTOSAR-U (シタラビン)、IDAMYCIN (イダルビシン)、CERUBIDINE (ダウノルビシン)、またはその組み合わせである。

### 【0306】

ある種の態様において、追加の医薬品は抗マクログロブリン血症剤である。ある種の態様において、追加の医薬品はLEUKERAN (クロラムブシル)、NEOSAR (シクロホスファミド)、FLUDARA (フルダラビン)、LEUSTATIN (クラドリビン)、またはその組み合わせである。ある種の態様において、追加の医薬品はABITREXATE (メトトレキサート)、ABRAXANE (アルブミン安定化ナノ粒子パクリタキセル製剤)、AC、AC-T、ADE、ADRIAMYCIN PFS (ドキシソルビシン塩酸塩)、ADRUCIL (フルオロウラシル)、AFINITOR (エベロリムス)、AFINITOR DISPERZ (エベロリムス)、ALDARA (イミキモド)、ALIMTA (ペメトレキセド二ナトリウム)、AREDIA (パミドロン酸二ナトリウム)、ARIMIDEX (アナストロゾール)、AROMASIN (エキセメスタン)、AVASTIN (ベバシズマブ)、BECENUM (カルムスチン)、BEP、BICNU (カルムスチン)、BLENOXANE (ブレオマイシン)、CAF、CAMPTOSAR (イリノテカン塩酸塩)、CAPOX、CAPRELSA (バンデタニブ)、CARBOPLATIN-TAXOL、CARMUBRIS (カ

10

20

30

40

50

ルムスチン)、CASODEX (ビカルタミド)、CEENU (ロムスチン)、CERUBIDINE (ダウノル  
 ビシン塩酸塩)、CERVARI (組み換え体H P V二価ワクチン)、CLAFEN (シクロホスファ  
 ミド)、CMF、COMETRIQ (カボザンチニブ-s-リンゴ酸塩)、COSMEGEN (ダクチノマイ  
 シン)、CYFOS (イホスファミド)、CYRAMZA (ラムシルマブ)、CYTOSAR-U (シタラビン  
 )、CYTOXAN (シクロホスファミド)、DACOGEN (デシタビン)、DEGARELIX、DOXIL (ドキ  
 ソルビシン塩酸塩リポソーム)、DOXORUBICIN HYDROCHLORIDE、DOX-SL (ドキシソルビシン  
 塩酸塩リポソーム)、DTIC-DOME (ダカルバジン)、EFUDEX (フルオロウラシル)、ELLEN  
 CE (エピルビシン塩酸塩)、ELOXATIN (オキサリプラチン)、ERBITUX (セツキシマブ)  
 、ERIVEDGE (ビスモデギブ)、ETOPHOS (リン酸エトポシド)、EVACET (ドキシソルビシ  
 ン塩酸塩リポソーム)、FARESTON (トレミフェン)、FASLODEX (フルベストラント)、FE  
 C、FEMARA (レトロゾール)、FLUOROPLEX (フルオロウラシル)、FOLEX (メトトレキサ  
 ート)、FOLEX PFS (メトトレキサート)、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUX  
 IMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、GARDASIL (組み換え体ヒトパピローマウイルス (H  
 P V) 四価ワクチン)、GEMCITABINE-CISPLATIN、GEMCITABINE-OXALIPLATIN、GEMZAR (ゲ  
 ムシタビン塩酸塩)、GILOTRIF (アフアチニブニマレイン酸塩)、GLEEVEC (イマチニブ  
 メシル酸塩)、GLIADEL (カルムスチンインプラント)、GLIADEL WAFER (カルムスチンイ  
 ンプラント)、HERCEPTIN (トラスツズマブ)、HYCAMTIN (トポテカン塩酸塩)、IFEX (イ  
 ホスファミド)、IFOSFAMIDUM (イホスファミド)、INLYTA (アキシチニブ)、INTRON  
 A (組み換え体インターフェロンアルファ-2b)、IRESSA (ゲフィチニブ)、IXEMPRA (イ  
 キサベピロン)、JAKAFI (ルキシロチニブリン酸塩)、JEVTANA (カバジタキセル)、K  
 ADCYLA (ado-トラスツズマブエムタンシン)、KEYTRUDA (ペムブロリズマブ)、KYPROLIS  
 (カルフィルゾミブ)、LIPODOX (ドキシソルビシン塩酸塩リポソーム)、LUPRON (酢酸ロ  
 イプロリド)、LUPRON DEPOT (酢酸ロイプロリド)、LUPRON DEPOT-3 MONTH (酢酸ロイプ  
 ロリド)、LUPRON DEPOT-4 MONTH (酢酸ロイプロリド)、LUPRON DEPOT-PED (酢酸ロイプ  
 ロリド)、MEGACE (酢酸メゲストロール)、MEKINIST (トラメチニブ)、METHAZOLASTONE  
 (テモゾロミド)、METHOTREXATE LPF (メトトレキサート)、MEXATE (メトトレキサート  
 )、MEXATE-AQ (メトトレキサート)、MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE、MITOZYTREX (マイ  
 トマイシンc)、MOZOBIL (プレリキサフォル)、MUSTARGEN (メクロレタミン塩酸塩)、  
 MUTAMYCIN (マイトマイシンc)、MYLOSAR (アザシチジン)、NAVELBINE (ビノレルビン  
 酒石酸塩)、NEOSAR (シクロホスファミド)、NEXAVAR (ソラフェニブトシル酸塩)、NOL  
 VADEX (タモキシフェンクエン酸塩)、NOVALDEX (タモキシフェンクエン酸塩)、OFF、PA  
 D、PARAPLAT (カルボプラチン)、PARAPLATIN (カルボプラチン)、PEG-INTRON (ペグイ  
 ンターフェロンアルファ-2b)、PEMETREXED DISODIUM、PERJETA (ペルツズマブ)、PL  
 ATINOL (シスプラチン)、PLATINOL-AQ (シスプラチン)、POMALYST (ポマリドミド)、  
 プレドニゾン、PROLEUKIN (アルデスロイキン)、PROLIA (デノスマブ)、PROVENGE (シ  
 プリューセル-t)、REVLIMID (レナリドミド)、RUBIDOMYCIN (ダウノルビシン塩酸塩  
 )、SPRYCEL (ダサチニブ)、STIVARGA (レゴラフェニブ)、SUTENT (スニチニブリンゴ  
 酸塩)、SYLATRON (ペグインターフェロンアルファ-2b)、SYLVANT (シルツキシマブ  
 )、SYNOVIR (サリドマイド)、TAC、TAFINLAR (ダブラフェニブ)、TARABINE PFS (シタ  
 ラビン)、TARCEVA (エルロチニブ塩酸塩)、TASIGNA (ニロチニブ)、TAXOL (パクリタ  
 キセル)、TAXOTERE (ドセタキセル)、TEMODAR (テモゾロミド)、THALOMID (サリドマ  
 イド)、TOPOSAR (エトポシド)、TORISEL (テムシロリムス)、TPF、TRISENOX (三酸化  
 ヒ素)、TYKERB (ラパチニブニトシル酸塩)、VECTIBIX (パニツムマブ)、VEIP、VELBAN  
 (ビンブラスチン硫酸塩)、VELCADE (ボルテゾミブ)、VELSAR (ビンブラスチン硫酸塩  
 )、VEPESID (エトポシド)、VIADUR (酢酸ロイプロリド)、VIDAZA (アザシチジン)、V  
 INCASAR PFS (ピンクリスチン硫酸塩)、VOTRIENT (パゾパニブ塩酸塩)、WELLCOVORIN (ロ  
 イコボリンカルシウム)、XALKORI (クリゾチニブ)、XELODA (カベシタビン)、XELOX  
 、XGEVA (デノスマブ)、XOFIGO (塩化ラジウム223)、XTANDI (エンザルタミド)、Y  
 ERVOY (イピリムマブ)、ZALTRAP (ziv-アフリベルセプト)、ZELBORAF (ペムラフェニブ  
 )、ZOLADEX (ゴセレリン酢酸塩)、ZOMETA (ゾレドロン酸)、ZYKADIA (セリチニブ)、

ZYTIGA（酢酸アビラテロン）、またはその組み合わせである。ある種の態様において、追加の医薬品はタンパク質キナーゼ阻害剤（例えばチロシンタンパク質キナーゼ阻害剤）である。ある種の態様において、追加の医薬品はSrcファミリーキナーゼの阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品はCDK阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品は、CDK7阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK12阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK13阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品は、IRAK1、IRAK4、BMX、およびPI3Kからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品は、BUB1B、CDK2、CDK9、CHEK2、FGR、HIPK4、PRKCQ、RET、SRCまたはMELKからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品は、ABL、ARG、BLK、CSK、EphB1、EphB2、FGR、FRK、FYN、SRC、YES、LCK、LYN、MAP2K5、NLK、p38a、SNRKおよびTECからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品は、リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、FGR、JAK3（触媒JH1ドメイン）、KIT、KIT（L576P）、KIT（V559D）、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1（Y253F）、非リン酸化型ABL1、FRK、LYN、非リン酸化型ABL1（Q252H）、DDR1、EPHB1、ERBB4、p38-アルファ、ABL2、リン酸化型ABL1（Q252H）、SIK、EPHA8、MEK5、リン酸化型ABL1（E255K）、非リン酸化型ABL1（F317L）、FYN、LCK、EPHA2、リン酸化型ABL1（M351T）、TXK、EGFR（L858R）、EGFR（L861Q）、ERBB2、ERBB3、EPHA5、非リン酸化型ABL1（F317I）、EGFR（L747-E749del, A750P）、CSK、EPHA1、リン酸化型ABL1（F317L）、BRAF（V600E）、EGFR、自己阻害型KIT、およびEGFR（E746-A750del）からなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品は、非リン酸化型ABL1（F317L）、非リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1（H396P）、リン酸化型ABL1、BLK、EPHA4、EPHB2、EPHB3、EPHB4、JAK3（触媒JH1ドメイン）、KIT、KIT（L576P）、KIT（V559D）、LYN、PDGFRB、SRC、YES、非リン酸化型ABL1、リン酸化型ABL1（Y253F）、ERBB3、FGR、FRK、p38-アルファ、非リン酸化型ABL1（F317I）、DDR1、EPHA2、リン酸化型ABL1（Q252H）、MEK5、非リン酸化型ABL1（Q252H）、ABL2、FYN、EPHB1、リン酸化型ABL1（E255K）、リン酸化型ABL1（F317L）、EPHA1、リン酸化型ABL1（M351T）、ERBB4、TXK、LCK、EPHA8、SIK、EPHA5、EGFR（L861Q）、自己阻害型CSF1R、BRAF（V600E）、BRK、CSK、KIT（D816V）、自己阻害型KIT、EGFR（L747-T751del, Sins）、EGFR（L858R）、EGFR（L747-E749del, A750P）、およびCSF1Rからなる群から選択される1つ以上のタンパク質キナーゼの阻害剤である。ある種の態様において、追加の医薬品は抗血管新生剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗細菌剤、抗ウイルス剤、心血管剤、コレステロール降下剤、抗糖尿病剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、またはその組み合わせである。ある種の態様において、本明細書に記載される化合物または医薬組成物は抗がん治療との組み合わせで投与され得、移植（例えば骨髄移植、幹細胞移植）、外科手術、放射線療法、免疫療法、および化学療法を含むが、これらに限定されない。

#### 【0307】

さらに本開示に包含されるのは、キット（例えば、医薬パック）である。提供されるキットは、本明細書に記載の医薬組成物または化合物、および容器（例えば、バイアル、ア

10

20

30

40

50

ンプル、ボトル、シリンジ、および／またはディスペンサーパッケージ、または他の好適な容器)を含んでもよい。いくつかの態様において、提供されるキットは、任意にさらに、本明細書に記載の医薬組成物または化合物の希釈または懸濁のための薬学的賦形剤を含む、第2の容器を含んでもよい。いくつかの態様において、第1の容器および第2の容器内に提供される、本明細書に記載の医薬組成物または化合物は、混合されて1単位剤形を形成する。

#### 【0308】

ある態様において、本明細書において記載されるキットは、本明細書において記載される化合物または医薬組成物を含む第1容器を含む。ある態様において、本明細書において記載されるキットは、それを必要とする対象において増殖性疾患（例えばがん（例えば白血球病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、肺がん、大腸がん）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）を処置すること、それを必要とする対象において増殖性疾患を予防すること、対象、生体試料、組織、または細胞においてタンパク質キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、またはCDK13））の活性を阻害すること、および／または細胞においてアポトーシスを誘導することにおいて有用である。

10

#### 【0309】

ある態様において、本明細書において記載されるキットは、キットにおいて含まれる化合物または医薬組成物を使用するための説明書をさらに含む。本明細書において記載されるキットは、U.S.食品医薬品局（FDA）などの規制当局によって必要とされる情報もまた含み得る。ある態様において、キットにおいて含まれた情報は処方情報である。ある態様において、キットおよび説明書は、それを必要とする対象において増殖性疾患を処置すること、それを必要とする対象において増殖性疾患を予防すること、対象、生体試料、組織、または細胞においてタンパク質キナーゼ（例えばCDK（例えばCDK7、CDK12、またはCDK13））の活性を阻害すること、および／または細胞においてアポトーシスを誘導することを提供する。本明細書において記載されるキットは、別個の組成物として本明細書において記載される1つ以上のさらなる医薬品を含み得る。

20

#### 【0310】

処置および使用の方法

30

本発明はまた、増殖性疾患（例えば、がん（例えば、白血球病、急性リンパ芽球性白血病、リンパ腫、バーキットリンパ腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、乳がん、ユーイング肉腫、骨肉腫、脳のがん、神経芽細胞腫、肺がん、大腸がん）、良性新生物、血管新生に関連する疾患、炎症性疾患、自己炎症性疾患、および自己免疫性疾患）の処置または予防のための方法を提供する。

#### 【0311】

本明細書において記載される化合物は、キナーゼ阻害活性；サイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ7（CDK7）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ7（CDK7）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ12（CDK12）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ12（CDK12）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ13（CDK13）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ13（CDK13）を阻害する能力；サイクリン依存性キナーゼ12および13（CDK12およびCDK13）を阻害する能力；別のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）を阻害することなくサイクリン依存性キナーゼ12および13（CDK12およびCDK13）を阻害する能力；がんの処置における治療効果および／または予防効果；My c依存性がんの処置における治療効果および／または予防効果；および／または既存の化学療法剤よりも優れる治療プロファイル（例えば最適な安全性および治療効果）を示し得る。

40

50

## 【0312】

いかなる特定の理論によっても拘束されることは望まないが、本明細書において記載される化合物は、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼに結合する（例えば共有結合的にこれを改変する）ことができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR<sup>2</sup>基は、タンパク質キナーゼに結合する（例えば共有結合的にこれを改変する）ことができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR<sup>2</sup>基は、タンパク質キナーゼのシステイン残基に共有結合することができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR<sup>2</sup>基は、CDK7のCys312残基に共有結合することができる。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR<sup>2</sup>基は、CDK12のCys Cys1039残基に共有結合することが可能である。ある態様において、本明細書において記載される化合物のR<sup>2</sup>基は、CDK13のCys1017残基に共有結合することが可能である。

10

## 【0313】

別の側面において、本開示は、対象においてタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、該方法は、対象に、本明細書において記載される化合物またはその医薬組成物の有効量（例えば治療有効量）を投与することを含む。

## 【0314】

別の側面において、本開示は生体サンプルにおけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、方法は、生体サンプルを本明細書に記載されるような化合物またはその医薬組成物の有効量と接触させることを含む。

20

## 【0315】

別の側面において、本開示は組織におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、方法は、組織を本明細書に記載されるような化合物またはその医薬組成物の有効量と接触させることを含む。

## 【0316】

別の側面において、本開示は細胞におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法を提供し、方法は、細胞を本明細書に記載されるような化合物またはその医薬組成物の有効量と接触させることを含む。

## 【0317】

ある態様において、処置されている対象は、哺乳動物である。ある態様において、対象は、ヒトである。ある態様において、対象は、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジまたはヤギなどの家畜化された動物である。ある態様において、対象は、イヌまたはネコなどの愛玩動物である。ある態様において、対象は、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジまたはヤギなどの家畜動物である。ある態様において、対象は、動物園の動物である。別の態様において、対象は、げっ歯類、イヌまたは非ヒト霊長類などの研究動物である。ある態様において、対象は、トランスジェニックマウスまたはトランスジェニックブタなどの非ヒトトランスジェニック動物である。

30

## 【0318】

ある態様において、本明細書において記載される生体試料は、乳房組織、骨髄、リンパ節、脾臓または血液である。

40

## 【0319】

ある態様において、本明細書において記載される細胞は、in vitroのものである。ある態様において、本明細書において記載される細胞は、ex vivoのものである。ある態様において、本明細書において記載される細胞は、in vivoのものである。ある態様において、本明細書において記載される細胞は、悪性細胞（例えば、悪性の血液細胞）である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は、悪性の造血幹細胞（例えば、悪性の骨髓系細胞または悪性のリンパ系細胞）である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は、悪性のリンパ球（例えば、悪性T細胞または悪性B細胞）である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は、悪性赤血球細胞、悪性白血球細胞または悪性血小板である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は、悪性

50

好中球、悪性マクロファージ、または悪性プラズマ細胞である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は癌細胞である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は癌乳房細胞である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は肉腫細胞である。ある態様において、本明細書において記載される細胞は肉腫乳房細胞である。

### 【0320】

本明細書において記載される化合物を用いて処置または予防されるべき増殖性疾患は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) などのキナーゼの過剰発現と関連していてもよい。真核生物の細胞分裂のプロセスは、広く、G1、S、G2およびMと称される一連の逐次的な期に分けられる。細胞周期の多様な期を通しての正確な進行は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) として知られるタンパク質のファミリー、およびサイクリンと称されるそれらのコグネートタンパク質パートナーの多様なセットの、空間的および時間的制御に決定的に依存することが示されている。CDKは、CDC2 (別名CDK1) に相同なセリンスレオニンキナーゼタンパク質であって、配列依存的な状況における多様なポリペプチドのリン酸化においてATPを基質として利用することができるものである。サイクリンは、「サイクリンボックス」と称される約100アミノ酸を含む相同領域により特徴づけられるタンパク質のファミリーである。「サイクリンボックス」は、特異的なCDKパートナータンパク質に対して結合すること、およびこれについての選択性を定義することにおいて用いられる。

### 【0321】

細胞周期全体にわたる多様なCDKおよびサイクリンの発現レベル、分解速度、タンパク質レベル、および活性レベルの調節は、CDKが酵素的に活性となる一連のCDK/サイクリン複合体の周期性形成をもたらす。これらの複合体の形成は、別々の細胞周期チェックポイントを通しての継代を制御し、それにより、細胞分裂のプロセスが継続することを可能にする。所与の細胞周期チェックポイントにおいて必須の生化学的条件を満たすことに失敗すること、すなわち、必要とされるCDK/サイクリン複合体を形成することに失敗することにより、細胞周期停止および/または細胞のアポトーシスがもたらされ得る。異常な細胞増殖は、しばしば、正確な細胞周期の制御の喪失に起因し得る。CDK酵素活性の阻害は、したがって、異常分裂している細胞が、その分裂を停止させるかおよび/または細胞死する手段を提供する。CDKおよびCDK複合体の多様性、ならびに細胞周期を調節することにおけるそれらの重要な役割は、定義された生化学的原理に基づいて選択される広域性の潜在的治療標的を提供する。

### 【0322】

CDKファミリーのメンバーであるCDK7は、元々、三量体のCDK活性化キナーゼ (CAK) 複合体の触媒サブユニットとして単離された。CDK7、サイクリンHおよびMAT1からなるこの複合体は、in vitroで、有糸分裂促進因子の活性化の原因である。CDK7がまた、基底の転写修復因子IIH (TFIIH) の成分でもあったという発見は、TFIIHの一部としての転写における、および三量体CAK複合体としての細胞周期の制御における、CDK7の二重の役割を意味づけた。TFIIHは、RNAポリメラーゼII (RNAPII) により触媒される転写のために必要とされる因子として同定された多サブユニットタンパク質複合体であり、その後、この複合体は、ヌクレオチド除去修復において重要な役割を果たすことが見出された。CDK7は、少なくとも3つの複合体、すなわち、三量体CAK複合体、XPD (またはERCC2: 転写とカップリングしたヌクレオチド除去修復に関与するタンパク質) との四次複合体、および9サブユニットのTFIIH複合体の成分である。CAKおよびCTDのリン酸化におけるCDK7の2つの機能は、細胞増殖、細胞周期、および転写の重要な面を支持する。CDK7の過剰発現は、アポトーシスを阻害し、転写および細胞増殖を促進し、ならびに/またはDNA修復を妨害し得、したがって、増殖性疾患を引き起こし得る。ある態様において、本明細書において記載される化合物を用いて処置または予防されるべき増殖性疾患は、CDK (例えば、CDK7) の過剰発現に関連していてもよい。

## 【0323】

Cdk12およびCdk13は、それらのキナーゼドメインにおいて92%の相同性を共有するCdc2関連タンパク質である(Chen et al., Exp. Neurol., 2014, 261, 10-21)。CDK12は、細胞プロセス(例えば、RNAPIIおよびDNA相互作用を安定化することによって転写およびスプライシング機構を制御すること、およびDDR遺伝子の発現を調節することによってDNA損傷応答(DDR)およびゲノム安定性のメンテナンスを制御すること)において重要な役割を果たす。CDK12の過剰発現は、転写およびタンパク質レベルの両方で、乳癌疾患の病的パラメーターと相互に関連することが見出されている。

## 【0324】

増殖性疾患は、CDK(例えばCDK7、CDK12、および/またはCDK13)の異常な活性に関連していてもよい。CDK(例えばCDK7、CDK12、および/またはCDK13)の異常な活性は、上昇した、および/または不適切なCDKの活性であってもよい。細胞周期の進行の調節解除は、増殖性疾患の特徴であり、増殖性疾患の多くは、しばしば、上昇した、および/または不適切なCDKの活性化を通して、CDK(例えばCDK7、CDK12、および/またはCDK13)の活性の一部の成分において異常を有する。CDK7、CDK12、および/またはCDK13の触媒活性の阻害は、細胞周期CDKのリン酸化を遮断することにより、細胞周期の進行を阻害すると予期され、さらに、細胞分裂のエフェクターの転写を阻害するであろう。ある態様において、CDK7は過剰発現されず、CDK7の活性が上昇しているか、および/または不適切である。ある他の態様において、CDK7が過剰発現され、CDK7の活性が上昇しているか、および/または不適切である。ある態様において、CDK12は過剰発現されず、CDK12の活性は高まり、および/または不適切である。ある態様において、CDK12は過剰発現され、CDK12の活性は高まり、および/または不適切である。一定の他の態様において、CDK13は過剰発現されず、CDK13の活性は高まり、および/または不適切である。一定の他の態様において、CDK13は過剰発現され、CDK13の活性は高まり、および/または不適切である。本明細書において記載される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグおよび組成物は、CDK7の活性を阻害することができ、増殖性疾患を処置および/または予防することにおいて有用であり得る。本明細書において記載される化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグ、および組成物は、CDK7の活性を阻害し得、増殖性疾患を処置することおよび/または予防することにおいて有用であり得る。本明細書において記載される化合物、およびその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグ、および組成物は、CDK12および/またはCDK13の活性を阻害し得、増殖性疾患を処置することおよび/または予防することにおいて有用であり得る。

## 【0325】

増殖性疾患はまた、生体試料または対象中の細胞のアポトーシスの阻害と関連していてもよい。本明細書において記載されるかまたは当該分野において公知の全ての型の生体試料が、本発明の範囲内であるものとして企図される。アポトーシスは、プログラムされた細胞死のプロセスである。アポトーシスの阻害は、制御されない細胞増殖をもたらし得、したがって、増殖性疾患を引き起こし得る。細胞周期CDK(CDK1、2、4および6)は、CDK7/サイクリンH(別名CAK)によるリン酸化により活性化される。CDK7の阻害は、したがって、細胞周期の複数のポイントにおいて、細胞周期CDKの活性化の失敗に起因して、細胞周期停止をもたらすであろう。CDK7は、RNAPIIのCTDをリン酸化することにより、転写を活性化する。CTDリン酸化の阻害は、転写を阻害し、アポトーシスの制御に関与するものを含む短命なタンパク質の発現を減少させることが示されている。RNAポリメラーゼの失速は、p53(別名、タンパク質53また

10

20

30

40

50

は腫瘍タンパク質 53 ; ヒトにおいては TP 53 遺伝子によりコードされる腫瘍抑制タンパク質) を活性化させ得、これがアポトーシスをもたらすことは、当該分野において理解されている。したがって、CDK 7 の活性の阻害は、アポトーシスを誘導することにより、細胞傷害を引き起こすことが予期される。本明細書において記載される化合物、ならびにその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導體、プロドラッグおよび組成物は、アポトーシスを誘導し得、したがって、増殖性疾患を処置および／または予防することにおいて有用であり得る。

#### 【0326】

Cyc K / Cdk 12 複合体は、発現マイクロアレイにおいて明らかにされるとおり、RNA ポリメラーゼ II の C 末端ドメインにおける Ser 2 のリン酸化およびヒト遺伝子の小下位集合の発現を制御する。DNA 損傷応答遺伝子 (すなわち発癌遺伝子) の発現の制御を通じて、Cyc K / Cdk 12 は細胞をゲノム不安定性から保護する。ある態様において、DNA 損傷応答遺伝子は、BRCA 1、BRCA 2、HER 1、HER 2、ATR、FANCI、または FANCD 2 である。ある態様において、DNA 損傷応答遺伝子は、BRCA 1、HER 2、ATR、FANCI、および FANCD 2 である。ある態様において、DNA 損傷応答遺伝子は BRCA 1 である。ある態様において、DNA 損傷応答遺伝子は HER 2 である。

#### 【0327】

ある態様において、本明細書において記載される化合物を用いて処置または予防されるべき増殖性疾患は、がんである。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型のがんは、本発明の範囲内であるものとして企図される。ある態様において、増殖性疾患は、BCL-2 抗アポトーシス性タンパク質 (例えば、MCL-1 および／または XIAP) に対する依存性に関連するがんである。ある態様において、増殖性疾患は、BCL-2 抗アポトーシス性タンパク質 (例えば MCL-1 および／または XIAP) への依存性に関連したがんである。ある態様において、増殖性疾患は、MYC (転写因子についてコードする遺伝子) の過剰発現に関連したがんである。ある態様において、がんは MYC 依存性のがんである。ある態様において、増殖性疾患は BRCA 1 の増幅に関連したがんである。ある態様において、増殖性疾患は HER 2 の増幅に関連したがんである。ある態様において、増殖性疾患は、血液学的悪性疾患である。ある態様において、増殖性疾患は、血液のがんである。ある態様において、増殖性疾患は、血液学的悪性疾患である。ある態様において、増殖性疾患は、白血病である。ある態様において、増殖性疾患は、慢性リンパ球性白血病 (CLL) である。ある態様において、増殖性疾患は、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) である。ある態様において、増殖性疾患は、T 細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) である。ある態様において、増殖性疾患は、慢性骨髄性白血病 (CML) である。ある態様において、増殖性疾患は、急性骨髄性白血病 (AML) である。ある態様において、増殖性疾患は、急性単球性白血病 (AMoL) である。ある態様において、増殖性疾患は、リンパ腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、バーキットリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、ホジキンリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、非ホジキンリンパ腫である。ある態様において、増殖性疾患は、多発性骨髄腫である。ある態様において、増殖性疾患は、メラノーマである。ある態様において、増殖性疾患は、大腸がんである。ある態様において、増殖性疾患は、乳がんである。ある態様において、増殖性疾患は再発性の乳がんである。ある態様において、増殖性疾患は変異体乳がんである。ある態様において、増殖性疾患は HER 2 + 乳がんである。ある態様において、増殖性疾患は HER 2 - 乳がんである。ある態様において、増殖性疾患は三種陰性乳がん (TNBC) である。ある態様において、増殖性疾患は、骨がんである。ある態様において、増殖性疾患は、骨肉腫である。ある態様において、増殖性疾患は、ユーイング肉腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、脳のがんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、神経芽細胞腫である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、肺がんである。いくつかの態様において、増殖性疾患は、小細胞肺癌 (SCLC) である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、非小細胞肺癌

10

20

30

40

50

である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、良性新生物である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の良性新生物は、本発明の範囲内であるものとして企図される。いくつかの態様において、増殖性疾患は、血管新生に関連する。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の血管新生は、本発明の範囲内であるものとして企図される。ある態様において、増殖性疾患は、炎症性疾患である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の炎症性疾患は、本発明の範囲内であるものとして企図される。ある態様において、炎症性疾患は、関節リウマチである。

ある態様において、増殖性疾患は急性炎症性疾患である。ある態様において、急性炎症性疾患はリウマチ性関節炎、クローン病、または線維症である。いくつかの態様において、増殖性疾患は、自己炎症性疾患である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の自己炎症性疾患は、本発明の範囲内であるものとして企図される。いくつかの態様において、増殖性疾患は、自己免疫性疾患である。本明細書において開示されるか当該分野において公知の全ての型の自己免疫性疾患は、本発明の範囲内であるものとして企図される。

#### 【0328】

本発明の別の側面は、生体試料または対象においてキナーゼの活性を阻害する方法に関する。ある態様において、キナーゼは、CDKである。ある態様において、キナーゼは、CDK7である。ある態様において、キナーゼはCDK12である。ある態様において、キナーゼはCDK13である。ある態様において、キナーゼの活性は、キナーゼの異常な活性である。ある態様において、キナーゼの活性の阻害は、不可逆的である。他の態様において、キナーゼの活性の阻害は、可逆的である。ある態様において、キナーゼの活性を阻害する方法は、本明細書において記載される化合物を、キナーゼに付着させることを含む。

#### 【0329】

本発明においてまた提供されるのは、生体試料または対象において遺伝子の転写を阻害する方法である。ある態様において、CDK7、CDK12、および／またはCDK13の活性によって転写を阻害され得る遺伝子は、図11において列挙される。ある態様において、CDK7の活性によって影響を受ける遺伝子の転写は、本発明の化合物によって阻害され得る。ある態様において、CDK7の活性によって転写を阻害され得る遺伝子は、MYC、RUNX1、MYB、TAL1、GATA3、KLF2、HNRPD L、p21、ASCL1、MYCN、INSM1、NEUROD1、NEUROG1、FOXG1、FOXA1、SOX2、SOX4、BCL11A、OTX2、GAT2、PHOX2B、PLK2、TAF1、CTGF、WEE1、SDIM、JUN、PIM1、IL8、およびFOS1からなる群から選択される1つ以上である。ある態様において、CDK7の活性によって転写を阻害され得る遺伝子は、MYC、KLF2、E2F2、CDK6、CCND3、E2F3、HNRPD L、TET1、IL7R、BRCA1、BRCA2、HER1、およびHER2を含む。ある態様において、CDK12の活性によって影響を受ける遺伝子の転写は、本発明の化合物によって阻害され得る。ある態様において、CDK12の活性によって転写を阻害され得る遺伝子は、BRCA1、FANCI、ATR、FANCD2、APEX1、NEK9、CHEK1、CHEK2、ATM、RAD51C、RAD51D、ORC3L、MDC1、TERF2、ERCC4、FANCF、PARP9、RUNX1、MYB、TAL1、MCL1、MYC、BCL2、ETS1、およびEWS-FLI1からなる群から選択される1つ以上である。ある態様において、CDK13の活性によって影響を受ける遺伝子の転写は、本発明の化合物によって阻害され得る。ある態様において、本明細書における化合物によって転写を阻害され得る遺伝子は、SNORA38である。

#### 【0330】

本発明はまた、生体試料または対象において細胞増殖を阻害する方法を提供する。

#### 【0331】

なお別の側面において、本発明は、生体試料または対象において細胞のアポトーシスを誘導する方法を提供する。

### 【0332】

ある態様において、本明細書において記載される方法は、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導體もしくはプロドラッグ、またはその医薬組成物の有効量を、対象に投与するか、または生体試料をこれと接触させることを含む。ある態様において、本明細書において記載される方法は、本明細書において記載される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、またはその医薬組成物の有効量を、対象に投与するか、または生体試料をこれと接触させることを含む。ある態様において、化合物を、生体試料と接触させる。ある態様において、化合物を、対象に投与する。ある態様において、化合物を、本明細書において記載される1つ以上のさらなる医薬品と組み合わせて投与する。さらなる医薬品は、抗増殖剤であってもよい。ある態様において、さらなる医薬品は、抗がん剤である。さらなる医薬品はまた、キナーゼ阻害剤であってもよい。ある態様において、さらなる医薬品は、CDKの阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、CDK7の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、CDK7の選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、CDK7の非選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK12の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK12の選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK12の非選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK13の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK13の選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品はCDK13の非選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は別のCDKの阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、別のCDKの選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、別のCDKの非選択的阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、フラボピリドール、トリプトライド、SNS-032 (BMS-387032)、PHA-767491、PHA-793887、BS-181、(S)-CR8、(R)-CR8、またはNU6140である。ある態様において、さらなる医薬品は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、グリコーゲンシンターゼキナーゼ3 (GSK3) の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、AGCキナーゼの阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、カルモジュリン依存性キナーゼ (CaMKキナーゼ) の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、カゼインキナーゼ1の阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、STEキナーゼの阻害剤である。ある態様において、さらなる医薬品は、チロシンキナーゼの阻害剤である。

### 【0333】

いくつかの態様において、さらなる医薬品は、トポイソメラーゼ阻害剤、MCL1阻害剤、BCL-2阻害剤、BCL-xL阻害剤、BRD4阻害剤、BRCA1阻害剤、BRCA2阻害剤、HER1阻害剤、HER2阻害剤、CDK9阻害剤、十文字ヒストンデメチラーゼ阻害剤、またはDNA損傷誘導因子である。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、エトポシド、オバトクラックス (obatoclax)、ナビトクラックス (navitoclax)、JQ1、 $4 - ((5' - \text{クロロ} - 2' - ((1R, 4R) - 4 - ((R) - 1 - \text{メトキシプロパン} - 2 - \text{イル}) \text{アミノ}) \text{シクロヘキシル}) \text{アミノ}) - [2, 4' - \text{ピリジン}] - 6 - \text{イル}) \text{アミノ}) \text{メチル}) \text{テトラヒドロ} - 2H - \text{ピラン} - 4 - \text{カルボニトリル}$ 、JIB04、またはシスプラチンである。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、エトポシド、オバトクラックス、またはナビトクラックスであり、処置されるべき疾患は、乳癌、例えば、三種陰性乳癌、HER2陽性乳癌、HER2陰性乳癌、ER陽性乳癌、ER陰性乳癌、またはER/PR陽性乳癌である。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、エトポシド、JIB04、またはシスプラチンであり、処置されるべき疾患は、ユーイング肉腫である。いくつかの態様において、さらなる医薬品は、JQ1またはNVP2であり、処置されるべき疾患は、白血病、例えば、急性骨髄性白血病、骨髄芽球性白血病、前

10

20

30

40

50

骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病、単芽球性白血病、または巨核芽球性白血病である。ある態様において、本明細書において記載される医薬組成物はさらに、本明細書において記載されるさらなる医薬品の組み合わせを含む。

#### 【0334】

本発明の化合物または組成物は、生体試料または対象において、さらなる医薬品により誘導されるCDK7の阻害を、相乗的に増強することができる。本発明の化合物または組成物は、生体試料または対象においてさらなる医薬品（単数または複数）によって誘導されたCDK12および／またはCDK13の阻害を相乗的に増強し得る。したがって、本発明の化合物または組成物とさらなる医薬品との組み合わせは、本発明の化合物または組成物なしでさらなる医薬品を用いる処置に対して耐性の増殖性疾患を処置することにおいて有用であり得る。

10

#### 【0335】

いくつかの態様において、タンパク質キナーゼの活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、非選択的に阻害される。いくつかの態様において、本明細書において記載されるタンパク質キナーゼの活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、異なるタンパク質（例えば、異なるタンパク質キナーゼ）の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK（例えばCDK7、CDK12、またはCDK13）の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、異なるタンパク質の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、異なるCDKタンパク質の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、CDK12の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、CDK13の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK7の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物により、CDK12の活性およびCDK13の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK13の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物によって、CDK7の活性と比較して、選択的に阻害される。ある態様において、CDK12の活性およびCDK13の活性は、本明細書において記載される化合物または医薬組成物によって、CDK7の活性と比較して、選択的に阻害される。

20

30

#### 【0336】

異なるタンパク質（例えば、異なるタンパク質キナーゼ）に対して、あるタンパク質キナーゼの活性を阻害する際の本明細書に記載される化合物または医薬組成物の選択性は、タンパク質キナーゼの活性を阻害する際の化合物または医薬組成物の $IC_{50}$ 値で割った異なるタンパク質の活性を阻害する際の化合物または医薬組成物の $IC_{50}$ 値の商によって測定され得る。異なるタンパク質に対して、あるタンパク質キナーゼについての本明細書に記載される化合物または医薬組成物の選択性は、化合物または医薬組成物とタンパク質キナーゼとの付加体の $K_d$ 値で割った化合物または医薬組成物と異なるタンパク質との付加体の $K_d$ 値の商によって測定され得る。ある種の態様において、選択性は少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも30倍、少なくとも100倍、少なくとも300倍、少なくとも1,000倍、少なくとも3,000倍、少なくとも10,000倍、少なくとも30,000倍、または少なくとも100,000倍である。ある種の態様において、選択性は100,000倍以下、10,000倍以下、1,000倍以下、100倍以下、10倍以下、または2倍以下である。上で参照された範囲の組み合わせ（例えば、少なくとも2倍かつ10,000倍以下）もまた本開示の範囲内である。

40

#### 【0337】

例

50

## 【0338】

本明細書において記載される発明がより完全に理解され得るために、以下の例を記載する。本願において記載される合成例および生物学的例は、本明細書において提供される化合物、医薬組成物および方法を説明するために提供され、決してそれらの範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

## 【0339】

## 化合物の合成

本明細書において提供される化合物は、容易に入手可能な出発材料から、以下の一般的方法および手順を用いて、調製することができる。反応は、0.25 mmのE. Merckプレコートシリカゲルプレート (60 F<sub>254</sub>) およびWaters LCMSシステム (Waters 2489 UV/可視光検出器、Waters 3100 Mass、Waters 515 HPLCポンプ、Waters 2545バイナリーグラジエントモジュール、Watersリージェントマネージャ、Waters 2767サンプルマネージャ) による薄層クロマトグラフィー (TLC) により、SunFire (商標) C18カラム (4.6 × 50 mm、5 μm粒子サイズ) : 溶媒勾配 = 0分において95%のA、5分において0%のA ; 溶媒A = 水中0.5%のTFA ; 溶媒B = メタノール ; 流速 : 1.5 mL/分を用いて、モニタリングした。反応生成物の精製は、フラッシュクロマトグラフィーにより、CombiFlash (登録商標) Rfを用いて、Teledyne Isco RediSep (登録商標) Rf High Performance GoldまたはSilicycle SiliaSep (商標) High Performanceカラム (4 g、12 g、24 g、40 g、80 gまたは120 g) により、または、Waters分取HPLCシステムにより、C18カラム : 溶媒勾配 = 0分において100%のA、15分において0%のA ; 溶媒A = 水中0.5%のTFA ; 溶媒B = メタノール ; 流速 : 2.0 mL/分で行った。化合物の純度は、95%より高く、Waters LCMSシステムにより分析した。<sup>1</sup>H NMRおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトルは、Varian Inova-600または400MHz分光器を用いて得た。化学シフトは、<sup>1</sup>H NMRについてクロロホルム (δ = 7.24)、または<sup>1</sup>H NMRについてジメチルスルホキシド (δ = 2.50)、および、<sup>13</sup>C NMRについてジメチルスルホキシド (δ = 39.51) に対して相対的に報告された。データは、(b r = 広域、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線) として報告される。

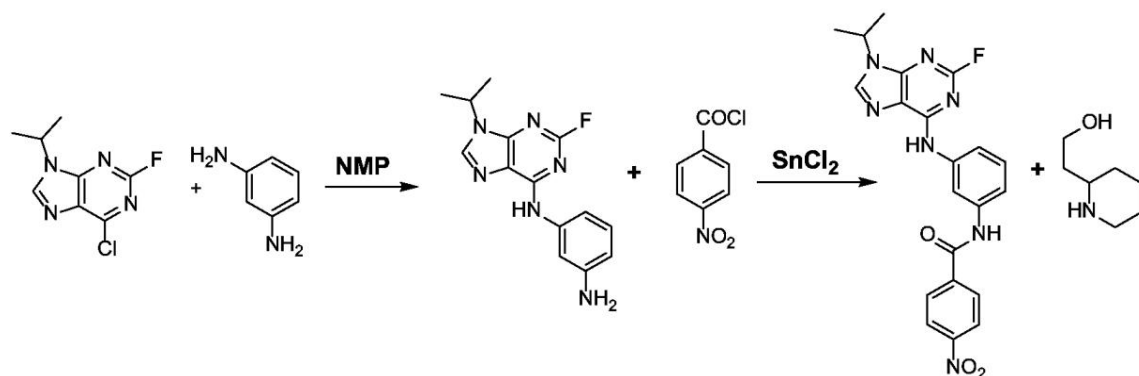
## 【0340】

例1. 4-アクリルアミド-N-(3-((2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド (THZ-4-124-1)

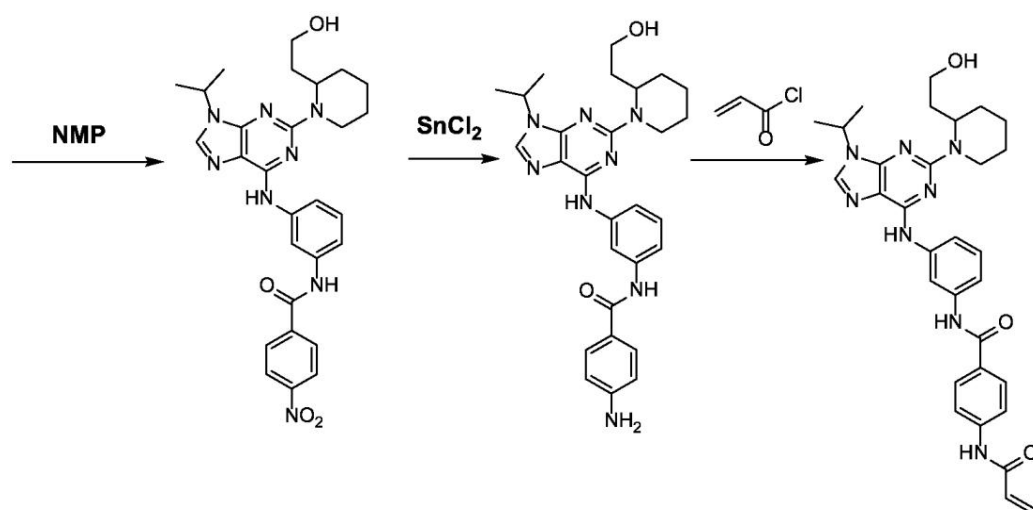
THZ-4-124-1の合成は、合成スキーム1にしたがう。合成に用いられた試薬および条件は : (1) NMP、DIPEA、100°C (2) ピリジン、80°C (3) NMP、135°C (4) SnCl<sub>2</sub>、酢酸エチルおよびメタノール (5) 塩化アクリル、アセトニトリル、0°Cである。

合成スキーム1

【化 2 0 5】



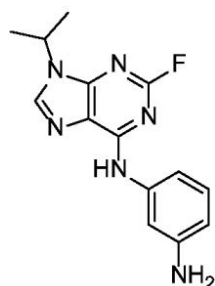
10



20

N1-(2-フルオロ-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)ベンゼン-1,3-ジアミン

【化 2 0 6】



30

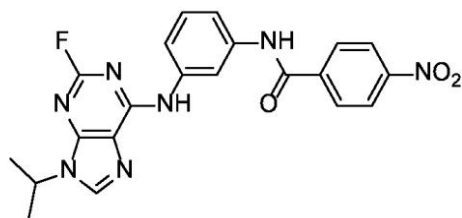
【0 3 4 1】

NMP (N-メチル-2-ピロリドン) における 6-クロロ-2-フルオロ-9-イソプロピル9H-プリン (214 mg) の溶液にベンゼン-1,3-ジアミン (130 mg、1.2 等量) およびジイソプロピルエチルアミン (129 mg、1.0 等量) が加えられた。溶液は 100℃ で 2 h 加熱された。冷却された溶液は 100 mL の酢酸エチルで希釈され、次いで水で洗浄された。シリカゲルによる CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノール (10/1) での分離は生成物 (225 mg、79%) を与えた。

40

N-(3-(2-フルオロ-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)-4-ニトロベンズアミド

## 【化 2 0 7】

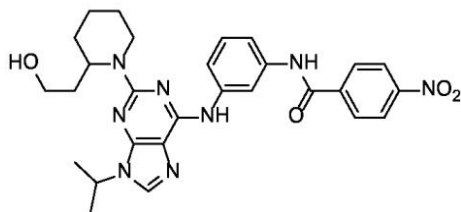


## 【0 3 4 2】

10 mL のピリジンにおける上記生成物 (225 mg、0.80 mmol) の攪拌された溶液に塩化 4-ニトロベンゾイル (219 mg、1.5 等量) が加えられ、結果として得られた溶液は 80℃ まで加熱された。反応混合物は 2 h 攪拌され、減圧下で濃縮された。粗製物はシリカゲルによって CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノール (10/1) で精製され、生成物 (285 mg、82%) を与えた。

N-(3-((2-((2-((2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル)-9-イソプロピル 9H-プリン-6-イル) アミノ) フェニル)-4-ニトロベンズアミド

## 【化 2 0 8】

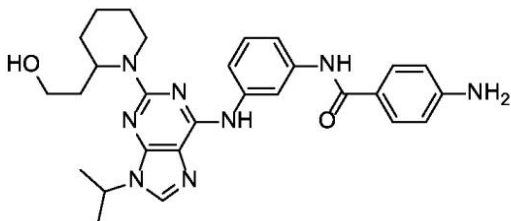


## 【0 3 4 3】

上記反応から得られたニトロ化合物 (285 mg、0.65 mmol) は 3 mL の NMP に溶解され、次いで 2-(ピペリジン-2-イル) エタノール (170 mg、2.0 等量) とともに加えられた。溶液は 135℃ まで 2 h 加熱され、次いで RT まで冷却された。生成物は HPLC によって精製され、生成物 (105 mg、30%) を与えた。

4-アミノ-N-(3-((2-((2-((2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル)-9-イソプロピル 9H-プリン-6-イル) アミノ) フェニル) ベンズアミド

## 【化 2 0 9】



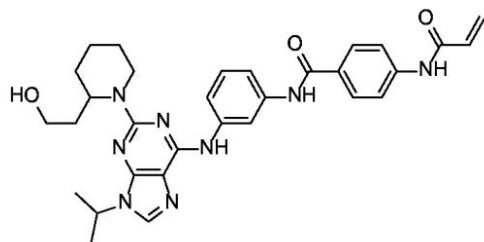
## 【0 3 4 4】

ステップ 3 からのニトロ化合物 (105 mg、0.19 mmol) は 5 mL の酢酸エチル/メタノール (5:1) において懸濁され、SnCl<sub>2</sub> (91 mg、2.5 等量) で処理された。80℃ で 2 h 攪拌後、反応混合物は室温まで冷却され、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> 中へ注がれた。混合物は 10 min 攪拌され、水相は次いで 30 mL のクロロホルムおよび 2-プロパノール (4:1) で抽出された。組み合わされた有機層は水および鹹水で洗浄され、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、セライトの詰め物を通じて濾過され、減圧下で濃縮された。結果として得られた粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィーによって CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/メタノール (10/1) で精製され、標題化合物 (68 mg、70%) を提供した。

4-アクリルアミド-N-(3-((2-((2-((2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-

1-イル)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド

【化210】



10

【0345】

上で得られた5 mLのアセトニトリルにおけるアニリン(26 mg、0.05 mmol)の溶液にジイソプロピルエチルアミン(13 mg、2.0 等量)が加えられた。反応混合物は0℃まで冷却され、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>において塩化4-クロロブタ-2-エノイル(15 mg、3.0 等量)で処理した。0℃で10 min 攪拌後、反応は次いで飽和(Sat.) NaHCO<sub>3</sub>で消され、30 mLのクロロホルムおよび2-プロパノール(4:1)で抽出された。溶媒は減圧で除去され、粗製物はHPLCで精製されて最終生成物THZ-4-124-1(15 mg、55%)を与えた: MS 569 (M+1), <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.42 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.28 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.88 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (s, 6H), 1.61-1.30 (m, 12H)。

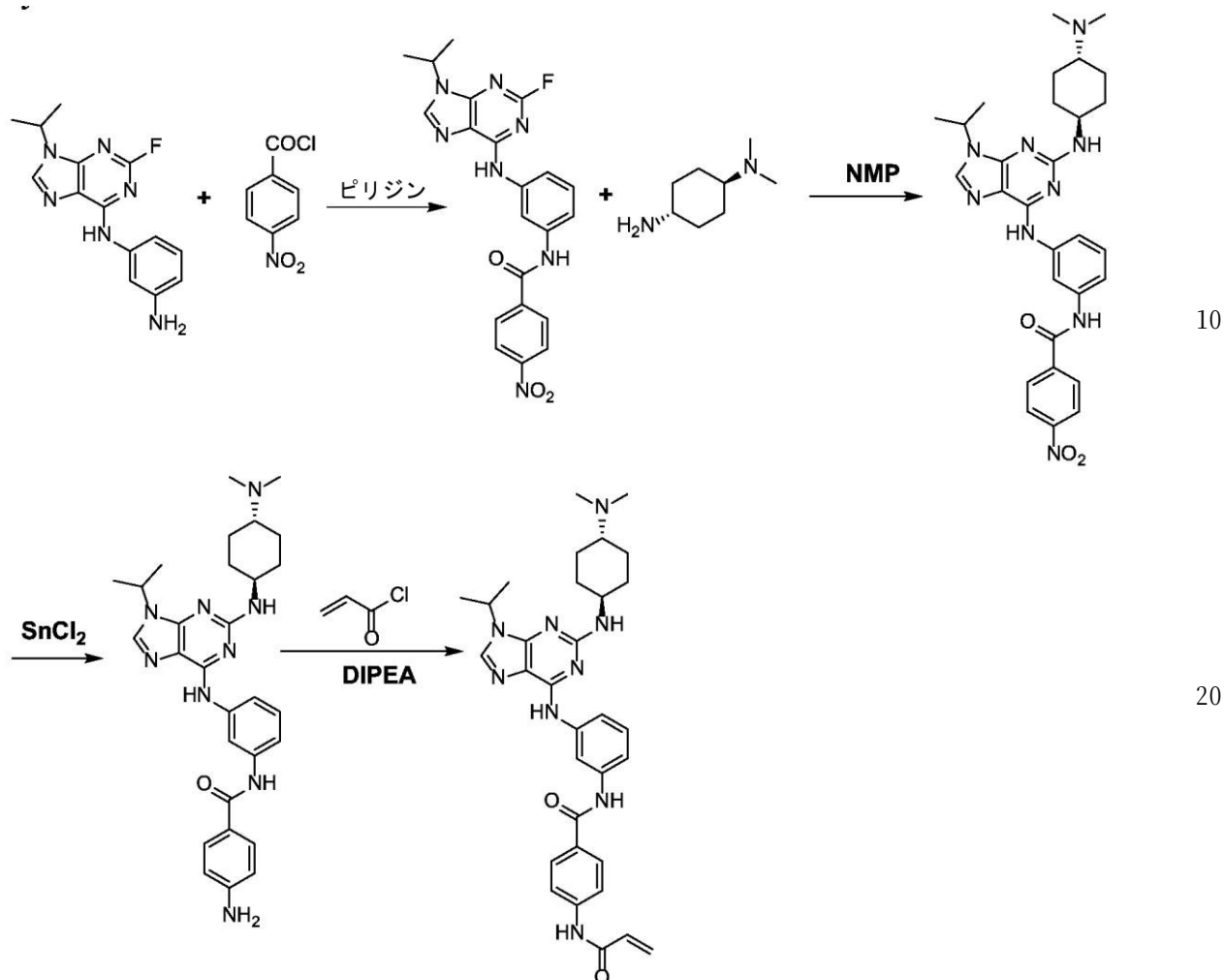
20

【0346】

例2. 4-アクリルアミド-N-(3-((2-((トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド (THZ-5-38-1)

合成スキーム2

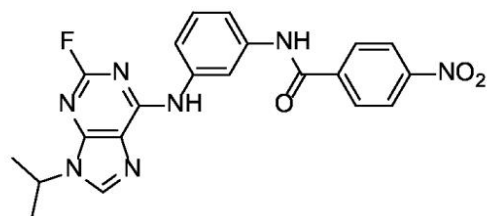
## 【化 2 1 1】



THZ-4-124-1の合成は、合成スキーム2にしたがう。合成に用いられた試薬および条件は：（１）ピリジン、 $80^{\circ}\text{C}$  （２）NMP、 $135^{\circ}\text{C}$  （３） $\text{SnCl}_2$ 、酢酸エチルおよびメタノール （４）塩化アクリル、アセトニトリル、 $0^{\circ}\text{C}$ である。

N-（3-（（2-フルオロ-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル）アミノ）フェニル）-4-ニトロベンズアミド

## 【化 2 1 2】

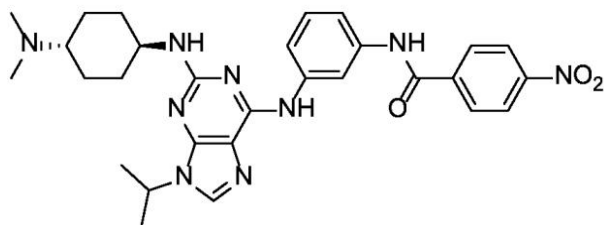


## 【0 3 4 7】

10 mLのピリジンにおけるN1-（2-フルオロ-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル）ベンゼン-1, 3-ジアミン（286 mg、1.0 mmol）の攪拌された溶液に塩化4-ニトロベンズイル（277 mg、1.5 等量）が加えられ、結果として得られた溶液は $80^{\circ}\text{C}$ まで加熱された。反応混合物は2 h攪拌され、減圧下で濃縮された。粗製物は、シリカゲルによって $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /メタノール（10/1）で精製されて生成物（326 mg、75%）を与えた。

N-（3-（（2-（（1r, 4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル）アミノ）フェニル）-4-ニトロベンズアミド

## 【化 2 1 3】

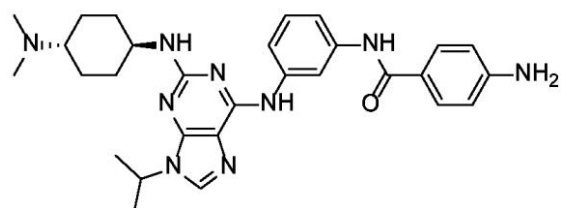


## 【0 3 4 8】

上記反応から得られたニトロ化合物（326 mg、0.75 mmol）は3 mLのNMPにおいて溶解され、次いでトランス-N1, N1-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン（213 mg、2.0 等量）とともに加えられた。溶液は135℃で2 h加熱され、次いでRTまで冷却された。生成物はHPLCによって精製されて生成物（208 mg、50%）を与えた。

4-アミノ-N-（3-（（2-（（トランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル）アミノ）フェニル）ベンズアミド

## 【化 2 1 4】

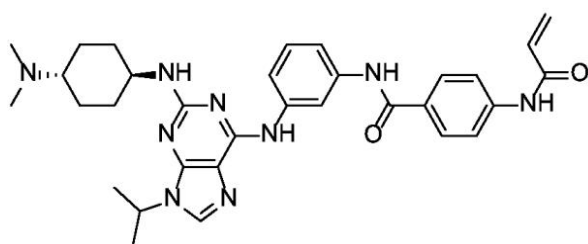


## 【0 3 4 9】

ステップ2からのニトロ化合物（208 mg、0.37 mmol）は5 mLの酢酸エチル／メタノール（5：1）において懸濁され、SnCl<sub>2</sub>（177 mg、2.5 等量）で処理された。80℃で2 h攪拌後、反応混合物は室温まで冷却され、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>中へ注がれた。混合物は10 min攪拌され、水相は次いで30 mLのクロロホルムおよび2-プロパノール（4：1）で抽出された。組み合わせられた有機層は水および鹹水で洗浄され、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、セライトの詰め物を通じて濾過され、減圧下で濃縮された。結果として得られた粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィーによってCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>／メタノール（10／1）で精製されて標題化合物（126 mg、65%）を提供した。

4-アクリルアミド-N-（3-（（2-（（トランス-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル）アミノ）フェニル）ベンズアミド

## 【化 2 1 5】



## 【0 3 5 0】

5 mLのアセトニトリルにおける上で得られたアニリン（26 mg、0.05 mmol）の溶液にジイソプロピルエチルアミン（13 mg、2.0 等量）が加えられた。反応混合物は0℃まで冷却され、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>において塩化4-クロロブター-2-エノイ

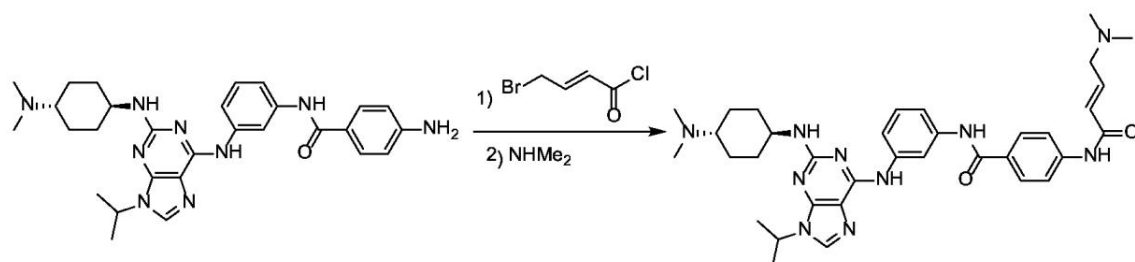
ル (15 mg、3.0 等量) で処理された。0℃で10 min 攪拌後、反応は次いで飽和 NaHCO<sub>3</sub> で消され、30 mL のクロロホルムおよび2-プロパノール (4:1) で抽出された。溶媒は減圧で除去され、粗製物はHPLCで精製されて最終生成物を与えた: (17 mg, 60%) MS 582 (M+1), <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 10.45 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.63 (br, 1H), 9.43 (br, 1H), 8.26 (br, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.65 (br, 1H), 7.45 (br, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.28 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.22-1.65 (m, 4H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.55-1.25 (m, 4H)。

### 【0351】

例3. 4-((E)-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)-N-(3-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-9-イソプロピル9*H*-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)ベンズアミド (THZ-3-49-1)

合成スキーム3

### 【化216】



10 mL のアセトニトリルにおける上で得られたアニリン (53 mg) の溶液にジイソプロピルエチルアミン (26 mg、2.0 等量) が加えられた。反応混合物は0℃まで冷却され、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>において塩化4-クロロブター-2-エノイル (54 mg、3.0 等量) で処理された。反応混合物は0℃で10 min 攪拌され、次いでTHF (3 mL、1 M) においてジメチルアミンの溶液で処理された。反応混合物は次いで室温まで加温され、1 h 攪拌され、減圧下で濃縮された。結果として得られた粗生成物は分取HPLCによって精製されて最終生成物 (28.8 mg、45%) を与えた。MS 639 (M+1)。

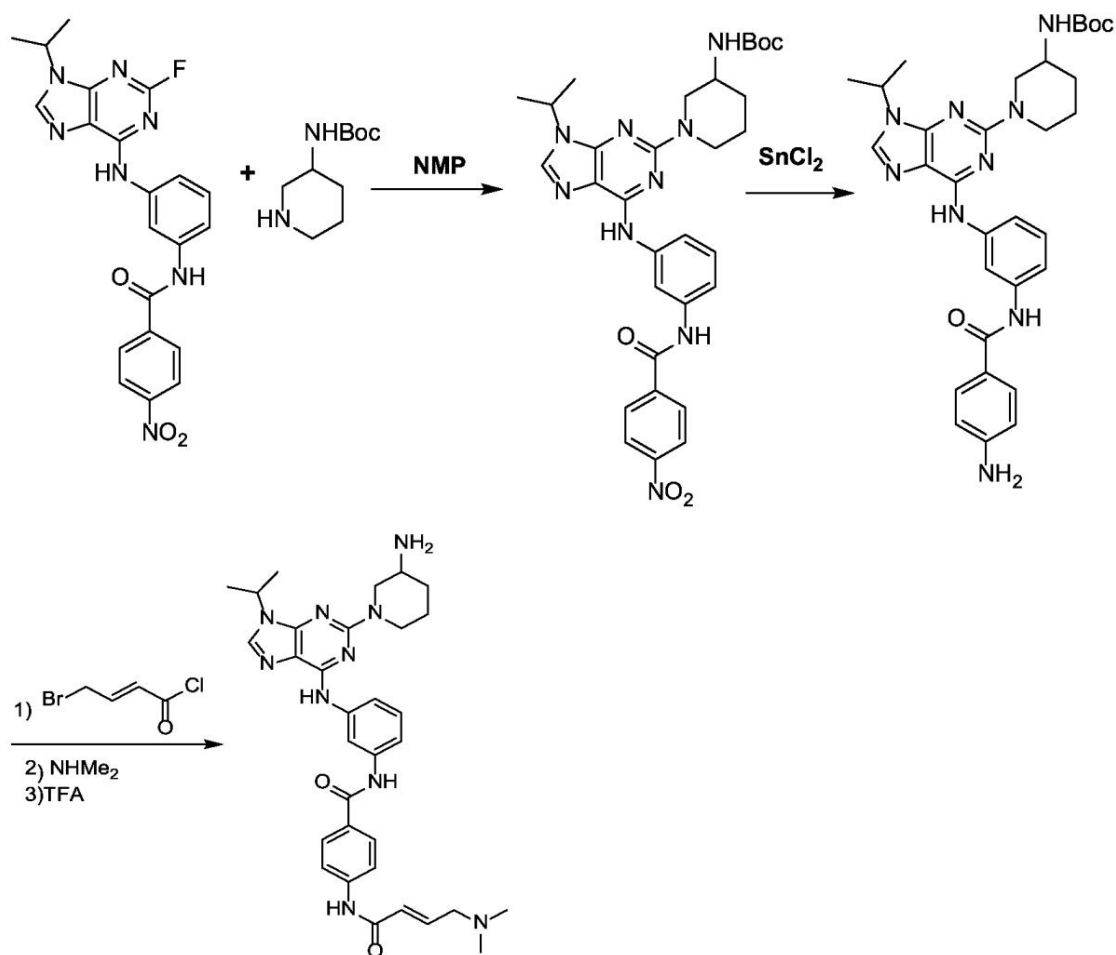
### 【0352】

例4. (E)-N-(3-(2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-9-イソプロピル9*H*-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)ベンズアミド (THZ-4-119-1)

THZ-4-119-1の合成は合成スキーム4にしたがう。合成に用いられた試薬および条件は: (1) NMP、135℃ (2) SnCl<sub>2</sub>、酢酸エチルおよび塩化メタノール (3) a) 4-ブロモブター-2-エノイル、CH<sub>3</sub>CN、NHMe<sub>2</sub>、0℃-RT b) TFA、CHCl<sub>3</sub>である。

合成スキーム4

## 【化 2 1 7】

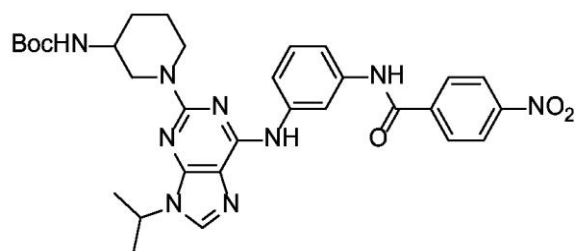


10

20

tert-ブチル (1- (9-イソプロピル 6- ( (3- (4-ニトロベンズアミド) フェニル) アミノ) -9H-プリン-2-イル) ピペリジン-3-イル) カルバマート

## 【化 2 1 8】



30

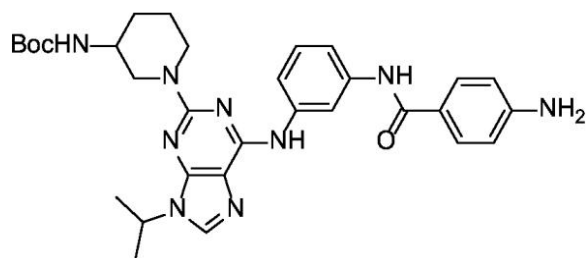
## 【0 3 5 3】

NMP (3 mL) における N- (3- ( (2-フルオロ 9-イソプロピル 9H-プリン-6-イル) アミノ) フェニル) -4-ニトロベンズアミド (435 mg) の攪拌された溶液に tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバマート (300 mg、1.5 等量) が加えられ、次いで結果として得られた溶液は 130℃まで 6 h 加熱された。RT まで冷却後、溶液は次いで酢酸エチルで抽出され、水および鹹水で洗浄され、次いで Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させた。粗製物は溶媒を除去後に得られ、次いで次のステップにおいて直接的に使用された。

40

tert-ブチル (1- (6- ( (3- (4-アミノベンズアミド) フェニル) アミノ) -9-イソプロピル 9H-プリン-2-イル) ピペリジン-3-イル) カルバマート

## 【化 2 1 9】



## 【0 3 5 4】

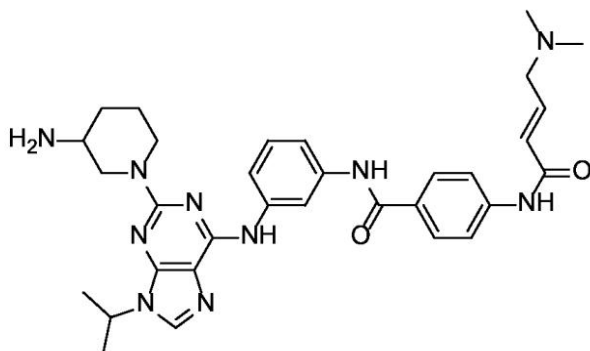
10

ステップ1からの粗製物は5 mLの酢酸エチル／メタノール（5：1）において懸濁され、 $\text{SnCl}_2$ （562 mg、2.5等量）で処理された。80℃で2 h攪拌後、反応混合物は室温まで冷却され、飽和水性 $\text{NaHCO}_3$ 中へ注がれた。混合物は10 min攪拌され、水相は次いで30 mLのクロロホルムおよび2-プロパノール（4：1）で抽出された。組み合わされた有機層は水および鹹水で洗浄され、 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥させ、セライトの詰め物を通じて濾過され、減圧下で濃縮された。結果として得られた粗生成物はフラッシュカラムクロマトグラフィーによって $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ／メタノール（10／1）で精製されて生成物（2つのステップから230 mg、40%）を提供した。

(E)-N-(3-((2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド

20

## 【化 2 2 0】



30

## 【0 3 5 5】

10 mLのアセトニトリルにおける上で得られたアニリン（58 mg）の溶液にジイソプロピルエチルアミン（26 mg、2.0等量）が加えられた。反応混合物は0℃まで冷却され、次いで $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ において塩化4-クロロブタ-2-エノイル（54 mg、3.0等量）で処理された。反応混合物は0℃で10 min攪拌され、次いでTHF（3 mL、1 M）においてジメチルアミンの溶液で処理された。反応混合物は次いで室温まで加温され、1 h攪拌され、減圧下で濃縮された。結果として得られた粗生成物は次いで $\text{CHCl}_3$ （3 mL）およびTFA（1 mL）において溶解された。溶液は次いで2 h攪拌された。溶媒を除去後、粗製物は分取HPLCによって精製されて最終生成物（24.8 mg、35%）を与えた。MS 597 (M+1)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.64 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.01 (br, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (m, 3H), 7.95 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.50 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 4H), 2.83 (s, 6H), 1.97 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.50 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

40

## 【0 3 5 6】

例5. (E)-N-(3-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-エチルピ

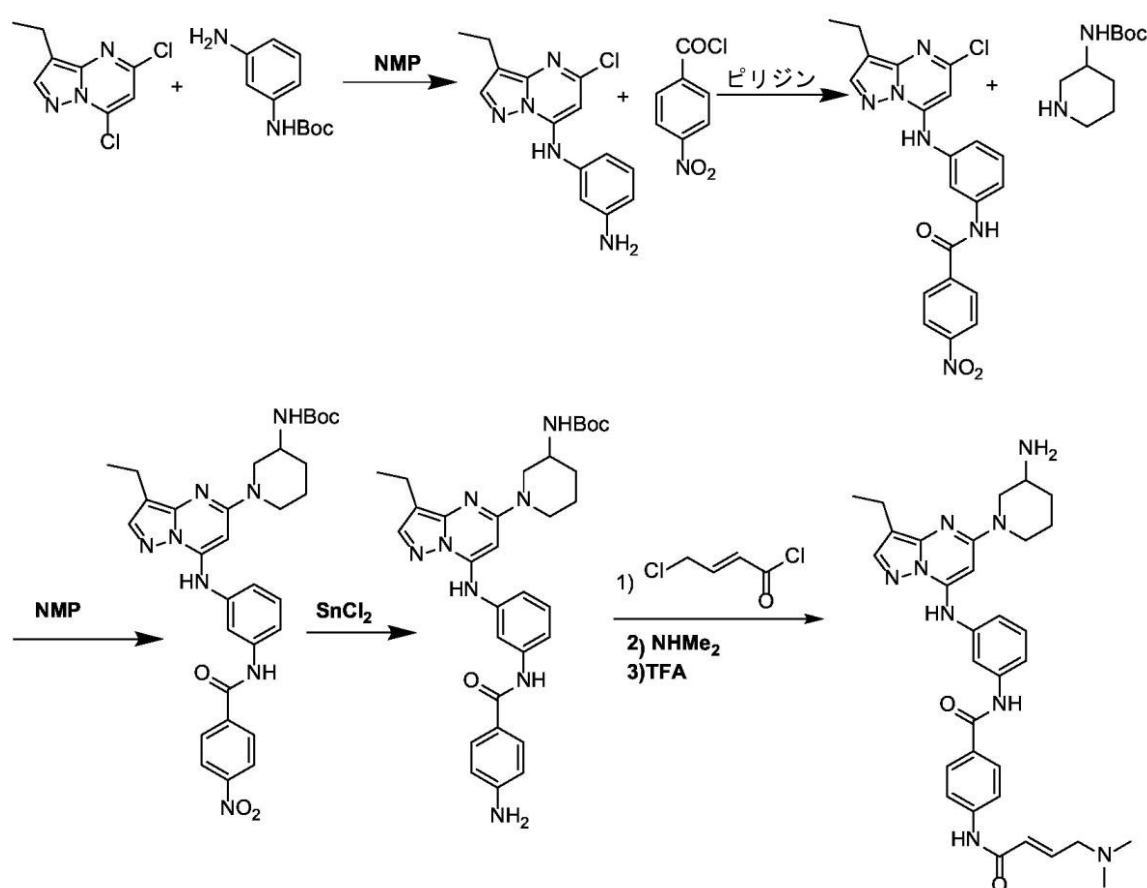
50

ラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) アミノ) フェニル) -4-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド)ベンズアミド (THZ-4-128-1)

THZ-4-128-1の合成は合成スキーム5にしたがう。合成に用いられた試薬および条件は：(1) a) NMP、DIPEA、100℃ b) TFA、CHCl<sub>3</sub> (2) ピリジン、80℃ (3) NMP、DIPEA、135℃ (4) SnCl<sub>2</sub>、酢酸エチルおよびメタノール (5) a) 塩化4-ブロモブター-2-エノイル、CH<sub>3</sub>CN、NHMe<sub>2</sub>、0℃~RT b) TFA、CHCl<sub>3</sub>である。

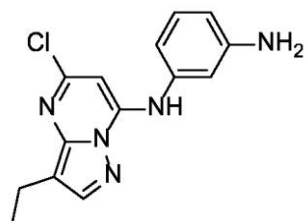
合成スキーム5

【化221】



N1-(5-クロロ-3-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)ベンゼン-1, 3-ジアミン

【化222】

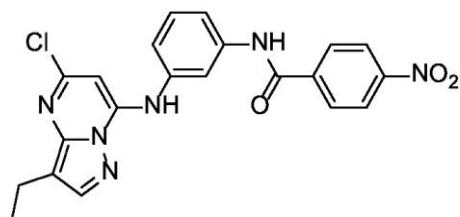


【0357】

NMP (N-メチル-2-ピロリドン)における5, 7-ジクロロ3-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン (215mg)の溶液にtert-ブチル(3-アミノフェニル)カルバマート (230mg、1.1等量)およびジイソプロピルエチルアミン (129mg、1.0等量)が加えられた。溶液は100℃で2h加熱された。冷却された溶液は100mLの酢酸エチルで希釈され、次いで水で洗浄された。溶媒を除去した後、粗製

物が得られ、 $\text{CHCl}_3$  (3 mL) および  $\text{TFA}$  (1 mL) において溶解された。結果として得られた溶液は 1 h 搅拌され、次いで溶媒は減圧下で除去された。粗製物は次いでシリカゲルによって  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / メタノール (10 / 1) で精製され、生成物 (215 mg、75%) を与えた。

N-(3-(5-クロロ-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)フェニル)-4-ニトロベンズアミド  
【化223】



10

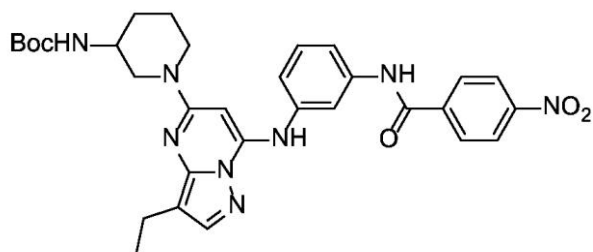
### 【0358】

10 mL のピリジンにおける上記生成物 (215 mg、0.75 mmol) の搅拌された溶液に塩化 4-ニトロベンズイル (210 mg、1.5 等量) が加えられ、結果として得られた溶液は 80 °C まで加熱された。反応混合物は 2 h 搅拌され、減圧下で濃縮された。粗製物はシリカゲルによって  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / メタノール (10 / 1) で精製され、生成物 (212 mg、65%) を与えた。

20

tert-ブチル (1-(3-エチル-7-((3-(4-ニトロベンズアミド)フェニル)アミノ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-3-イル)カルバマート

### 【化224】



30

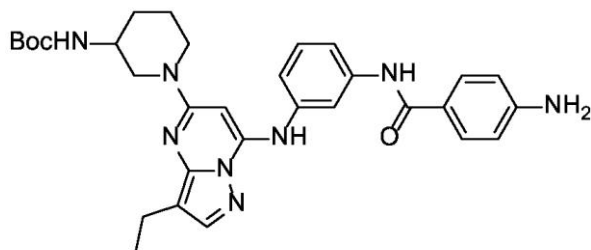
### 【0359】

NMP (3 mL) におけるステップ 2 からの生成物 (212 mg) の搅拌された溶液に tert-ブチルピペリジン-3-イルカルバマート (145 mg、1.5 等量) が加えられ、次いで結果として得られた溶液は 130 °C まで 6 h 加熱された。RT まで冷却後、溶液は次いで酢酸エチルで抽出され、水および鹹水で洗浄され、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥させた。粗製物は溶媒を除去した後に得られ、次いで次のステップにおいて直接的に使用された。

tert-ブチル (1-(7-((3-(4-アミノベンズアミド)フェニル)アミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-3-イル)カルバマート

40

## 【化 2 2 5】



## 【0 3 6 0】

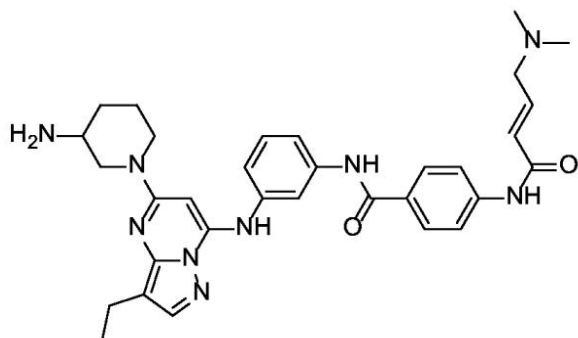
10

ステップ 3 からの粗製物は 5 mL の酢酸エチル／メタノール（5：1）において懸濁され、 $\text{SnCl}_2$ （281 mg、2.5 等量）で処理された。80℃で 2 h 攪拌後、反応混合物は室温まで冷却され、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  中へ注がれた。混合物は 10 min 攪拌され、水相は次いで 30 mL のクロロホルムおよび 2-プロパノール（4：1）で抽出された。組み合わされた有機層は水および鹹水で洗浄され、 $\text{MgSO}_4$  上で乾燥させ、セライトの詰め物を通じて濾過され、減圧下で濃縮された。結果として得られた粗生成物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ／メタノール（10／1）で精製され、生成物（2つのステップから 82 mg、30%）を提供した。

(E)-N-(3-((5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)フェニル)-4-(4-(ジメチルアミノ)ブタ-2-エンアミド)ベンズアミド

20

## 【化 2 2 6】



30

## 【0 3 6 1】

10 mL のアセトニトリルにおける上で得られたアニリン（57 mg）の溶液にジイソプロピルエチルアミン（26 mg、2.0 等量）が加えられた。反応混合物は 0℃まで冷却され、次いで  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  において塩化 4-クロロブタ-2-エノイル（54 mg、3.0 等量）で処理された。反応混合物は 0℃で 10 min 攪拌され、THF（3 mL、1 M）におけるジメチルアミンの溶液で次いで処理された。反応混合物は次いで室温まで加温され、1 h 攪拌され、減圧下で濃縮された。結果として得られた粗生成物は次いで  $\text{CHCl}_3$ （3 mL）および TFA（1 mL）において溶解された。溶液は次いで 2 h 攪拌された。溶媒を除去した後、粗製物は分取 HPLC によって精製され、最終生成物（15 mg、25%）を与えた。MS 582 (M+1)  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 10.64 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 10.09 (br, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.98 (br, 2H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.50 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.96 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.59 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.8 Hz, 3H)。

40

## 【0 3 6 2】

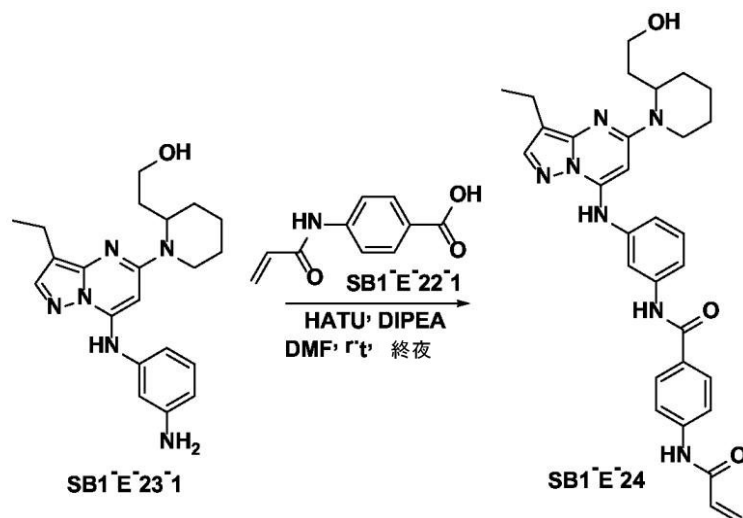
例 6. 4-アクリルアミド-N-(3-(3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチ

50

ル) ピペリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ) フェニル) ベンズアミド (SB1-E-24)

合成スキーム 6

【化 2 2 7】



10

4-アクリルアミド-N-(3-(3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド (SB1-E-24)

20

SB1-E-23-1 (100 mg、0.263 mmol)、SB1-E-22-1 (100 mg、0.523 mmol)、HATU (200 mg、0.526 mmol)、DIPEA (0.5 mL) および DMF (5 mL) の混合物は r. t で終夜撹拌された。完了後、混合物は prep-TLC (DCM/MeOH = 15/1) および prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-24 (灰白色固体、23 mg、16%) を得た。HPLC: 99% (254 nm); LCMS (m/z): 554 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10.45 (s, 1 H), 10.27 (s, 1 H), 9.63 (bs, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.83 (m, 3 H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.39 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J<sub>1</sub> = 16.5 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 5.81 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 4.58 (s, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.33-3.43 (m, 2 H), 2.99 (m, 1 H), 2.55-2.60 (m, 2 H), 1.18-1.89 (m, 12 H)。

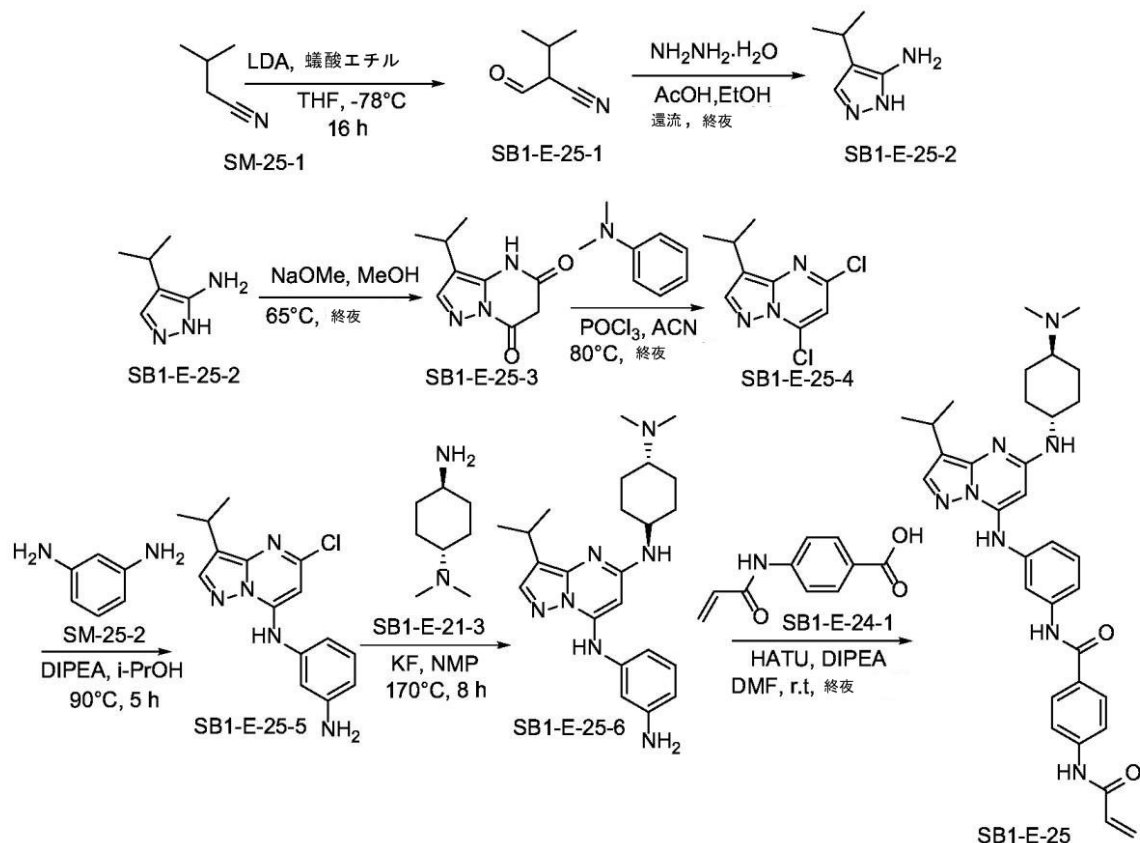
30

【0363】

例 7. 4-アクリルアミド-N-(3-(5-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-3-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド (SB1-E-25)

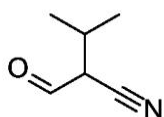
合成スキーム 7

## 【化 2 2 8】



2-ホルミル-3-メチルブタンニトリル (SB1-E-25-1)

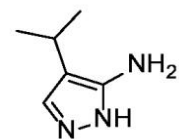
## 【化 2 2 9】



THF (10 mL) における SM-25-1 (10.0 g、120 mmol) の溶液に LDA (2 M、60 mL、120 mmol) が -78 °C で徐々に加えられた。完了後、混合物は THF (40 mL) における 蟻酸エチル (9.0 g、121.5 mmol) の溶液に -78 °C で加えられた。完了後、混合物は 0 °C で 3 h 撹拌された。溶媒は除去され、次いで水 (100 mL) が加えられ、結果として得られた混合物は Et<sub>2</sub>O (200 mL × 3) で抽出された。組み合わされた有機層は 鹹水 (100 mL × 2) で洗浄され、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通じて濾過され、減圧下で濃縮されて粗製物 SB1-E-25-1 (無色の油、12.5 g、94% の収率) を与えた。粗生成物はさらなる精製なしで次のステップに直接的に使用された。

4-イソプロピル 1H-ピラゾール-5-アミン (SB1-E-25-2)

## 【化 2 3 0】



## 【0 3 6 4】

EtOH (200 mL) における SB1-E-25-1 (12.5 g、112 mmol) の溶液にヒドラジン水和物 (28 g、560 mmol) および AcOH (26.9 g、448 mmol) が加えられた。混合物は 80 °C で 4 h 撹拌された。溶媒は除去され、次

30

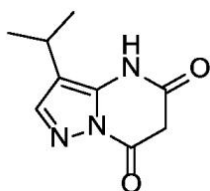
40

50

いで水（200 ml）は加えられ、結果として得られた混合物はDCM（300 mL×3）で抽出された。組み合わせられた有機層は鹹水（100 mL×2）で洗浄され、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通じて濾過され、減圧下で濃縮された。残滓はカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル（DCM/MeOH=15/1～8/1）上で精製され、SB1-E-25-2（黄色の固体、13.3 g、95%の収率）を与えた。LCMS (m/z): 126 [M + H]<sup>+</sup>。

3-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7 (4H, 6H) -ジオン (SB1-E-25-3)

【化231】



10

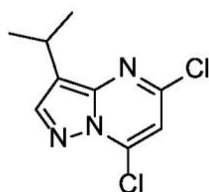
【0365】

CH<sub>3</sub>OH（20 ml）におけるSB1-E-25-2（1.7 g、13.6 mmol）の溶液にSM-25-2（5.4 g、40.8 mmol）およびナトリウムメトキシド（3.7 g、68 mmol）が加えられた。混合物は70℃で4 h 攪拌された。完了後、溶媒は除去され、水（200 ml）は加えられ、次いで1 M HCl水溶液（40 mL）は加えられ、pHを3に調節した。混合物はろ過され、ろ過残滓は減圧下で蒸発乾固され、粗製物SB1-E-25-3（灰白色の固体、2.5 g、95%の収率）を与えた。LCMS (m/z): 194 [M + H]<sup>+</sup>。

20

5, 7-ジクロロ3-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (SB1-E-25-4)

【化232】



30

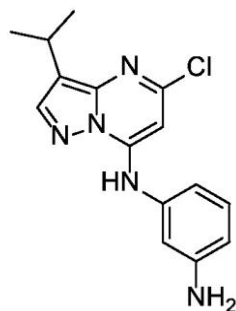
【0366】

CH<sub>3</sub>CN（30 ml）におけるSB1-E-25-3（2.4 g、12.4 mmol）の溶液にPOCl<sub>3</sub>（9.4 g、62 mmol）およびN,N-ジメチルアニリン（4.5 g、37.2 mmol）は加えられた。混合物は80℃で8 h 攪拌された。混合物は濃縮され、水（40 mL）が加えられた。混合物はろ過され、濃縮されて、溶媒を除去した。残滓は水（100 ml）で洗浄され、次いで減圧下で蒸発乾固され、粗製物SB1-E-25-4（茶色の固体、2.7 g、85%の収率）を与えた。LCMS (m/z): 230 [M + H]<sup>+</sup>。

40

N<sup>1</sup>-(5-クロロ-3-イソプロピルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル)ベンゼン-1, 3-ジアミン (SB1-E-25-5)

## 【化 2 3 3】



10

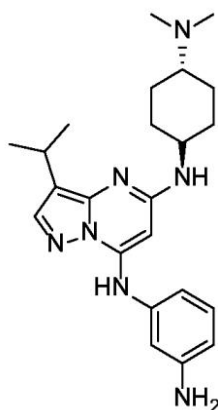
## 【0 3 6 7】

i-PrOH (20 mL) における SB1-E-25-4 (2.6 g、11.3 mmol) の溶液に 1,3-ジアミノベンゼン (1.47 g、13.6 mmol) および DIPEA (2.92 g、22.6 mmol) は加えられた。混合物は 110 °C で 8 h 攪拌された。混合物は濃縮され、水 (20 mL) は加えられ、結果として得られた混合物は DCM (30 mL × 3) で抽出された。組み合わされた有機層は鹹水 (20 mL × 2) で洗浄され、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通じて濾過され、減圧下で濃縮された。残滓はカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル (PE/酢酸エチル = 8/1 ~ 4/1) 上で精製され、SB1-E-25-5 (灰白色の固体、2.2 g、65% の収率) を与えた。LCMS (m/z): 302 [M + H]<sup>+</sup>。

20

N7-(3-アミノフェニル)-N5-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-3-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5,7-ジアミン (SB1-E-25-6)

## 【化 2 3 4】



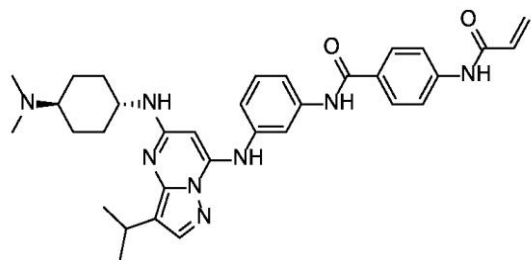
30

## 【0 3 6 8】

SB1-E-25-5 (350 mg、1.16 mmol)、SB1-E-21-3 (200 mg、1.41 mmol)、KF (400 mg、6.88 mmol) および NMP (2 mL) の混合物は 170 °C で 8 h 攪拌され、完了後、濃縮され、溶媒を除去し、残滓は prep-TLC (DCM/MeOH = 10/1) によって精製され、SB1-E-25-6 (薄い茶色の固体、130 mg、収率 28%) を得た。LCMS (m/z): 408 [M + H]<sup>+</sup>。4-アクリルアミド-N-(3-(5-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-3-イソプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド (SB1-E-25)

40

## 【化 2 3 5】



## 【0 3 6 9】

10

S B 1 - E - 2 5 - 5 ( 4 0 m g 、 0 . 0 9 8 1 m m o l ) 、 S B 1 - E - 2 4 - 1 ( 3 5 m g 、 0 . 1 8 3 m m o l ) 、 H A T U ( 7 5 m g 、 0 . 1 9 7 m m o l ) および D M F ( 5 m L ) の混合物は r . t で終夜撹拌された。完了後、混合物は p r e p - T L C ( D C M / M e O H = 8 / 1 ) および p r e p - H P L C ( C 1 8 カラム、 C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 、 0 . 0 5 % N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> を含有する) によって精製され、 S B 1 - E - 2 5 ( 灰色の固体、 1 5 m g 、 収率 2 6 % ) を得た。HPLC: 97% (254 nm); LCMS (m/z): 581 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10.44 (s, 1 H), 10.26 (s, 1H), 9.07 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.64 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 10.5 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 3.63 (s, 1 H), 3.00 (m, 1 H), 1.77-2.17 (m, 11 H), 1.09-1.29 (m, 10 H)。

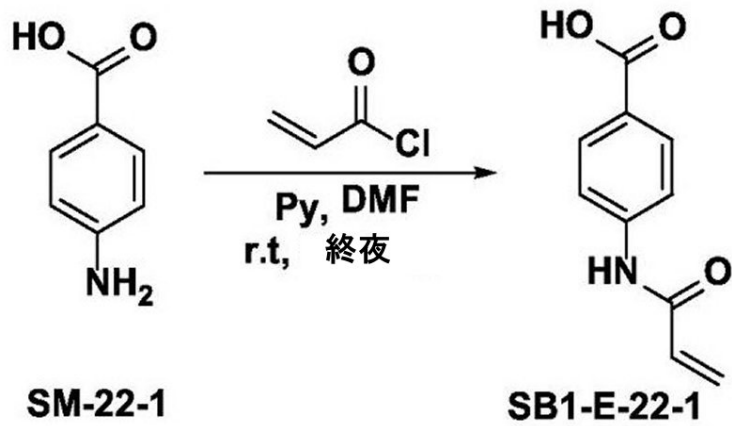
20

## 【0 3 7 0】

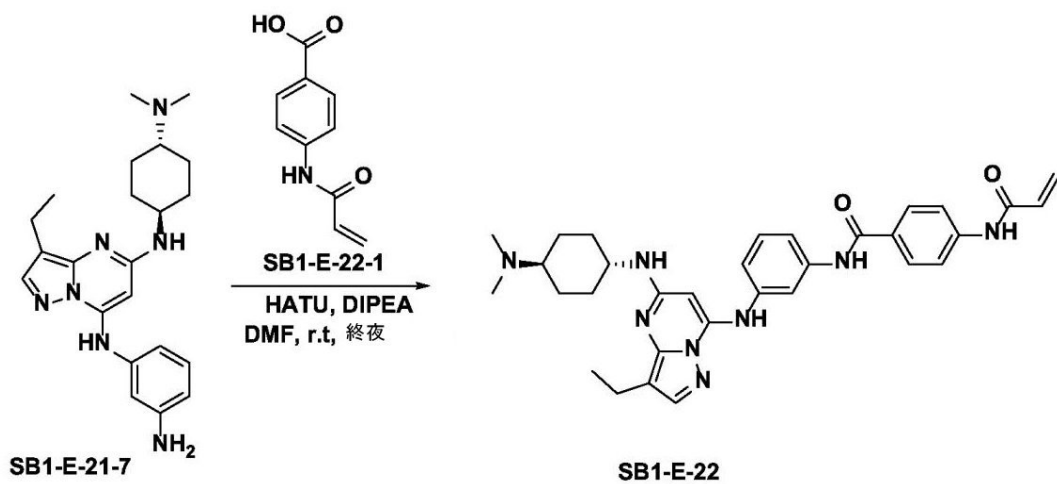
例 8 . 4 - アクリルアミド - N - ( 3 - ( 5 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) シクロヘキシルアミノ ) - 3 - エチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イルアミノ ) フェニル ) ベンズアミド ( S B 1 - E - 2 2 )

合成スキーム 8

【化 2 3 6】



10

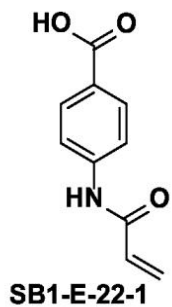


20

30

4-アクリルアミド安息香酸 (SB1-E-22-1)

【化 2 3 7】



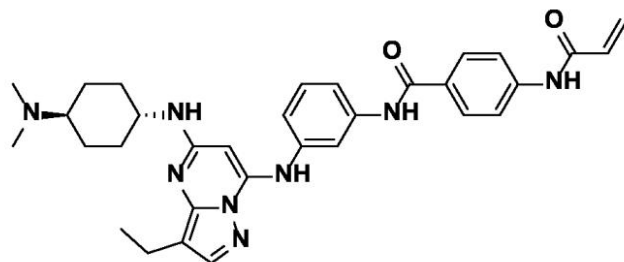
40

ピリジン (20 mL) における SM-22-1 (500 mg、3.65 mmol) の溶液に塩化アクリル (500 mg、5.52 mmol) が加えられ、混合物は r.t で終夜攪拌され、完了後、混合物が氷水 (20 mL) へ注がれ、ろ過され、固体は H<sub>2</sub>O で洗浄され、乾燥させ、SB1-E-22-1 (薄い黄色の固体、600 mg、収率 86%) を得た。LCMS (m/z): 192 [M + H]<sup>+</sup>。

4-アクリルアミド-N-(3-(5-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シク

50

ロヘキシルアミノ) - 3-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ) フェニル) ベンズアミド (SB1-E-22)  
【化238】



10

## 【0371】

SB1-E-21-7 (50 mg、0.127 mmol)、SB1-E-22-1 (45 mg、0.235 mmol)、HATU (88 mg、0.231 mmol)、DIPEA (0.3 mL) および DMF (2 mL) の混合物は r.t で終夜撹拌され、完了後、濃縮され、溶媒を除去し、残滓は prep-TLC (DCM/MeOH=10/) および prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-22 (薄い灰色の固体、7 mg、収率 10%) を得た。HPLC: 95% (214 nm); LCMS (m/z): 567 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10.44 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J<sub>1</sub> = 16.5 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz, 1 H), 6.31 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 5.81 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 2.54 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.15 (s, 6 H), 1.77-2.15 (m, 5 H), 1.11-1.27 (m, 7 H)。

20

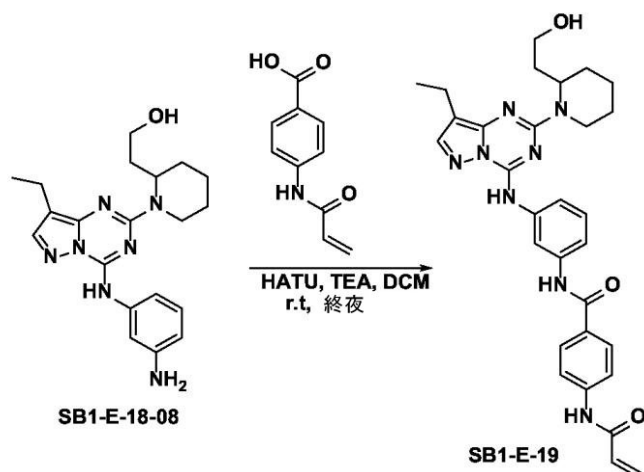
## 【0372】

例 9. 4-アクリルアミド-N-(3-(8-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド (SB1-E-19)

合成スキーム 9

30

## 【化239】



40

4-アクリルアミド-N-(3-(8-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド (SB1-E-19)

DCM (3 mL) における SB1-E-18-08 (70 mg、0.18 mmol)、4-アクリルアミド安息香酸 (52 mg、0.27 mmol)、HATU (68 mg、0

50

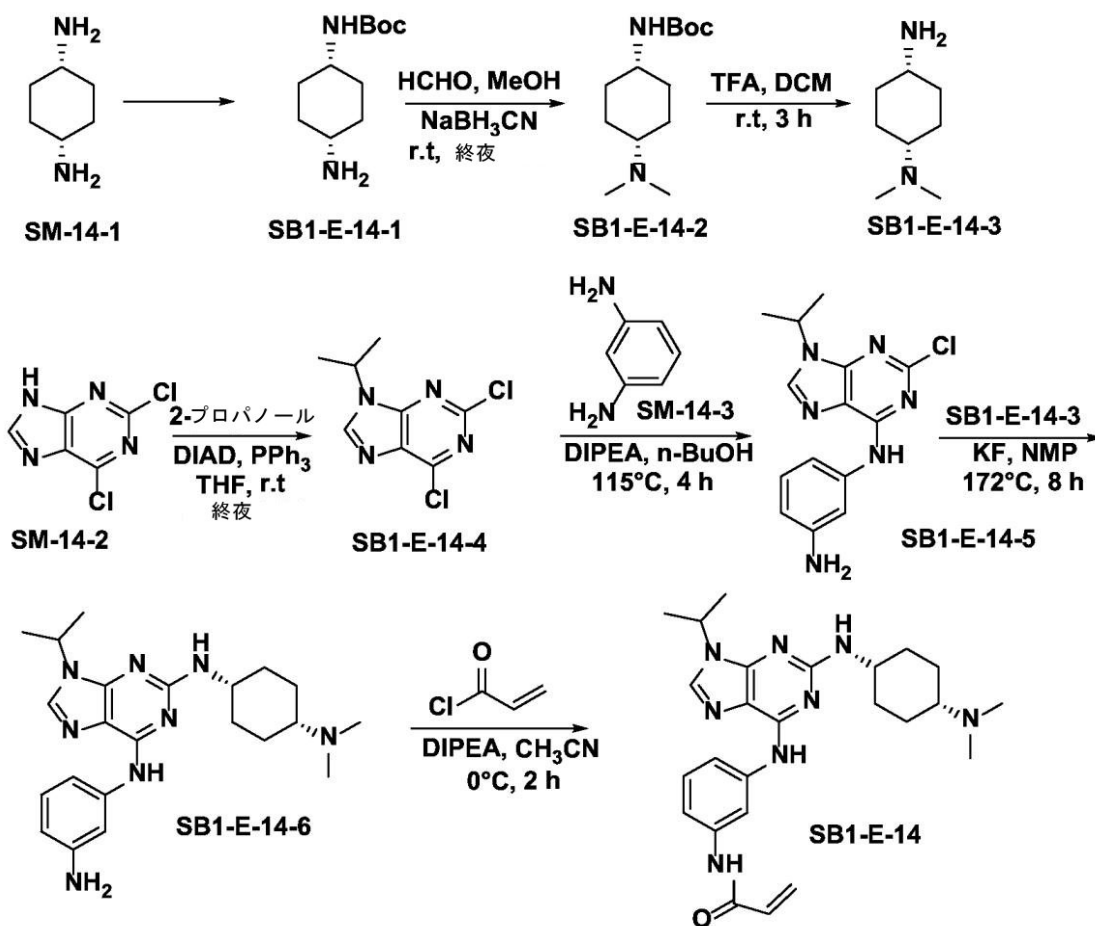
． 18 mmol) およびトリエチルアミン (54 mg、0.54 mmol) の混合物は r.t で終夜攪拌され、ジクロロメタン (10 mL) で希釈され、水 (10 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL × 2) で洗浄され、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過され、真空中で濃縮され、prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% TFA を含有する) によって精製され、SB1-E-19 (本明細書において E19 および E-19 とも言う) (白色の固体、25 mg、収率: 25%) を得た。HPLC: 100% (254 nm); LCMS (m/z): 555 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ : 10.45 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 16.5, 10 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.50-2.54 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 8H), 1.38-1.40 (m, 1H), 1.20-1.23 (m, 4H)。

## 【0373】

例 10. N-(3-(2-((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-9-イソプロピル 9H-プリン-6-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (SB1-E-14)

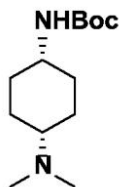
合成スキーム 10

## 【化240】



tert-ブチル (1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルバマート (SB1-E-14-2)

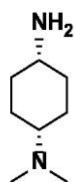
## 【化 2 4 1】



S B 1 - E - 1 4 - 1 ( 1 . 0 g 、 4 . 6 7 m m o l ) 、 M e O H ( 3 0 m L ) および H C H O ( 6 0 0 m g 、 2 0 . 0 m m o l ) の溶液に N a B H <sub>3</sub> C N ( 1 . 5 g 、 2 3 . 9 m m o l ) は加えられ、混合物は r . t で終夜攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を  
 10  
 除去し、次いで酢酸エチル ( 1 0 0 m L × 4 ) で抽出され、有機相は H <sub>2</sub> O ( 5 0 m L ) 、  
 鹹水 ( 5 0 m L × 2 ) で洗浄され、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過され、濃縮されて  
 溶媒を除去し、残滓はシリカゲル ( D C M / M e O H = 1 0 / 1 , 4 / 1 ) によって精製  
 され、S B 1 - E - 1 4 - 2 ( 薄い茶色の固体、8 0 0 m g 、収率 7 1 % ) を得た。LCMS  
 ( m / z ) : 243 [ M + H ] <sup>+</sup>。

( 1 s , 4 s ) - N 1 , N 1 - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン ( S B 1 - E - 1 4 - 3 )

## 【化 2 4 2】

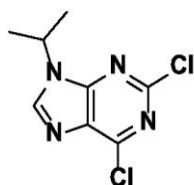


## 【0 3 7 4】

S B 1 - E - 1 4 - 2 ( 3 5 0 m g 、 1 . 4 4 m m o l ) 、 D C M ( 3 m L ) および T F A ( 3 m L ) の混合物は r . t で 3 h 攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、  
 S B 1 - E - 1 4 - 3 ( 薄い黄色の粘着性の油、2 0 0 m g 、収率 9 8 % ) を得た。LCMS  
 ( m / z ) : 143 [ M + H ] <sup>+</sup>。

2 , 6 - ジクロロ 9 - イソプロピル 9 H - プリン ( S B 1 - E - 1 4 - 4 )

## 【化 2 4 3】

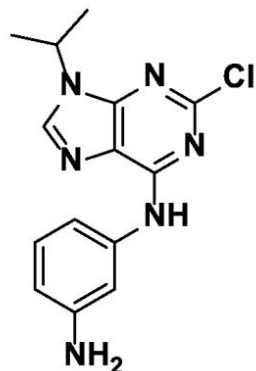


## 【0 3 7 5】

T H F ( 3 0 m L ) における S M - 1 4 - 2 ( 3 . 0 g 、 1 5 . 3 m m o l ) および 2 -  
 40  
 プロパノール ( 2 . 7 5 g 、 4 5 . 9 m m o l ) の溶液に P P h <sub>3</sub> ( 8 . 0 2 g 、 3 0 . 6 m m o l ) は加えられた。混合物は室温で 1 0 m i n 攪拌された。次いで D I E A ( 6 . 1 8 g 、 3 0 . 6 m m o l ) は加えられた。最終混合物は 7 0 ° C で 3 h 攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、水 ( 3 0 m L ) は加えられ、結果として得られた混合物は D C M ( 5 0 m L × 3 ) で抽出された。組み合わされた有機層は鹹水 ( 5 0 m L × 2 ) で洗浄され、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、セライトを通じて濾過され、減圧下で濃縮された。残滓はカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル ( 酢酸エチル / アセトン = 2 0 / 1 ~ 1 0 / 1 ) 上で精製され、S B 1 - E - 1 4 - 4 ( 灰白色の固体、2 . 3 4 g 、 6 6 % 収率 ) を与えた。

N 1 - ( 2 - クロロ 9 - イソプロピル 9 H - プリン - 6 - イル ) ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン ( S B 1 - E - 1 4 - 5 )

## 【化 2 4 4】



10

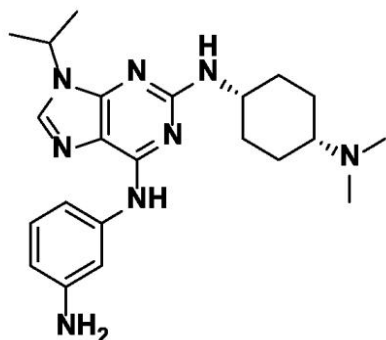
## 【0 3 7 6】

S B 1 - E - 1 4 - 4 ( 1 . 2 g 、 5 . 1 9 m m o l ) 、 S M - 1 4 - 3 ( 8 5 0 m g 、 7 . 8 6 m m o l ) 、 n - B u O H ( 3 0 m L ) および D I P E A ( 2 m L ) の混合物は 1 1 5 ° C で 4 h 攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル ( D C M / M e O H = 5 0 / 1 ) によって精製され、S B 1 - E - 1 4 - 5 ( 薄い茶色の固体、1 . 2 g 、収率 7 6 % ) を得た。LCMS(m/z): 303 [M + H]<sup>+</sup>。

N 6 - ( 3 - アミノフェニル ) - N 2 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) シクロヘキシル ) - 9 - イソプロピル 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン ( S B 1 - E - 1 4 - 6 )

20

## 【化 2 4 5】



30

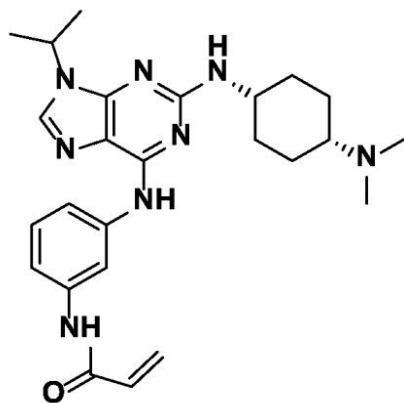
## 【0 3 7 7】

S B 1 - E - 1 4 - 5 ( 3 7 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l ) 、 S B 1 - E - 1 4 - 3 ( 2 0 0 m g 、 1 . 4 1 m m o l ) 、 K F ( 3 6 0 m g 、 6 . 2 0 m m o l ) および N M P ( 2 m L ) の混合物は 1 7 2 ° C で 8 h 攪拌された。完了後、混合物はシリカゲル ( D C M / M e O H = 1 0 / 1 、 8 / 1 、 6 / 1 ) によって精製され、S B 1 - E - 1 4 - 6 ( 茶色の固体、1 5 0 m g 、収率 3 0 % ) を得た。LCMS (m/z): 409 [M + H]<sup>+</sup>。

N - ( 3 - ( 2 - ( ( 1 s , 4 s ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) シクロヘキシルアミノ ) - 9 - イソプロピル 9 H - プリン - 6 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミド ( S B 1 - E - 1 4 )

40

## 【化 2 4 6】



10

SB1-E-14-6 (60 mg、0.147 mmol)、CH<sub>3</sub>CN (4 mL) における DIPEA (0.5 mL) の溶液に、CH<sub>3</sub>CN (1 mL) における塩化アクリロイル (20 mg、0.221 mmol) の溶液は滴下して加えられ、混合物は 0 °C で 2 h 撹拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は prep-TLC (DCM/MeOH = 30/1) および prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05 % NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-14 (灰白色固体、20 mg、収率 29 %) を得た。HPLC: 100% (254 nm); LCMS (m/z): 463 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10.04 (s, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 9.6 Hz, 1 H), 6.26 (d, J = 16.8 Hz, 1 H), 5.75 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 4.59 (m, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 2.20 (s, 6 H), 2.07 (m, 1 H), 1.48-1.76 (m, 14 H)。

20

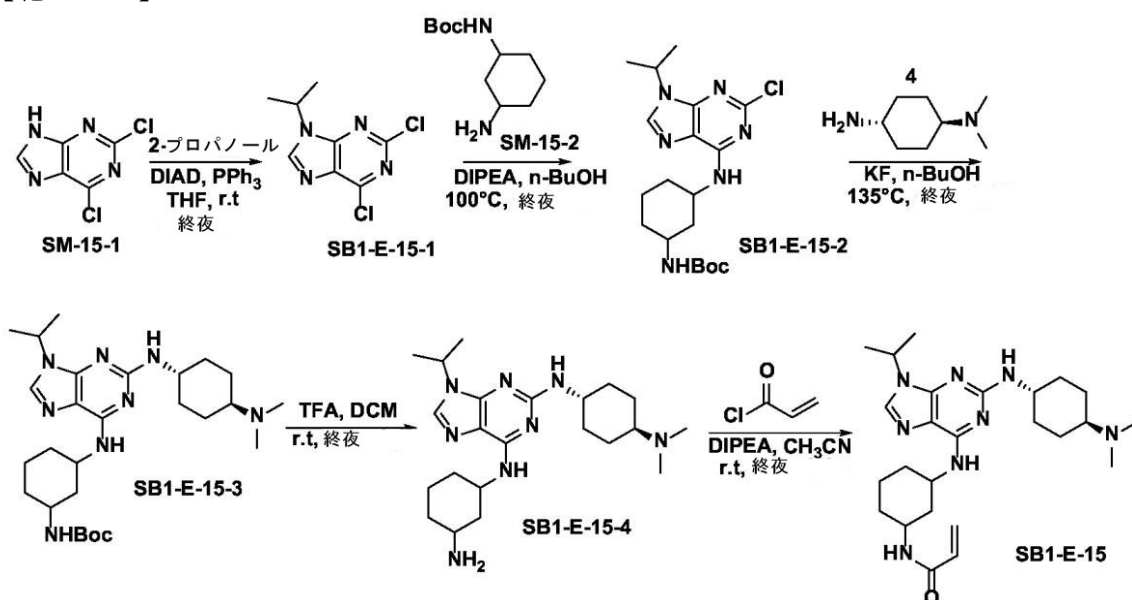
## 【0378】

例 11. N-(3-(2-((1R,4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-9-イソプロピル 9H-プリン-6-イルアミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド (SB1-E-15)

合成スキーム 11

30

## 【化 2 4 7】

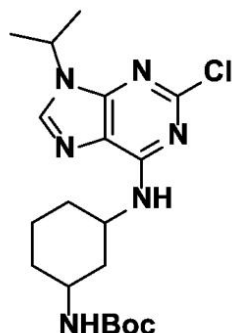


40

tert-ブチル 3-(2-クロロ-9-イソプロピル 9H-プリン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート (SB1-E-15-2)

50

## 【化 2 4 8】



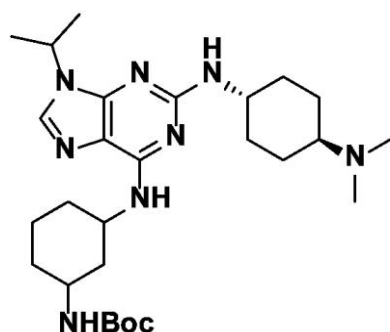
10

SB1-E-15-1 (520 mg、2.25 mmol)、SM-15-2 (490 mg、2.29 mmol)、*n*-BuOH (15 mL) および DIPEA (1 mL) の混合物は 100 °C で終夜撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (PE/酢酸エチル = 2/1) によって精製され、SB1-E-15-2 (薄い茶色の固体、380 mg、収率 41%) を得た。LCMS (*m/z*): 409 [*M* + *H*]<sup>+</sup>。

*tert*-ブチル 3-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-9-イソプロピル 9*H*-プリン-6-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート (SB1-E-15-3)

## 【化 2 4 9】

20



30

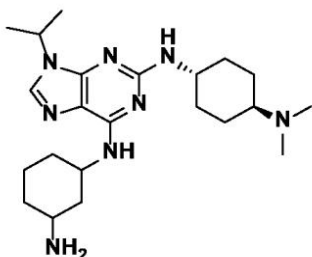
## 【0 3 7 9】

SB1-E-15-2 (180 mg、0.440 mmol)、4 (150 mg、1.05 mmol)、KF (110 mg、1.89 mmol) および *n*-BuOH (1.5 mL) の混合物は 135 °C で終夜撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は *pre*-TLC (DCM/MeOH = 6/1) によって精製され、SB1-E-15-3 (薄い茶色の固体、25 mg、収率 11%) を得た。LCMS (*m/z*): 515 [*M* + *H*]<sup>+</sup>。

N6-(3-アミノシクロヘキシル)-N2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-9-イソプロピル 9*H*-プリン-2, 6-ジアミン (SB1-E-15-4)

## 【化 2 5 0】

40



## 【0 3 8 0】

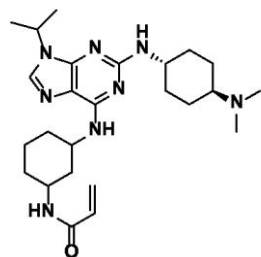
SB1-E-15-3 (25 mg、0.0486 mmol)、DCM (3 mL) および

50

TFA (3 mL) の混合物は r. t で終夜撹拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、SB1-E-15-4 (薄い茶色の粘着性の油、20 mg、収率 95%) を得た。LCMS (m/z): 415 [M + H]<sup>+</sup>。

N-(3-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イルアミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド (SB1-E-15)

【化251】



10

【0381】

SB1-E-15-4 (20 mg、0.0482 mmol)、CH<sub>3</sub>CN (4 mL) および DIPEA (0.5 mL) の溶液に CH<sub>3</sub>CN (1 mL) における塩化アクリロイル (7 mg、0.0773 mmol) は滴下して加えられ、混合物は r. t で終夜撹拌された。完了後、混合物は prep-TLC (DCM/MeOH = 8/1) および prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-15 (白色の固体、5 mg、収率 24%) を得た。HPLC: 100% (254 nm); LCMS (m/z): 469 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 8.03 (m, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.34 (dd, J<sub>1</sub> = 17.0 Hz, J<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1 H), 6.07 (d, J = 17.0 Hz, 1 H), 5.56 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.61 (s, 1 H), 2.22 (s, 7 H), 2.00 (s, 2 H), 1.81 (m, 5 H), 1.19-1.65 (m, 17 H)。

20

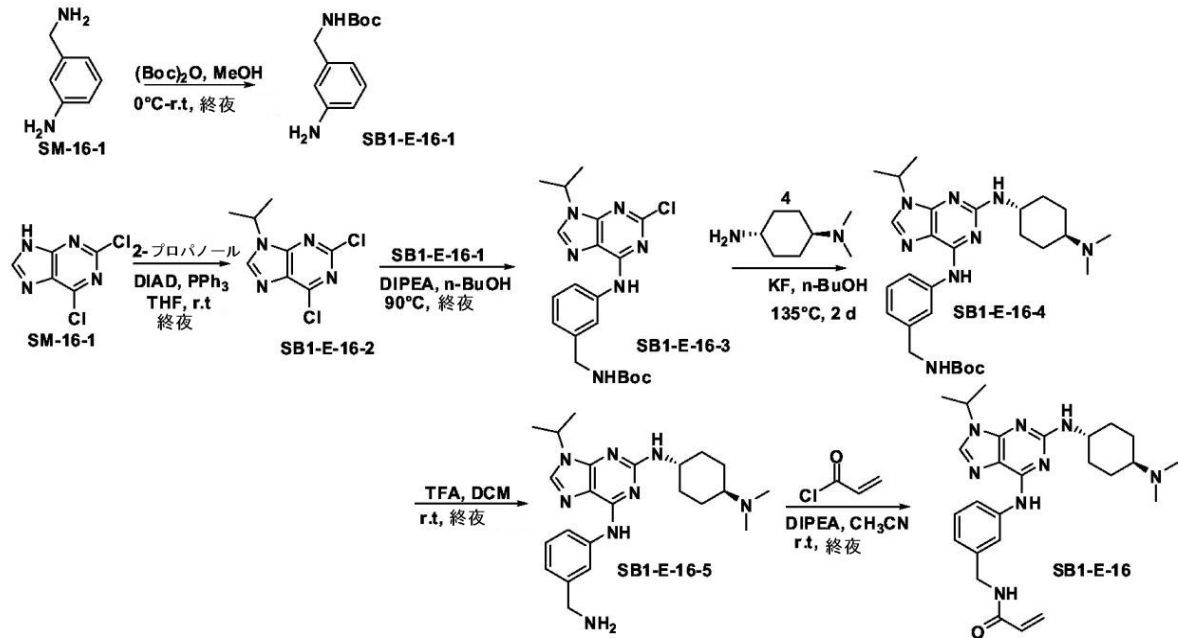
【0382】

例 12. N-(3-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イルアミノ)ベンジル)アクリルアミド (SB1-E-16)

30

合成スキーム 12

## 【化 2 5 2】

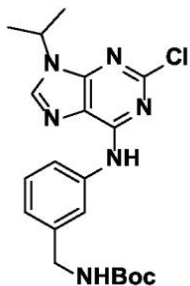


10

tert-ブチル 3-(2-クロロ-9-イソプロピル 9H-プリン-6-イルアミノ)ベンジルカルバマート (SB1-E-16-3)

20

## 【化 2 5 3】



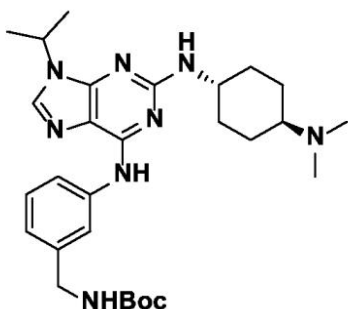
30

SB1-E-16-2 (500 mg, 2.16 mmol)、SB1-E-16-1 (490 mg, 2.20 mmol)、n-BuOH (20 mL) および DIPEA (1 mL) の混合物は  $90^\circ\text{C}$  で終夜攪拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (PE/酢酸エチル = 2/1) によって精製され、SB1-E-16-3 (灰白色の固体、360 mg、収率 40%) を得た。LCMS ( $m/z$ ): 417  $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

tert-ブチル 3-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-9-イソプロピル 9H-プリン-6-イルアミノ)ベンジルカルバマート (SB1-E-16-4)

## 【化 2 5 4】

40



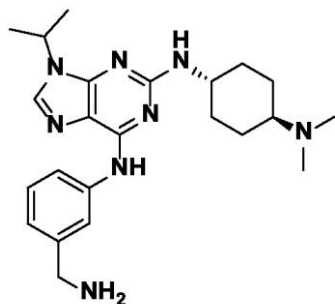
## 【0 3 8 3】

50

S B 1 - E - 1 6 - 3 ( 2 1 0 m g 、 0 . 5 0 4 m m o l ) 、 4 ( 1 5 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l ) 、 K F ( 9 0 m g 、 1 . 5 5 m m o l ) および *n* - B u O H ( 2 m L ) の混合物は 1 3 5 ° C で 2 日間攪拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は *p r e p* - T L C ( D C M / M e O H = 1 0 / 1 ) によって精製され、S B 1 - E - 1 6 - 4 ( 薄い黄色の固体、9 0 m g 、収率 3 4 % ) を得た。LCMS ( *m/z* ) : 523 [ *M* + *H* ] <sup>+</sup>。

N 6 - ( 3 - ( アミノメチル ) フェニル ) - N 2 - ( ( 1 *r* , 4 *r* ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) シクロヘキシル ) - 9 - イソプロピル 9 H - プリン - 2 , 6 - ジアミン ( S B 1 - E - 1 6 - 5 )

【化 2 5 5】



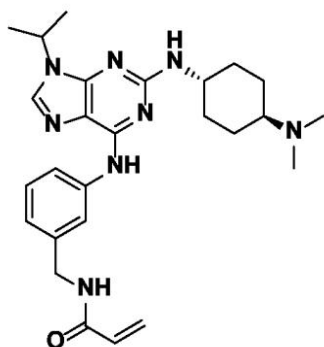
10

【 0 3 8 4】

S B 1 - E - 1 6 - 4 ( 5 0 m g 、 0 . 0 9 5 7 m m o l ) 、 D C M ( 5 m L ) および T F A ( 3 m L ) の混合物は *r. t* で終夜攪拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、S B 1 - E - 1 6 - 5 ( 薄い茶色の固体、4 0 m g 、 9 5 % ) を得た。LCMS ( *m/z* ) : 423 [ *M* + *H* ] <sup>+</sup>。

N - ( 3 - ( 2 - ( ( 1 *r* , 4 *r* ) - 4 - ( ジメチルアミノ ) シクロヘキシルアミノ ) - 9 - イソプロピル 9 H - プリン - 6 - イルアミノ ) ベンジル ) アクリルアミド ( S B 1 - E - 1 6 )

【化 2 5 6】



30

【 0 3 8 5】

S B 1 - E - 1 6 - 5 ( 4 0 m g 、 0 . 0 9 4 7 m m o l ) 、 C H <sub>3</sub> C N ( 9 m L ) および D I P E A ( 1 m L ) の溶液に C H <sub>3</sub> C N ( 1 m L ) における塩化アクリロイル ( 1 3 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l ) は滴下して加えられ、混合物は *r. t* で終夜攪拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は *p r e p* - T L C ( D C M / M e O H = 8 / 1 ) および *p r e p* - H P L C ( C 1 8 カラム、C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O 、 0 . 0 5 % N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> を含有する ) によって精製され、S B 1 - E - 1 6 ( 白色の固体、4 . 5 m g 、収率 1 0 % ) を得た。HPLC: 95% ( 214 nm ) ; LCMS ( *m/z* ) : 477 [ *M* + *H* ] <sup>+</sup> ; <sup>1</sup> H NMR ( DMSO-*d*<sub>6</sub> , 500 MHz ) : δ 9.40 ( *s* , 1 H ) , 8.60 ( *d* , 1 H ) , 7.94 ( *s* , 1 H ) , 7.88 ( *d* , 1 H ) , 7.22 ( *t* , *J* = 8.0 Hz , 1 H ) , 6.87 ( *d* , *J* = 7.5 Hz , 1 H ) , 6.30 ( *dd* , *J*<sub>1</sub> = 17.0 Hz , *J*<sub>2</sub> = 10.0 Hz , 1 H ) , 6.14 ( *d* , *J* = 17.0 Hz , 1 H ) , 5.62 ( *d* , *J* = 10.0 Hz , 1 H ) , 4.57 ( *m* , 1 H ) , 4.36 ( *d* , *J* = 6.0 Hz , 2 H ) , 1.84-2.36 ( *m* , 10 H ) , 1.49 ( *s* , 3 H ) , 1.46 ( *s* , 3 H ) , 1.23-1.34 ( *m* , 5 H ) 。

40

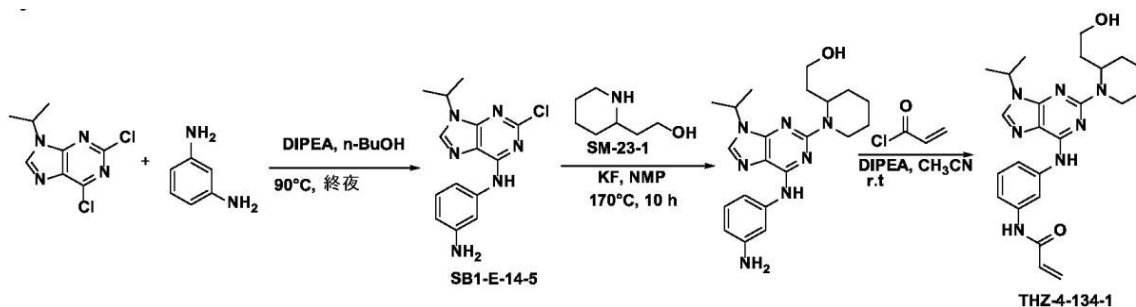
50

## 【0386】

例13. N-(3-((2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド (THZ-4-134-1)

合成スキーム13

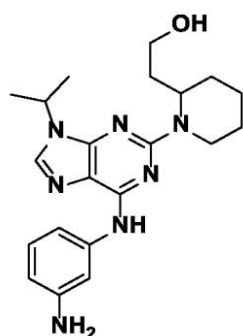
## 【化257】



10

2-(1-(6-((3-アミノフェニル)アミノ)-9-イソプロピル9H-プリン-2-イル)ピペリジン-2-イル)エタン-1-オール

## 【化258】



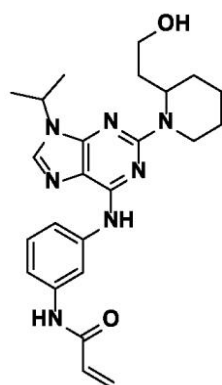
20

SB1-E-14-5 (1.1 g、3.72 mmol)、SM-23-1 (800 mg、6.19 mmol)、KF (1.0 g、17.2 mmol) および NMP (3 mL) の混合物は 168°C で 12 h 撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (PE/酢酸エチル = 2/1、1/1) によって精製され、所望の生成物 (1.2 g、収率 81%) を得た。LCMS (m/z): 396 [M + H]<sup>+</sup>。

30

N-(3-((2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-9-イソプロピル9H-プリン-6-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド (THZ-4-134-1)

## 【化259】



40

## 【0387】

CH<sub>3</sub>CN (12 mL) における上記反応から得られた遊離アミン (30 mg、0.076 mmol)、DIPEA (0.7 mL) の溶液に CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における塩化

50

アクリロイル (11 mg、0.12 mmol) の溶液は滴下して加えられ、混合物は 0℃ で 3 h 攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は *prep-TLC* (DCM/MeOH = 30/1) および *prep-HPLC* (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、THZ-4-134-1 (灰白色の固体、23 mg、収率 70%) を得た。HPLC: 98% (254 nm); LCMS (*m/z*): 450 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 600 MHz): δ 10.42 (s, 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.25-7.16 (m, 2 H), 6.45 (dd, *J*<sub>1</sub> = 17.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.0 Hz, 1 H), 6.27 (d, *J* = 17.2 Hz, 1 H), 5.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.97 (br, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 3.34-3.38 (m, 3 H), 2.87 (t, *J* = 12 Hz, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.69 (m, 3 H), 1.60-1.50 (m, 9 H), 1.34 (m, 1 H)。

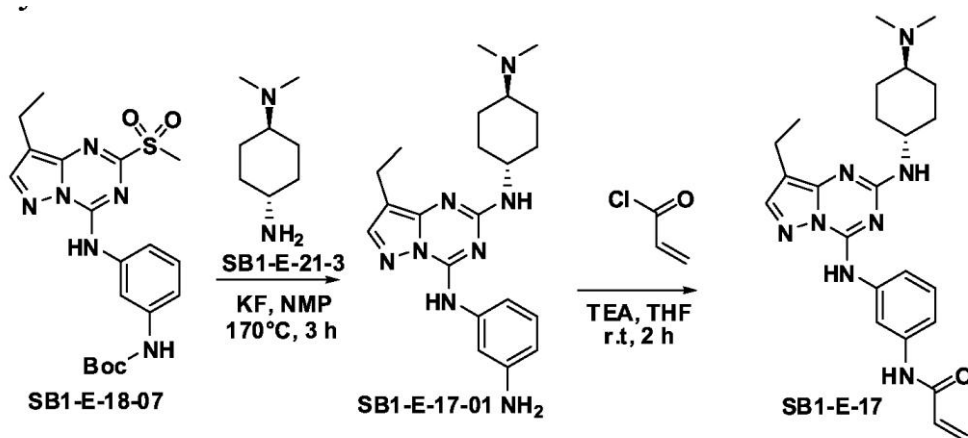
10

## 【0388】

例 14. N-(3-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-8-エチルピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (化合物 SB1-E-17)

合成スキーム 14

## 【化260】

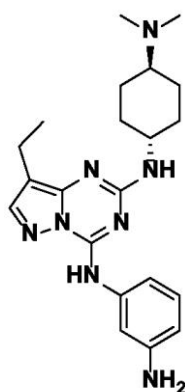


20

30

N4-(3-アミノフェニル)-N2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-8-エチルピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-2,4-ジアミン (SB1-E-17-01)

## 【化261】



40

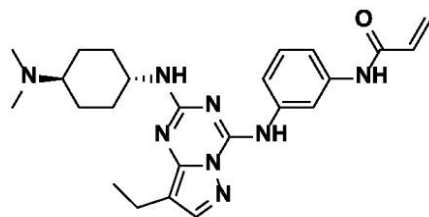
N-メチル-2-ピロリドン (1 mL) における SB1-E-18-07 (60 mg、0.14 mmol) および SB1-E-21-3 (30 mg、0.21 mmol) の攪拌された混合物に KF (24 mg、0.42 mmol) は加えられた。この混合物は 170℃ で 3 h 加熱され、r. t まで冷却され、ろ過され、*prep-TLC* (DCM/MeOH = 6/1) によって精製され、SB1-E-17-01 (白色の固体、40 mg、収率

50

: 73%)を得た。MS (ESI):  $m/z$  395  $[M+H]^+$ 。

N-(3-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-8-エチルピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド(化合物SB1-E-17)

【化262】



10

【0389】

THF (1 mL) における SB1-E-17-01 (40 mg、0.10 mmol) の溶液に塩化アクリロイル (14 mg、0.15 mmol) は加えられ、トリエチルアミン (30 mg、0.30 mmol) は r. t で 2 h 攪拌された。完了後、反応混合物はジクロロメタン (10 mL) で希釈され、水 (10 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL × 2) で洗浄され、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮され、prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-17 (本明細書において E17 および E-17 とも言う) (白色の固体、4 mg、収率: 11%) を得た。MS (ESI):  $m/z$  449  $[M+H]^+$ 。 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.98 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.42-6.51 (m, 1H), 6.23-6.29 (m, 1H), 5.70-5.74 (m, 1H), 3.69-3.72 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.03-2.06 (m, 2H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.18-1.37 (m, 8H)。

20

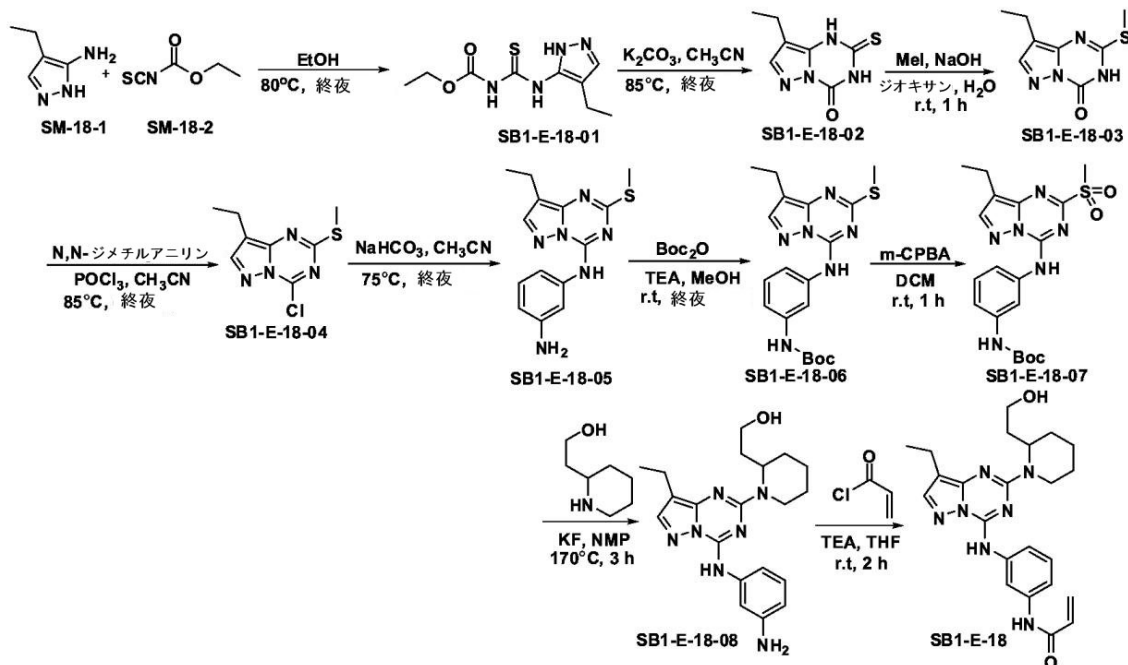
【0390】

例 15. N-(3-(8-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (SB1-E-18)

合成スキーム 15

30

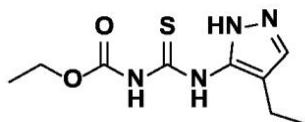
## 【化 2 6 3】



10

エチル N-[(4-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバモチオイル]カルバマート (SB1-E-18-01)

## 【化 2 6 4】

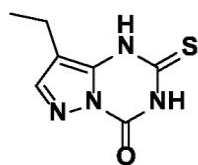


エタノール (50.0 mL) における SM-18-1 (2.8 g、25.2 mmol) の溶液にエトキシカルボニルイソチオシアン酸 (3.3 g、25.2 mL) は r. t で一部加えられた。混合物は 80 °C で終夜撹拌された。反応混合物は減圧下で濃縮され、残滓を与え、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル=3/1) によって精製され、SB1-E-18-01 (白色の固体、4 g、収率: 65%) を得た。LCMS (m/z): 243 [M + H]<sup>+</sup>。

30

8-エチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4(1H)-オン (SB1-E-18-02)

## 【化 2 6 5】



40

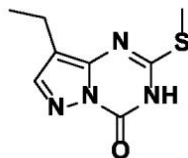
## 【0 3 9 1】

アセトニトリル (40 mL) における SB1-E-18-01 (3.9 g、16.1 mmol) の溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.67 g、48.3 mmol) は r. t で一部加えられた。混合物は 85 °C で終夜加熱され、冷却され、AcOH で酸性化された。固体はろ別され、SB1-E-18-02 (黄色の固体、2.1 g、収率: 66%) を得た。LCMS (m/z): 197 [M + H]<sup>+</sup>。

8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4(3H)-オン (SB1-E-18-03)

50

## 【化 2 6 6】

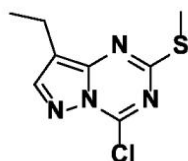


## 【0 3 9 2】

ジオキサン／ $H_2O$  (30／8 mL) における SB1-E-18-02 (2.1 g、10.7 mmol) および NaOH (0.86 g、21.4 mmol) の攪拌された混合物にヨードメタン (1.52 g、10.7 mmol) は加えられた。この混合物は r. t で 1 h 攪拌され、塩酸で酸性化され、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (DCM／MeOH = 30／1) によって精製され、SB1-E-18-03 (白色の固体、2.0 g、収率：89%) を得た。LCMS (m/z): 211 [M + H]<sup>+</sup>。

4-クロロ-8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン (SB1-E-18-04)

## 【化 2 6 7】

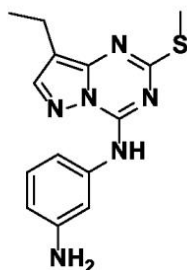


## 【0 3 9 3】

アセトニトリル (10 mL) における SB1-E-18-03 (2.0 g、9.5 mmol) および N, N-ジメチルアニリン (2.3 g、19.0 mmol) の攪拌された混合物にアルゴン下で  $POCl_3$  (20 mL、219 mmol) は加えられた。この混合物は 85 °C で終夜加熱され、冷却され、反応混合物は減圧下で濃縮され、SB1-E-18-04 (白色の固体、2.2 g、収率：100%、次のステップで直接的に用いられた) の残滓を与えた。LCMS (m/z): 229 [M + H]<sup>+</sup>。

N1-(8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル) ベンゼン-1, 3-ジアミン (SB1-E-18-05)

## 【化 2 6 8】

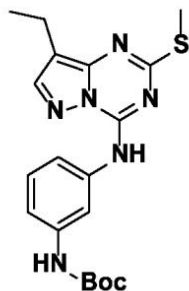


## 【0 3 9 4】

アセトニトリル (25 mL) における SB1-E-18-04 (2.2 g、9.5 mmol)、ベンゼン-1, 3-ジアミン (1.23 g、11.4 mmol) および NaHCO<sub>3</sub> (130.4 mg、0.95 mmol) の攪拌された混合物に対して。この混合物は 75 °C で終夜加熱され、冷却され、ろ過され、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (PE／酢酸エチル = 3／1 ～ 1／1) によって精製され、SB1-E-18-05 (白色の固体、1.1 g、収率：38%) を得た。LCMS (m/z): 301 [M + H]<sup>+</sup>。

tert-ブチル 3-(8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イルアミノ) フェニルカルバマート (SB1-E-18-06)

## 【化 2 6 9】



10

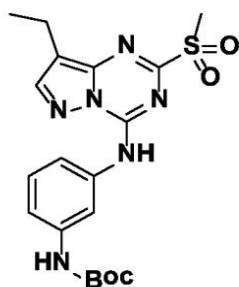
## 【0 3 9 5】

MeOH (20.0 mL) における SB1-E-18-05 (1.1 g、3.67 mmol) の溶液に *tert*-ブチルジカルボナート (1.2 g、5.5 mmol) および TEA (1.1 g、11.0 mmol) は *r. t* で一部加えられた。反応は *r. t* で終夜撹拌された。反応混合物は減圧下で濃縮され、残滓を与え、フラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル = 3/1) によって精製され、SB1-E-18-06 (白色の固体、1.26 g、収率：86%) を得た。LCMS (*m/z*): 401 [M + H]<sup>+</sup>。

*tert*-ブチル 3-(8-エチル-2-(メチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニルカルバマート (SB1-E-18-07)

20

## 【化 2 7 0】



30

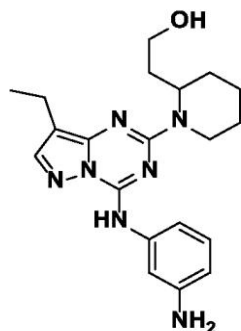
## 【0 3 9 6】

DCM (15 mL) における SB1-E-18-06 (600 mg、1.5 mmol) の溶液に 3-クロロ過安息香酸 (776 mg、4.5 mmol) は *r. t* で一部加えられた。混合物は *r. t* で 1 h 撹拌された。反応混合物は飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液 (10 mL) で消され、DCM (50 mL) で希釈され、飽和水性 NaCl (3 × 50 mL) で洗浄され、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過され、濃縮され、SB1-E-18-07 (黄色の固体、620 mg、収率：96%) を与え、次のステップに直接的に用いられた。LCMS (*m/z*): 433 [M + H]<sup>+</sup>。

2-(1-(4-(3-アミノフェニルアミノ)-8-エチルピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-2-イル)ピペリジン-2-イル)エタノール (SB1-E-18-08)

40

## 【化 2 7 1】



10

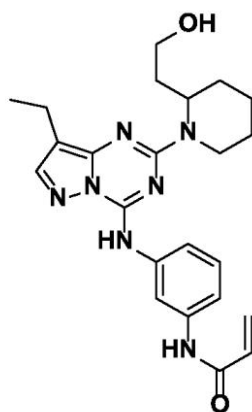
## 【0 3 9 7】

N-メチル-2-ピロリドン (3 mL) における SB1-E-18-07 (360 mg、0.84 mmol) および 2-(ピペリジン-2-イル) エタノール (215 mg、1.67 mmol) の攪拌された混合物に KF (146 mg、2.51 mmol) は加えられた。この混合物は 170 °C で 3 h 加熱され、冷却され、ろ過され、粗製物はシリカゲル (PE/酢酸エチル = 2/1) によって精製され、SB1-E-18-08 (黄色の固体、150 mg、収率: 47%) を得た。LCMS (m/z): 382 [M + H]<sup>+</sup>。

N-(3-(8-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (SB1-E-18)

20

## 【化 2 7 2】



30

## 【0 3 9 8】

THF (2 mL) における SB1-E-18-08 (70 mg、0.18 mmol) の溶液に塩化アクリロイル (18 mg、0.20 mmol) およびトリエチルアミン (54 mg、0.54 mmol) は加えられ、r. t で 2 h 攪拌された。完了後、反応混合物はジクロロメタン (10 mL) で希釈され、水 (10 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL × 2) で洗浄され、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮され、prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-18 (本明細書において E-18 および E18 とも言う) (白色の固体、13 mg、収率: 16%) を得た。HPLC: 100% (254 nm); LCMS (m/z): 555 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ : 10.17 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 17, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.65 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.88 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.47-2.50 (m, 2H), 1.56-1.88 (m, 8H), 1.36-1.38 (m, 1H), 1.19-1.23 (m, 4H)。

40

## 【0 3 9 9】

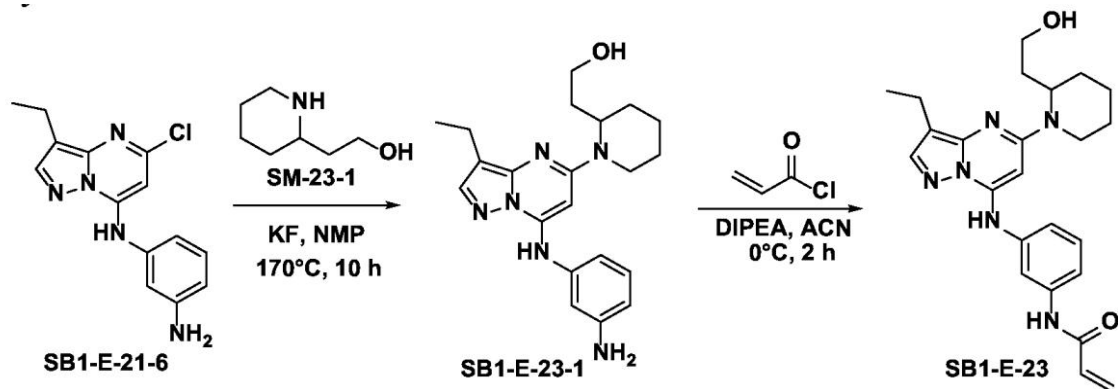
例 16. N-(3-(3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1

50

ール)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (SB1-E-23)

合成スキーム 16

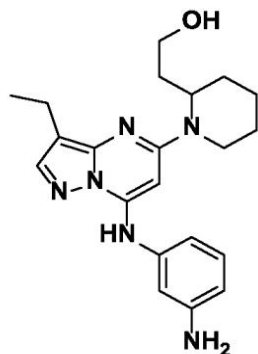
【化 273】



10

2-(1-(7-(3-アミノフェニルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-イル)エタノール (SB1-E-23-1)

【化 274】



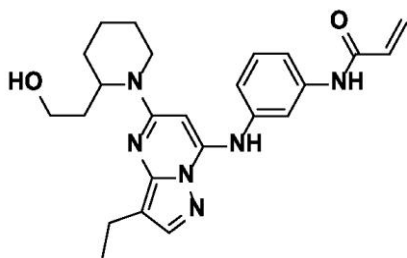
20

SB1-E-21-6 (1.1 g, 3.82 mmol)、SM-23-1 (800 mg、6.19 mmol)、KF (1.0 g、17.2 mmol) および NMP (3 mL) の混合物は 168°C で 12 h 撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (PE/酢酸エチル = 2/1、1/1) によって精製され、SB1-E-23-1 (薄い茶色の固体、1.0 g、収率 69%) を得た。LCMS (m/z): 381 [M + H]<sup>+</sup>。

30

N-(3-(3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (SB1-E-23)

【化 275】



40

【0400】

CH<sub>3</sub>CN (12 mL) における SB1-E-23-1 (150 mg、0.394 mmol)、DIPEA (0.7 mL) の溶液に CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における塩化アクリロイル (54 mg、0.597 mmol) の溶液は滴下して加えられ、混合物は 0°C で 3 h

50

攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は *prep-TLC* (DCM/MeOH = 30/1) および *prep-HPLC* (C18カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-23 (本明細書において E-9 および E9 とも言う) (灰白色の固体、15 mg、収率 9%) を得た。HPLC: 98% (254 nm); LCMS (m/z): 435 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10.23 (s, 1 H), 9.29 (s, 1H), 7.88 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.33-7.36 (m, 2 H), 7.16-7.19 (m, 1 H), 6.45 (dd, J<sub>1</sub> = 17.2 Hz, J<sub>2</sub> = 10.0 Hz, 1 H), 6.27 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.77 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 4.58 (m, 2 H), 4.26 (m, 1 H), 3.34-3.38 (m, 1 H), 2.87 (t, 1 H), 2.54 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.28-1.84 (m, 8 H), 1.22 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。

10

## 【0401】

例 17. N-(3-(5-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (SB1-E-21)

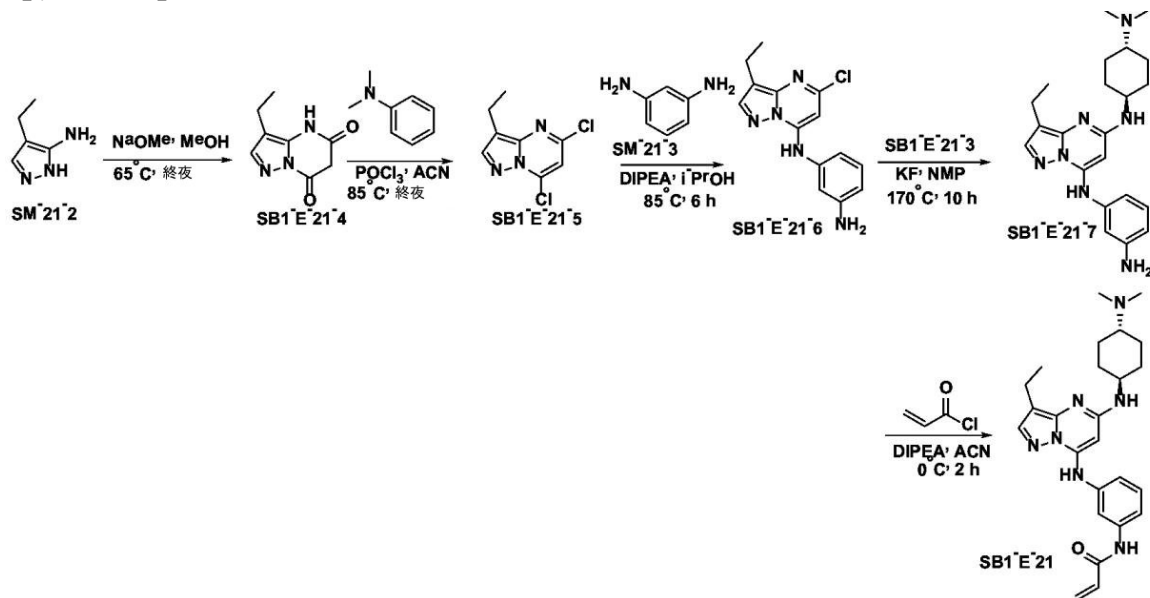
合成スキーム 17

## 【化 276】



20

## 【化 277】

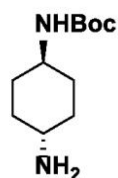


30

40

*tert*-ブチル (1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシルカルバマート (SB1-E-21-1)

## 【化 278】

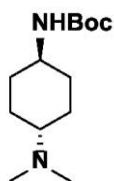


50

MeOH (100 mL) における SM-21-1 (2.0 g、17.5 mmol) の溶液に MeOH (60 mL) における (Boc)<sub>2</sub>O (1.1 g、5.04 mmol) の溶液は滴下して 30 min 加えられ、混合物は r. t で終夜撹拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓に H<sub>2</sub>O (50 mL) は加えられ、さらに r. t で 20 min 撹拌され、次いでろ過され、ろ過液は酢酸エチル (120 mL × 2) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過され、濃縮されて溶媒を除去し、SB1-E-21-1 (灰白色の固体、900 mg、収率 83%) を得た。  
tert-ブチル (1r, 4r) -4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (SB1-E-21-2)

【化 279】

10



【0402】

MeOH (30 mL) における SB1-E-21-1 (850 mg、3.97 mmol) および HCHO (600 mg、20.0 mmol) の溶液に NaBH<sub>3</sub>CN (1.1 g、17.5 mmol) は加えられ、混合物は r. t で終夜撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は酢酸エチル (100 mL × 4) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。ろ過され、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (DCM/MeOH = 10/1、5/1) によって精製され、SB1-E-21-2 (薄い茶色の固体、800 mg、収率 83%) を得た。LCMS (m/z): 243 [M + H]<sup>+</sup>。

20

(1r, 4r) -N1, N1-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン (SB1-E-21-3)

【化 280】



30

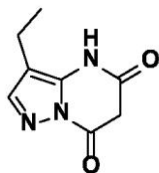
【0403】

SB1-E-21-2 (350 mg、1.44 mmol)、DCM (3 mL) および TFA (3 mL) の混合物は r. t で 3 h 撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、SB1-E-21-3 (薄い黄色の粘着性の油、200 mg、収率 98%) を得た。LCMS (m/z): 143 [M + H]<sup>+</sup>。

3-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7 (4H, 6H) -ジオン (SB1-E-21-4)

40

【化 281】



【0404】

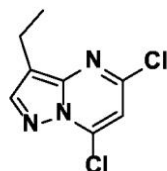
SM-21-2 (5.0 g、24.8 mmol)、ジメチルマロン酸 (10 mL、87

50

. 0 mmol)、MeOH (80 mL) および NaOMe (7.0 g、129.6 mmol) の混合物は 65 °C で終夜撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓に H<sub>2</sub>O (10 mL)、2 M HCl が加えられ、PH < 7 とし、次いでろ過され、固体は H<sub>2</sub>O (50 mL) で洗浄され、乾燥させて SB1-E-21-4 (薄い黄色の固体、2.6 g、収率 58%) を得た。LCMS (m/z): 180 [M + H]<sup>+</sup>。

5, 7-ジクロロ 3-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン (SB1-E-21-5)

【化 282】



10

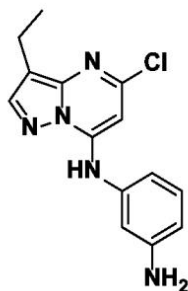
【0405】

CH<sub>3</sub>CN (20 mL) における SB1-21-4 (2.6 g、14.5 mmol) の懸濁液に N, N-ジメチルアニリン (3.6 g、29.7 mmol)、POCl<sub>3</sub> (11.5 g、75.0 mmol) は滴下して加えられ、混合物は 85 °C で終夜撹拌された。完了後、0 °C まで冷却され、反応を消すために H<sub>2</sub>O (50 mL) が加えられ、ろ過され、固体は H<sub>2</sub>O (50 mL) で洗浄され、乾燥させて SB1-E-21-5 (薄い茶色の固体、2.7 g、86%) を得た。LCMS (m/z): 216 [M + H]<sup>+</sup>

20

N1-(5-クロロ 3-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イル) ベンゼン-1, 3-ジアミン (SB1-E-21-6)

【化 283】



30

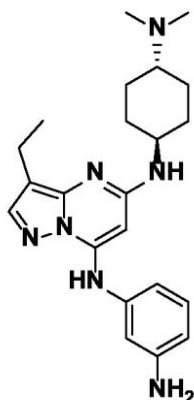
【0406】

SB1-E-21-5 (2.6 g、12.0 mmol)、SM-21-3 (1.5 g、13.9 mmol)、DIPEA (5 mL) および i-PrOH (30 mL) の混合物は 85 °C で 6 h 撹拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル (DCM/MeOH = 200/1) によって精製され、SB1-E-21-6 (茶色の固体、2.8 g、収率 81%) を得た。LCMS (m/z): 288 [M + H]<sup>+</sup>。

N7-(3-アミノフェニル)-N5-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-3-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5, 7-ジアミン (SB1-E-21-7)

40

## 【化 2 8 4】



10

## 【0 4 0 7】

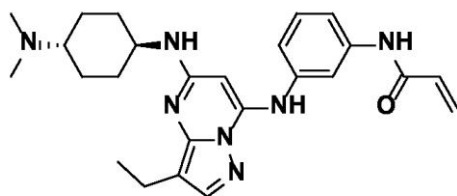
S B 1 - E - 2 1 - 6 (400 mg、1.39 mmol)、S B 1 - E - 2 1 - 3 (200 mg、1.41 mmol)、K F (400 mg、6.88 mmol) および N M P (1.5 mL) の混合物は密封チューブにおいて 145 °C で 10 h 攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は p r e p - T L C (D C M / M e O H = 6 / 1) によって精製され、S B 1 - E - 2 1 - 7 (薄い茶色の固体、160 mg、収率 29%) を得た。

LCMS (m/z): 394 [M + H]<sup>+</sup>。

20

N - (3 - (5 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 3 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド (S B 1 - E - 2 1)

## 【化 2 8 5】



30

## 【0 4 0 8】

C H <sub>3</sub> C N (3 mL) における S B 1 - E - 2 1 - 7 (60 mg、0.152 mmol) および D I P E A (0.3 mL) の溶液に C H <sub>3</sub> C N (1 mL) における塩化アクリル (25 mg、0.276 mmol) は滴下して加えられ、混合物は 0 °C で 3 h 攪拌された。完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は p r e p - T L C (D C M / M e O H = 10 / 1) および p r e p - H P L C (C 18 カラム、C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O、0.05% N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> を含有する) によって精製され、S B 1 - E - 2 1 (本明細書において E - 2 1 および E 2 1 とも言う) (灰白色の固体、7 mg、収率 10%) を得た。HPLC: 99% (254 nm); LCMS (m/z): 448 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10.26 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 7.69 (s, 2 H), 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J<sub>1</sub> = 17.5 Hz, J<sub>2</sub> = 12.0 Hz, 1 H), 6.28 (d, J = 17.5 Hz, 1 H), 5.78 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 2.55 (m, 4 H), 2.17 (s, 6 H), 1.78-2.13 (m, 4 H), 1.12-1.27 (m, 8 H)。

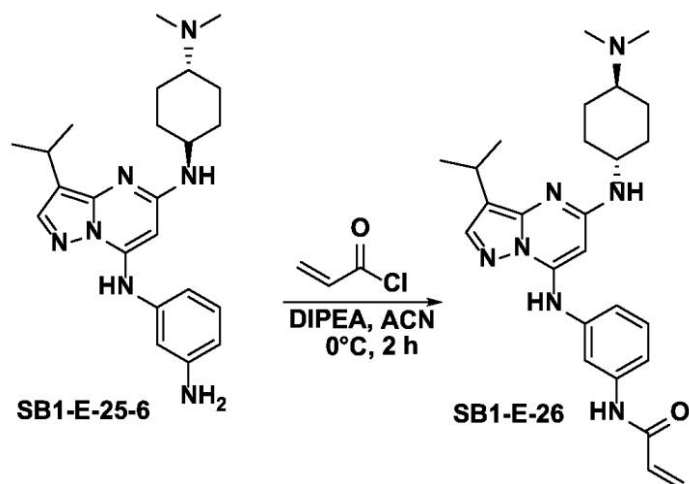
40

## 【0 4 0 9】

例 18. N - (3 - (5 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 3 - イソプロピルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド (S B 1 - E - 2 6)

合成スキーム 18

## 【化 2 8 6】



10

N-((3-((5-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-3-イソプロピルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (SB1-E-26)

CH<sub>3</sub>CN (5 mL) における SB1-E-25-6 (70 mg、0.172 mmol) および DIPEA (0.5 mL) の溶液に CH<sub>3</sub>CN (1 mL) における塩化アクリル (30 mg、0.331 mmol) は加えられ、混合物は r. t で 15 h 攪拌され、完了後、濃縮されて溶媒を除去し、残滓は prep-TLC (DCM/MeOH = 10/1) および prep-HPLC (C18 カラム、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O、0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> を含有する) によって精製され、SB1-E-26 (本明細書において E-26 および E26 とも言う) (白色の固体、12 mg、収率 15%) を得た。HPLC: 100% (254 nm); LCMS (m/z): 462 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ 10.26 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, J<sub>1</sub> = 16.0 Hz, J<sub>2</sub> = 9.5 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.18 (s, 7H), 2.06 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.12-1.29 (m, 11H)。

20

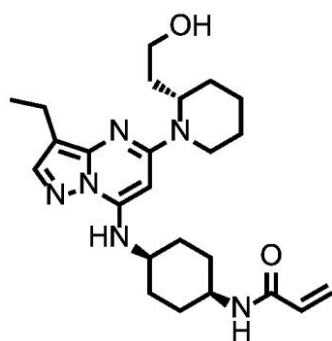
30

## 【0410】

例 19. N-((1R, 4S)-4-((3-エチル-5-((S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド (MFH-1-169-1)

合成スキーム 19

## 【化 2 8 7】

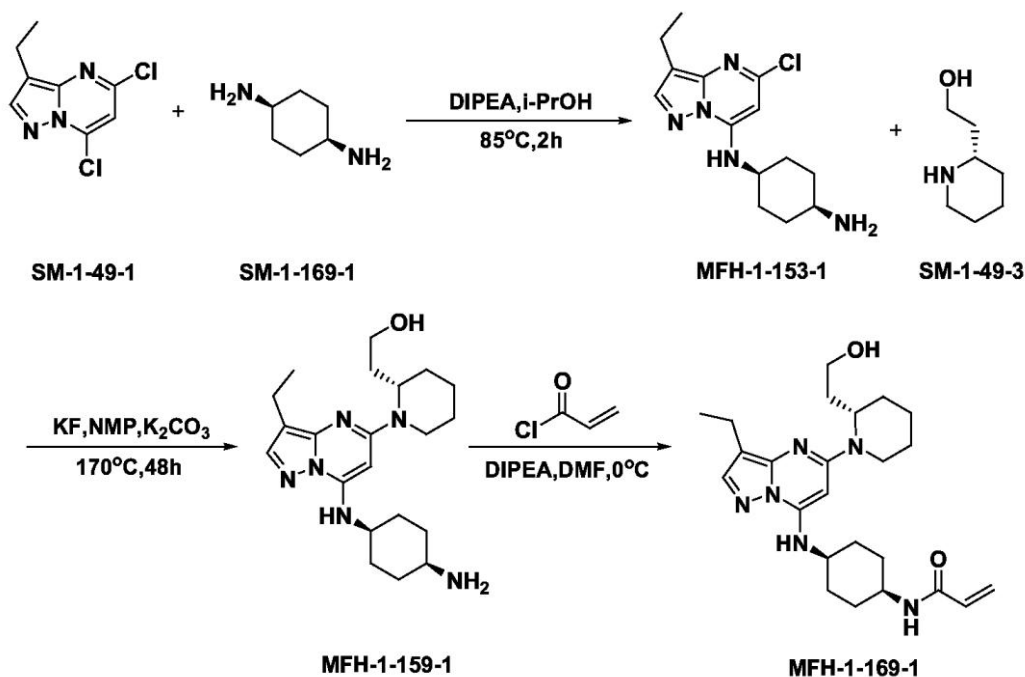


MFH-1-169-1

((1S, 4S)-N1-(5-クロロ-3-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)シクロヘキサ-1, 4-ジアミン (MFH-1-153-1))

40

【化 2 8 8】



10

20

SM-1-49-1 (300 mg、1.388 mmol)、SM-1-167-1 (182 mg、1.6 mmol)、DIPEA (270 mg) および i-PrOH (8 mL) の混合物は 85 °C で 2 h 攪拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓はシリカゲル (NH<sub>3</sub>/MeOH (1.75 N)/DCM = 0-20%) によって精製され、MFH-1-153-1 (240 g、収率 59%) を得た。LCMS (m/z): 294 [M + H]<sup>+</sup>。

【0411】

2-((S)-1-(7-((1s, 4R)-4-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-イル)エタノール (MFH-1-159-1)

30

MFH-1-153-1 (230 mg、0.783 mmol)、SM-1-49-3 (182 mg、1.41 mmol)、KF (205 mg、3.5235 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (194 mg、1.41 mmol) および NMP (2 mL) の混合物は 170 °C で 48 h 攪拌された。完了後、残滓はクロロホルム/i-プロパノール (4/1) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の除去後の残滓はシリカゲル (NH<sub>3</sub>/MeOH (1.75 N)/DCM = 0-20%) によって精製され、MFH-1-159-1 (50 mg、収率 16.5%) を得た。LCMS (m/z): 387 [M + H]<sup>+</sup>。

【0412】

N-((1R, 4s)-4-(3-エチル-5-((S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド (MFH-1-169-1)

40

CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における MFH-1-159-1 (25 mg、0.06468 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に DCM (0.5 mL) における塩化アクリロイル (8 mg、0.0841 mmol) は滴下して加えられた。混合物は 0 °C で 1 h 攪拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFA を含有する) によって精製され、MFH-1-169-1 (灰白色の固体、4.8 mg、収率 16%) を得た。HPLC: 97% (254 nm); LCMS (m/z): 441 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.30 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz,

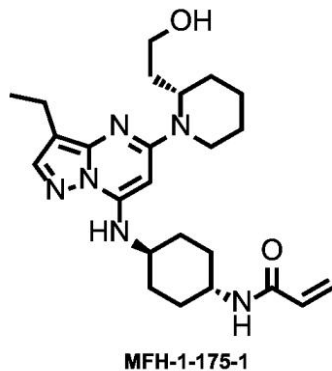
50

1H), 5.78 (s, 1H), 5.59 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.15 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 3H), 3.08 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 18.6, 10.5 Hz, 1H), 1.84 (dt, J = 12.9, 7.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.57 (m, 10H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0413】

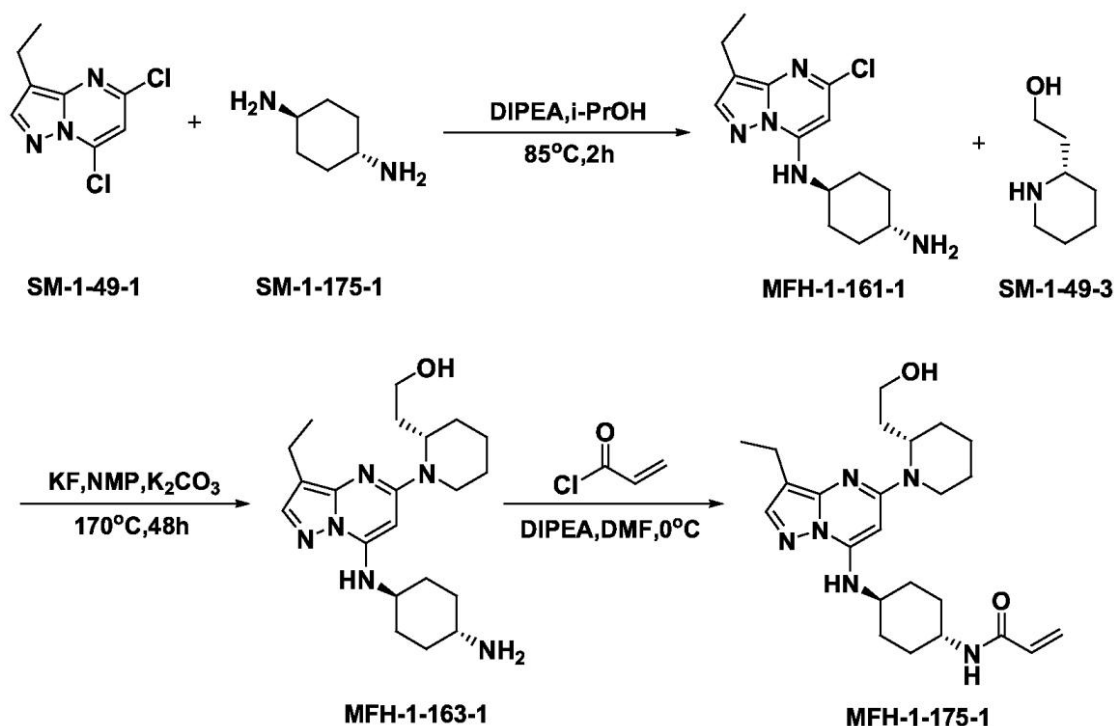
例20. N-((1S, 4r)-4-((3-エチル-5-((S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド (MFH-1-175-1)

【化289】



合成スキーム20

【化290】



((1r, 4r)-N1-(5-クロロ-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)シクロヘキササン-1,4-ジアミン (MFH-1-161-1)

SM-1-49-1 (300mg、1.388mmol)、SM-1-175-1 (250mg、2.19mmol)、DIPEA (270mg) および i-PrOH (8mL) の混合物は85℃で1h攪拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓はシリカゲル (NH<sub>3</sub>/MeOH (1.75N)/DCM=0-20%) によって精製され、MFH-1-161-1 (230g、収率56%) を得た。LCMS (m/z): 294 [M+H]<sup>+</sup>。

【0414】

2-((S)-1-(7-((1r, 4S)-4-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-

10

20

30

40

50

エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ピペリジン-2-イル) エタノール (MFH-1-163-1)

MFH-1-161-1 (230 mg、0.783 mmol)、SM-1-49-3 (182 mg、1.41 mmol)、KF (205 mg、3.5235 mmol)、 $K_2CO_3$  (194 mg、1.41 mmol) および NMP (2 mL) の混合物は 170 °C で 48 h 攪拌された。完了後、残滓はクロロホルムおよび 2-プロパノール (4:1) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、 $Na_2SO_4$  で乾燥させた。溶媒の除去後の残滓はシリカゲル ( $NH_3$  / MeOH (1.75 N) / DCM = 0-20%) によって精製され、MFH-1-163-1 (30 mg、収率 10%) を得た。LCMS (m/z): 387  $[M + H]^+$ 。

10

#### 【0415】

N-((1S, 4r)-4-(3-エチル-5-((S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド (MFH-1-175-1)

$CH_3CN$  (2 mL) における MFH-1-163-1 (30 mg、0.07762 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に DCM (0.5 mL) における塩化アクリロイル (9 mg、0.101 mmol) は滴下して加えられた。混合物は 0 °C で 1 h 攪拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH /  $H_2O$ 、0.05% TFA を含有する) によって精製され、MFH-1-175-1 (灰白色の固体、12.8 mg、収率 37%) を得た。HPLC: 97% (254 nm); LCMS (m/z): 441  $[M + H]^+$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO)  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.24 (dd,  $J$  = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.08 (dd,  $J$  = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.77 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 5.58 (dd,  $J$  = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.14 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.11 (t,  $J$  = 13.0 Hz, 1H), 2.57 (dt,  $J$  = 9.8, 4.9 Hz, 2H), 2.07 - 1.82 (m, 5H), 1.83 - 1.56 (m, 8H), 1.53 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 1.39 (td,  $J$  = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.25 - 1.13 (m, 3H)。

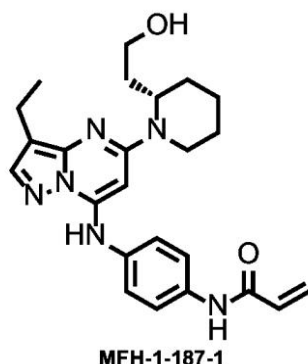
20

#### 【0416】

例 21. (S)-N-(4-((3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (MFH-1-187-1)

30

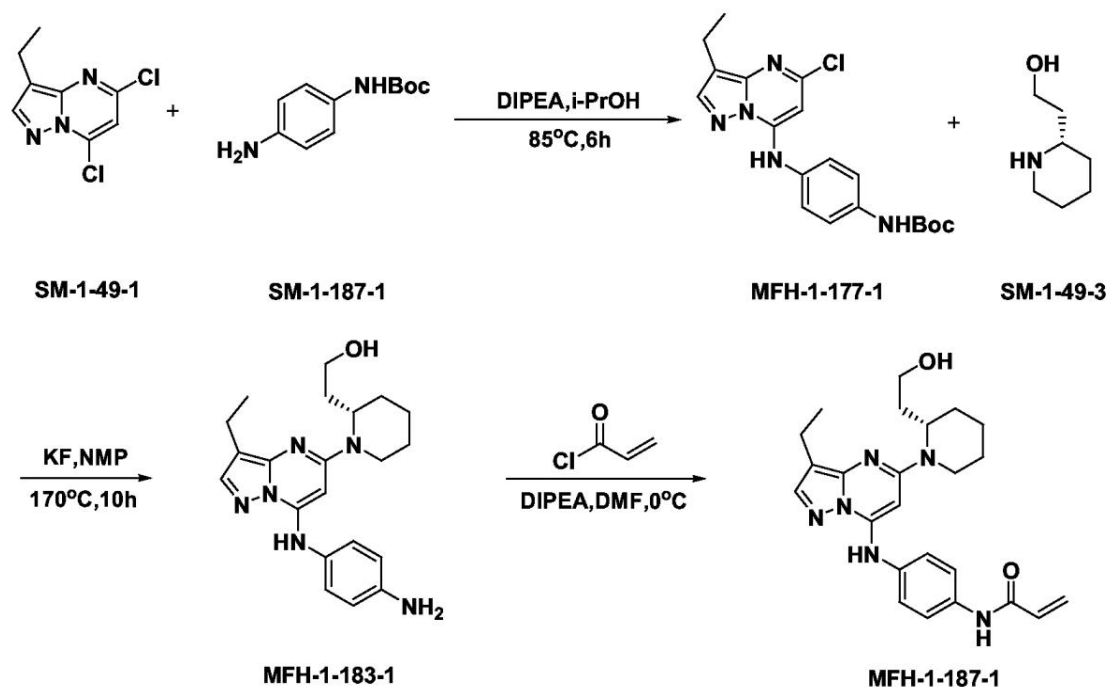
#### 【化291】



40

合成スキーム 21

【化 2 9 2】



tert-ブチル 4- (5-クロロ-3-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ) フェニルカルバマート (MFH-1-177-1)

SM-1-49-1 (500 mg、2.314 mmol)、SM-1-187-1 (520 mg、2.5 mmol)、DIPEA (898 mg) および i-PrOH (8 mL) の混合物は 85°C で 6 h 攪拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=0-20%) によって精製され、MFH-1-177-1 (898 g、収率 100%) を得た。LCMS (m/z): 388 [M + H]<sup>+</sup>。

【0417】

(S)-2- (1- (7- (4-アミノフェニルアミノ) -3-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-イル) ピペリジン-2-イル) エタノール (MFH-1-183-1)

MFH-1-177-1 (449 mg、1.157 mmol)、SM-1-49-3 (240 mg、1.8512 mmol)、KF (303 mg、5.2 mmol) および NMP (2 mL) の混合物は 170°C で 10 h 攪拌された。完了後、溶液はクロロホルムおよび 2-プロパノール (4:1) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒は除去され、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=0-20%) によって精製され、MFH-1-183-1 (400 mg、収率 91%) を得た。LCMS (m/z): 381 [M + H]<sup>+</sup>。

【0418】

(S)-N- (4- (3-エチル-5- (2- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-7-イルアミノ) フェニル) アクリルアミド (MFH-1-187-1)

CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における MFH-1-183-1 (80 mg、0.21 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に DCM (0.5 mL) における塩化アクリロイル (25 mg、0.273 mmol) は滴下して加えられた。混合物は 0°C で 1 h 攪拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFA を含有する) によって精製され、MFH-1-187-1 (灰白色の固体、33.6 mg、収率 36.8%) を得た。HPLC: 96% (254 nm); LCMS (m/z): 435 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.46 (dd, J = 17.0,

10

20

30

40

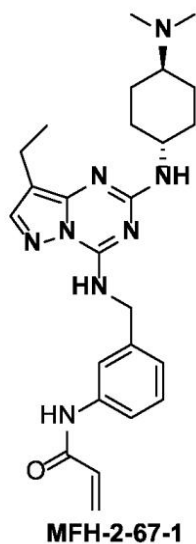
50

10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 17.0, 1.9$  Hz, 1H), 5.84 - 5.68 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.32 (ddd,  $J = 10.9, 8.2, 4.9$  Hz, 2H), 3.00 (dd,  $J = 24.6, 11.8$  Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 1.90 (td,  $J = 13.5, 5.1$  Hz, 1H), 1.76 - 1.51 (m, 6H), 1.49 - 1.33 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 3H)。

【0419】

例22. N-(3-((2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルピラゾロ[1,5-*a*][1,3,5]トリアジン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド(MFH-2-67-1)

【化293】

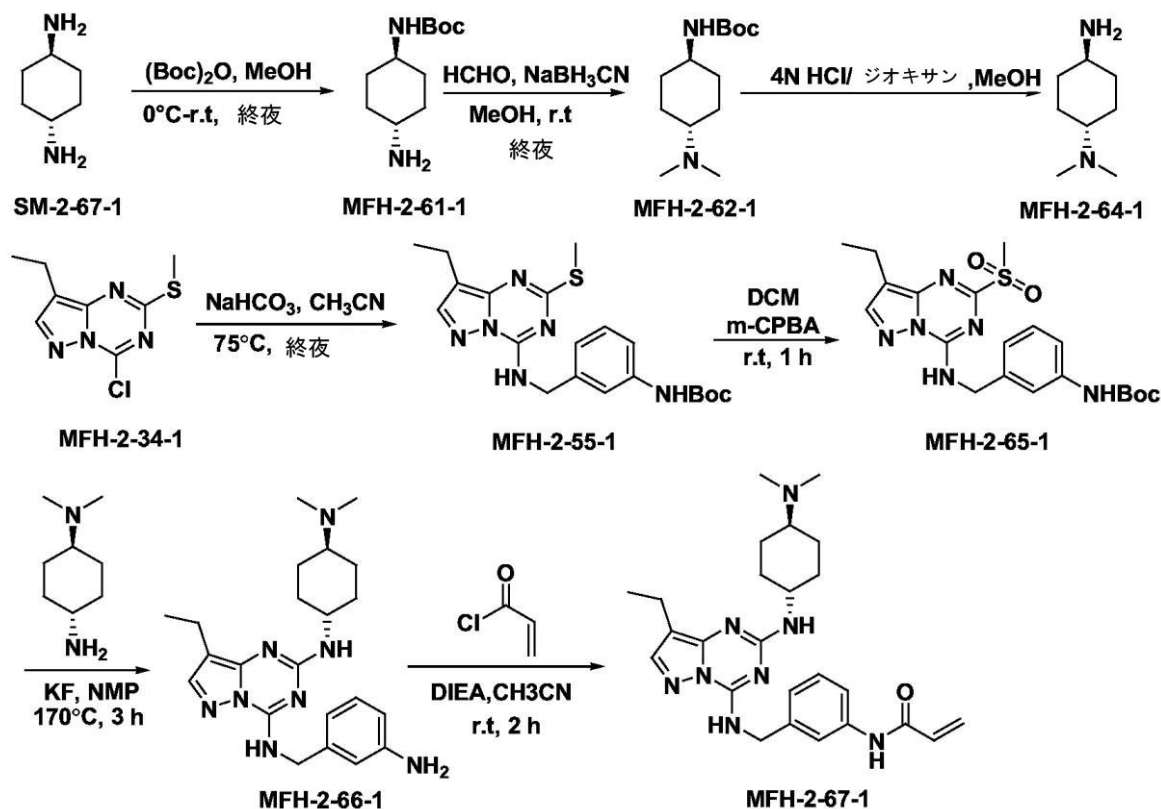


10

20

合成スキーム22

【化294】



30

40

tert-ブチル(1*r*, 4*r*)-4-アミノシクロヘキシルカルバマート(MFH-2-61-1)

50

MeOH (100 mL) における SM-2-67-1 (2.0 g、17.5 mmol) の溶液に MeOH (60 mL) における (Boc)<sub>2</sub>O (1.1 g、5.04 mmol) の溶液は滴下して 30 min 加えられた。混合物は室温で終夜撹拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓に H<sub>2</sub>O (50 mL) は加えられ、さらに室温で 20 min 撹拌され、次いでろ過された。ろ過液は酢酸エチル (120 mL × 2) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶液は次いで減圧下で濃縮され、MFH-2-61-1 (灰白色の固体、900 mg、収率 83%) を得た。

#### 【0420】

tert-ブチル (1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルカルバマート (MFH-2-62-1)

10

MeOH (30 mL) における MFH-2-61-1 (850 mg、3.97 mmol) および HCHO (600 mg、20.0 mmol) の溶液に NaBH<sub>3</sub>CN (1.1 g、17.5 mmol) は加えられ、混合物は室温で終夜撹拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓は酢酸エチル (100 mL × 4) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒の除去後の残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 10/1、5/1) によって精製され、MFH-2-62-1 (薄い茶色の固体、800 mg、収率 83%) を得た。LCMS (m/z): 243 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0421】

(1r, 4r)-N1, N1-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン (MFH-2-64-1)

20

メタノール (5 mL) における化合物 MFH-2-62-1 (350 mg、1.44 mmol) の混合物に 4N HCl/ジオキサン (10 mL) は加えられ、室温で 3 h 撹拌された。混合物は濃縮され、粗混合物は次のステップにおいて直接的に用いられた。LCMS (m/z): 143 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0422】

tert-ブチル 3-((8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イルアミノ)メチル)フェニルカルバマート (MFH-2-55-1)

アセトニトリル (5 mL) における MFH-2-34-1 (220 mg、0.962 mmol)、tert-ブチル 3-(アミノメチル)フェニルカルバマート (214 mg、0.962 mmol) および NaHCO<sub>3</sub> (121 mg、1.443 mmol) の撹拌された混合物は 75 °C で終夜加熱され、次いで室温まで冷却された。溶液はろ過され、減圧下で濃縮された。残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル = 3:1 ~ 1:1) によって精製され、MFH-2-55-1 (白色の固体、210 mg、収率: 52%) を与えた。LCMS (m/z): 415 [M + H]<sup>+</sup>。

30

#### 【0423】

tert-ブチル 3-((8-エチル-2-(メチルスルホニル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イルアミノ)メチル)フェニルカルバマート (MFH-2-65-1)

DCM (3 mL) における MFH-2-55-1 (110 mg、0.2654 mmol) の溶液に 3-クロロ過安息香酸 (137 mg、0.7961 mmol) は室温で一部加えられ、1 h 撹拌された。反応混合物は飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液 (10 mL) で消され、DCM (50 mL) で希釈され、飽和水性 NaCl (3 × 50 mL) で洗浄され、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、ろ過され、濃縮され、MFH-2-65-1 (黄色の固体、118 mg、収率: 100%) を与え、これは次のステップにおいて直接的に用いられた。LCMS (m/z): 447 [M + H]<sup>+</sup>。

40

#### 【0424】

N4-(3-アミノベンジル)-N2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)-8-エチルピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-2, 4-ジアミン (MFH-2-66-1)

50

N-メチル-2-ピロリドン (3 mL) におけるMFH-2-65-1 (118 mg、0.2654 mmol) およびMFH-2-64-1 (98 mg、0.4554 mmol) の攪拌された混合物にKF (46 mg、0.7962 mmol) は加えられた。この混合物は170℃で3 h加熱され、次いで冷却され、ろ過された。粗混合物はシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=0-20%) によって精製され、MFH-2-66-1 (黄色の固体、30 mg、収率: 28%) を与えた。LCMS (m/z): 409 [M + H]<sup>+</sup>。

【0425】

N-(3-((2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシルアミノ)-8-エチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド (MFH-2-67-1)

10

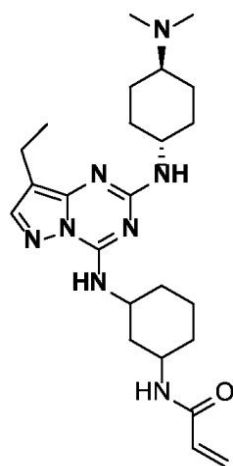
CH<sub>3</sub>CN (2 mL) におけるMFH-2-66-1 (30 mg、0.07343 mmol) の溶液に塩化アクリロイル (9 mg、0.1 mmol) およびDIPEA (0.2 mL) は加えられた。反応は室温で2 h攪拌された。完了後、反応混合物はジクロロメタン (10 mL) で希釈され、水 (10 mL) および飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL × 2) で洗浄され、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒の除去後の残滓はprep-HPLC (C18カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFAを含有する) によって精製され、MFH-2-67-1 (灰白色の固体、11.3 mg、収率28%) を得た。HPLC: 97% (254 nm); LCMS (m/z): 463 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.95 (d, J = 40.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.48 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.42 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1H), 6.31 - 6.14 (m, 1H), 5.75 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.94 - 2.56 (m, 6H), 2.48 (s, 1H), 1.99 (dd, J = 87.3, 31.8 Hz, 4H), 1.51 (s, 2H), 1.39 - 0.96 (m, 6H)。

20

【0426】

例23. N-(3-((2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド (MFH-2-78-1)

【化295】



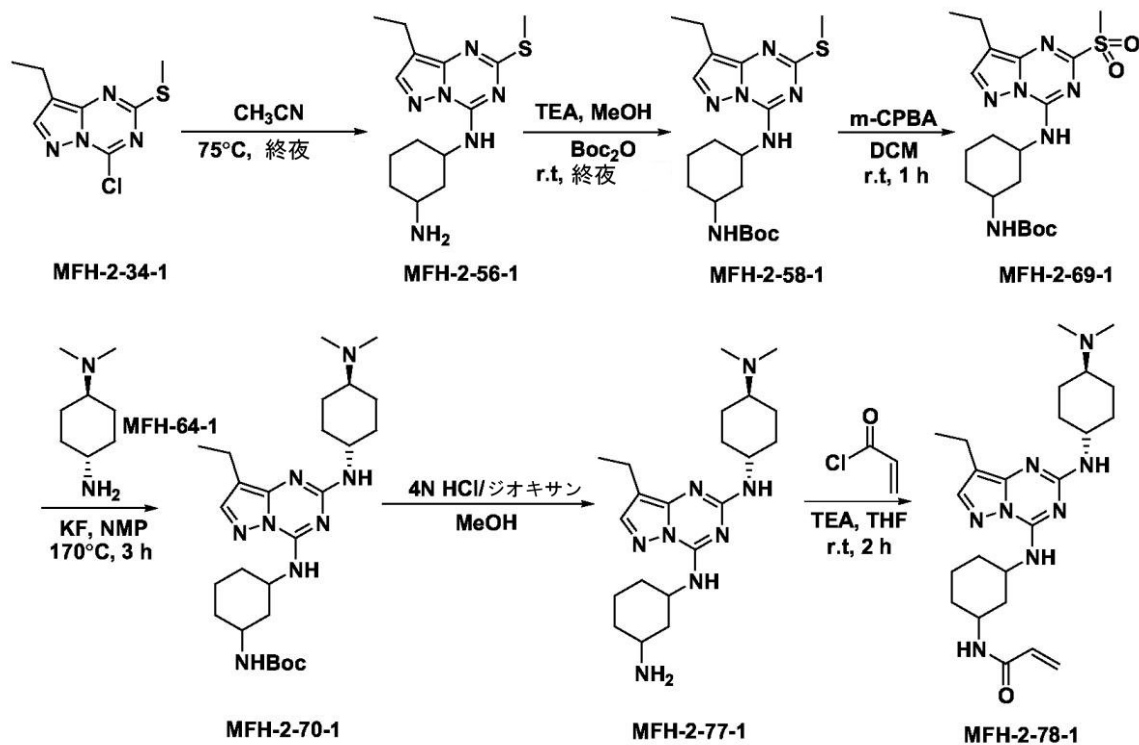
30

MFH-2-78-1

40

合成スキーム23

【化 2 9 6】



N1-(8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル)シクロヘキサン-1,3-ジアミン(MFH-2-56-1)

MFH-2-34-1(220mg、0.96mmol)およびシクロヘキサン-1,3-ジアミン(330mg、2.88mmol)はアセトニトリル(5mL)において溶解させた。混合物は75℃で終夜加熱された。溶媒は次いで減圧下で除去された。粗混合物はシリカゲルクロマトグラフィー(NH<sub>3</sub>/MeOH(1.75N)/DCM=0-20%)によって精製され、MFH-2-56-1(白色の固体、193mg、収率:65%)を得た。LCMS(m/z):307[M+H]<sup>+</sup>。

【0427】

tert-ブチル3-(8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(MFH-2-58-1)

MeOH(6mL)におけるMFH-2-56-1(193mg、0.63mmol)の溶液にtert-ブチルジカルボナート(206mg、0.94mmol)およびTEA(191mg、1.89mmol)は加えられた。反応混合物は室温で終夜攪拌された。反応混合物は減圧下で濃縮され、残滓を与え、これはフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0-20%)によって精製され、MFH-2-58-1(210mg、収率:82%)を与えた。LCMS(m/z):407[M+H]<sup>+</sup>。

【0428】

tert-ブチル3-(8-エチル-2-(メチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)シクロヘキシルカルバマート(MFH-2-69-1)

DCM(5mL)におけるMFH-2-58-1(210mg、0.51mmol)の溶液に3-クロロ過安息香酸(268mg、1.55mmol)は加えられた。混合物は室温で1h攪拌され、次いで飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液(5mL)で消された。反応混合物はDCM(50mL)で抽出され、有機層は飽和水性NaCl(3×50mL)で洗浄され、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過され、濃縮され、MFH-2-69-1(226.6mg、収率:100%)を粗生成物として与え、これは次のステップに直接的に用

いられた。LCMS (m/z): 439 [M + H]<sup>+</sup>。

【0429】

t e r t -ブチル 3 - ( 2 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 8 - エチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イルアミノ) シクロヘキシルカルバマート (MFH-2-70-1)

N - メチル - 2 - ピロリドン ( 3 m L ) における MFH - 2 - 6 9 - 1 ( 2 2 6 . 6 m g 、 0 . 5 1 m m o l ) および MFH - 2 - 6 4 - 1 ( 1 1 8 m g 、 0 . 8 3 m m o l ) の攪拌された混合物に K F ( 9 0 m g 、 1 . 5 5 1 m m o l ) は加えられた。この混合物は 1 7 0 ° C で 3 h 加熱され、次いで冷却され、ろ過された。粗混合物は次いでシリカゲルクロマトグラフィー ( N H <sub>3</sub> / M e O H ( 1 . 7 5 N ) / D C M = 0 - 2 0 % ) によって精製され、MFH - 2 - 7 0 - 1 ( 1 2 0 m g 、 収率 : 4 7 % ) を与えた。LCMS (m/z): 501 [M + H]<sup>+</sup>。

10

【0430】

N 4 - ( 3 - アミノシクロヘキシル ) - N 2 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル ) - 8 - エチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 2 , 4 - ジアミン (MFH-2-77-1)

メタノール ( 5 m L ) における化合物 MFH - 2 - 7 0 - 1 ( 6 0 m g 、 x x m m o l ) の混合物に 4 N H C l / ジオキサン ( 5 m L ) は加えられ、溶液は室温で 3 h 攪拌された。混合物は減圧下で濃縮され、粗混合物は直接的に次のステップにおいて用いられた。LCMS (m/z): 401 [M + H]<sup>+</sup>。

20

【0431】

N - ( 3 - ( 2 - ( ( 1 r , 4 r ) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシルアミノ) - 8 - エチルピラゾロ [ 1 , 5 - a ] [ 1 , 3 , 5 ] トリアジン - 4 - イルアミノ) シクロヘキシル ) アクリルアミド (MFH-2-78-1)

C H <sub>3</sub> C N ( 2 m L ) における MFH - 2 - 7 7 - 1 ( 4 8 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) の溶液に塩化アクリロイル ( 1 4 m g 、 0 . 1 5 6 m m o l ) および D I P E A ( 0 . 2 m l ) は加えられた。反応混合物は室温で 2 h 攪拌された。完了後、反応混合物はジクロロメタン ( 1 0 m l ) で希釈され、飽和 N a H C O <sub>3</sub> 溶液 ( 1 0 m L × 2 ) で洗浄され、水 ( 1 0 m L ) で洗浄された。有機層は無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮され、残滓は p r e p - H P L C ( C 1 8 カラム、M e O H / H <sub>2</sub> O 、 0 . 0 5 % T F A を含有する) によって精製され、MFH - 2 - 7 8 - 1 ( 白色の固体、2 5 . 2 m g 、 収率 : 4 6 % ) を与えた。HPLC: 97% (254 nm); LCMS (m/z): 455 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 6.15 - 6.03 (m, 1H), 5.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.75 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 2.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H), 2.23 - 1.91 (m, 5H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.45 (ddd, J = 45.3, 44.9, 21.3 Hz, 8H), 1.15 (s, 4H)。

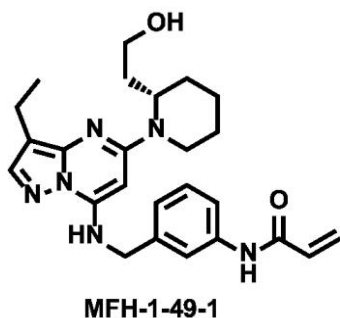
30

【0432】

例 2 4 . ( S ) - N - ( 3 - ( ( 3 - エチル - 5 - ( 2 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 1 - イル ) ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) アミノ ) メチル ) フェニル ) アクリルアミド (MFH-1-49-1)

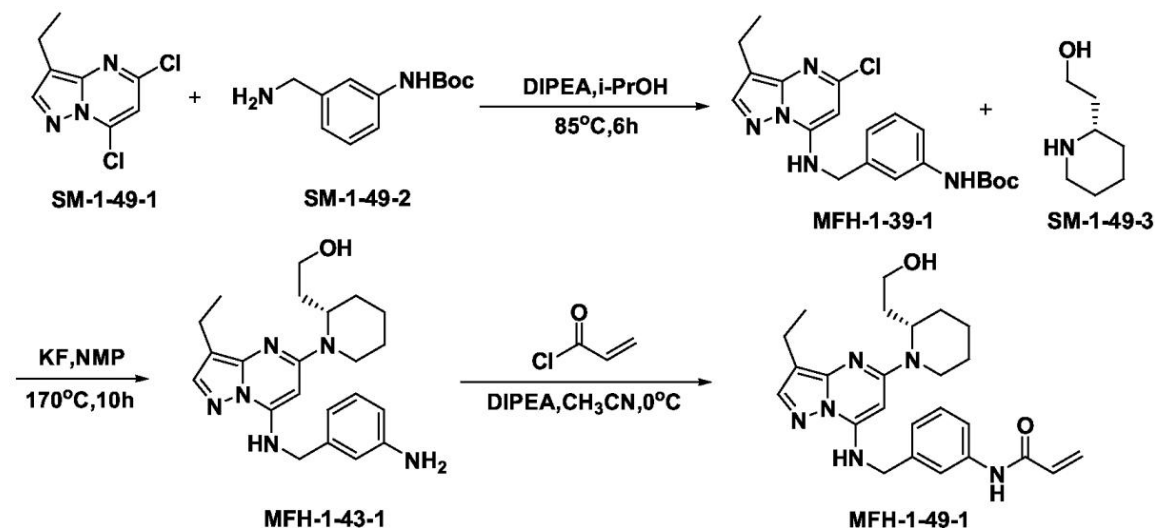
40

【化 2 9 7】



合成スキーム 2 4

【化 2 9 8】



tert-ブチル-3-((5-クロロ-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)メチル)フェニルカルバマート (MFH-1-39-1)

SM-1-49-1 (400 mg、1.85 mmol)、SM-1-49-2 (452.6 mg、2.0364 mmol)、DIPEA (718 mg) および i-PrOH (5 mL) の混合物は 85°C で 6 h 撹拌された。次いで反応混合物は減圧下で濃縮され、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (PE/EA=0-50%) によって精製され、MFH-1-39-1 (白色の固体、0.66 g、収率 88.7%) を得た。LCMS (m/z): 402 [M+H]<sup>+</sup>。

【0433】

(S)-2-(1-(7-(3-アミノベンジルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-イル)エタノール (MFH-1-43-1)

MFH-1-39-1 (660 mg、1.6422 mmol)、SM-1-49-3 (318 mg、2.4633 mmol)、KF (429 mg、7.4 mmol) および NMP (2 mL) の混合物は 170°C で 10 h 撹拌された。完了後、残滓はクロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出され、有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶液はろ過され、減圧下で濃縮された。残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM=0-20%) によって精製され、MFH-1-43-1 (396.3 mg、収率 61%) を得た。LCMS (m/z): 395 [M+H]<sup>+</sup>。

【0434】

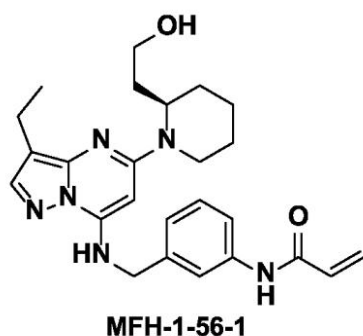
(S)-N-(3-((3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド (MFH-1-49-1)

CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における MFH-1-43-1 (60 mg、0.15 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に DCM (0.5 mL) における塩化アクリロイル (18 mg、0.20 mmol) は滴下して加えられた。混合物は次いで 0℃ で 1 h 攪拌された。反応の完了後、反応は濃縮されて溶媒を除去し、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFA を含有する) によって精製され、MFH-1-49-1 (灰白色の固体、8.6 mg、収率 12.6%) を得た。HPLC: 96% (254 nm); LCMS (m/z): 449 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.14 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.62 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.96 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 1.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 5H), 1.53 (s, 1H), 1.43 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.08 (s, 1H)。

【0435】

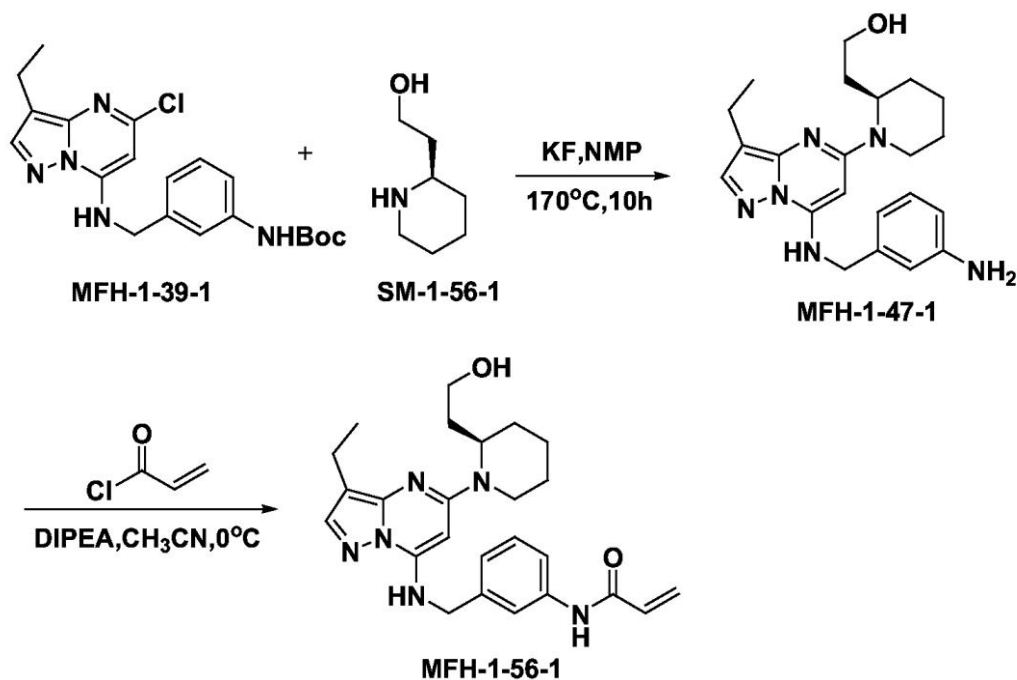
例 25 (R)-N-(3-((3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)メチル)フェニル)アクリルアミド (MFH-1-56-1)

【化299】



合成スキーム 25

【化300】



(R)-2-(1-(7-(3-アミノベンジルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5

－a] ピリミジン－5－イル) ピペリジン－2－イル) エタノール (MFH-1-47-1)

MFH-1-39-1 (330 mg、0.8211 mmol)、SM-1-56-1 (248.6 mg、1.3884 mmol)、KF (242 mg、4.1652 mmol) および NMP (1 mL) の混合物は 170 °C で 10 h 撹拌された。完了後、残滓はクロロホルムおよび 2-プロパノール (4 : 1) で抽出された。有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒は除去され、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 - 20 %) によって精製され、MFH-1-56-1 (259 mg、収率 80 %) を得た。LCMS (m/z): 395 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0436】

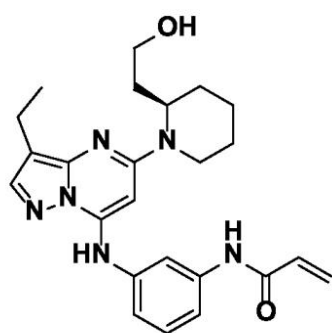
(R) - N - (3 - ((3 - エチル - 5 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ) メチル) フェニル) アクリルアミド (MFH-1-56-1)

CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における MFH-1-47-1 (60 mg、0.152 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に DCM (0.5 mL) における塩化アクリロイル (18 mg、0.198 mmol) は滴下して加えられた。混合物は次いで 0 °C で 1 h 撹拌された。完了後、溶液は濃縮され、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH / H<sub>2</sub>O、0.05 % TFA を含有する) によって精製され、MFH-1-56-1 (灰白色の固体、10 mg、収率 14.6 %) を得た。HPLC: 98% (254 nm); LCMS (m/z): 449 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.65 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.98 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 1.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 5H), 1.58 (s, 1H), 1.44 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 (s, 1H)。

#### 【0437】

例 26 (R) - N - (3 - ((3 - エチル - 5 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド (MFH-1-143-1)

#### 【化 301】



MFH-1-143-1

合成スキーム 26

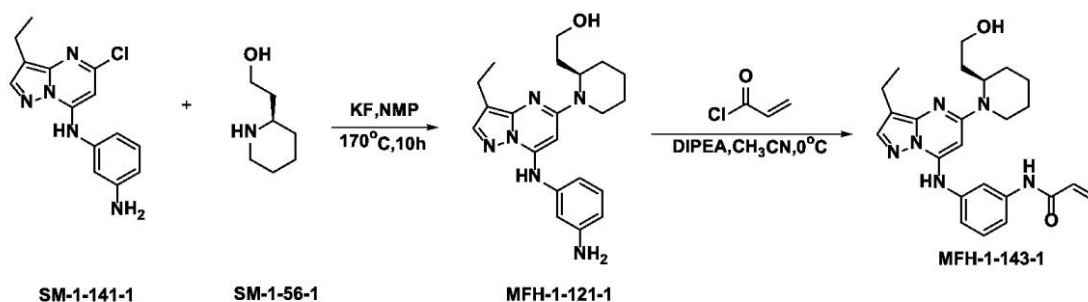
10

20

30

40

## 【化 3 0 2】



10

(R) - 2 - (1 - (7 - (3 - アミノフェニルアミノ) - 3 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) ピペリジン - 2 - イル) エタノール (MFH-1-121-1)

SM-1-141-1 (250 mg、0.869 mmol)、SM-1-56-1 (68 mg、1.3 mmol)、KF (227 mg、3.9 mmol) および NMP (2 mL) の混合物は 170 °C で 10 h 撹拌された。完了後、残滓はクロロホルムおよび 2-プロパノール (4 : 1) で抽出された。有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶媒は除去され、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 0 - 20 %) によって精製され、MFH-1-43-1 (220 mg、収率 66.5 %) を得た。LCMS (m/z): 381 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 4 3 8】

(R) - N - (3 - (3 - エチル - 5 - (2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド (MFH-1-143-1)

CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における MFH-1-121-1 (50 mg、0.13141 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に DCM (0.5 mL) における塩化アクリロイル (15 mg、0.17 mmol) は滴下して加えられた。混合物は 0 °C で 1 h 撹拌された。完了後、溶媒は除去され、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH / H<sub>2</sub>O、0.05 % TFA を含有する) によって精製され、MFH-1-143-1 (灰白色の固体、18 mg、収率 31.5 %) を得た。HPLC: 96% (254 nm); LCMS (m/z): 435 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.92 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.79 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.35 - 3.31 (m, 1H), 3.02 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 1.92 (td, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 5H), 1.58 (s, 1H), 1.44 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.28 - 1.08 (m, 4H)。

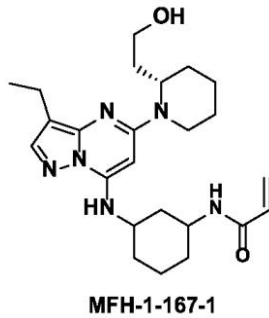
30

## 【0 4 3 9】

例 27 N - (3 - (3 - エチル - 5 - ((S) - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イルアミノ) シクロヘキシル) アクリルアミド (MFH-1-167-1)

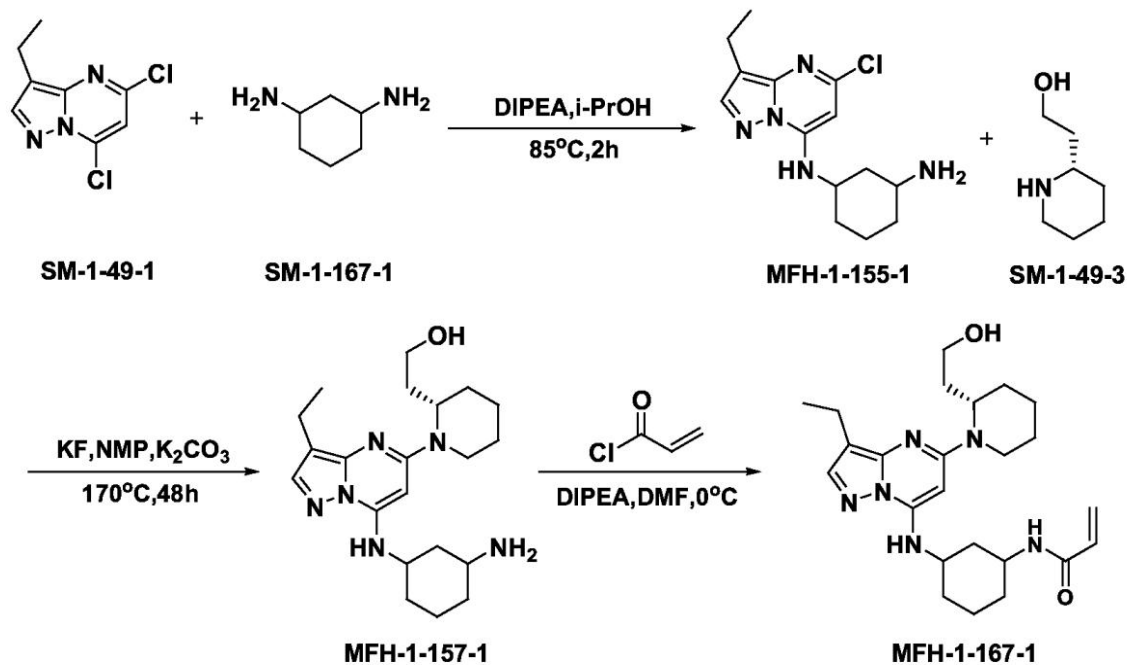
40

## 【化 3 0 3】



合成スキーム 27

## 【化 3 0 4】



N1-(5-クロロ-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)シクロヘキサン-1,3-ジアミン(MFH-1-151-1)

SM-1-49-1(300mg、1.388mmol)、SM-1-167-1(500mg、4.442mmol)、DIPEA(270mg)およびi-PrOH(5mL)の混合物は85℃で2h撹拌された。完了後、反応は濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲル(NH<sub>3</sub>/MeOH(1.75N)/DCM=0-20%)によって精製され、MFH-1-155-1(230g、収率56%)を得た。LCMS(m/z): 294 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0440】

2-((S)-1-(7-(3-アミノシクロヘキシルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-イル)エタノール(MFH-1-157-1)

MFH-1-155-1(230mg、0.783mmol)、SM-1-49-3(152mg、1.1745mmol)、KF(205mg、3.5235mmol)およびNMP(2mL)の混合物は170℃で10h撹拌された。完了後、残滓はクロロホルムおよび2-プロパノール(4:1)で抽出され、有機相は鹹水(50mL×2)で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させた。溶液はろ過され、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー(NH<sub>3</sub>/MeOH(1.75N)/DCM=0-20%)によって精製され、MFH-1-157-1(100mg、収率33%)を得た。LCMS(m/z): 387 [M+H]<sup>+</sup>。

10

20

30

40

50

## 【0441】

N-(3-(3-エチル-5-((S)-2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)シクロヘキシル)アクリルアミド(MFH-1-167-1)

CH<sub>3</sub>CN(2 mL)におけるMFH-1-157-1(30 mg、0.07762 mmol)およびDIPEA(0.2 mL)の溶液にDCM(0.5 mL)における塩化アクリル(9 mg、0.101 mmol)は滴下して加えられた。混合物は0℃で1 h 攪拌された。完了後、反応は濃縮されて溶媒を除去し、残滓はprep-HPLC(C18カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFAを含有する)によって精製され、MFH-1-167-1(灰白色の固体、13 mg、収率38%)を得た。HPLC: 96% (254 nm); LC MS (m/z): 441 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 18.8, 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 2H), 6.41 - 6.29 (m, 1H), 6.21 (ddd, J = 17.1, 10.1, 2.0 Hz, 1H), 6.09 (dddd, J = 12.3, 10.2, 3.9, 2.2 Hz, 2H), 5.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 22.2, 12.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.69 (d, J = 12.3 Hz, 6H), 1.54 (s, 2H), 1.48 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.10 (dd, J = 24.9, 12.8 Hz, 1H)。

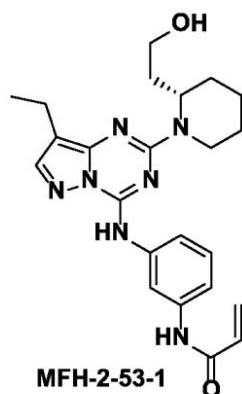
10

## 【0442】

例28 (S)-N-(3-(8-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド(MFH-2-53-1)

20

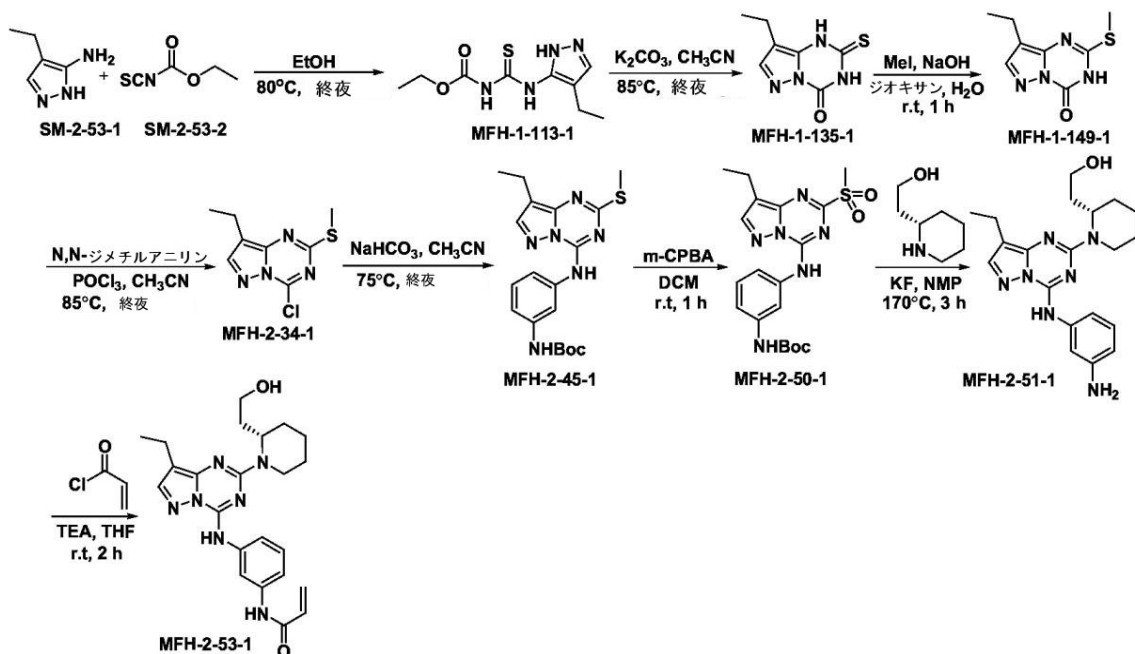
## 【化305】



30

合成スキーム28

## 【化 3 0 6】



10

エチル N-[(4-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)カルバモチオイル]カルバマート (MFH-1-113-1)

20

エタノール (50.0 mL) における SM-2-53-1 (2.8 g、25.2 mmol) の溶液にエトキシカルボニルイソチオシアン酸 (3.3 g、25.2 mL) は室温で一部加えられた。混合物は 80°C で終夜撹拌された。反応混合物は減圧下で濃縮され、残滓を与え、これはフラッシュカラムクロマトグラフィー (PE/酢酸エチル = 3:1) によって精製され、MFH-1-113-1 (白色の固体、4 g、収率: 65%) を与えた。LCMS (m/z): 243 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0443】

8-エチル-2-チオキソ-2,3-ジヒドロピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4(1H)-オン (MFH-1-135-1)

30

アセトニトリル (40 mL) における MFH-1-113-1 (3.9 g、16.1 mmol) の溶液に K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.67 g、48.3 mmol) は室温で一部加えられた。混合物は 85°C で終夜加熱され、冷却され、次いで AcOH で酸性化された。結果として得られた固体はろ別され、MFH-1-135-1 (黄色の固体、2.1 g、収率: 66%) を与えた。LCMS (m/z): 197 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0444】

8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4(3H)-オン (MFH-1-149-1)

ジオキサン/H<sub>2</sub>O (30/8 mL) における MFH-1-135-1 (2.1 g、10.7 mmol) および NaOH (0.86 g、21.4 mmol) の撹拌された混合物にヨードメタン (1.52 g、10.7 mmol) は加えられた。この混合物は室温で 1 h 撹拌され、塩酸で酸性化され、濃縮されて溶媒を除去し、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 30:1) によって精製され、MFH-1-149-1 (白色の固体、2.0 g、収率: 89%) を与えた。LCMS (m/z): 211 [M + H]<sup>+</sup>。

40

## 【0445】

4-クロロ-8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン (MFH-2-34-1)

アセトニトリル (10 mL) における MFH-1-149-1 (2.0 g、9.5 mmol) および N,N-ジメチルアニリン (2.3 g、19.0 mmol) の撹拌された混合物にアルゴン下で POCl<sub>3</sub> (20 mL、219 mmol) は加えられた。この混合物は

50

85℃で終夜加熱された。次いで反応混合物は減圧下で濃縮され、残滓MFH-2-34-1（白色の固体、2.2g、収率：100%、次のステップに直接的に用いられた）を与えた。LCMS (m/z): 229 [M + H]<sup>+</sup>。

【0446】

tert-ブチル3-(8-エチル-2-(メチルチオ)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニルカルバマート(MFH-2-45-1) アセトニトリル(25mL)におけるMFH-2-34-1(2.2g、9.5mmol)、tert-ブチル3-アミノフェニルカルバマート(2.37g、11.4mmol)およびNaHCO<sub>3</sub>(130.4mg、0.95mmol)の攪拌された混合物は75℃で終夜加熱され、次いで室温まで冷却された。溶媒は除去され、残滓はシリカゲルクロマトグラフィー(PE/酢酸エチル=3/1~1/1)によって精製され、MFH-2-45-1（白色の固体、2.52g、収率：67%）を与えた。LCMS (m/z): 401 [M + H]<sup>+</sup>。

【0447】

tert-ブチル3-(8-エチル-2-(メチルスルホニル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニルカルバマート(MFH-2-50-1)

DCM(15mL)におけるMFH-2-45-1(600mg、1.5mmol)の溶液に3-クロロ過安息香酸(776mg、4.5mmol)は室温で一部加えられ、1h攪拌された。反応混合物は飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液(10mL)で消され、DCM(50mL)で希釈され、飽和水性NaCl(3×50mL)で洗浄され、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、ろ過され、濃縮され、MFH-2-50-1（黄色の固体、620mg、収率：96%）を与え、これは次のステップにおいて直接的に用いられた。LCMS (m/z): 433 [M + H]<sup>+</sup>。

【0448】

(S)-2-(1-(4-(3-アミノフェニルアミノ)-8-エチルピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-2-イル)ピペリジン-2-イル)エタノール(MFH-2-51-1)

N-メチル-2-ピロリドン(3mL)におけるMFH-2-50-1(360mg、0.84mmol)および(S)-2-(ピペリジン-2-イル)エタノール(215mg、1.67mmol)の攪拌された混合物にKF(146mg、2.51mmol)は加えられた。この混合物は170℃で3h加熱され、冷却され、ろ過された。粗混合物はシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0-20%)によって精製され、MFH-2-51-1（黄色の固体、150mg、収率：47%）を与えた。LCMS (m/z): 382 [M + H]<sup>+</sup>。

【0449】

(S)-N-(3-(8-エチル-2-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド(MFH-2-53-1)

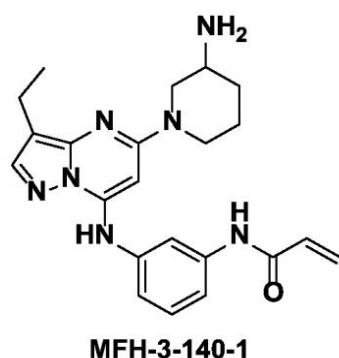
THF(2mL)におけるMFH-2-51-1(70mg、0.18mmol)の溶液に塩化アクリロイル(18mg、0.20mmol)およびトリエチルアミン(54mg、0.54mmol)は加えられた。反応は室温で2h攪拌された。完了後、反応混合物はジクロロメタン(10mL)で希釈され、水(10mL)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(10mL×2)で洗浄され、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮され、粗混合物はprep-HPLC(C18カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05%TFAを含有する)によって精製され、MFH-2-53-1（白色の固体、13mg、収率：16%）を与えた。HPLC: 97% (254nm); LCMS (m/z): 436 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 500MHz): δ : 10.17 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 6.46 (dd, J=17, 10.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J=17 Hz, 1H), 5.77 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.65 (d, J=13 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.88 (

t, J =12.5 Hz, 1H), 2.47-2.50 (m, 2H), 1.56-1.88 (m, 8H), 1.36-1.38 (m, 1H), 1.19-1.23 (m, 4H)。

【0450】

例29 N-(3-(5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド(MFH-3-140-1)

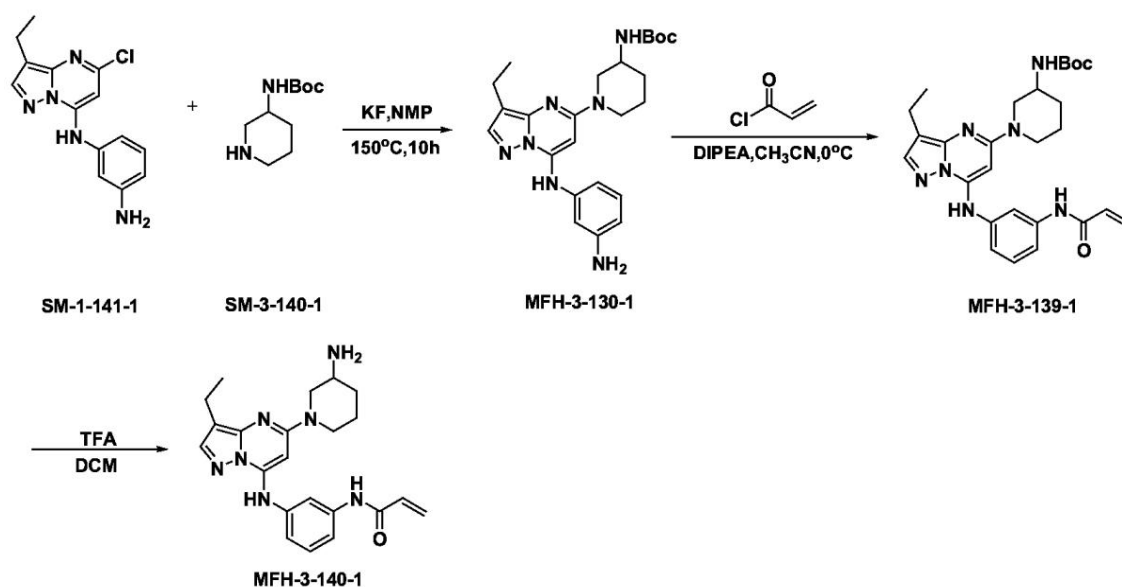
【化307】



10

合成スキーム29

【化308】



20

30

tert-ブチル1-(7-(3-アミノフェニルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(MFH-3-130-1)

N-メチル-2-ピロリドン(1mL)におけるSM-1-141-1(150mg、0.5213mmol)およびSM-3-140-1(157mg、0.782mmol)の攪拌された混合物にKF(136mg、2.3458mmol)は加えられた。150°Cで10h加熱後、反応混合物は冷却され、ろ過された。溶媒の除去後、粗混合物はシリカゲルクロマトグラフィー(MeOH/DCM=0-20%)によって精製され、MFH-3-130-1(110mg、収率:47%)を与えた。LCMS (m/z): 452 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0451】

tert-ブチル1-(7-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-3-イルカルバマート(MFH-3-139-1)

50

CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における MFH-3-130-1 (110 mg、0.24 mmol) の溶液に塩化アクリロイル (28 mg、0.3167 mmol) および DIPEA (0.2 mL) は加えられた。反応は室温で 2 h 攪拌され、次いでジクロロメタン (10 mL) で希釈された。溶液は飽和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL × 2) および水 (10 mL) で洗浄された。有機層は無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮された。残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFA を含有する) によって精製され、MFH-3-139-1 (56.6 mg、収率：46%) を与えた。LCMS (m/z): 506 [M + H]<sup>+</sup>。

#### 【0452】

N-(3-(5-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (MFH-3-140-1)

10

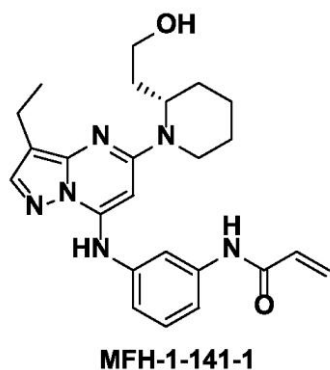
DCM (5 mL) における化合物 MFH-3-139-1 (56.6 mg) の混合物に TFA (2 mL) は加えられた。反応混合物は室温で 1 h 攪拌された。混合物は減圧下で濃縮され、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFA を含有する) によって精製され、MFH-3-140-1 (20 mg、収率：44%) を与えた。LCMS (m/z): 406 [M + H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.80 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.13 (dd, J = 12.6, 9.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.56 (dd, J = 16.8, 9.0 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

20

#### 【0453】

例 30 (S)-N-(3-(3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (MFH-1-141-1)

#### 【化309】

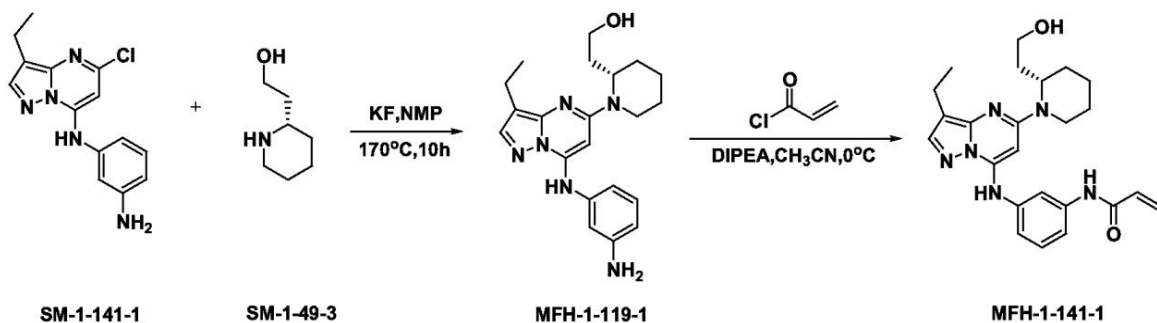


30

合成スキーム 30

40

## 【化 3 1 0】



10

(S)-2-(1-(7-(3-アミノフェニルアミノ)-3-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-2-イル)エタノール (MFH-1-119-1)

SM-1-141-1 (250 mg、0.87 mmol)、SM-1-49-3 (168 mg、1.3 mmol)、KF (227 mg、3.9 mmol) および NMP (2 mL) の混合物は 170°C で 10 h 撹拌された。完了後、残滓はクロロホルムおよびイソプロパノール (4:1) で抽出された。有機相は鹹水 (50 mL × 2) で洗浄され、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させた。混合物はろ過され、減圧下で濃縮されて溶媒を除去し、シリカゲルクロマトグラフィー (MeOH/DCM = 0-20%) によって精製され、MFH-1-119-1 (250 mg、収率 75.6%) を得た。LCMS (m/z): 381 [M + H]<sup>+</sup>。

20

## 【0454】

(S)-N-(3-(3-エチル-5-(2-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (MFH-1-141-1)

CH<sub>3</sub>CN (2 mL) における MFH-1-119-1 (50 mg、0.13 mmol) および DIPEA (0.2 mL) の溶液に DCM (0.5 mL) における塩化アクリロイル (15 mg、0.17 mmol) は滴下して加えられた。混合物は 0°C で 1 h 撹拌された。完了後、反応は減圧下で濃縮され、残滓は prep-HPLC (C18 カラム、MeOH/H<sub>2</sub>O、0.05% TFA を含有する) によって精製され、MFH-1-141-1 (灰白色の固体、33.7 mg、収率 59%) を得た。HPLC: 96% (254 nm); LCMS (m/z): 435 [M + H]<sup>+</sup>。

30

## 【0455】

化合物の生物学的アッセイ

プルダウンアッセイ

ジャーカット細胞は、DMSO、1 μM または 200 nM の化合物 E9、E17、またはジナシクリブ (図 2) で処置された。処置の 6 時間後、細胞は洗浄され、溶解緩衝液 (50 mM Hepes pH 7.4、150 mM NaCl、1% NP-40、5 mM EDTA、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤) において再懸濁し、氷上で 30 分溶解することによって回収された。溶解物は 15,000 rpm で 30 分の遠心分離によって清澄化された。ビオチンで標識された THZ1 は溶解物に 1 μM まで加えられ、4°C で終夜回転させた。ストレプトアビジン-アガロースビーズは洗浄され、30 μL の懸濁液は各溶解物に加えられ、4°C で 1 時間回転させた。ビーズは溶解緩衝液で 5 回洗浄され、50 μL の 2X LDS 緩衝液は各試料に加えられた。試料は沸騰させ、等しい体積のタンパク質はゲル上へ負荷された。ゲルはニトロセルロースへ移され、サイクリン K およびサイクリン H についてブロッティングされた。

40

## 【0456】

我々は、細胞の (DMSO でなく) 化合物 E9、E17 またはジナシクリブによる前処置はビオチン-THZ1 が CDK12 に結合可能であることを遮断し、これはサイクリン K のプルダウンを遮断すると結論付ける。これは化合物 E9 が細胞において 1 μM および

50

200 nMでCDK12に關与することが可能であり、bio-TMZ1の結合を遮断することを表す。我々はサイクリンHのプルダウンの同様な損失を見ず、これはE9およびE17がCDK7に結合し、そのbio-TMZ1との関連性を遮断することができないことを表す。

#### 【0457】

##### ジャーカット増殖アッセイ

ジャーカット細胞は96ウェルプレートにおいて25,000細胞/ウェルの密度で播種された。細胞は、次いで、10 p t 用量の段階的拡大フォーマット (1 nM~10 μM) またはDMSOコントロールにおいて72 hr 示された化合物で処置された。72 hr 後、細胞はCellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を使用してアッセイされ、(細胞の代謝活性の指針である) 各試料の細胞集団において存在するATPの量を測定することによって細胞生存性を決定した。結果は72 hr でのDMSOコントロールに対する割合としてグラフで表される。全てのデータ点は生物学的トリプリケートにおいて行われた。エラーバーは+/-SDである。

10

#### 【0458】

これらの結果はジナシクリブがジャーカット細胞に対して10 nM未満のIC50で最も抗増殖効果を有することを示唆する。しかしながら、共有結合的阻害剤E9、E17、およびE18はすべて準100 nMの範囲におけるIC50で有効な活性を示す。

#### 【0459】

##### 増殖アッセイ

ジャーカット細胞は1 μMの化合物E9、E17、ジナシクリブまたはDMSOコントロールで処置された。処置の4時間後、細胞は処置されなかったか、またはRPMI培地で3回洗浄され、全ての化合物を除去した。細胞は再プレーティングされ、68時間増殖させた。細胞はcelltiter glo (Promega) を使用してアッセイされ、(細胞の代謝活性の指針である) 存在するATPの量を測定することによって細胞生存性を決定した。結果は発光値としてグラフで表される (図1)。

20

#### 【0460】

我々は化合物E9およびE17の共有結合的性質が、化合物が除去された後でさえも細胞における長期間の効果を可能にすると結論付けることができる。反対に、ジナシクリブは培養液において保たれるときに細胞生存性に対して強い効果を有するが、一度除去されると、細胞は増殖を再び開始することが可能である。まとめると、これはE9およびE17の共有結合的性質は短い投与期間がより長い期間の効果へ変換する利点を有することを表す。

30

#### 【0461】

##### 洗い出し発現アッセイ

ジャーカット細胞は1 μMの化合物E9、E17、ジナシクリブまたはDMSOコントロールで処置された (図3)。処置の4時間後、細胞は処置されなかったか、またはRPMI培地で3回洗浄され、全ての化合物を除去した。細胞は再プレーティングされ、6時間増殖させた。細胞は回収され、PBSで3回洗浄され、RIPA緩衝液 (25 mM Tris-HCl (pH 7.6)、150 mM NaCl、1% NP-40、1% デオキシコール酸ナトリウム、0.1% SDS) において再懸濁された。等しい量のタンパク質はゲル上へ負荷され、Pol II Ser2 (Millipore 04-1571)、total pol II (Santa Cruz 17798)、チューブリン (Cell Signaling 11H10) またはMCL1 (Cell Signaling 4572S) についてブロッティングされた。

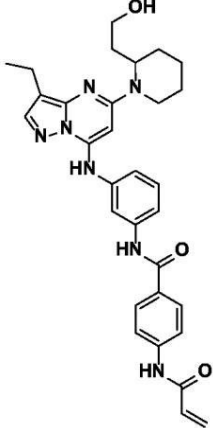
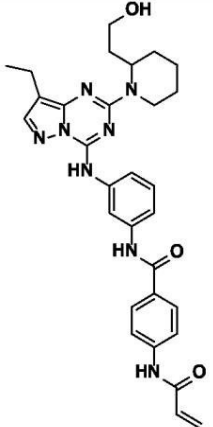
40

#### 【0462】

我々は、我々がいずれかの化合物で処置するときに、Ser2リン酸化およびMCL1レベルが低減されることを見ることができる。しかしながら、我々が化合物を洗い出したとき、我々の共有結合的化合物のみが洗い出し後に効果を有することが可能である一方、ジナシクリブはこの効果を継続することが不可能である。

【表 1 - 1】

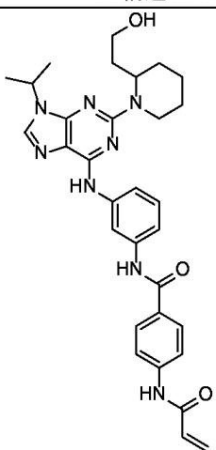
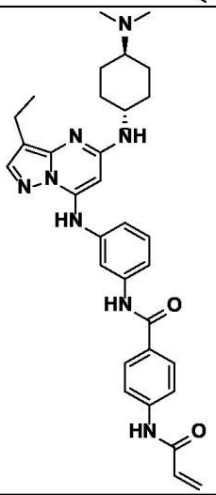
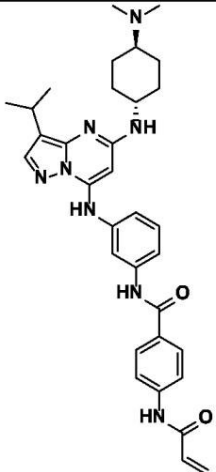
表A1. 例示的な化合物の生物学的評価 (IC50値／nM)

| 化合物      | 構造                                                                                 | CDK7/CycH | CDK9/CycT | ジャーカット | CDK2/CycA |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| SB1-E-24 |   | 774       | 140       | ---    | 1260      |
| SB1-E-19 |  | 383       | 123       | ---    | 295       |

10

20

【表 1 - 2】

| 化合物         | 構造                                                                                  | CDK7/CycH | CDK9/CycT | ジャーカット | CDK2/CycA |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| THZ-4-124-1 |    | 122       | 373       | 117    | 976       |
| SB1-E-22    |   | 246       | 88.9      | ---    | 28300     |
| SB1-E-25    |  | 410       | 387       | ---    | 33400     |

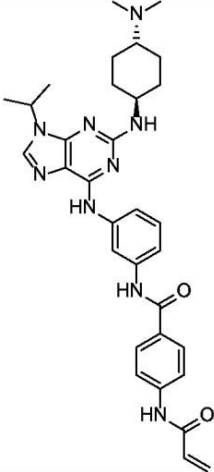
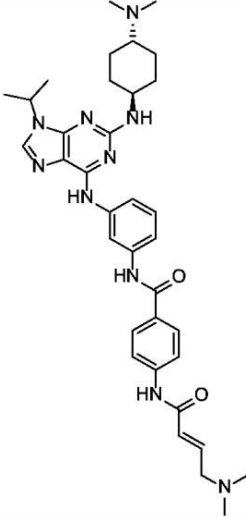
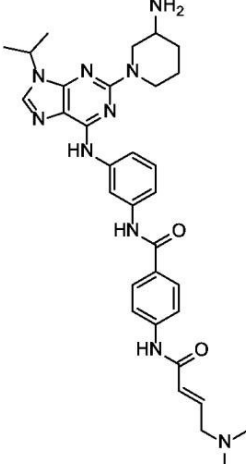
10

20

30

40

【表 1 - 3】

| 化合物         | 構造                                                                                  | CDK7/CycH | CDK9/CycT | ジャーカット | CDK2/CycA |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| THZ-5-38-1  |    | 25.9      | 220       | ---    | 563       |
| THZ-3-49-1  |   | 9.43      | 445       | 4029   | ---       |
| THZ-4-119-1 |  | 11.5      | 519       | 1960   | ---       |

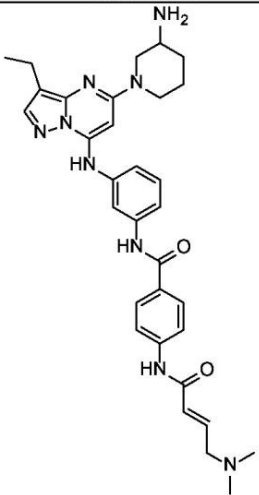
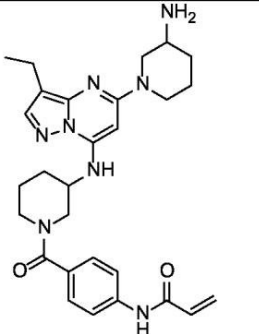
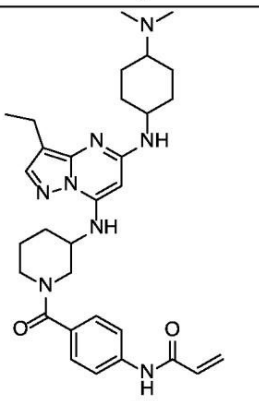
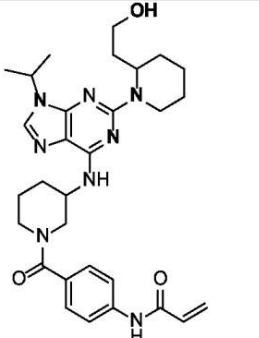
10

20

30

40

【表 1 - 4】

| 化合物         | 構造                                                                                  | CDK7/CycH | CDK9/CycT | ジャーカット | CDK2/CycA |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| THZ-4-128-1 |    | 46.8      | 73.4      | 1037   | 17100     |
| THZ-4-141-1 |   | 3600      | 3570      | ---    | >1000     |
| THZ-4-148-1 |  | >10000    | 1710      | ---    | 7050      |
| THZ-4-149-1 |  | 4430      | 2290      | ---    | >1000     |

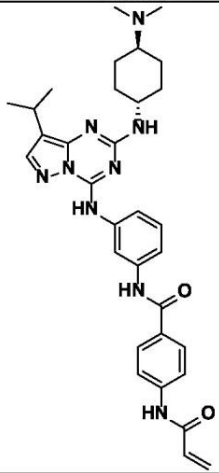
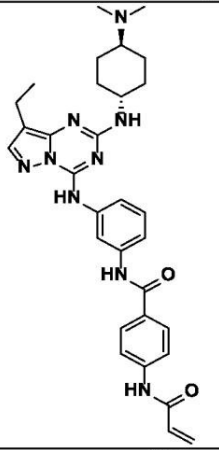
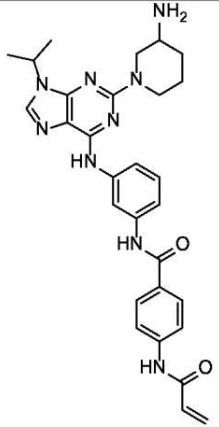
10

20

30

40

【表 1 - 5】

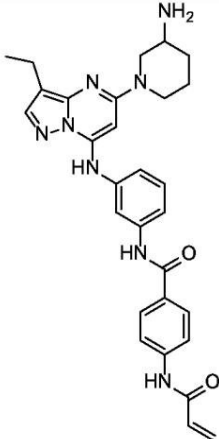
| 化合物 | 構造                                                                                  | CDK7/CycH | CDK9/CycT | ジャーカット | CDK2/CycA |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| X1  |    | ---       | ---       | ---    | ---       |
| X2  |   | ---       | ---       | ---    | ---       |
| X3  |  | ---       | ---       | ---    | ---       |

10

20

30

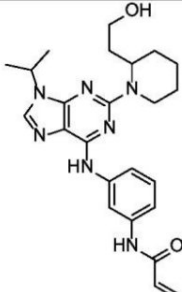
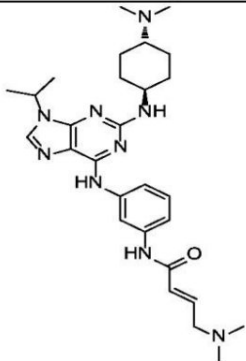
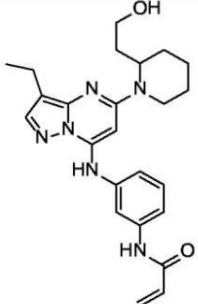
【表 1 - 6】

| 化合物 | 構造                                                                                | CDK7/CycH | CDK9/CycT | ジャーカット | CDK2/CycA |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| X4  |  | ---       | ---       | ---    | ---       |

10

【表 2 - 1】

表A2. さるなる例示的な化合物の生物学的評価(IC50値/nM)

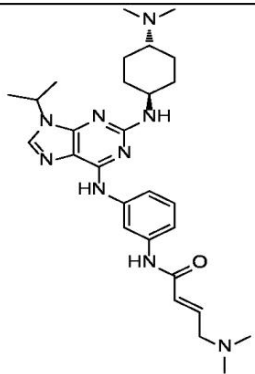
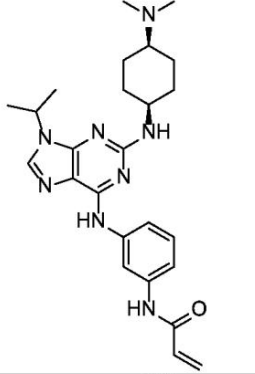
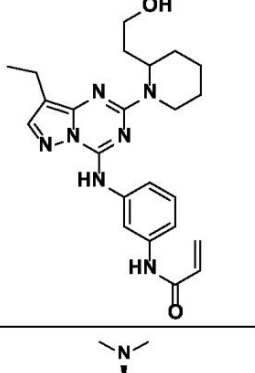
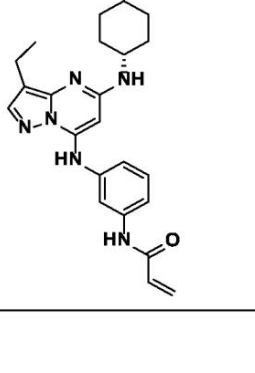
| 化合物           | 構造                                                                                  | CDK7/CycH | CDK9/CycT | ジャーカット | CDK2/CycA |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| THZ-4-134-1   |   | 1180      | 379       | 522    | 163       |
| THZ-5-18-1    |  | 121       | 1530      | 1336   | ---       |
| E-9(SB1-E-23) |  | 1090      | 21.6      | 78.8   | 250       |

20

30

40

【表 2 - 2】

|               |                                                                                     |      |      |      |      |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| THZ-5-18-1    |    | 121  | 1530 | 1336 | ---  |
| E-1(SB1-E-14) |    | 254  | 1360 | ---  | 735  |
| SB1-E-18      |   | 461  | 41.8 | 19.2 | 15.0 |
| SB1-E-21      |  | 1210 | 226  | 318  | 1220 |

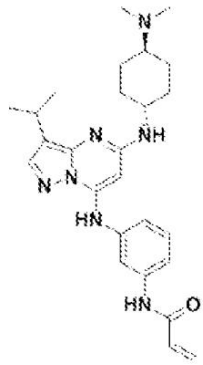
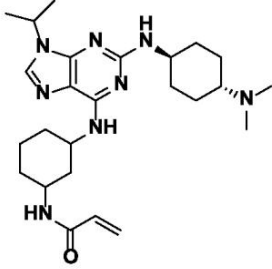
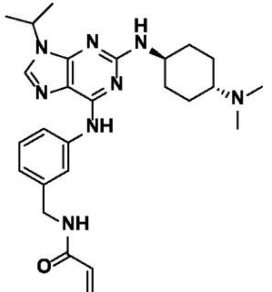
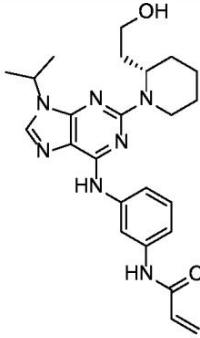
10

20

30

40

【表 2 - 3】

|          |                                                                                     |      |      |      |      |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| SB1-E-26 |    | 1090 | 429  | 518  | 939  |
| SB1-E-15 |    | 763  | 58.9 | ---  | 1480 |
| SB1-E-16 |   | 255  | 116  | ---  | 30.3 |
| SB1-E-17 |  | 1020 | 171  | 60.6 | 247  |
| Y1       |  | ---  | ---  | ---  | ---  |

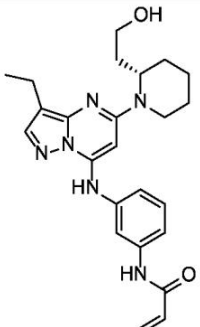
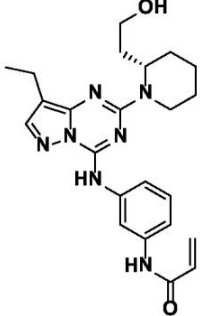
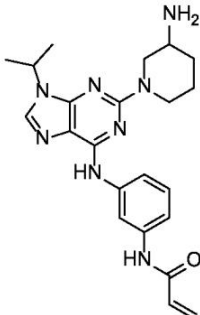
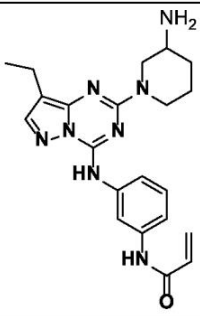
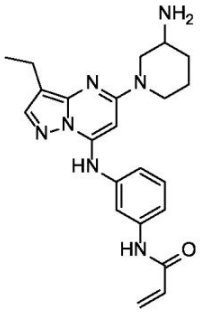
10

20

30

40

【表 2 - 4】

|    |                                                                                     |     |     |     |     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Y2 |    | --- | --- | --- | --- |
| Y3 |    | --- | --- | --- | --- |
| Y4 |   | --- | --- | --- | --- |
| Y5 |  | --- | --- | --- | --- |
| Y6 |  | --- | --- | --- | --- |

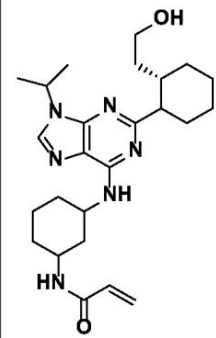
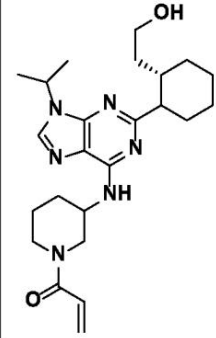
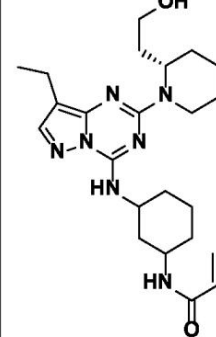
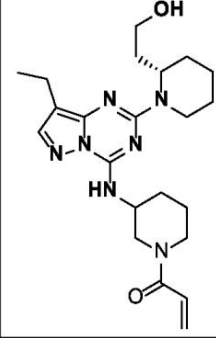
10

20

30

40

【表 2 - 5】

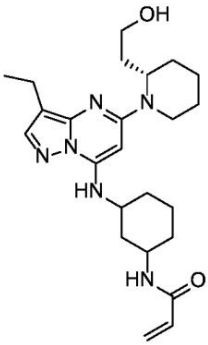
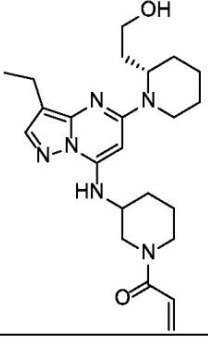
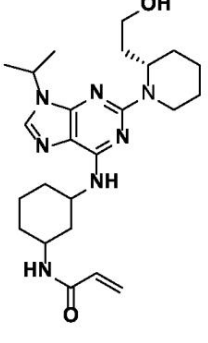
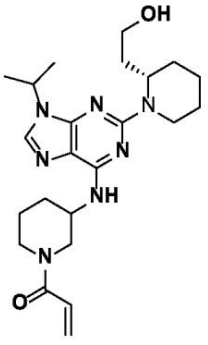
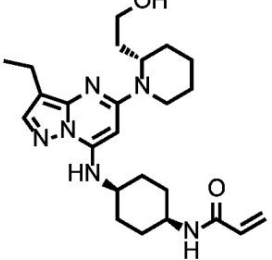
|     |                                                                                     |     |     |     |     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Y7  |    | --- | --- | --- | --- |
| Y8  |    | --- | --- | --- | --- |
| Y9  |   | --- | --- | --- | --- |
| Y10 |  | --- | --- | --- | --- |

10

20

30

【表 2 - 6】

|             |                                                                                     |      |     |     |      |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|-----|-----|------|
| Y11         |    | ---  | --- | --- | ---  |
| Y12         |    | ---  | --- | --- | ---  |
| Y13         |   | ---  | --- | --- | ---  |
| Y14         |  | ---  | --- | --- | ---  |
| MFH-1-169-1 |  | 7250 | 135 | --- | 3880 |

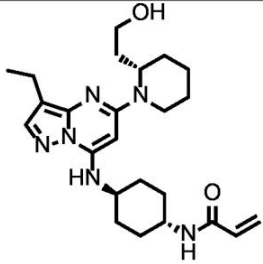
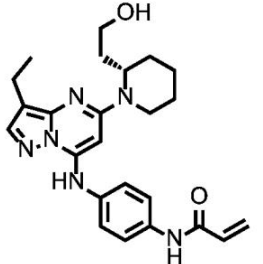
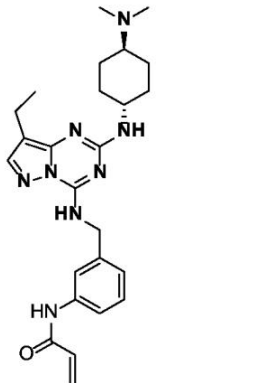
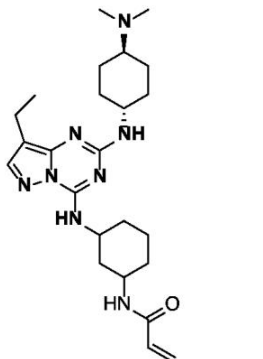
10

20

30

40

【表 2 - 7】

|             |                                                                                     |      |      |     |       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|-----|-------|
|             |                                                                                     |      |      |     |       |
| MFH-1-175-1 |    | 442  | 48.2 | --- | 1080  |
| MFH-1-187-1 |    | 279  | 23.5 | --- | 171   |
| MFH-2-67-1  |  | 23.7 | 103  | --- | 1020  |
| MFH-2-78-1  |  | 842  | 68.7 | --- | >1000 |

10

20

30

40

【表 2 - 8】

|             |  |      |      |     |        |
|-------------|--|------|------|-----|--------|
| MFH-1-49-1  |  | 165  | 2.8  | --- | 27.6   |
| MFH-1-56-1  |  | 345  | 300  |     | 1530   |
| MFH-1-143-1 |  | 2510 | 859  |     | >10000 |
| MFH-1-167-1 |  | 739  | 24.7 |     | 328    |
| MFH-2-53-1  |  | 1100 | 61.6 |     | 53.5   |

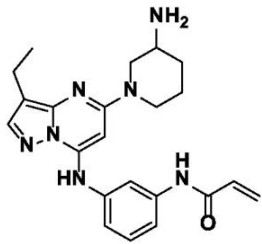
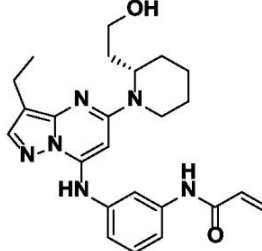
10

20

30

40

【表 2 - 9】

|             |                                                                                   |      |      |  |      |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|------|--|------|
| MFH-3-140-1 |  | 356  | 465  |  | 4190 |
| MFH-1-141-1 |  | 1210 | 23.9 |  | 932  |

10

## 【0463】

## 例 3 1. KiNativ (商標) キノームプロファイリング

ジャーカット細胞は 1 億細胞 / 50 mL の密度で播種された。細胞は E 9 (1  $\mu$ M) または DMSO コントロールで 6 h r 処置された。細胞は冷たいリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) で 2 回洗浄された。PBS で洗浄された細胞ペレットは瞬間冷凍され、KiNativ (商標) キノームプロファイリング (ActivX Biosciences, Inc.) に供し、それらの明細書にしたがい、それらのデスチオビオチン-ATP プローブを使用した。表 A 4 において示されるペプチド配列は表されたキナーゼ (単数または複数) に属し、ストレプトアビジンプルダウンおよびその後のタンパク質分解によるビオチン化タンパク質の濃縮の後に DMSO コントロール条件下で質量分析 (MS) によって検出された。反応性デスチオビオチン-ATP プローブによって標識されたキナーゼは、キナーゼがデスチオビオチン-ATP プローブ結合にアクセス可能であったことを表す。示された結果はこれら対の DMSO コントロールに対して正規化され、番号は表されたキナーゼの配列についての MS シグナル喪失の (DMSO コントロールと比較された) パーセンテージを表し、例えば番号が 100% に近づくことは試験化合物がキナーゼへの結合についてデスチオビオチン-ATP プローブを有効に打ち負かし、このキナーゼを表すペプチドの低減された標識および濃縮をもたらしたことを表す。この結果はジャーカット細胞において E 9 が CDK 1 2 および CDK 1 3 に優勢に結合することを示唆する (図 10)。

20

30

## 【0464】

## 例 3 2. ジャーカット遺伝子発現の分析

ジャーカット細胞は 5 百万細胞 / 10 mL の密度で播種された。細胞は次いで 200 nM または 1  $\mu$ M の示された化合物または DMSO コントロールで 6 h r 処置された。全 RNA は 5 百万細胞から gDNA 除去ミニカラムで RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen) を使用して抽出され、ゲノム DNA を除去した。mRNA は SuperScript III First-Strand Synthesis Kit (Life Technologies) を使用し、ポリアデニル化 mRNA を捕捉するためのオリゴ dT プライマーを使用して cDNA へ逆転写された。転写物に特異的な Taqman プローブ (Applied Biosystems) を使用する定量 PCR (qPCR) が使用され、表された mRNA 転写物の発現に対する化合物の処置の効果を評価した。示された全ての実験は生物学的トリプリケートで行われた。各々の個別の生体試料は技術的なデュプリケートで qPCR 増幅された。エラーバーは + / - SD である。薬物処置からの発現データは GAPDH プローブに対して正規化された。

40

## 【0465】

これらの結果は、共有結合的阻害剤 E 9、E 1 7、および E 1 8 ならびに可逆的阻害剤

50

ジナシクリブ（図6）が、重要なT-A L L転写因子T A L 1、R U N X 1、およびM Y Bを200 nMの用量で有効に下方制御することを示唆する。阻害剤E 2 1およびE 2 6はこれら因子を200 nMで低い程度で下方制御し、1 μMでこれらの転写物を有効に減少させるにすぎない。さらに、これらの阻害剤がこれらの転写因子の発現を200 nMで下方制御する大きさは、ジャーカットT-A L L細胞増殖に対するそれらの有効なI C 50と相互に関連する。例えば、ジナシクリブおよびE 1 8はこれらの転写因子遺伝子を200 nMで少なくとも80%下方制御し、20 nM未満のI C 50を有する。E 9およびE 1 7はこれらの転写因子遺伝子を200 nMで少なくとも40%下方制御し、100 nM未満のI C 50を有する。最後に、E 2 1およびE 2 6はこれら遺伝子を0~60%の間で下方制御し、300 nMよりも大きいI C 50を有する。これは、これらの転写因子遺伝子の発現の減少の大きさが、阻害剤に対する全体的な表現型の応答の指針として機能し得ることを示唆する。

10

#### 【0466】

##### 例33. 変異誘発分析

ゲノム編集：C R I S P R / C a s 9系が（C D K 1 2 C 1 0 3 9 SおよびC D K 1 3 C 1 0 1 7 Sをコードする）内在性C D K 1 2およびC D K 1 3遺伝子座を変異させるために用いられた（これら両方は推定のC D K 1 2 / 1 3阻害剤耐性変異体である）。標的特異的なオリゴヌクレオチドはC a s 9のコドン最適化されたバージョンを運ぶp X 3 3 0中へクローニングされ、形質移入体を同定するためにG F Pを発現するようにさらに改変された。細胞は1) C a s 9およびC D K 1 2標的ガイドRNAを発現するp X 3 3 0および2) 1500 bpの改変されたC D K 1 2参照ゲノム\*（C D K 1 2におけるC R I S P R標的部位の周辺を中心とする）を有するp U C 5 7 - A M Pコンストラクトとコトランスフェクションされた（X-tremeGENE 9 (Roche)）。トランスフェクションの2日後、細胞はトランスフェクションされた細胞のマーカーとしてのG F Pを使用してソーティングされ、細胞は5日間再プレーティングされた。細胞は次いで低密度で再プレーティングされ、個々のクローンの単離を促した。個々のクローンは単離され、増やされ、変異体特異的なP C Rプライマーを使用してP C Rジェノタイピングされた。初期P C Rスクリーニング後に、個々のクローンはサンガーシーケンシングされ、所望の変異の存在を確認した。ウェスタンブロッティングはインタクトなC D K 1 2キナーゼの存在を確認した。プロセスはC a s 9 / s g R N Aコンストラクトで順次繰り返され、C D K 1 3遺伝子座を標的とし、置き換えた。その後の実験はC D K 1 2 C 1 0 3 9 S / C D K 1 3 C 1 0 1 7 Sクローンおよび野生型コントロールクローンを使用して行われ、C R I S P Rプロトコルの全体を通じて行われたが、サンガーシーケンシングによってC D K 1 2およびC D K 1 3について野生型Tであると確認された。C D K 1 2に向けられ、p X 3 3 0中にクローニングされたガイドRNAに相補的であり、ゲノム編集実験において用いられるゲノム配列はG G C A G G A T T G C C A T G A G T T Gである。C D K 1 3に向けられたガイドRNAに相補的であり、p X 3 3 0中にクローニングされ、ゲノム編集実験において用いられるゲノム配列はG G C A A G A T T G T C A T G A G T T Aである。\* C D K 1 2およびC D K 1 3 C R I S P Rについて修復テンプレートとして用いられる参照ゲノム配列は、1) セリンをコードするDNAの導入、2) ガイドRNA修復テンプレートを認識できず、それゆえにC R I S P R / C a s 9によって切断され得ないように、C R I S P R / C a s 9によって標的とされたP A M部位（N G G）を除去するか、または十分なゆらぎ（wobble）変異を導入する変異を導入し、3) 変異体および野生型特異的なP C R増幅を可能にする変異を導入するように編集された。

20

30

40

#### 【0467】

H A P 1細胞増殖アッセイ：H A P 1野生型および二重変異体細胞は96ウェルプレートにおいて12,000細胞/ウェルの密度で播種された。細胞は次いで、10 p t用量の段階的拡大フォーマット（1 nM~10 μM）における示された化合物で24時間処置されたか、またはD M S Oコントロールで72 h r処置された。72 h r後、細胞はCell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega) を使用してアッセイされ、（

50

細胞の代謝活性の指針である) 各試料の細胞集団において存在するATPの量を測定することによって細胞生存性を決定した。結果は72hrでのDMSOコントロールに対する割合としてグラフで表される。全てのデータ点は生物学的トリプリケートにおいて行われた。エラーバーは+/-SDである。

#### 【0468】

CDK12 (C1039S) およびCDK13 (C1017S) において阻害剤耐性変異を発現するHAP1細胞は、コントロール野生型HAP1細胞と比較してE17に対して4倍感応性が低かった。この結果は細胞内E17活性の大部分がCDK12および/またはCDK13の共有結合的阻害に由来することを表す。これらの標的とされたシステムの低求核性のセリンへの変異は350nM未満の濃度で抗増殖活性の大部分をレスキューするのに十分である。

10

#### 【0469】

均等物および範囲

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

20

#### 【0470】

その上、本発明は、列挙されたクレームの1以上からの1以上の限定、要素、節および記述用語が別のクレーム中へ導入される全ての変動、組み合わせおよび順列を包含する。例えば、別の請求項に従属するいずれの請求項も、同じ基本クレームに従属するいずれか他の請求項中に見出される1以上の限定を含むように修飾され得る。要素が、例えばマーカッシュ群形式において列挙されたものとして提示されている場合、要素の各下位群もまた開示されており、いずれの要素(単数または複数)も群から除去され得る。一般に、本発明または本発明の側面が、特定の要素および/または特徴を含むとして見なされる場合、本発明のある態様または本発明のある側面は、かかる要素および/または特徴からなるか、または、実質的にそれからなると理解されるべきである。簡潔さを目的として、それらの態様は、本明細書中、in haec verbaで具体的に記載されていない。用語「含むこと(comprising)」および「含有すること(containing)」が、オープンであることを意図し、追加の要素またはステップの包含を容認することにもまた留意する。範囲が与えられたとき、エンドポイントも含まれる。その上、別段の指示がないか、またはそれとは別に、文脈および当業者の理解から明らかでない場合に限り、範囲として表現された値は、いずれか具体的な数値、または、本発明の異なる態様において述べられた範囲内の下位の範囲を、文脈が明確に別段の指図をしない限り範囲の下限の単位の10倍まで、想定し得る。

30

40

#### 【0471】

本願は種々の発行済み特許、公開特許出願、雑誌記事、および他の公刊物を参照し、それらの全ては参照によって本明細書に組み込まれる。組み込まれる参照のいずれかと本明細書との間に矛盾がある場合には、本明細書がコントロールするものとする。加えて、先行技術に属する本発明のいずれかの特定の態様は請求項のいずれかの1つ以上からはっきりと除外され得る。かかる態様は当業者に知られていると思われるので、それらは除外が本明細書においてははっきりと示されていない場合であっても除外され得る。本発明のいずれかの特定の態様は、先行技術の存在に関するか否かにかかわらず、いずれかの請求項からいずれかの理由で除外され得る。

50

【0472】

当業者は、本明細書に記載される具体的な態様の多くの均等物を認識するか、またはせいぜい通例の実験作業を用いて確かめる能力があるであろう。本明細書に記載される本発明の態様の範囲は上の明細書に限定されることを意図されず、むしろ添付の請求項に示されている通りである。当業者は、次の請求項において定義される本発明の趣旨または範囲から離れることなしに、本明細書の種々の変更および改変がなされ得るということを理解するであろう。

【図1】

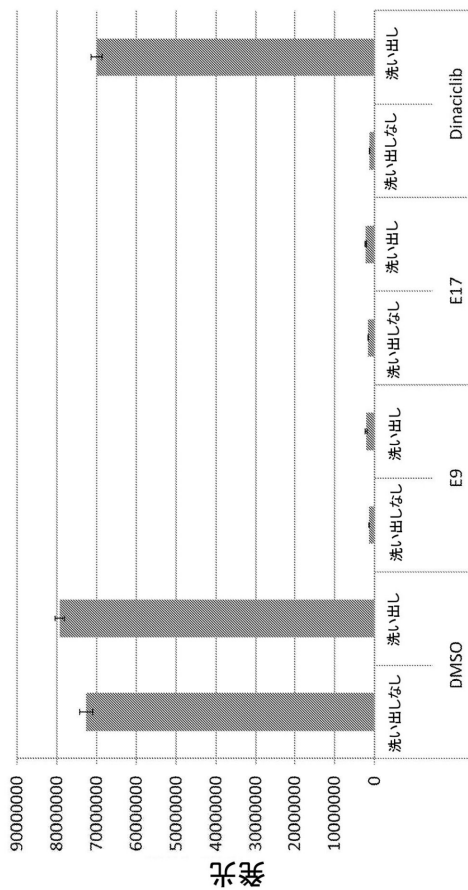
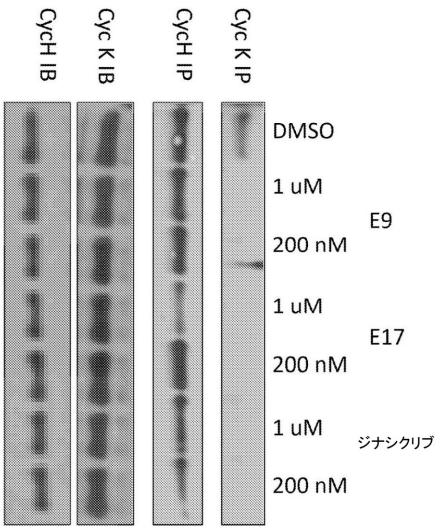


図1

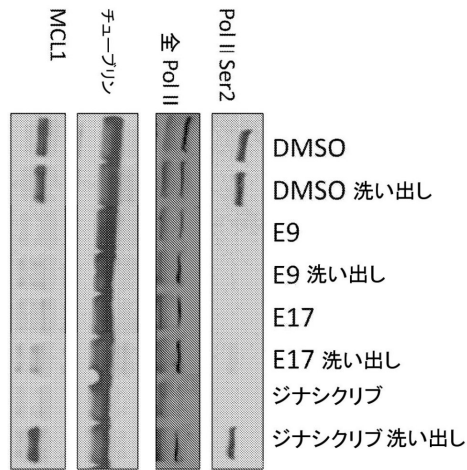
【図2】

図2



【図 3】

図 3



【図 4】

表 1

| Evaluation of Exemplified Compounds in NB cells (IC50 nM) |          |         |           |
|-----------------------------------------------------------|----------|---------|-----------|
|                                                           | MYCN- 増幅 |         | MYCN- 非増幅 |
|                                                           | KELLY    | SH-SY5Y |           |
| SB1-E-23 (E-9)                                            | 17.29    | 42.70   |           |
| SB1-E-17                                                  | 24.90    | 320.11  |           |
| SB1-E-21                                                  | 76.31    | 662.16  |           |
| SB1-E-25                                                  | 154.77   | 525.87  |           |
| ジナシクリブ                                                    | 3.85     | 13.28   |           |

図 4

【図 5】

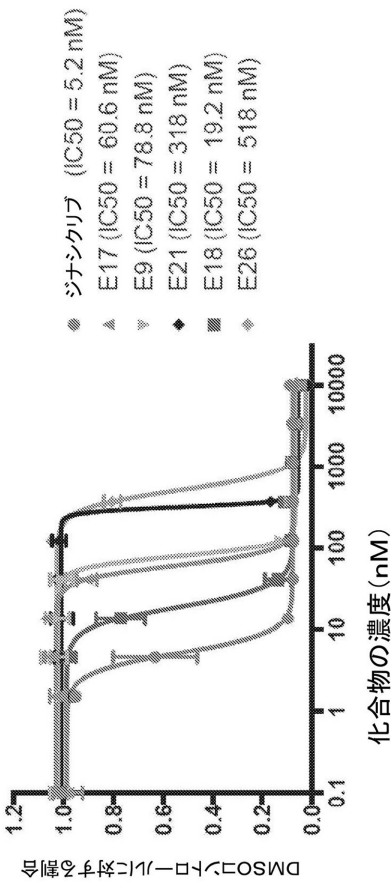


図 5

【図 6 - 1】

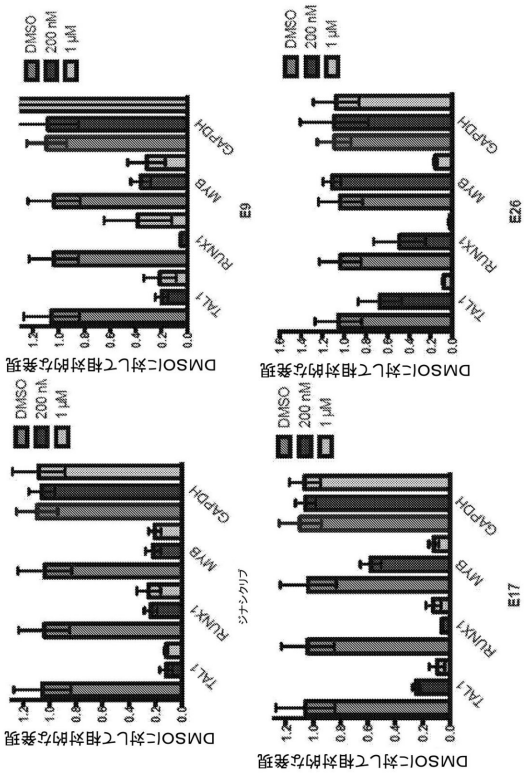


図 6

【图 6-2】

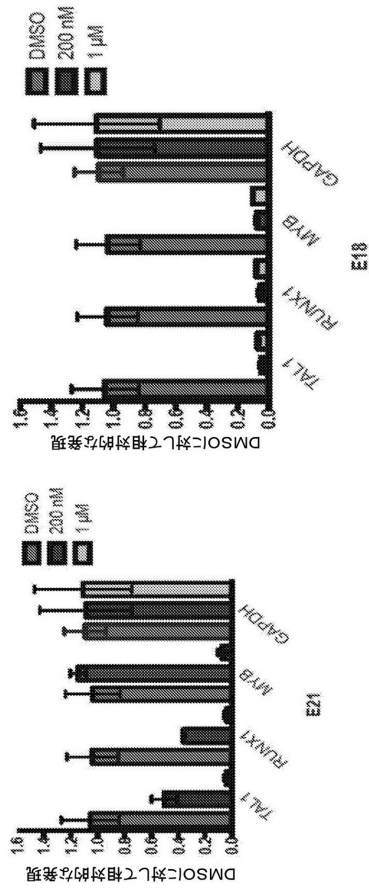
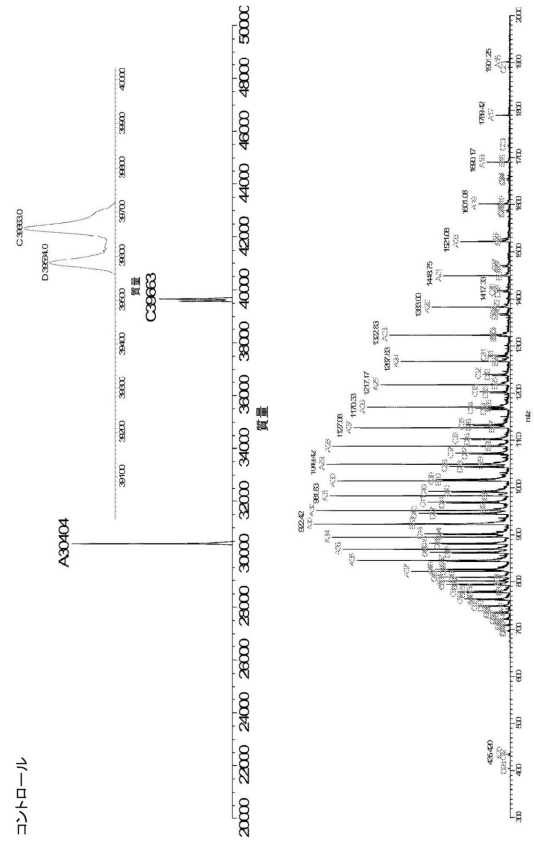
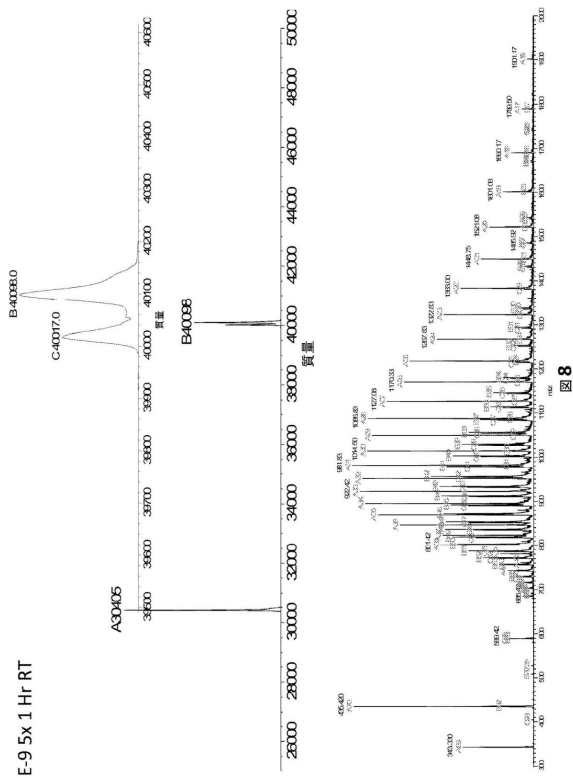


図6-続老

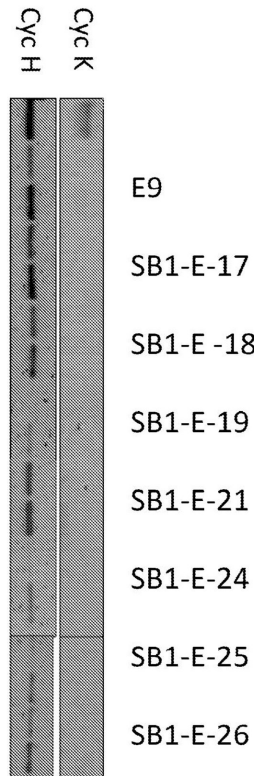
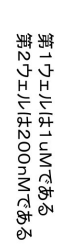
【図 7】

7. ☒

【図 8】



【図 9】



## 【図 10 - 1】

表A4. 1  $\mu$ Mの示された化合物で処置されたジャークット細胞.\*

| キナーゼ                           | 参照                                                                     | 配列                         | 配列番号 | 標識部位   | E9 $\mu$ M |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------|--------|------------|
| ABL, ARG                       | UniRef100_P00519, UniRef100_P42684                                     | IMTGDITYTAHAGAKFP IK       | 1    | 活性化ループ | -10.4      |
| ABL, ARG                       | UniRef100_P00519, UniRef100_P42684                                     | YSLTVAVKTLKEDTME VEEFLK    | 2    | Lys1   | -15.1      |
| ACK                            | UniRef100_Q07912                                                       | TVSVAVKCLKPDVLSQ PEAMDDFIR | 3    | Lys1   | 12         |
| AKT1                           | UniRef100_P31749                                                       | GTFGKVILVK                 | 4    | ATPループ | -14.8      |
| AKT2, AKT3                     | UniRef100_Q9Y243, UniRef100_P31751                                     | GTFGKVILYR                 | 5    | ATPループ | -20.3      |
| AMPKa1                         | UniRef100_Q96E92                                                       | IGHYILGDTLGVGTFGK VK       | 6    | ATPループ | -15.2      |
| AMPKa1                         | UniRef100_Q96E92                                                       | VGKHELTGHKVAVKIL NR        | 7    | Lys1   | 0.9        |
| AMPKa1, AMPKa2                 | UniRef100_P54646, UniRef100_Q96E92                                     | VAVKILNR                   | 8    | Lys1   | -12.6      |
| AMPKa1, AMPKa2                 | UniRef100_P54646, UniRef100_Q96E92                                     | DLKPENVLDDAHMNAK           | 9    | Lys2   | 4.5        |
| ARAF                           | UniRef100_P10398                                                       | DLKSNNIFLHGLTVK            | 10   | Lys2   | -11.7      |
| ATR                            | UniRef100_Q13535                                                       | FVIMMCKPK                  | 11   | ATP    | -17.4      |
| AurA                           | UniRef100_Q14965                                                       | FILAKVLFK                  | 12   | Lys1   | 51.7       |
| AurA                           | UniRef100_Q14965                                                       | DIKPENLLGSAGELK            | 13   | Lys2   | 55.7       |
| AurA, AurB, AurC               | UniRef100_Q14965, UniRef100_Q9UQB9                                     |                            |      |        |            |
| AurB                           | UniRef100_Q96GD4                                                       | GKFGNVYLR                  | 14   | ATPループ | -11.7      |
| BAR1                           | UniRef100_P25098                                                       | SHFIVALKVLFK               | 15   | Lys1   | -34.4      |
| BRAF                           | UniRef100_P15056                                                       | DLKPENILDEHGHVR            | 16   | Lys2   | -5.8       |
| CaMK1d                         | UniRef100_Q8IU85                                                       | DLKSNNIFLHGLTVK            | 17   | Lys2   | -7.4       |
| CaMK1d                         | UniRef100_Q8IU85                                                       | LFAVCKIPK                  | 18   | Lys1   | -8.1       |
| CaMK1d                         | UniRef100_Q8IU85                                                       | DLKPENLLYSQDEES K          | 19   | Lys2   | -13.4      |
| CaMK2a, CaMK2b, CaMK2d, CaMK2g | UniRef100_Q53H78, UniRef100_Q13557, UniRef100_Q13555, UniRef100_Q9UQM7 |                            |      |        |            |
| CaMK2d                         | UniRef100_Q13557                                                       | DLKPENLLASK                | 20   | Lys2   | 9          |
| CaMK2g                         | UniRef100_Q13555                                                       | IPFGQEYAAKINTTK            | 21   | Lys1   | 6          |
| CaMK4                          | UniRef100_Q16566                                                       | TSTQEYAAKINTK              | 22   | Lys1   | 0.3        |
| CaMK4                          | UniRef100_Q16566                                                       | IWEHQVLMKTVCGTPG YCAPEILR  | 23   | 活性化ループ | -29.9      |
| CaMK4                          | UniRef100_Q16566                                                       | GTQPKYALKVLK               | 24   | Lys1   | -6.7       |
| CaMK4                          | UniRef100_Q16566                                                       | DLKPENLLYATPAPDA PLK       | 25   | Lys2   | -43.6      |

図 10

3967141.1

## 【図 10 - 2】

|             |                                    |                             |    |               |       |
|-------------|------------------------------------|-----------------------------|----|---------------|-------|
| CaMKK2      | UniRef100_Q96RR4                   | LAYNENDNTYYAMKVL SK         | 26 | Lys1          | -10.3 |
| CaMKK2      | UniRef100_Q96RR4                   | DIKPSNLLVGEGDGHK            | 27 | Lys2          | -9.6  |
| CCRK        | UniRef100_Q8IZL9                   | DLKPANLLISASGOLK            | 28 | Lys2          | -6.5  |
| CDC2        | UniRef100_Q5H9N4                   | DLKPONLLIDDKGTIK            | 29 | Lys2          | -12.9 |
| CDC2        | UniRef100_Q5H9N4                   | DLKPONLLIDDK                | 30 | Lys2          | -32.6 |
| CDK10       | UniRef100_Q15131                   | DLKVSNNLLMTDK               | 31 | Lys2          | 18.2  |
| CDK11, CDK9 | UniRef100_P49336, UniRef100_Q9BWU1 |                             |    |               |       |
| CDK2        | UniRef100_P24941                   | DLKPANILVM3EGPER            | 32 | Lys2          | -5.7  |
| CDK2        | UniRef100_P24941                   | LTGEVVALK                   | 33 | Lys1          | -48.7 |
| CDK5        | UniRef100_Q00535                   | DLKPONLLINTEGAIK            | 34 | Lys2          | -29.1 |
| CDK5        | UniRef100_Q00535                   | NRETHEIVALKR                | 35 | Lys1          | 4.5   |
| CDK6        | UniRef100_Q00534                   | DLKPONLLINR                 | 36 | Lys2          | -10.6 |
| CDK7        | UniRef100_P50613                   | DLKPONILVTSSGOIK            | 37 | Lys2          | -9.4  |
| CDK7        | UniRef100_P50613                   | DKNTNQIVAIKK                | 38 | Lys1          | 17.5  |
| CDK7        | UniRef100_P50613                   | DLKPNNLLDENGVLK             | 39 | Lys2          | 5.8   |
| CDK9        | UniRef100_P50750                   | DMKAANVLTR                  | 40 | Lys2          | 27.7  |
| CDK13       | UniRef100_Q14004                   | DIKSNILLNNR                 | 41 | Lys2          | 77.6  |
| CHK1        | UniRef100_B4DT73                   | DIKPENLLDER                 | 42 | Lys2          | -7.7  |
| CHK1        | UniRef100_B4DT73                   | LSKGDGLEFK                  | 43 | タンパク質キナーゼドメイン | 7.9   |
| CHK2        | UniRef100_Q96017                   | VAIKIISK                    | 44 | Lys1          | -18.2 |
| CHK2        | UniRef100_Q96017                   | DLKPENVLLSQEEEDC LK         | 45 | Lys2          | -6    |
| CK1a        | UniRef100_P48729                   | DIKPDNFMGIGIR               | 46 | Lys2          | 10.8  |
| CK1d, CK1e  | UniRef100_P49674, UniRef100_P48730 |                             |    |               |       |
| CK1g2       | UniRef100_P78368                   | DVKPDNFMGLGK                | 47 | Lys2          | 27.3  |
| CK1g2       | UniRef100_P78368                   | DVKPENFLVGRPGTK             | 48 | Lys2          | 13.6  |
| CK2a1       | UniRef100_P68400                   | GGPNITLADIVKDPVSR           | 49 | タンパク質キナーゼドメイン | -31.5 |
| CK2a2       | UniRef100_P19784                   | DVKPHNVMDHQQK               | 50 | Lys2          | -3    |
| CLK1        | UniRef100_P49759                   | LHTDLKPENILFVQSD YTEAYNPK   | 51 | Lys2          | 54.2  |
| CLK3        | UniRef100_P49761                   | YEVGNILGEGTFGKVV ECLDHAR    | 52 | ATPループ        | 16.1  |
| CDK12       | UniRef100_Q8NYV4                   | DIKCSNILLNNSGOIK            | 53 | Lys2          | 81.7  |
| CSK         | UniRef100_P41240                   | VSDFGTLKEASSTQDT GKLPVK     | 54 | 活性化ループ        | -0.9  |
| CSK         | UniRef100_P41240                   | VAVKCIK                     | 55 | Lys1          | -7.6  |
| DGKA        | UniRef100_P23743                   | IDPVPNTPLLVFNPK SGCK        | 56 | ATP           | -37.4 |
| DGKH        | UniRef100_Q86XP1                   | ATSFVFCVSPLLVFVNS KSGDNGQVK | 57 | ATP           | -18   |
| DNAPK       | UniRef100_P78527                   | KGGSWIQEINVAEK              | 58 | ATP           | -1.9  |
| DNAPK       | UniRef100_P78527                   | EHFPLVKGGEDLR               | 59 | ATP           | -21.7 |

図 10 ( 続き )

## 【図 10 - 3】

|               |                                                      |                                                     |    |               |       |
|---------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----|---------------|-------|
| DRAK1         | UniRef100_Q9UEE5                                     | DVVHDLKPNQILLTSE SPLGDIK                            | 60 | Lys2          | 17.9  |
| eEF2K         | UniRef100_Q00418                                     | YIKVNSNSGFVR                                        | 61 | ATP           | 8.8   |
| EphB2         | UniRef100_P29323                                     | FLEDOTSDPTYTSALG GKIPR                              | 62 | 活性化ループ        | -23.4 |
| Erf1          | UniRef100_P27361                                     | DLKPSNLLINTCDLK                                     | 63 | Lys2          | -1.7  |
| Erf2          | UniRef100_P28482                                     | DLKPSNLLINTCDLK                                     | 64 | Lys2          | -2.3  |
| Erf5          | UniRef100_Q13164                                     | DLKPSNLLVNENCLK                                     | 65 | Lys2          | 0.2   |
| FAK           | UniRef100_Q05397                                     | CIGGQFGDVGHQGIYM SPENPALAVAIKTKC QEDGGVYSSGLKQIP IK | 66 | Lys1          | -13.5 |
| FER           | UniRef100_P16591                                     | TSVAVKTKCKEDLPOEL K                                 | 67 | 活性化ループ        | -2.2  |
| FER           | UniRef100_P16591                                     | LIKDEYNPCQGSKFPI K                                  | 68 | Lys1          | 0.2   |
| FGR           | UniRef100_P09769                                     | LIKDEYNPCQGSKFPI K                                  | 69 | 活性化ループ        | -6.6  |
| FRAP          | UniRef100_P42345                                     | IQSIAPSLQVITSKQRP R                                 | 70 | ATP           | -15.5 |
| FYN           | UniRef100_P06241                                     | VAIKTLKPGMTSPESFL EEAQIMK                           | 71 | Lys1          | -21.6 |
| FYN, SRC, YES | UniRef100_P12931, UniRef100_P07947, UniRef100_P06241 |                                                     |    |               |       |
| GCK           | UniRef100_Q12851                                     | QGAKFPIKWTAPEAL YGR                                 | 72 | 活性化ループ        | 5.8   |
| GCK           | UniRef100_Q12851                                     | DTVTSSELAAYKIVK                                     | 73 | Lys1          | -6    |
| GCN2          | UniRef100_Q9P2K8                                     | DLGACCYAVKR                                         | 74 | Lys2          | -1.4  |
| GCN2          | UniRef100_Q9P2K8                                     | LDGACCYAVKR                                         | 75 | Lys2          | -1.8  |
| GPRK5         | UniRef100_P34947                                     | DLKPVNIFLDSDDHVK                                    | 76 | Lys2          | 6.4   |
| GPRK6         | UniRef100_P43250                                     | DLKPENILLDDYGHIR                                    | 77 | Lys2          | 17.9  |
| GSK3A         | UniRef100_P49840                                     | DIKPNLLVD>DTAVL K                                   | 78 | Lys2          | 16.3  |
| GSK3B         | UniRef100_P49841                                     | DIKPNLLDPDTAVLK                                     | 79 | Lys2          | 6.6   |
| HPK1          | UniRef100_Q92918                                     | DKVSGDLVALKMMVK                                     | 80 | Lys2          | 8     |
| HPK1          | UniRef100_Q92918                                     | DIKAGNILLDAGEVVR                                    | 81 | Lys1          | 21.3  |
| IKKa          | UniRef100_Q15111                                     | DLKPENILVQVGGK                                      | 82 | Lys2          | 10.7  |
| IKKb          | UniRef100_Q14920                                     | WHNQETGEQIAIKQCR                                    | 83 | Lys2          | 18.7  |
| IKKb          | UniRef100_Q14920                                     | DLKPENILVQSGEQR                                     | 84 | Lys1          | 14.3  |
| IKKe          | UniRef100_Q14164                                     | SGELVAVKFNITTSYL RPR                                | 85 | Lys2          | 16.9  |
| IKKe, TBK1    | UniRef100_Q14164, UniRef100_Q9UJD2                   |                                                     |    |               |       |
| ILK           | UniRef100_Q13418                                     | DIKPGNIMR                                           | 86 | Lys1          | -22.4 |
| ILK           | UniRef100_Q13418                                     | WQGNDIVVVKLK                                        | 87 | Lys2          | -26.9 |
| ILK           | UniRef100_Q13418                                     | ISMDADVKSFCPCGR                                     | 88 | Lys1          | -22.3 |
| IRAK1         | UniRef100_P51617                                     | AIQFLHQDSPSLIHGDI KSSNVLLDEF                        | 89 | タンパク質キナーゼドメイン | -16.4 |
| IRAK1         | UniRef100_P51617                                     |                                                     | 90 | Lys2          | -1.3  |

図 10 ( 続き )

## 【図 10 - 4】

|                  |                                                      |                                        |     |               |       |
|------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----|---------------|-------|
| IRAK4            | UniRef100_Q9NWZ3                                     | GYVNNTTVAVKK                           | 91  | Lys1          | -30.1 |
| IRAK4            | UniRef100_Q9NWZ3                                     | DIKSANILLDEAFTAK                       | 92  | Lys2          | -10.8 |
| IRE1             | UniRef100_Q75460                                     | DLKPHNILLIMPAHNG K                     | 93  | Lys2          | 2.4   |
| ITK              | UniRef100_Q08881                                     | FVLDDQYTSSTGTCKFP VK                   | 94  | 活性化ループ        | 18.9  |
| ITK              | UniRef100_Q08881                                     | VAIKTIR                                | 95  | Lys1          | 16.8  |
| ITPK1            | UniRef100_Q13572                                     | ESIFFNSHNVKSPSS SVLTDLKIEGVFERPS DEVIR | 96  | ATP           | -55   |
| JAK1 ドメイン 1      | UniRef100_P23458                                     | QLASALSYLEDKDLVH GNVCTKNILLAR          | 97  | タンパク質キナーゼドメイン | 26.5  |
| JAK1 ドメイン 2      | UniRef100_P23458                                     | IGDFGLTKAIEDKEYV TKV                   | 98  | 活性化ループ        | 35.2  |
| JAK1 ドメイン 2      | UniRef100_P23458                                     | YDPEGONTGEQVAVK SLKPESGGNHADLKK        | 99  | Lys1          | 38.3  |
| JNK1, JNK2, JNK3 | UniRef100_P45983, UniRef100_P53779, UniRef100_P45984 |                                        |     |               |       |
| JNK2             | UniRef100_P45984                                     | DLKPSNIVVK                             | 100 | Lys2          | -3.6  |
| JNK2             | UniRef100_P45984                                     | YOQLKPIGSGAQGIVC AAFDTVLGINVAVKK       | 101 | Lys1          | -15.3 |
| KHS1             | UniRef100_Q9Y4K4                                     | NVHTGELAAYKIK                          | 102 | Lys1          | -2    |
| KHS2             | UniRef100_Q9Y4K4                                     | DIKGANILLTCHGDVVK                      | 103 | Lys2          | 4.8   |
| KHS2             | UniRef100_Q8IVH8                                     | NVNTGELAAYKIK                          | 104 | Lys1          | 8.9   |
| LATS1            | UniRef100_Q95835                                     | ALYATKTLR                              | 105 | Lys1          | 7.2   |
| LATS1            | UniRef100_Q95835                                     | DIKPDNILLDR                            | 106 | Lys2          | 3.5   |
| LATS2            | UniRef100_Q9NRM7                                     | DIKPNILIDLDGHIK                        | 107 | Lys2          | 11.7  |
| LCK              | UniRef100_P06239                                     | EQAKFPIKWTAPEAIN YGFTTIK               | 108 | 活性化ループ        | 5.6   |
| LKB1             | UniRef100_Q15831                                     | DIKPNILLTTGGTLK                        | 109 | Lys2          | 2.6   |
| LOK              | UniRef100_Q94804                                     | NKETGALAAKVIETK                        | 110 | Lys1          | 11.4  |
| LOK              | UniRef100_Q94804                                     | DLKAGNVLMTLEGDIR                       | 111 | Lys2          | 4.3   |
| MAP2K1           | UniRef100_Q02750                                     | IMHRDVKPSNILLNSR                       | 112 | Lys2          | -17.5 |
| MAP2K1, MAP2K2   | UniRef100_P36507, UniRef100_Q02750                   |                                        |     |               |       |
| MAP2K2           | UniRef100_P36507                                     | DVKPSNILLNSR                           | 113 | Lys2          | -2.4  |
| MAP2K2           | UniRef100_P36507                                     | HQIMHRDVKPSNILLNSR                     | 114 | Lys2          | 2.7   |
| MAP2K3           | UniRef100_P46734                                     | HAQSGTIMAVKR                           | 115 | Lys1          | 9.6   |
| MAP2K3           | UniRef100_P46734                                     | DVKPSNVLNK                             | 116 | Lys2          | 26.7  |
| MAP2K4           | UniRef100_P45985                                     | MVHKPSQGMIAVVR                         | 117 | Lys1          | 17.9  |
| MAP2K4           | UniRef100_P45985                                     | DIKPSNILLDR                            | 118 | Lys2          | 10.2  |
| MAP2K5           | UniRef100_Q13163                                     | DVKPSNMLVNR                            | 119 | Lys2          | 9     |
| MAP2K6           | UniRef100_P52564                                     | HVPSQGMIAVVR                           | 120 | Lys1          | 9.4   |
| MAP2K6           | UniRef100_P52564                                     | DVKPSNVLINALGVQVK                      | 121 | Lys2          | -7.8  |
| MAP2K7           | UniRef100_Q14733                                     | DVKPSNILLDR                            | 122 | Lys2          | -0.4  |

図 10 ( 続き )

【図 10 - 5】

|                               |                                                            |                                             |     |        |       |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|--------|-------|
| MAP3K1                        | UniRef100_Q13233                                           | DVKGANLLIDSTGQR                             | 123 | Lys2   | -6.9  |
| MAP3K15,<br>MAP3K5,<br>MAP3K6 | UniRef100_Q99683,<br>UniRef100_Q95382,<br>UniRef100_Q62N16 | IAIKEIPER                                   | 124 | Lys1   | 12.5  |
| MAP3K2                        | UniRef100_Q9Y2U5                                           | ELAVKQVQFDPDSPET<br>SKEVNALECEIQLLK         | 125 | Lys1   | 8.8   |
| MAP3K2,<br>MAP3K3             | UniRef100_Q9Y2U5,<br>UniRef100_Q99759                      | DIKGANILR                                   | 126 | Lys2   | 11.7  |
| MAP3K3                        | UniRef100_Q99759                                           | ELASKQVQFDPDSPET<br>SKEVSALECEIQLLK         | 127 | Lys1   | 5.6   |
| MAP3K4                        | UniRef100_Q9Y6R4                                           | DIKGANIFLTSSGLIK                            | 128 | Lys2   | -3.9  |
| MAP3K5<br>MAPKAPK<br>3        | UniRef100_Q99683                                           | DIKGDNVLINTYSGVLK<br>QVLGLGVNGKVLCECF<br>HR | 129 | Lys2   | 13.5  |
| MAPKAPK<br>3                  | UniRef100_Q16644                                           | ATPループ                                      | 130 |        | -9.5  |
| MARK1,<br>MARK2               | UniRef100_Q7KZ17,<br>UniRef100_Q9P0L2                      | CAKLKYDSPK                                  | 131 | Lys1   | 0.4   |
| MARK2                         | UniRef100_Q7KZ17                                           | EVAVKIIDK<br>EVAVKIIDKTQLNSSL<br>QK         | 132 | Lys1   | 11.7  |
| MARK2                         | UniRef100_Q7KZ17                                           | FIVHRDLKAENLLDAD<br>MNIK                    | 133 | Lys1   | 16.4  |
| MARK2                         | UniRef100_Q7KZ17                                           | DLKAENLLDADMNK<br>EVAIKIDKTQLNPSLQ<br>K     | 134 | Lys2   | 17.4  |
| MARK2,<br>MARK3               | UniRef100_P27448,<br>UniRef100_P27448                      | DLKSSNILLQK                                 | 135 | Lys2   | 14.4  |
| MARK3                         | UniRef100_P27448                                           | DLKSSNILLQK                                 | 136 | Lys1   | 15    |
| MARK3,<br>MARK4               | UniRef100_Q96L34,<br>UniRef100_P27448                      | EVAIKIIDK                                   | 137 | Lys1   | 12.6  |
| MARK4                         | UniRef100_Q96L34                                           | EVAIKIDKTQLNSSL<br>QK                       | 138 | Lys1   | -6    |
| MARK4                         | UniRef100_Q96L34                                           | DLKAENLLDAEANK                              | 139 | Lys2   | 3.5   |
| MAST3                         | UniRef100_Q60307                                           | DLKPDNLLITSLGHIK                            | 140 | Lys2   | 0.7   |
| MASTL                         | UniRef100_Q96GX5                                           | GAFGKYVYLQK                                 | 141 | ATPループ | -7    |
| MASTL                         | UniRef100_Q96GX5                                           | LYAVKVVK                                    | 142 | Lys1   | -6.2  |
| MLK1                          | UniRef100_P80192                                           | DLKSSNILLQK                                 | 143 | Lys2   | -4.6  |
| MLK2                          | UniRef100_Q02779                                           | DLKSNILLQPIESDD<br>MEHK                     | 144 | Lys2   | 0.5   |
| MLK3                          | UniRef100_Q16584                                           | GELVAVKKAAR                                 | 145 | Lys1   | -20.3 |
| MLK3                          | UniRef100_Q16584                                           | DLKSSNILLQPIESDD<br>MEHK                    | 146 | Lys2   | 7.4   |
| MLKL                          | UniRef100_Q8NB16                                           | APVAVKVK                                    | 147 | Lys1   | -25.9 |
| MPSK1                         | UniRef100_Q75716                                           | LGEFGFSYVDLVEGLH<br>DGHFVALKR               | 148 | Lys1   | 5.8   |
| MPSK1                         | UniRef100_Q75716                                           | DLKPTNILLGDEGQPV<br>LMDLGSMAOACHIVE<br>GSR  | 149 | Lys2   | 6.8   |
| MSK1                          | UniRef100_Q75582                                           | DLKENILLDSNGHVVL                            | 150 | Lys2   | 27.4  |

図 10 (続き)

【図 10 - 6】

|                    |                                       |                                                                    |     |        |       |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----|--------|-------|
| ドメイン1              |                                       | TDFGLSK                                                            |     |        |       |
| MSK2<br>ドメイン1      | UniRef100_Q75676                      | DLKLENVLLDSEGHVIL<br>TDFGLSK                                       | 151 | Lys2   | -21.6 |
| MST1               | UniRef100_Q13043                      | ETGQIVAIKQVPVESDL<br>QEIHK                                         | 152 | Lys1   | -1.6  |
| MST1,<br>MST2      | UniRef100_Q13188,<br>UniRef100_Q13043 | DIKAGNILLNTEGHAK                                                   | 153 | Lys2   | -0.4  |
| MST2               | UniRef100_Q13188                      | ESGOVVAIKQVPVESD<br>LQEIHK                                         | 154 | Lys1   | -7.1  |
| MST3               | UniRef100_Q9Y6E0                      | VVAIKIIDLEEADEIEDI<br>QQEITVLSQCDSPYVT<br>K                        | 155 | Lys1   | -0.1  |
| MST3               | UniRef100_Q9Y6E0                      | DIKAANVLLSEHGEVK<br>TOOVVAIKIIDLEEAED<br>EIEDIQQEITVLSQCD<br>SVYTK | 156 | Lys2   | 12.3  |
| MST4               | UniRef100_Q9P289                      | RTEDDSL VVWKEVDLT<br>R                                             | 157 | Lys1   | -21.2 |
| MST4,<br>YSK1      | UniRef100_Q00506,<br>UniRef100_Q9P289 | DIKAANVLLSEQGDVK                                                   | 158 | Lys2   | 5.9   |
| NDR1               | UniRef100_Q15208                      | DTGHVYAMKLR                                                        | 159 | Lys1   | 4.4   |
| NDR1               | UniRef100_Q15208                      | DIKPDNLLDSK                                                        | 160 | Lys2   | 2.8   |
| NDR2               | UniRef100_Q9Y2H1                      | DTGHIYAMKLR                                                        | 161 | Lys1   | 7.2   |
| NDR2               | UniRef100_Q9Y2H1                      | DIKPDNLLDAK                                                        | 162 | Lys2   | -8.4  |
| NEK1               | UniRef100_Q96PY6                      | DIKSONIFLT                                                         | 163 | Lys2   | -11.6 |
| NEK3               | UniRef100_P51956                      | SKNIFLTQNGK                                                        | 164 | 活性化ループ | 7.7   |
| NEK4               | UniRef100_P51957                      | DLKTQNVFLTR                                                        | 165 | Lys2   | 36.8  |
| NEK6,<br>NEK7      | UniRef100_Q8TDX7,<br>UniRef100_Q9HC98 | DIKPANVFITATGVVK                                                   | 166 | Lys2   | -9.9  |
| NEK7               | UniRef100_Q8TDX7                      | AACLLDGVPAALKK                                                     | 167 | Lys1   | -0.5  |
| NEK8               | UniRef100_Q86SG6                      | DLKTQNVLLDK                                                        | 168 | Lys2   | -1.9  |
| NEK9               | UniRef100_Q8TDX7                      | RTEDDSL VVWKEVDLT<br>R                                             | 169 | Lys1   | -23.5 |
| NEK9               | UniRef100_Q8TDX7                      | DIKTNIFLT                                                          | 170 | Lys2   | -33.2 |
| NLK                | UniRef100_Q9UBE8                      | DIKPGNLLVNSNCVLK<br>DVKAGNILLGEDGSVQ<br>IADFGVSAFLATGGDIT<br>R     | 171 | Lys2   | 14.3  |
| OSR1               | UniRef100_C9JIG9,<br>UniRef100_Q95747 | DLKPGNLLVNEDECEK                                                   | 172 | Lys2   | 4.6   |
| p38a               | UniRef100_Q16539                      | DLKPSNI AVNFDCEI K                                                 | 173 | Lys2   | -15.9 |
| p38a               | UniRef100_Q16539                      | QELNKTWVEVPER                                                      | 174 |        | 6.5   |
| p38b               | UniRef100_Q15759                      | QELNKTWVEV/PQR                                                     | 175 |        | 1.4   |
| p38d,<br>p38g      | UniRef100_Q15264,<br>UniRef100_P53778 | DLKPGNLLVNEDECEK                                                   | 176 | Lys2   | -32.6 |
| p70S6K             | UniRef100_P23443                      | DLKPSNILLVNEDECEK                                                  | 177 | Lys2   | 6.5   |
| p70S6K,<br>p70S6Kb | UniRef100_Q9UBS0,<br>UniRef100_P23443 | GGYGVQVQR                                                          | 178 | ATPループ | -9.6  |

図 10 (続き)

【図 10 - 7】

|                               |                                       |                                                  |     |      |        |
|-------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|------|--------|
| p70S6Kb                       | UniRef100_Q9UBS0                      | DLKPENIMLSSQGHK                                  | 179 | Lys2 | -15.2  |
| PAK2                          | UniRef100_Q13177                      | IGQGASGVVTFATDVA<br>LQGEVAVKVLNQLK               | 180 | Lys1 | -125.8 |
| PAN3                          | UniRef100_Q58A45                      | VMDPTKILITGK                                     | 181 | ATP  | -8.1   |
| PCTAIRE<br>1                  | UniRef100_Q00536                      | SKLTDNLVALKEIR                                   | 182 | Lys1 | -11.9  |
| PCTAIRE<br>1,<br>PCTAIRE<br>3 | UniRef100_Q00536,<br>UniRef100_Q07002 | DLKPQNLLINER                                     | 183 | Lys2 | -8.6   |
| PCTAIRE<br>2                  | UniRef100_Q00537                      | DLKPQNLLINEK                                     | 184 | Lys2 | 10.4   |
| PCTAIRE<br>3                  | UniRef100_Q00537,<br>UniRef100_Q07002 | SKLTENLVALKEIR                                   | 185 | Lys1 | 14     |
| PDK1                          | UniRef100_Q15530                      | EYAIKILEK                                        | 186 | Lys1 | 6.8    |
| PEK                           | UniRef100_Q9NZJ5                      | DLKPSNIFFTMDVVK<br>ATGHEFAVKMEVTAE<br>R          | 187 | Lys2 | 4.8    |
| PHKq2                         | UniRef100_P15735                      | SGTPMQSAAKAPYLA<br>K                             | 188 | Lys1 | 15.8   |
| P4KA,<br>P4KAP2               | UniRef100_A4QPH2,<br>UniRef100_P42356 | VPHTQAVVLSKDK                                    | 189 | ATP  | -23    |
| P4KB                          | UniRef100_Q9UBF8                      | LLSVIVKCGDDLQELL<br>AFQVLK                       | 190 | ATP  | 6.6    |
| P4KB                          | UniRef100_Q9UBF8                      | VIFKCGDDLQDMLTL<br>QMIR                          | 191 | ATP  | -2.8   |
| PIK3C2B                       | UniRef100_Q00750                      | TEDEGKYVPVFKHGDD<br>LRQDQLLIQIISLMDK             | 192 | ATP  | -18    |
| PIK3C3                        | UniRef100_Q8NEB9                      | TEDEGKYVPVFKHGDD<br>LR                           | 193 | ATP  | -27.6  |
| PIK3C3                        | UniRef100_Q8NEB9                      | RPLWLNWENPDMISE<br>LLFONNEIFKNGDDL<br>QDMLTLQIIR | 194 | ATP  | -29.8  |
| PIK3CA                        | UniRef100_P42336                      | VFGEDSVGVIFKNGDD<br>LRQDMLTLQMLR                 | 195 | ATP  | -89.1  |
| PIK3CB                        | UniRef100_P42338                      | TKVNWLAHNVSKDNR<br>Q                             | 196 | ATP  | -25    |
| PIK3CD                        | UniRef100_Q00329                      | VNWLAHNVSKDNRQ                                   | 197 | ATP  | -0.2   |
| PIK3CD                        | UniRef100_Q00329                      | VNWLAHNVSKDNRQ                                   | 198 | ATP  | -9.6   |
| PIK3CG                        | UniRef100_P48736                      | KKPLWLEFK                                        | 199 | ATP  | 0.9    |
| PIP4K2A                       | UniRef100_P48426                      | AKELPTLKDNDFINEG<br>QK                           | 200 | ATP  | -20.4  |
| PIP4K2B                       | UniRef100_P78356                      | AKDLPTFKDNDFINEG<br>QK                           | 201 | ATP  | -1.5   |
| PIP4K2C                       | UniRef100_Q8TBX8                      | VKELPTLKDNDFINEG<br>QK                           | 202 | ATP  | 9.1    |
| PIP4K2C                       | UniRef100_Q8TBX8                      | TLVIVKESVEDIADMH<br>SLNRYIQYIVK                  | 203 | ATP  | -4.7   |
| PIP5K3                        | UniRef100_Q9Y217                      | GKSGAFAFYATEDDR<br>FILK                          | 204 | ATP  | 21.8   |

図 10 (続き)

【図 10 - 8】

|                                                   |                                                            |                                           |     |                   |       |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----|-------------------|-------|
| PITSLRE                                           | UniRef100_P21127                                           | DLKTSNLLSHAGILK                           | 205 | Lys2              | 11.4  |
| PKCa                                              | UniRef100_P17252                                           | KGTEELYAIKILK                             | 206 | Lys1              | -8.2  |
| PKCa,<br>PKCb                                     | UniRef100_P05771,<br>UniRef100_P17252                      | DLKLDNVMLDSEGHK                           | 207 | Lys2              | -42.8 |
| PKCh                                              | UniRef100_P42723                                           | VKETGDLVAVKVLK                            | 208 | Lys1              | -25.5 |
| PKCi                                              | UniRef100_P41743                                           | IYAMKVVK                                  | 209 | Lys1              | -29.6 |
| PKCi                                              | UniRef100_P41743                                           | DLKLDNVMLDSEGHK                           | 210 | Lys2              | 2.6   |
| PKD1,<br>PKD2                                     | UniRef100_Q9BZL6,<br>UniRef100_Q15139                      | NIVHCDLKPNVLLAS<br>ADPFPQVK               | 211 | Lys2              | -1.8  |
| PKD2                                              | UniRef100_Q9BZL6                                           | DVAVKVIDK                                 | 212 | Lys1              | -7.6  |
| PKD3                                              | UniRef100_Q94806                                           | DVAIKVIDK                                 | 213 | Lys1              | 13.9  |
| PKD3                                              | UniRef100_Q94806                                           | NIVHCDLKPNVLLAS<br>ADPFPQVK               | 214 | Lys2              | -5.6  |
| PKN1                                              | UniRef100_Q16512                                           | VLLSEFRPSGELFAIK<br>LK                    | 215 | Lys1              | 33.7  |
| PKN1                                              | UniRef100_Q16512                                           | DLKLDNLLDTEGVVK                           | 216 | Lys2              | -2.1  |
| PKN2                                              | UniRef100_Q16513                                           | DLKLDNLLDTEGVVK                           | 217 | Lys2              | -3.9  |
| PKR                                               | UniRef100_P19525                                           | IGDFGLVTLKNDGKR                           | 218 | 活性化ループ            | -2.2  |
| PKR                                               | UniRef100_P19525                                           | DLKPSNIFLVDTK                             | 219 | Lys2              | -9.4  |
| PLK1                                              | UniRef100_P53350                                           | CEISDADTKVFAGKI<br>VPK                    | 220 | Lys1              | 60.4  |
| PLK1                                              | UniRef100_P53350                                           | DLKLGILFLNDELEV<br>CNILHADIKPDNVLNE<br>SK | 221 | Lys2              | 58.8  |
| PRP4                                              | UniRef100_Q13523                                           | DLKPSNIFLVDTK                             | 222 | Lys2              | 14.5  |
| PRP4                                              | UniRef100_Q13523                                           | AAGIGKDFKPNPILR                           | 223 | タンパク質キナーゼ<br>ドメイン | 16.9  |
| PRPK                                              | UniRef100_Q96S44                                           | FLSGLELVKQGAEAR                           | 224 | ATPループ            | 33.3  |
| PYK2                                              | UniRef100_Q14289                                           | YIEDEDYKASVTR                             | 225 | 活性化ループ            | -33.3 |
| QSK                                               | UniRef100_Q9Y2K2                                           | VAIKIDKTQLDEENLKK                         | 226 | Lys1              | 8.6   |
| RAF1                                              | UniRef100_P04049                                           | DMKSNIFLHEGLTVK                           | 227 | Lys2              | -4.7  |
| ROCK1,<br>ROCK2                                   | UniRef100_Q75116,<br>UniRef100_Q13464                      | DVKPDNMLLK                                | 228 | Lys2              | -3.9  |
| RSK1<br>ドメイン1                                     | UniRef100_Q15418                                           | LTDFGLSKEADHEKK<br>KVTRPDPSGHLYAMKVL<br>K | 229 | 活性化ループ            | 0     |
| RSK1<br>ドメイン1                                     | UniRef100_Q15418                                           | DLKPSNIFLVDTEG<br>ECLR                    | 230 | Lys1              | -3    |
| RSK1<br>ドメイン1,<br>RSK2<br>ドメイン1,<br>RSK3<br>ドメイン1 | UniRef100_P51812,<br>UniRef100_Q15418,<br>UniRef100_Q15349 | DLKPSNIFLVDTEG<br>ECLR                    | 231 | Lys2              | 5.2   |
| RSK1<br>ドメイン2                                     | UniRef100_Q15418                                           | DLKPSNIFLVDTEG<br>ECLR                    | 232 | Lys2              | -10.4 |
| RSK2<br>ドメイン1                                     | UniRef100_P51812                                           | VLGGQSFQK/FLVK                            | 233 | ATPループ            | -18.6 |
| RSK2                                              | UniRef100_P51812                                           | LTDFGLSKESIDHEKK                          | 234 | 活性化ループ            | 5.8   |

図 10 (続き)

【図 10 - 9】

| ドメイン 1       |                                    |                    |     |        |       |
|--------------|------------------------------------|--------------------|-----|--------|-------|
| RSK2         | UniRef100_P51812                   | DLKPSNLYVDESGNP    | 235 | Lys2   | -13.8 |
| ドメイン 2       | UniRef100_Q96S38                   | ESIR               | 236 | ATP    | 0.8   |
| RSKL1        | UniRef100_Q96S38                   | VLGVIDKVLVMDTR     | 237 | Lys1   | 5.5   |
| SGK3         | UniRef100_Q96B81                   | FYAVKVLQK          | 238 | Lys2   | 33.7  |
|              |                                    | IYYRDLKPENLLDSVG   | 239 | Lys1   | 11    |
| SLK          | UniRef100_Q9H2G2                   | HVVLTFGLCK         | 240 | Lys2   | 11.3  |
| SLK          | UniRef100_Q9H2G2                   | AQNKETSVLAAKVID    | 241 | ATP    | -1.5  |
| SMG1         | UniRef100_Q96Q15                   | DTVTIHSVGGTITILPTK | 242 | ATP    | -46.5 |
| SMG1         | UniRef100_Q96Q15                   | TKPK               | 243 | Lys1   | 3.6   |
| SNRK         | UniRef100_Q9NRH2                   | SYPYLFKGLDELHLDE   | 244 | Lys2   | 1     |
| SNRK         | UniRef100_Q9NRH2                   | R                  | 245 | Lys2   | -5.8  |
| SRPK1        | UniRef100_Q96S84                   | YVAVKVIDK          | 246 | Lys1   | -18.5 |
| SRPK1, SRPK2 | UniRef100_P78362, UniRef100_Q96S84 | FVAMKVVK           | 247 | Lys2   | 15.8  |
| STLK3        | UniRef100_Q9UEW8                   | DLKAGNILLGEDGSVOI  | 248 | 活性化ループ | -18.6 |
| STLK5        | UniRef100_Q7RTN6                   | ADFGVSAFLATGGDVT   | 249 | Lys2   | -6.5  |
| STLK5        | UniRef100_Q7RTN6                   | R                  | 250 | Lys1   | -7.3  |
| STLK6        | UniRef100_Q9C0K7                   | YSVKVLPWLSPEVLQQ   | 251 | Lys2   | 5.9   |
| STLK6        | UniRef100_Q9C0K7                   | NLQGYDAK           | 252 | Lys2   | -21.5 |
| TAK1         | UniRef100_Q43318                   | SVKASHILISVDGK     | 253 | Lys2   | 11.1  |
| TAO1, TAO3   | UniRef100_Q7L7X3, UniRef100_Q9H2K8 | HTPTGLVTIKITNLEN   | 254 | Lys2   | 1.6   |
| TAO2         | UniRef100_Q9UL54                   | CNEER              | 255 | Lys1   | -20.3 |
| TBK1         | UniRef100_Q9UHD2                   | SIKASHILISGDGLVTL  | 256 | Lys1   | 4.8   |
| TLK1         | UniRef100_Q9UKI8                   | GLSHLSLVK          | 257 | Lys2   | 10.9  |
| TLK1         | UniRef100_Q9UKI8                   | DLKPPNLLLVAGGTVL   | 258 | Lys1   | 2.4   |
| TLK2         | UniRef100_Q86UE8                   | K                  | 259 | Lys2   | -1.7  |
| TLK2         | UniRef100_Q86UE8                   | YLNEIKPPIIHYDLKPG  | 260 | 活性化ループ | 4.8   |
| TYK2         | UniRef100_P29597                   | NILLVDGTACGEIK     | 261 | Lys2   | 4.8   |
| ドメイン 2       | UniRef100_Q75385                   | YVAVKIQHLNK        | 262 | Lys1   | -15.8 |
| ULK1         | UniRef100_D3DW67                   | YLNEIKPPIIHYDLKPG  | 263 | Lys2   | -7.2  |
| ULK3         | UniRef100_D3DW67                   | NILLVDGTACGEIK     |     |        |       |
| ULK3         | UniRef100_D3DW67                   | IGDFGLAKAVPEGHEY   |     |        |       |
| ULK3         | UniRef100_D3DW67                   | YR                 |     |        |       |
| ULK3         | UniRef100_D3DW67                   | DLKPQNILLSNPAGR    |     |        |       |
| ULK3         | UniRef100_D3DW67                   | EVVAIKCVAK         |     |        |       |
| ULK3         | UniRef100_D3DW67                   | NISHLDLKPQVILLSSL  |     |        |       |

図 10 (続き)

【図 10 - 10】

|                             |                                                      | EKPHLK            |     |         |       |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|-------------------|-----|---------|-------|
| Wnk1, Wnk2                  | UniRef100_Q9Y3S1, UniRef100_D3DUP1                   | GSFKTVYK          | 264 | ATP ループ | -62.6 |
| Wnk1, Wnk2, Wnk3            | UniRef100_Q9Y3S1, UniRef100_D3DUP1                   | DLKCDNIFITGPTGSVK | 265 | Lys2    | -77.2 |
| Wnk1, Wnk2, Wnk4            | UniRef100_Q96J92, UniRef100_Q9Y3S1, UniRef100_D3DUP1 | IGDLGLATLKR       | 266 | 活性化ループ  | -41   |
| YSK1                        | UniRef100_Q00506                                     | EVVAIKIDLEAEDEIE  | 267 | Lys1    | -13   |
| ZAK                         | UniRef100_Q9NYL2                                     | DIQGEITVLSQCDSPYI | 268 | Lys1    | -6.9  |
| ZAP70                       | UniRef100_P43403                                     | TR                | 269 | 活性化ループ  | 7.6   |
| ZAP70                       | UniRef100_P43403                                     | WISQDKEVAVKK      | 270 | Lys1    | -9.2  |
| ZC1/HGK                     | UniRef100_Q95819                                     | ISDFGLSKALGADDSY  | 271 | Lys1    | -14.6 |
| ZC1/HGK, ZC2/TNIK, ZC3/MINK | UniRef100_Q8N4C8                                     | YTAR              | 272 | Lys2    | 1.4   |
| ZC2/TNIK                    | UniRef100_Q9UKE5                                     | QIDVAIKVLK        | 273 | Lys1    | -21   |

図 10 (続き)

【図 10 - 11】

表 A1. 標識部位の重要な情報。

|               |                                            |
|---------------|--------------------------------------------|
| Lys1          | 保存されたリジン 1                                 |
| Lys2          | 保存されたリジン 2                                 |
| ATP ループ       | ATP 結合ループ                                  |
| 活性化ループ        | 活性化ループ                                     |
| ATP           | 非標準のキナーゼ (例えば、脂質キナーゼ) における ATP 部位          |
| タンパク質キナーゼドメイン | キナーゼドメイン内の (おそらく ATP 結合部位中ではない)、他のリジン      |
| 他             | タンパク質キナーゼドメイン外の (おそらく ATP 結合部位中ではない) 残基の標識 |
|               |                                            |
|               | >90% 阻害                                    |
|               | 75 - 90% 阻害                                |
|               | 50 - 75% 阻害                                |
|               | 35 - 50% 阻害                                |
|               | 変化なし                                       |
|               | >100% MSシグナルにおいて増加                         |
| 色付けなし         | >35%の阻害にも関わらず有意性には到達していない、変動的であるかまたは弱いデータ  |

図 10 (続き)

【図 11】

| CDK7    | CDK12   | CDK13   | CDK7    | CDK12   | CDK13  |
|---------|---------|---------|---------|---------|--------|
| CDKN1A  | UBASH3A | RPL35A  | TRAF5   | HNRNPA1 | HNRNPC |
| MYC     | TRAF6   | RPL31   | TET1    | FLI1    | RPS11  |
| RUNX1   | TERF2   | RPS14   | ADAMTS1 | FANCI   | EEF1A1 |
| MYB     | TAL1    | RPL37A  | RBM39   | FANCF   | EIF4B  |
| TAL1    | SRSF1   | RPL41   | DDX17   | FANCD2  |        |
| GATA3   | SRPK1   | RPL4    | UBXN8   | ETS1    |        |
| KIF2    | SNRPF   | RPL26   | N4RP712 | FRG     |        |
| HNRPD1  | SNRPD2  | RPS3    | TEX19   | ERCC4   |        |
| ASCL1   | SNRPD1  | RPL12   | CDCA7   | E2F8    |        |
| MYCN    | SMC3    | SNRPD2  | ING5    | E2F7    |        |
| INSM1   | SMC1B   | EIF4E   | GNL3    | E2F6    |        |
| NEUROD1 | SMC1    | INTS8   | PRPF4B  | E2F5    |        |
| NEUROG1 | SMAD6   | RPL39   | OTUD6B  | E2F3    |        |
| FOXG1   | SMAD4   | RPS7    | ZNF586  | CSTF3   |        |
| FOXA1   | SMAD1   | RPS5    | ZCCHC8  | CHEK2   |        |
| SOX2    | SET     | EEF2    | PAPOLA  | CHEK1   |        |
| SOX4    | RUNX1   | EIF3H   | MAP2K7  | CHD1    |        |
| BCL11A  | RFC5    | EIF3E   | MGA     | CENPA   |        |
| OTX2    | RFC4    | NPM3    | GIMAP4  | CDC6    |        |
| PHOX2B  | RAD51D  | SNRNP40 | KIF1B   | CCDC138 |        |
| PLK2    | RAD51C  | SNRPG   | KAT5    | BUB1B   |        |
| TAF1    | POLA1   | POLR2L  | CCNL1   | BRCA1   |        |
| CTGF    | PIK3R3  | RPL38   | NUP98   | BCL2    |        |
| WEE1    | PARP9   | RPL11   | ZNF295  | BCL11B  |        |
| SDIM    | PARP1   | RPL17   | RBM23   | ATR     |        |
| JUN     | ORC3L   | RPL7    | RFC3    | ATM     |        |
| PIM1    | OBFC2A  | EIF3K   | SIPR1   | APEX1   |        |
| IL8     | NEK9    | RPL14   | FDXACB1 |         |        |
| FOS1    | NDC80   | POLR2H  | CCDC94  |         |        |
| MCPH1   | MYC     | SNRPB   | SRSF6   |         |        |
| PRPF38B | MYB     | EEF1D   | RAD50   |         |        |
| C9orf41 | MED13   | EIF3G   | GIMAP6  |         |        |
| ZNF248  | MDC1    | RPS12   | MSI2    |         |        |
| JMJD6   | MCL1    | RPS23   | xiap    |         |        |
| CHORDC1 | JMJD1C  | SNORA38 | mcl1    |         |        |
| ZNF37A  | HNRPD1  | EMG1    |         |         |        |
| RABGGTB | HNRNPH1 | RPL37   |         |         |        |
| IL7R    | HNRNPC  | RPL13   |         |         |        |

図 11

【図 1 2】

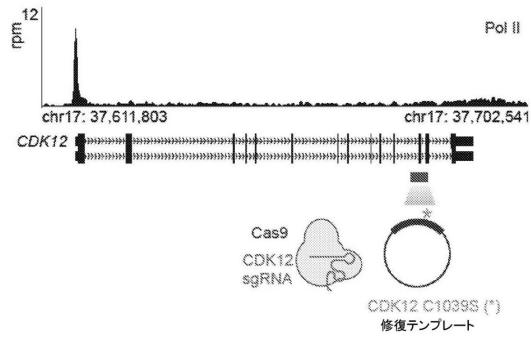


図 12

【図 1 3】

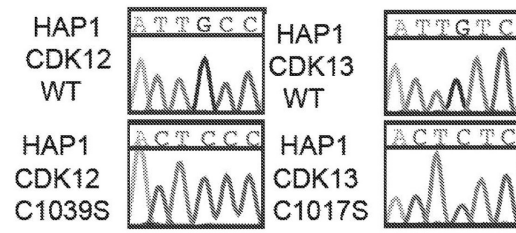


図 13

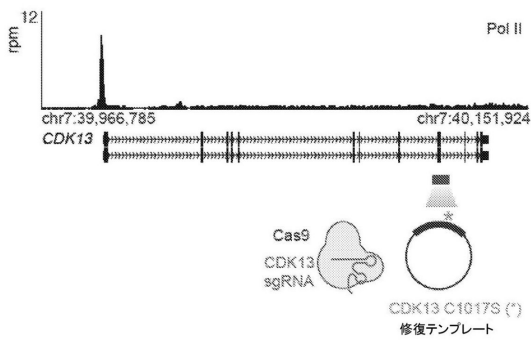
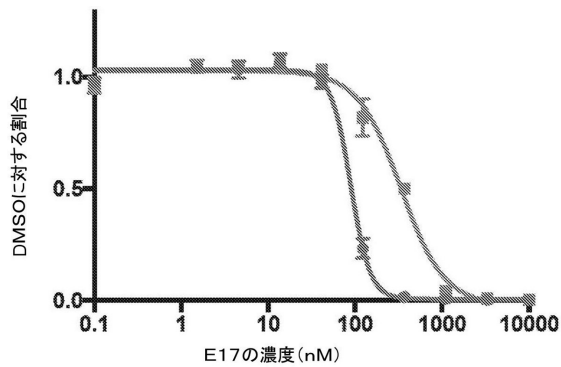


図 12

【図 1 4】



- WT CDK12/13 WT HAP1細胞 ( $IC_{50}$  = 90 nM)
- CDK12 C1039S/ CDK13 C1017S HAP1細胞 ( $IC_{50}$  = 350 nM)

図 14

【図 1 5】

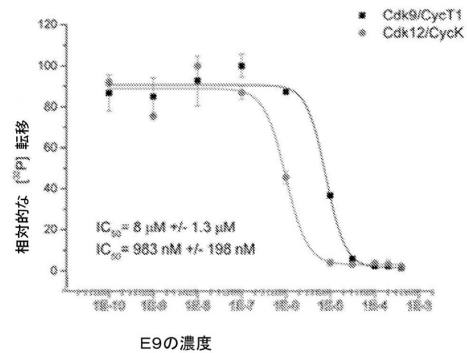
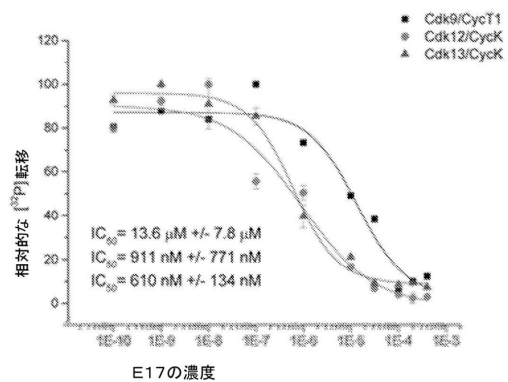


図 15

【配列表】

0006861166000001.app

フロントページの続き

|             |       |           |         |       |       |
|-------------|-------|-----------|---------|-------|-------|
| (51)Int.Cl. |       |           | F I     |       |       |
| A 6 1 P     | 9/00  | (2006.01) | A 6 1 P | 35/02 |       |
| A 6 1 P     | 29/00 | (2006.01) | A 6 1 P | 9/00  |       |
| A 6 1 P     | 37/06 | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 |       |
| C 1 2 Q     | 1/48  | (2006.01) | A 6 1 P | 29/00 | 1 0 1 |
| C 1 2 N     | 9/12  | (2006.01) | A 6 1 P | 37/06 |       |
|             |       |           | A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
|             |       |           | C 1 2 Q | 1/48  | Z     |
|             |       |           | C 1 2 N | 9/12  |       |

- (72)発明者 チャン, ティンフー  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02445、ブルックリン、フランクリン ストリート  
 118、アパートメント 2
- (72)発明者 クウィアトコウスキ, ニコラス, ポール  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01501、オーバーン、ブライン マウル アベニュー  
 236

審査官 奥谷 暢子

- (56)参考文献 特表2006-502163 (JP, A)  
 特表2009-511487 (JP, A)  
 特表2007-522220 (JP, A)  
 国際公開第2014/149164 (WO, A1)  
 国際公開第2011/079231 (WO, A1)  
 特表2004-517075 (JP, A)  
 特表2002-537300 (JP, A)  
 特表平11-514336 (JP, A)  
 特表2004-516326 (JP, A)  
 特表2006-502184 (JP, A)  
 特表2009-511483 (JP, A)  
 特表2009-538304 (JP, A)  
 特表2010-529140 (JP, A)  
 特表2000-515550 (JP, A)  
 特表2018-507877 (JP, A)  
 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005年, Vol.15, pp.863-867

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C07D 487/04  
 A61K 31/519  
 A61P 9/00  
 A61P 29/00  
 A61P 35/00  
 A61P 35/02  
 A61P 37/06  
 A61P 43/00  
 C12Q 1/48  
 C12N 9/12  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )