

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7277357号

(P7277357)

(45)発行日 令和5年5月18日(2023.5.18)

(24)登録日 令和5年5月10日(2023.5.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 8

A 6 1 K 31/519(2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

請求項の数 34 (全244頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-500570(P2019-500570)

(86)(22)出願日 平成29年7月5日(2017.7.5)

(65)公表番号 特表2019-527682(P2019-527682
A)

(43)公表日 令和1年10月3日(2019.10.3)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/040722

(87)国際公開番号 WO2018/009544

(87)国際公開日 平成30年1月11日(2018.1.11)

審査請求日 令和2年7月1日(2020.7.1)

(31)優先権主張番号 62/358,524

(32)優先日 平成28年7月5日(2016.7.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 515025398

ザ ブロード インスティテュート , イン
コーポレーテッドTHE BROAD INSTITUTE
, INC .アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0
2 1 4 2、ケンブリッジ、メイン スト
リート 4 1 5、ルーム 7 0 0 34 1 5 Main Street , Roo
m 7 0 0 3 , Cambridge , M
assachusetts 0 2 1 4 2
United States of Am
erica

(73)特許権者 511071555

ダナ - ファーバー キャンサー インステ
最終頁に続く

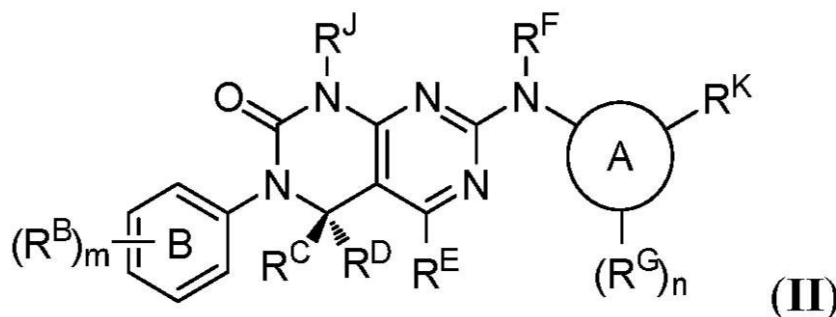
(54)【発明の名称】 二環式尿素キナーゼインヒビターおよびそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(II):

【化 1】

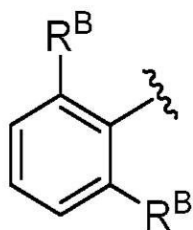


で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体であって、
式中:

R^J は、非置換の4員～6員カルボシクリルである；

環Bは、式:

【化 2】



10

で表される;

R^B のどの場合も、独立して、クロロまたはメチルである;

m は、2である;

R^C は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである;

R^D は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである;

R^E は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである;

R^F は、水素、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、あるいは窒素保護基である;

環Aは、置換または非置換フェニルである;

R^G のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、あるいは $-OR^a$ であるが、ここで R^a は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである;

20

n は、原子価が許す限り、0、1、2、3、または4である;および

R^K は、置換または非置換ヘテロシクリル、あるいは $-N(R^c)_2$ であるが、ここで R^c の2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環あるいは置換または非置換ヘテロアリール環を形成する、

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

【請求項 2】

R^J が、非置換シクロブチル、非置換シクロペンチル、または非置換シクロヘキシルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

30

【請求項 3】

R^K が、置換または非置換ヘテロシクリルである、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 4】

R^K が、置換または非置換テトラヒドロピラニル、置換または非置換ピペリジニル、置換または非置換モルホリニル、あるいは置換または非置換ピペラジニルである、請求項3に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 5】

R^G のうち少なくとも1つの場合が、 $-OR^a$ であるが、ここで R^a は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

40

【請求項 6】

R^G のうち少なくとも1つの場合が、 $-OMe$ である、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 7】

R^B の両方とも、メチルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、またはその

50

薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 8】

R^C が、水素である、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、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 9】

R^D が、水素である、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

10

【請求項 10】

R^E が、水素である、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、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 11】

R^F が、水素である、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 12】

R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F が各々、水素である、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、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

20

【請求項 13】

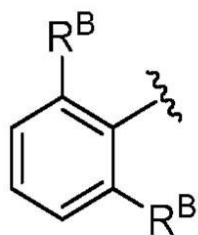
n が、0である、請求項1～4および7～12のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 14】

環Bが、式：

【化 3】

30



で表され、 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F が各々、水素であり、 R^G が、 $-OR^a$ であり、 R^J が、非置換の4員～6員カルボシクリルであり、および R^K が、置換または非置換ピペリジニル、あるいは置換または非置換ピペラジニルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

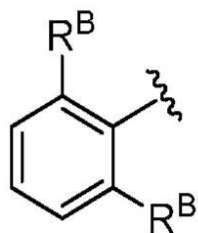
40

【請求項 15】

環Bが、式：

50

【化 4】



で表され、 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F が各々、水素であり、 n が、0であり、 R^J が、非置換の4員～6員カルボシクリルであり、および R^K が、置換または非置換ピペリジニル、あるいは置換または非置換ピペラジニルである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 16】

式：

10

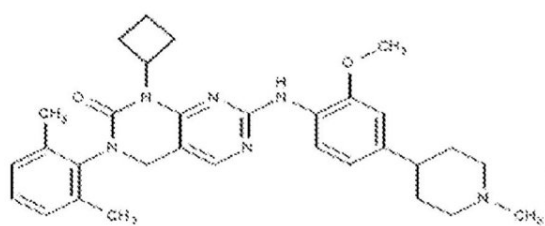
20

30

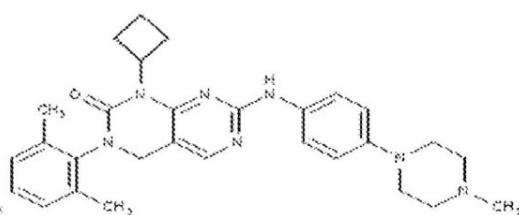
40

50

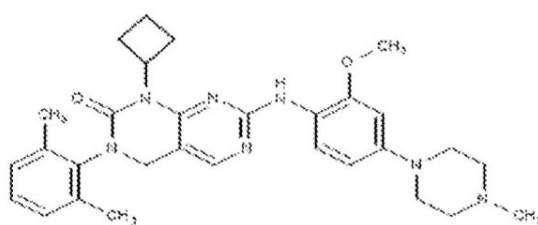
【化 5】



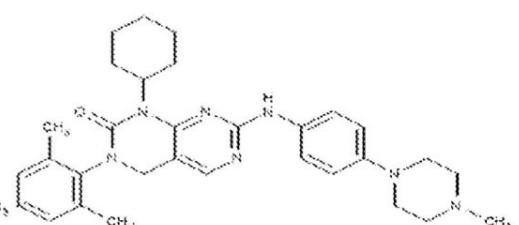
(YKL-06-050)



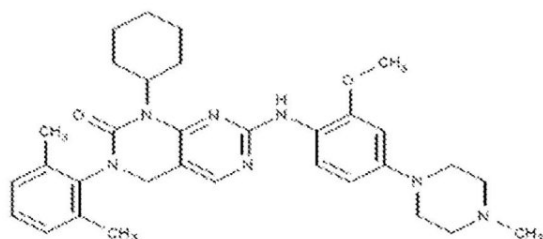
(YKL-06-060)



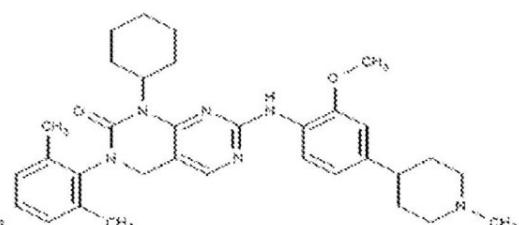
(YKL-06-061)



(YKL-06-062)

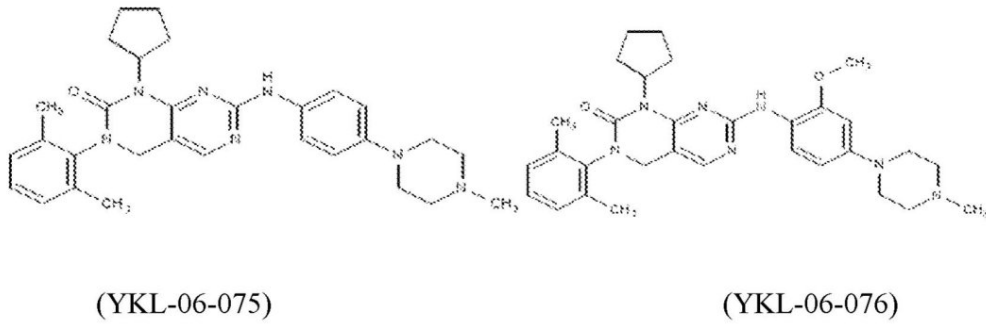


(YKL-06-063)

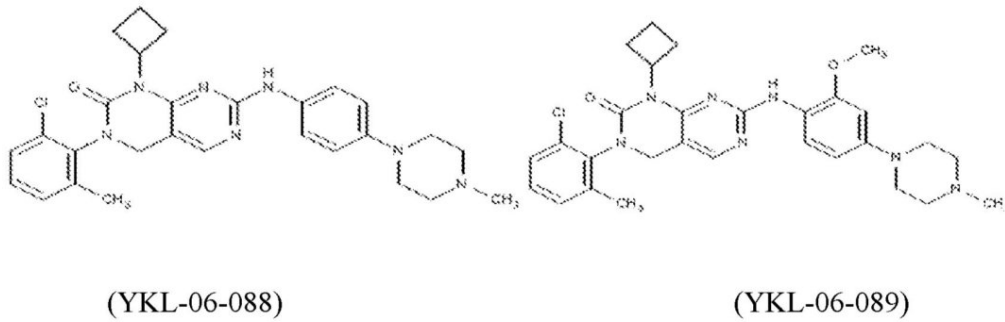


(YKL-06-064)

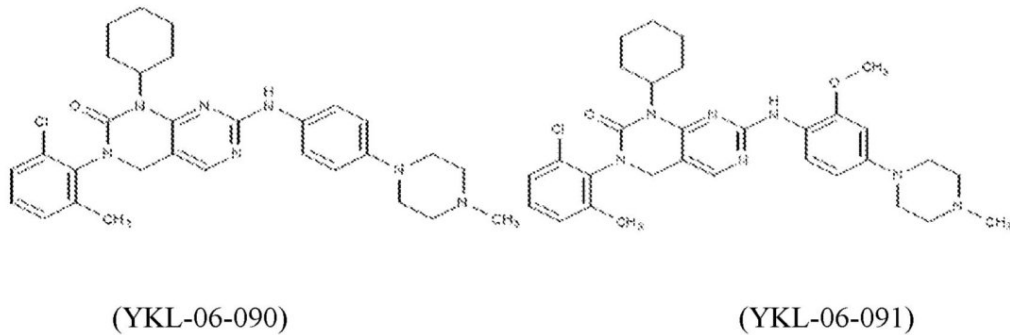
【化 6】



10



20



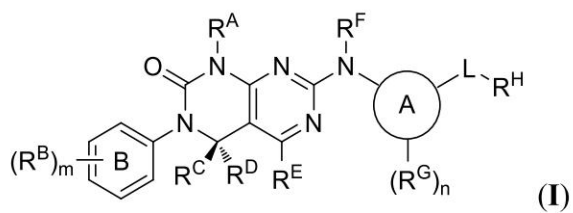
30

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

【請求項 17】

式(I):

【化 7】



40

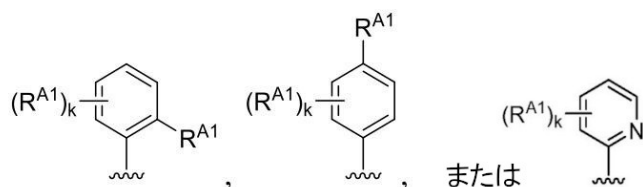
で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体であって、

式中:

R^A は、

50

【化 8】



である；

R^{A1} のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、あるいは-OR^aであるが、ここでR^aは、置換または非置換C₁~6アルキルである；

10

kは、0、1、2、3、または4である；

R^B のどの場合も、独立して、クロロまたはメチルである；

mは、0、1、2、3、4、または5である；

R^C は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換C₁~6アルキルである；

R^D は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換C₁~6アルキルである；

R^E は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換C₁~6アルキルである；

R^F は、水素、置換または非置換C₁~6アルキル、あるいは窒素保護基である；

環Aは、フェニル、ピラゾール、またはピリジニルである；

R^G のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、あるいは-OR^aであるが、ここでR^aは、置換または非置換C₁~6アルキルである；

20

nは、原子価が許す限り、0、1、2、3、または4である；

Lは、-CH₂-である；および

R^H は、置換または非置換ヘテロシクリル、あるいは-N(R^C)₂であるが、ここでR^Cのうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する、

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

【請求項 1 8】

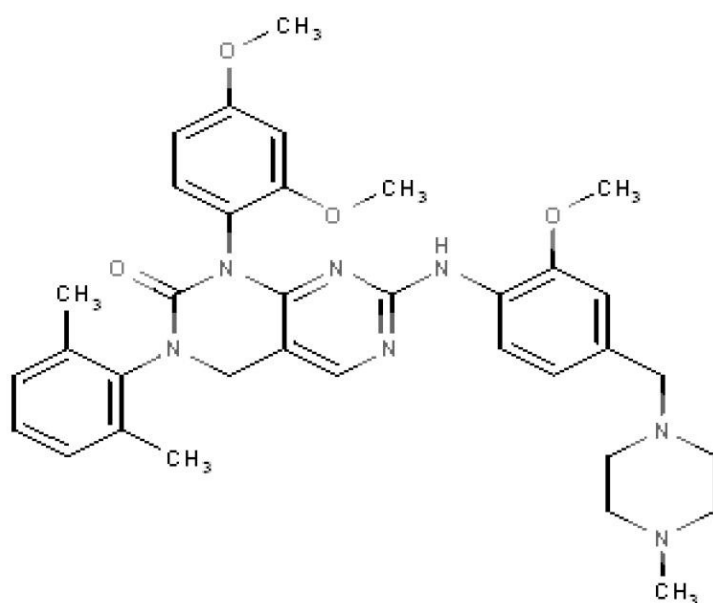
化合物が、

30

40

50

【化 9】



(YKL-05-70)

であるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体である、請求項17に記載の化合物。

【請求項 19】

以下の構造

10

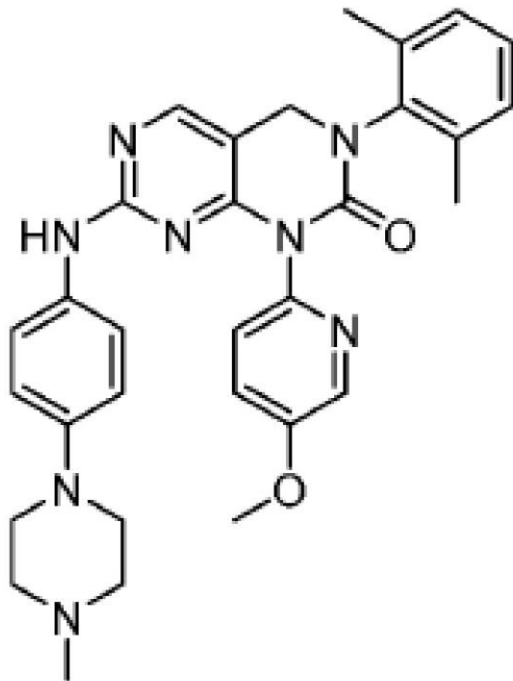
20

30

40

50

【化 1 0】



(SB1-D-09)

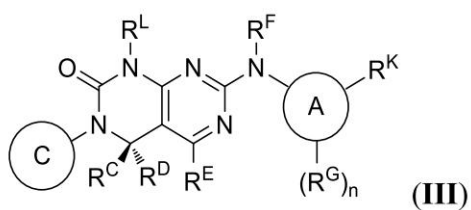
(YKL-04-136-6)

を有する化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

【請求項 2 0】

式(III):

【化 1 1】

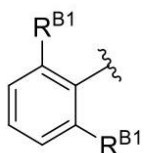


で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体であって、
式中:

R^L は、置換または非置換アルキルである;

環Cは、非置換フェニルであるか、または式:

【化 1 2】



で表される;

R^{B1} のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置

換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^d)R^a$ 、 $-C(=NR^d)OR^a$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^dC(=O)R^a$ 、 $-NR^dC(=O)OR^a$ 、 $-NR^dC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^d)_2$ である；

R^a のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、酸素原子へ付着されているときは酸素保護基、あるいは硫黄原子へ付着されているときは硫黄保護基である；

10

R^d のどの場合も、独立して、水素、 $-C(=O)R^a$ 、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^d のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；

R^C は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^D は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^E は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^F は、水素、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、あるいは窒素保護基である；

環Aは、置換または非置換フェニルである；

R^G のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^b)_2$ である；

20

R^b のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^b のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；

n は、原子価が許す限り、0、1、2、3、または4である；および

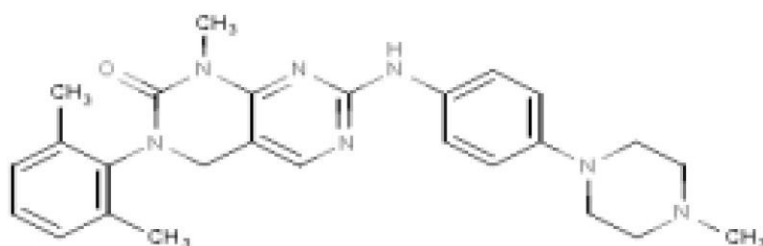
R^K は、置換または非置換ヘテロシクリル、または $-N(R^C)_2$ であるが、ここで R^C のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する、
前記化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体。

30

【請求項 2 1】

化合物が、

【化 1 3】



40

(YKL-06-029)

である、請求項20に記載の化合物。

50

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体、および任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 2 3】

追加の医薬剤をさらに含む、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

疾患の処置を、これを必要とする対象において行うことにおける使用のための、請求項 22 または 23 に記載の医薬組成物であって、疾患が、タンパク質キナーゼの異常な活性に関連する、前記医薬組成物。

10

【請求項 2 5】

疾患の予防を、これを必要とする対象において行うことにおける使用のための、請求項 22 または 23 に記載の医薬組成物であって、疾患が、タンパク質キナーゼの異常な活性に関連する、前記医薬組成物。

【請求項 2 6】

タンパク質キナーゼが、塩誘導性キナーゼ(SIK)である、請求項 24 または 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

疾患が、遺伝性疾患、増殖性疾患、筋骨格疾患、自己免疫疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害である、請求項 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 8】

疾患が、がん、良性新生物、または病的血管新生である、請求項 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 9】

疾患が、炎症性疾患である、請求項 24 ~ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

対象が、ヒトである、請求項 24 ~ 29 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 3 1】

対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性をモジュレートすることにおける使用のための、請求項 22 または 23 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3 2】

化合物のライブラリをスクリーニングする方法であって、

少なくとも 2 種の異なる、請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体を得ること;および

その異なる化合物、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、または同位体標識された誘導体を使用して少なくとも 1 種のアッセイを実施して、疾患の処置または予防に関連する 1 以上の特徴を検出すること、ここで、疾患が、タンパク質キナーゼの異常な活性に関連する、

40

を含む、前記方法。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、もしくは同位体標識された誘導体、または請求項 22 または 23 に記載の医薬組成物;および

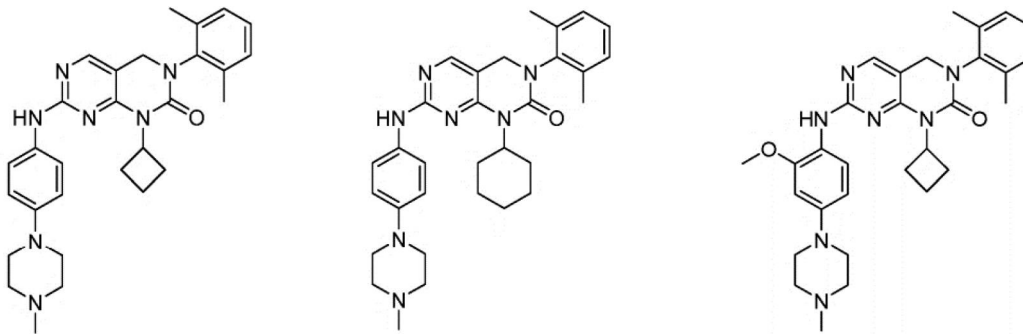
前記化合物、薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、または医薬組成物を使用するための指示を含む、キット。

【請求項 3 4】

化合物が、式:

50

【化 1 4】



10

(YKL-06-060)、 (YKL-06-062)、 もしくは (YKL-06-061)
 で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩である、請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本発明は、2016年7月5日に出願された米国仮特許出願U.S.S.N. 62/358,524に対して
 35 U.S.C. § 119(e)の下、優先権を主張するものであり、前記出願は、参照により本明
 細書に組み込まれる。

20

【背景技術】

【0002】

本発明の背景

タンパク質キナーゼインヒビターは、タンパク質キナーゼの作用を遮断する酵素インヒ
 ビターである。タンパク質キナーゼは、タンパク質または他の有機分子へホスファート基
 を付加する酵素である。リン酸化は、タンパク質キナーゼ（例として、塩誘導性キナーゼ
 (S I K)、例として、S I K 1、S I K 2またはS I K 3)の異常な活性（例として、
 増大した活性）に関連する疾患などの、広範な疾患に関与する。S I K（例として、S I
 K 1、S I K 2またはS I K 3)は、アデノシンモノホスファート活性化タンパク質キナ
 ーゼ(A M P K)ファミリーにおけるセリン/スレオニンキナーゼである。（1～4を参
 照）。

30

【0003】

タンパク質キナーゼに関する例示の疾患は、これらに限定されないが、増殖性疾患（例
 として、がん、良性新生物、病的血管新生、炎症性疾患、および自己免疫疾患）および筋
 骨格疾患を包含する。タンパク質キナーゼを、したがって基質タンパク質のリン酸化を阻
 害することは、これらの疾患を処置することに有用であることが示された。例えば、E r
 b Bのインヒビターであるアファチニブは、非小細胞肺癌を処置するのに有用である；
 V E G F R、P D G F R、およびc - K I Tのインヒビターであるアキシチニブは、腎細
 胞癌を処置するのに有用である；B c r - A b lのインヒビターであるボスチニブは、慢
 性骨髄性白血病を処置するのに有用である；c - M e tおよびV E G F R 2のインヒビタ
 ーであるカボザチニブは、甲状腺がんを処置するのに有用である；A L K、H G F R、
 およびc - M E Tのインヒビターであるクリゾチニブは、非小細胞肺癌を処置するのに
 有用である；B c r - A b l、S r c、およびc - K I Tのインヒビターであるダサチニ
 ブは、慢性骨髄性白血病を処置するのに有用である；E G F Rのインヒビターであるエル
 ロチニブは、非小細胞肺癌および膵臓がんを処置するのに有用である；E G F Rのイン
 ヒビターであるゲフィチニブは、非小細胞肺癌を処置するのに有用である；B c r - A
 b lのインヒビターであるイマチニブは、慢性骨髄性白血病を処置するのに有用である；
 H E R 2のインヒビターであるラパチニブは、乳房がん(breast cancer)を処置するのに
 有用である；B c r - A b lのインヒビターであるニロチニブは、慢性骨髄性白血病を処

40

50

置するのに有用である；VEGFR、PDGFR、およびc-KITのインヒビターであるパゾパニブは、腎細胞癌および軟部組織肉腫を処置するのに有用である；Bcr-Abl、BEGFR、PDGFR、FGFR、EPH、SRC、c-KIT、RET、TIE2、およびFLT3のインヒビターであるボナチニブは、慢性骨髄性白血病および急性リンパ芽球性白血病を処置するのに有用である；RET、VEGFR、およびPDGFRのインヒビターであるレゴラフェニブは、結腸直腸がんおよび消化管間質腫瘍を処置するのに有用である；JAKのインヒビターであるルキシソリチニブは、骨髄線維症を処置するのに有用である；VEGFR、PDGFR、BRAF、およびc-KITのインヒビターであるソラフェニブは、腎細胞癌および肝細胞癌を処置するのに有用である；VEGFRおよびPDGFRのインヒビターであるスニチニブは、腎細胞癌、消化管間質腫瘍、および腓神経内分泌腫瘍を処置するのに有用である；JAKのインヒビターであるトファシチニブは、リウマチ性関節炎を処置するのに有用である；VEGFR、EGFR、RETおよびBRKのインヒビターであるバンデタニブは、甲状腺がんを処置するのに有用である；およびBRAFのインヒビターであるベムラフェニブは、悪性黒色腫を処置するのに有用である。SIKのインヒビター（例として、SIK1、SIK2またはSIK3のインヒビター）を包含するタンパク質キナーゼインヒビターは、タンパク質キナーゼの活性に関連する疾患（例として、がん、良性新生物、病的血管新生、炎症性疾患、および自己免疫疾患）および筋骨格疾患の処置の改善にとって、まだニーズがある。

【発明の概要】

【0004】

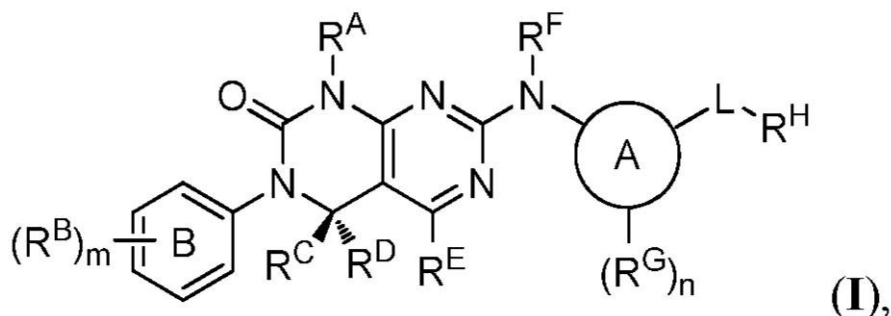
本発明の概要

本明細書に記載されているのは、二環式の式(I)、(II)、および(III)で表される化合物である。本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼに結合し、したがって対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ（例として、塩誘導性キナーゼ（SIK））の活性をモジュレートすること（例として、阻害すること）において有用であり得る。化合物は、キナーゼ活性に関連する疾患または状態の処置および/または予防を、これを必要とする対象において行うこと、例として、増殖性疾患（例として、がん、良性新生物、病的血管新生、炎症性疾患、および自己免疫疾患）、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害を処置および/または予防することにおいて有用であり得る。また提供されるのには、本明細書に記載の化合物を包含する医薬組成物およびキットもある。

【0005】

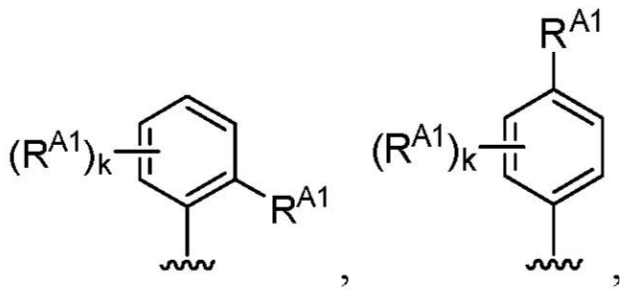
一側面において、本開示は、式(I)：

【化1】



で表される化合物、およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを提供するが、ここで R^A 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^H 、環A、環B、m、n、およびLは、本明細書に定義されるとおりである。式(I)において、 R^A は、置換または

非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、
【化 2】



10

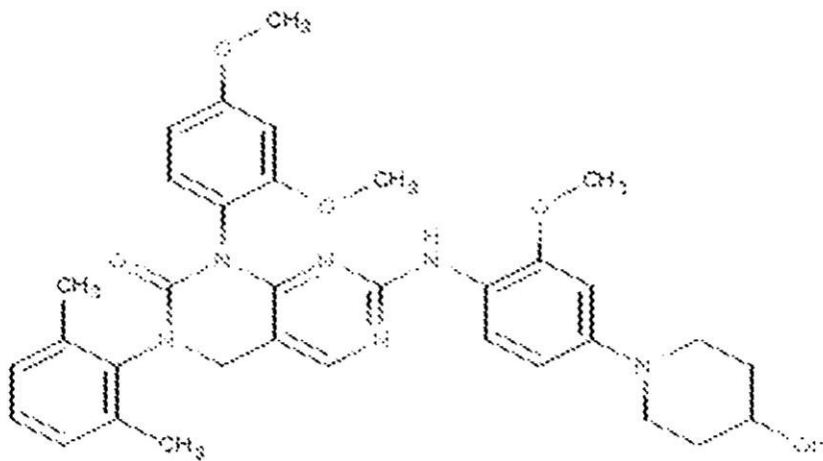
置換または非置換ヘテロアリール、あるいは置換または非置換ヘテロシクリルであるが、ただし、置換または非置換ヘテロシクリルは、置換 3 - ピロリジニルでも非置換 3 - ピロリジニルでもない。式 (I) において、L は、単結合、あるいは置換または非置換 C₁ ~ 6 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の鎖原子の 1 個以上は、独立して、- C (= O) -、- O -、- S -、- N R^b -、- N =、または = N - で置き換えられている。式 (I) において、R^H は、置換または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、- OH、あるいは - N (R^c)₂ であるが、ここで R^c のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、R^c のうち 2 つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する。

20

【0006】

式 (I) で表される例示化合物は、これらに限定されないが：

【化 3】



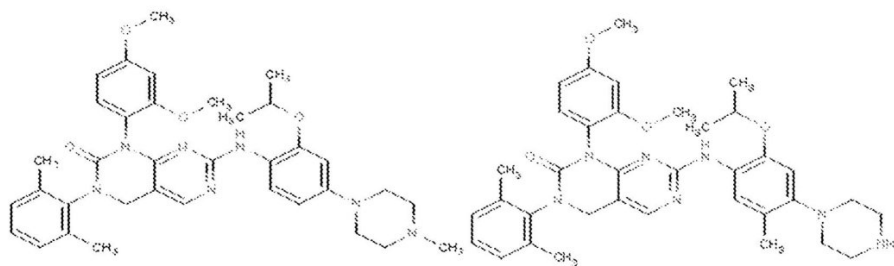
30

(YKL-05-57)

40

50

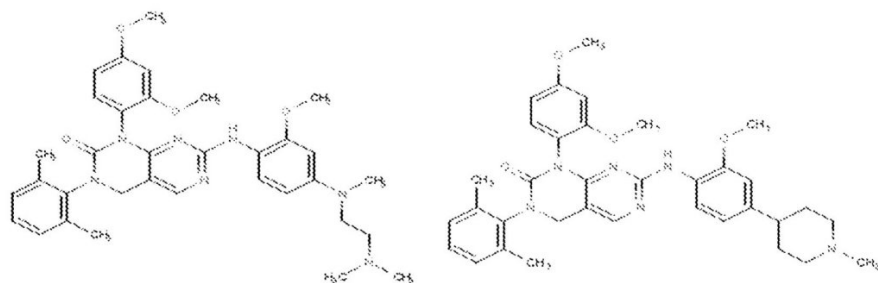
【化 4】



(YKL-05-58)

(YKL-05-59)

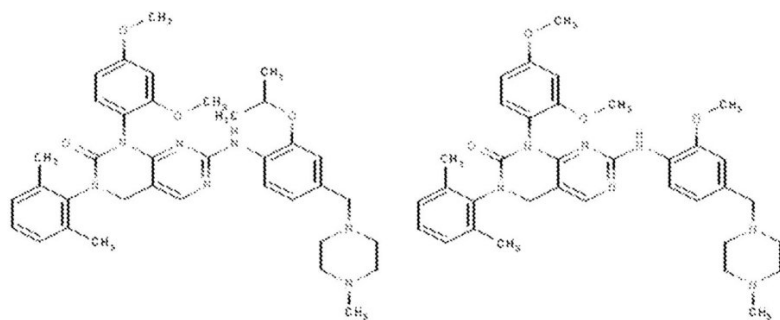
10



(YKL-05-60)

(YKL-05-68)

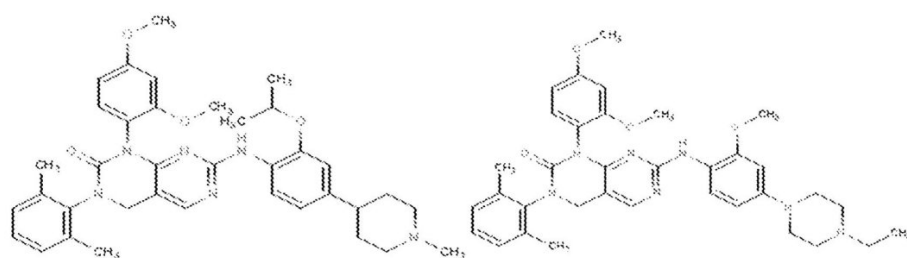
20



(YKL-05-69)

(YKL-05-70)

30



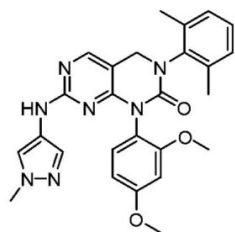
(YKL-05-74)

(YKL-05-76)

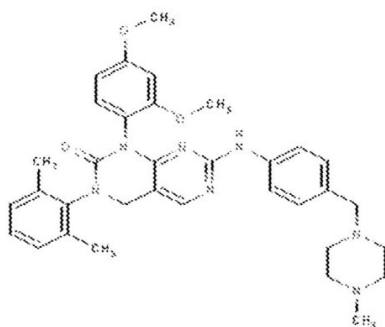
40

50

【化 5】

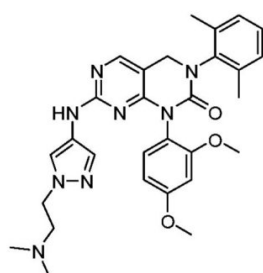


(Example 2)



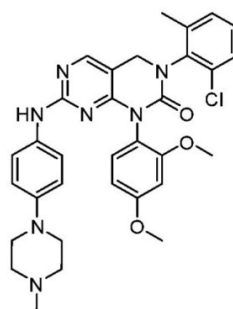
(YKL-04-136-1)

(SB1-D-01)



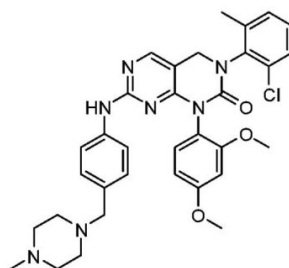
(SB1-D-02)

(YKL-04-136-2)



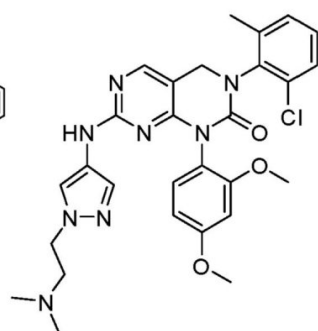
(SB1-D-03)

(YKL-04-136-3)



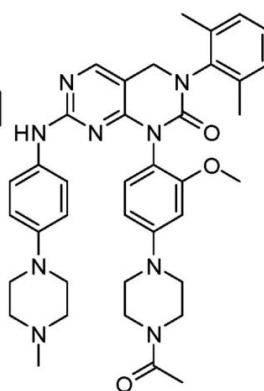
(SB1-D-04)

(YKL-04-136-9)



(SB1-D-05)

(YKL-04-136-4)



(SB1-D-06)

(YKL-04-136-5)

10

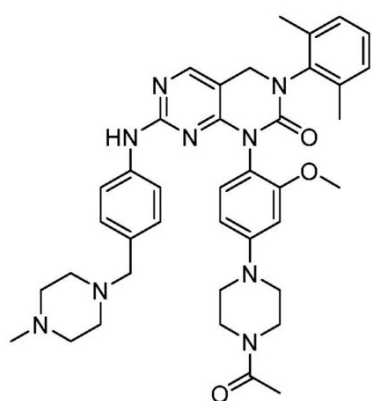
20

30

40

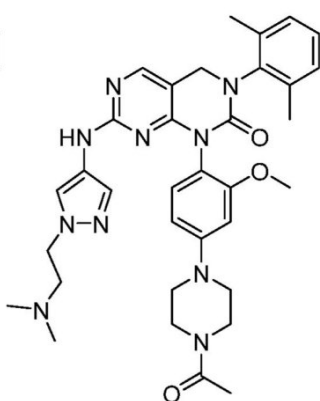
50

【化 6】



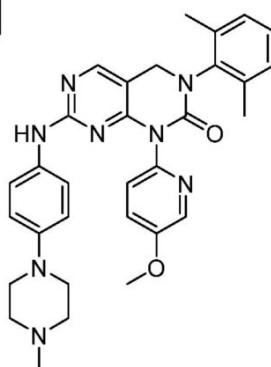
(SB1-D-07)

(YKL-04-136-11)



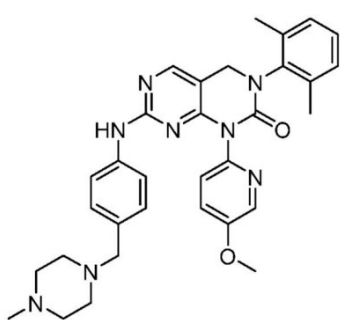
(SB1-D-08)

(YKL-04-136-7)



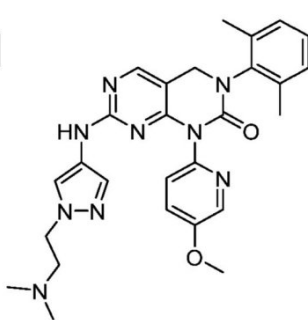
(SB1-D-09)

(YKL-04-136-6)



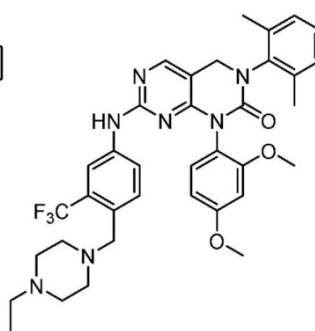
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)

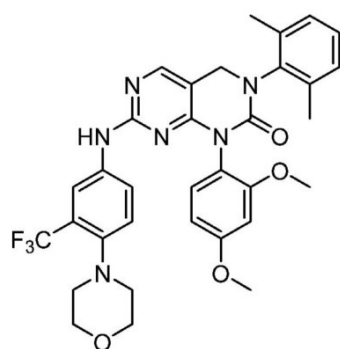


(SB1-D-11)

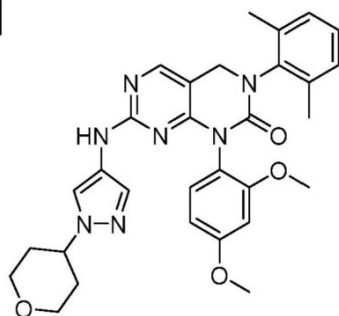
(YKL-04-136-8)



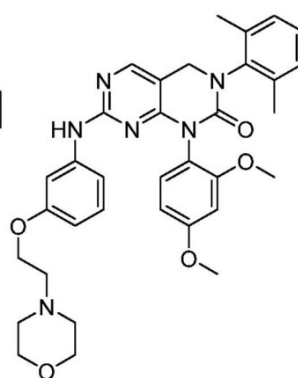
(YKL-04-103)



(YKL-04-104)



(YKL-04-105)



(YKL-04-106)

10

20

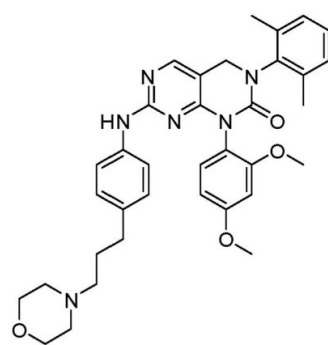
30

40

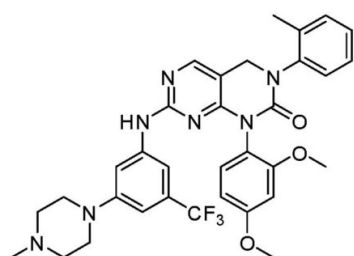
50

Chemical structure of compound 10, showing a complex molecule with a central pyrimidine ring system, a morpholine-containing chain, and various aromatic substituents.

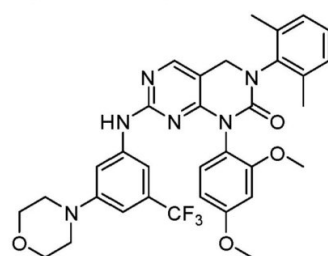
(YKL-04-107)



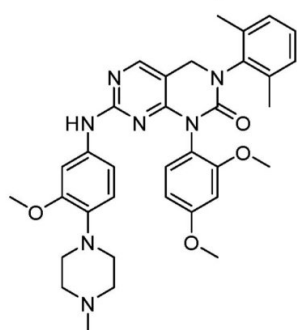
(YKL-04-108)



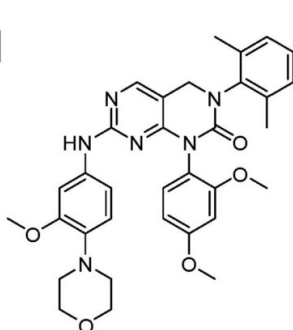
(YKL-04-112)



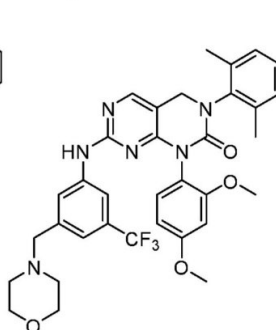
(YKL-04-113)



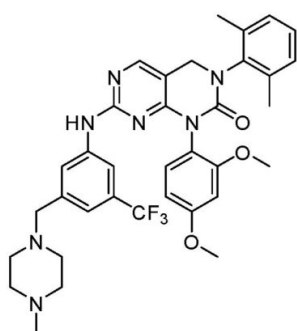
(YKL-04-114)



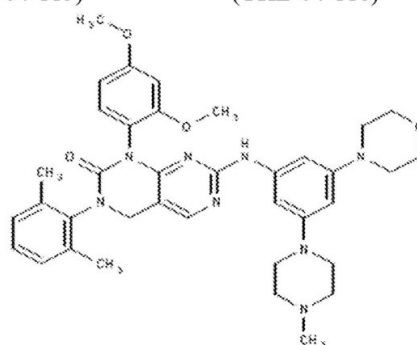
(YKL-04-115)



(YKL-04-118)

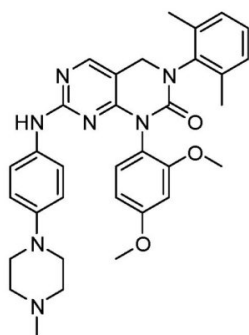


(YKL-04-125)

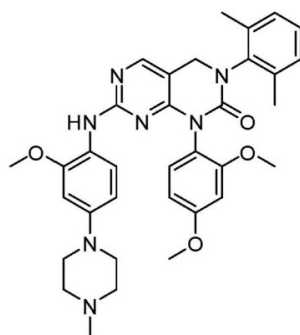


(HG-11-143-01)

【化 8】

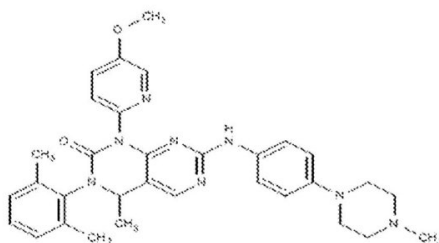


(HG-11-136-01)



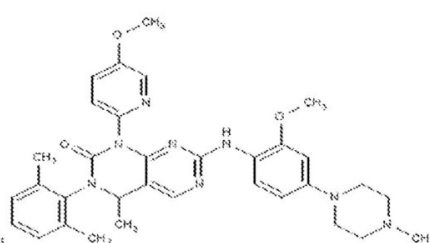
(HG-11-139-01)

10



(YKL-06-038)

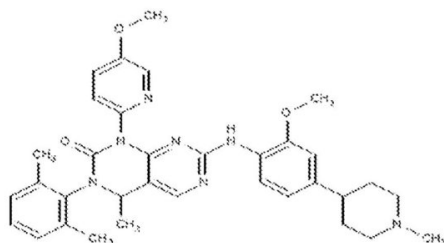
(SB1-D-40)



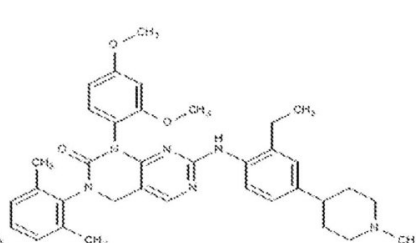
(YKL-06-039)

(SB1-D-42)

20

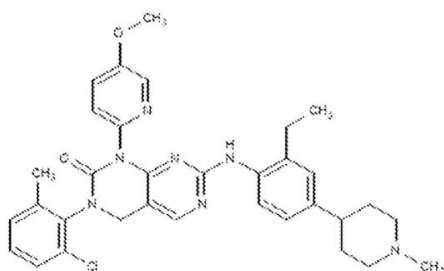


(YKL-06-040)

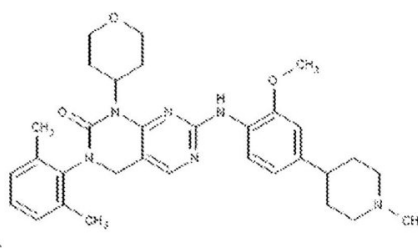


(YKL-06-044)

30



(YKL-06-045)



(YKL-06-051)

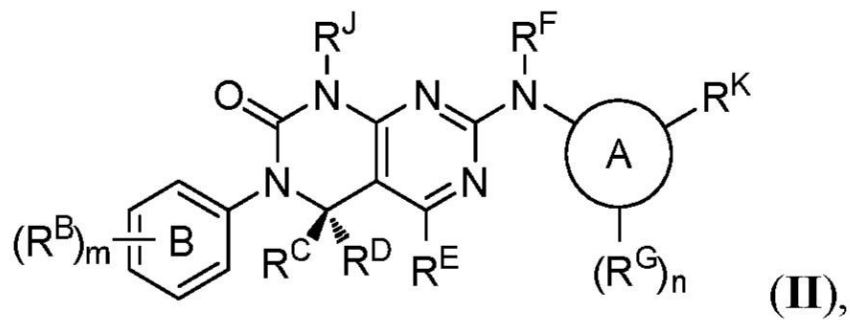
40

およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを包含する。

【 0 0 0 7 】

いくつかの態様において、本発明は、式 (I I) :

【化 9】



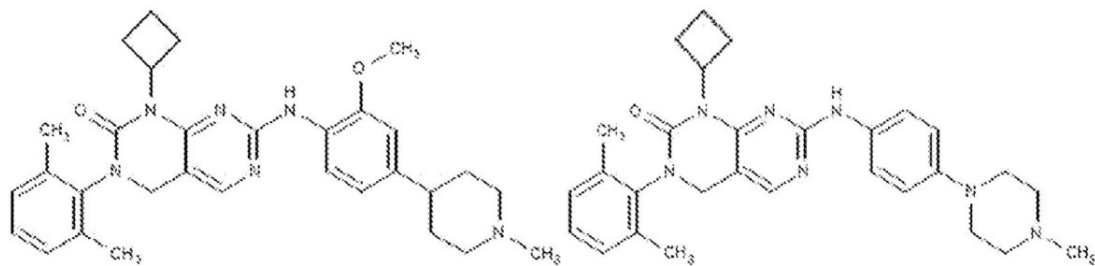
で表される化合物、およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを提供するが、ここで R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^J 、 R^K 、環 A、環 B、 m 、および n は、本明細書に定義されるとおりである。式 (II) において、 R^J は、置換または非置換カルボシクリルである。式 (II) において、および下の式 (III) において、 R^K は、非置換メチル、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-OR^a$ 、あるいは $-N(R^c)_2$ であるが、ここで R^c のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^c のうち 2 つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する。

20

【0008】

式 (II) で表される例示化合物は、これらに限定されないが：

【化 10】



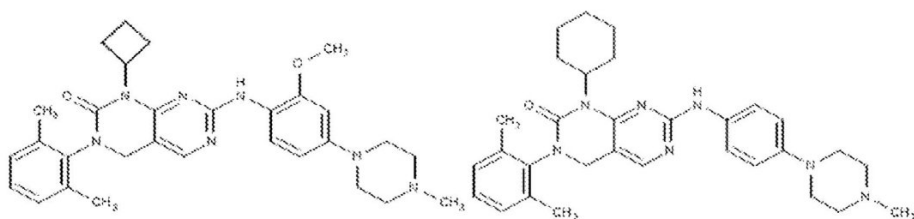
(YKL-06-050)

(YKL-06-060)

40

50

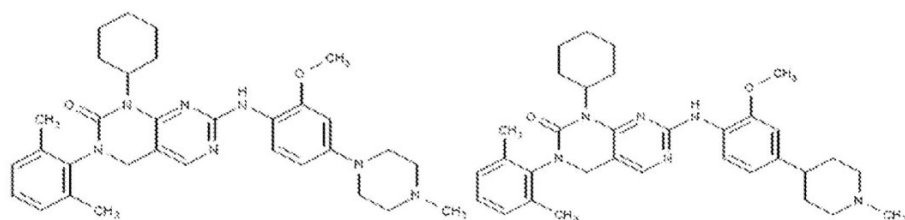
【化 1 1】



(YKL-06-061)

(YKL-06-062)

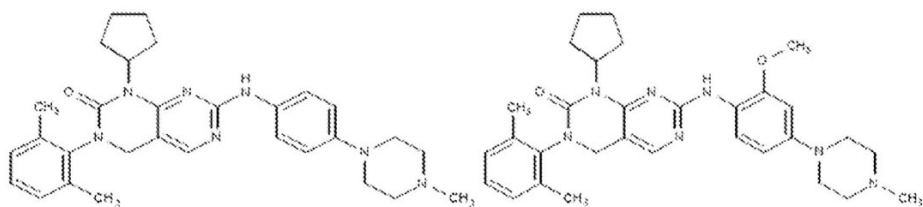
10



(YKL-06-063)

(YKL-06-064)

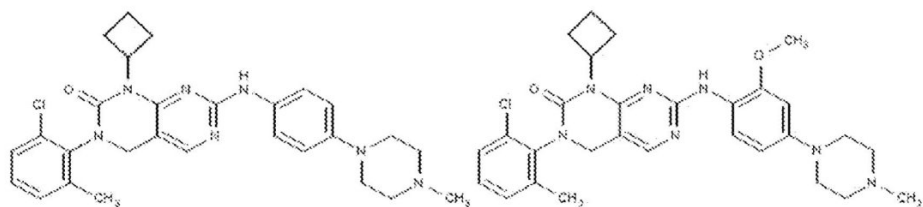
20



(YKL-06-075)

(YKL-06-076)

30



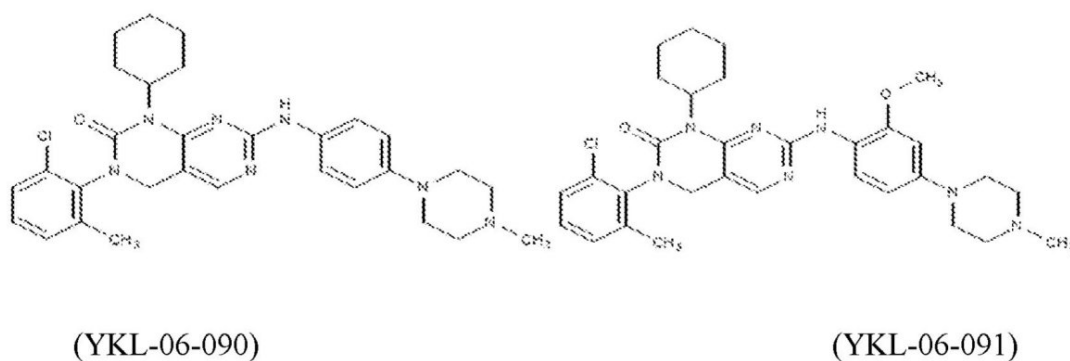
(YKL-06-088)

(YKL-06-089)

40

50

【化 1 2】



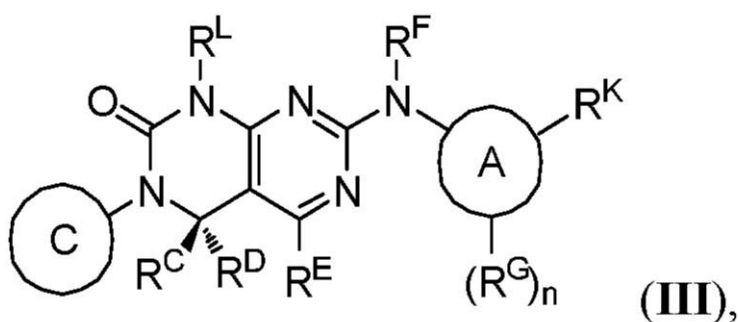
10

およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを包含する。

【0009】

いくつかの態様において、本発明は、式 (III) :

【化 1 3】



20

で表される化合物、およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを提供するが、ここで R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^G 、 R^K 、 R^L 、環 A、環 C、および n は、本明細書に定義されるとおりである。式 (III) において、 R^L は、 R^L は、置換または非置換アルキルである。式 (III) において、環 C は、非置換フェニルまたは式 :

30

【化 1 4】



40

で表されるが、ここで R^{B1} は、本明細書に定義されるとおりであり、および R^Y は、置換フェニルである。上の式 (I) において、および式 (II) において、 R^K は、非置換メチル、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-OR^a$ 、あるいは $-N(R^C)_2$ であるが、ここで R^C のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または

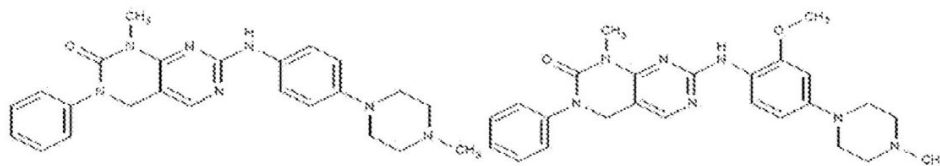
50

窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^c のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0010】

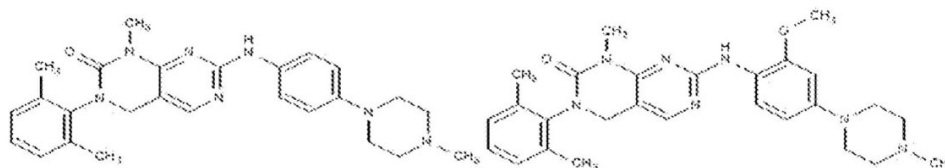
式(III)で表される例示化合物は、これらに限定されないが：

【化15】



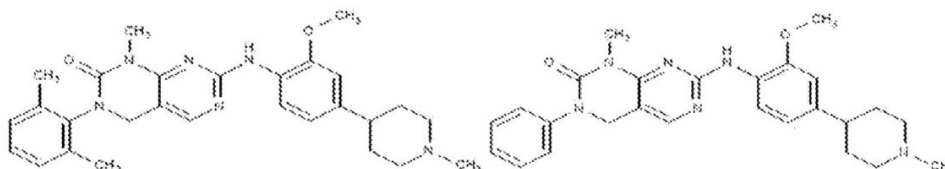
(HG-11-137-01)

(HG-11-139-02)



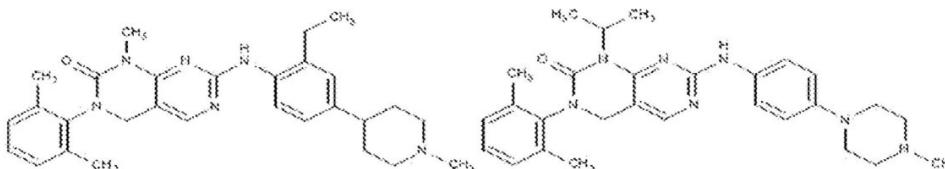
(YKL-06-029)

(YKL-06-030)



(YKL-06-031)

(YKL-06-033)



(YKL-06-046)

(YKL-06-058)

10

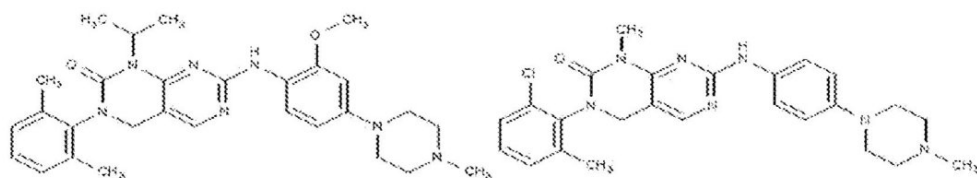
20

30

40

50

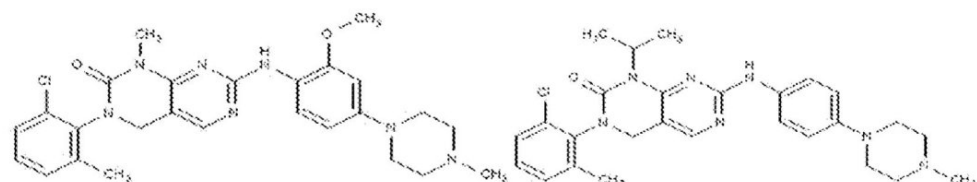
【化 1 6】



(YKL-06-059)

(YKL-06-084)

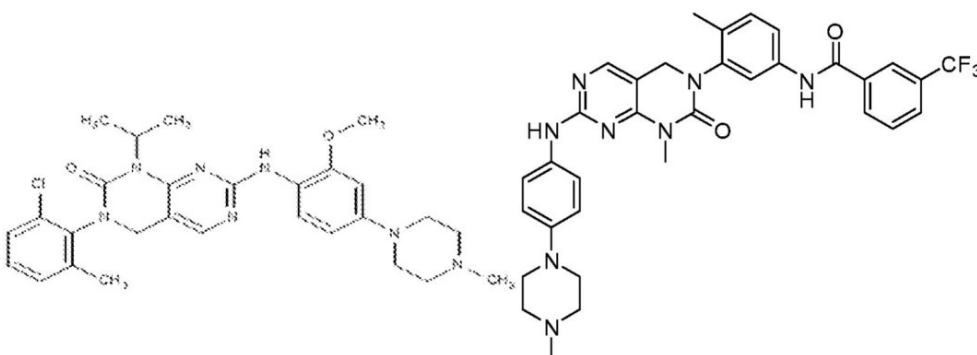
10



(YKL-06-085)

(YKL-06-086)

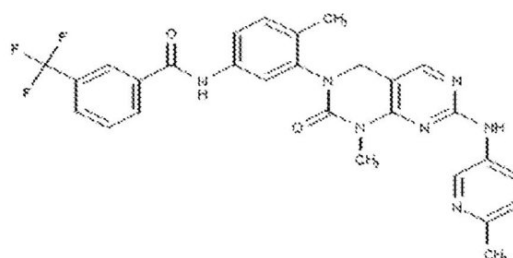
20



(YKL-06-087)

(HG-11-23-01)

30



40

およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを包含する。

【 0 0 1 1】

別の側面において、本明細書に記載されるのは、本明細書に記載の化合物、および任意に、薬学的に許容し得る賦形剤を包含する医薬組成物である。ある態様において、本明細書に記載の医薬組成物は、治療的または予防的に有効な量の本明細書に記載の化合物を包含する。医薬組成物は、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性をモジュレートすること（例として、阻害すること）、疾患（例として、増殖性疾患または筋骨格疾患）の処置を、これを必要とする対象において行うこと、または疾患の予防を、これを必要

50

とする対象において行うこと、に有用であり得る。ある態様において、投与されるかまたは使用される化合物は、塩誘導性タンパク質キナーゼ（S I K）の活性を選択的に阻害する。ある態様において、化合物は、S I K 1を選択的に阻害する。ある態様において、化合物は、S I K 2を選択的に阻害する。ある態様において、化合物は、S I K 3を選択的に阻害する。

【0012】

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が投与される対象は、ヒトである。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物が投与されている対象は、非ヒト動物である。ある態様において、タンパク質キナーゼ活性は、in vitroにある細胞においてモジュレートされる。ある態様において、タンパク質キナーゼ活性は、in vivoにある細胞においてモジュレートされる。

10

【0013】

ある態様において、疾患は、異常な（例として、増大した）キナーゼ活性に関連する。ある態様において、疾患は、増殖性疾患（例として、がん、良性新生物、病的血管新生、炎症性疾患、または自己免疫疾患）、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害である。

【0014】

もう1つの他の側面において、本明細書に記載されるのは、本明細書に記載の化合物または医薬組成物とともに容器を包含するキットである。本明細書に記載のキットは、単回用量または複数回用量の化合物または医薬組成物を包含していてもよい。記載のキットは、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ（S I Kのキナーゼ、例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ）の活性を阻害すること、異常なキナーゼ活性（S I Kのキナーゼ活性、例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ活性）に関連する疾患または状態の処置を、これを必要とする対象において行うこと、異常なキナーゼ活性（S I Kのキナーゼ活性、例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ活性）に関連する疾患または状態の予防を、これを必要とする対象において行うこと、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の処置を、これを必要とする対象において行うこと、および/または疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の予防を、これを必要とする対象において行うこと、に有用であり得る。ある態様において、本明細書に記載のキットは、キットを使用するための指示をさらに包含する。

20

30

【0015】

別の側面において、本開示は、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性をモジュレートする（例として、阻害する）方法を提供する。ある態様において、タンパク質キナーゼの活性は、タンパク質キナーゼの異常なまたは不要な活性（例として、増大した活性）である。ある態様において、投与されるかまたは使用される化合物は、具体的なタンパク質キナーゼの活性を選択的に阻害する。ある態様において、投与されるかまたは使用される化合物は、S I K（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3）の活性を選択的に阻害する。

40

【0016】

本開示の別の側面は、疾患の処置および/または予防を、これを必要とする対象において行う方法に関する。

【0017】

本開示の方法は、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物を対象へ投与すること、またはこれに細胞を接触させることを包含する。ある態様において、有効量は、治療的に有効な量である。ある態様において、有効量は、予防的に有効な量である。

【0018】

さらにもう1つの他の側面において、本開示は、本開示の方法（例として、タンパク質キナーゼ（例として、S I K）を阻害する方法、疾患（例として、増殖性または筋骨格疾

50

患)を処置する方法、または疾患(例として、増殖性または筋骨格疾患)を予防する方法)における使用のための、本明細書に記載の化合物および医薬組成物を提供する。

【0019】

本開示の別の側面は、本開示の方法(例として、S I Kを阻害すること)に有用な化合物を同定するために、化合物のライブラリをスクリーニングする方法に関する。

【0020】

本出願は、様々な交付済み特許、公開された特許出願、学術論文、および他の刊行物を指すが、これらのすべては、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の1以上の態様の詳細は、本明細書に明記されている。本発明の他の特色、目的、および利点は、詳細な記載、例、およびクレームから明らかであろう。

10

【0021】

定義

特定の官能基および化学用語の定義は、より詳細に下に記載される。化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.内表紙の元素周期表CAS版に従って同定され、特定の官能基はそこに記載のとおり、一般に定義される。加えて、有機化学の一般法則、ならびに特定の官能部分および反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, 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。

20

【0022】

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

30

【0023】

式中、

【化17】

40

は、ないかまたは単結合であり、および

【化18】

== または ==

は、単結合または二重結合である。

50

【 0 0 2 4 】

用語「ヘテロ原子」は、水素でも炭素でもない原子を指す。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。

【 0 0 2 5 】

値の範囲が列挙されるとき、その範囲内の各値および部分範囲を網羅することを意図する。例えば「 $C_1 \sim 6$ アルキル」は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_4 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、および $C_5 \sim 6$ アルキルを網羅することを意図する。

【 0 0 2 6 】

用語「脂肪族」は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、および 炭素環式基を指す。同様に、用語「ヘテロ脂肪族」は、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、およびヘテロ環式基を指す。

【 0 0 2 7 】

用語「アルキル」は、1個から10個までの炭素原子を有する、直鎖または分岐の飽和炭化水素基のラジカルを指す（「 $C_1 \sim 10$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～9個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 9$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～8個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 8$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～7個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 7$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 6$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～5個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 5$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～4個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 4$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～3個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 3$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1～2個の炭素原子を有する（「 $C_1 \sim 2$ アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は、1個の炭素原子を有する（「 C_1 アルキル」）。いくつかの態様において、アルキル基は2～6個の炭素原子を有する（「 $C_2 \sim 6$ アルキル」）。 $C_1 \sim 6$ アルキル基の例は、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、*n*-プロピル（ C_3 ）、イソプロピル（ C_3 ）、*n*-ブチル（ C_4 ）、*tert*-ブチル（ C_4 ）、*sec*-ブチル（ C_4 ）、イソ-ブチル（ C_4 ）、*n*-ペンチル（ C_5 ）、3-ペンタニル（ C_5 ）、アミル（ C_5 ）、ネオペンチル（ C_5 ）、3-メチル-2-ブタニル（ C_5 ）、三級アミル（ C_5 ）、および *n*-ヘキシル（ C_6 ）を包含する。アルキル基の追加例は、*n*-ヘプチル（ C_7 ）、*n*-オクチル（ C_8 ）等を包含する。そのように特定されない限り、アルキル基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換アルキル」）、または1以上の置換基で置換されている（「置換アルキル」）。ある態様において、アルキル基は、非置換 $C_1 \sim 10$ アルキル（例として、 $-CH_3$ ）である。ある態様において、アルキル基は、置換 $C_1 \sim 10$ アルキルである。

【 0 0 2 8 】

用語「ハロアルキル」は、水素原子の1個以上が、独立して、ハロゲン、例として、フルオロ、ブロモ、クロロ、またはヨードに置き換えられている、置換アルキル基である。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（「 $C_1 \sim 8$ 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（「 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル」）である。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（「 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル」）である。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（「 $C_1 \sim 3$ ハロアルキル」）である。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（「 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル」）である。ハロアルキル基の例は、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CFCl_2$ 、 $-CF_2Cl$ 等を包含する。

【 0 0 2 9 】

用語「ヘテロアルキル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個の

10

20

30

40

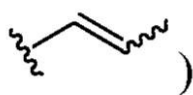
50

ヘテロ原子（例として、1、2、3、または4個のヘテロ原子）を、親鎖内に（すなわち、親鎖の隣接炭素原子間に挿入されて）および/または親鎖の1以上の末端位（単数または複数）に置かれて、さらに包含するアルキル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキル基は、1個から10個までの炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基を指す（「ヘテロC₁₋₁₀アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～9個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₉アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～8個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₈アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～7個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₇アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～6個の炭素原子および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₆アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～5個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₅アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～4個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₄アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～3個の炭素原子および1個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₃アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、1～2個の炭素原子および1個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₁₋₂アルキル」）。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である（「ヘテロC₁アルキル」）。いくつかの態様において、ヘテロアルキル基は、2～6個の炭素原子および1個または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する飽和基である（「ヘテロC₂₋₆アルキル」）。そのように特定されない限り、ヘテロアルキル基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換ヘテロアルキル」）、または1以上の置換基で置換されている（「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、非置換ヘテロC₁₋₁₀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C₁₋₁₀アルキルである。

【0030】

用語「アルケニル」は、2個から10個までの炭素原子と1個以上の炭素-炭素二重結合（例として、1、2、3、または4個の二重結合）とを有する、直鎖または分岐の炭化水素基のラジカルを指す。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（「C₂₋₉アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～8個の炭素原子を有する（「C₂₋₈アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～7個の炭素原子を有する（「C₂₋₇アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～6個の炭素原子を有する（「C₂₋₆アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～5個の炭素原子を有する（「C₂₋₅アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～4個の炭素原子を有する（「C₂₋₄アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2～3個の炭素原子を有する（「C₂₋₃アルケニル」）。いくつかの態様において、アルケニル基は、2個の炭素原子を有する（「C₂アルケニル」）。1個以上の炭素-炭素二重結合は、内部に（2-ブテニル中に、など）または末端に（1-ブテニル中に、など）あり得る。C₂₋₄アルケニル基の例は、エテニル（C₂）、1-プロペニル（C₃）、2-プロペニル（C₃）、1-ブテニル（C₄）、2-ブテニル（C₄）、プタジエニル（C₄）等を包含する。C₂₋₆アルケニル基の例は、前述のC₂₋₄アルケニル基ならびにペンテニル（C₅）、ペンタジエニル（C₅）、ヘキセニル（C₆）等を包含する。アルケニルの追加例は、ヘプテニル（C₇）、オクテニル（C₈）、オクタトリエニル（C₈）等を包含する。そのように特定されない限り、アルケニル基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換アルケニル」）、または1以上の置換基で置換されている（「置換アルケニル」）。ある態様において、アルケニル基は、非置換C₂₋₁₀アルケニルである。ある態様において、アルケニル基は、置換C₂₋₁₀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（例として、 $-CH = CHCH_3$ または
【化 19】



は、(E) 二重結合であっても、(Z) 二重結合であってもよい。

【0031】

用語「ヘテロアルケニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子（例として、1、2、3、または 4 個のヘテロ原子）を、親鎖内に（すなわち、親鎖の隣接炭素原子間に挿入されて）および / または親鎖の 1 以上の末端位（単数または複数）に置かれて、さらに包含するアルケニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルケニル基は、2 個から 10 個までの炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を、親鎖内に有する基を指す（「ヘテロ C_{2-10} 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、2 ~ 9 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-9} 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、2 ~ 8 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-8} 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、2 ~ 7 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-7} 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、2 ~ 6 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個以上のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-6} 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、2 ~ 5 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-5} 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、2 ~ 4 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-4} 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、2 ~ 3 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-3} 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、2 ~ 6 個の炭素原子、少なくとも 1 個の二重結合、および 1 個または 2 個のヘテロ原子を、親鎖内に有する（「ヘテロ C_{2-6} アルケニル」）。そのように特定されない限り、ヘテロアルケニル基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換ヘテロアルケニル」）、または 1 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、非置換ヘテロ C_{2-10} 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_{2-10} アルケニルである。

【0032】

用語「アルキニル」は、2 個から 10 個までの炭素原子と 1 個以上の炭素 - 炭素三重結合（例として、1、2、3、または 4 個の三重結合）とを有する、直鎖または分岐の炭化水素基のラジカルを指す（「 C_{2-10} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 9 個の炭素原子を有する（「 C_{2-9} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 8 個の炭素原子を有する（「 C_{2-8} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 7 個の炭素原子を有する（「 C_{2-7} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 6 個の炭素原子を有する（「 C_{2-6} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 5 個の炭素原子を有する（「 C_{2-5} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 4 個の炭素原子を有する（「 C_{2-4} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 ~ 3 個の炭素原子を有する（「 C_{2-3} アルキニル」）。いくつかの態様において、アルキニル基は、2 個の炭素原子を有する（「 C_2 アルキニル」）。1 個以上の炭素 - 炭素三重結合は、内部に（2 - ブチニル中に、など）または末端に（1 - ブチニル中に、な

ど)あり得る。 $C_2 \sim 4$ アルキニル基の例は、限定せずに、エチニル(C_2)、1-プロピニル(C_3)、2-プロピニル(C_3)、1-ブチニル(C_4)、2-ブチニル(C_4)等を包含する。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例は、前述の $C_2 \sim 4$ アルキニル基ならびにベンチニル(C_5)、ヘキシニル(C_6)等を包含する。アルキニルの追加例は、ヘプチニル(C_7)、オクチニル(C_8)等を包含する。そのように特定されない限り、アルキニル基のどの場合も、独立して、非置換であるか(「非置換アルキニル」)、または1以上の置換基で置換されている(「置換アルキニル」)。ある態様において、アルキニル基は、非置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。ある態様において、アルキニル基は、置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

【0033】

用語「ヘテロアルキニル」は、酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1個のヘテロ原子(例として、1、2、3、または4個のヘテロ原子)を、親鎖内に(すなわち、親鎖の隣接炭素原子間に挿入されて)および/または親鎖の1以上の末端位(単数または複数)に置かれて、さらに包含するアルキニル基を指す。ある態様において、ヘテロアルキニル基は、2個から10個までの炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を、親鎖内に有する基を指す(「ヘテロ $C_2 \sim 10$ 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、2~9個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 9$ 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、2~8個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 8$ 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、2~7個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 7$ 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、2~6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個以上のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 6$ 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、2~5個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 5$ 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、2~4個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 4$ 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、2~3個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 3$ 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、2~6個の炭素原子、少なくとも1個の三重結合、および1個または2個のヘテロ原子を親鎖内に有する(「ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル」)。そのように特定されない限り、ヘテロアルキニル基のどの場合も、独立して、非置換であるか(「非置換ヘテロアルキニル」)、または1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、非置換ヘテロ $C_2 \sim 10$ 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 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

【0034】

用語「カルボシクリル」または「炭素環式」は、3個から14個までの環炭素原子(「 $C_3 \sim 14$ カルボシクリル」)とゼロ個のヘテロ原子とを非芳香族環系中に有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~10個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 10$ 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、3~8個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 8$ カルボシクリル」)である。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~7個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 7$ カルボシクリル」)である。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、3~6個の環炭素原子を有する(「 $C_3 \sim 6$ カルボシクリル」)である。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、4~6個の環炭素原子を有する(「 $C_4 \sim 6$ カルボシクリル」)である。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5~6個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 6$ カルボシクリル」)である。いくつかの態様において、カルボシクリル基は、5~10個の環炭素原子を有する(「 $C_5 \sim 10$ カルボシクリル」)である。例示の C_3

10

20

30

40

50

～₆カルボシクリル基は、限定せずに、シクロプロピル（ C_3 ）、シクロプロベニル（ C_3 ）、シクロブチル（ C_4 ）、シクロブテニル（ C_4 ）、シクロペンチル（ C_5 ）、シクロペンテニル（ C_5 ）、シクロヘキシル（ C_6 ）、シクロヘキセニル（ C_6 ）、シクロヘキサジエニル（ C_6 ）等を包含する。例示の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基は、限定せずに、前述の $C_3 \sim 6$ カルボシクリル基ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）、シクロヘブテニル（ C_7 ）、シクロヘプタジエニル（ C_7 ）、シクロヘプタトリエニル（ C_7 ）、シクロオクチル（ C_8 ）、シクロオクテニル（ C_8 ）、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニル（ C_7 ）、ビスクロ[2.2.2]オクタニル（ C_8 ）等を包含する。例示の $C_3 \sim 10$ カルボシクリル基は、限定せずに、前述の $C_3 \sim 8$ カルボシクリル基ならびにシクロノニル（ C_9 ）、シクロノネニル（ C_9 ）、シクロデシル（ C_{10} ）、シクロデセニル（ C_{10} ）、オクタヒドロ-1H-インデニル（ C_9 ）、デカヒドロナフタレニル（ C_{10} ）、スピロ[4.5]デカニル（ C_{10} ）等を包含する。先の例が説明するとおり、ある態様において、カルボシクリル基は、単環式であるか（「単環式カルボシクリル」）、または多環式（例として、二環式系（「二環式カルボシクリル」）または三環式系（「三環式カルボシクリル」）などの縮合環系、架橋環系またはスピロ環系を含有する）のいずれかであり、および飽和であり得るか、または1個以上の炭素-炭素二重結合または三重結合を含有し得る。「カルボシクリル」はまた、上に定義されているとおり、カルボシクリル環が、1以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合されている環系であって、付着点が、カルボシクリル環上にある前記環系をも包含し、かかる実例において、炭素数は、炭素環系中の炭素数を通して指定される。そのように特定されない限り、カルボシクリル基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換カルボシクリル」）、または1以上の置換基で置換されている（「置換カルボシクリル」）。ある態様において、カルボシクリル基は、非置換 $C_3 \sim 14$ 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 $C_3 \sim 14$ カルボシクリルである。

【0035】

いくつかの態様において、「カルボシクリル」は、3個から14個までの環炭素原子を有する単環式の飽和カルボシクリル基である（「 $C_3 \sim 14$ 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、3～10個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル」）である。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、3～8個の環炭素原子を有する（「 $C_3 \sim 8$ 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、4～6個の環炭素原子を有する（「 $C_4 \sim 6$ 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 ）を包含する。 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基の例は、前述の $C_5 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロプロピル（ C_3 ）およびシクロブチル（ C_4 ）を包含する。 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル基の例は、前述の $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基ならびにシクロヘプチル（ C_7 ）およびシクロオクチル（ C_8 ）を包含する。そのように特定されない限り、シクロアルキル基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換シクロアルキル」）、または1以上の置換基で置換されている（「置換シクロアルキル」）。ある態様において、シクロアルキル基は、非置換 $C_3 \sim 14$ 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 $C_3 \sim 14$ シクロアルキルである。ある態様において、カルボシクリルは、原子価が許す限り、炭素環系中0個、1個、または2個の $C=C$ 二重結合を包含する。

【0036】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」は、環炭素原子と1～4個の環ヘテロ原子とを有する3～14員の非芳香族環系のラジカルを指し、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「3～14員ヘテロシクリル」）。1個以上の窒素原子を含有するヘテロシクリル基において、付着点は、原子価が許す限り、炭

素原子または窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）または多環式（例として、二環式系（「二環式ヘテロシクリル」）または三環式系（「三環式ヘテロシクリル」）などの縮合環系、架橋環系またはスピロ環系）のいずれかであり得、飽和であり得るか、または1以上の炭素-炭素二重結合または三重結合を含有し得る。ヘテロシクリル多環式の環系は、1個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に包含し得る。「ヘテロシクリル」はまた、ヘテロシクリル環が、上に定義されるとおり、1以上のカルボシクリル基と縮合している環系であって、その付着点が、カルボシクリル環上またはヘテロ環上のいずれかにある前記環系、あるいは、ヘテロシクリル環が、上に定義されるとおり、1以上のアリール基またはヘテロアリール基と縮合している環系であって、その付着点が、ヘテロ環上にある前記環系も包含する。かかる事例において、環員数は、ヘテロシクリル環系中の環員数を通して指定される。そのように特定されない限り、ヘテロシクリルのどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換ヘテロシクリル」）、または1以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。ある態様において、ヘテロシクリル基は、非置換3～14員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリル基は、置換3～14員ヘテロシクリルである。ある態様において、ヘテロシクリルは、置換または非置換の、3～7員の、単環式ヘテロシクリルであって、ここでヘテロ環系中1、2、または3個の原子は独立して、原子価が許す限り、酸素、窒素、または硫黄である。

【0037】

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

【0038】

1個のヘテロ原子を含有する例示の3員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アジリジニル、オキシラニル、チイラニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の4員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゼチジニル、オキセタニル、およびチエタニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル、およびピロリル-2,5-ジオンを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ジオキサニル、オキサチオラニル、およびジチオラニルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の5員ヘテロシクリル基は、限定せずに、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル、およびチアジアゾリニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ペリリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、およびチアニルを包含する。2個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル、ジオキサニルを包含する。3個のヘテロ原子を含有する例示の6員ヘテロシクリル基は、限定せずに、トリアジニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の7員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゼパニル、オキセパニル、およびチエパニルを包含する。1個のヘテロ原子を含有する例示の8員ヘテロシクリル基は、限定せずに、アゾカニル、オキセカニル、およびチオカニルを包含する

。例示の二環式ヘテロシクリル基は、限定せずに、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、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、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル等を包含する。

【 0 0 3 9 】

用語「アリール」は、芳香族環系中に提供される 6 ~ 1 4 個の環炭素原子とゼロ個のヘテロ原子とを有する、単環式または多環式（例として、二環式または三環式）の $4n + 2$ 芳香族環系（例として、環式のアレイ中に共有される 6、10、または 14 個の電子を有する）のラジカルを指す（「 $C_{6 \sim 14}$ アリール」）。いくつかの態様において、アリール基は、6 個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」；例として、フェニル）。いくつかの態様において、アリール基は、10 個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」；例として、1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルなどのナフチル）。いくつかの態様において、アリール基は、14 個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」；例として、アントラシル(anthracyl)）。「アリール」はまた、アリール環が、上に定義されるとおり、1 以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されている環系であって、ここでラジカルまたは付着点が、アリール環上にある前記環系をも包含する。かかる実例において、炭素原子数は、アリール環系中の炭素原子数を通して指定される。そのように特定されない限り、アリール基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換アリール」）、または 1 以上の置換基で置換されている（「置換アリール」）。ある態様において、アリール基は、非置換 $C_{6 \sim 14}$ アリールである。ある態様において、アリール基は、置換 $C_{6 \sim 14}$ アリールである。

【 0 0 4 0 】

「アラルキル」は、「アルキル」の下位集合であり、アリール基によって置換されたアラルキル基を指すが、ここで付着点は、アルキル部分上にある。

【 0 0 4 1 】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族環系中に提供される環炭素原子と 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子とを有する 5 ~ 14 員の単環式または多環式（例として、二環式、三環式）の $4n + 2$ 芳香族環系（例として、環式アレイ中に共有された 6、10、または 14 個の電子を有する）のラジカルを指すが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5 ~ 14 員ヘテロアリール」）。1 個以上の窒素原子を含有するヘテロアリール基において、付着点は、原子価が許す限り、炭素原子または窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式の環系は、1 個以上のヘテロ原子を一方または両方の環中に含み得る。「ヘテロアリール」は、ヘテロアリール環が、上に定義されるとおり、1 以上のカルボシクリル基またはヘテロシクリル基と縮合されている環系であって、ここで付着点が、ヘテロアリール環上にある前記環系を包含する。かかる実例において、環員数は、ヘテロアリール環系中の環員数を通して指定される。「ヘテロアリール」はまた、ヘテロアリール環が、上に定義されるとおり、1 以上のアリール基と縮合されている環系であって、ここで付着点が、アリール環上またはヘテロアリール環上のいずれかにある前記環系をも包含する。かかる実例において、環員数は、縮合多環式（アリール/ヘテロアリール）環系中の環員数が指定される。1 つの環がヘテロ原子を含有しない多環式ヘテロアリール基（例として、インドリル、キノリニル、カルバゾリル等）において、付着点は、いずれの環、すなわちヘテロ原子を持つ環（例として、2 - インドリル）またはヘテロ原子を含有しない環（例として、5 - インドリル）のいずれかの上であり得る。ある態様において、ヘテロアリールは、置換または非置換の 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール環系中 1、2、3、または 4 個の原子は、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。ある態様において、ヘテロアリールは、置換または非置換の 9 員または 10 員の二環式ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール環系中 1、2

10

20

30

40

50

、 3、または 4 個の原子は、独立して、酸素、窒素、または硫黄である。

【 0 0 4 2 】

いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子と 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子とを有する 5 ~ 10 員の芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5 ~ 10 員ヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子と 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子とを有する 5 ~ 8 員の芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される（「5 ~ 8 員ヘテロアリール」）。いくつかの態様において、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供される環炭素原子と 1 ~ 4 個の環ヘテロ原子とを有する 5 ~ 6 員の芳香族環系であるが、ここで各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素、および硫黄から選択される（「5 ~ 6 員ヘテロアリール」）。いくつかの態様において、5 ~ 6 員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有する。いくつかの態様において、5 ~ 6 員ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 ~ 2 個の環ヘテロ原子を有する。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 個の環ヘテロ原子を有する。そのように特定されない限り、ヘテロアリール基のどの場合も、独立して、非置換であるか（「非置換ヘテロアリール」）、または 1 以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。ある態様において、ヘテロアリール基は、非置換 5 ~ 14 員ヘテロアリールである。ある態様において、ヘテロアリール基は、置換 5 ~ 14 員ヘテロアリールである。

【 0 0 4 3 】

1 個のヘテロ原子を含有する例示の 5 員ヘテロアリール基は、限定せずに、ピロリル、フラニル、およびチオフェニルを包含する。2 個のヘテロ原子を含有する例示の 5 員ヘテロアリール基は、限定せずに、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、およびイソチアゾリルを包含する。3 個のヘテロ原子を含有する例示の 5 員ヘテロアリール基は、限定せずに、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルを包含する。4 個のヘテロ原子を含有する例示の 5 員ヘテロアリール基は、限定せずに、テトラゾリルを包含する。1 個のヘテロ原子を含有する例示の 6 員ヘテロアリール基は、限定せずに、ピリジニルを包含する。2 個のヘテロ原子を含有する例示の 6 員ヘテロアリール基は、限定せずに、ピリダジニル、ピリミジニル、およびピラジニルを包含する。3 個または 4 個のヘテロ原子を含有する例示の 6 員ヘテロアリール基は夫々、限定せずに、トリアジニルおよびテトラジニルを包含する。1 個のヘテロ原子を含有する例示の 7 員ヘテロアリール基は、限定せずに、アゼピニル、オキセピニル、およびチエピニルを包含する。例示の 5 , 6 - 二環式ヘテロアリール基は、限定せずに、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル、およびプリニルを包含する。例示の 6 , 6 - 二環式ヘテロアリール基は、限定せずに、ナフチリジニル、プテリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルを包含する。例示の三環式ヘテロアリール基は、限定せずに、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包含する。

【 0 0 4 4 】

「ヘテロアルキル」は、「アルキル」の下位集合であり、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基を指すが、ここで付着点は、アルキル部分上にある。

【 0 0 4 5 】

用語「不飽和結合」は、二重結合または三重結合を指す。

【 0 0 4 6 】

用語「不飽和」または「部分不飽和」は、少なくとも 1 個の二重結合または三重結合を

10

20

30

40

50

包含する部分を指す。

【 0 0 4 7 】

用語「飽和」は、二重結合も三重結合も含有しない部分、すなわち単結合しか含有しない部分を指す。

【 0 0 4 8 】

接尾辞「-エン」を基へ添えることは、基が二価部分であることを指し示す、例として、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、アリールの二価部分であり、およびヘテロアリーレンは、ヘテロアリールの二価部分である。

【 0 0 4 9 】

基は、明示的にそのように提供されない限り、任意に置換されている。ある態様において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ヘテロアルキル基、ヘテロアルケニル基、ヘテロアルキニル基、カルボシクリル基、ヘテロシクリル基、アリール基、およびヘテロアリール基は、任意に置換されている。「任意に置換されている」は、置換されていても、非置換であってもよい基を指す（例として、「置換」または「非置換」アルキル基、「置換」または「非置換」アルケニル基、「置換」または「非置換」アルキニル基、「置換」または「非置換」ヘテロアルキル基、「置換」または「非置換」ヘテロアルケニル基、「置換」または「非置換」ヘテロアルキニル基、「置換」または「非置換」カルボシクリル基、「置換」または「非置換」ヘテロシクリル基、「置換」または「非置換」アリール基、あるいは「置換」または「非置換」ヘテロアリール基）。一般に、用語「置換（されている／された）」は、基上に存在する少なくとも1個の水素が、許され得る置換基（例として、置換によって安定な化合物（例として、転位、環化、脱離、または他の反応によって、などの自発的に変換をしない化合物）をもたらす置換基）によって置き換えられるということを意味する。そのように指し示されない限り、「置換された」基は、基の1以上の置換可能な位置にて置換基を有し、いずれか所定の構造中1より多くの位置で置換されるとき、置換基は、各位置にて同じかまたは異なるかのいずれかである。用語「置換（されている／された）」は、有機化合物のすべての許され得る置換基での置換を包含することが企図され、および安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれも包含する。本開示は、安定な化合物に到達するために、ありとあらゆるかかる組み合わせを企図する。本開示の目的において、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし、かつ安定な部分の形成をもたらす、水素置換基を、および／または本明細書に記載のとおりいずれの好適な置換基をも、有していてもよい。

【 0 0 5 0 】

例示の炭素原子置換基は、これらに限定されないが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC$

(=O)SR^{a a}、-SC(=O)OR^{a a}、-SC(=O)R^{a a}、-P(=O)₂R^{a a}、-OP(=O)₂R^{a a}、-P(=O)(R^{a a})₂、-OP(=O)(R^{a a})₂、-OP(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)₂N(R^{b b})₂、-OP(=O)₂N(R^{b b})₂、-P(=O)(NR^{b b})₂、-OP(=O)(NR^{b b})₂、-NR^{b b}P(=O)(OR^{c c})₂、-NR^{b b}P(=O)(NR^{b b})₂、-P(R^{c c})₂、-P(OR^{c c})₂、-P(R^{c c})₃+X⁻、-P(OR^{c c})₃+X⁻、-P(R^{c c})₄、-P(OR^{c c})₄、-OP(R^{c c})₂、-OP(R^{c c})₃+X⁻、-OP(R^{c c})₂、-OP(R^{c c})₃+X⁻、-OP(R^{c c})₄、-OP(OR^{c c})₄、-B(R^{a a})₂、-B(OR^{c c})₂、-BR^{a a}(OR^{c c})、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、および5~14員ヘテロアリールを包含し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR^{d d}基によって置換される；ここでX⁻は、対イオンである；

10

あるいは炭素原子上の2個のジェミナル水素は、基=O、=S、=NN(R^{b b})₂、=NNR^{b b}C(=O)R^{a a}、=NNR^{b b}C(=O)OR^{a a}、=NNR^{b b}S(=O)₂R^{a a}、=NR^{b b}、または=NR^{c c}で置き換えられている；

R^{a a}のどの場合も、独立して、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2個のR^{a a}基は連結して、3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR^{d d}基で置換されている；

20

R^{b b}のどの場合も、独立して、水素、-OH、-OR^{a a}、-N(R^{c c})₂、-CN、-C(=O)R^{a a}、-C(=O)N(R^{c c})₂、-CO₂R^{a a}、-SO₂R^{a a}、-C(=NR^{c c})OR^{a a}、-C(=NR^{c c})N(R^{c c})₂、-SO₂N(R^{c c})₂、-SO₂R^{c c}、-SO₂OR^{c c}、-SOR^{a a}、-C(=S)N(R^{c c})₂、-C(=O)SR^{c c}、-C(=S)SR^{c c}、-P(=O)(R^{a a})₂、-P(=O)(OR^{c c})₂、-P(=O)(N(R^{c c})₂)₂、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2個のR^{b b}基は連結して、3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR^{d d}基で置換されている；ここでX⁻は、対イオンである；

30

40

R^{c c}のどの場合も、独立して、水素、C₁~10アルキル、C₁~10ペルハロアルキル、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、および5~14員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2個のR^{c c}基は連結して、3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個のR^{d d}基で置

50

換されている；

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

R^{ee} のどの場合も、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、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、および $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択されるが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されている；

R^{ff} のどの場合も、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、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択されるか、あるいは2個の R^{ff} 基は連結して、 $3 \sim 10$ 員ヘテロシクリル環または $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{gg} 基で置換されている；および

R^{gg} のどの場合も、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、 $-ON(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_3 + X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2 + X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6$ アルキル) $+ X^-$ 、 $-NH_3 + X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6$ アルキル)($C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(OH)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SS(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-C(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OCO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$ アルキル) $C(=O)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OC(=NH)(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-OC(=NH)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_1 \sim 6$

10

20

30

40

50

アルキル)₂、-C(=NH)NH(C₁~6アルキル)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁~6アルキル)₂、-OC(NH)NH(C₁~6アルキル)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁~6アルキル)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NH₂SO₂(C₁~6アルキル)、-SO₂N(C₁~6アルキル)₂、-SO₂NH(C₁~6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁~6アルキル、-SO₂OC₁~6アルキル、-OSO₂C₁~6アルキル、-SOC₁~6アルキル、-Si(C₁~6アルキル)₃、-OSi(C₁~6アルキル)₃、-C(=S)N(C₁~6アルキル)₂、C(=S)NH(C₁~6アルキル)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁~6アルキル)、-C(=S)SC₁~6アルキル、-SC(=S)SC₁~6アルキル、-P(=O)(OC₁~6アルキル)₂、-P(=O)(C₁~6アルキル)₂、-OP(=O)(C₁~6アルキル)₂、-OP(=O)(OC₁~6アルキル)₂、C₁~6アルキル、C₁~6ペルハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、ヘテロC₁~6アルキル、ヘテロC₂~6アルケニル、ヘテロC₂~6アルキニル、C₃~10カルボシクリル、C₆~10アリール、3~10員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリールである；あるいは2個のジェミナルR^g置換基は連結して、=Oまたは=Sを形成し得る；ここでX⁻は、対イオンである。

【0051】

例示の炭素原子置換基は、これらに限定されないが、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、または-OS(=O)R^{aa}を包含する。ある態様において、炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換C₁~6アルキル、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、または-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂である。ある態様において、炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換C₁~6アルキル、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、または-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂であるが、ここでR^{aa}は、水素、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換C₁~6アルキル、酸素原子へ付着されているときは酸素保護基（例として、シリル、TB DPS、TB DMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイル）、または硫黄原子へ付着されているときは硫黄保護基（例として、アセトアミドメチル、t-Bu、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジン-スルフェニル、またはトリフェニルメチル）である；および各R^{bb}は、独立して、水素、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換C₁~6アルキル、または窒素保護基（例として、Bn、Boc、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはTs）である。ある態様において、炭素原子置換基は、独立して、ハロゲン、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換C₁~6アルキル、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、または-NO₂である。ある態様において、炭素原子置

10

20

30

40

50

置換基は、独立して、ハロゲン、置換（例として、1個以上のハロゲン部分で置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、または $-NO_2$ であるが、ここで R^{aa} は、水素、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、酸素原子へ付着されているときは酸素保護基（例として、シリル、 $TBDPS$ 、 $TBDMS$ 、 $TIPS$ 、 TES 、 TMS 、 MOM 、 THP 、 $t-Bu$ 、 Bn 、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイル）、または硫黄原子へ付着されているときは硫黄保護基（例として、アセトアミドメチル、 $t-Bu$ 、3-ニトロ-2-ピリジンスルフェニル、2-ピリジン-スルフェニル、またはトリフェニルメチル）である；および各 R^{bb} は、独立して、水素、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基（例として、 Bn 、 Boc 、 Cbz 、 $Fmoc$ 、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、または Ts ）である。

10

【0052】

用語「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、 $-I$ ）を指す。

【0053】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基 $-OH$ を指す。用語「置換ヒドロキシル」または「置換ヒドロキシ」は、延長線上で考えると (by extension)、親分子へ直接付着されている酸素原子が、水素以外の基で置換されているヒドロキシル基を指し、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$ から選択される基を包含するが、ここで X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである。

20

【0054】

用語「チオール」または「チオ」は、基 $-SH$ を指す。用語「置換チオール」または「置換チオ」は、延長線上で考えると、親分子へ直接付着されている硫黄原子が、水素以外の基で置換されているチオール基を指し、 $-SR^{aa}$ 、 $-S=SR^{cc}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、および $-SC(=O)R^{aa}$ から選択される基を包含するが、ここで R^{aa} および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである。

30

【0055】

用語「アミノ」は、基 $-NH_2$ を指す。用語「置換アミノ」は、延長線上で考えると、単置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。ある態様において、「置換アミノ」は、単置換アミノ基または二置換アミノ基である。

【0056】

用語「単置換アミノ」は、親分子へ直接付着されている窒素原子が、1個の水素と水素以外の1個の基で置換されているアミノ基を指し、および $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-NHP(=O)(N(R^{bb}))_2$ から選択される基を包含するが、ここで R^{aa} 、 R^{bb} および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりであり、およびここで基 $-NH(R^{bb})$ の R^{bb} は、水素ではない。

40

【0057】

用語「二置換アミノ」は、親分子へ直接付着されている窒素原子が、水素以外の2つの基で置換されているアミノ基を指し、および $-N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、

50

および $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ から選択される基を包含する。ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりであるが、ただし親分子へ直接付着されている窒素原子は、水素では置換されていない。

【0058】

用語「三置換アミノ」は、親分子へ直接付着されている窒素原子が、3つの基で置換されているアミノ基を指し、および $-N(R^{bb})_3$ および $-N(R^{bb})_3^+X^-$ から選択される基を包含するが、ここで R^{bb} および X^- は、本明細書に定義されるとおりである。

【0059】

用語「スルホニル」は、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、および $-SO_2OR^{aa}$ から選択される基を指すが、ここで R^{aa} および R^{bb} は、本明細書に定義されるとおりである。

10

【0060】

用語「スルフィニル」は、基 $-S(=O)R^{aa}$ を指すが、ここで R^{aa} は、本明細書に定義されるとおりである。

【0061】

用語「カルボニル」は、親分子へ直接付着されている炭素が、 sp^2 混成であって、酸素原子、窒素原子または硫黄原子で置換されている基、例として、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指すが、ここで R^{aa} および R^{bb} は、本明細書に定義されるとおりである。

20

【0062】

用語「シリル」は、基 $-Si(R^{aa})_3$ を指すが、ここで R^{aa} は、本明細書に定義されるとおりである。

【0063】

用語「オキソ」は、基 $=O$ を指し、および用語「チオオキソ(thiooxo)」は、基 $=S$ を指す。

【0064】

窒素原子は、原子価が許す限り、置換されていても、非置換であってもよく、一級、二級、三級、および四級の窒素原子を包含する。例示の窒素原子置換基は、これらに限定されないが、水素、 OH 、 OR^{aa} 、 $N(R^{cc})_2$ 、 CN 、 $C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} ペルハロアルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、ヘテロ C_{1-10} アルキル、ヘテロ C_{2-10} アルケニル、ヘテロ C_{2-10} アルキニル、 C_{3-10} カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、 C_{6-14} アリール、および5~14員ヘテロアリールを包含するか、あるいはN原子へ付着された2個の R^{cc} 基は連結されて、3~14員ヘテロシクリル環または5~14員ヘテロアリール環を形成するが、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、独立して、0、1、2、3、4、または5個の R^{dd} 基で置換されており、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、および R^{dd} は、上に定義されているとおりである。

30

40

【0065】

ある種の態様において、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（また本明細書中アミノ保護基とも称される）である。窒素保護基は、これらに限定されないが、 $-OH$ 、

50

-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁~10アルキル(例として、アラルキル、ヘテロアラルキル)、C₂~10アルケニル、C₂~10アルキニル、ヘテロC₁~10アルキル、ヘテロC₂~10アルケニル、ヘテロC₂~10アルキニル、C₃~10カルボシクリル、3~14員ヘテロシクリル、C₆~14アリール、および5~14員ヘテロアリール基を包含し、ここで各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、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}基で置換されており、ここでR^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、およびR^{dd}は、本明細書に定義されるとおりである。窒素保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999(参照により本明細書に組み込まれる)に詳細に記載されているものを包含する。

10

【0066】

例えば、アミド基などの窒素保護基(例として、-C(=O)R^{aa})は、これらに限定されないが、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリ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、(1'-ジチオベンジルオキシアシルアミノ)アセトアミド、3-(p-ヒドロキシフェニル)プロパンアミド、3-(o-ニトロフェニル)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-ニトロフェノキシ)プロパンアミド、2-メチル-2-(o-フェニルアゾフェノキシ)プロパンアミド、4-クロロブタンアミド、3-メチル-3-ニトロブタンアミド、o-ニトロケイ皮酸アミド、N-アセチルメチオニン誘導体、o-ニトロベンズアミド、およびo-(ベンゾイルオキシメチル)ベンズアミドを包含する。

20

【0067】

カルバマート基などの窒素保護基(例として、-C(=O)OR^{aa})は、これらに限定されないが、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(Phenoc)、2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(Troc)、2-トリメチルシリルエチルカルバマート(Teoc)、2-フェニルエチルカルバマート(hz)、1-(1-アダマンチル)-1-メチルエチルカルバマート(Adpoc)、1,1-ジメチル-2-ハロエチルカルバマート、1,1-ジメチル-2,2-ジブromoエチルカルバマート(DB-t-BOC)、1,1-ジメチル-2,2,2-トリクロロエチルカルバマート(TCBOC)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エチルカルバマート(Bpoc)、1-(3,5-ジ-t-ブチルフェニル)-1-メチルエチルカルバマート(t-Bumeoc)、2-(2'-および4'-ピリジル)エチルカルバマート(Pyoc)、2-(N,N-ジシクロヘキシルカルボキサミド)エチルカルバマート、t-ブチルカルバマート(BOC)、1-アダマンチルカルバマート(Adoc)、ビニルカルバマート(Voc)、アリルカルバマート(Alloc)、1-イソプロピルアリルカルバマート(Ipao)、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-ニトベンジルカルバマート、p-ブromoベンジルカルバマート

30

40

50

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 (M s 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 (D m o c)、4 - メチルチオフェニルカルバマート (M t p c)、2, 4 - ジメチルチオフェニルカルバマート (B m p c)、2 - ホスホニオエチルカルバマート (P e 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 (P p 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 (T c 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、および 2, 4, 6 - トリメチルベンジルカルバマートを包含する。

【0068】

スルホンアミド基などの窒素保護基 (例として、 $-S(=O)_2R^{aa}$) は、これらに限定されないが、p - トルエンスルホンアミド (T s)、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 (M t r)、2, 4, 6 - トリメトキシベンゼンスルホンアミド (M t b)、2, 6 - ジメチル - 4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (P m e)、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 (M t e)、4 - メトキシベンゼンスルホンアミド (M b s)、2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホンアミド (M t s)、2, 6 - ジメトキシ - 4 - メチルベンゼンスルホンアミド (i M d s)、2, 2, 5, 7, 8 - ペンタメチルクロマン - 6 - スルホンアミド (P m c)、メタンスルホンアミド (M s)、- トリメチルシリルエタンスルホンアミド (S E S)、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 (D N M B S)、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド、およびフェナシルスルホンアミドを包含する。

【0069】

他の窒素保護基は、これらに限定されないが、フェノチアジニル - (10) - アシル誘導体、N' - p - トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、N' - フェニルアミノチオアシル誘導体、N - ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、N - アセチルメチオニン誘導体、4, 5 - ジフェニル - 3 - オキサゾリン - 2 - オン、N - フタルイミド、N - ジチアスクシンイミド (D t s)、N - 2, 3 - ジフェニルマレイミド、N - 2, 5 - ジメチルピロール、N - 1, 1, 4, 4 - テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加体 (STABASE)

、5 - 置換1, 3 - ジメチル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、5 - 置換1, 3 - ジベンジル - 1, 3, 5 - トリアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - 置換3, 5 - ジニトロ - 4 - ピリドン、N - メチルアミン、N - アリルアミン、N - [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチルアミン (SEM)、N - 3 - アセトキシプロピルアミン、N - (1 - イソプロピル - 4 - ニトロ - 2 - オキソ - 3 - ピロリン - 3 - イル) アミン、四級アンモニウム塩、N - ベンジルアミン、N - ジ (4 - メトキシフェニル) メチルアミン、N - 5 - ジベンゾスベリルアミン、N - トリフェニルメチルアミン (Tr)、N - [(4 - メトキシフェニル) ジフェニルメチル] アミン (MMTr)、N - 9 - フェニルフルオレニルアミン (PhF)、N - 2, 7 - ジクロロ - 9 - フルオレニルメチレンアミン、N - フェロセニルメチルアミノ (Fcm)、N - 2 - ピコリルアミノ N' - オキシド、N - 1, 1 - ジメチルチオメチレンアミン、N - ベンジリデンアミン、N - p - メトキシベンジリデンアミン、N - ジフェニルメチレンアミン、N - [(2 - ピリジル) メシチル] 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, 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)、ジフェニルチオホスフィンアミド (Ppt)、ジアルキルホスホロアミデート、ジベンジルホスホロアミデート、ジフェニルホスホロアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、o - ニトロベンゼンスルフェンアミド (Nps)、2, 4 - ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、2 - ニトロ - 4 - メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド、および 3 - ニトロピリジンスルフェンアミド (Npys) を包含する。ある態様において、窒素原子置換基は、独立して、置換 (例として、1 個以上のハロゲンで置換されている) または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、- C (=O) R^{a a}、- CO₂ R^{a a}、- C (=O) N (R^{b b})₂、または窒素保護基である。ある態様において、窒素原子置換基は、独立して、置換 (例として、1 個以上のハロゲンで置換されている) または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、- C (=O) R^{a a}、- CO₂ R^{a a}、- C (=O) N (R^{b b})₂、または窒素保護基であるが、ここで R^{a a} は、水素、置換 (例として、1 個以上のハロゲンで置換されている) または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、または酸素原子へ付着されているときは酸素保護基である; および各 R^{b b} は、独立して、水素、置換 (例として、1 個以上のハロゲンで置換されている) または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、窒素原子置換基は、独立して、置換 (例として、1 個以上のハロゲンで置換されている) または非置換 C₁ ~ 6 アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、窒素保護基は、Bn、BOC、Cbz、Fmoc、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、または Ts である。

【0070】

ある態様において、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基 (また本明細書中「ヒドロキシル保護基」とも称される) である。酸素保護基は、これらに限定されないが、- R^{a a}、- N (R^{b b})₂、- C (=O) S R^{a a}、- C (=O) R^{a a}、- CO₂ R^{a a}、- C (=O) N (R^{b b})₂、- C (=NR^{b b}) R^{a a}、- C (=NR^{b b}) O R^{a a}、- C (=NR^{b b}) N (R^{b b})₂、- S (=O) R^{a a}、- SO₂ R^{a a}、- Si (R^{a a})₃、- P (R^{c c})₂、- P (R^{c c})₃⁺ X⁻、- P (OR^{c c})₂、- P (OR^{c c})₃⁺ X⁻、- P (=O) (R^{a a})₂、- P (=O) (OR^{c c})₂、および - P (=O) (N (R^{b b})₂)₂ を包含するが、ここで R^{a a}、R^{b b}、および R^{c c} は、本明細書に定義されるとおりである。酸素保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Son, 1999 (参照により本明細書に組み込まれる) に詳細に記載されるものを包含

する。

【 0 0 7 1 】

例示の酸素保護基は、これらに限定されないが、メチル、メトキシルメチル (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)、グアアイアコールメチル (GUM)、t-ブトキシメチル、4-ペンテニルオキシメチル (POM)、シロキシメチル、2-メトキシエトキシメチル (MEM)、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEMOR)、テトラヒドロピラニル (THP)、3-プロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル (MTHP)、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニルS, S-ジオキソド、1-[(2-クロロ-4-メチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-4-イル (CTMP)、1, 4-ジオキサン-2-イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-オクタヒドロ-7, 8, 8-トリメチル-4, 7-メタノベンゾフラン-2-イル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシエチル、1-メチル-1-ベンジルオキシ-2-フルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-トリメチルシリルエチル、2-(フェニルセレニル)エチル、t-ブチル、アリル、p-クロロフェニル、p-メトキシフェニル、2, 4-ジニトロフェニル、ベンジル (Bn)、p-メトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、p-シアノベンジル、p-フェニルベンジル、2-ピコリル、4-ピコリル、3-メチル-2-ピコリルN-オキシド、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、-ナフチルジフェニルメチル、p-メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ(p-メトキシフェニル)フェニルメチル、トリ(p-メトキシフェニル)メチル、4-(4'-プロモフェナシルオキシフェニル)ジフェニルメチル、4, 4', 4"-トリス(4, 5-ジクロロフタルイミドフェニル)メチル、4, 4', 4"-トリス(レブ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'-ビレニルメチル、9-アントリル、9-(9-フェニル)キサンテニル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリル、1, 3-ベンゾジチオラン-2-イル、ベンゾイソチアゾリルS, S-ジオキソド、トリメチルシリル (TMS)、トリエチルシリル (TES)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、ジメチルイソプロピルシリル (IPDMS)、ジエチルイソプロピルシリル (DEIPS)、ジメチル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)、ギ酸、ギ酸ベンゾイル、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、メトキシ酢酸、トリフェニルメトキシ酢酸、フェノキシ酢酸、p-クロロフェノキシ酢酸、3-フェニルプロピオン酸、4-オキソペンタノアート(レブリアート)、4, 4-(エチレンジチオ)ペンタノアート(レ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)、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)、エチルカルボナート、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)、イソブチルカルボナート、ビニルカルボナート、アリルカルボナート、t-ブチルカルボナート(BOCまたはB

10

20

30

40

50

o c)、p - ニトロフェニルカルボナート、ベンジルカルボナート、p - メトキシベンジルカルボナート、3, 4 - ジメトキシベンジルカルボナート、o - ニトロベンジルカルボナート、p - ニトロベンジルカルボナート、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 - プテン酸、o - (メトキシアシル)安息香酸、 - ナフトアート、硝酸、アルキル, , ', ' - テトラメチルホスホロジアミダート、アルキルN - フェニルカルバマート、ホウ酸、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル2, 4 - ジニトロフェニルスルフェン酸、硫酸、メタンスルホン酸(メシラート)、ベンジルスルホン酸、およびトシル酸(Ts)を包含する。ある態様において、酸素原子置換基は、独立して、置換(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)または非置換C₁ ~ 6アルキル、- C(=O)R^{a a}、- CO₂R^{a a}、- C(=O)N(R^{b b})₂、または酸素保護基である。ある態様において、酸素原子置換基は、独立して、置換(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)または非置換C₁ ~ 6アルキル、- C(=O)R^{a a}、- CO₂R^{a a}、- C(=O)N(R^{b b})₂、または酸素保護基であるが、ここでR^{a a}は、水素、置換(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)または非置換C₁ ~ 6アルキル、または酸素原子へ付着されているときは酸素保護基である; および各R^{b b}は、独立して、水素、置換(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)または非置換C₁ ~ 6アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、酸素原子置換基は、独立して、置換(例として、1個以上のハロゲンで置換されている)または非置換C₁ ~ 6アルキル、または酸素保護基である。ある態様において、酸素保護基は、シリル、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t - Bu、Bn、アリル、アセチル、ピバロイル、またはベンゾイルである。

【 0 0 7 2 】

ある態様において、硫黄原子置換基は、独立して、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、または硫黄保護基である。ある態様において、硫黄原子置換基は、独立して、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、または硫黄保護基であるが、ここで R^{aa} は、水素、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または酸素原子へ付着されているときは酸素保護基である；および各 R^{bb} は、独立して、水素、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基である。ある態様において、硫黄原子置換基は、独立して、置換（例として、1個以上のハロゲンで置換されている）または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルまたは硫黄保護基である。ある態様において、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（また「チオール保護基」とも称される）である。硫黄保護基は、これらに限定されないが、 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、および $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ を包含し、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義されるとおりである；ここで X^- は、対イオンである。硫黄保護基は、当該技術分野において周知であり、Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wut, 3rd edition, John

roups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wut, 3rd edition, John

roups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wut, 3rd edition, John

Wiley & Son, 1999 (参照により本明細書に組み込まれる) に詳細に記載されるものを包含する。

【 0 0 7 3 】

ある態様において、置換基の分子量は、 250 g/mol 未満、 200 g/mol 未満、 150 g/mol 未満、 100 g/mol 未満、または 50 g/mol 未満である。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、窒素、および/またはケイ素の原子からなる。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、酸素、硫黄、および/または窒素の原子からなる。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、塩素、臭素、および/またはヨウ素の原子からなる。ある態様において、置換基は、炭素、水素、フッ素、および/または塩素の原子からなる。ある態様において、置換基は、0、1、2、または3個の水素結合供与体を含む。ある態様において、置換基は、0、1、2、または3個の水素結合受容体を含む。

10

【 0 0 7 4 】

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

20

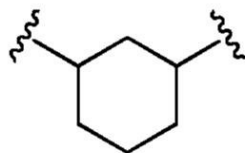
30

【 0 0 7 5 】

「炭化水素鎖」は、置換または非置換の二価のアルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基を指す。炭化水素鎖は、(1)炭化水素鎖の2個のラジカル間にありこれらにすぐ接して(immediately between the two radicals of the hydrocarbon chain)、炭素原子の1以上の鎖；(2)任意に、炭素原子の鎖(単数または複数)上に1個以上の水素原子；および(3)任意に、炭素原子の鎖(単数または複数)上に1以上の置換基(水素ではない「非鎖置換基(non-chain substituents)」)を包含する。炭素原子の鎖は、連続して接続された炭素原子(「鎖原子(chain atoms)」)からなり、水素原子もヘテロ原子も包含しない。しかしながら、炭化水素鎖の非鎖置換基は、水素原子、炭素原子、およびヘテロ原子を包含する、いずれの原子も包含してもよい。例えば、炭化水素鎖- $\text{C}^A\text{H}(\text{C}^B\text{H}_2\text{C}^C\text{H}_3)$ -は、1個の鎖原子 C^A 、 C^A 上の1個の水素原子、および非鎖置換基- $(\text{C}^B\text{H}_2\text{C}^C\text{H}_3)$ を包含する。用語「 C_x 炭化水素鎖」(ここでxは、正の整数である)は、炭化水素鎖の2個のラジカル間にx数の鎖原子(単数または複数)を包含する炭化水素鎖を指す。xの取り得る値が1より大きい場合、xの取り得る最も小さい値が、炭化水素鎖の定義に使用される。例えば、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ は、 C_1 炭化水素鎖であり、

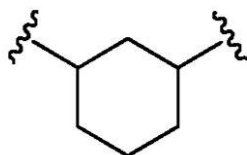
40

【化 2 0】

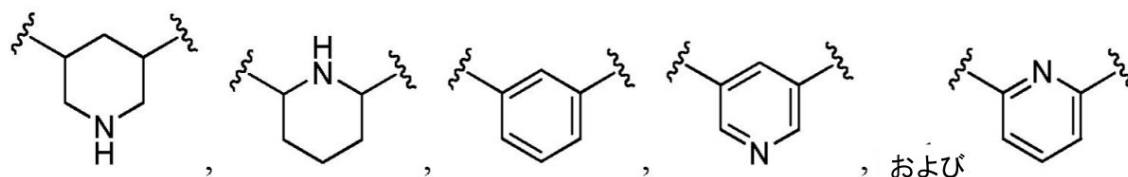


は、 C_3 炭化水素鎖である。値のある範囲が使用されるとき、その範囲の意味は、本明細書に記載のとおりである。例えば、 $C_3 \sim 10$ 炭化水素鎖は、炭化水素鎖の2個のラジカル間にありこれらにすぐ接して、炭素原子の最短の鎖の鎖原子数が3、4、5、6、7、8、9、または10である、炭化水素鎖を指す。炭化水素鎖は、飽和（例として、 $-(CH_2)_4-$ ）であってもよい。炭化水素鎖はまた、不飽和であってもよく、1以上の $C=C$ および/または $C \equiv C$ 結合を、炭化水素鎖中のどこかに包含してもよい。実例として、 $-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-C \equiv C-CH_2-$ 、および $-C \equiv C-CH=CH-$ はすべて、非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、非置換である（例として、 $-C \equiv C-$ または $-(CH_2)_4-$ ）。ある態様において、炭化水素鎖は、置換されている（例として、 $-CH(C_2H_5)-$ および $-CF_2-$ ）。炭化水素鎖上のいずれか2つの置換基は連結されて、任意に置換されたカルボシクリル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリール環を形成してもよい。実例として、

【化 2 1】



【化 2 2】



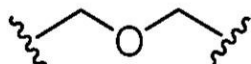
はすべて、炭化水素鎖の例である。対照的に、ある態様において、

【化 2 3】



は、本明細書に記載の炭化水素鎖の範囲内ではない。 C_x 炭化水素鎖の鎖原子が、ヘテロ原子で置き換えられているとき、その結果得られた基は、 C_{x-1} 炭化水素鎖ではなく、鎖

原子がヘテロ原子で置き換えられた C_x 炭化水素鎖であると言及される。例えば、
【化 2 4】



は、1 個の鎖原子が酸素原子で置き換えられた C_3 炭化水素鎖である。

【0076】

本明細書に使用されるとき、「脱離基」(LG)は、当該技術分野において理解される用語であって、不均等結合開裂(heterolytic bond cleavage)において電子対とともに離れる分子フラグメントを指す前記用語であるが、ここで分子フラグメントは、アニオン分子または中性分子である。本明細書に使用されるとき、脱離基は、求核剤によって置き換えられることができる原子または基であり得る。例えば、Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)を参照。例示の脱離基は、これらに限定されないが、ハロ(例として、クロロ、ブロモ、ヨード)および活性化された置換ヒドロキシル基(例として、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OP(R^c)_2$ 、 $-OP(R^c)_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^c)_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、および $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、ここで R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^c は、本明細書に定義されるとおりである)を包含する。

【0077】

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

物、カルボン酸、硫酸、リン酸、硝酸、低級アルキルスルホン酸、およびアリールスルホン酸など)を使用して形成されたアミンカチオンを包含する。

【0078】

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

10

【0079】

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

20

【0080】

用語「互変異性体(tautomer)」または「互変異性体の(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(例として、単結合~二重結合、三重結合~単結合、またはその逆)とからもたらされる、2以上の相互変換可能な化合物を指す。互変異性体の厳密な比は、温度、溶媒、およびpHを包含するいくつかの因子に依存する。互変異性体化(すなわち、互変異性体の対を提供する反応)は、酸または塩基によって触媒されてもよい。例示の互変異性体化は、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包含する。

30

【0081】

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

【0082】

相互の鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせ不可能な鏡像であるものは、「鏡像異性体」と呼ばれる。化合物が不斉中心を有する(例えば、それが4つの異なる基へ結合している)とき、一对のエナンチオマーが可能である。鏡像異性体は、その不斉中心の絶対立体配置によって特徴付けられ得、CahnおよびPrelogのRおよびS順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって、記載され、右旋性または左旋性として(すなわち、夫々(+)または(-)異性体として)指定される。キラル化合物は、個々の鏡像異性体またはその混合物のいずれかとして存在し得る。等しい割合の鏡像異性体を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼称される。

40

【0083】

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

50

【 0 0 8 4 】

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

10

【 0 0 8 5 】

一価部分 - Rの「分子量」は、化合物R - Hの分子量から1を引くことによって算出される。二価部分 - L - の「分子量」は、化合物H - L - Hの分子量から2を引くことによって算出される。

20

【 0 0 8 6 】

用語「組成物」および「処方物」は、交換可能に使用される。

【 0 0 8 7 】

投与が企図される「対象」は、これらに限定されないが、ヒト(すなわち、いずれの年齢群の男性または女性、例として、小児対象(例として、幼児、子ども、未成年)または成人対象(例として、若年成人、中年成人、または高齢成人))および/または非ヒト動物、例えば、哺乳動物(例として、霊長目の動物(例として、カニクイザル、アカゲザル))；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および/またはイヌなどの、商業に関連する哺乳動物)およびトリ(例として、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、および/またはシチメンチョウなどの、商業に関連するトリ)を包含する。ある態様において、動物は、哺乳動物である。動物は、発生のおよび/またはヒトのステージでの雄または雌であってもよい。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ってもよい。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、魚類または爬虫類の動物である。「患者」は、疾患の処置を必要とするヒト対象を指す。

30

【 0 0 8 8 】

用語「投与する(施す)」、「投与すること(施すこと)」、または「投与(施し)」は、対象中または対象上、本明細書に記載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、摂取させること、注射すること、吸入させること、または別のやり方で導入することを指す。

40

【 0 0 8 9 】

用語「処置」、「処置する」、および「処置すること」は、本明細書に記載の疾患を食い止めること、緩和すること、その発病を遅延させること、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、疾患の1以上の兆候または症状が発症した後または観察された後に、施されてもよい。他の態様において、処置は、疾患の兆候または症状の非存在下で施されてもよい。例えば、処置は、症状の発病に先立って(例として、症状の既往に照らして、および/または病原体への曝露に照らして)、罹患しやすい(susceptible)対象に施されてもよい。処置はまた、例えば、再発(recurrence)を遅延させるかおよび/または予防するために、症状が消散した後でも継続されてもよい。

50

【 0 0 9 0 】

用語「予防する」は、対象の予防的処置を指すが、前記対象は、疾患がない、かつなかったが、疾患を発症するリスクはある対象であるか、または疾患があったが、現在その疾患はないものの、その疾患の再発(regression)のリスクがある対象である。ある態様において、対象は、ある集団の平均的な健康メンバー(an average healthy member of a population)より、疾患を発症するリスクが高いか、または疾患の再発のリスクが高い。

【 0 0 9 1 】

用語「状態」、「疾患」、および「障害」は、交換可能に使用される。

【 0 0 9 2 】

本明細書に記載の化合物の「有効量」は、所望の生物学的応答を惹起するのに十分な量を指す。本明細書に記載の化合物の有効量は、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、および対象の年齢および健康などの因子に依存して変動してもよい。ある態様において、有効量は、治療的に有効な量である。ある態様において、有効量は、予防的処置である。ある態様において、有効量は、単回用量中の、本明細書に記載の化合物の量である。ある態様において、有効量は、複数回用量中の、本明細書に記載の化合物の組み合わせられた量である。

10

【 0 0 9 3 】

本明細書に記載の化合物の「治療的に有効な量」は、状態の処置の点で治療ベネフィットを提供するのに、または状態と関連する1以上の症状を遅延または最小化するのに、十分な量である。化合物の治療的な有効な量は、治療剤単独での量、または他の治療と組み合わせた治療剤の量を意味し、この量は、状態の処置の点で治療ベネフィットを提供する。用語「治療的に有効な量」は、治療を全面的に改善する量、状態の症状、兆候、または原因を減少または回避する量、および/または別の治療剤の治療有効性を増強する量を網羅し得る。

20

【 0 0 9 4 】

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

30

【 0 0 9 5 】

「キナーゼ」は、ATPなどの高エネルギー供与体分子から特定の基質へホスファート基を転移する酵素の1タイプである。前記転移は、リン酸化と称される。キナーゼは、ホスホトランスフェラーゼのより大きなファミリーの一部である。キナーゼの最大の群の1つは、特定のタンパク質に作用してその活性を修飾するタンパク質キナーゼである。キナーゼは、細胞中、シグナルを伝達して複雑なプロセスを制御するために、広範囲にわたって使用される。様々な他のキナーゼは、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対して、シグナル伝達するかまたはこれらを代謝経路にプライムするかのいずれかのために、作用する。キナーゼは、しばしば、それらの基質にちなんだ名称が付される。500より多くの種々のタンパク質キナーゼが、ヒトにおいて同定されている。塩誘導性キナーゼ(SIK)は、例示のヒトタンパク質キナーゼ(例として、SIK1、SIK2、またはSIK3)の1つである。例示のヒトタンパク質キナーゼは、これらに限定されないが、AAK1、ABL、ACK、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、caMLCK、CASK、CCK4、CCRK、CDC2、CDC7、CDK1

40

50

0、CDK11、CDK2、CDK3、CDK4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK
 7ps、CDK8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、CDKL5、CGDps
 、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1ap
 s2、CK1aps3、CK1d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、CK2a
 1-rs、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、
 COT、CRIK、CRK7、CSK、CTK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAM
 KL1、DCAMKL2、DCAMKL3、DDR1、DDR2、DLK、DMPK1、DMPK2、DRAK1、D
 RAK2、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EGFR、EphA1、EphA10、
 EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、Eph
 B3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Erk3ps2、Erk3ps3、Erk3ps
 4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR
 4、FGR、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、FYN、GAK、GCK、G
 CN2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、GPRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、H
 aspin、HCK、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4、HH498、HIPK1、HIPK
 2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HRIps、HSER、HUNK、ICK、IGF1R、IKKa、IKK
 b、IKKe、ILK、INSR、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK、J
 AK1、JAK2、JAK3、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS2、KIS、KIT、KSGCp
 s、KSR1、KSR2、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、LIMK2、LIMK2ps、LKB1、LMR
 1、LMR2、LMR3、LOK、LRRK1、LRRK2、LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K1、MA
 P2K1ps、MAP2K2、MAP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K6、MAP
 2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MAP3K6、MAP3K7、
 MAP3K8、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MAPKAPKps1、MARK1、MAR
 K2、MARK3、MARK4、MARKps01、MARKps02、MARKps03、MARKps04、MARK
 ps05、MARKps07、MARKps08、MARKps09、MARKps10、MARKps11、MARKps
 12、MARKps13、MARKps15、MARKps16、MARKps17、MARKps18、MARKps19
 、MARKps20、MARKps21、MARKps22、MARKps23、MARKps24、MARKps25、
 MARKps26、MARKps27、MARKps28、MARKps29、MARKps30、MAST1、MAST2
 、MAST3、MAST4、MASTL、MELK、MER、MET、MISR2、MLK1、MLK2、MLK3
 、MLK4、MLKL、MNK1、MNK1ps、MNK2、MOK、MOS、MPSK1、MPSK1ps、MR
 CKa、MRCKb、MRCKps、MSK1、MSK12、MSK2、MSK22、MSSK1、MST1、MST2
 、MST3、MST3ps、MST4、MUSK、MYO3A、MYO3B、MYT1、NDR1、NDR2、NE
 K1、NEK10、NEK11、NEK2、NEK2ps1、NEK2ps2、NEK2ps3、NEK3、NEK4、NE
 K4ps、NEK5、NEK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIK、NIM1、NLK、NRBP1、NRBP2
 、NuaK1、NuaK2、Obscn、Obscn2、OSR1、p38a、p38b、p38d、p38g、p70S6K
 、p70S6Kb、p70S6Kps1、p70S6Kps2、PAK1、PAK2、PAK2ps、PAK3、PAK4、P
 AK5、PAK6、PASK、PBK、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、PDGFRA、PDGFRb
 、PDK1、PEK、PFTAIRE1、PFTAIRE2、PHKg1、PHKg1ps1、PHKg1ps2、PHKg1
 ps3、PHKg2、PIK3R4、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PITSLRE、PKACa、PKACb
 、PKACg、PKCa、PKCb、PKCd、PKCe、PKCg、PKCh、PKCi、PKCips、PKCt、PKC
 z、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1、PKG2、PKN1、PKN2、PKN3、PKR、PLK1、PLK
 1ps1、PLK1ps2、PLK2、PLK3、PLK4、PRKX、PRKXps、PRKY、PRP4、PRP4ps
 、PRPK、PSKH1、PSKH1ps、PSKH2、PYK2、QIK、QSK、RAF1、RAF1ps、RET、
 RHOK、RIPK1、RIPK2、RIPK3、RNAseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR1、ROR2
 、ROS、RSK1、RSK12、RSK2、RSK22、RSK3、RSK32、RSK4、RSK42、RSKL1、R
 SKL2、RYK、RYKps、SAKps、SBK、SCYL1、SCYL2、SCYL2ps、SCYL3、SGK、Sg
 K050ps、SgK069、SgK071、SgK085、SgK110、SgK196、SGK2、SgK223、SgK2
 69、SgK288、SGK3、SgK307、SgK384ps、SgK396、SgK424、SgK493、SgK494
 、SgK495、SgK496、skMLCK、SLK、Slob、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SR
 C、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、
 STLK6、STLK6ps1、STLK6-rs、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を包含する。

【0096】

用語「塩誘導性キナーゼ」または「SIK」は、SIK1、SIK2、およびSIK3を包含するセリン/スレオニンタンパク質キナーゼのサブファミリーを指し、前記タンパク質キナーゼは、AMP活性化タンパク質キナーゼファミリーに属する。ある態様において、SIKは、SIK1である。ある態様において、SIKは、SIK2である。ある態様において、SIKは、SIK3である。

10

【0097】

用語「阻害」、「阻害すること」、「阻害する」、または「インヒビター」は、細胞における具体的な生体プロセスの活性（例として、SIKキナーゼ活性）を、ピヒクルと比べて、低減させる、減速させる、停止させる、または防止する化合物の能力を指す。

【0098】

化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットが、第1タンパク質キナーゼの活性を「選択的に」または「特異的に」モジュレートする（例として、増大するまたは阻害する）と言及されるとき、化合物、医薬組成物、方法、使用、またはキットは、第1タンパク質キナーゼ（例として、SIK）の活性を、第1タンパク質キナーゼとは異なる第2タンパク質キナーゼの活性より大幅に（例として、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）モジュレートする。

20

【0099】

「増殖性疾患」は、細胞の倍増による正常でない成長または伸展が原因で生起する疾患を指す（Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990）。増殖性疾患は、1）正常には静止期の細胞の病的な増殖；2）それらの正常な所在からの細胞の病的な移動（例として、新生物性細胞の転移）；3）マトリックスメタロプロテイナーゼなどのタンパク質分解酵素（例として、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、およびエラスターゼ）の病的な発現；または4）増殖性網膜症および腫瘍転移に見られるような病的な血管新生、と関連し得る。例示の増殖性疾患は、がん（すなわち、「悪性新生物」）、良性新生物、血管新生、炎症性疾患、および自己免疫疾患を包含する。

30

【0100】

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指す。血管新生は、中胚葉細胞前駆体からの内皮細胞のde novo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、血管発生を通して形成され、その後、血管新生は、正常なまたは正常でない発生の間、ほとんどの血管成長を担う。血管新生は、成長および発生において、ならびに創傷治癒において、および肉芽組織の形成において、命にかかわるプロセスである。しかしながら、血管新生はまた、良性の段階から悪性のものへ腫瘍の移行における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繋がる。血管新生は、成長因子（例として、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、結局疾患になってしまう、および/または疾患と関連する、正常でない（例として、過剰なまたは不十分な）血管新生を指す。

40

【0101】

用語「新生物」および「腫瘍」は交換可能に使用され、組織の正常でない塊を指し、ここで塊の成長は、正常な組織の成長を上回り、正常な組織の成長と調和しない。新生物ま

50

たは腫瘍は、以下の特徴：細胞分化の程度（モルホロジーおよび機能性を包含する）、成長の速度、局所浸潤、および転移、に依存して「良性」であっても、または「悪性」であってもよい。「良性新生物」は、一般に十分に分化しており、特徴として悪性新生物よりも低速の成長を有し、元の部位に局在したままである。加えて、良性新生物は、浸潤、侵襲、または遠隔部位へ転移する性質を有さない。例示的な良性新生物は、これらに限定されないが、脂肪腫、軟骨腫、アデノーマ、アクリコルドン、老人性血管腫、脂漏性角化症、黒子、および脂腺増殖症を包含する。いくつかのケースにおいて、ある「良性」腫瘍は、後に、悪性新生物を生じさせ得、これは、腫瘍の新生物性細胞の部分集団中の追加の遺伝子変化からもたらされ得、これらの腫瘍は「前悪性新生物」と言及される。例示的な前悪性新生物は、テラトーマである。対照的に、「悪性新生物」は、一般に不十分に分化して

10

【 0 1 0 2 】

用語「がん」は、制御不能に増殖し、正常な生体組織に浸潤し破壊する能力を有する、正常でない細胞の発生によって特徴付けられる疾患の類を指す。例として、Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; ウィリアムズ& Wilkins: Philadelphia, 1990を参照。例示のがんは、これらに限定されないが、聴神経腫；腺癌；副腎のがん；肛門がん；血管肉腫（例として、リンパ管肉腫、リンパ管内皮性肉腫、血管肉腫）；虫垂がん；良性単一クローン性免疫グロブリン血症；胆管がん（例として、胆管癌）；膀胱がん；乳房がん(breast cancer)（例として、乳房の腺癌、乳房の乳頭癌、乳がん(mammary cancer)、乳房の髄様癌；脳がん（例として、髄膜腫、神経膠芽腫、神経膠腫（例として、星状細胞腫、乏突起神経膠腫）、髄芽腫）；気管支がん；カルチノイド腫瘍；子宮頸がん（例として、子宮頸部腺癌）；絨毛癌；脊索腫；頭蓋咽頭腫；大腸がん(colorectal cancer)（例として、結腸(colon)がん、直腸(rectal)がん、結腸直腸腺癌）；結合組織のがん；上皮癌；上衣腫；内皮性肉腫（例として、カボジ肉腫、多発性特発性出血性肉腫）；子宮内膜がん（例として、子宮がん、子宮肉腫）；食道がん（例として、食道の腺癌、バレット腺癌）；ユーイング肉腫；眼のがん（例として、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫）；家族性過好酸球増加症；胆嚢がん；胃がん（例として、胃腺癌）；消化管間質腫瘍（GIST）；胚細胞がん；頭頸部がん（例として、頭頸部扁平上皮癌、口腔がん（例として、口腔扁平上皮癌）、咽喉がん（例として、喉頭がん、咽頭がん、鼻咽頭がん、口腔咽頭がん））；造血器がん(hematopoietic cancers)（例として、急性リンパ芽球性白血病（ALL）（例として、B細胞ALL、T細胞ALL）、急性骨髄性白血病（AML）（例として、B細胞AML、T細胞AML）、慢性骨髄性白血病（CML）（例として、B細胞CML、T細胞CML）、および慢性リンパ性白血病（CLL）（例として、B細胞CLL、T細胞CLL）などの白血病）；ホジキンリンパ腫（HL）（例として、B細胞HL、T細胞HL）および非ホジキンリンパ腫（NHL）（例として、びまん性大細胞型リンパ腫（DLCL）（例として、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫）などのB細胞NHL）、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病/小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、辺縁帯B細胞リンパ腫（例として、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、節性辺縁帯B細胞性リンパ腫、脾辺縁帯B細胞リンパ腫）、原発性縦隔B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫（すなわち、ワルデンストレームマクログロブリン血症）、有毛細胞性白血病（HCL）、免疫芽球型大細胞性リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、および原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫などのリンパ腫；および、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫/白血病、末梢性T細胞

20

30

40

50

リンパ腫（PTCL）（例として、皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）（例として、菌状息肉症、セザリー症候群）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラーT細胞リンパ腫、腸管症型T細胞リンパ腫、皮下蜂窩織炎様T細胞リンパ腫、および未分化大細胞性リンパ腫）などのT細胞NHL；上に記載の1以上の白血病/リンパ腫の混合物；および多発性骨髄腫（MM）、重鎖病（例として、アルファ鎖病、ガンマ鎖病、ミュー鎖病）；血管芽腫；下咽頭がん；炎症性筋線維芽細胞腫瘍；免疫球性アミロイドーシス；腎臓がん（例として、腎芽細胞腫、別名ウィルムス腫瘍、腎細胞癌）；肝臓がん（例として、肝細胞がん（HCC）、悪性肝細胞癌）；肺がん（例として、気管支癌、小細胞肺がん（SCLC）、非小細胞肺がん（NSCLC）、肺の腺癌）平滑筋肉腫（LMS）；肥満細胞症（例として、全身性肥満細胞症）；筋肉のがん；骨髄異形成症候群（MDS）；中皮腫；骨髄増殖性疾患（MPD）（例として、真性多血症（PV）、本態性血小板増加症（ET）、特発性骨髄様化生（AMM）、別名骨髄線維症（MF）、慢性特発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病（CML）、慢性好中球性白血病（CNL）、好酸球增多症候群（HES））；神経芽細胞腫；神経線維腫（例として、神経線維腫症（NF）1または2型、神経鞘腫症）；神経内分泌癌（例として、胃腸すい管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、カルチノイド腫瘍）；骨肉腫（例として、骨のがん）；卵巣がん（例として、嚢胞腺癌、卵巣胎児性癌、卵巣腺癌）；乳頭腺癌；膵臓がん（例として、膵臓腺癌、管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）、膵島細胞腫瘍）；陰茎がん（例として、陰茎と陰嚢のパジェット病）；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（例として、前立腺腺癌）；直腸がん；横紋筋肉腫；唾液腺のがん；皮膚がん（例として、扁平上皮癌（SCC）、角化棘細胞腫（KA）、黒色腫、基底細胞癌（BCC））；小腸がん（例として、虫垂がん）；軟部組織肉腫（例として、悪性線維性組織球腫（MFH）、脂肪肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）、軟骨肉腫、線維肉腫、粘液肉腫）；皮脂腺癌；小腸がん；汗腺癌；滑膜腫；精巣がん（例として、精上皮腫、精巣胚性癌腫）；甲状腺がん（例として、甲状腺の乳頭癌、甲状腺乳頭癌（PTC）、甲状腺髄様がん）；尿道がん；膣のがん；および外陰がん（例として、外陰部パジェット病）を包含する。

【0103】

用語「炎症性疾患」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指す。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すことで、正常でない組織の傷害および/または細胞死に繋がる、調節不全の炎症反応をも指し得る。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り得、感染性または非感染性の原因から生じ得る。炎症性疾患は、限定せずに、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）、クローン病、リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、潰瘍性大腸炎、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、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、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、ベリリウム中毒症、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、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、膵炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、腭炎、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を包含する。眼の炎症性疾患は、これらに限定されないが、手術後の炎症を包含する。

【 0 1 0 4 】

用語「筋骨格疾患」または「MSD」は、対象の関節、靱帯、筋肉、神経、腱、ならびに肢、首、および背をサポートする組織体(structures)における損傷および/または疼痛を指す。ある態様において、MSDは、変性疾患である。ある態様において、MSDは、炎症状態を包含する。MSDと関連し得る対象の身体部分は、上背および下背、首、肩、および四肢(腕、脚、足、および手)を包含する。ある態様において、MSDは、軟骨無形成症、末端肥大症、骨カルス、骨の脱塩、骨折、骨髄疾患、骨髄新生物、先天性角化異常症、白血病(例として、有毛細胞白血病、リンパ球性白血病、骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体陽性白血病、形質細胞性白血病、幹細胞性白血病)、全身性肥満細胞症、骨髄異形成症候群、発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄性肉腫、骨髄増殖性障害、多発性骨髄腫、真性多血症、ピアソン骨髄-膵臓症候群、骨新生物、骨髄新生物、ユーイング肉腫、骨軟骨腫、骨巨細胞腫、骨肉腫、短指症、カムラチ・エンゲルマン症候群、頭蓋骨癒合症、クルゾン頭蓋顔面骨化骨異常、小人症、軟骨無形成症、ブルーム症候群、コケイン症候群、エリス・ファンクレフェルト症候群、ゼッケル症候群、脊椎骨端異形成症、先天性脊椎骨端異形成症、ウェルナー症候群、骨化過剰症、骨棘、クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群、マルファン症候群、マキューン・オルブライト症候群、骨炎、骨関節炎、骨軟骨炎、骨軟骨異形成症、カシン・ベック病、レリー・ワイル軟骨骨形成不全、骨軟骨症、骨ジストロフィー、骨形成不全症、骨融解、ゴーハム・スタウト症候群、骨軟化症、骨髄炎、骨壊死、骨減少症、大理石骨病、骨粗鬆症、骨硬化症、耳脊椎巨大骨端異形成症、強皮骨膜症、骨のパジエット病、多指症、メッケル症候群、くる病、ロトムンド・トムソン症候群、ソトス症候群、脊椎骨端異形成症、先天性脊椎骨端異形成症、合指症、アペール症候群、II型合指症、またはウェルナー症候群などの、骨疾患である。ある態様において、MSDは、軟骨新生物、骨軟骨炎、骨軟骨異形成症、カシン・ベック病、またはレリー・ワイル軟骨骨形成不全などの軟骨疾患である。ある態様において、MSDは、椎間板ヘルニアなどのヘルニアである。ある態様において、MSDは、関節痛、関節炎(例として、痛風(例として、ケリー・シーグミラー症候群、レッシュ・ナイハン症候群)、ライム病、骨関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、リウマチ性熱、リウマチ性関節炎、フェルティ症候群、滑膜炎、ブラウ症候群、爪膝蓋骨症候群、脊椎関節症、反応性関節炎、スティックラー症候群、滑膜の疾患、滑膜炎、またはブラウ症候群などの、関節疾患である。ある態様において、MSDは、ランガー・ギーディオン症候群である。ある態様において、MSDは、バース症候群、ミトコンドリア脳筋症、MELAS症候群、MERRF症候群、MNGIE症候群、ミトコンドリア心筋症、カーンズ・セイヤー症候群、筋肉痛、線維筋痛、リウマチ性多発筋痛、筋腫、筋炎、皮膚筋炎、神経筋疾患、カーンズ・セイヤー症候群、筋ジストロフィー、筋無力症、先天性筋無力症候群、ランバート・イートン筋無力症候群、重症筋無力症、ミオトニー、先天性ミオトニー、脊椎性筋萎縮症、テタニー、眼筋麻痺、または横紋筋融解などの、筋疾患である。ある態様において、MSDは、プロテウス症候群である。ある態様において、MSDは、関節炎(例として、痛風(例として、ケリー・シーグミラー症候群、レッシュ・ナイハン))ライム病、骨関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、リウマチ熱、リウマチ性関節炎、フェルティ症候群、滑膜炎、ブラウ症候群、痛風(例として、ケリー・シーグミラー症候群、レッシュ・ナイハン症候群)、リウマチ性多発筋痛、リウマチ熱、リウマチ性心疾患、またはシェーグレン症候群などの、リウマチ性疾患である。ある態様において、MSDは、シュワルツ・ヤンペル症候群である。ある態様において、MSDは、レリー・ワイル軟骨骨形成不全、骨格奇形、メルニック・ニードルズ症候群、強皮骨膜症、リーガー症候群、脊柱の疾患、椎間板へ

10

20

30

40

50

ルニア、脊柱側彎症、二分脊椎、脊椎炎、強直性脊椎炎、脊椎関節症、反応性関節炎、脊椎骨端異形成症、先天性脊椎骨端異形成症、または脊椎症などの、骨格疾患である。ある態様において、MSDは、リウマチ性関節炎である。

【0105】

「自己免疫疾患」は、通常身体中に存在する物質および組織に対する対象の身体の不適切な免疫応答に由来する疾患を指す。言い換えれば、免疫系は、身体のある部分を病原体と誤解して、その自身の細胞を攻撃する。これは、ある器官に制限されていることもあり（例として、自己免疫性甲状腺炎において）、または種々の場所における特定の組織を伴うこともある（例として、肺と腎臓との両方における基底膜に影響を及ぼし得るグッドパスチャー病）。自己免疫疾患の処置は、典型的には、免疫抑制、例として、免疫応答を減少させる医薬による。例示の自己免疫疾患は、これらに限定されないが、リウマチ性関節炎、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、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、乾癬、全身性硬化症、皮膚筋炎/多発筋炎、抗リン脂質抗体症候群、強皮症、尋常性天疱瘡、ANCA関連血管炎（例として、ウェゲナー肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎）、ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、ライター症候群、強直性脊椎炎、ライム病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、および心筋ミオパチーを包含する。ある態様において、自己免疫疾患は、リウマチ性関節炎である。

【0106】

用語「遺伝性疾患」は、対象の出生から存在する疾患など、対象のゲノム中の1以上の異常によって引き起こされる疾患を指す。遺伝性疾患は、遺伝性であってもよく、患者の遺伝子から伝わってくるものであってもよい。遺伝性疾患はまた、対象のDNAおよび/またはRNAの突然変異または変化によっても引き起こされてもよい。かかるケースにおいて、遺伝性疾患は、それが生殖系列において生じるものである場合、遺伝性であろう。例示の遺伝性疾患は、これらに限定されないが、アールスコグ・スコット症候群、アーセ症候群、軟骨無形成症、先端骨形成不全症、嗜癩、副腎性白質ジストロフィー、白皮症、無眼瞼・大口症候群、アラジール症候群、アルカプトン尿症、アルファ1抗トリプシン欠損症、アルポート症候群、アルツハイマー病、喘息、多腺性自己免疫症候群、アンドロゲン不感性症候群、アンゲルマン症候群、失調症、血管拡張性失調症、アテローム硬化症、注意欠陥多動障害(ADHD)、自閉症、脱毛症、バッテン病、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、ベスト病、双極性障害、短指症、乳房がん、パーキットリンパ腫、慢性骨髄性白血病、シャルコー・マリー・トゥース病、口唇裂、コケイン症候群、コフィン・ローリー症候群、結腸がん、先天性副腎皮質過形成症、コルネリア・デ・ランゲ症候群、コステロ症候群、カウデン症候群、頭蓋前頭鼻骨異形成症、クリグラー・ナジャー症候群、クロイツフェルト・ヤコブ病、嚢胞性線維症、聴覚消失、抑うつ、糖尿病、捻曲性骨異形成症、ディジョージ症候群、ダウン症候群、失読症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、デュボヴィッツ症候群、外胚葉異形成症、エリス・ファンクレフェルト症候群、エーラーズ・ダンロス、表皮水疱症、てんかん、本態性振戦、家族性高コレステロール血症、家族性地中海熱、脆弱X症候群、フリートライヒ運動失調症、ゴーシェ病、緑内障、グルコース・ガラクトース呼吸不良症、グルタル酸尿症、脳回転状萎縮症、ゴールドバーグ・シュプリンツェン症候群(口蓋心臓顔面症候群)、ゴーリン症候群、ヘイリー・ヘイリー病、片側肥大症、ヘモクロマトーシス、血友病、遺伝性運動性または感覚性ニューロパチー(HMSN)、遺伝性非ポリープ性結腸直腸がん(HNPCC)、ハンチントン病、高IgM免疫不全症候群、若年発症性糖尿病、クライنفelter症候群、歌舞伎メーキャップ症候群、リー病、QT延長症候群、肺がん、悪性黒色腫、躁うつ病、マルファン症候群、メンケス症候群、流産、ムコ多糖病(mucopolysaccharide disease)、多発性内分泌新生物、多発性硬化症、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、筋強直性ジストロフィー、神経線維種症、ニーマン・ピック病、ヌーナン症候群、肥満、卵巣がん、膵臓がん、パーキンソン病、発作性夜間ヘモグロビン尿症、ペンドレッド症候群、腓骨筋萎縮症、フェニルケトン尿症(PKU)、多発性嚢胞腎疾患、プラダー・ウィリー症候群、原発性胆汁性

肝硬変、前立腺がん、R E A R 症候群、レフサム病、網膜色素変性症、網膜芽細胞腫、レット症候群、サンフィリポ症候群、統合失調症、重症複合免疫不全症、鎌状赤血球貧血、二分脊椎、脊椎性筋萎縮症、脊髄小脳萎縮症、成人急死(sudden adult death)症候群、タンジール病、テイ・サックス疾患、血小板減少・橈骨欠損症候群、タウンズ・ブロックス症候群、結節性硬化症、ターナー症候群、アッシャー症候群、フォンヒッペル・リンダウ症候群、ワールデンブルグ症候群、ウェーバー症候群、ウェルナー症候群、ウィリアムズ症候群、ウィルソン病、色素性乾皮症、およびツェルウェーガー症候群を包含する。

【 0 1 0 7 】

「血液病(hematological disease)」は、造血細胞または造血組織に影響を及ぼす疾患を包含する。血液病は、異常な血液内容物(hematological content)および/または血液機能に関連する疾患を包含する。血液病の例は、がんのための骨髄照射または化学治療の処置に由来する疾患、悪性貧血、出血性貧血、溶血性貧血、再生不良性貧血、鎌状赤血球貧血、鉄芽球性貧血、慢性感染症(マラリア、トリパノソーマ症、H T V、肝炎ウイルスまたは他のウイルスなど)に関連する貧血、髄不足(marrow deficiencies)によって引き起こされる骨髄障害性貧血、貧血に由来する腎不全、貧血、多血症、感染性単核球症(E V I)、急性非リンパ球性白血病(A N L L)、急性骨髄性白血病(A M L)、急性前骨髄球性白血病(A P L)、急性骨髄単球性白血病(A M M o L)、真性多血症、リンパ腫、急性リンパ球性白血病(A L L)、慢性リンパ球性白血病、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、網膜芽細胞腫、血友病、血栓症の増大したリスクに関連する障害、ヘルペス、地中海貧血、抗体媒介障害(輸血反応および赤芽球症など)、赤血球に対する機械的外傷(微小血管症性溶血性貧血、血栓性血小板減少性紫斑病および播種性血管内凝固症候群など)、寄生生物(マラリア原虫など)による感染症、化学的損傷(例として、鉛中毒からの)、ならびに脾機能亢進症、などの疾患を包含する。

【 0 1 0 8 】

用語「神経学的疾患」は、中枢神経系(脳、脳幹および小脳)、末梢神経系(脳神経を包含する)、および自律神経系(それらの一部は、中枢および末梢の神経系の両方に位置付けられる)を伴う疾患を包含する神経系のいずれの疾患をも指す。神経変性疾患は、これらに限定されないが、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、タウオパチー(前頭側頭型認知症を包含する)、およびハンチントン病を包含する、神経細胞の喪失を特徴とする神経学的疾患の1タイプを指す。神経学的疾患の例は、これらに限定されないが、頭痛、昏迷および昏睡、認知症、発作(seizure)、睡眠障害、心的外傷、感染、新生物、神経眼科学、運動障害、脱髄疾患、脊髄障害、ならびに末梢神経、筋肉および神経筋接合部の障害を包含する。嗜癪および心の病は、これらに限定されないが、双極性障害および統合失調症を包含し、神経学的疾患の定義にもまた包含される。神経学的疾患のさらなる例は、後天性てんかん性失語；急性播種性脳脊髄炎；副腎白質ジストロフィー；脳梁欠損症；失認；アイカルディ症候群；アレキサンダー病；アルパース病；交代性片麻痺；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症；無脳症；アンゲルマン症候群；血管腫症；無酸素症；失語；失行症；くも膜嚢胞；くも膜炎；アーノルド・キアリ奇形；動静脈奇形；アスベルガー症候群；血管拡張性失調症；注意欠陥多動障害；自閉症；自律神経機能不全；背部痛；バッテン病；ベーチェット病；ベル麻痺；良性の特発性眼瞼痙攣；良性の限局性の筋萎縮症；良性頭蓋内圧亢進症；ピンスワングル病；眼瞼痙攣；プロッホ・サルズバーガー症候群；腕神経叢損傷；脳膿瘍；脳損傷；脳腫瘍(多形神経膠芽腫を包含する)；脊椎腫瘍；ブラウン・セカール症候群；カナバン病；手根管症候群(C T S)；灼熱痛；中枢性疼痛症候群；橋中心髄鞘崩壊症；頭部の障害(cephalic disorder)；脳動脈瘤；脳動脈硬化症；脳萎縮症；脳性巨人症；脳性麻痺；シャルコー・マリー・トゥース病；化学治療誘導性ニューロパチーおよび神経因性疼痛；キアリ奇形；舞蹈病；慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー(C I D P)；慢性疼痛；慢性局所疼痛症候群；コフィン・ローリー症候群；遷延性植物状態を包含する、昏睡；先天性眼筋麻痺；皮質基底核変性症；頭蓋動脈炎；頭蓋骨癒合症；クロイツフェルト・ヤコブ病；累積外傷性障害；クッシング症候群；巨細胞性封入体病(C I B D)；サイトメガロウイルス感染；オプソクロノス・

10

20

30

40

50

ミオクローヌス症候群(dancing eyes-dancing feet syndrome); ダンディ・ウォーカー症候群; ドーソン疾患; ドモルシア症候群; デジュリン・クルンブケ麻痺; 認知症; 皮膚筋炎; 糖尿病性ニューロパチー; びまん性硬化症; 自律神経失調; 書字困難; 失読症; ジストニア; 早期幼児てんかん性脳症; トルコ鞍空洞症候群; 脳炎; 脳ヘルニア; 脳三叉神経領域血管腫症; てんかん; エルブ麻痺; 本態性振戦; ファブリー病; ファール症候群; 失神; 家族性痙性麻痺; 熱性発作(febrile seizures); フィッシャー症候群; フリートライヒ運動失調症; 前頭側頭型認知症および他の「タウオパチー」; ゴーシェ病; ゲルストマン症候群; 巨細胞性動脈炎; 巨細胞性封入体病; グロバイド細胞白質ジストロフィー; ギラン・バレー症候群; H T L V - 1 関連脊髄症; ハラーホルデン・スパッツ病; 頭部損傷; 頭痛; 片側顔面痙攣; 遺伝性痙性対麻痺; 遺伝性多発神経炎失調; 耳帯状ヘルペス; 帯状ヘルペス; 平山症候群; H I V 関連認知症およびニューロパチー(また A I D S の神経症状も参照); 全前脳症; ハンチントン病および他のポリグルタミンリピート病(polyglutamine repeat diseases); 水無脳症; 水頭症; コルチゾン過剰症; 低酸素症; 免疫媒介性の脳脊髄炎; 封入体筋炎; 色素失調症; 乳児フィタン酸蓄積症; 乳児レフサム病; 点頭てんかん; 炎症性ミオパチー; 頭蓋内嚢胞; 頭蓋内圧亢進症; ジュベール症候群; カーンズ・セイヤー症候群; ケネディ病; キンスボーン症候群; クリッペル・フェール症候群; クラッペ病; クーゲルベルク・ウェランダー病; クールー; ラフォラ病; ランバート・イトン筋無力症候群; ランダウ・クレフナー症候群; 延髄外側(ワーレンベルグ)症候群; 学習障害; リー病; レノックス・ガストー症候群; レッシュ・ナイハン症候群; 白質ジストロフィー; レビー小体型認知症; 脳回欠損; 閉じ込め症候群; ルー・ゲーリック病(別名、運動ニューロン疾患または筋萎縮性側索硬化症); 腰部椎間板疾患; ライム病 - 神経学的後遺症; マシャド・ジョセフ病; 巨大頭蓋; 巨脳症; メルカーソン・ローゼンタール症候群; メニエール病; 髄膜炎; メンケス疾患; 異染性白質ジストロフィー; 小頭症; 偏頭痛; ミラー・フィッシャー症候群; 軽度の脳卒中; ミトコンドリア心筋症; メビウス症候群; 一側上肢(monomelic)筋萎縮症; 運動ニューロン疾患; もやもや病; ムコ多糖症; 多発脳梗塞性認知症; 多巣性運動ニューロパチー; 多発性硬化症および他の脱髄障害; 体位性低血圧を伴う多系統萎縮症; 筋ジストロフィー; 重症筋無力症; 骨髄性びまん性硬化症; 乳児のミオクロニー脳症; ミオクローヌス; ミオパチー; 先天性ミオトニー; ナルコレプシー; 神経線維種症; 神経遮断薬悪性症候群; A I D S の神経症状; ルーブスの神経学的後遺症; 神経ミオトニー; 神経セロイドリポフスチン症; 神経細胞移動障害; ニーマン・ピック病; オサリバン・マクラウド(O' Sullivan-McLeod)症候群; 後頭神経痛; 続発性潜在性脊髄閉鎖不全(occult spinal dysraphism sequence); 大田原症候群; オリーブ橋小脳萎縮症; 眼球クローヌスミオクローヌス; 視神経炎; 起立性低血圧; オーバーユース症候群; 感覚異常; パーキンソン病; 先天性パラミオトニー; 腫瘍随伴(paraneoplastic)疾患; 発作(paroxysmal attacks); ペイリー・ロンベルグ症候群; ペリツェウス・メルツバッハー病; 周期性麻痺; 末梢ニューロパチー; 有痛性ニューロパチーおよび神経因性疼痛; 遷延性植物状態; 広汎性発達障害; 光くしゃみ反射; フィタン酸蓄積症; ピック疾患; 圧迫神経(pinch ed nerve); 下垂体腫瘍; 多発筋炎; 孔脳症; ポリオ後症候群; ヘルペス後神経痛(P H N); 後感染性脳脊髄炎; 体位性低血圧; プラダー・ウィリー症候群; 原発性側索硬化症; プリオン病; 進行性顔面片側萎縮症; 進行性多巣性白質脳症; 進行性硬化性(progressive sclerosing)ポリオジストロフィー; 進行性核上性麻痺; 偽性脳腫瘍; ラムゼイ・ハント症候群(I および I I 型); ラスムッセン脳炎; 反射性交換神経ジストロフィー症候群; レフサム病; 反復性運動(repetitive motion)障害; 反復運動過多損傷(repetitive stress injuries); 下肢静止不能症候群; レトロウイルス関連脊髄症; レット症候群; ライ症候群; 舞蹈病; サンドホフ病; シルダー病; 裂脳症; 中隔視神経異形成症; 揺さぶられっ子症候群; 帯状疱疹; シャイ・ドレーガー症候群; シェーグレン症候群; 睡眠時無呼吸; ソトス症候群; 痙攣; 二分脊椎; 脊髄損傷; 脊髄腫瘍; 脊椎性筋萎縮症; 全身硬直症候群; 脳卒中; スタージ・ウェーバー症候群; 亜急性硬化性全脳炎; くも膜下出血; 皮質下動脈硬化性脳症; シデナム舞蹈病; 卒倒; 脊髄空洞症; 遅発性ジスキネジー; テイ・サックス疾患; 側頭動脈炎; 脊髄係留症候群; トムセン病; 胸

10

20

30

40

50

郭出口症候群；有痛性チック；トッド麻痺；トゥレット症候群；一過性脳虚血発作；伝達性海綿状脳症；横断性脊髄炎；外傷性脳損傷；振戦；三叉神経痛；熱帯性瘧疾性不全麻痺症；結節性硬化症；血管性認知症（多発脳梗塞性認知症）；血管炎を包含する側頭動脈炎；フォンヒッペル・リンドウ疾患（VHL）；ワーレンベルグ症候群；ウェルドニッヒ・ホフマン病；ウェスト症候群；むち打ち症；ウィリアムズ症候群；ウィルソン病；ならびにツェルウェーガー症候群を包含する。

【0109】

「疼痛状態」は、これらに限定されないが、神経因性疼痛（例として、末梢神経因性疼痛）、中枢性疼痛、求心路遮断性疼痛、慢性疼痛（例として、慢性侵害受容性疼痛、および術後疼痛（例として、股関節置換術、膝関節置換術、または他の置換術の後に生じる疼痛）などの他の形態の慢性疼痛）、術前疼痛、侵害受容性受容体の刺激（侵害受容性疼痛）、急性疼痛（例として、幻肢痛および一過性の急性疼痛(phantom and transient acute pain)）、非炎症性疼痛、炎症性疼痛、がんに関連する疼痛、外傷痛、火傷の痛み、術後痛、医療処置(medical procedures)に関連する疼痛、掻痒に起因する疼痛、疼痛膀胱症候群、月経前不快気分障害および／または月経前症候群に関連する疼痛、慢性疲労症候群に関連する疼痛、早期分娩に関連する疼痛、薬物嗜癖からの禁断症状に関連する疼痛、関節痛、関節炎の痛み（例として、結晶による関節炎(crystalline arthritis)、骨関節炎、乾癬性関節炎、痛風性関節炎、反応性関節炎、またはライター関節炎に関連する疼痛）、腰仙痛、筋骨格痛、頭痛、偏頭痛、筋肉痛、腰痛、頸部痛、歯痛、歯／顎顔面の疼痛、内臓痛等を包含する。本明細書に企図される疼痛状態のうち1以上は、上におよび本明細書に提供される様々なタイプの疼痛の混合形態(mixtures)（例として、侵害受容性疼痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛等）を含み得る。いくつかの態様において、特定の疼痛が支配し得る。他の態様において、疼痛状態は、1タイプが支配的にならずに、2タイプ以上の疼痛を含む。熟練医師は、疼痛状態に基づく特定の対象にとっての治療的に有効な量を達成するために投薬量を決定し得る。

【0110】

用語「精神障害」は、心の疾患を指し、American Psychiatric Association (Washington D. C. (1994)) によって公開されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition (DSM-IV)に列挙されている疾患および障害を包含する。精神障害は、これらに限定されないが、不安障害（例として、急性ストレス障害、広場恐怖症、全般性不安障害、強迫性障害、パニック障害、心的外傷後ストレス障害、分離不安障害、社会恐怖症、および特定の恐怖症）、小児期の障害（例として、注意欠陥／多動性障害、行為障害、および反抗挑戦性障害）、摂食障害（例として、神経性無食欲症および神経性過食症）、気分障害（例として、抑うつ、双極性障害、気分循環性障害、気分変調性障害、および大うつ病性障害）、人格障害（例として、反社会性人格障害、回避性人格障害、境界性人格障害、依存性人格障害、演技性人格障害、自己愛性人格障害、強迫性人格障害、妄想性人格障害、統合失調質人格障害、および統合失調型人格障害）、精神病性障害（例として、短期精神病性障害、妄想性障害、統合失調感情障害、統合失調様障害、統合失調症、および共有精神病性障害）、物質関連障害（例として、アルコール依存、覚せい剤依存、大麻依存、コカイン依存、幻覚剤依存、吸入剤依存、ニコチン依存、オピオイド依存、フェンシクリジン依存、および鎮静剤依存）、適応障害、自閉症、せん妄、認知症、多発脳梗塞性認知症、学習障害および記憶障害（例として、記憶喪失症および加齢性の記憶喪失）、およびトゥレット障害を包含する。

【0111】

用語「代謝障害」は、炭水化物、脂質、タンパク質、核酸、またはこれらの組み合わせの正常な代謝における変化(an alteration)を伴ういずれの障害をも指す。代謝障害は、核酸、タンパク質、脂質、および／または炭水化物の代謝に不均衡をもたらす代謝経路における欠乏または過剰のいずれかに関連する。代謝に影響を及ぼす因子は、内分泌（ホルモンによる）制御系（例として、インスリン経路、GLP-1、PYY、または同種のものを包含する腸内分泌ホルモン）、神経制御系（例として、脳中のGLP-1）、または同

種のを包含し、かつこれらに限定されない。代謝障害の例は、これらに限定されないが、糖尿病（例として、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病）、高血糖、高インスリン血、インスリン耐性、および肥満を包含する。

【発明を実施するための形態】

【0112】

本発明のある態様の詳細な記載

本明細書に記載されているのは、式(I)、(II)、および(III)で表される二環式化合物、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である。本明細書に記載のある化合物は、タンパク質キナーゼに結合し、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ（例として、S I Kキナーゼ）の活性をモジュレートすること（例として、阻害すること）に、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の処置または予防を、これを必要とする対象において行うことに、および/またはキナーゼ活性に関連する疾患または状態を処置または予防を、これを必要とする対象において行うことに、有用であり得る。また提供されているのは、本明細書に記載の化合物を包含する医薬組成物およびキットである。

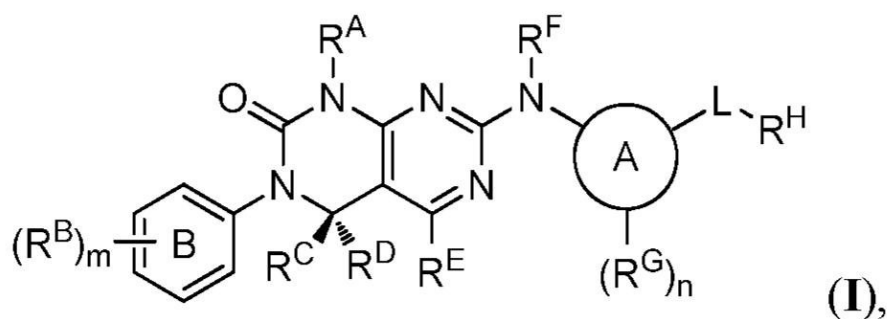
【0113】

化合物

式(I)で表される化合物

一側面において、本開示は、式(I)：

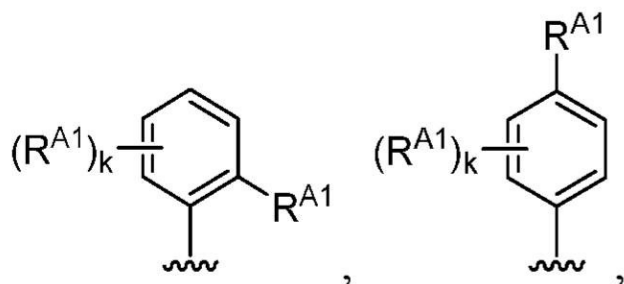
【化25】



で表される化合物、およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを提供し、式中：

R^Aは、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、

【化26】



置換または非置換ヘテロアリール、あるいは置換または非置換ヘテロシクリルであるが、ただし、置換または非置換ヘテロシクリルは、置換3-ピロリジニルでも非置換3-ピロリジニルでもない；

R^{A1} のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^b)_2$ である；

R^a のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、酸素原子へ付着されているときは酸素保護基、または硫黄原子へ付着されているときは硫黄保護基であるか、あるいは R^a のうち2つの場合は連結して、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；

R^b のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^b のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒にあって、置換または非置換ヘテロ環または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；

k は、0、1、2、3、または4である；

R^B のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^b)_2$ である；

m は、0、1、2、3、4、または5である；

R^C は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^D は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^E は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^F は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、あるいは窒素保護基である；

環Aは、置換または非置換フェニルである；置換または非置換の多環式アリールである；置換または非置換の5員または6員の単環式ヘテロアリールである；または置換または非置換の多環式ヘテロアリールである；

R^G のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^b)_2$ である；

n は、原子価が許す限り、0、1、2、3、または4である；

Lは、単結合あるいは置換または非置換 C_{1-6} 炭化水素鎖であるが、任意にここで、炭化水素鎖の鎖原子の1個以上は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-N=$ 、または $=N-$ で置き換えられている；および

R^H は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-OH$ 、あるいは $-N(R^c)_2$ であるが、ここで R^c のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^c のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒にあって、置換または非置換ヘテロ環、または置換ま

10

20

30

40

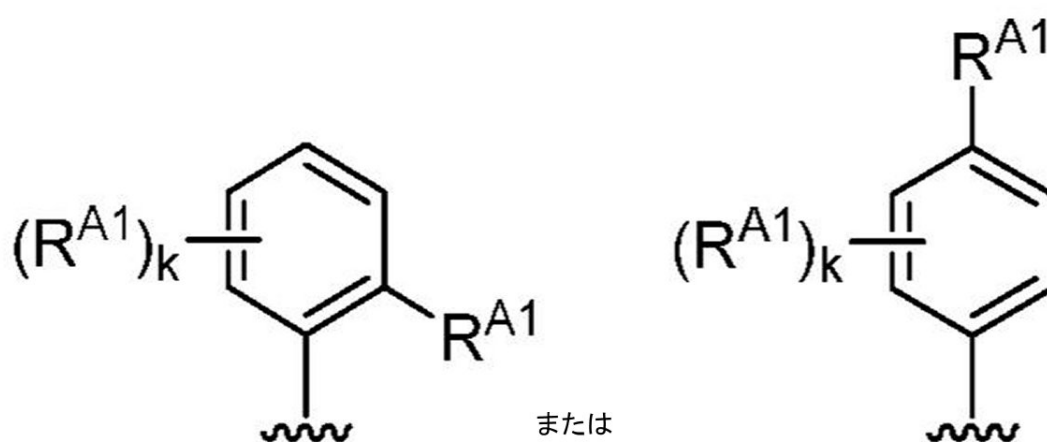
50

たは非置換ヘテロアリール環を形成する。

【0114】

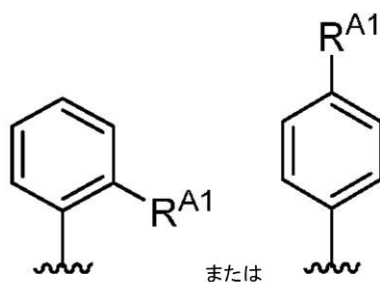
式(I)は、置換基 R^A を包含する。ある態様において、 R^A は、置換アルケニルである。ある態様において、 R^A は、非置換アルケニルである。ある態様において、 R^A は、置換アルキニルである。ある態様において、 R^A は、非置換アルキニルである。ある態様において、 R^A は、置換フェニルである。ある態様において、 R^A は、式：

【化27】



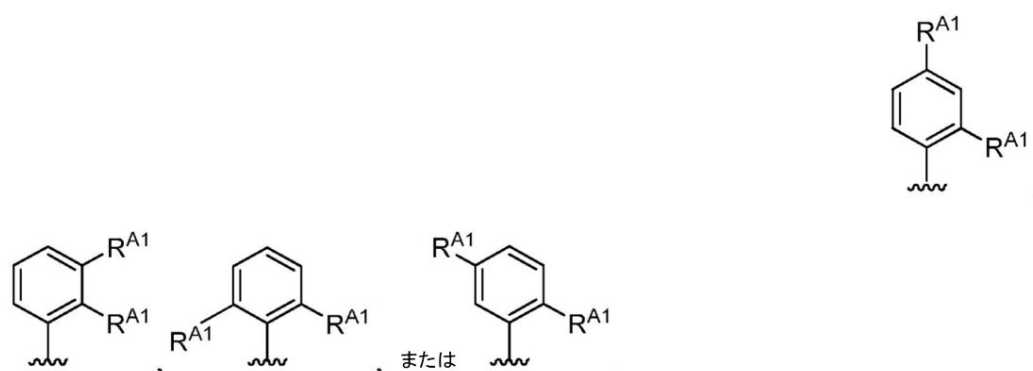
で表される。ある態様において、 k は、0である。ある態様において、 R^A は、式：

【化28】



で表される。ある態様において、 k は、1である。ある態様において、 R^A は、式：

【化29】



で表される。ある態様において、 R^A は、式：

10

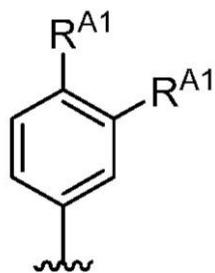
20

30

40

50

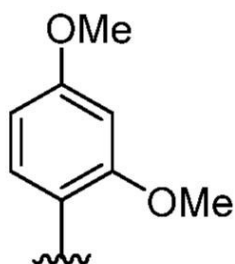
【化 3 0】



10

で表される。ある態様において、 R^A は、

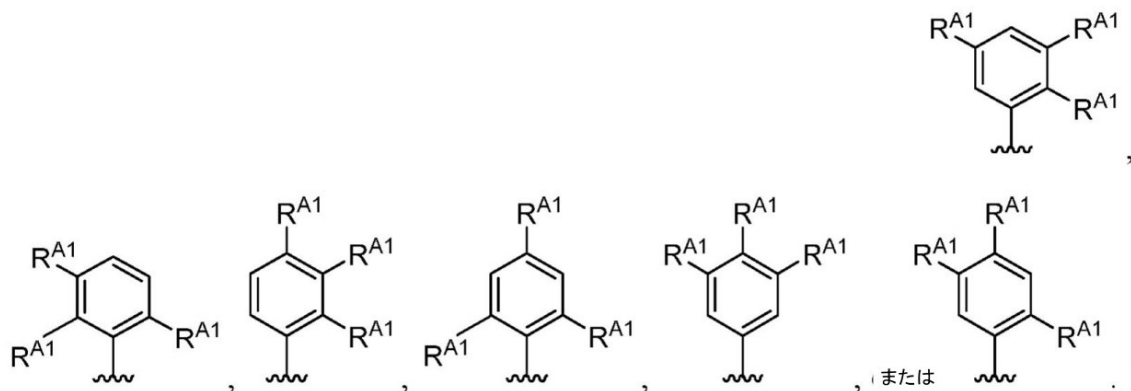
【化 3 1】



20

である。ある態様において、 k は、2である。ある態様において、 R^A は、式：

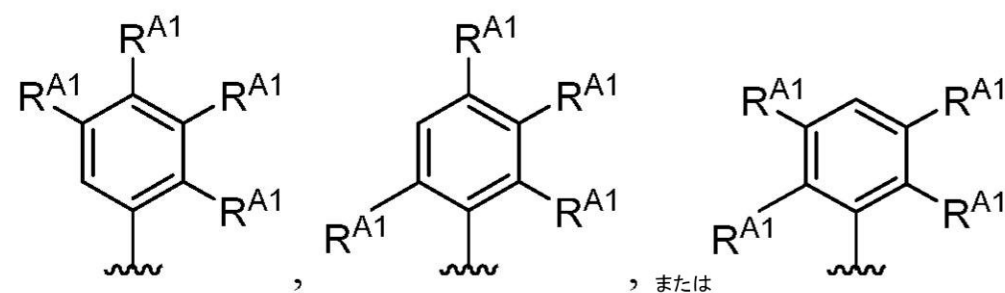
【化 3 2】



30

で表される。ある態様において、 k は、3である。ある態様において、 R^A は、式：

【化 3 3】

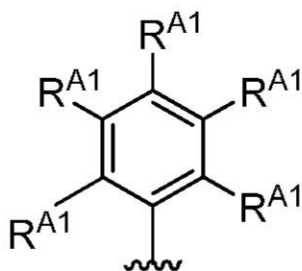


40

で表される。ある態様において、 k は、4である。ある態様において、 R^A は、式：

50

【化 3 4】



で表される。

【0115】

ある態様において、 R^A が、置換フェニルであるとき、 R^A は、1個以上の R^{A1} 置換基を包含する。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、ハロゲン（例として、F、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、少なくとも1個の R^{A1} は、置換または非置換アルキル（例として、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アルケニル（例として、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アルキニル（例として、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換カルボシクリル（例として、炭素環系中ゼロ、1、または2個の二重結合を含む、置換または非置換の3～7員の単環式カルボシクリル）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換ヘテロシクリル（例として、置換または非置換の5～10員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中1または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アリール（例として、置換または非置換の、6～10員アリール）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、ベンジルである。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換フェニルである。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換ヘテロアリール（例として、置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは置換または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、 $-OR^a$ （例として、 $-OH$ または $-OMe$ ）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である。

【0116】

ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、ハロゲン（例として、F、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アルキル（例として、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル）である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換メチルである。ある態様において、

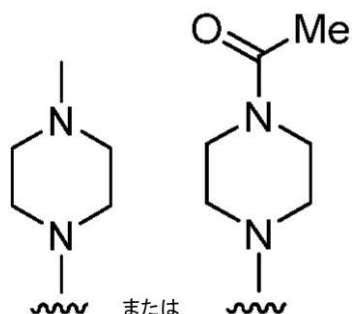
R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アルケニル（例として、置換または非置換 C_{2-6} アルケニル）である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アルキニル（例として、置換または非置換 C_{2-6} アルキニル）である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換カルボシクリル（例として、炭素環系中ゼロ、1、または2個の二重結合を含む、置換または非置換の3～7員の単環式カルボシクリル）である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換ヘテロシクリル（例として、置換または非置換の5～10員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中1または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アリール（例として、置換または非置換の6～10員アリール）である。ある態様において、 R^{A1} のうち少なくとも1つの場合は、ベンジルである。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換フェニルである。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換ヘテロアリール（例として、置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは置換または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、酸素原子へ付着されているときは酸素保護基である。ある態様において、 R^a のうち少なくとも1つの場合は、硫黄原子へ付着されているときは硫黄保護基である。

【0117】

ある態様において、 R^b のうち少なくとも1つの場合は、水素である。ある態様において、 R^b のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル（例として、置換または非置換のメチル、エチル、またはプロピル）である。ある態様において、 R^b のうち少なくとも1つの場合は、窒素保護基（例として、ベンジル（Bn）、*t*-ブチルカーボナート（BOCまたはBoc）、カルバミン酸ベンジル（Cbz）、9-フルオレニルメチルカーボナート（Fmoc）、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、または

-トルエンスルホンアミド（Ts））である。ある態様において、 R^b のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環あるいは置換または非置換ヘテロアリール環（例として、置換または非置換の5～10員の単環式または二環式ヘテロ環式環、ここでヘテロ環中1または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）を形成する。ある態様において、 R^b のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ピペラジニルを形成する。ある態様において、 R^b のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、

【化35】

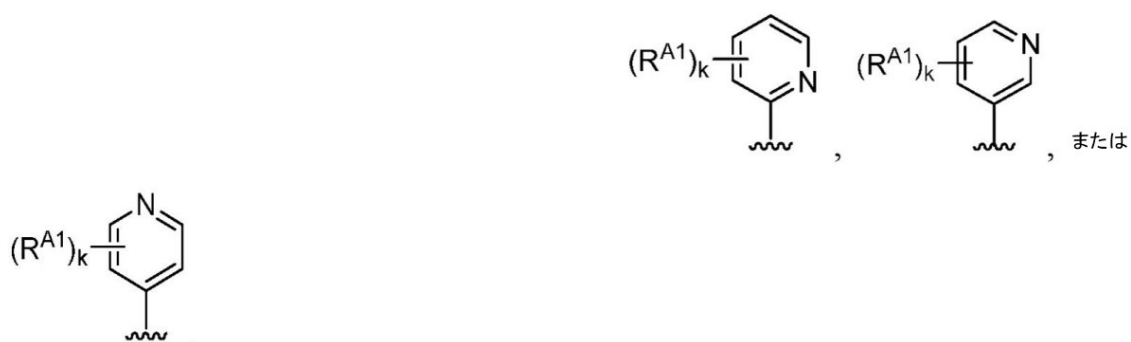


を形成する。

【 0 1 1 8 】

ある態様において、 R^A は、置換または非置換ヘテロアリールである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である（例として、フラニル、チオフェニル、ピリジニル、またはピリミジニル等）。ある態様において、 R^A は、置換または非置換フラニルである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換チオフェニルである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換ピリジニルである。ある態様において、 R^A は、式：

【 化 3 6 】

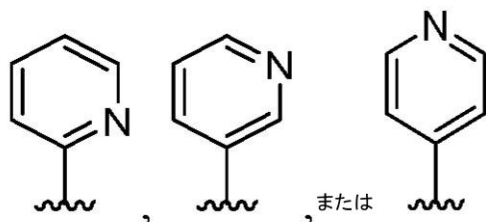


10

20

で表される。ある態様において、 k は、0である。ある態様において、 R^A は、式：

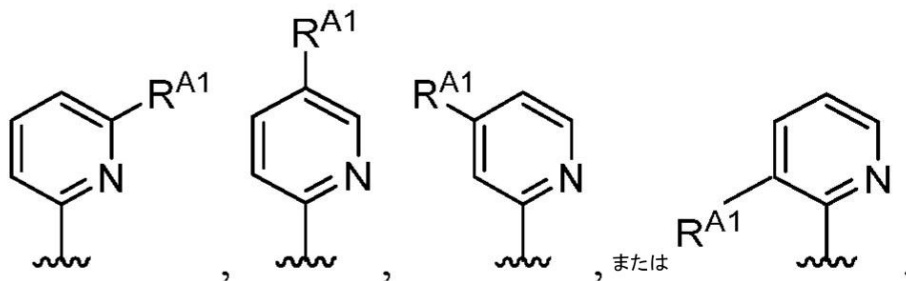
【 化 3 7 】



30

で表される。ある態様において、 k は、1である。ある態様において、 R^A は、式：

【 化 3 8 】

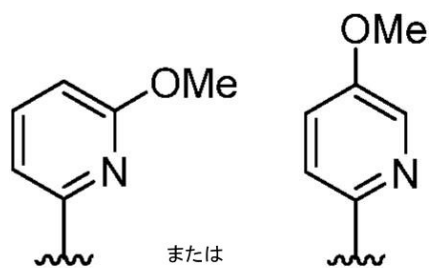


40

で表される。ある態様において、 R^A は、式：

50

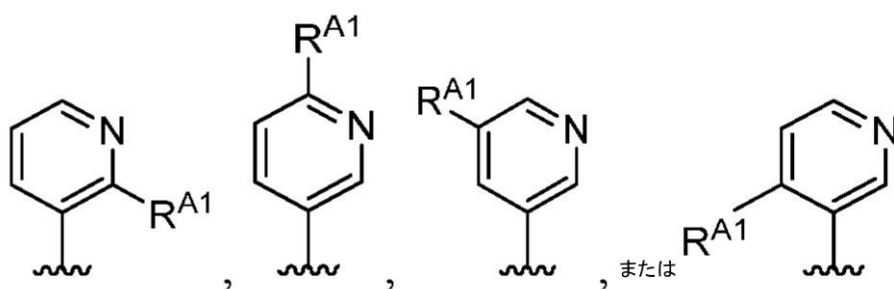
【化 3 9】



10

で表される。ある態様において、 R^A は、式：

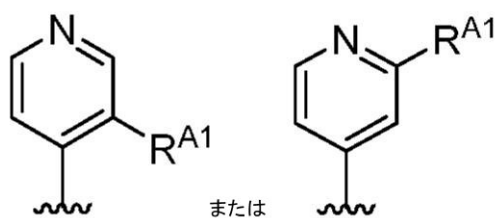
【化 4 0】



20

で表される。ある態様において、 R^A は、式：

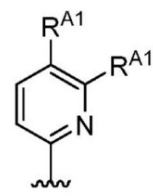
【化 4 1】



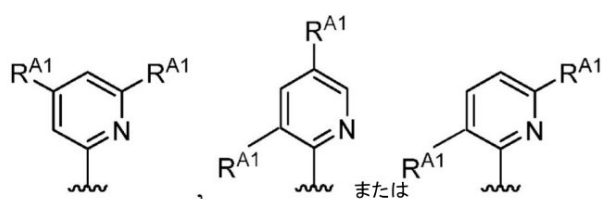
30

で表される。ある態様において、 k は、2である。ある態様において、 R^A は、式：

【化 4 2】

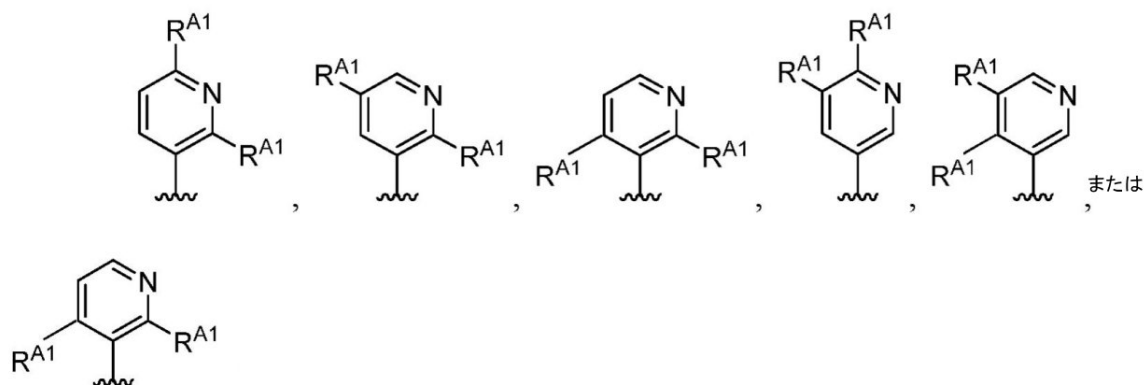


40

で表される。ある態様において、 R^A は、式：

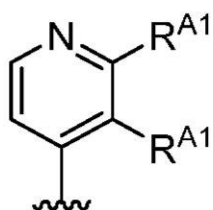
50

【化 4 3】

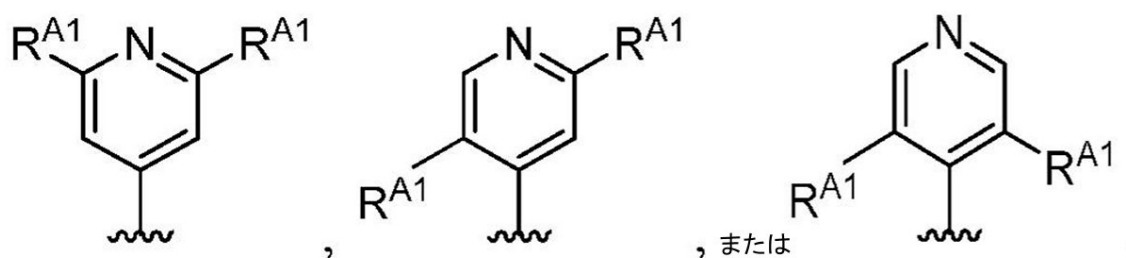


で表される。ある態様において、 R^A は、式：

【化 4 4】

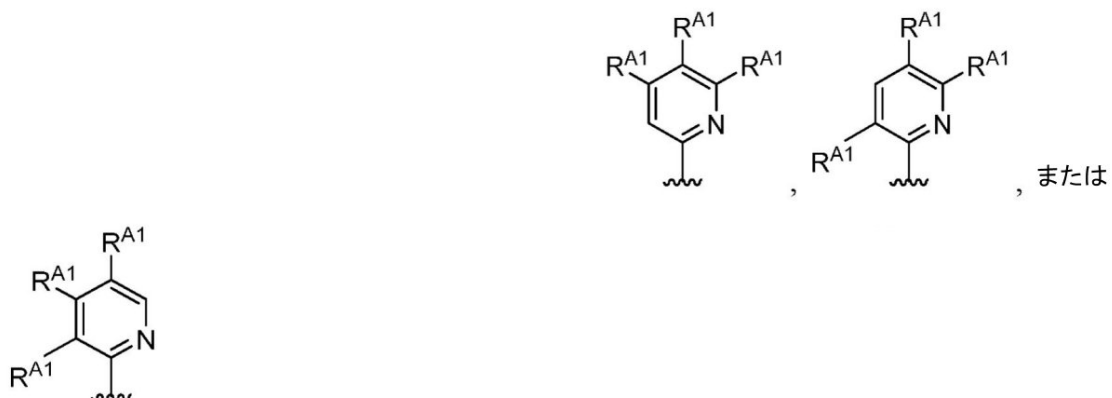


【化 4 5】



で表される。ある態様において、 k は、3である。ある態様において、 R^A は、式：

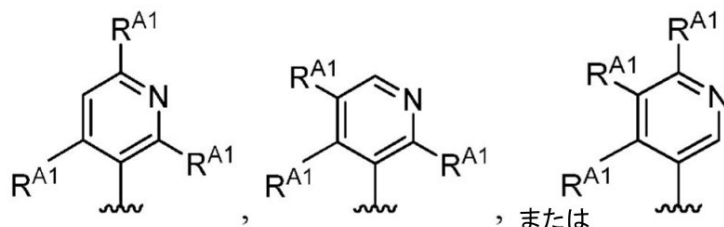
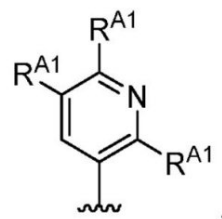
【化 4 6】



で表される。ある態様において、 R^A は、式：

50

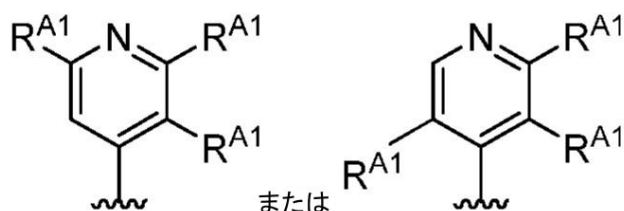
【化 4 7】



10

で表される。ある態様において、 R^A は、式：

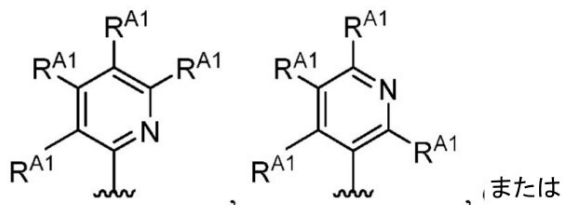
【化 4 8】



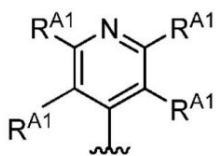
20

で表される。ある態様において、 k は、4である。ある態様において、 R^A は、式：

【化 4 9】



30



で表される。ある態様において、 R^A は、置換ピリジニルでも非置換ピリジニルでもない。ある態様において、 R^A は、置換2-ピリジニルでも非置換2-ピリジニルでもない。ある態様において、 R^A は、置換2-ピリジニルではない。ある態様において、 R^A は、置換または非置換ピリミジニルである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換ピラジニルである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換トリアジニルである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリールであるが、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である。ある態様において、 R^A は、置換または非置換ヘテロシクリルであるが（例として、置換または非置換の5～10員の単環式または二環式ヘテロ環式環、ここでヘテロ環中1または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）、ただし、置換または非置換ヘテロシクリルは、置換3-ピロリジニルでも非置換3-ピロ

40

50

リジニルでもない。ある態様において、 R^A は、置換または非置換テトラヒドロピラニルである。ある態様において、 R^A は、非置換テトラヒドロピラニルである。ある態様において、 R^A は、ピペリジニルである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換モルホリニルである。ある態様において、 R^A は、置換または非置換ピペラジニルである。

【0119】

式(I)は、環Bを包含する。環Bは、下の式(III)についての詳細な記載に記載されている。

【0120】

式(I)は、置換基 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F を包含する。置換基 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F は、下の式(III)についての詳細な記載に記載されている。

10

【0121】

式(I)は、環A、および置換基 R^G のうち1以上の場合を包含する。環Aおよび置換基 R^G は、下の式(III)についての詳細な記載に記載されている。

【0122】

式(I)は、環Aを置換基 R^H へ接続するリンカーLを包含する。ある態様において、Lは、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ 炭化水素鎖である。ある態様において、Lの炭化水素鎖の鎖原子の1個以上は、独立して、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-N=$ 、または $=N-$ で置き換えられている。ある態様において、Lは、非置換 $C_1 \sim 3$ 炭化水素鎖である。

【0123】

20

ある態様において、Lは、式：

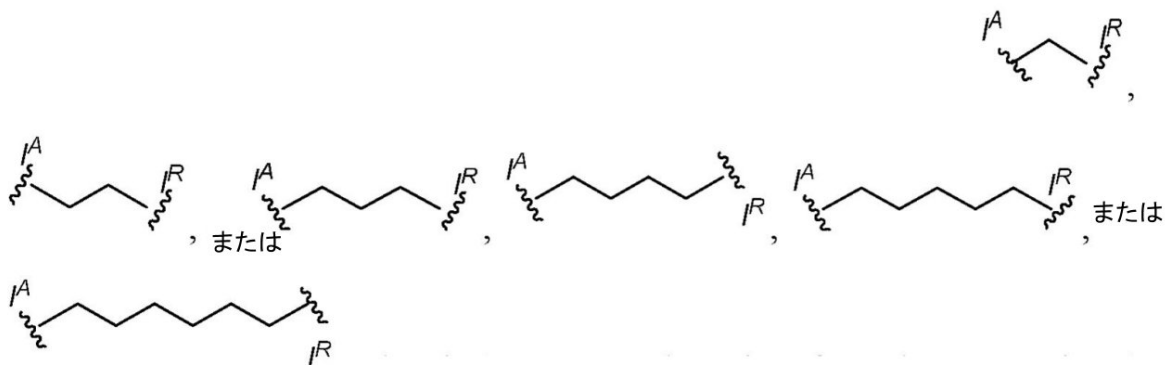
【化50】



で表されるが、ここでaは、0、1、2、3、4、5、または6である。ある態様において、aは、0である。ある態様において、Lは、単結合である。ある態様において、aは、1である。ある態様において、aは、2である。ある態様において、aは、3である。ある態様において、aは、4である。ある態様において、aは、5である。ある態様において、aは、6である。ある態様において、Lは、式：

30

【化51】



40

で表されるが、ここで

50

【化 5 2】



は、環 A への付着点を指し示し、および

【化 5 3】



10

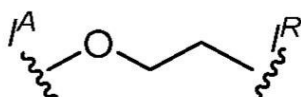
は、 R^H への付着点を指し示す。

【0 1 2 4】

ある態様において、L は、非置換 $C_{1\sim3}$ 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の鎖原子の 1 個以上は、独立して、 $-O-$ または $-NR^b-$ で置き換えられている。ある態様において、L は、非置換 $C_{1\sim3}$ 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の 1 個の鎖原子は、 $-O-$ で置き換えられている。ある態様において、L は、式：

【化 5 4】

20



で表されるが、ここで

【化 5 5】



30

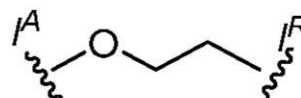
は、環 A への付着点を指し示し、および

【化 5 6】



は、 R^A への付着点を指し示す。ある態様において、L は、式：

【化 5 7】

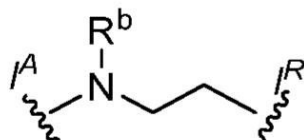


40

で表される。ある態様において、L は、置換 $C_{1\sim6}$ 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の 1 個の鎖原子は、 $-N-$ で置き換えられている。ある態様において、L は、式：

50

【化 5 8】



で表されるが、ここで

【化 5 9】



10

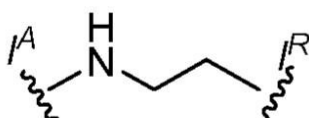
は、環 A への付着点を指し示し、および

【化 6 0】

は、 R^H への付着点を指し示す。ある態様において、L は、式：

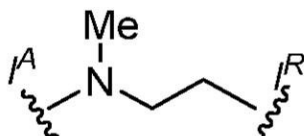
【化 6 1】

20



で表される。ある態様において、L は、式：

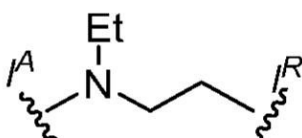
【化 6 2】



30

で表される。ある態様において、L は、式：

【化 6 3】



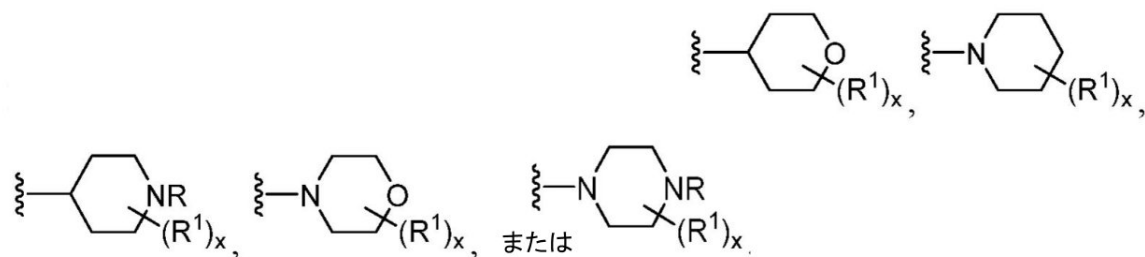
40

で表される。ある態様において、L は、非置換 C_{1-3} 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の 1 個の鎖原子は、 $-C(=O)-$ で置き換えられている。ある態様において、L は、非置換 C_{1-3} 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の 1 個の鎖原子は、 $-S-$ で置き換えられている。ある態様において、L は、非置換 C_{1-3} 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の 1 個の鎖原子は、 $-NR^b-$ で置き換えられている。ある態様において、L は、非置換 C_{1-3} 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の 1 個の鎖原子は、 $-N=$ で置き換えられている。ある態様において、L は、非置換 C_{1-3} 炭化水素鎖であるが、ここで炭化水素鎖の 1 個の鎖原子は、 $=N-$ で置き換えられている。

50

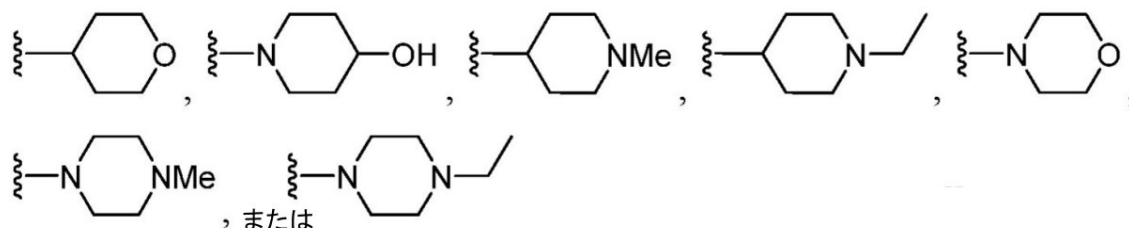
【 0 1 2 5 】

式 (I) は、置換基 R^H を包含する。ある態様において、 R^H は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル (例として、メチル、エチル、またはプロピル) である。ある態様において、 R^H は、メチルである。ある態様において、 R^H は、エチルである。ある態様において、 R^H は、プロピルである。ある態様において、 R^H は、置換または非置換ヘテロシクリル (例として、置換または非置換の 5 ~ 10 員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中 1 または 2 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である) である。ある態様において、 R^H は、置換または非置換テトラヒドロピラニル、置換または非置換ピペリジニル、置換または非置換モルホリニル、あるいは置換または非置換ピペラジニルである。ある態様において、 R^H は、式：



で表されるが、ここで R^1 は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルあるいは $-OR^{\times 1}$ であり、ここで R は、水素、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルあるいは窒素保護基である； $R^{\times 1}$ は、水素あるいは置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；および x は、0、1、2、または 3 である。ある態様において、 R^H は、式：

【 化 6 5 】



で表される。ある態様において、 R^H は、 $-OH$ である。ある態様において、 R^H は、 $-N(R^c)_2$ である。本明細書に一般に記載されるとき、 R^H は、置換基 R^c を包含してもよい。ある態様において、 R^c は、水素である。ある態様において、 R^c は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^c は、置換または非置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである。ある態様において、 R^c は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^c は、メチルである。ある態様において、 R^c は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^c は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^c は、窒素保護基である。ある態様において、 R^H は、 $-NMe_2$ である。ある態様において、 R^c のうち 2 つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環 (例として、置換または非置換の 5 ~ 10 員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中 1 または 2 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である) を形成する。ある態様において、 R^c のうち 2 つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロアリール環 (例として、置換または非置換の 5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中 1、2、3、または 4 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは置換または非置換の 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中 1、2、3、または 4 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である) を形成する。

【 0 1 2 6 】

10

20

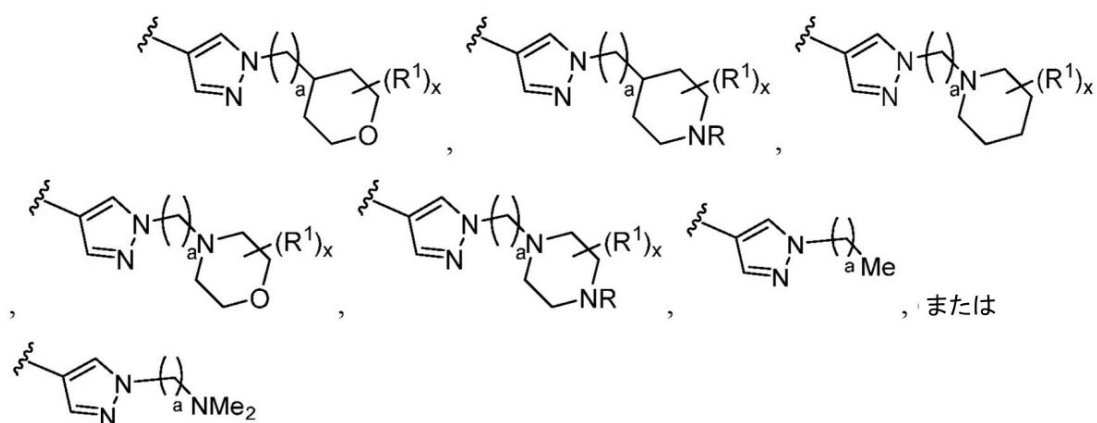
30

40

50

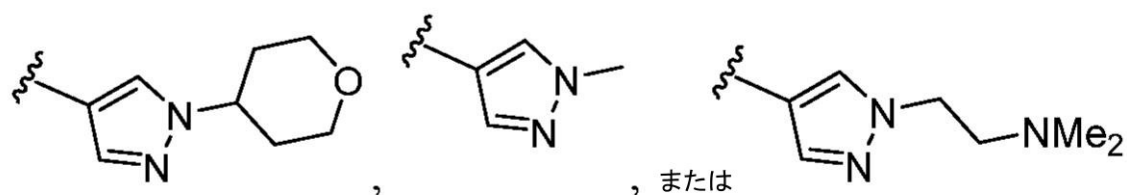
ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

【化 6 6】



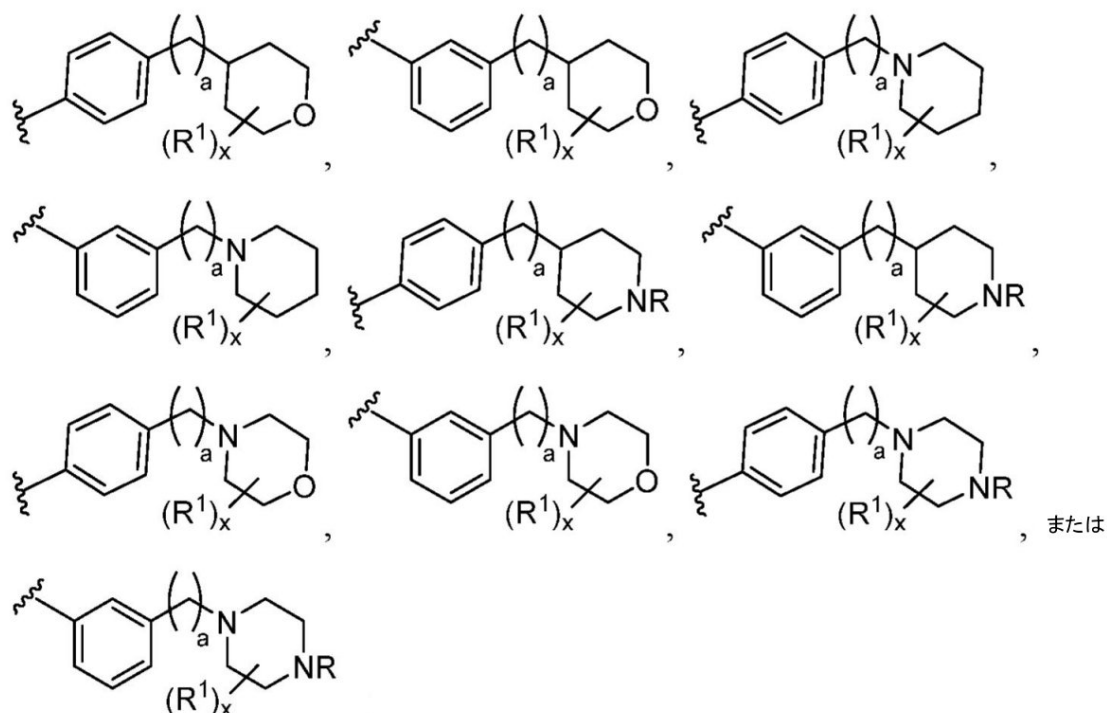
で表される。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

【化 6 7】



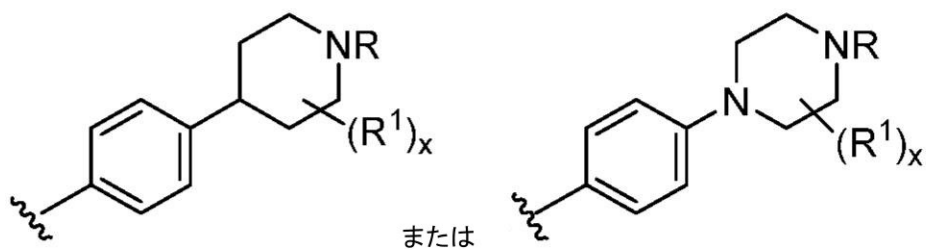
で表される。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

【化 6 8】



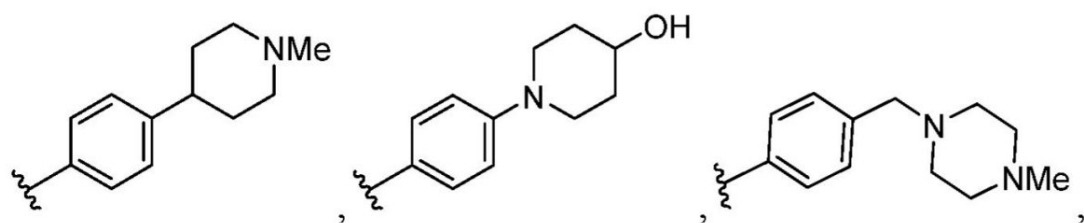
で表される。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

【化 6 9】

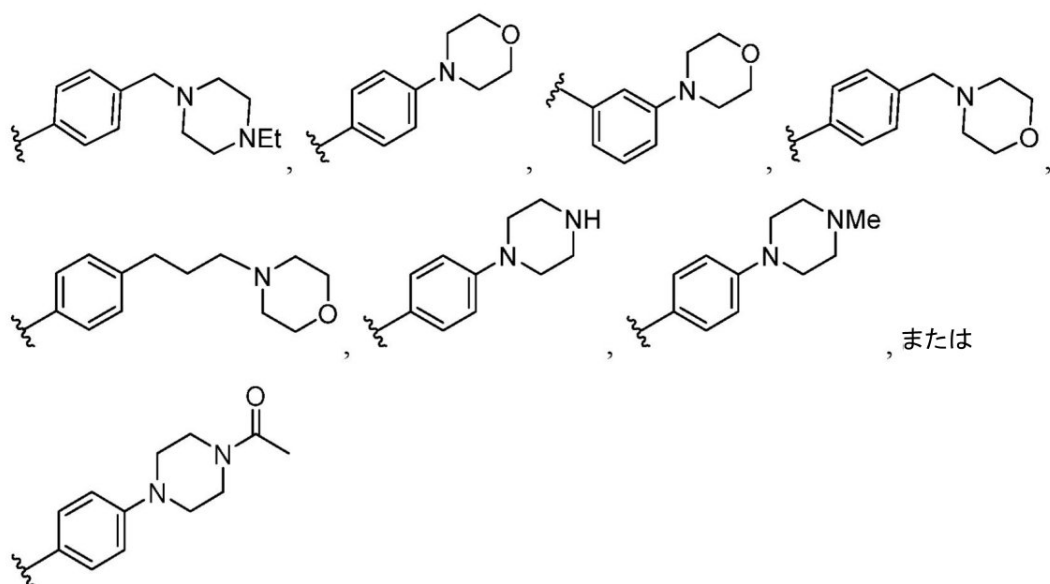


では表されない。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

【化 7 0】

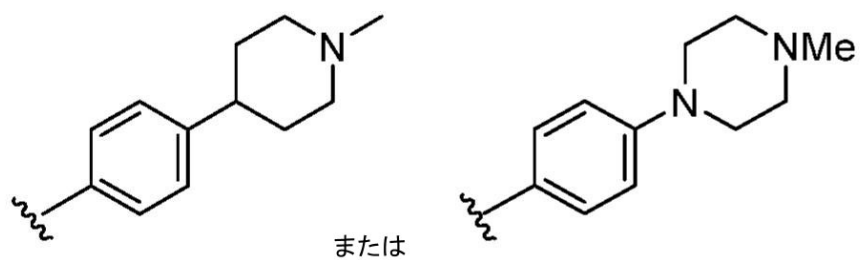


【化 7 1】



で表される。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

【化 7 2】



10

20

30

40

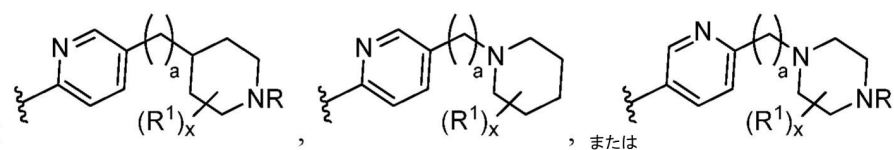
50

では表されない。

【 0 1 2 7 】

ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

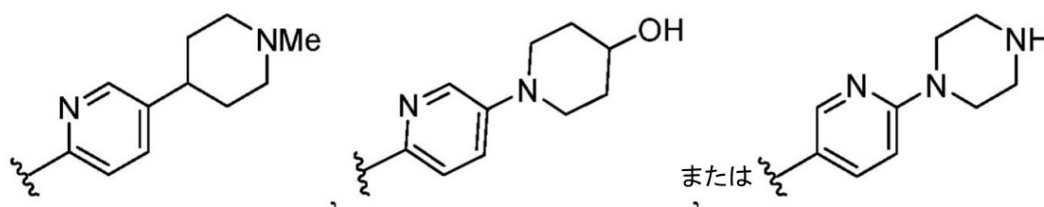
【 化 7 3 】



10

で表される。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

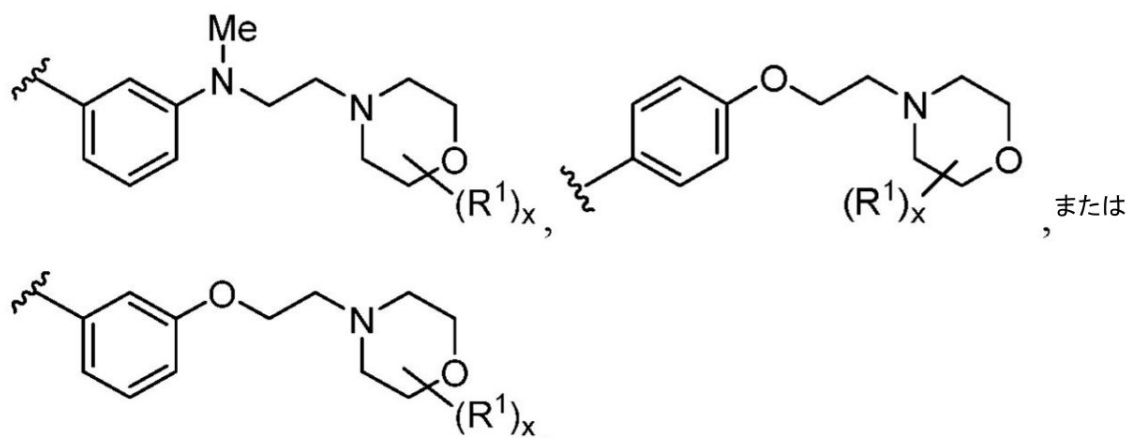
【 化 7 4 】



20

で表される。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

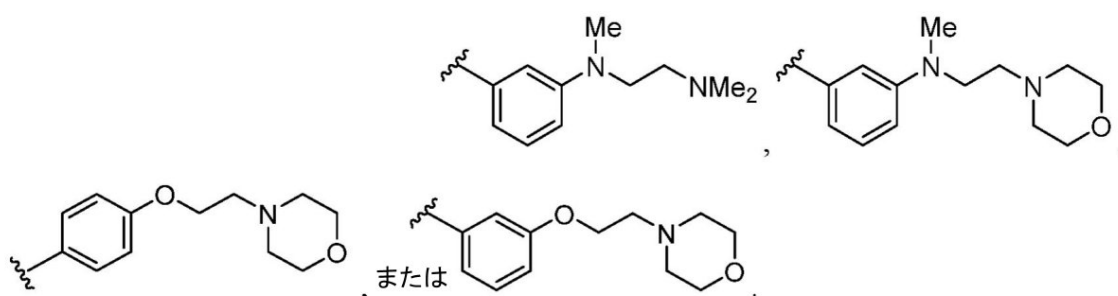
【 化 7 5 】



30

で表される。ある態様において、リンカー L および置換基 R^H をもつ環 A は、式：

【 化 7 6 】



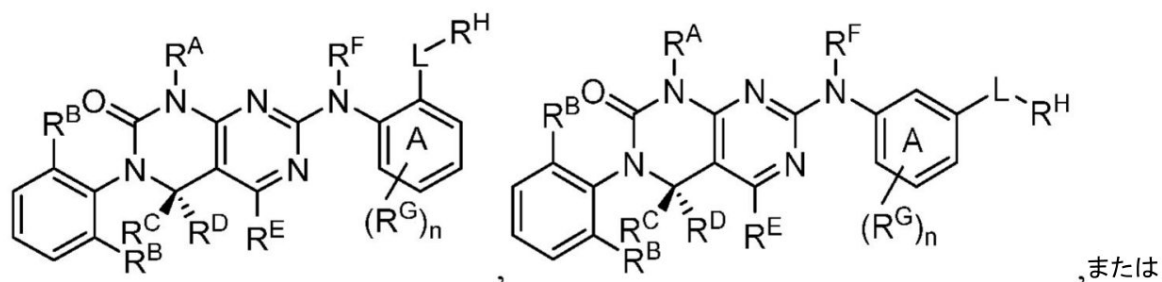
50

で表される。

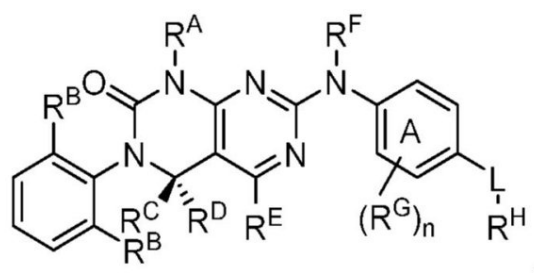
【 0 1 2 8 】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【 化 7 7 】



10



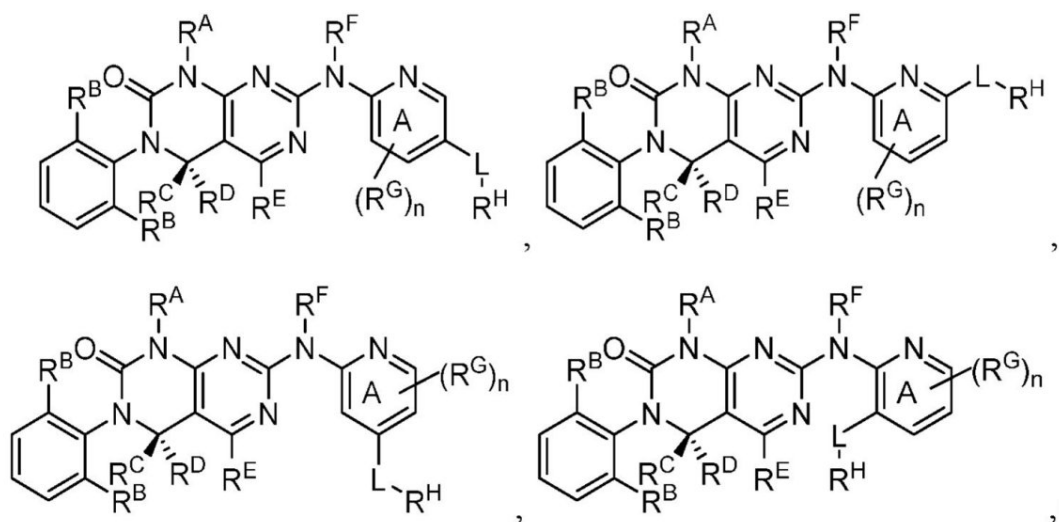
20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

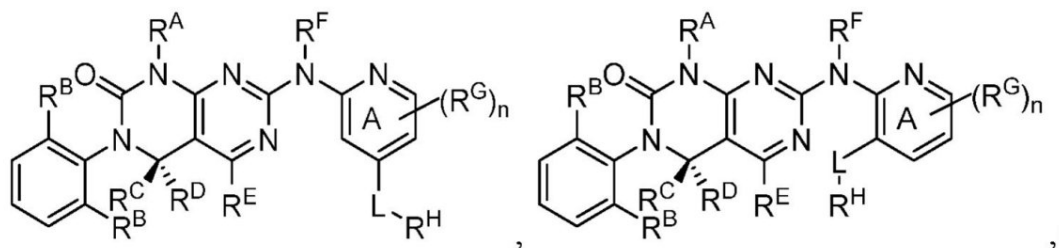
【 0 1 2 9 】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【 化 7 8 】

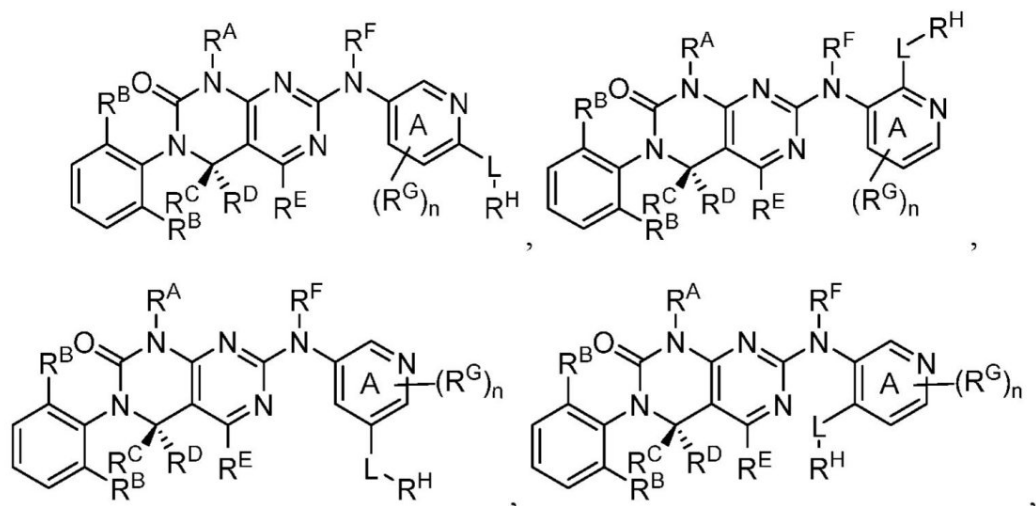


30



40

【化 7 9】



10

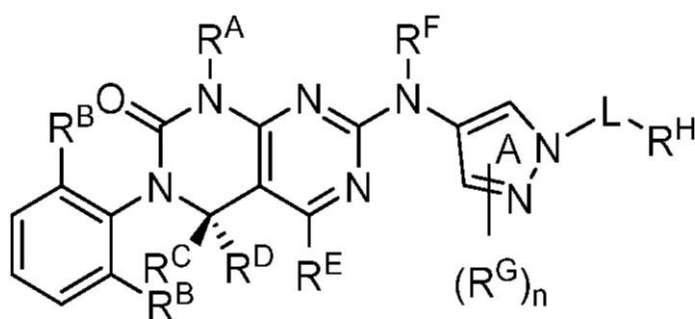
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0130】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

20

【化 8 0】



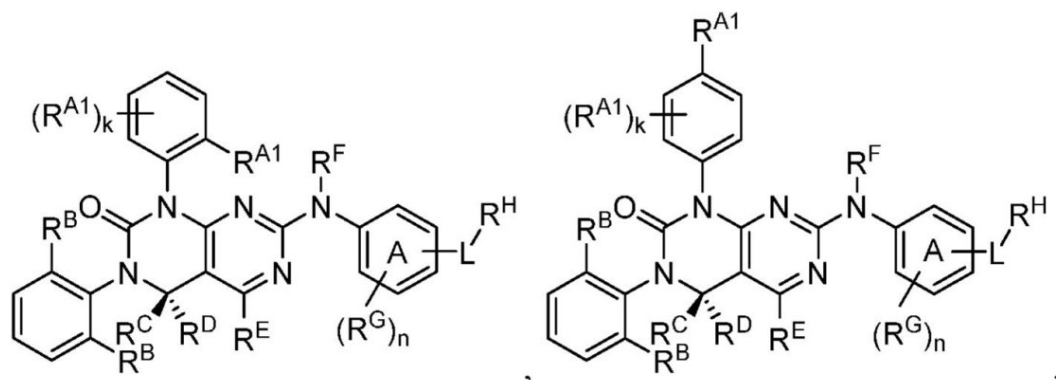
30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

【0131】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【化 8 1】



40

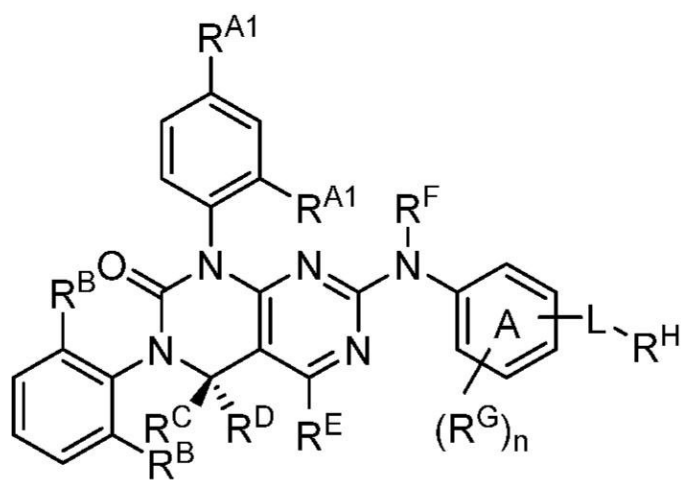
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

50

【 0 1 3 2 】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【 化 8 2 】



10

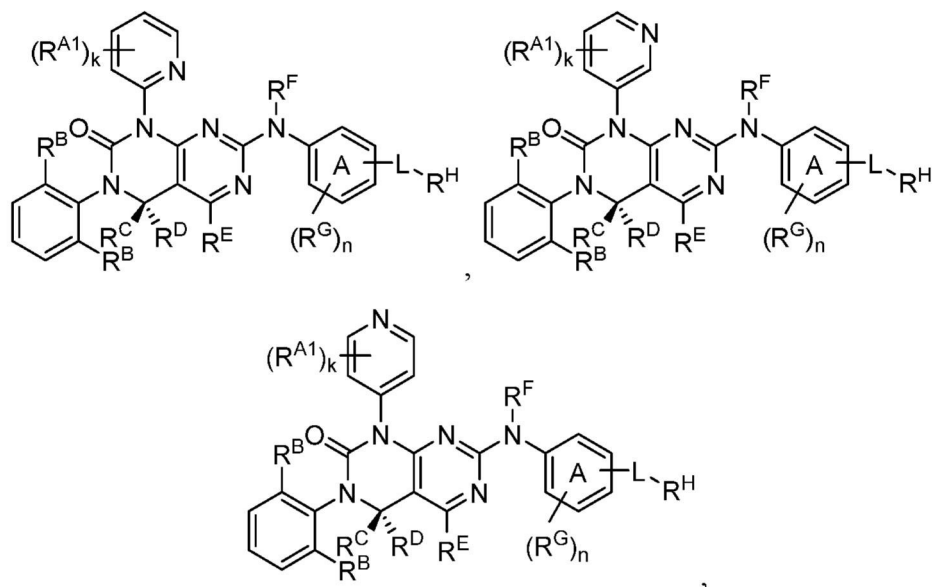
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

20

【 0 1 3 3 】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【 化 8 3 】



30

40

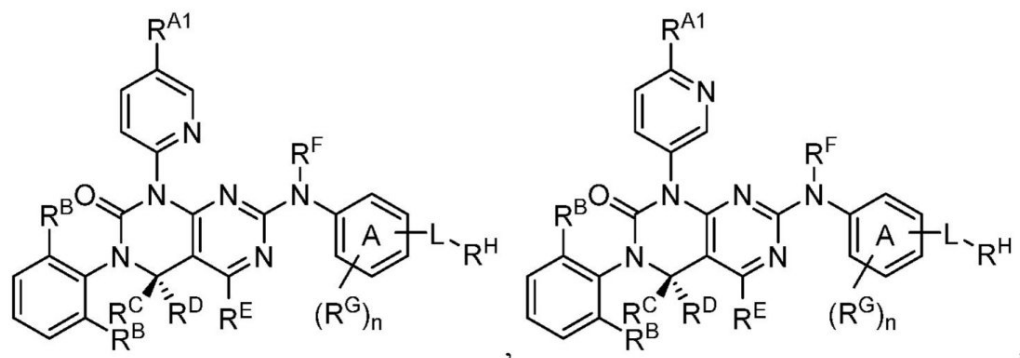
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【 0 1 3 4 】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

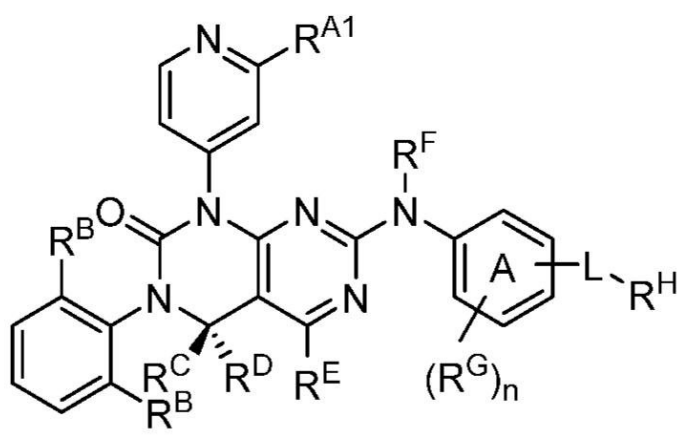
50

【化 8 4】



10

【化 8 5】



20

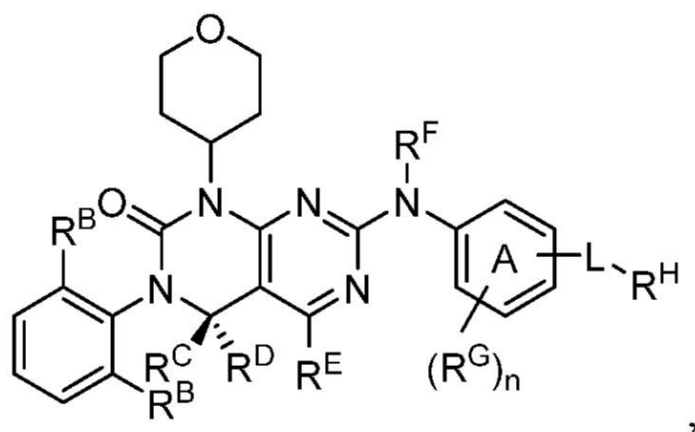
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

30

【 0 1 3 5】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【化 8 6】



40

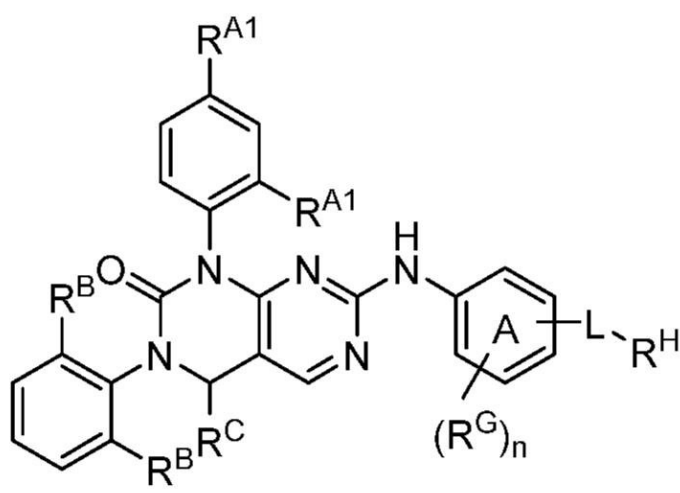
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【 0 1 3 6】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

50

【化 8 7】



10

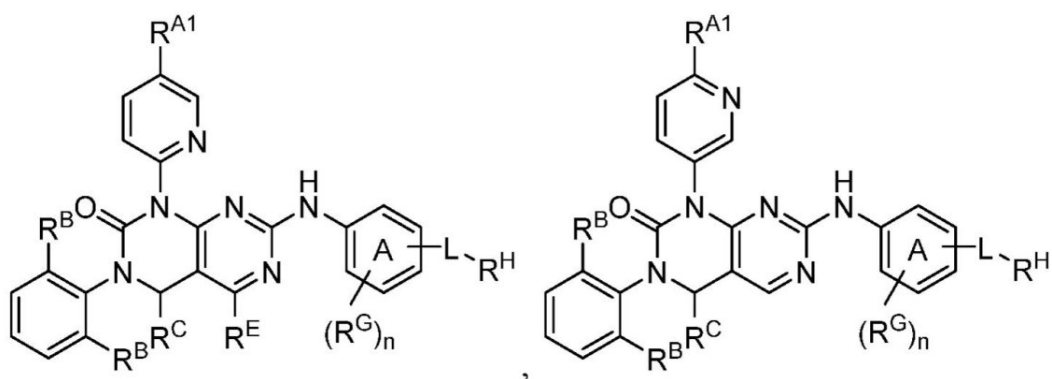
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【 0 1 3 7】

20

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【化 8 8】



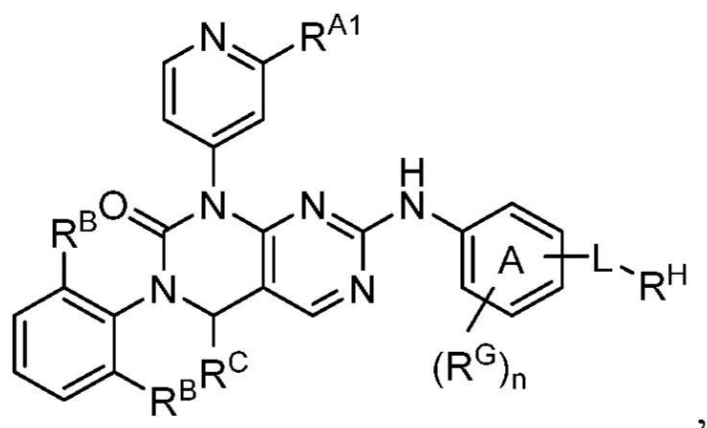
30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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、式 (I) で表される化合物は、式：

40

50

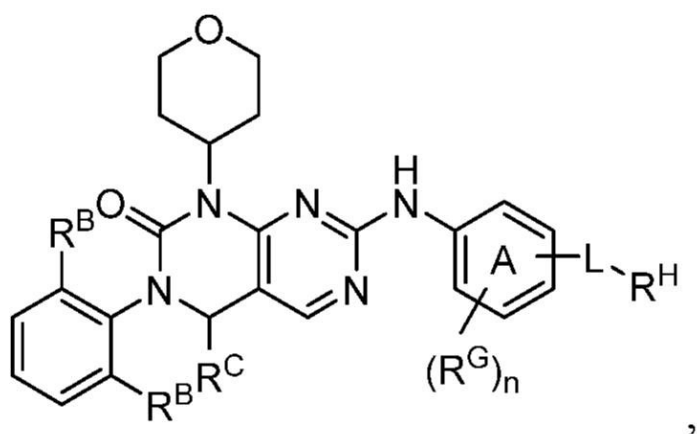
【化 8 9】



10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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、式（I）で表される化合物は、式：

【化 9 0】



20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

【0138】

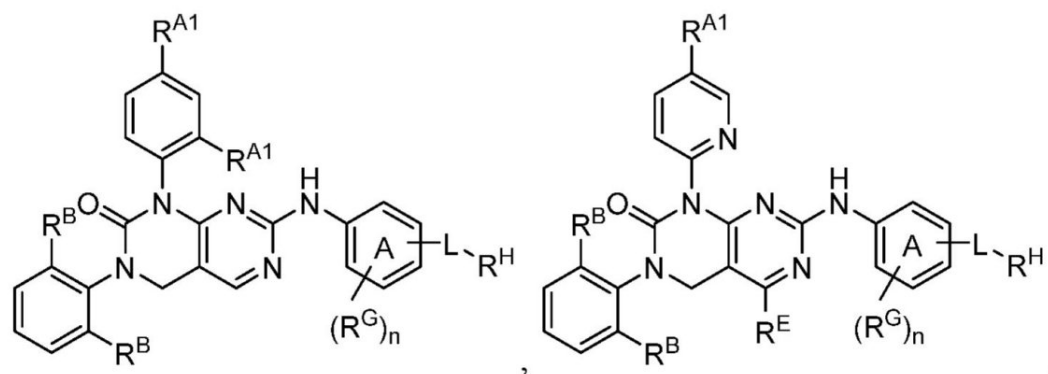
ある態様において、式（I）で表される化合物は、式：

30

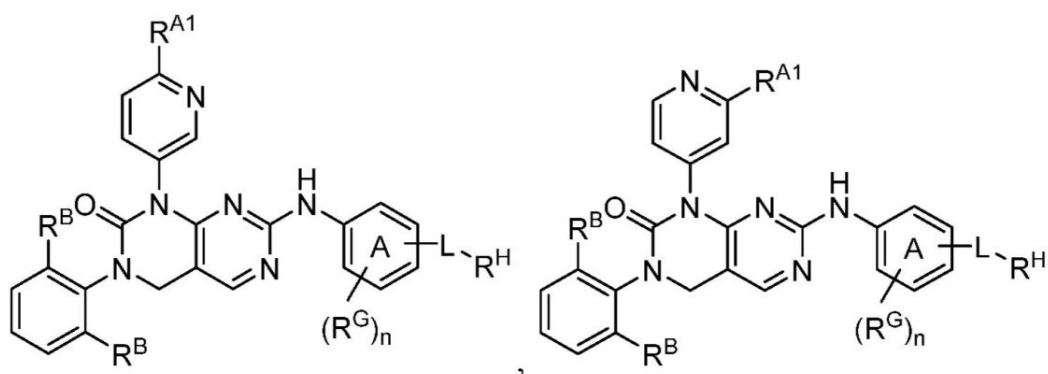
40

50

【化 9 1】

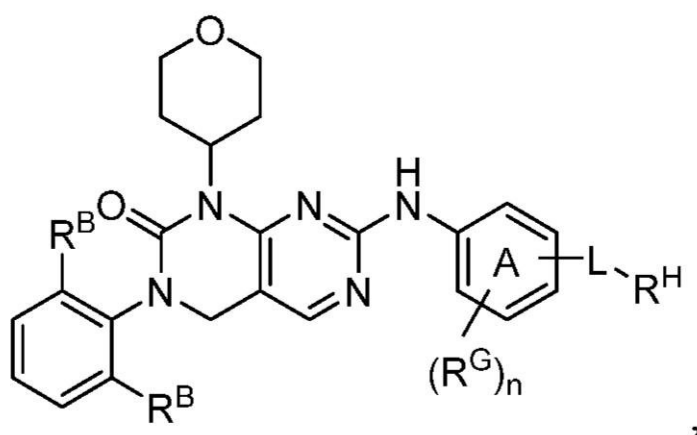


10



20

【化 9 2】



30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

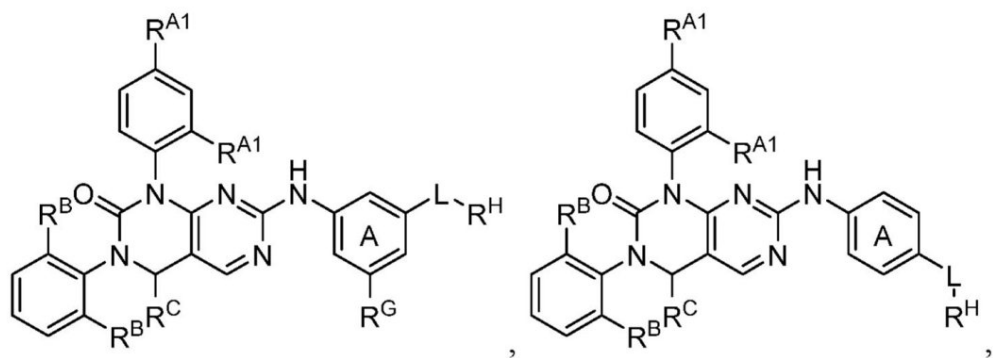
40

【0139】

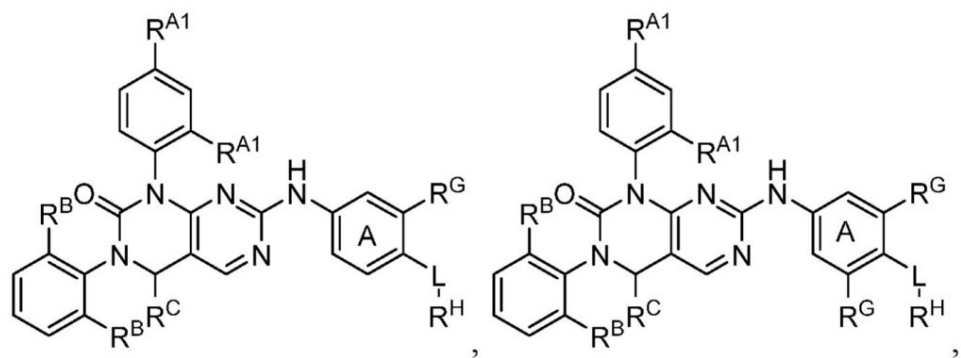
ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

50

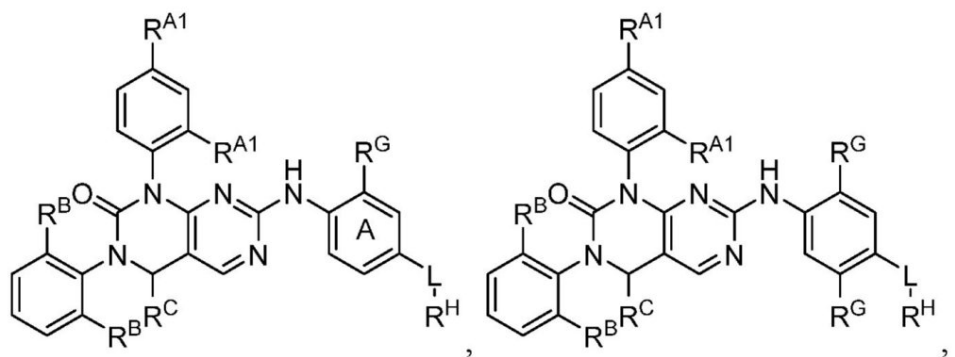
【化 9 3】



10



20

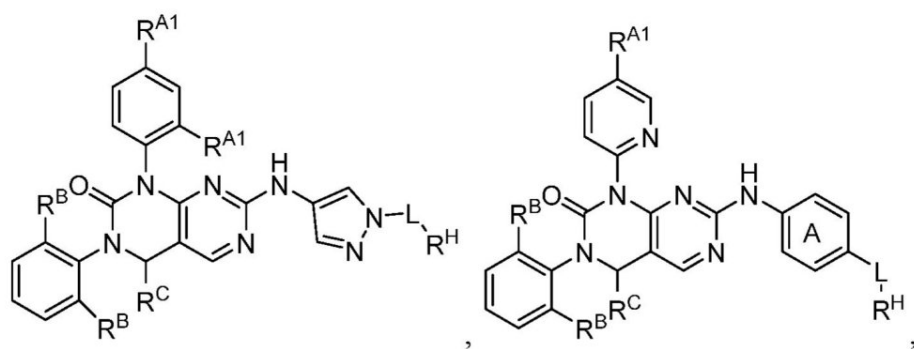


30

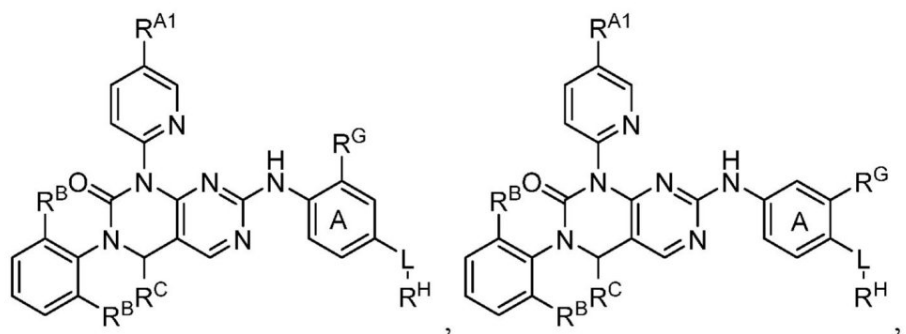
40

50

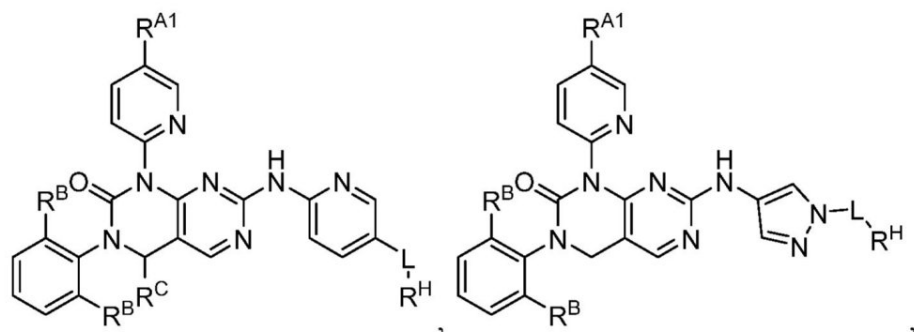
【化 9 4】



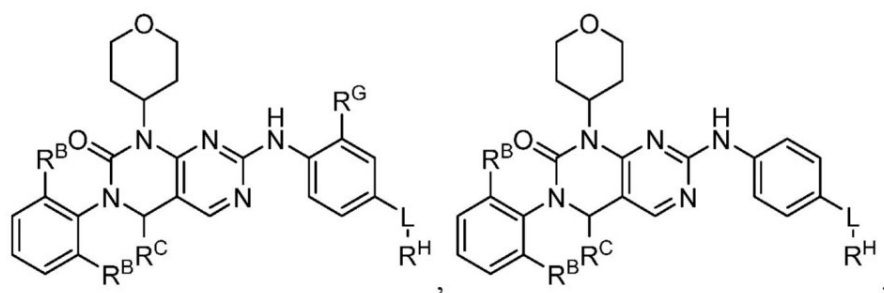
10



20



30



で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

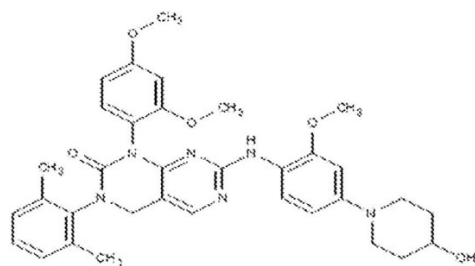
40

【0140】

ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

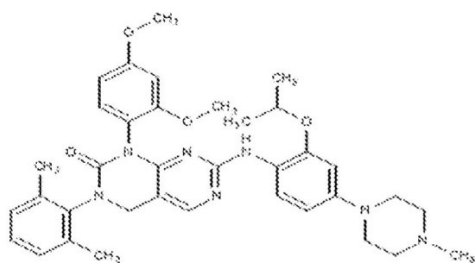
50

【化 9 5】

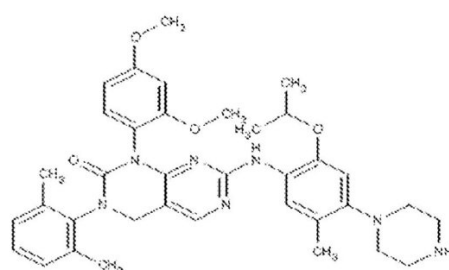


(YKL-05-57)

10

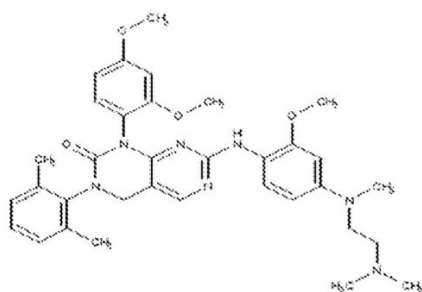


(YKL-05-58)

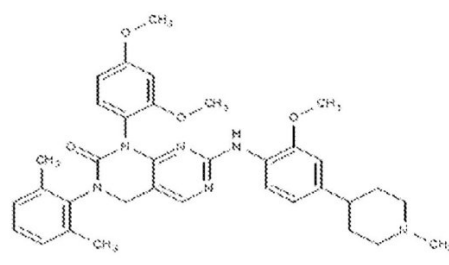


(YKL-05-59)

20

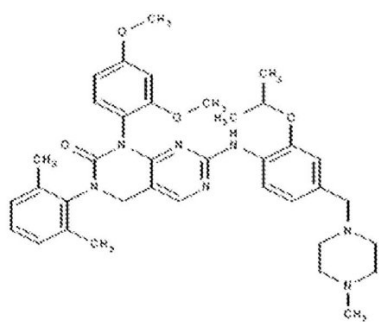


(YKL-05-60)

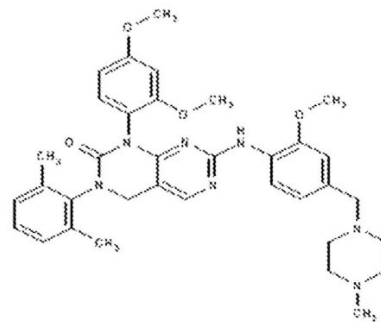


(YKL-05-68)

30



(YKL-05-69)

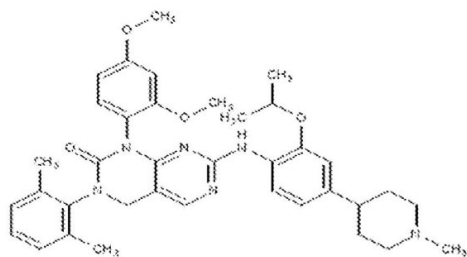


(YKL-05-70)

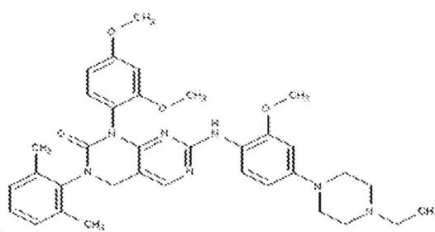
40

50

【化 9 6】

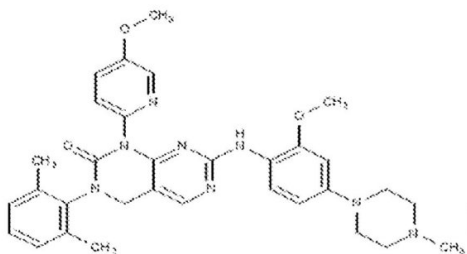


(YKL-05-74)

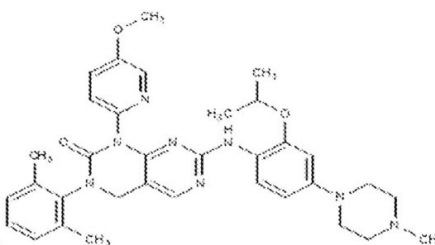


(YKL-05-76)

10

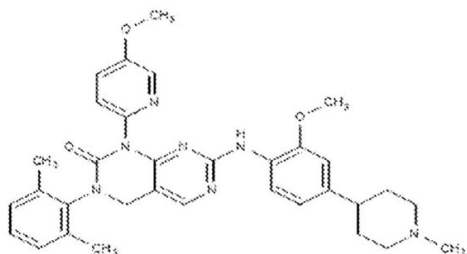


(YKL-05-77)

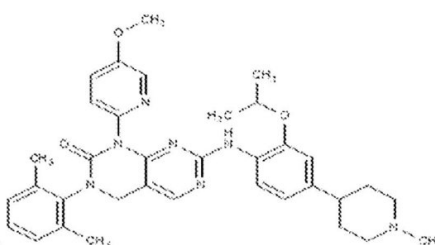


(YKL-05-88)

20

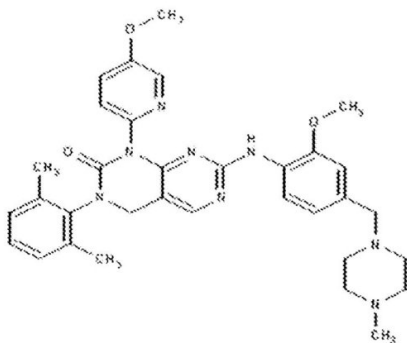


(YKL-05-89)

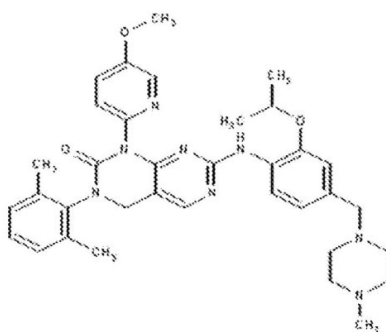


(YKL-05-90)

30



(YKL-05-91)

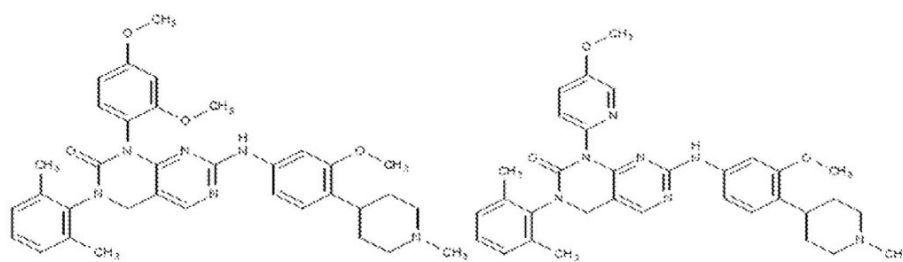


(YKL-05-92)

40

50

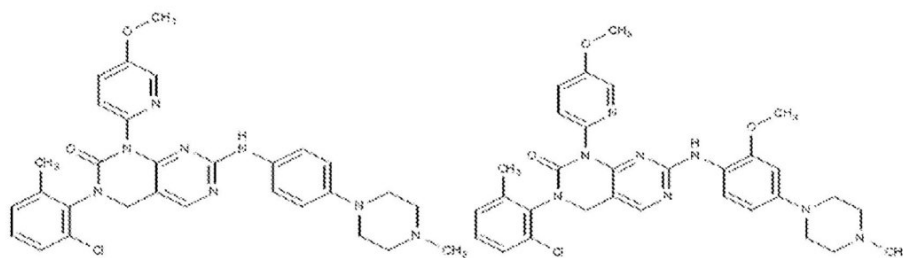
【化 9 7】



(YKL-05-93)

(YKL-05-94)

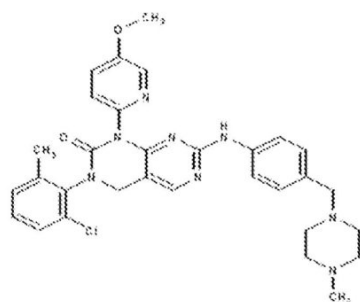
10



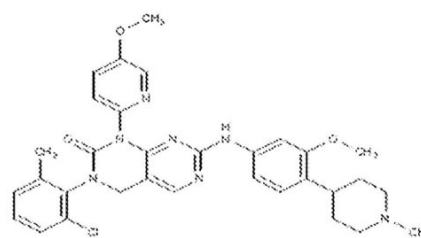
(YKL-05-95)

(YKL-05-96)

20

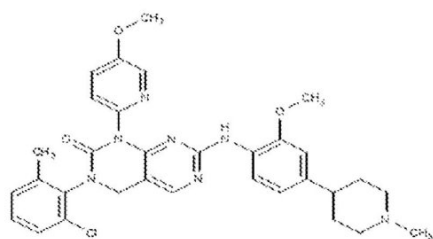


(YKL-05-97)

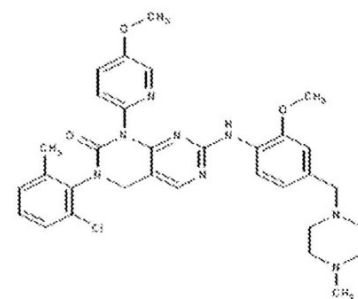


(YKL-05-98)

30



(YKL-05-99)

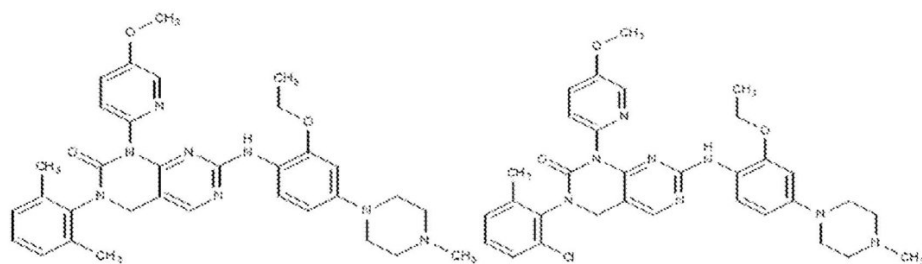


(YKL-05-100)

40

50

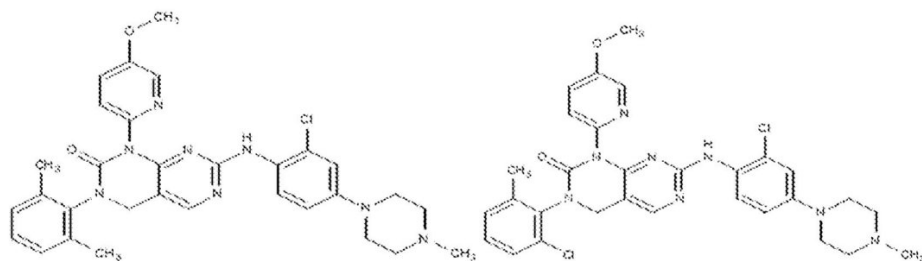
【化 9 8】



(YKL-05-151)

(YKL-05-152)

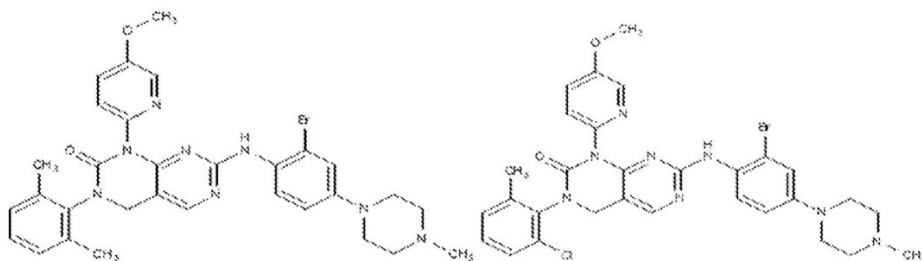
10



(YKL-05-153)

(YKL-05-154)

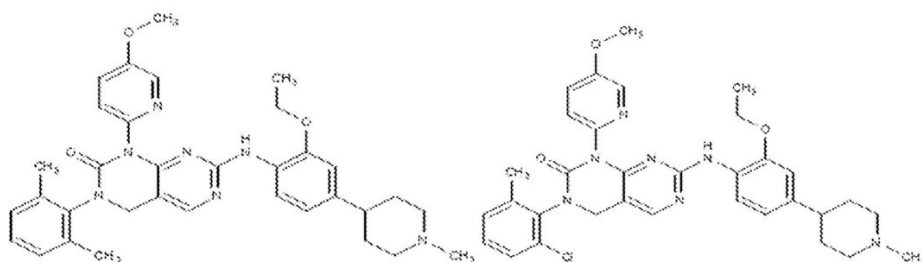
20



(YKL-05-155)

(YKL-05-156)

30



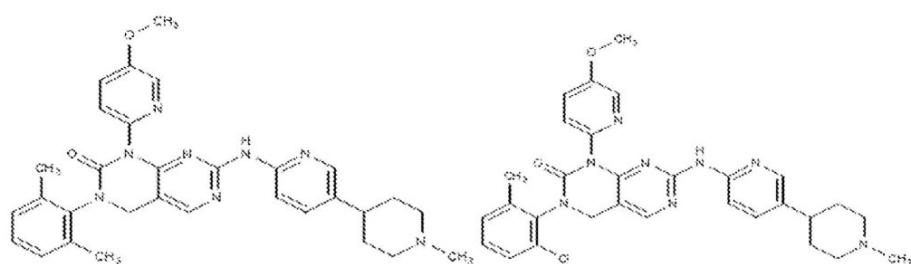
(YKL-05-163)

(YKL-05-164)

40

50

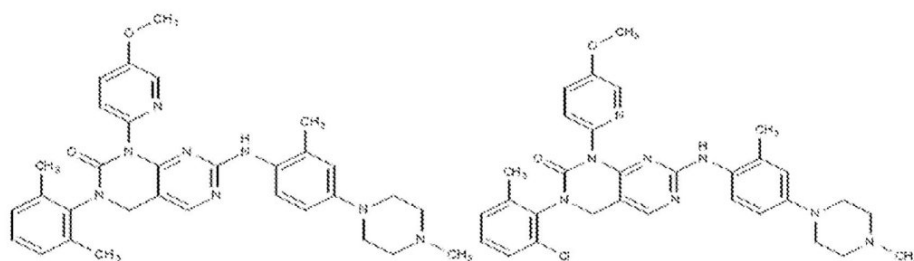
【化 9 9】



(YKL-05-165)

(YKL-05-166)

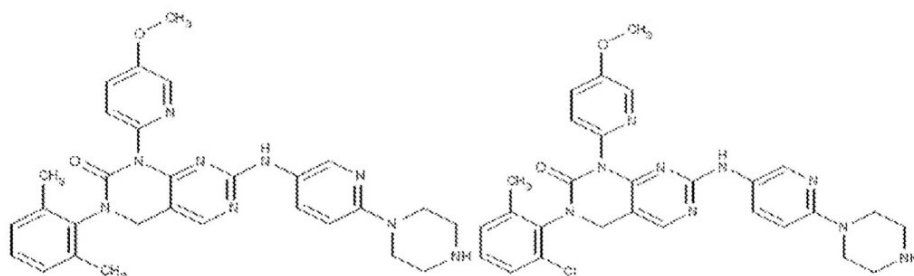
10



(YKL-05-178)

(YKL-05-179)

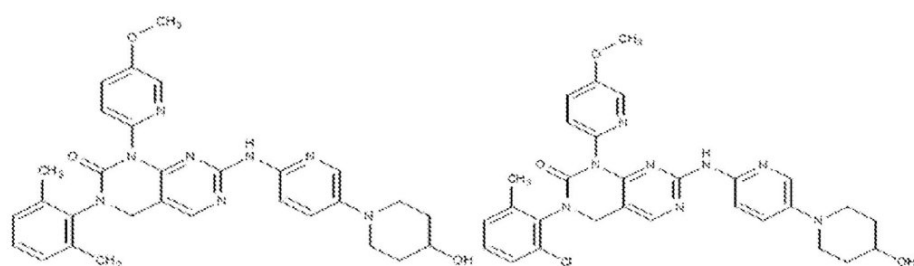
20



(YKL-05-180)

(YKL-05-181)

30



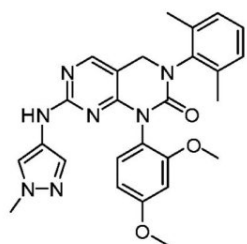
(YKL-05-182)

(YKL-05-183)

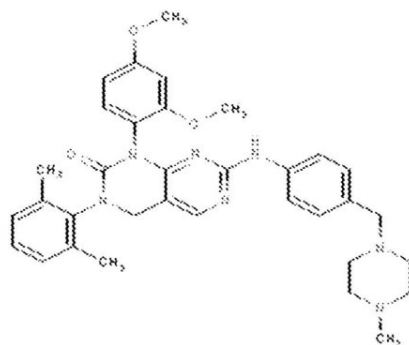
40

50

【化 1 0 0】

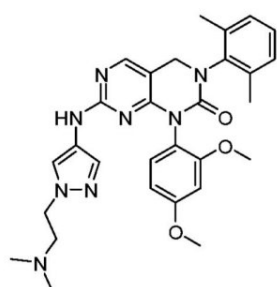


(Example 2)



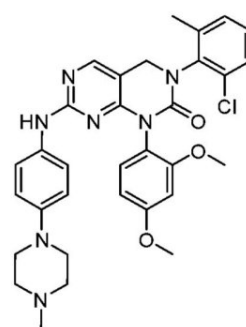
(YKL-04-136-1)

(SB1-D-01)



(SB1-D-02)

(YKL-04-136-2)



(SB1-D-03)

(YKL-04-136-3)

10

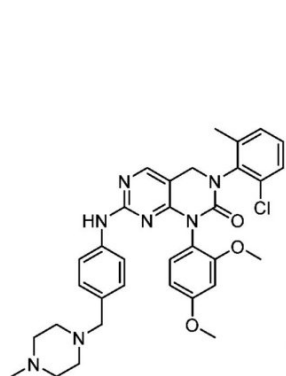
20

30

40

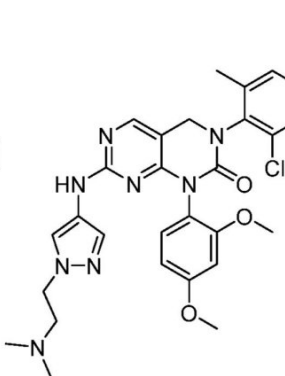
50

【化 1 0 1】



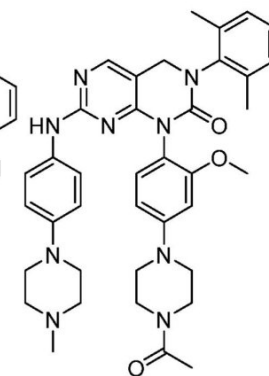
(SB1-D-04)

(YKL-04-136-9)



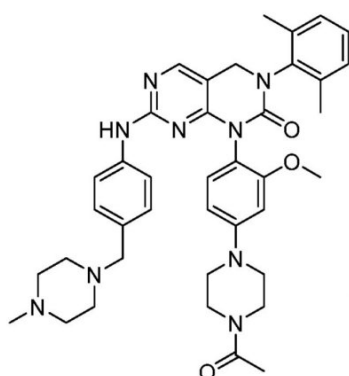
(SB1-D-05)

(YKL-04-136-4)



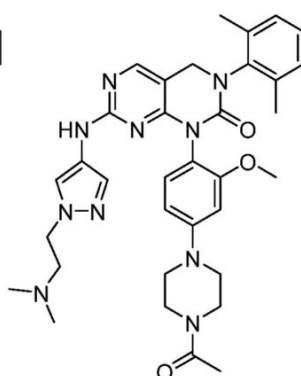
(SB1-D-06)

(YKL-04-136-5)



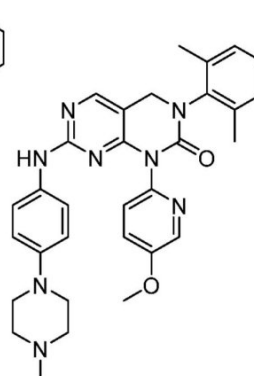
(SB1-D-07)

(YKL-04-136-11)



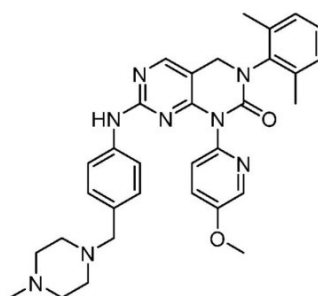
(SB1-D-08)

(YKL-04-136-7)



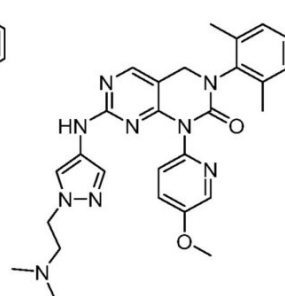
(SB1-D-09)

(YKL-04-136-6)



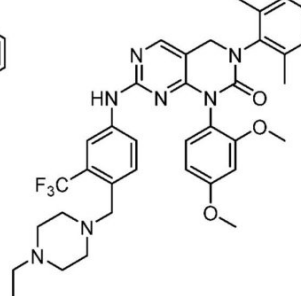
(SB1-D-10)

(YKL-04-136-10)



(SB1-D-11)

(YKL-04-136-8)



(YKL-04-103)

10

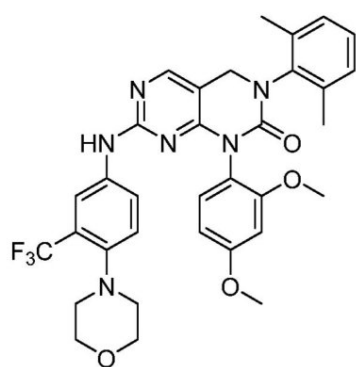
20

30

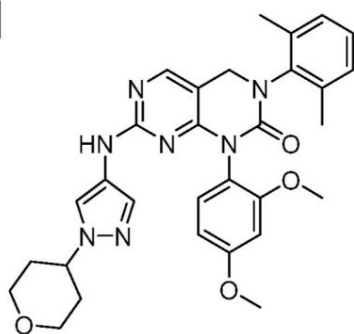
40

50

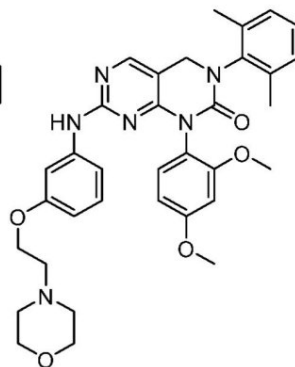
【化 1 0 2】



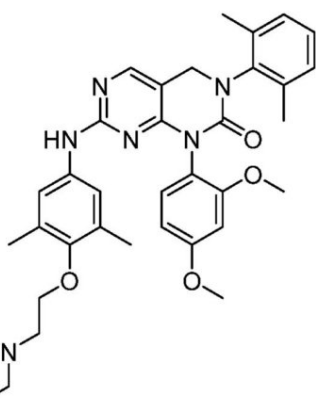
(YKL-04-104)



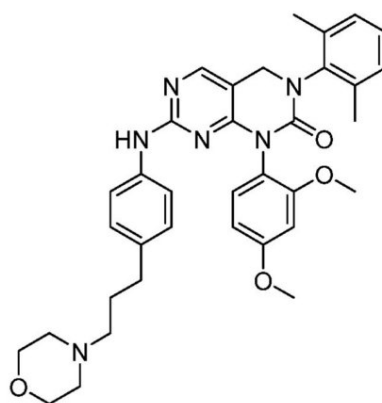
(YKL-04-105)



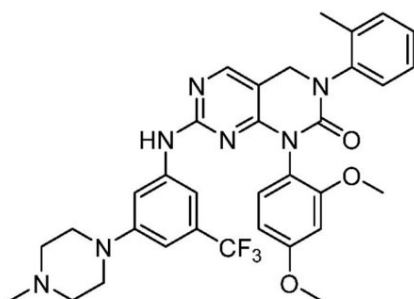
(YKL-04-106)



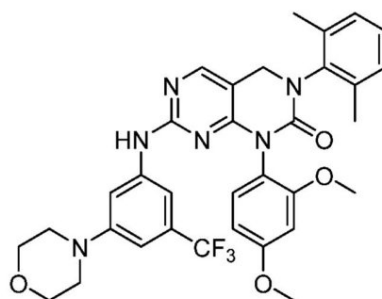
(YKL-04-107)



(YKL-04-108)



(YKL-04-112)



(YKL-04-113)

10

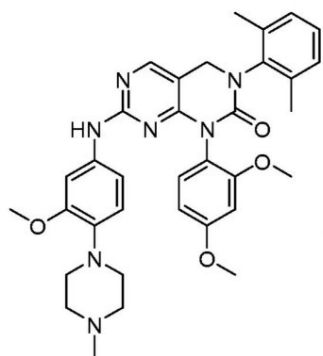
20

30

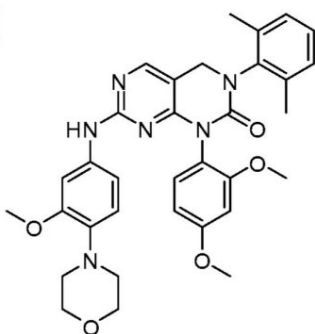
40

50

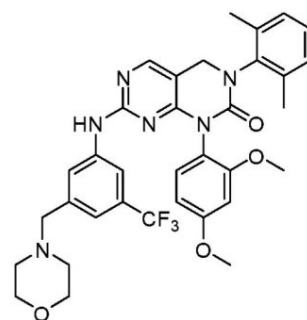
【化 1 0 3】



(YKL-04-114)

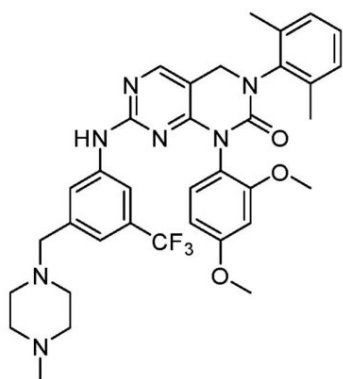


(YKL-04-115)

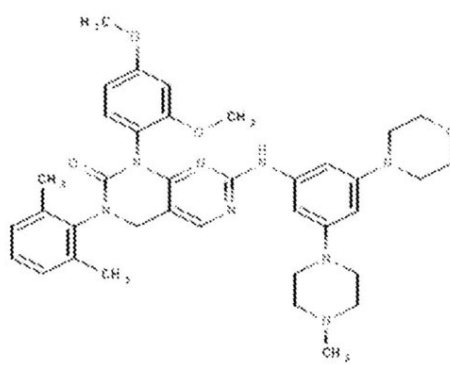


(YKL-04-118)

10

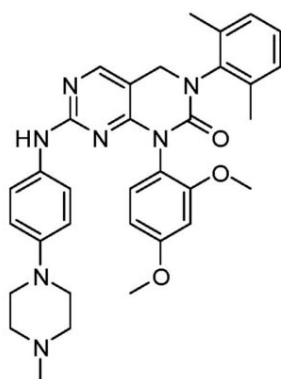


(YKL-04-125)

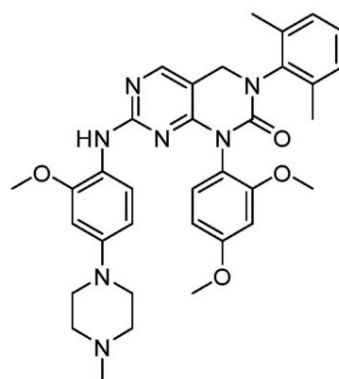


(HG-11-143-01)

20



(HG-11-136-01)



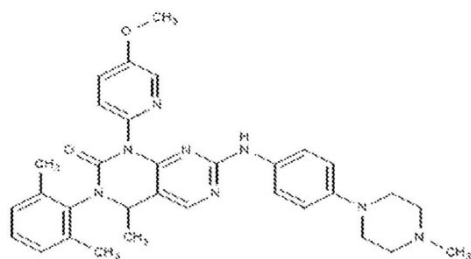
(HG-11-139-01)

30

40

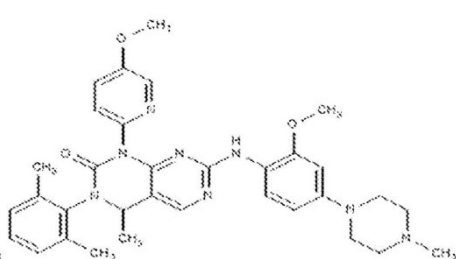
50

【化 1 0 4】



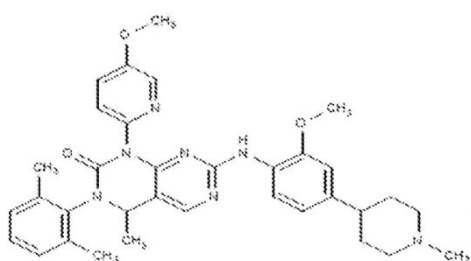
(YKL-06-038)

(SB1-D-40)

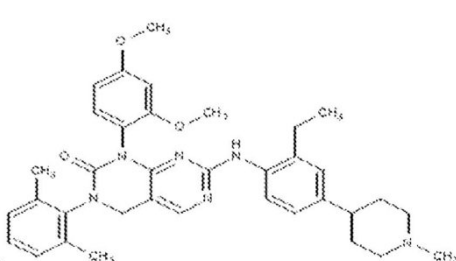


(YKL-06-039)

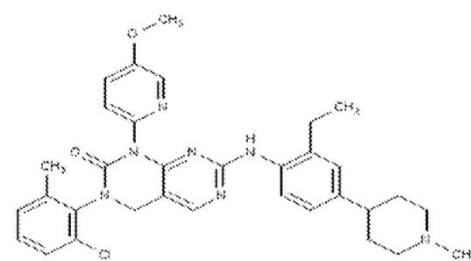
(SB1-D-42)



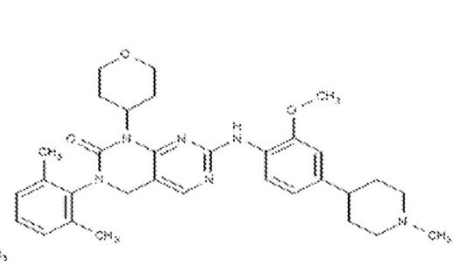
(YKL-06-040)



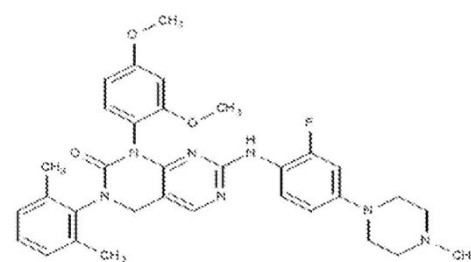
(YKL-06-044)



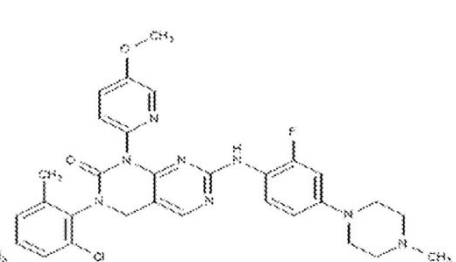
(YKL-06-045)



(YKL-06-051)



(YKL-06-054)



(YKL-06-055)

10

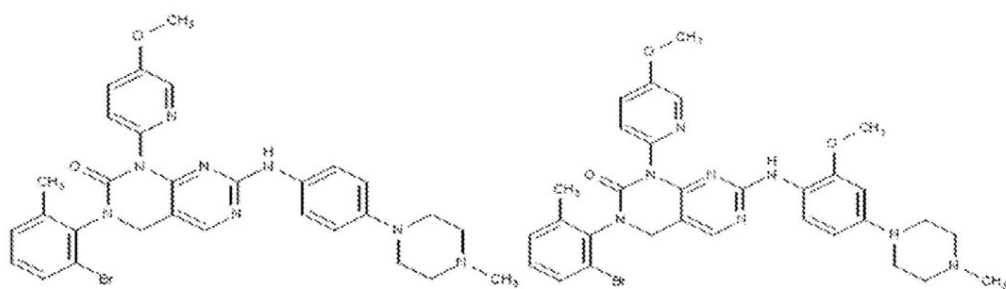
20

30

40

50

【化 1 0 5】

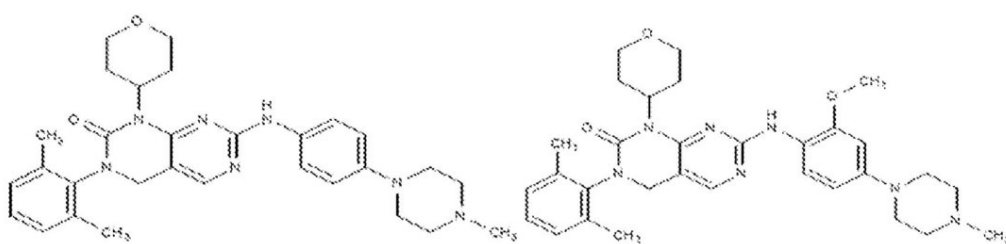


(YKL-06-056)

(YKL-06-057)

(SB1-D-43)

10



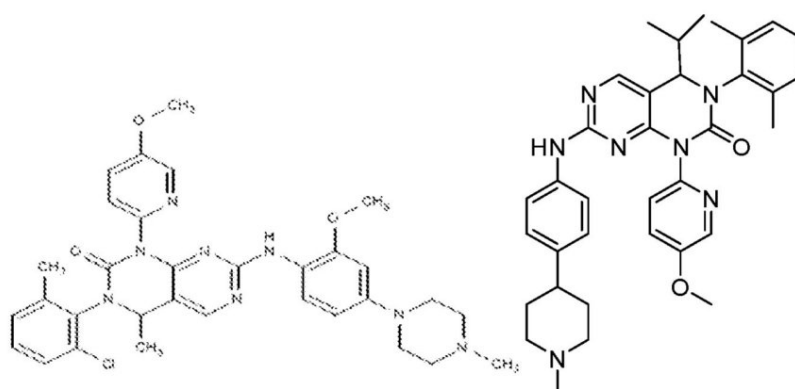
(YKL-06-077)

(YKL-06-078)

(SB1-D-57)

(SB1-D-58)

20



(YKL-06-080-1)

(YKL-06-081-1)

(SB1-D-60)

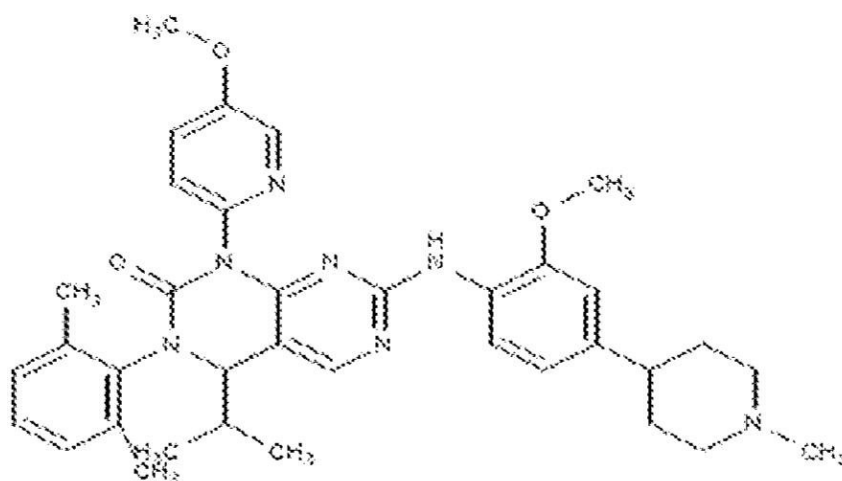
(SB1-D-61)

30

40

50

【化 1 0 6】



(YKL-06-082)

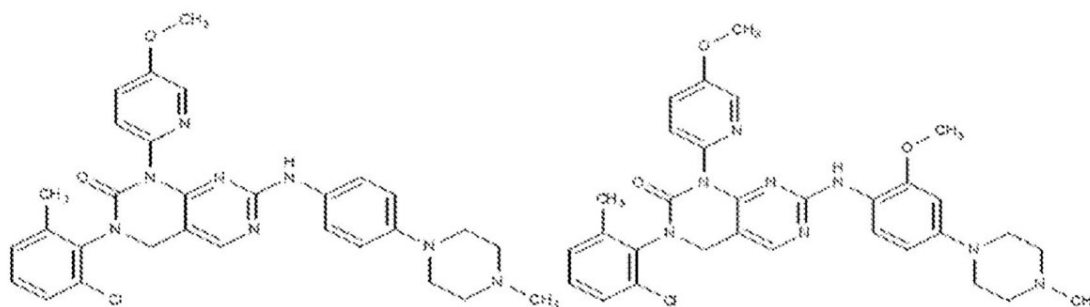
(SB1-D-62)

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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 1 4 1】

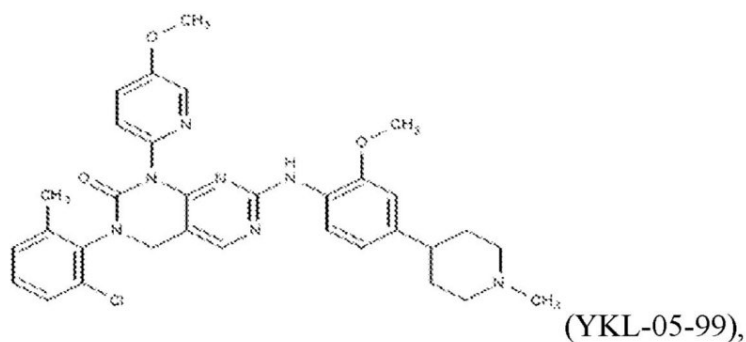
ある態様において、式 (I) で表される化合物は、式：

【化 1 0 7】



(YKL-05-95)

(YKL-05-96)



(YKL-05-99),

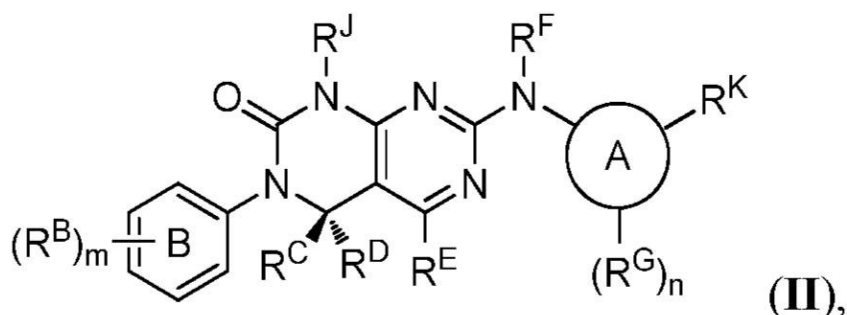
でも表されず、その薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、プロドラッグでもない。

【 0 1 4 2 】

式 (I I) で表される化合物

一側面において、本開示は、式 (I I) :

【 化 1 0 8 】



10

で表される化合物、およびこれらの薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、およびプロドラッグを提供し、式中：

R^J は、置換または非置換カルボシクリルである；

R^B のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^b)_2$ である；

20

R^a のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、酸素原子へ付着されているときは酸素保護基、あるいは硫黄原子へ付着されているときは硫黄保護基である；

30

R^b のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^b のうち 2 つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；
 m は、0、1、2、3、4、または 5 である；

R^C は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^D は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^E は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^F は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、あるいは窒素保護基である；

環 A は、置換または非置換フェニルである；置換または非置換の多環式アリールである；置換または非置換の 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリールである；あるいは置換または非置換の多環式ヘテロアリールである；

40

R^G のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^b)_2$ である；

50

n は、原子価が許す限り、0、1、2、3、または4である；

R^K は、非置換メチル、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-OR^a$ 、あるいは $-N(R^c)_2$ であるが、ここで R^c のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^c のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する。

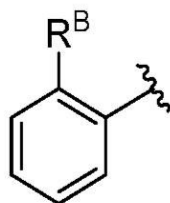
【0143】

式(II)は、置換基 R^J を包含する。ある態様において、 R^J は、置換または非置換カルボシクリル(例として、炭素環系中ゼロ、1、または2個の二重結合を含む、置換または非置換の3~7員の単環式カルボシクリル)である。ある態様において、 R^J は、置換または非置換 C_{3-6} カルボシクリルである。ある態様において、 R^J は、置換または非置換シクロプロピルである。ある態様において、 R^J は、置換または非置換シクロブチルである。ある態様において、 R^J は、シクロブチルである。ある態様において、 R^J は、置換または非置換シクロペンチルである。ある態様において、 R^J は、シクロペンチルである。ある態様において、 R^J は、置換または非置換シクロヘキシルである。ある態様において、 R^J は、シクロヘキシルである。

【0144】

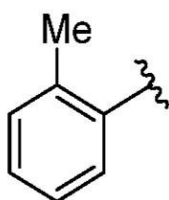
本明細書に一般に定義されるとおり、式(I)および(II)に適用できるとき、環Bは、非置換フェニル環(例として、 m が、0であるとき)、または1以上の置換基 R^B で置換されたフェニル環(例として、 m が、1、2、3、4、または5であるとき)である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも2つの場合は、異なっている。ある態様において、 R^B のすべての場合は、同じである。ある態様において、 m は、0である。ある態様において、 m は、1である。ある態様において、 m は、2である。ある態様において、 m は、3である。ある態様において、 m は、4である。ある態様において、 m は、5である。ある態様において、環Bは、式：

【化109】



で表される。ある態様において、環Bは、式：

【化110】



で表される。ある態様において、環Bは、式：

10

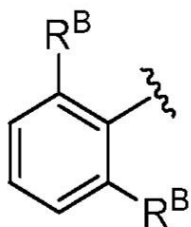
20

30

40

50

【化 1 1 1】



で表される。ある態様において、環 B は、式：

10

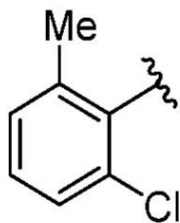
【化 1 1 2】



20

で表される。ある態様において、環 B は、式：

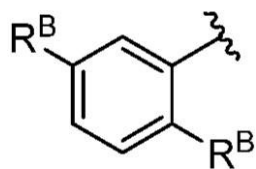
【化 1 1 3】



30

では表されない。ある態様において、環 B は、式：

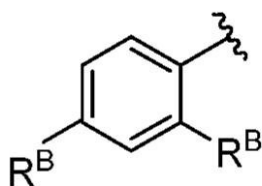
【化 1 1 4】



で表される。ある態様において、環 B は、式：

40

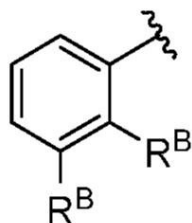
【化 1 1 5】



で表される。ある態様において、環 B は、式：

50

【化 1 1 6】



で表される。

【0 1 4 5】

ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、ハロゲン（例として、F、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、Fである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、Clである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、Brである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、Iである。ある態様において、少なくとも1個の R^B は、置換または非置換アルキル（例として、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、 m は、2であり、および R^B の両方とも、メチルである。ある態様において、 m は、2であり、および R^B のうち一方は、ハロゲンであり、および R^B のうち他方は、メチルである。ある態様において、 m は、2であり、および R^B のうち一方は、Clであり、および R^B のうち他方は、メチルである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アルケニル（例として、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アルキニル（例として、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換カルボシクリル（例として、炭素環系中ゼロ、1、または2個の二重結合を含む、置換または非置換の3～7員の単環式カルボシクリル）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換ヘテロシクリル（例として、置換または非置換の5～10員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中1または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アリール（例として、置換または非置換の6～10員アリール）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、ベンジルである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換フェニルである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換ヘテロアリール（例として、置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは置換または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、 $-OR^a$ （例として、 $-OH$ または $-OMe$ ）である。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である。

【0 1 4 6】

10

20

30

40

50

式(II)は、置換基 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F を包含する。置換基 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F は、下の式(III)についての詳細な記載に記載されている。

【0147】

式(II)は、環A、および置換基 R^G の1以上を包含する。環Aおよび置換基 R^G は、下の式(III)についての詳細な記載に記載されている。

【0148】

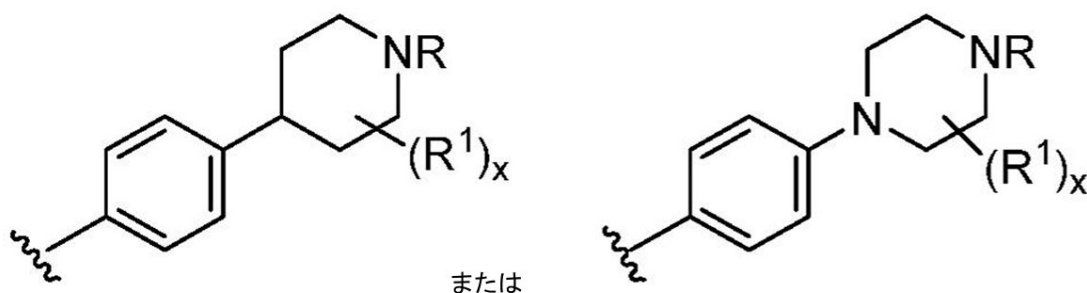
本明細書に一般に定義されるとおり、式(II)は、環Aへ付着された置換基 R^K を包含する。置換基 R^K は、下の式(III)についての詳細な記載に記載されている。

【0149】

ある態様において、置換基 R^K をもつ環Aは、式：

10

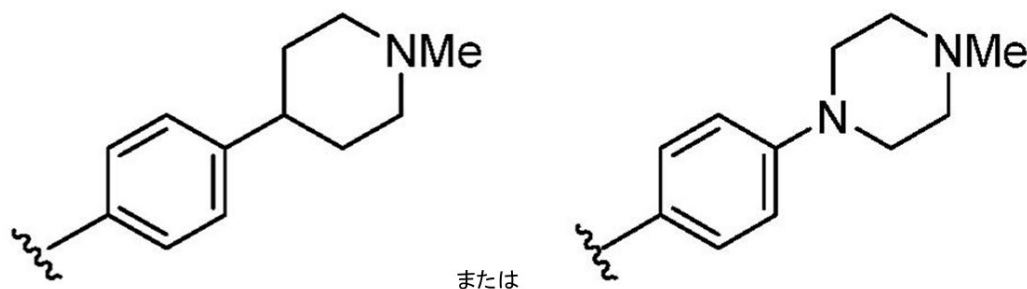
【化117】



20

で表される。ある態様において、置換基 R^K をもつ環Aは、式：

【化118】



30

で表される。

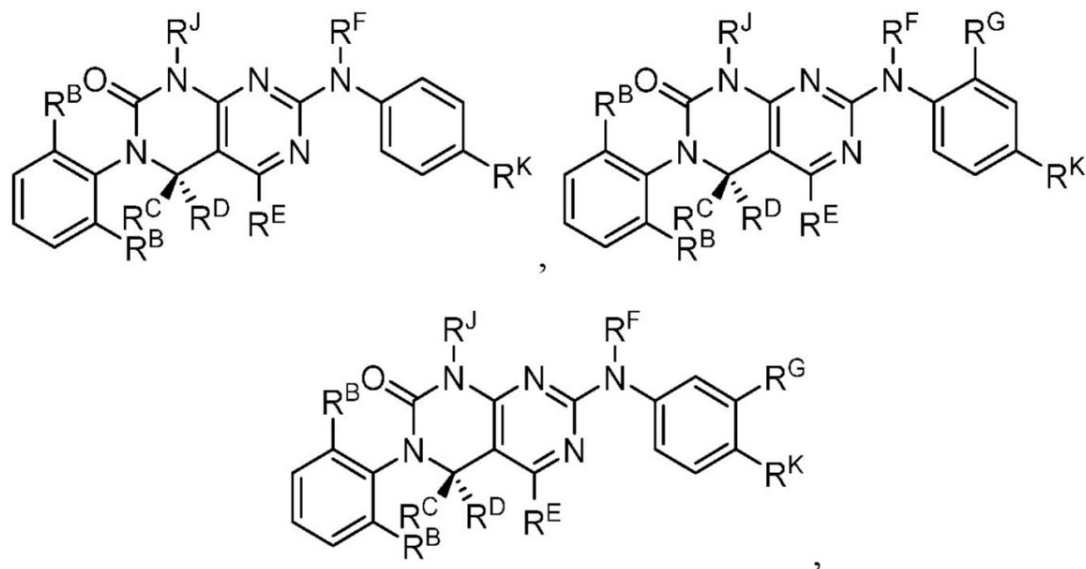
【0150】

ある態様において、式(II)で表される化合物は、式：

40

50

【化 1 1 9】



10

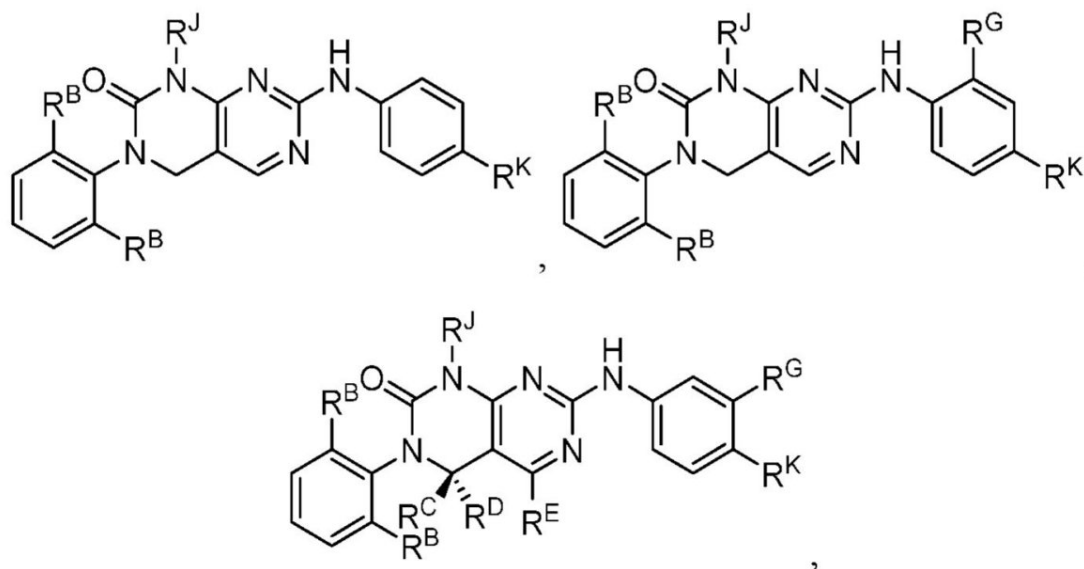
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

20

【0 1 5 1】

ある態様において、式 (I I) で表される化合物は、式：

【化 1 2 0】



30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

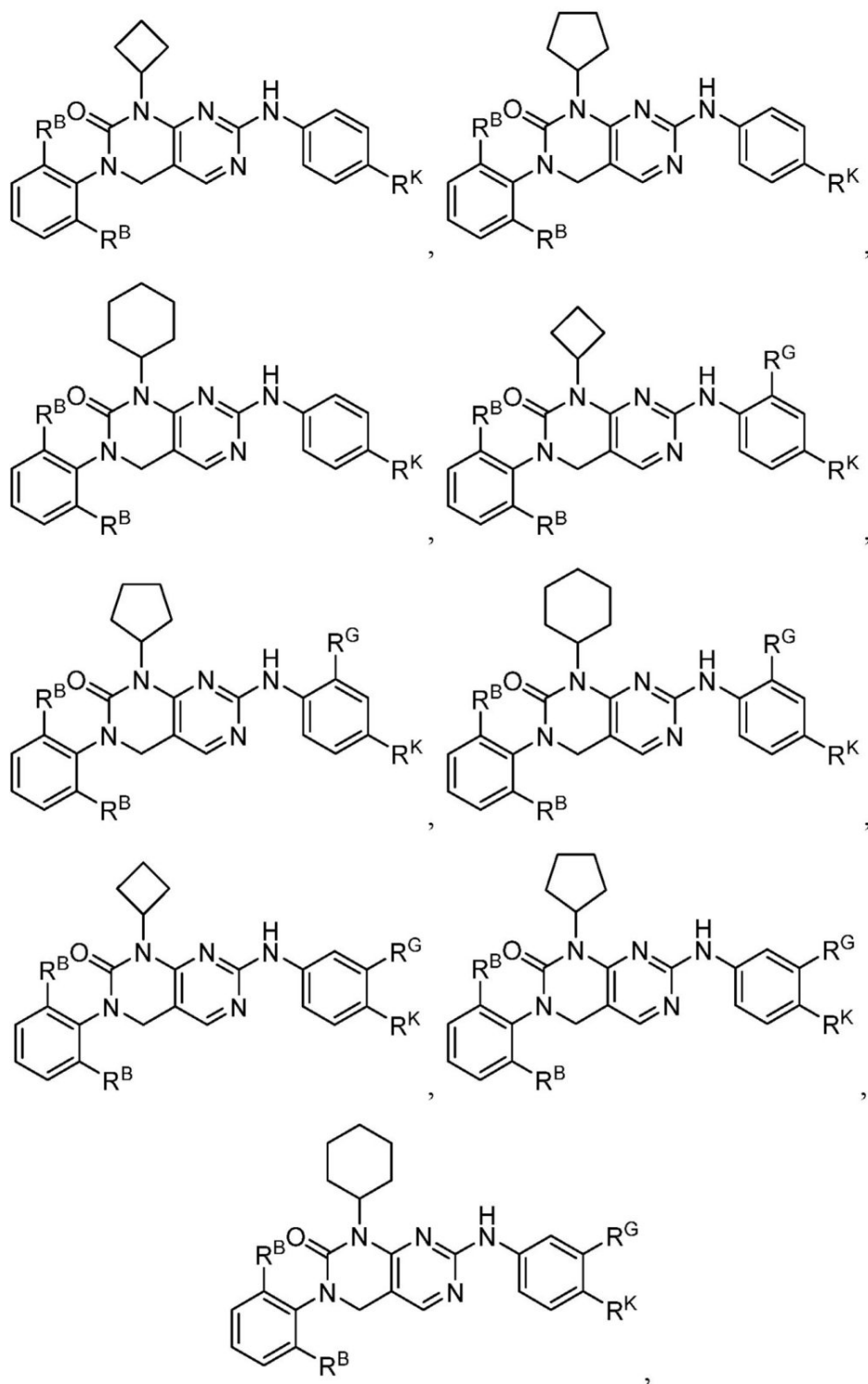
【0 1 5 2】

ある態様において、式 (I I) で表される化合物は、式：

40

50

【化 1 2 1】

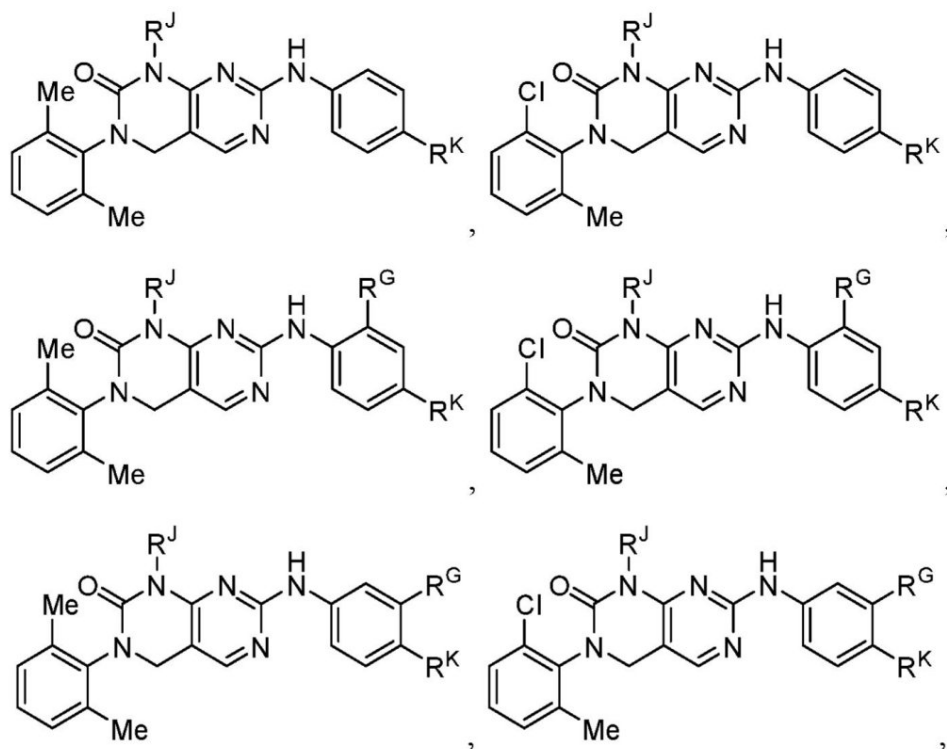


で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0153】

ある態様において、式 (II) で表される化合物は、式：

【化 1 2 2】



10

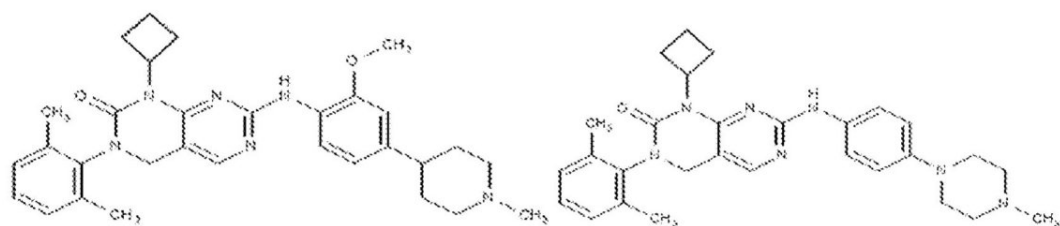
20

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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 1 5 4】

ある態様において、式 (I I) で表される化合物は、式：

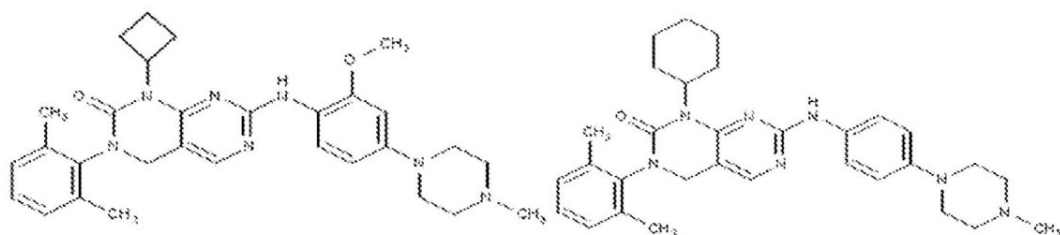
【化 1 2 3】



(YKL-06-050)

(YKL-06-060)

30



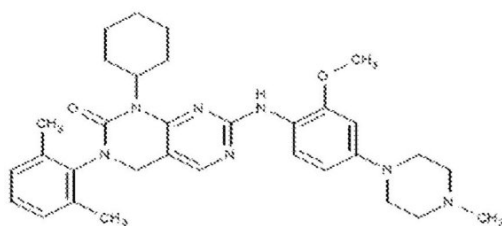
(YKL-06-061)

(YKL-06-062)

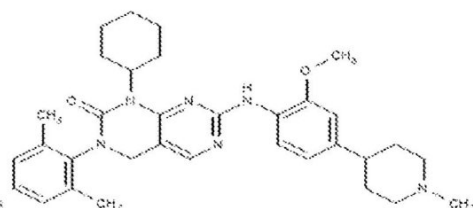
40

50

【化 1 2 4】

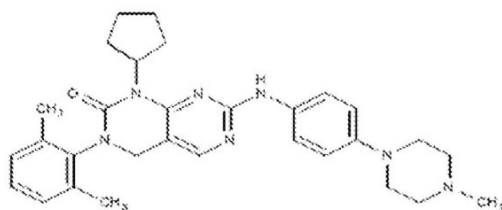


(YKL-06-063)

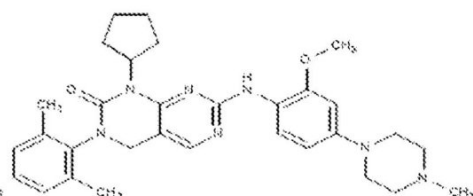


(YKL-06-064)

10

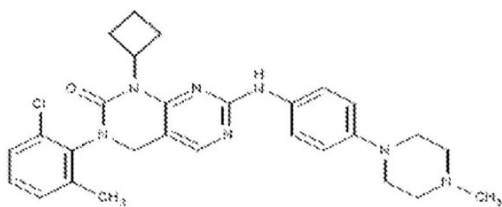


(YKL-06-075)

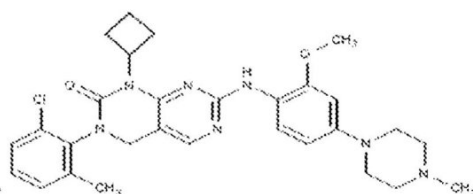


(YKL-06-076)

20

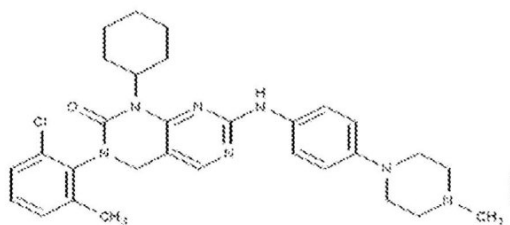


(YKL-06-088)

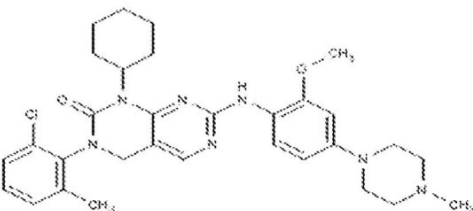


(YKL-06-089)

30



(YKL-06-090)



(YKL-06-091)

40

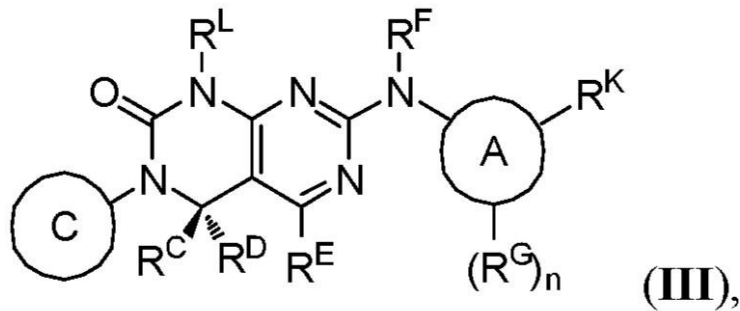
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0155】

式(III)で表される化合物

ある態様において、化合物は、式(III)：

【化 1 2 5】



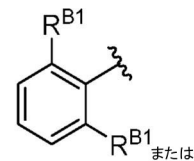
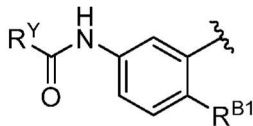
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩であって、式中：

R^L は、置換または非置換アルキルである；

環 C は、非置換フェニルまたは式：

【化 1 2 6】



20

で表される；

R^{B1} のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^d)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^d)R^a$ 、 $-C(=NR^d)OR^a$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^dC(=O)R^a$ 、 $-NR^dC(=O)OR^a$ 、 $-NR^dC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、あるいは $-OC(=O)N(R^d)_2$ である；

30

R^a のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換アシル、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、酸素原子へ付着されているときは酸素保護基、あるいは硫黄原子へ付着されているときは硫黄保護基である；

R^d のどの場合も、独立して、水素、 $-C(=O)R^a$ 、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^d のうち 2 つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；

40

R^C は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^D は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^E は、水素、ハロゲン、あるいは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである；

R^F は、水素、置換または非置換 C_{1-6} アルキル、あるいは窒素保護基である；

環 A は、置換または非置換フェニルである；置換または非置換の多環式アリールである；置換または非置換の 5 員または 6 員の単環式ヘテロアリールである；あるいは置換または非置換の多環式ヘテロアリールである；

50

R^G のどの場合も、独立して、ハロゲン、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換カルボシクリル、置換または非置換ヘテロシクリル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である；

R^b のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^b のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に
 なって、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；
 n は、原子価が許す限り、0、1、2、3、または4である；

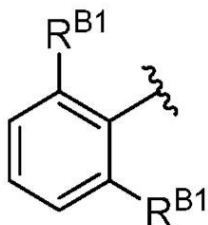
R^K は、非置換メチル、置換または非置換ヘテロシクリル、 $-OR^a$ 、または $-N(R^c)_2$ であるが、ここで R^c のどの場合も、独立して、水素、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、または窒素保護基であるか、あるいは任意に、 R^c のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環、または置換または非置換ヘテロアリール環を形成する；および

R^Y は、置換フェニルである。

【0156】

式(III)は、環Cを包含する。ある態様において、環Cは、非置換フェニルである。
 ある態様において、環Cは、式：

【化127】



で表される。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、ハロゲンである。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、Fである。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、Clである。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、Brである。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、I（ヨウ素）である。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル（例として、メチル、エチル、またはプロピル）である。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、メチルである。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、 $-N(R^d)_2$ であるが、ここで R^d のどの場合も、水素または $-C(=O)R^a$ である。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、 $-NH(C(=O)R^a)$ である。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、 $-OR^a$ （例として、 $-OH$ または $-OMe$ ）である。ある態様において、 R^{B1} のうち少なくとも1つの場合は、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^d)R^a$ 、 $-C(=NR^d)OR^a$ 、 $-C(=NR^d)N(R^d)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^d)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^dC(=O)R^a$ 、 $-NR^dC(=O)OR^a$ 、 $-NR^dC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、または $-OC(=O)N(R^d)_2$ である。ある態様において、環Cは、式：

10

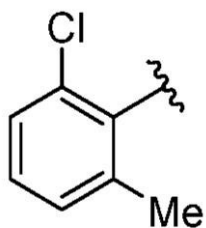
20

30

40

50

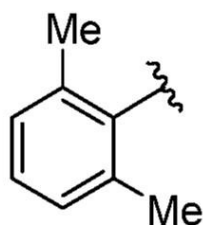
【化 1 2 8】



10

で表される。ある態様において、環 C は、式：

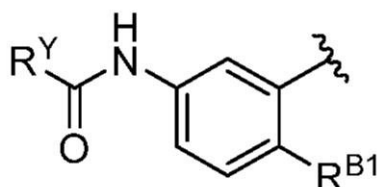
【化 1 2 9】



20

で表される。ある態様において、環 C は、式：

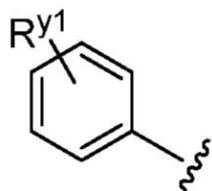
【化 1 3 0】



30

で表される。ある態様において、 R^Y は、置換フェニルである。ある態様において、 R^Y は、置換フェニルである。ある態様において、 R^Y は、式：

【化 1 3 1】

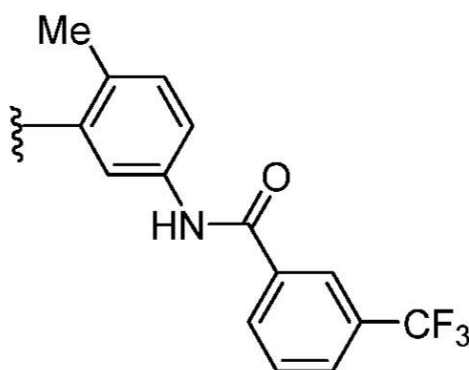


40

で表されるが、ここで R^{Y1} は、ハロゲンまたは置換または非置換 C_{1-6} アルキルである。ある態様において、 R^{Y1} は、ハロゲン（例として、Br、Cl、F）である。ある態様において、 R^{Y1} は、置換または非置換 C_{1-6} アルキル（例として、置換または非置換の、メチル、エチル、またはプロピル）である。ある態様において、 R^{Y1} は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^{Y1} は、置換メチルである。ある態様において、 R^{Y1} は、メチルである。ある態様において、 R^{Y1} は、 $-CF_3$ である。ある態様において、環 C は、式：

50

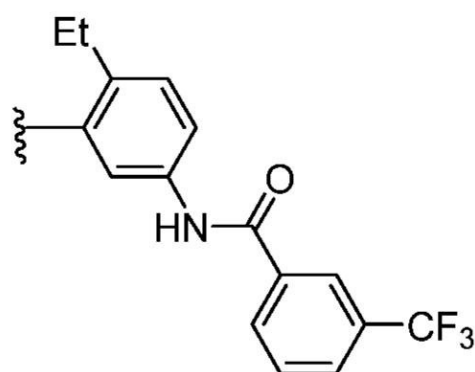
【化 1 3 2】



10

で表される。ある態様において、環 C は、式：

【化 1 3 3】



20

で表される。

【0 1 5 7】

30

式 (I I I) は、置換基 R^L を包含する。ある態様において、 R^L は、置換または非置換アルキル（例として、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル）である。ある態様において、 R^L は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^L は、メチルである。ある態様において、 R^L は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^L は、エチルである。ある態様において、 R^L は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^L は、プロピルである。ある態様において、 R^L は、イソプロピルである。ある態様において、 R^L は、置換または非置換ブチルである。

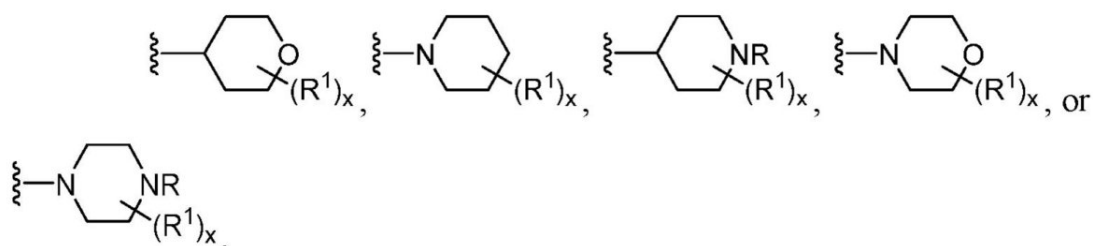
【0 1 5 8】

本明細書に一般に定義されるとおり、式 (I I) および (I I I) は、環 A へ付着された置換基 R^K を包含する。ある態様において、 R^K は、非置換メチルである。ある態様において、 R^K は、置換または非置換ヘテロシクリル（例として、置換または非置換の 5 ~ 10 員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中 1 または 2 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^K は、置換または非置換テトラヒドロピラニルである。ある態様において、 R^K は、置換または非置換ピペリジニルである。ある態様において、 R^K は、置換または非置換モルホリニルである。ある態様において、 R^K は、置換または非置換ピペラジニルである。ある態様において、 R^K は、式：

40

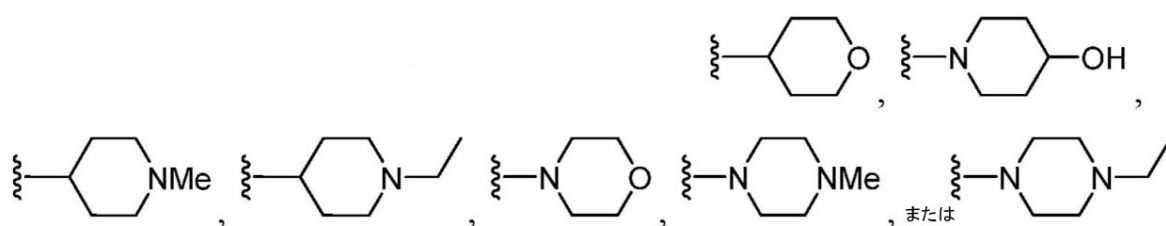
50

【化 1 3 4】



で表されるが、ここで R^1 は、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、あるいは $-OR^{\times 1}$ であり、ここで R は、水素、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、あるいは窒素保護基である； $R^{\times 1}$ は、水素、あるいは置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキルである；および x は、0、1、2、または3である。ある態様において、 R^K は、式：

【化 1 3 5】



で表される。ある態様において、 R^K は、 $-OR^a$ （例として、 $-OH$ または $-OMe$ ）である。ある態様において、 R^K は、 $-N(R^c)_2$ である。ある態様において、 R^c のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロ環（例として、置換または非置換の5～10員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中1または2個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）を形成する。ある態様において、 R^c のうち2つの場合は、それらの介在原子と一緒に、置換または非置換ヘテロアリアル環（例として、置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリアル、ここでヘテロアリアル環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは置換または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリアル、ここでヘテロアリアル環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）を形成する。ある態様において、 R^K は、 $-NMe_2$ である。ある態様において、 R^K は、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である。

【0 1 5 9】

本明細書に一般に定義されるとおり、式 (I)、(II)、および (III) は、置換基 R^c を包含する。ある態様において、 R^c は、水素である。ある態様において、 R^c は、ハロゲン（例として、 F 、 Cl 、 Br 、または I ）である。ある態様において、 R^c は、置換または非置換 $C_{1\sim6}$ アルキル（例として、メチル、エチル、またはプロピル）である。ある態様において、 R^c は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^c は、メチルである。ある態様において、 R^c は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^c は、エチルである。ある態様において、 R^c は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^c は、非置換イソプロピルである。

【0 1 6 0】

本明細書に一般に定義されるとおり、式 (I)、(II)、および (III) は、置換基 R^d を包含する。ある態様において、 R^d は、水素である。ある態様において、 R^d は、

ハロゲン（例として、F、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、 R^D は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル（例として、メチル、エチル、またはプロピル）である。ある態様において、 R^D は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^D は、メチルである。ある態様において、 R^D は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^D は、エチルである。ある態様において、 R^D は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^D は、イソプロピルである。

【0161】

本明細書に一般に定義されるとおり、式(I)、(II)、および(III)は、置換基 R^E を包含する。ある態様において、 R^E は、水素である。ある態様において、 R^E は、ハロゲン（例として、F、Cl、Br、またはI）である。ある態様において、 R^E は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル（例として、メチル、エチル、またはプロピル）である。ある態様において、 R^E は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^E は、メチルである。ある態様において、 R^E は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^E は、エチルである。ある態様において、 R^E は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^E は、イソプロピルである。

【0162】

本明細書に一般に定義されるとおり、式(I)、(II)、および(III)は、置換基 R^F を包含する。ある態様において、 R^F は、水素である。ある態様において、 R^F は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル（例として、メチル、エチル、またはプロピル）である。ある態様において、 R^F は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^F は、メチルである。ある態様において、 R^F は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^F は、エチルである。ある態様において、 R^F は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^F は、イソプロピルである。ある態様において、 R^F は、窒素保護基（例として、窒素保護基（例として、ベンジル(Bn)、t-ブチルカーボナート(BOCまたはBoc)、カルバミン酸ベンジル(Cbz)、9-フルオレニルメチルカーボナート(Fmoc)、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル、またはp-トルエンスルホンアミド(Ts))である。

【0163】

ある態様において、 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F は各々、水素である。ある態様において、 R^C 、 R^D 、 R^E 、および R^F からなる群から選択される少なくとも1個の置換基は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである。ある態様において、 R^C は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；および R^D 、 R^E 、および R^F は各々、水素である。ある態様において、 R^C は、非置換メチルである；および R^D 、 R^E 、および R^F は各々、水素である。ある態様において、 R^C は、非置換イソプロピルである；および R^D 、 R^E 、および R^F は各々、水素である。ある態様において、 R^D は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；および R^C 、 R^E 、および R^F は各々、水素である。ある態様において、 R^E は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；および R^C 、 R^D 、および R^F は各々、水素である。ある態様において、 R^F は、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキルである；および R^C 、 R^D 、および R^E は各々、水素である。

【0164】

本明細書に一般に定義されるとおり、式(I)、(II)、および(III)は、環Aを包含する。ある態様において、環Aは、置換または非置換フェニルである。ある態様において、環Aは、置換フェニルでも、非置換フェニルでもない。ある態様において、環Aは、置換フェニルではない。ある態様において、環Aは、非置換フェニルではない。ある態様において、環Aは、非置換フェニルである。ある態様において、環Aは、フェニルであり、および1個以上の R^G 置換基を包含する。ある態様において、環Aは、1個の R^G 置換基を包含する。ある態様において、環Aは、2個の R^G 置換基を包含する。ある態様において、環Aは、置換または非置換多環式アリール（例として、ナフタレンまたはアントラセン）である。ある態様において、環Aは、置換または非置換の5員または6員の単環式ヘテロアリール（例として、置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリール、

ここでヘテロアリーール環系中 1、2、3、または 4 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、環 A は、置換または非置換フランである。ある態様において、環 A は、置換または非置換チオフェンである。ある態様において、環 A は、置換または非置換ピロールである。ある態様において、環 A は、置換または非置換ピラゾールである。ある態様において、環 A は、ピラゾールである。ある態様において、環 A は、置換または非置換ピリジニルである。ある態様において、環 A は、ピリジニルである。ある態様において、環 A は、置換または非置換の多環式ヘテロアリーール(例として、置換または非置換の 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリーール、ここでヘテロアリーール環系中 1、2、3、または 4 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。
【0165】

10

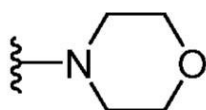
本明細書に一般に定義されるとおり、式 (I)、(II)、および (III) は、置換基 R^G の 1 以上を包含する。ある態様において、 n は、0 である。ある態様において、 n は、1 である。ある態様において、 n は、2 である。ある態様において、 n は、3 である。ある態様において、 n は、4 である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、ハロゲン(例として、F、Cl、Br、または I)である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、F である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、Cl である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、Br である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、I である。ある態様において、少なくとも 1 個の R^G は、置換または非置換アルキル(例として、置換または非置換 $C_1 \sim 6$ アルキル)である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換 $C_1 \sim 3$ アルキルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換メチルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、非置換メチルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換メチルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、 $-CF_3$ である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換エチルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換エチルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、非置換エチルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換プロピルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換アルケニル(例として、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルケニル)である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換アルキニル(例として、置換または非置換 $C_2 \sim 6$ アルキニル)である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換カルボシクリル(例として、炭素環系中ゼロ、1、または 2 個の二重結合を含む、置換または非置換の 3 ~ 7 員の単環式カルボシクリル)である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換ヘテロシクリル(例として、置換または非置換の 5 ~ 10 員の単環式または二環式ヘテロ環、ここでヘテロ環中 1 または 2 個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である)である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換ホルホルニルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、式：

20

30

【化 136】

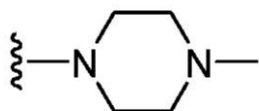
40



で表される。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、置換または非置換ピペラジニルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも 1 つの場合は、式：

50

【化 1 3 7】

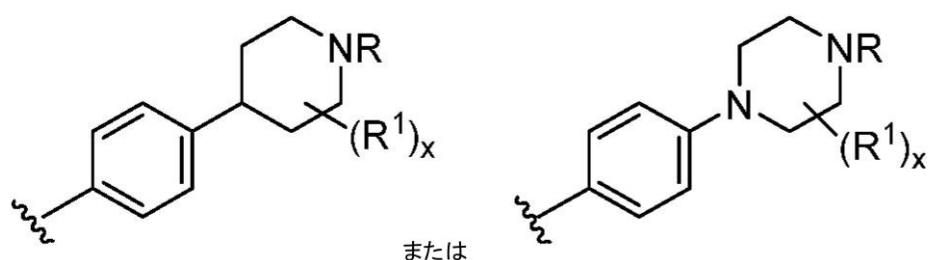


で表される。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換アリール（例として、置換または非置換の6～10員アリール）である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、ベンジルである。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換フェニルである。ある態様において、 R^B のうち少なくとも1つの場合は、置換または非置換ヘテロアリール（例として、置換または非置換の5～6員の単環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である；あるいは置換または非置換の9～10員の二環式ヘテロアリール、ここでヘテロアリール環系中1、2、3、または4個の原子は、独立して、窒素、酸素、または硫黄である）である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、 $-OR^a$ であるが、ここで R^a は、水素、あるいは置換または非置換 $C_1\sim 6$ アルキル（例として、 $-OH$ または $-OMe$ ）である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、 $-OMe$ である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、 $-OEt$ である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、 $-OPr$ である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、 $-OiPr$ である。ある態様において、 R^G のうち少なくとも1つの場合は、 $-N(R^b)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^b)R^a$ 、 $-C(=NR^b)OR^a$ 、 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^b)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^a$ 、 $-NR^bC(=O)N(R^b)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 、または $-OC(=O)N(R^b)_2$ である。

【0166】

ある態様において、置換基 R^K をもつ環Aは、式：

【化 1 3 8】



で表される。

【0167】

ある態様において、置換基 R^K をもつ環Aは、式：

10

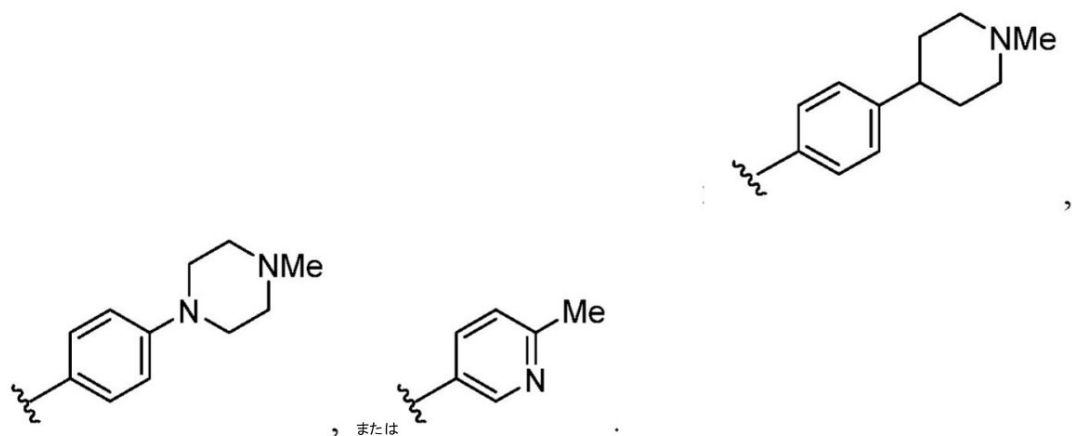
20

30

40

50

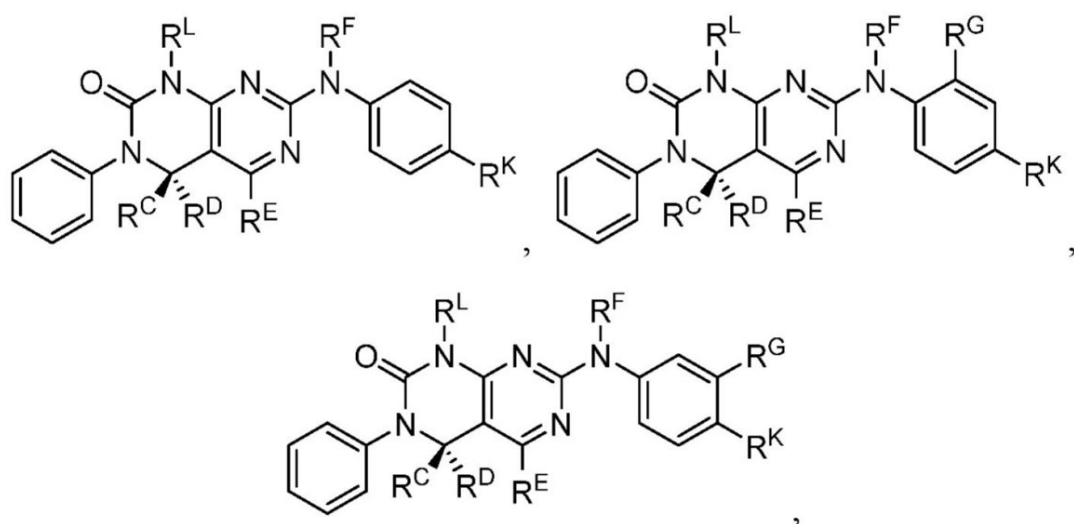
【化 1 3 9】



10

で表される。ある態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式：

【化 1 4 0】



20

30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

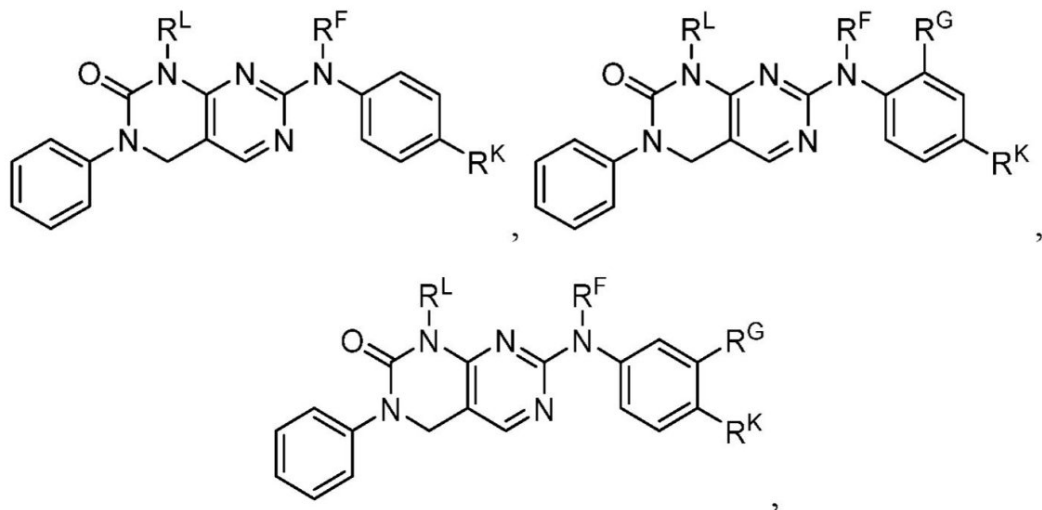
【 0 1 6 8】

ある態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式：

40

50

【化 1 4 1】



10

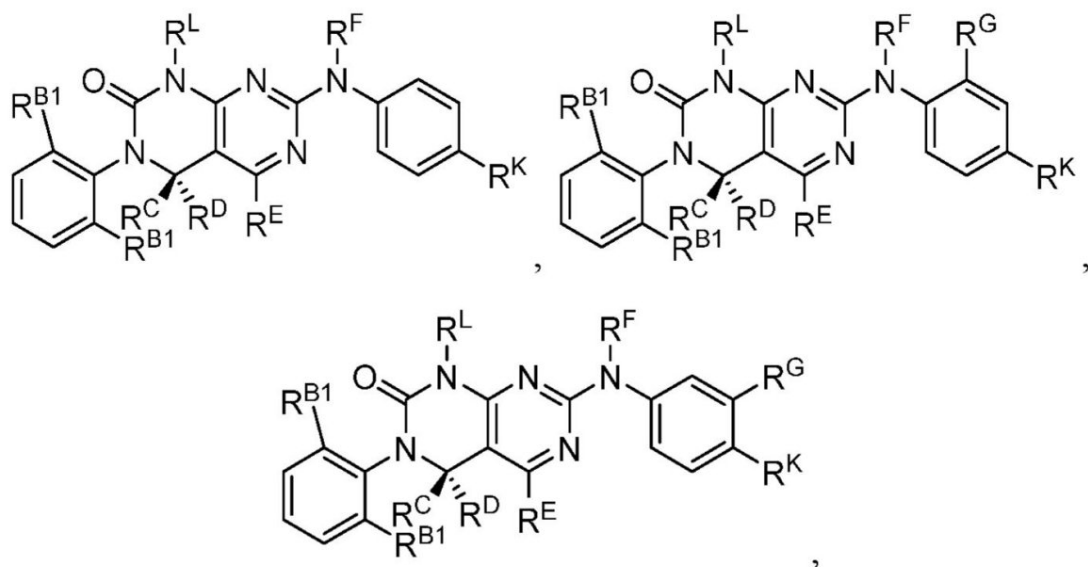
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0 1 6 9】

ある態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式：

20

【化 1 4 2】

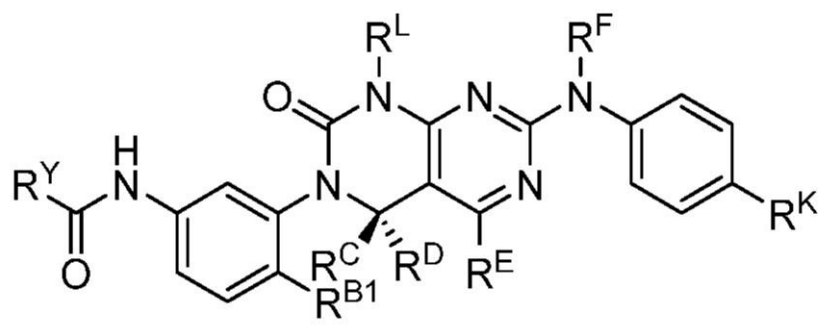


30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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、式 (I I I) で表される化合物は、式：

40

【化 1 4 3】



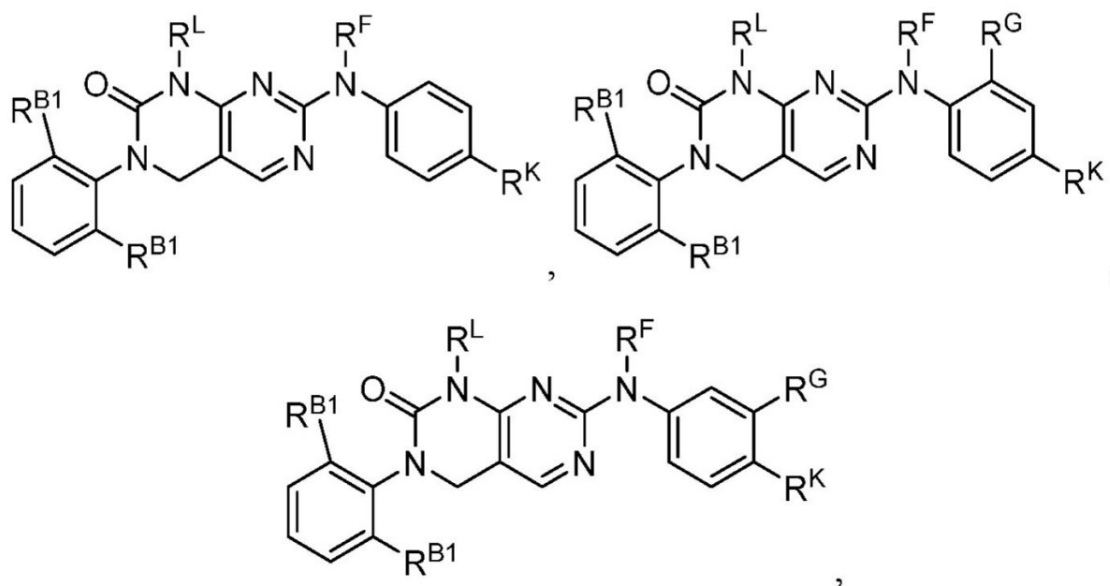
10

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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 1 7 0】

ある態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式：

【化 1 4 4】



20

30

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

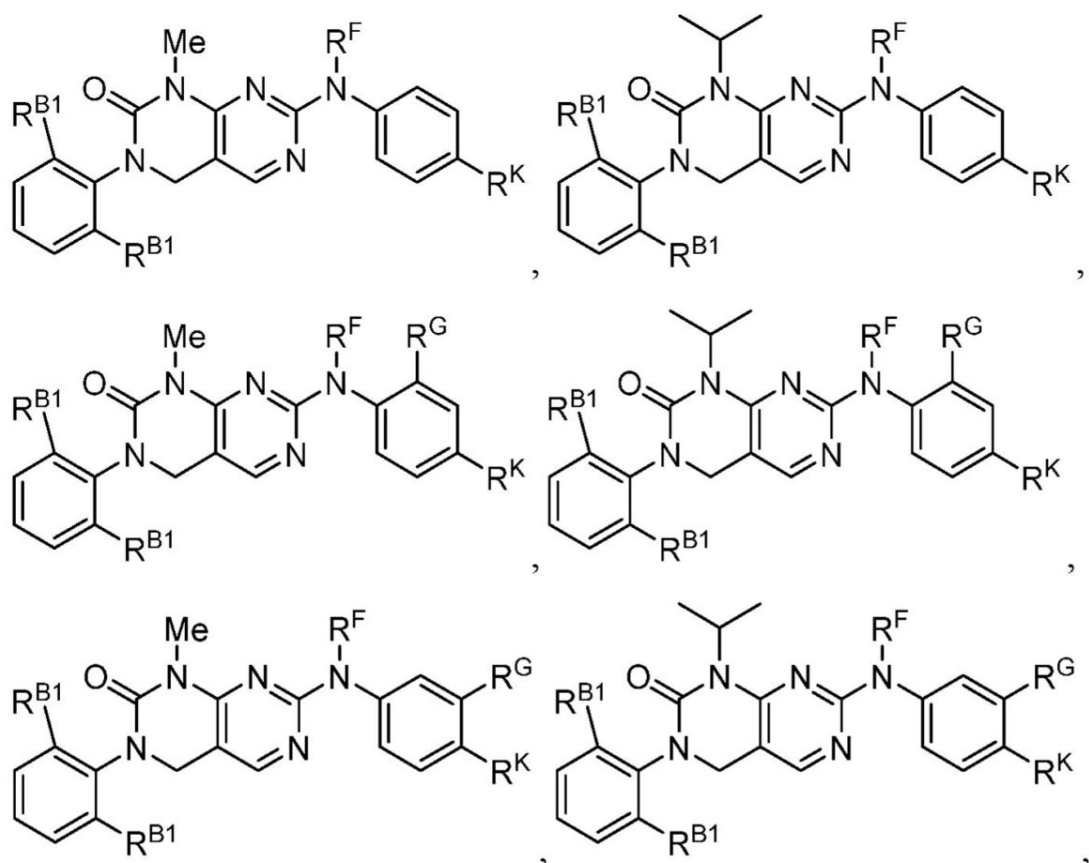
【0 1 7 1】

ある態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式：

40

50

【化 1 4 5】



10

20

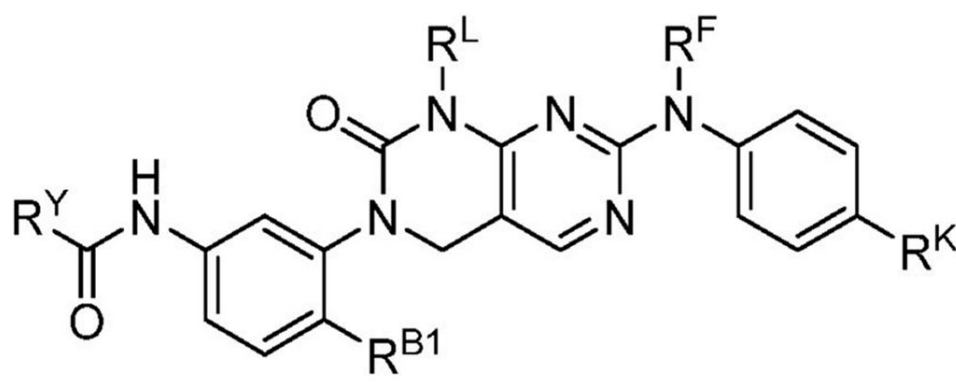
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0 1 7 2】

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 4 6】



40

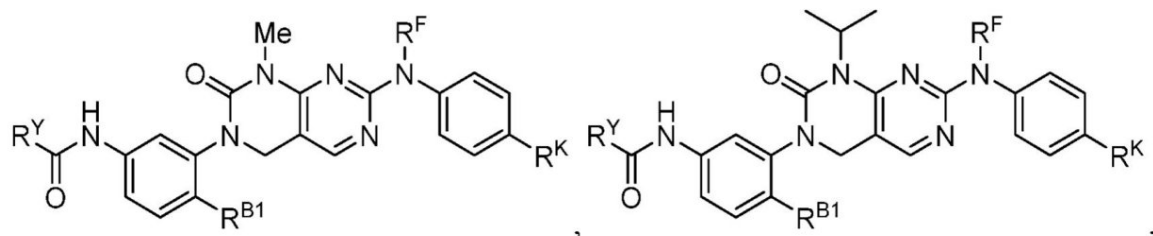
で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、多形、共結晶、互変異性体、立体異性体、同位体標識された誘導体、またはプロドラッグである。

【0 1 7 3】

ある態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式：

50

【化 1 4 7】



で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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。

10

【0 1 7 4】

ある態様において、式 (I I I) で表される化合物は、式：

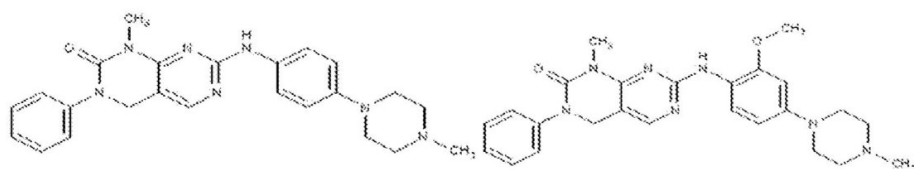
20

30

40

50

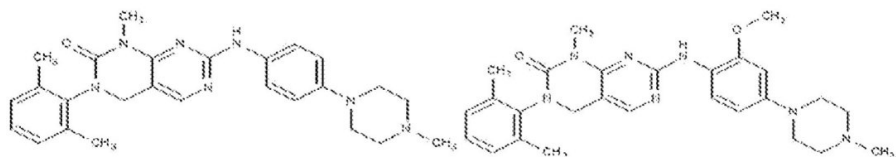
【化 1 4 8】



(HG-11-137-01)

(HG-11-139-02)

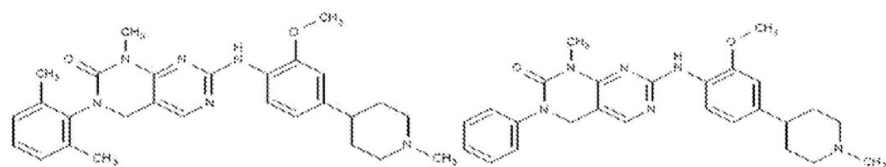
10



(YKL-06-029)

(YKL-06-030)

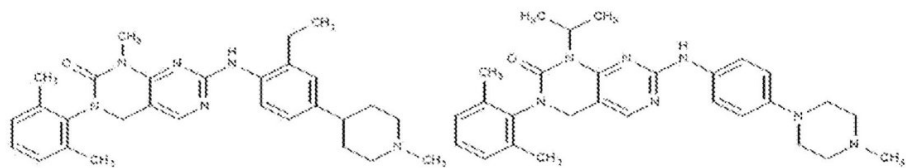
20



(YKL-06-031)

(YKL-06-033)

30



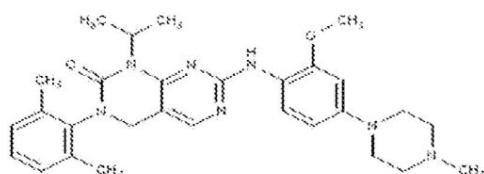
(YKL-06-046)

(YKL-06-058)

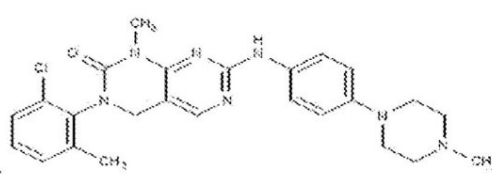
40

50

【化 1 4 9】

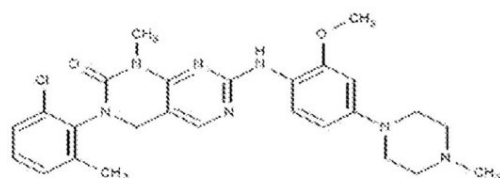


(YKL-06-059)

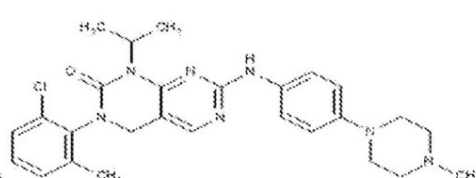


(YKL-06-084)

10

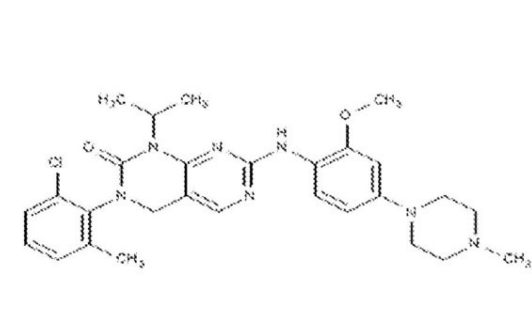


(YKL-06-085)

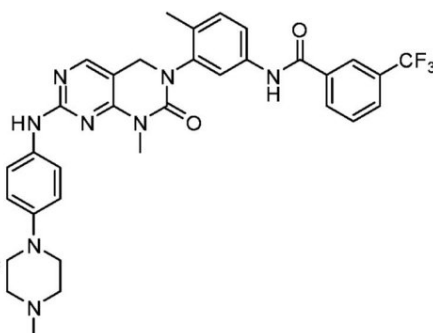


(YKL-06-086)

20

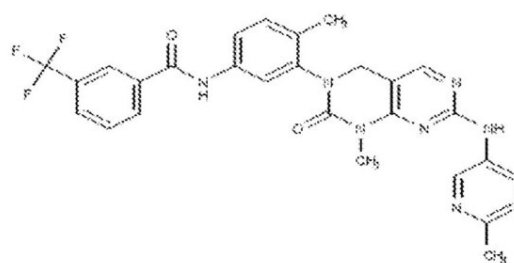


(YKL-06-087)



(HG-11-23-01)

30



(HG-4-34-01),

40

で表されるか、またはその薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、水和物、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 1 7 5】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式 (I)、(II)、(III) 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、またはプロドラッグである。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、式 (I)、(II)、(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。

【 0 1 7 6】

本明細書に記載のある化合物は、タンパク質キナーゼに結合するか、および/またはこ

50

れを阻害する。ある態様において、タンパク質キナーゼは、S I Kである。ある態様において、タンパク質キナーゼは、S I K 1である。ある態様において、タンパク質キナーゼは、S I K 2である。ある態様において、タンパク質キナーゼは、S I K 3である。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））へ非共有結合的に結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））へ可逆的に結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））へ非可逆的に結合する。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性をモジュレートする。ある態様において、本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性を阻害する。

10

【0177】

本明細書に記載の化合物の、タンパク質キナーゼに対する結合親和性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））は、当該技術分野において知られている方法（例として、等温滴定熱量測定（I T C））を使用する、化合物およびタンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の付加体の解離定数（ K_d ）値によって測定されてもよい。ある態様において、付加体は、化合物およびタンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））を含むが、これらは、互いへ結合（例として、非共有結合的に）されている。ある態様において、付加体の K_d 値は、約100 μ M以下、約10 μ M以下、約1 μ M以下、約100 nM以下、約10 nM以下、または約1 nM以下である。

20

【0178】

ある態様において、タンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））は、本明細書に記載の化合物によって阻害される。本明細書に記載の化合物によるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の阻害は、化合物またはその医薬組成物が、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））に直接的または間接的に接触させられたときの、化合物の最大半量の阻害濃度（ IC_{50} ）値によって測定されてもよい。 IC_{50} 値は、当該技術分野において知られている方法（例として、競合結合アッセイによる）を使用して得られてもよい。ある態様において、本明細書に記載の化合物の IC_{50} 値は、約1 mM以下、約100 μ M以下、約10 μ M以下、約1 μ M以下、約100 nM以下、約10 nM以下、または約1 nM以下である。

30

【0179】

本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性を選択的にモジュレートしてもよい。ある態様において、化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性を選択的に阻害する。ある態様において、化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性を選択的に増大させる。ある態様において、化合物は、2種以上のタンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性を同程度に阻害する。ある態様において、化合物は、2種以上のタンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性を同程度に増大させる。

40

【0180】

50

第2タンパク質キナーゼに対する第1タンパク質キナーゼ（例として、S I K）の活性を阻害することにおける本明細書に記載の化合物の選択性は、第1タンパク質キナーゼ（例として、S I K）の活性を阻害することにおける化合物のIC₅₀値分の、第2タンパク質キナーゼ（例として、S I K）の活性を阻害することにおける化合物のIC₅₀値という商によって測定されてもよい。第2タンパク質キナーゼに対して第1タンパク質キナーゼ（例として、S I K）の活性をモジュレートすることにおける本明細書に記載の化合物の選択性はまた、化合物および第1タンパク質キナーゼ（例として、S I K）の付加体のK_d値分の、化合物および第2タンパク質キナーゼの付加体のK_d値という商によっても測定されてもよい。ある態様において、選択性は、少なくとも約1倍、少なくとも約3倍、少なくとも約10倍、少なくとも約30倍、少なくとも約100倍、少なくとも約300倍、少なくとも約1,000倍、少なくとも約3,000倍、少なくとも約10,000倍、少なくとも約30,000倍、または少なくとも約100,000倍である。

10

【0181】

本明細書に記載の化合物は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の異常な活性（例として、増大した活性）に関連する疾患の処置および/または予防に有用であってもよいことが予期される。タンパク質キナーゼが、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、および代謝障害などの広範な疾患に関与することは、当該技術分野において知られている。したがって、本明細書に記載の化合物は、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、および代謝障害の処置および/または予防に有用であることが予期される。

20

【0182】

医薬組成物、キット、および投与

本開示は、式（I）、（II）または、（III）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、またはプロドラッグ、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、本明細書に記載の医薬組成物は、式（I）、（II）、または（III）で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、および薬学的に許容し得る賦形剤を含む。

【0183】

30

ある態様において、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物中、有効量で提供される。ある態様において、有効量は、治療的に有効な量である。ある態様において、有効量は、予防的に有効な量である。ある態様において、有効量は、増殖性疾患の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、筋骨格疾患の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、増殖性疾患の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、筋骨格疾患の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、血液病の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、血液病の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、神経学的疾患の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、神経学的疾患の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、疼痛状態の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、疼痛状態の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、精神障害の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、精神障害の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、代謝障害の処置を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、代謝障害の予防を、これを必要とする対象において行うのに有効な量である。ある態様において、有効量は、対象

40

50

または細胞におけるタンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性（例として、異常な活性、増大した活性）を阻害するのに有効な量である。

【0184】

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

10

【0185】

ある態様において、本明細書に記載の化合物または組成物に接触させられる細胞は、in vitroで存在するものである。ある態様において、本明細書に記載の化合物または組成物に接触させられる細胞は、in vivoで存在するものである。

20

【0186】

本明細書に記載の化合物の有効量は、1日または数日間、1以上の用量投与において（投与のモードに依存して）、約0.001mg/kgから約1000mg/kgまで変動してもよいが、ここでmg/kgは、対象のkg重量に対する、化合物のmgである。ある態様において、1用量あたりの有効量は、約0.001mg/kgから約1000mg/kgまで、約0.01mg/kgから約750mg/kgまで、約0.1mg/kgから約500mg/kgまで、約1.0mg/kgから約250mg/kgまで、および約10.0mg/kgから約150mg/kgまで変動する。

【0187】

ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼの活性を、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%まで阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼの活性を、10%以下、20%以下、30%以下、40%以下、50%以下、60%以下、70%以下、80%以下、90%以下、95%以下、または98%以下まで阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼの活性を、この段落に記載のあるパーセンテージと、この段落に記載の別のパーセンテージとの間の範囲（両端含む）で阻害するのに有効な量である。

30

【0188】

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

40

【0189】

医薬組成物は、バルクで、単回単位用量として、および/または複数の単回単位用量として、調製され、パッケージングされ、および/または販売され得る。「単位用量」は、活性成分の所定量を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は一般に、対象に投与されるであろう活性成分の投薬量、および/または、かかる投薬量の二分の一または三

50

分の一など、かかる投薬量の好都合な画分に等しい。

【 0 1 9 0 】

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

【 0 1 9 1 】

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

10

【 0 1 9 2 】

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

【 0 1 9 3 】

例示の造粒剤および／または分散剤は、ジャガイモデンプン、トウモロコシデンプン、タピオカデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、クレー、アルギン酸、グアーガム、シトラスパルプ、寒天、ベントナイト、セルロース、および木製品、天然スポンジ、カチオン交換樹脂、炭酸カルシウム、ケイ酸塩、炭酸ナトリウム、架橋ポリ(ビニル-ピロリドン)(クロスポリドン)、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、四級アンモニウム化合物、およびこれらの混合物を包含する。

20

【 0 1 9 4 】

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

30

40

50

リオキシメチレンステアレート、およびSolutol（登録商標）、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例として、Cremophor（登録商標）、ポリオキシエチレンエーテル（例えば、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（Brij（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／またはこれらの混合物を包含する。

【0195】

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

【0196】

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

【0197】

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

【0198】

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

【0199】

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

【0200】

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

10

20

30

40

50

エニルエチルアルコールを包含する。

【0201】

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

【0202】

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

10

【0203】

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

20

【0204】

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

【0205】

30

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

40

【0206】

経口および非経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容し得るエマルション、マイクロエマルション、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を包含する。活性成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸酢酸工

50

チルエチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（例として、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルなどの、可溶化剤および乳化剤、およびこれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュバント、甘味料、香味料、および香料を包含し得る。非経口投与のためのある態様において、本明細書に記載のコンジュゲートは、Cremophor（登録商標）、アルコール、油、変性油、グリコール、ポリソルバート、シクロデキストリン、ポリマー、およびこれらの混合物などの可溶化剤と混合される。

10

【0207】

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

20

【0208】

注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルターに通す濾過によって、または使用に先立ち、滅菌水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、滅菌され得る。

【0209】

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

30

【0210】

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または坐剤ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤または担体（これらは、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、したがって直腸または腔腔で融解して活性成分を放出する）と混合することによって調製され得る坐剤である。

【0211】

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

40

50

シウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムなどの潤滑剤、およびこれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤のケースにおいて、剤形は、緩衝剤を包含してもよい。

【0212】

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

10

【0213】

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

20

【0214】

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

30

40

【0215】

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

【0216】

50

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

【0217】

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

10

20

【0218】

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

【0219】

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

30

【0220】

経肺送達に有用であるとして本明細書に記載される処方物は、本明細書に記載の医薬組成物の鼻腔内送達に有用である。鼻腔内投与に好適な別の処方物は、活性成分を含み、約 0.2 から 500 マイクロメートルまでの平均粒子を有する、粗い粉末である。かかる処方物は、鼻孔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。

40

【0221】

経鼻投与のための処方物は、例えば、わずか約 0.1 % (w/w) から 100 % (w/w) もの活性成分を含んでもよく、本明細書中に記載される 1 以上の追加の成分を含んでもよい。本明細書に記載の医薬組成物は、口腔内投与のための処方物において、調製、梱包、および／または販売され得る。かかる処方物は、例えば、従来の方法を使用して作製された錠剤、および／またはトローチ剤(lozenges)の形態であってもよく、例えば、活性

50

成分を 0.1 ~ 20 % (w/w) 含んでもよく、その残余は、経口的に溶解可能および / または分解可能な組成物と、任意に、本明細書に記載の追加の成分の 1 以上とを含む。代わりに、口腔内投与のための処方物は、活性成分を含む粉末および / またはエアロゾル化および / または微粒化された溶液および / または懸濁液を含んでもよい。かかる粉末化、エアロゾル化、および / またはエアロゾル化された処方物は、分散されたとき、約 0.1 から約 200 ナノメートルまでの範囲の平均粒子および / または液滴サイズを有していてもよく、さらに、本明細書に記載の追加の成分を 1 以上含んでもよい。

【0222】

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

10

【0223】

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

20

【0224】

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

30

【0225】

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

40

【0226】

有効量を達成するために要求される化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、および総体的な状態、副作用または障害の重症度、特定の化合物（単数または複数）の固有性、投与のモード等に依存して、対象毎に変動するであろう。有効量は、単回用量（例と

50

して、単回経口用量）または複数回用量（例として、複数回経口用量）において包含されてもよい。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるかまたは組織または細胞へ適用されるとき、複数回用量のいずれか2つの用量は、本明細書に記載の化合物の、異なるかまたは実質的に同じ量を包含する。ある態様において、複数回用量が対象へ投与されるかまたは組織または細胞へ適用されるとき、複数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日につき3用量、1日につき2用量、1日につき1用量、1日おきに1用量、2日おきに1用量、毎週1用量、隔週1用量、3週毎に1用量、または4週毎に1用量である。ある態様において、複数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日あたり1用量である。ある態様において、複数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日あたり2用量である。ある態様において、複数回用量を対象へ投与するかまたは複数回用量を組織または細胞へ適用する頻度は、1日あたり3用量である。ある態様において、複数回用量が対象に投与されるかまたは組織または細胞へ適用されるとき、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、1日、2日、4日、1週間、2週間、3週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、6カ月、9カ月、1年、2年、3年、4年、5年、7年、10年、15年、20年、または対象、組織、または細胞の寿命である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、3カ月、6カ月、または1年である。ある態様において、複数回用量の初回用量と終回用量との間の期間は、対象、組織、または細胞の寿命である。ある態様において、本明細書に記載の用量（例として、単回用量、または複数回用量のいずれかの用量）は独立して、本明細書に記載の化合物の、0.1 μg と1 μg との間（両端含む）、0.001 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 との間を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の1 mg と3 mg との間（両端含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の3 mg と10 mg との間（両端含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の10 mg と30 mg との間（両端含む）を包含する。ある態様において、本明細書に記載の用量は、独立して、本明細書に記載の化合物の30 mg と100 mg との間（両端含む）を包含する。

【0227】

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

【0228】

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

【 0 2 2 9 】

化合物または組成物は、化合物または組成物とは異なり、かつ例として併用治療として有用であり得る 1 種以上の追加の医薬剤と同時に、これに先立ち、またはこれに続いて、投与され得る。医薬剤は、治療的に活性な剤を包含する。医薬剤はまた、予防的に活性な剤をも包含する。医薬剤は、薬物化合物（例として、米国連邦規則集（CFR）に提供されるとおり、米国食品医薬品局によって、ヒトへの使用または獣医学的使用が承認された化合物）、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク質、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に連結された小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞などの小有機分子を包含する。ある態様において、追加の医薬剤は、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の処置および／または予防に有用な医薬剤である。各々の追加の医薬剤は、その医薬品について決定された用量にておよび／または日程で、投与されてもよい。追加の医薬剤はまた、単回用量において、互いとともにおよび／または本明細書に記載の化合物または組成物とともに投与されてもよく、または異なる用量において、別個に投与されてもよい。レジメンに採用される特定の組み合わせは、本明細書に記載の化合物の、追加の医薬剤（単数または複数）との適合性、および／または達成されるべき所望の治療的および／または予防的効果を考慮するであろう。一般に、組み合わせにおける追加の医薬剤（単数または複数）は、これらが個々に利用されるレベルを超えないレベルにて利用されることが予期される。いくつかの態様において、組み合わせにおいて利用されるレベルは、個々に利用されるレベルより低いものであろう。

10

20

【 0 2 3 0 】

追加の医薬剤は、これらに限定されないが、抗増殖剤、抗筋骨格疾患剤、抗がん剤、細胞毒性薬、抗血管新生剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、心血管治療剤、コレステロール降下剤、抗糖尿病剤、抗アレルギー剤、避妊剤、および疼痛緩和剤を包含する。ある態様において、追加の医薬剤は、抗増殖剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、抗筋骨格疾患剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、抗がん剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、抗ウイルス剤である。ある態様において、追加の医薬剤は、タンパク質キナーゼの結合剤またはインヒビターである。ある態様において、追加の医薬剤は、エピジェネティックまたは転写モジュレーター（例として、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC 阻害剤）、リジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤）、細胞分裂抑制薬（例として、タキサンおよびビンカルカロイド）、ホルモン受容体モジュレーター（例として、エストロゲン受容体モジュレーターおよびアンドロゲン受容体モジュレーター）、細胞シグナリング経路阻害剤（例として、チロシンタンパク質キナーゼ阻害剤）、タンパク質安定性のモジュレーター（例として、プロテアソーム阻害剤）、Hsp90 阻害剤、グルココルチコイド、全トランス型レチノイン酸、および分化を促進する他の剤からなる群から選択される。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物は、これらに限定されないが、外科手術、放射線治療、移植（例として、幹細胞移植、骨髄移植）、免疫治療、および化学治療を包含する抗がん治療と組み合わせて施され得る。

30

40

【 0 2 3 1 】

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

50

【 0 2 3 2 】

よって、一側面において、提供されるのは、本明細書に記載の化合物または医薬組成物を含む第1容器を包含するキットである。ある態様において、キットは、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の処置を、これを必要とする対象において行うのに有用である。ある態様において、キットは、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の予防を、これを必要とする対象において行うのに有用である。ある態様において、キットは、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性（例として、増大した活性などの異常な活性）を阻害するのに有用である。

10

【 0 2 3 3 】

ある態様において、本明細書に記載のキットはさらに、キットに包含される化合物または医薬組成物を使用するための指示を包含する。ある態様において、キットは、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、または本明細書に記載の医薬組成物；および化合物、薬学的に許容し得る塩、または医薬組成物を使用するための指示を含む。本明細書に記載のキットはまた、米国食品医薬品局（F D A）などの規制機関によって要求されるとおりの情報をも包含していてもよい。ある態様において、キットに包含される情報は、処方情報（prescribing information）である。ある態様において、キットおよび指示は、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の処置を、これを必要とする対象において行うことに備えるものである。ある態様において、キットおよび指示は、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、または代謝障害）の予防を、これを必要とする対象において行うことに備えるものである。ある態様において、キットおよび指示は、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の活性（例として、増大した活性などの異常な活性）をモジュレートすること（例として、阻害すること）に備えるものである。本明細書に記載のキットは、別個の組成物として、本明細書に記載の1種以上の追加の医薬剤を包含していてもよい。

20

【 0 2 3 4 】

処置の方法および使用

本開示は、タンパク質キナーゼ（例として、S I K）の活性（例として、増大した活性または減少した活性などの異常な活性）をモジュレートする（例として、阻害する、または増大する）方法を提供する。本開示は、対象または細胞におけるS I K（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3）の活性（例として、増大した活性または減少した活性などの異常な活性）をモジュレートする（例として、阻害する、または増大する）方法を提供する。本開示はまた、タンパク質キナーゼの異常な活性（例として、増大した活性）に関連する疾患などの広範な疾患、例として、増殖性疾患、筋骨格疾患、遺伝性疾患、血液病、神経学的疾患、疼痛状態、精神障害、および代謝障害の処置を、これを必要とする対象において行う方法をも提供する。

30

40

【 0 2 3 5 】

別の側面において、本開示は、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））をモジュレートする方法を提供する。ある態様において、提供されるのは、対象におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法である。ある態様において、提供されるのは、細胞におけるタンパク質キナーゼの活性を阻害する方法である。ある態様において、提供されるのは、対象におけるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））を増大する方法である。ある態様において、提供されるのは、細胞におけるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））

50

を増大する方法である。ある態様において、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））は、本明細書に記載の方法によって、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%まで阻害される。ある態様において、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））は、本明細書に記載の方法によって、少なくとも約1%、少なくとも約3%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%まで増大する。いくつかの態様において、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））は、方法によって選択的に阻害される。いくつかの態様において、対象または細胞におけるタンパク質キナーゼの活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））は、方法によって選択的に増大する。

10

【0236】

本開示の別の側面は、疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法に関する。ある態様において、疾患は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））に関連する。ある態様において、疾患は、タンパク質キナーゼの活性に関連する。ある態様において、疾患は、タンパク質キナーゼの異常な活性（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））に関連する。ある態様において、疾患は、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））の増大した活性に関連する。

20

【0237】

ある態様において、疾患は、増殖性疾患である。ある態様において、疾患は、がんである。ある態様において、疾患は、良性新生物である。ある態様において、疾患は、病的血管新生に関連する。ある態様において、疾患は、炎症性疾患である。ある態様において、疾患は、自己免疫疾患である。ある態様において、疾患は、筋骨格疾患である。ある態様において、疾患は、遺伝性疾患である。ある態様において、疾患は、血液病である。ある態様において、疾患は、神経学的疾患である。ある態様において、疾患は、疼痛状態である。ある態様において、疾患は、精神障害である。ある態様において、疾患は、代謝障害である。

30

【0238】

もう1つの他の側面において、本開示は、本明細書に記載の疾患の予防を、これを必要とする対象において行う方法を提供する。

【0239】

ある態様において、本開示の方法は、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の有効量を、これを必要とする対象へ投与することを包含する。ある態様において、疾患の処置を、これを必要とする対象において行う方法は、治療的に有効な量の、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、または本明細書に記載の医薬組成物を、対象へ投与することを含むが、ここで疾患は、タンパク質キナーゼの異常な活性に関連する。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物が投与される対象は、ヒトである。ある態様において、本明細書に記載の化合物または医薬組成物が投与される対象は、非ヒト動物である。ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼの活性を、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%まで阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼの活性を、10%以下

40

50

、20%以下、30%以下、40%以下、50%以下、60%以下、70%以下、80%以下、90%以下、95%以下、または98%以下まで阻害するのに有効な量である。ある態様において、有効量は、タンパク質キナーゼの活性を、この段落に記載のあるパーセンテージとこの段落に記載の別のパーセンテージとの間（両端含む）の範囲まで阻害するのに有効な量である。

【0240】

ある態様において、本開示の方法は、治療的に有効な量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物を、これを必要とする対象へ投与することを包含する。ある態様において、本開示の方法は、予防的に有効な量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物を、これを必要とする対象へ投与することを包含する。ある態様において、本開示の方法は、有効量の本明細書に記載の化合物または医薬組成物に、細胞を接触させることを包含する。

10

【0241】

別の側面において、本開示は、本明細書に記載の方法（例として、タンパク質キナーゼ（例として、SIKのキナーゼ（例として、SIK1、SIK2、またはSIK3のキナーゼ））を阻害する方法、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患）を処置する方法、疾患（例として、増殖性疾患、筋骨格疾患）を予防する方法、または化合物のライブラリをスクリーニングする方法）における使用のための本明細書に記載の化合物を提供する。

【0242】

もう1つの他の側面において、本開示は、本明細書に記載の方法（例として、タンパク質キナーゼ（例として、SIKのキナーゼ（例として、SIK1、SIK2、またはSIK3のキナーゼ））を阻害する方法、疾患（例として、増殖性または筋骨格疾患）を処置する方法、疾患（例として、増殖性または筋骨格疾患）を予防する方法、または化合物のライブラリをスクリーニングする方法）における使用のための本明細書に記載の医薬組成物を提供する。

20

【0243】

化合物のライブラリをスクリーニングする方法

本開示の別の側面は、本明細書に記載の方法に有用な化合物またはその薬学的に許容し得る塩を同定するための、化合物およびその薬学的に許容し得る塩のライブラリをスクリーニングする方法に関する。ある態様において、ライブラリをスクリーニングする方法は、少なくとも2種の異なる本明細書に記載の化合物を得ること；およびその異なる本明細書に記載の化合物を使用して少なくとも1種のアッセイを実施することを包含する。ある態様において、少なくとも1種のアッセイは、本明細書に記載の方法に有用な化合物を同定するのに有用である。

30

【0244】

典型的には、化合物のライブラリをスクリーニングする方法は、少なくとも1種のアッセイを伴う。ある態様において、アッセイは、本明細書に記載の疾患の処置および/または予防に関連するか、またはタンパク質キナーゼの活性（例として、SIKのキナーゼ（例として、SIK1、SIK2、またはSIK3のキナーゼ））のモジュレーション（例として、阻害）に関連する1以上の特徴を検出するために実施される。特徴は、所望の特徴（例として、疾患の処置に関連する特徴、疾患の予防に関連する特徴、またはタンパク質キナーゼ（例として、SIKのキナーゼ（例として、SIK1、SIK2、またはSIK3のキナーゼ））の阻害に関連する特徴）であってもよい。特徴は、所望されない特徴（例として、未処置の疾患に関連する特徴、予防されてこなかった疾患に関連する特徴、またはタンパク質キナーゼの活性（例として、SIKのキナーゼ（例として、SIK1、SIK2、またはSIK3のキナーゼ））の非モジュレーションに関連する特徴）であってもよい。アッセイは、酵素活性アッセイ、免疫アッセイ（サンドイッチ型アッセイ、競合結合アッセイ、ワンステップの直接的な試験(one-step direct test)、2段階試験(two-step test)、またはプロットアッセイなど）であってもよい。少なくとも1種のアッセイを実施するステップは、ロボット制御で(robotically)または手動で実施されてもよい。ある態様において、アッセイは、(a)化合物のライブラリを、タンパク質キナーゼ（例とし

40

50

て、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ）に接触させること；および（b）化合物のライブラリの、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））に対する結合を検出することを含む。ある態様において、アッセイは、化合物のライブラリの、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））に対する特定の結合を検出することを含む。ある態様において、化合物のライブラリの、タンパク質キナーゼ（例として、S I Kのキナーゼ（例として、S I K 1、S I K 2、またはS I K 3のキナーゼ））に対する、検出された結合は、本明細書に記載の方法に有用な化合物を同定するのに有用である。ある態様において、結合を検出するステップは、示差走査型蛍光定量（D S F）、等温滴定熱量測定（I T C）、および/または化学増幅型ルミネッセンスプロキシミティホモジニアスアッセイ(an amplified luminescence proximity homogeneous assay)（A L P H A）を使用することを含む。少なくとも1種のアッセイを実施するステップは、in vitroまたはin vivoで細胞において実施されてもよい。

10

【0245】

例

本開示がより完全に理解され得るために、以下の例を明記する。本出願に記載の例は、本明細書に提供される化合物、医薬組成物、使用、および方法を説明するために提示されるものであって、それらの範囲を限定するものとは決して解釈されるべきではない。

【0246】

20

実験手順

例Ⅰ． 選択された化合物および生物学的活性

S I K 2 タンパク質の生成および精製

ヒトS I K 2 オープンリーディングフレーム（Clone TRCN0000491575）をコードするレンチウイルス発現構築物は、Broad Institute Genetic Perturbation Platformから得た。ヒトS I K 2をP C Rで増幅し、先に記載のとおり（Scholz, et al., BMC Biotechnol., 13, 12 (2013)）、バキュロウイルス発現ベクターpCoofy29中へクローニングした結果、Spodoptera frugiperda（S f 9）昆虫細胞発現のためのH i s 6 - M B Pタグ付きS I K 2構築物が得られた。高タイターの組み換えバキュロウイルスが、Bac-to-Bacバキュロウイルス発現系（Invitrogen）を使用して得られた。S f 9細胞を 3×10^6 細胞/mLの細胞密度にて、P 1ウイルスにより感染の多重度5で感染させた。細胞を、感染から48 h後にて27℃にて遠心分離によって回収した。細胞ペレットを、5 mM T r i s 7.5、250 mM N a C l、5 %グリセロール、0.5 mM T C E P、および1錠剤のE D T Aフリープロテアーゼインヒビター（Roche）を含有する溶解緩衝液中、ホモジナイズ(homogenization)によって溶解した。H i s 6 - M B Pタグ付きS I K 2タンパク質を、Ni-NTA superflow resin（Qiagen）とともに4℃にて2 hインキュベートすることによって、細胞溶解物から単離した。徹底した洗浄(extensive washes)の後、結合したタンパク質を、緩衝イミダゾールによって溶出させた。溶出されたタンパク質を、50 mM T r i s 7.5、150 mM N a C l、0.5 mM T C E P、および2 %グリセロールを含有する緩衝液とともにsuperdex 200ゲル濾過カラム（GE Healthcare）を使用してさらに精製した。モノマー種(The monomeric species)を収集し、クマシーブルー染色S D S - P A G Eゲルによって分析した。これによって試料純度が80 %より大きいことが指し示された。この調製を、キャリパー(caliper)アッセイ化合物I C₅₀測定のために使用した。

30

40

【0247】

S I K 2 キナーゼ活性アッセイ

選択された化合物について下の表5中のI C₅₀を、キャリパーベースの移動度シフトアッセイ（PerkinElmer）によって測定した。これらの実験のために、完全長H i s 6 - M B Pタグ付きh S I K 2（4 nM）を、100 mM H E P E S 7.5、10 mM M g C l₂、2.5 mM D T T、0.004 % Tween20、0.003 % Brij-35、30 μM

50

A T P および $1.5 \mu\text{M}$ ProfilerPro FL-Peptide 10 (5-FAMKKKVSRSGLYRSPSPMPE NLNRPR-COOH、PerkinElmer、カタログ番号760354) を含有する緩衝液 5 中、HG-9-91-01 誘導体とともに $r t$ にてインキュベートした。反応を、1 hr 後に 20 mM E D T A ($p H 8$) を加えることによってクエンチし、基質変換のパーセンテージをLabChip EZ Reader II (PerkinElmer) によって測定した S I K 2 阻害について $I C_{50}$ を、Genedata Screener software suite (Genedata) におけるSmartFit非線形回帰を使用して算出した。選択された化合物について $I C_{50}$ を下の表 5 に列挙する。

【 0 2 4 8 】

化合物の特徴付け

尿素形成を、Biotage (登録商標) Initiator⁺ Microwave Synthesizerを使用して実施した。全反応を、 0.25 mmE の薄層クロマトグラフィー (T L C) によってモニターした。SunFire (商標) C18カラム ($4.6 \times 50 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ 粒子サイズ) を使用する、Merckプレコート(pre-coated)シリカゲルプレート ($60 F_{254}$) およびWaters L C M S 系 (Waters 2489 UV/Visible Detector、Waters 3100 Mass、Waters 515 H PLCポンプ、Waters 2545 Binary Gradient Module、Waters Reagent Manager、Waters 2767 Sample Manager) : 溶媒勾配 = 0 min にて $97\% \text{ A}$ 、 5 min にて $0\% \text{ A}$; 溶媒 A = 水中 $0.035\% \text{ T F A}$; 溶媒 B = アセトニトリル中 $0.035\% \text{ T F A}$; 流速 : 2.5 mL/min である。反応生成物の精製を、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) とともにCombiFlash (登録商標) Rfを使用するフラッシュクロマトグラフィーによって実行した。全化合物の純度は 95% 超であった。これはWaters LCMS系で分析した。 ^1H NMRおよび ^{13}C NMRスペクトルは、Varian Inova-600 (^1H については 600 MHz 、および ^{13}C については 125 MHz) 分光計を使用して得た。化学シフトは、 ^1H NMRについてクロロホルム ($\delta = 7.24$) または ^1H NMRについてジメチルスルホキシド ($\delta = 2.50$) および ^{13}C NMRについてジメチルスルホキシド ($\delta = 39.51$) と比べて報告したものである。データは、(b r = ブロード、s = 一重線、d = 二重線、t = 三重線、q = 四重線、m = 多重線) として報告したものである。

【 0 2 4 9 】

例 I I . YKL-04-114およびYKL-05-093の調製

特に断りのない限り、試薬および溶媒は、商業的な供給元から受け取ったものとして使用した。核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は、 400 MHz にてプロトンのためのBruker AVANCE分光計上で得られた。スペクトルは、 ppm () で与えられ、カップリング定数 J は、ヘルツ(Hertz)で報告される。溶媒ピークは、プロトンスペクトルのための参照ピークとして使用した。L C - M S スペクトルは、Agilent 1100 H P L C L C - M S イオントラップエレクトロスプレーイオン化 (E S I) 質量分析計上で得られた。

10

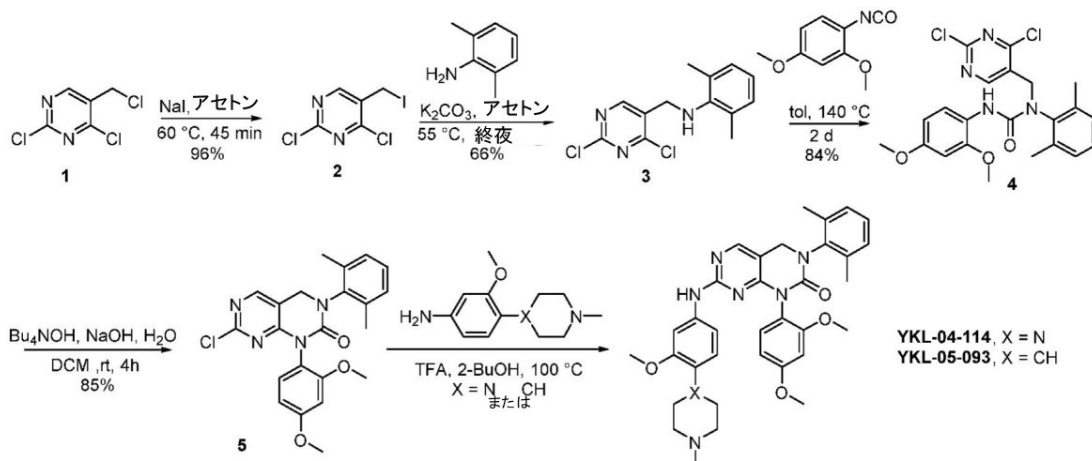
20

30

40

50

【化 1 5 0】



10

【 0 2 5 0】

2, 4 - ジクロロ - 5 - (ヨードメチル) ピリミジン (2)

アセトン中の 2, 4 - ジクロロ - 5 - (クロロメチル) ピリミジン (15.0 g、76.0 mmol)、NaI (13.7 g、91.4 mmol) の混合物を、60 にて 45 min 撹拌した。その結果得られた沈殿物 (NaCl) を、濾過によって除去して、アセトンで洗浄した。組み合わせた濾過物を濃縮することで淡黄色固体が与えられた。これをシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (DCM で溶出) によって精製することで、2, 4 - ジクロロ - 5 - (ヨードメチル) ピリミジン 2 が、淡黄色固体 (30.8 g、収率 96%) として得られた。LCMS (m/z) : 289.3 [M + H]⁺。

20

【 0 2 5 1】

N - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルアニリン (3)

アセトン (60 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 5 - (ヨードメチル) ピリミジン 2 (7.0 g、24.2 mmol)、2, 6 - ジメチルアニリン (3.8 g、31.4 mmol)、K₂CO₃ (5.0 g、36.2 mmol) の混合物を、55 にて終夜撹拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc (150 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機相をブライン (80 mL × 3) で洗浄して Na₂SO₄ で乾燥し、濾過して濃縮した。残渣をシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 8 / 1、4 / 1、1 / 1) によって精製することで、N - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルアニリン 3 が薄茶色固体 (4.5 g、収率 66%) として得られた。LCMS (m/z) : 282.3 [M + H]⁺。

30

【 0 2 5 2】

1 - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2, 6 - ジメチルフェニル) 尿素 (4)

Dean-Stark 装置付き丸底フラスコに、N - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 2, 6 - ジメチルアニリン 3 (3.0 g、10.6 mmol)、1 - イソシアナート - 2, 4 - ジメトキシベンゼン (2.5 g、14.0 mmol)、トルエン (3 mL) を入れた。混合物を 130 にて 2 d 撹拌し、rt まで冷却して濃縮した。残渣を、シリカゲル上カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / EtOAc = 4 / 1、2 / 1、1 / 1、EA) によって精製することで、1 - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2, 6 - ジメチルフェニル) 尿素 4 が薄茶色固体 (4.1 g、収率 84%) として得られた。LCMS (m/z) : 461.4 [M + H]⁺。

40

【 0 2 5 3】

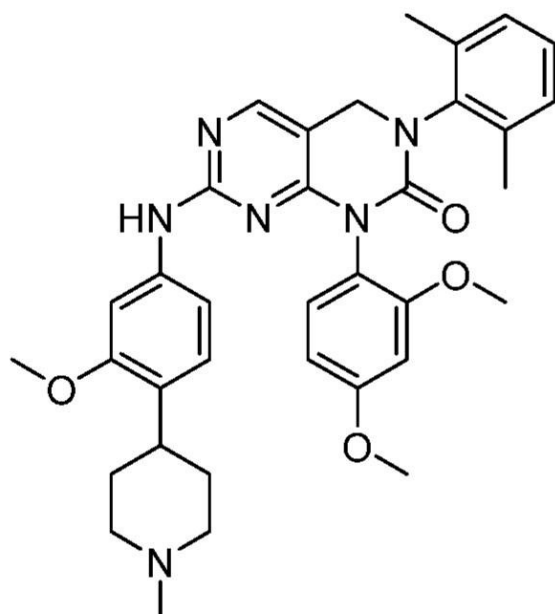
7 - クロロ - 1 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (2, 6 - ジメチルフェニル)

50

L C M S (m / z) : 6 1 0 . 7 [M + H] ⁺。

【化 1 5 2】

YKL-05-093



【 0 2 5 5 】

2 - B u O H (5 m L) 中の 7 - クロロ - 1 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミド [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 (1 H) - オン 5 (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 、 3 - メトキシ - 4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アニリン (7 8 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 、 および T F A (5 5 m g 、 0 . 4 8 m m o l) の混合物を、 1 0 0 にて終夜撹拌した。反応物を冷却して濃縮した。残渣を、分取 H P L C (M e O H / H ₂ O 5 : 9 5 ~ 1 0 0 : 0) によって、続くシリカゲル上カラムクロマトグラフィー (D C M 中 0 ~ 1 0 % M e O H) によって精製することで、YKL-05-093が白色固体 (1 2 7 m g 、 8 9 %) として得られた。¹H N M R (D M S O - d ₆ 、 4 0 0 M H z) : 9.16 (s 、 1 H) 、 8.09 (s 、 1 H) 、 7.12-7.09 (m 、 4 H) 、 6.95 (d 、 J = 8.0 H z 、 1 H) 、 6.86 (s 、 1 H) 、 6.65-6.62 (m 、 2 H) 、 6.55 (d d 、 J = 8.4 、 2.4 H z 、 1 H) 、 4.60 (d 、 J = 14.8 H z 、 1 H) 、 4.47 (d 、 J = 14.8 H z 、 1 H) 、 3.78 (s 、 3 H) 、 3.60 (s 、 3 H) 、 3.54 (s 、 3 H) 、 2.81 (m 、 2 H) 、 2.66-2.57 (m 、 1 H) 、 2.19 (s 、 3 H) 、 2.16 (s 、 3 H) 、 2.15 (s 、 3 H) 、 1.95-1.90 (m 、 2 H) 、 1.56-1.46 (m 、 4 H) ; L C M S (m / z) : 6 0 9 . 7 [M + H] ⁺。

二環式尿素

合成スキーム 1 . YKL-04-136-1の合成

10

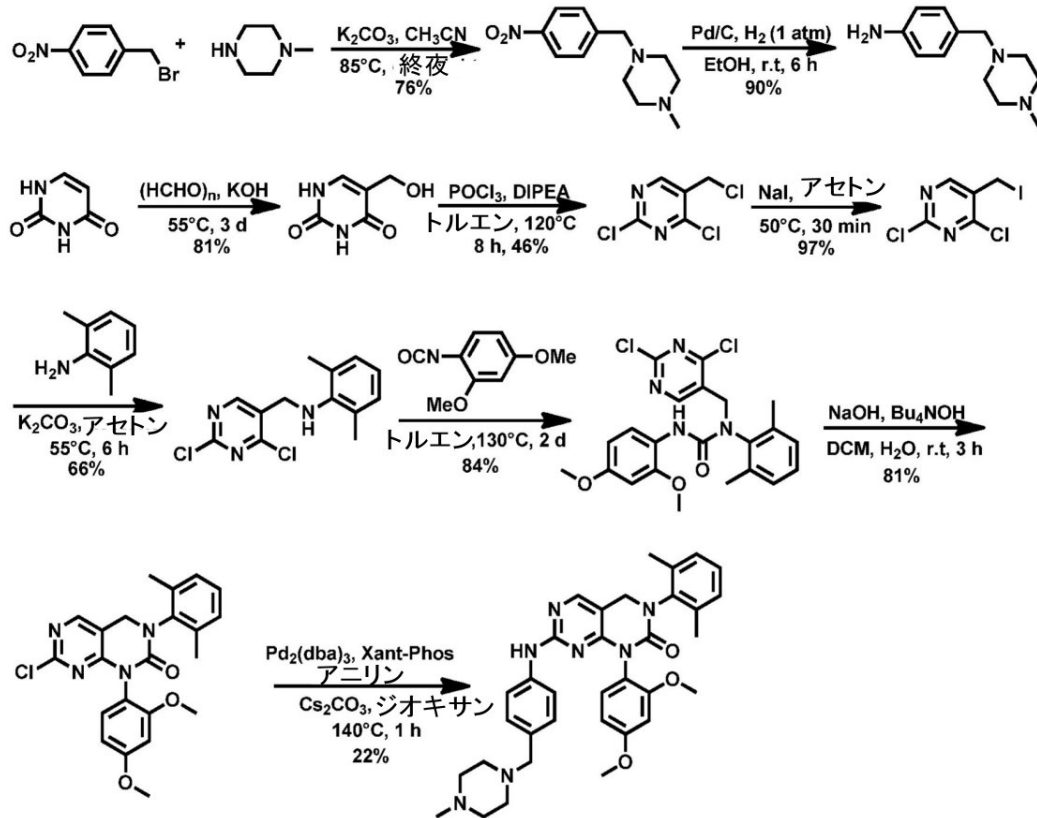
20

30

40

50

【化 1 5 3】



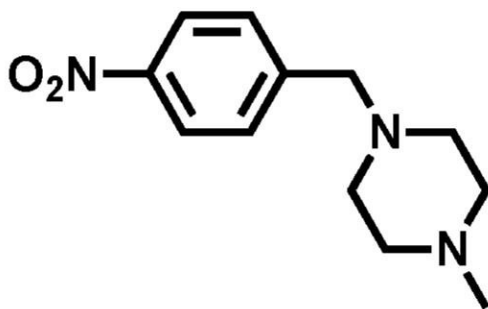
10

20

【0 2 5 6】

1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) ピペラジン

【化 1 5 4】



30

【0 2 5 7】

CH₃CN中の1-(プロモメチル)-4-ニトロベンゼン(4.0 g、18.5 mmol)および1-メチルピペラジン(1.7 g、17.0 mmol)の溶液へ、K₂CO₃(3.8 g、27.5 mmol)を加え、混合物を85℃にて終夜撹拌した。終了後、溶媒を除去し、エチル酢酸(150 mL×3)で抽出し、水(80 mL×2)、ブライン(80 mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲル(DCM/MeOH=50/1、30/1)によって精製することで、薄茶色固体の1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)ピペラジン(3.3 g)が得られた。収率は76%であった。LC/MS(ESI)m/z=236(M+H)⁺。

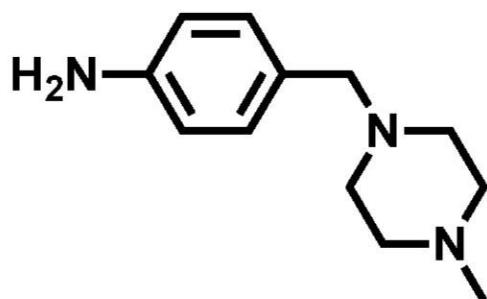
40

【0 2 5 8】

4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アニリン

50

【化 1 5 5】



10

【0 2 5 9】

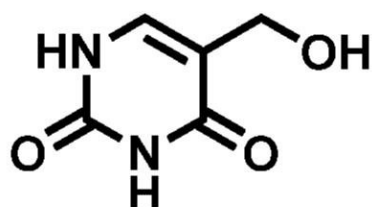
EtOH (20 mL) 中の 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロベンジル) ピペラジン (1 . 0 g 、 4 . 2 5 mmol) 、 Pd / C (200 mg) の懸濁液を、室温にて H₂ (1 atm) 下 6 h 攪拌し、次いで濾過し、溶媒を除去することで、4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) アニリンが薄茶色固体 (785 mg) として得られ、収率は 90 % であった。LC / MS (ESI) m / z = 206 (M + H)⁺。

【0 2 6 0】

5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン

【化 1 5 6】

20



【0 2 6 1】

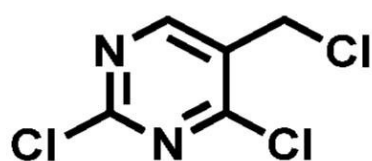
ウラシル (37 . 0 g 、 330 mmol) およびパラホルムアルデヒド (12 . 3 g 、 410 mmol) の懸濁液へ、水 (290 mL) 中の KOH (10 . 5 g 、 187 mmol) の溶液を加え、混合物を 55 ° にて 3 d 攪拌し、60 ° にて真空下での 100 mL の体積への濃縮後、残渣をアセトン (200 mL) で希釈し、その結果得られた沈殿物を濾過によって回収し、アセトンで洗浄し乾燥させて、5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンが白色固体 (38 g) として得られ、収率は 81 % であった。

30

【0 2 6 2】

2 , 4 - ジクロロ - 5 - (クロロメチル) ピリミジン

【化 1 5 7】



40

【0 2 6 3】

トルエン (100 mL) 中の 5 - (ヒドロキシメチル) ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (35 . 0 g 、 246 . 3 mmol) の懸濁液へ、POCl₃ (105 mL 、 1147 mmol) を加え、その後に DIPEA (120 mL 、 689 mmol) をゆっくり加え、混合物を 110 ~ 120 ° にて 8 h 攪拌した。次いで、反応混合物を、水 (

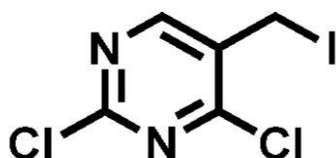
50

100 mL) およびエチル酢酸 (200 mL) の混合物へ注ぎ、エチル酢酸 (1 L × 2) で抽出し、ブライン (200 mL × 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。シリカゲル (DCM) によって精製することで、2, 4 - ジクロロ - 5 - (クロロメチル) ピリミジンが淡黄色固体 (22 g) として与えられ、収率は 46 % であった。LC / MS (ESI) $m/z = 197 (M + H)^+$ 。

【0264】

2, 4 - ジクロロ - 5 - (ヨードメチル) ピリミジン

【化158】



10

【0265】

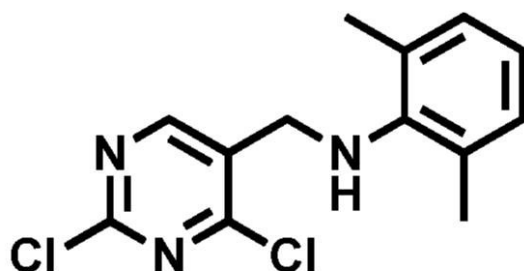
アセトン (120 mL) 中の 2, 4 - ジクロロ - 5 - (クロロメチル) ピリミジン (22.0 g, 111.4 mmol) の溶液へ、NaI (20.1 g, 134.1 mmol) を加え、混合物を 50 ° にて 30 min 攪拌し、次いで濾過し、濾過物から溶媒を除去し、シリカゲル (DCM) によって精製することで、2, 4 - ジクロロ - 5 - (ヨードメチル) ピリミジンが薄茶色固体 (31 g) として与えられ、収率は 97 % であった。LC / MS (ESI) $m/z = 289 (M + H)^+$ 。

20

【0266】

N - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル)メチル) - 2, 6 - ジメチルアニリン

【化159】



30

【0267】

アセトン中の 2, 6 - ジメチルアニリン (3.8 g, 31.4 mmol) および 2, 4 - ジクロロ - 5 - (ヨードメチル) ピリミジン (7.0 g, 24.2 mmol) の溶液へ K_2CO_3 (5.0 g, 36.2 mmol) を加え、混合物を 50 ° にて 6 h 攪拌し、次いでアセトンを除去し、エチル酢酸 (150 mL × 3) で抽出し、水 (80 mL × 2)、ブライン (80 mL × 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。シリカゲル (PE / DCM = 2 / 1、1 / 1、DCM) によって精製することで、N - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル)メチル) - 2, 6 - ジメチルアニリンが淡黄色固体 (4.5 g) として与えられ、収率は 66 % であった。LC / MS (ESI) $m/z = 282 (M + H)^+$ 。

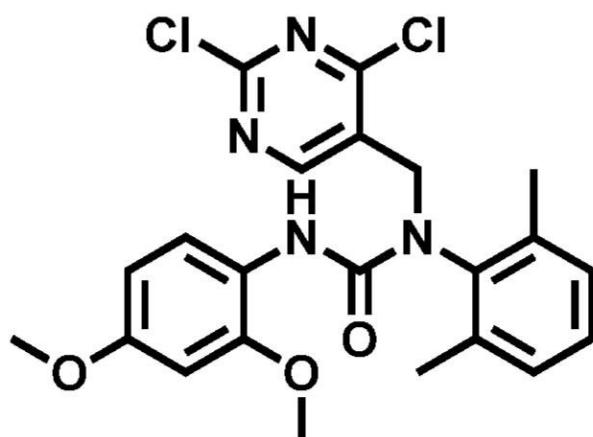
40

【0268】

1 - ((2, 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル)メチル) - 3 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2, 6 - ジメチルフェニル) 尿素

50

【化 1 6 0】



10

【0 2 6 9】

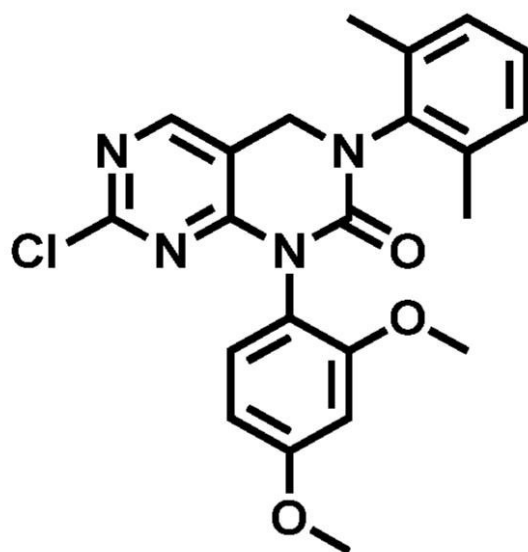
丸底フラスコに、N - ((2 , 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 2 , 6 - ジメチルアニリン (3 . 0 g 、 1 0 . 6 m m o l) 、 1 - イソシアナート - 2 , 4 - ジメトキシベンゼン (2 . 5 g 、 1 4 . 0 m m o l) およびトルエン (3 m L) を入れ、混合物を 1 3 0 にて 2 d 攪拌し、次いでシリカゲル (P E / エチル酢酸 = 4 / 1 、 2 / 1 、 1 / 1 、 エチル酢酸) によって精製することで、1 - ((2 , 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) 尿素が薄茶色固体 (4 . 1 g) として与えられ、収率は 8 4 % であった。LC / MS (E S I) m / z = 4 6 1 (M + H) ⁺。

20

【0 2 7 0】

7 - クロロ - 1 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) - 3 , 4 - ジヒドロピリミド [4 , 5 - d] ピリミジン - 2 (1 H) - オン

【化 1 6 1】



30

40

【0 2 7 1】

DCM (3 0 m L) 中の 1 - ((2 , 4 - ジクロロピリミジン - 5 - イル) メチル) - 3 - (2 , 4 - ジメトキシフェニル) - 1 - (2 , 6 - ジメチルフェニル) 尿素 (2 . 0 g 、 4 . 3 4 m m o l) の溶液へ、NaOH (2 6 0 m g 、 6 . 5 m m o l) および Bu₄NOH (3 3 8 m g 、 1 . 3 0 m m o l) を加え、混合物を室温にて 3 h 攪拌し、次い

50

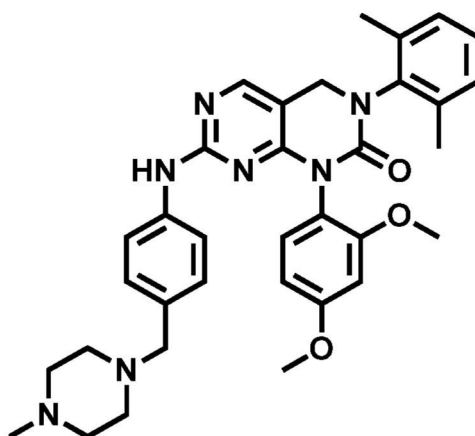
でDCM(80mL×3)で抽出し、水(50mL×2)、ブライン(50mL×2)で洗淨し、Na₂SO₄で乾燥させた。シリカゲル(PE/エチル酢酸=3/1、1/1)によって精製することで、7-クロロ-1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,6-ジメチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オンが灰白色固体(1.5g)として与えられ、収率は81%であった。LC/MS(ESI)m/z=425(M+H)⁺。

【0272】

1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,6-ジメチルフェニル)-7-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オン

【化162】

(YKL-04-136-1)



【0273】

シールド管に、7-クロロ-1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,6-ジメチルフェニル)-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オン(100mg、0.235mmol)、4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)アニリン(72mg、0.351mmol)、Pd₂(dba)₃(22mg、0.0240mmol)、Xant-Phos(28mg、0.0484mmol)、Cs₂CO₃(200mg、0.614mmol)およびジオキサン(2mL)を入れ、混合物を150℃にて1h、マイクロ波条件の下で攪拌した。次いで濾過し、溶媒を除去し、分取HPLCによって精製することで、1-(2,4-ジメトキシフェニル)-3-(2,6-ジメチルフェニル)-7-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニルアミノ)-3,4-ジヒドロピリミド[4,5-d]ピリミジン-2(1H)-オンが白色固体(30mg)として与えられ、収率は22%であった。R_t=2.07min;¹H NMR 600 MHz (DMSO-d₆) 9.42 (s, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.26-7.16 (m, 6H)、6.90 (d, 2H)、6.74 (d, 1H)、6.65 (dd, 1H)、4.70 (d, 1H)、4.56 (d, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.66 (s, 3H)、3.32 (s, 2H)、2.30 (m, 8H)、2.26 (s, 3H)、2.23 (s, 3H)、2.14 (s, 3H); LC/MS(ESI)m/z=594.80(M+H)⁺。

表1. 以下の化合物を、YKL-04-136-1について記載された方法に類似の方法に従い、対応する出発化合物を使用することによって生成した:

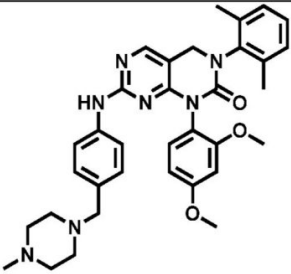
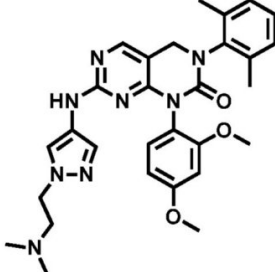
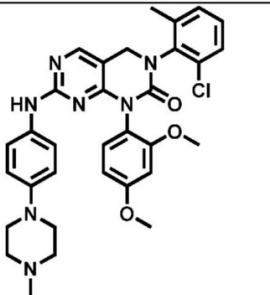
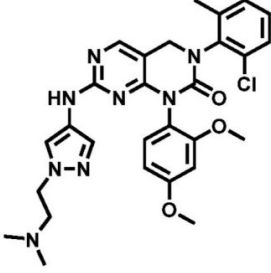
10

20

30

40

【表 1 - 1】

YKL-04-136-1	 <p>化学式：C₃₄H₃₉N₇O₃ 精密質量：593.31</p>	¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 6H), 6.90 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.30 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); MS <i>m/z</i> : 594.4 [M+1].
YKL-04-136-2	 <p>化学式：C₂₉H₃₄N₈O₃ 精密質量：542.28</p>	¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.24-7.11 (m, 5H), 6.78 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 6H); MS <i>m/z</i> : 543.3 [M+1].
YKL-04-136-3	 <p>化学式：C₃₂H₃₄ClN₇O₃ 精密質量：599.24</p>	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz): δ 9.23 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> ₁ = 7.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 3H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (td, <i>J</i> ₁ = 8.4 Hz, <i>J</i> ₂ = 3.2 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.55-4.78 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.44 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 2.30 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm. MS <i>m/z</i> : 600.3 [M+1].
YKL-04-136-4	 <p>化学式：C₂₈H₃₁ClN₈O₃ 精密質量：562.22</p>	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 9.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> ₁ = 7.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.53-4.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.66 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 3H), 2.51 (s, 2H), 2.28 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H) ppm. MS <i>m/z</i> : 563.3 [M+1].

10

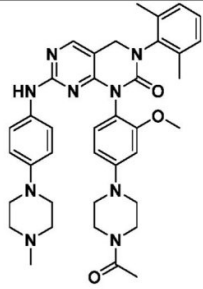
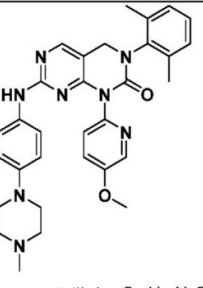
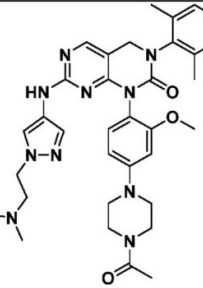
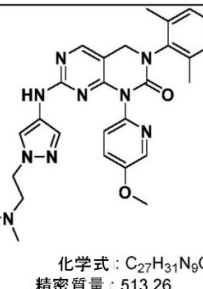
20

30

40

50

【表 1 - 2】

YKL-04-136-5	 <p>化学式: $C_{38}H_{45}N_9O_3$ 精密質量: 675.36</p>	1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.99 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08-7.19 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (dd, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.53-4.66 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.10 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H), 2.57 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) ppm. MS m/z : 676.4 [M+1].
YKL-04-136-6	 <p>化学式: $C_{31}H_{34}N_8O_2$ 精密質量: 550.28</p>	1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 9.26 (bs, 1H), 8.31 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 3H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.51 (m, 2H), 2.43 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.20 (s, 3H) ppm. MS m/z : 551.3 [M+1].
YKL-04-136-7	 <p>化学式: $C_{34}H_{42}N_{10}O_3$ 精密質量: 638.34</p>	1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 9.40 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.06-7.20 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.46-4.68 (m, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.17-3.31 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 2.05 (s, 3H) ppm. MS m/z : 639.4 [M+1].
YKL-04-136-8	 <p>化学式: $C_{27}H_{31}N_8O_2$ 精密質量: 513.26</p>	1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 9.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.11 (s, 6H) ppm. MS m/z : 514.3 [M+1].

10

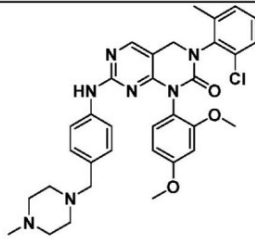
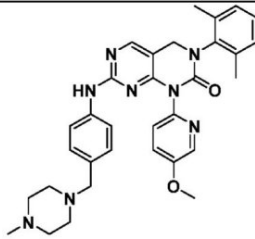
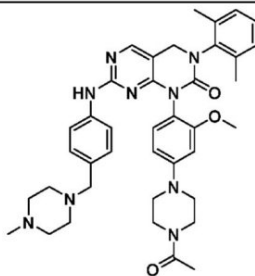
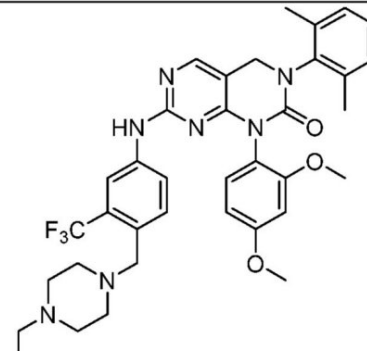
20

30

40

50

【表 1 - 3】

YKL-04-136-9	 <p>化学式: $C_{33}H_{36}ClN_7O_3$ 精密質量: 613.26</p>	1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.04 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 4H), 7.00-7.05 (m, 3H), 6.59-6.62 (m, 2H), 4.48-4.91 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.25-2.62 (bs, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm. MS m/z : 614.3 [M+1].
YKL-04-136-10	 <p>化学式: $C_{32}H_{36}N_8O_2$ 精密質量: 564.30</p>	1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.36 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.11-7.18 (m, 5H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.21-2.67 (bs, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 1.55-1.74 (bs, 4H) ppm. MS m/z : 565.3 [M+1].
YKL-04-136-11	 <p>化学式: $C_{39}H_{47}N_9O_3$ 精密質量: 689.38</p>	1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.61 (td, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 2H), 4.55-4.68 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.24-3.29 (m, 4H), 2.30-2.60 (bs, 6H), 2.33 (s, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm. MS m/z : 690.4 [M+1].
YKL-04-103	 <p>化学式: $C_{36}H_{40}F_3N_7O_3$ 精密質量: 675.31</p>	1H NMR 600 MHz ($DMSO-d_6$) δ 9.67 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.45-2.25 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS m/z : 676.3 [M+1].

10

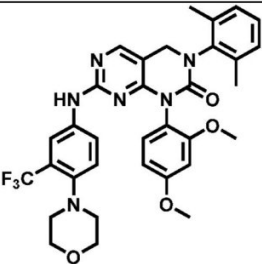
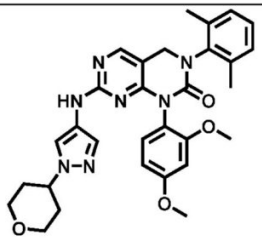
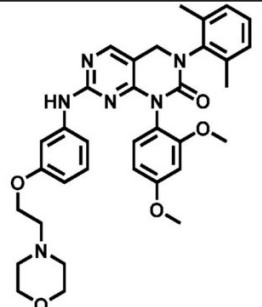
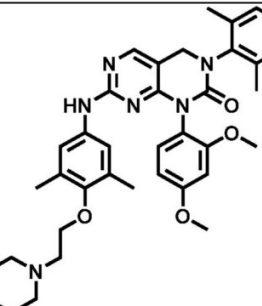
20

30

40

50

【表 1 - 4】

YKL-04-104	 <p>化学式: $C_{33}H_{33}F_3N_6O_4$ 精密質量: 634.25</p>	1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 3H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 7H), 2.75-2.71 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS m/z : 635.3 [M+1].
YKL-04-105	 <p>化学式: $C_{30}H_{33}N_7O_4$ 精密質量: 555.26</p>	1H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 2H); MS m/z : 556.3 [M+1].
YKL-04-106	 <p>化学式: $C_{34}H_{38}N_6O_5$ 精密質量: 610.29</p>	1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.51-3.45 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); MS m/z : 611.3 [M+1].
YKL-04-107	 <p>化学式: $C_{36}H_{42}N_6O_5$ 精密質量: 638.32</p>	1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); MS m/z : 639.3 [M+1].

10

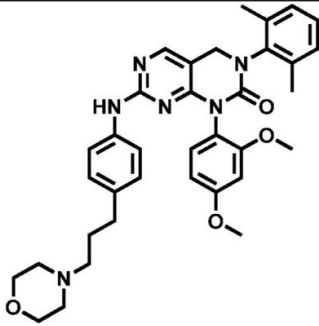
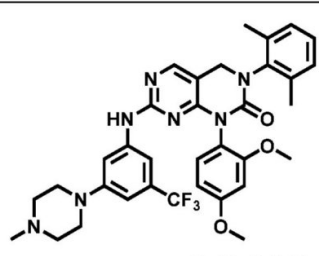
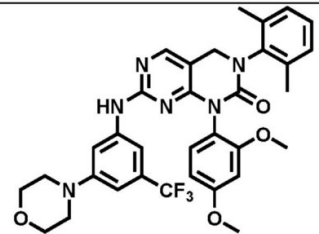
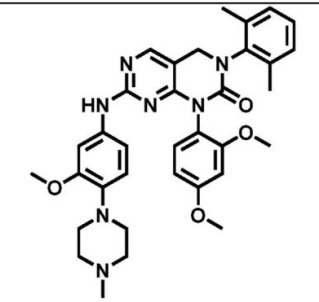
20

30

40

50

【表 1 - 5】

YKL-04-108	 <p>化学式 : $C_{35}H_{40}N_6O_4$ 精密質量: 608.31</p>	1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 4H), 2.52 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.44-2.36 (m, 4H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.71 (quint, $J = 7.6$ Hz, 2H); MS m/z : 609.3 [M+1].
YKL-04-112	 <p>化学式 : $C_{34}H_{36}F_3N_7O_3$ 精密質量: 647.28</p>	1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS m/z : 648.3 [M+1].
YKL-04-113	 <p>化学式 : $C_{33}H_{33}F_3N_6O_4$ 精密質量: 634.25</p>	1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.37 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS m/z : 635.3 [M+1].
YKL-04-114	 <p>化学式 : $C_{34}H_{39}N_7O_4$ 精密質量: 609.31</p>	1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.23-7.21 (m, 3H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); MS m/z : 610.3 [M+1].

10

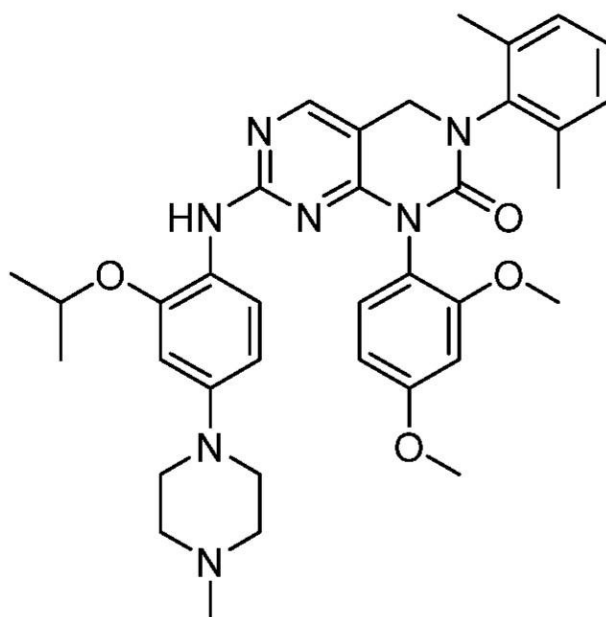
20

30

40

50

【化 1 6 3】

YKL-05-58

精密質量：637.34

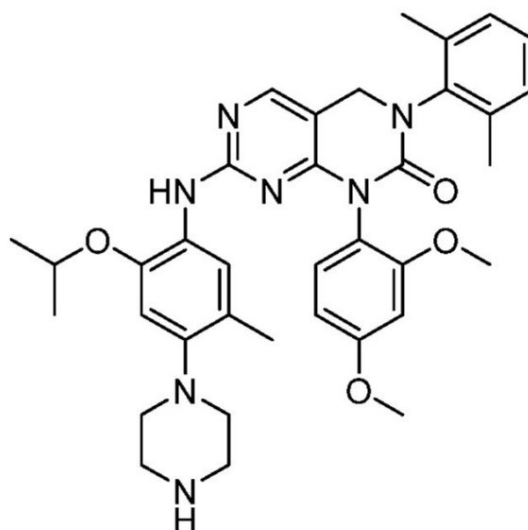
分子量：637.78

【0 2 7 5】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 8.10 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.60 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.99 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). MS m/z : 638.4 [$M+1$].

【0 2 7 6】

【化 1 6 4】

YKL-05-59

10

20

30

40

50

精密質量：637.34

分子量：637.78

【 0 2 7 7 】

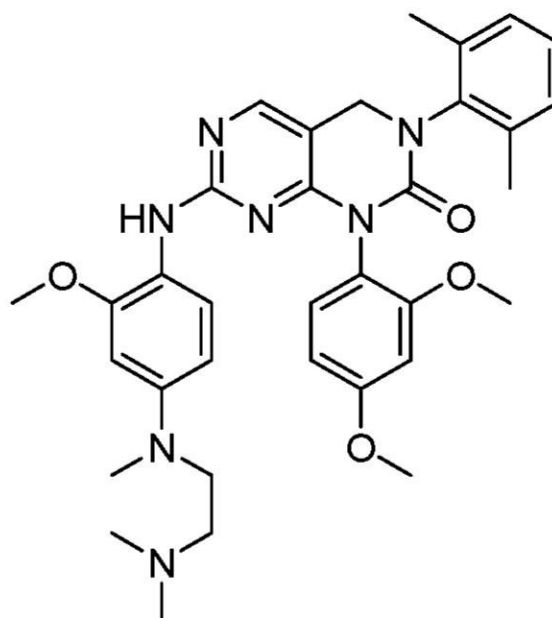
¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) 8.14 (d、J = 0.9 Hz、1H)、7.55 (s、1H)、7.34 (s、1H)、7.20 (d、J = 8.5 Hz、1H)、7.18 - 7.11 (m、3H)、6.72 - 6.67 (m、2H)、6.61 (dd、J = 8.6、2.7 Hz、1H)、4.67 (dd、J = 14.3、0.9 Hz、1H)、4.57 - 4.51 (m、1H)、3.80 (s、3H)、3.66 (s、3H)、3.09 (d、J = 11.9 Hz、2H)、2.71 (td、J = 11.9、3.1 Hz、3H)、2.24 (s、3H)、2.20 (s、3H)、1.93 - 1.86 (m、3H)、1.62 - 1.48 (m、4H)、1.28 - 1.20 (m、7H)。MS m/z: 638.4 [M+1]。

【 0 2 7 8 】

【 化 1 6 5 】

10

YKL-05-60



20

30

精密質量：611.32

分子量：611.75

【 0 2 7 9 】

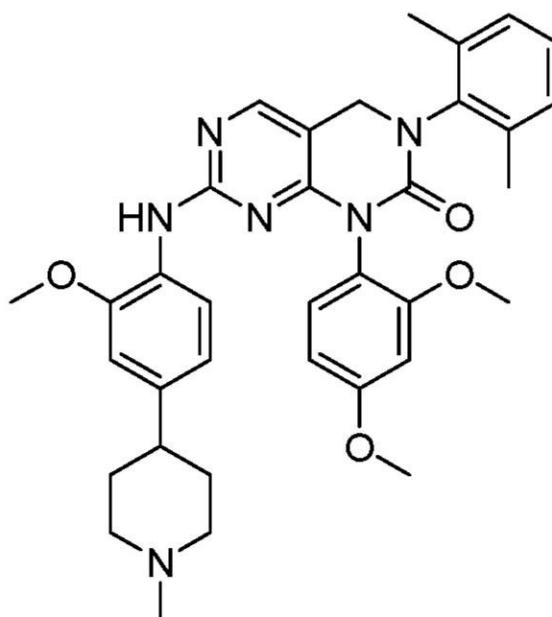
¹H NMR (600 MHz、DMSO-d₆) 8.06 (s、1H)、7.43 (s、1H)、7.24 (d、J = 8.9 Hz、1H)、7.18 - 7.10 (m、4H)、6.68 (d、J = 2.6 Hz、1H)、6.60 (dd、J = 8.6、2.6 Hz、1H)、6.26 (d、J = 2.6 Hz、1H)、5.85 (s、1H)、4.63 (dd、J = 14.2、1.0 Hz、1H)、4.50 (d、J = 15.0 Hz、1H)、3.83 (s、3H)、3.75 (s、3H)、3.65 (s、3H)、3.35 - 3.31 (m、2H)、2.83 (s、3H)、2.36 - 2.30 (m、2H)、2.24 (s、3H)、2.21 (s、3H)、2.17 (s、6H)。MS m/z: 612.4 [M+1]。

【 0 2 8 0 】

40

50

【化 1 6 6】

YKL-05-68

10

20

精密質量：608.31

分子量：608.74

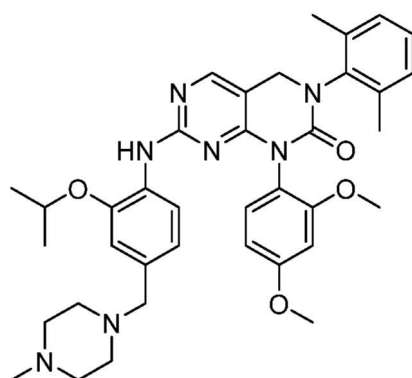
【0 2 8 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.13 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 4H), 6.78 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.41 - 6.34 (m, 1H), 4.67 (dd, $J = 14.4, 1.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 14.4, 0.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.60 (qd, $J = 12.2, 3.7$ Hz, 2H). MS m/z : 609.3 $[\text{M}+1]$.

30

【0 2 8 2】

【化 1 6 7】

YKL-05-69

40

精密質量：651.35

分子量：651.81

50

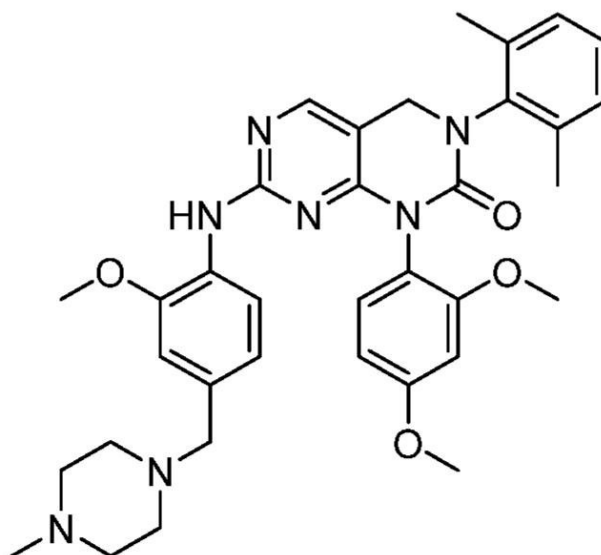
【 0 2 8 3 】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.15 (s、1H)、7.57 (s、1H)、7.45 (d、 $J = 8.3$ Hz、1H)、7.19 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.15 (s、2H)、6.83 (d、 $J = 1.7$ Hz、1H)、6.72 (d、 $J = 2.6$ Hz、1H)、6.63 (dd、 $J = 8.6$ 、 2.6 Hz、1H)、6.38 (dd、 $J = 8.4$ 、 1.7 Hz、1H)、4.69 (dd、 $J = 14.4$ 、 1.0 Hz、1H)、4.63 - 4.49 (m、2H)、3.86 (s、3H)、3.64 (s、3H)、3.32 (s、3H)、2.25 (s、3H)、2.21 (s、3H)、2.14 (s、3H)、1.27 (s、3H)、1.26 (s、3H)。MS m/z : 652.4 [M+1]。

【 0 2 8 4 】

【 化 1 6 8 】

10

YKL-05-70

20

精密質量 : 623.32

分子量 : 623.76

【 0 2 8 5 】

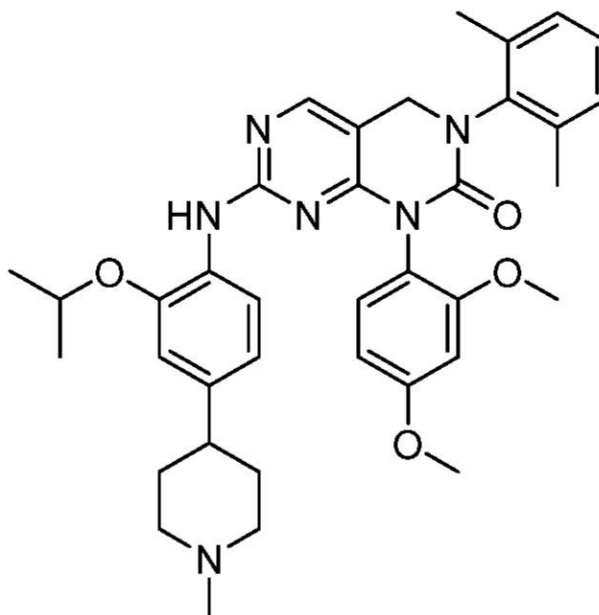
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.15 (s、1H)、7.63 (s、1H)、7.47 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.18 (d、 $J = 8.5$ Hz、1H)、7.14 (s、3H)、6.82 (d、 $J = 1.7$ Hz、1H)、6.71 (d、 $J = 2.6$ Hz、1H)、6.62 (dd、 $J = 8.6$ 、 2.6 Hz、1H)、6.44 (dd、 $J = 8.4$ 、 1.7 Hz、1H)、4.68 (dd、 $J = 14.4$ 、 1.0 Hz、1H)、4.57 - 4.47 (m、1H)、3.86 (s、3H)、3.79 (s、3H)、3.64 (s、3H)、3.33 (s、3H)、2.24 (s、3H)、2.21 (s、3H)、2.14 (s、3H)。MS m/z : 624.3 [M+1]。

【 0 2 8 6 】

40

50

【化 1 6 9】

YKL-05-74

精密質量：636.34

分子量：636.80

【 0 2 8 7 】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.23 (s, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H)、7.24 (s, 2H)、6.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H)、6.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、6.72 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H)、6.40 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H)、4.77 (dd, $J = 14.4, 1.0$ Hz, 1H)、4.70 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H)、4.66 - 4.59 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.74 (s, 3H)、3.58 - 3.46 (m, 1H)、2.98 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H)、2.48 - 2.38 (m, 1H)、2.34 (s, 3H)、2.32 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、2.19 - 2.06 (m, 2H)、1.78 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H)、1.68 (qd, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 2H)、1.36 (s, 3H)、1.34 (s, 3H)、1.31 (s, 2H)、1.11 (dd, $J = 6.1, 1.4$ Hz, 3H)。MS m/z : 637.4 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 2 8 8 】

10

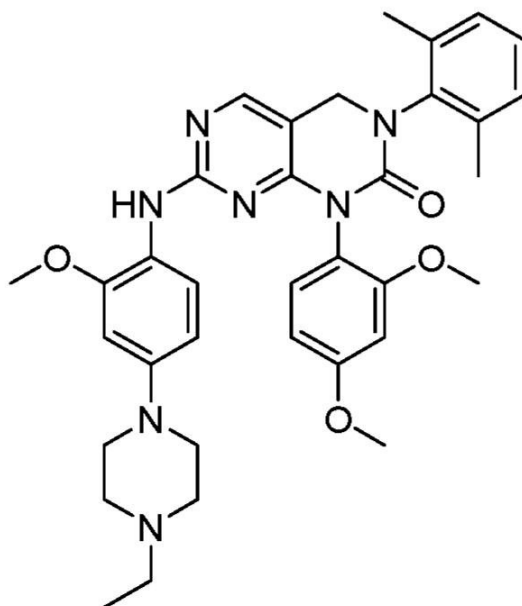
20

30

40

50

【化 1 7 0】

YKL-05-76

10

20

精密質量：623.32

分子量：623.76

【 0 2 8 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.03 (s、1H)、7.44 (s、1H)、7.26 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.10 (d、J = 8.3 Hz、4H)、6.65 (d、J = 2.6 Hz、1H)、6.56 (dd、J = 8.6、2.6 Hz、1H)、6.47 (d、J = 2.5 Hz、1H)、5.99 (d、J = 8.5 Hz、1H)、4.60 (dd、J = 14.3、1.0 Hz、1H)、4.50 - 4.40 (m、1H)、3.79 (s、3H)、3.71 (s、3H)、3.60 (s、3H)、2.97 (dd、J = 6.3、3.7 Hz、4H)、2.30 (q、J = 7.2 Hz、2H)、2.17 (d、J = 11.6 Hz、6H)、0.97 (t、J = 7.2 Hz、3H)。MS m/z: 624.3 [M+1]。

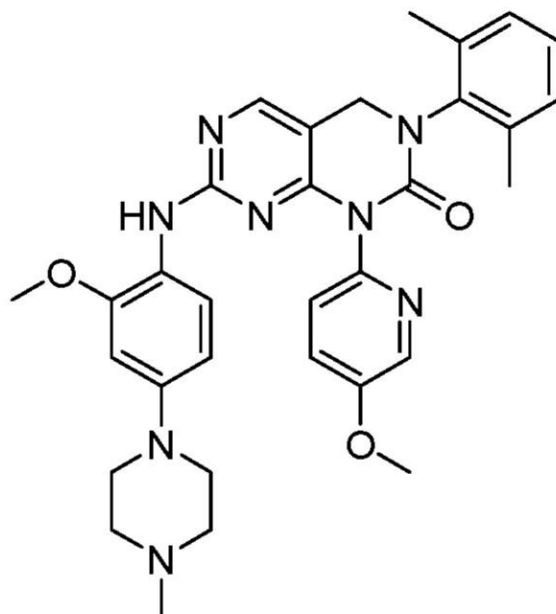
30

【 0 2 9 0】

40

50

【化 1 7 1】

YKL-05-77

精密質量：580.29

分子量：580.69

【0 2 9 1】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 8.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 4H), 6.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.45 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.22 (s, 3H) ppm. MS m/z : 581.3 $[M+1]$.

【0 2 9 2】

10

20

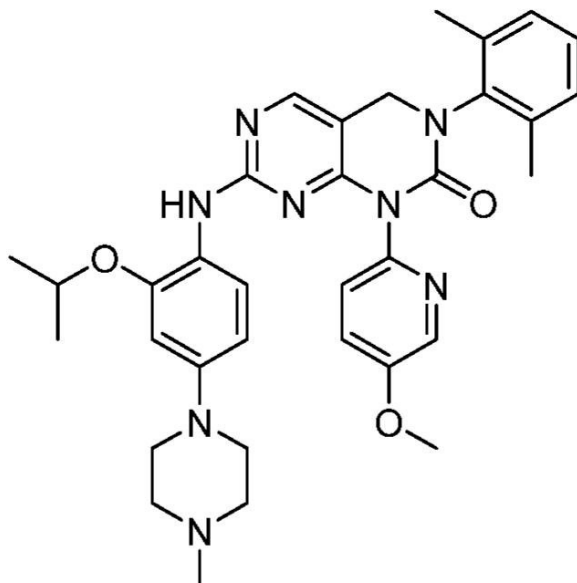
30

40

50

【化 1 7 2】

YKL-05-88



精密質量：608.32

分子量：608.75

【 0 2 9 3 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.24 (dd, J = 3.2, 0.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 4H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 4H), 2.41 - 2.35 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)。MS m/z : 609.3 [M+1]。

【 0 2 9 4 】

10

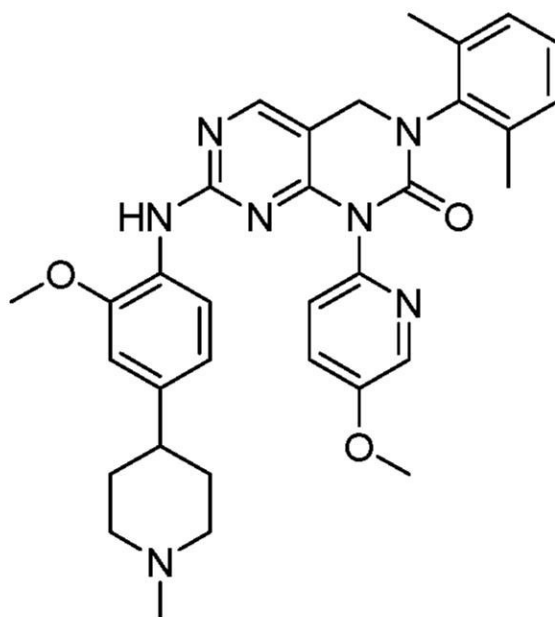
20

30

40

50

【化 1 7 3】

YKL-05-89

精密質量：579.30

分子量：579.70

【0 2 9 5】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.24 (dd、 $J = 3.2$ 、 0.5 Hz、1H)、8.13 (d、 $J = 0.9$ Hz、1H)、7.62 (s、1H)、7.52 (dd、 $J = 8.7$ 、 3.1 Hz、1H)、7.35 (dd、 $J = 8.7$ 、 0.5 Hz、1H)、7.21 (d、 $J = 8.3$ Hz、1H)、7.15 - 7.06 (m、3H)、6.74 (d、 $J = 1.9$ Hz、1H)、6.36 - 6.24 (m、1H)、4.58 (d、 $J = 0.9$ Hz、2H)、3.87 (s、3H)、3.73 (s、3H)、2.84 (d、 $J = 11.1$ Hz、2H)、2.30 (tt、 $J = 11.5$ 、 4.0 Hz、1H)、2.19 (s、6H)、2.17 (s、3H)、2.02 - 1.91 (m、2H)、1.69 - 1.61 (m、2H)、1.56 (qd、 $J = 12.2$ 、 3.7 Hz、2H)。MS m/z : 580.3 $[M+1]$ 。

【0 2 9 6】

10

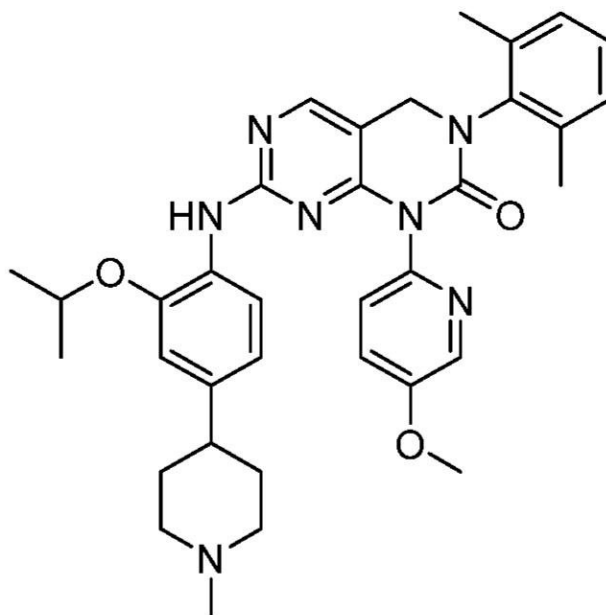
20

30

40

50

【化 1 7 4】

YKL-05-90

精密質量：607.33

分子量：607.76

【0 2 9 7】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.26 (dd, $J = 3.1, 0.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 6.74 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.27 (tt, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.52 (qd, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). MS m/z : 608.3 $[\text{M}+1]$.

【0 2 9 8】

10

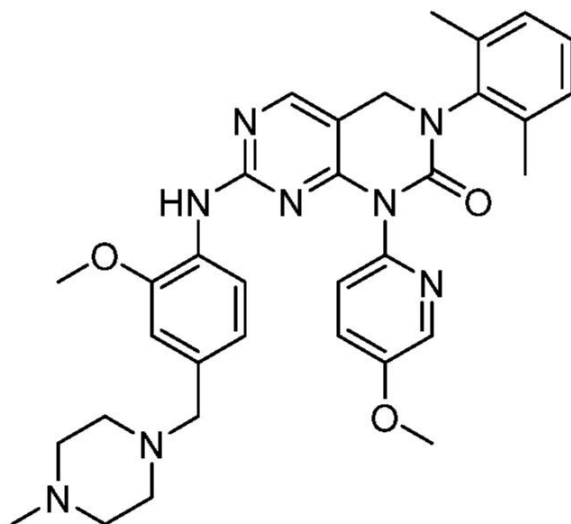
20

30

40

50

【化 1 7 5】

YKL-05-91

10

精密質量：594.31

分子量：594.72

【 0 2 9 9 】

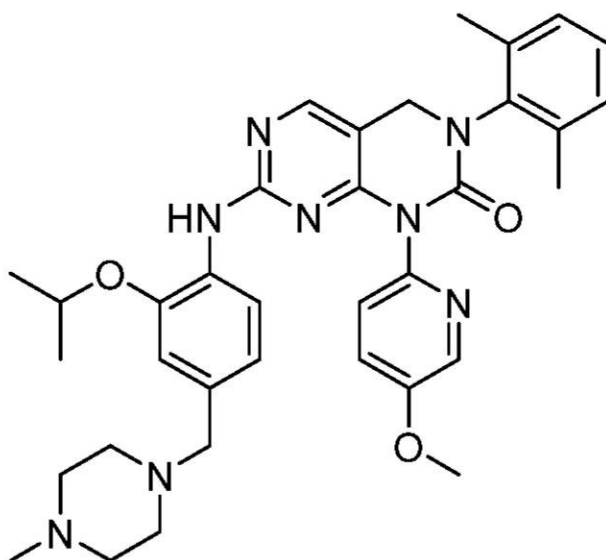
^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.24 (d、 $J = 3.3$ Hz、1H)、8.14 (d、 $J = 1.0$ Hz、1H)、7.65 (s、1H)、7.52 (dd、 $J = 8.7$ 、 3.1 Hz、1H)、7.36 (d、 $J = 8.9$ Hz、1H)、7.24 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.16 - 7.06 (m、3H)、6.77 (d、 $J = 1.7$ Hz、1H)、6.37 (dd、 $J = 8.3$ 、 1.7 Hz、1H)、4.62 - 4.54 (m、2H)、3.88 (s、3H)、3.73 (s、3H)、3.24 (s、3H)、2.19 (s、6H)、2.09 (s、3H)で。MS m/z : 595.3 [M+1]。

【 0 3 0 0 】

【化 1 7 6】

20

30

YKL-05-92

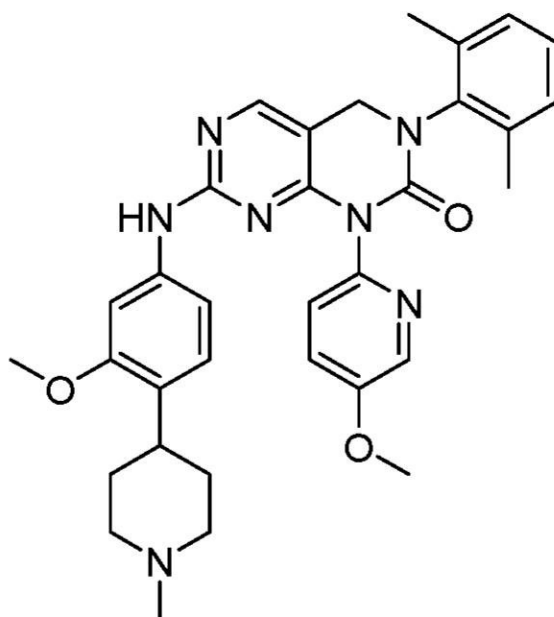
40

精密質量：622.34

分子量：622.77

50

【化 1 7 8】

YKL-05-94

精密質量 : 579.30

分子量 : 579.70

【 0 3 0 5】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.20 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 6.89 - 6.76 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 2.61 (tt, $J = 11.7, 4.4$ Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (td, $J = 11.4, 3.0$ Hz, 2H), 1.60 - 1.38 (m, 4H)。MS m/z : 580.3 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 0 6】

10

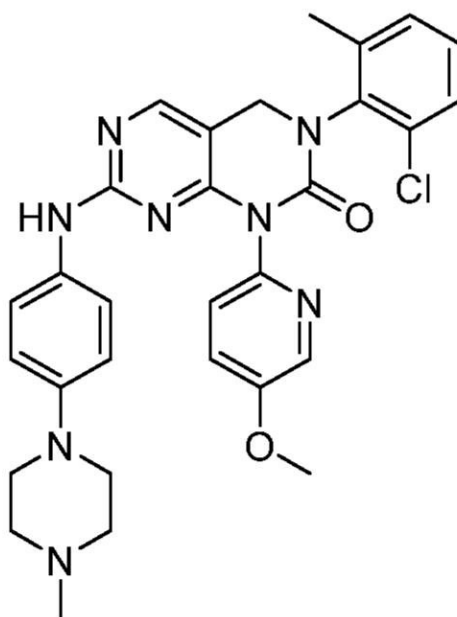
20

30

40

50

【化 1 7 9】

YKL-05-95

精密質量 : 570.23

分子量 : 571.08

【 0 3 0 7】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 9.29 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.64-4.71 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm. MS m/z : 571.3 $[M+1]$.

【 0 3 0 8】

10

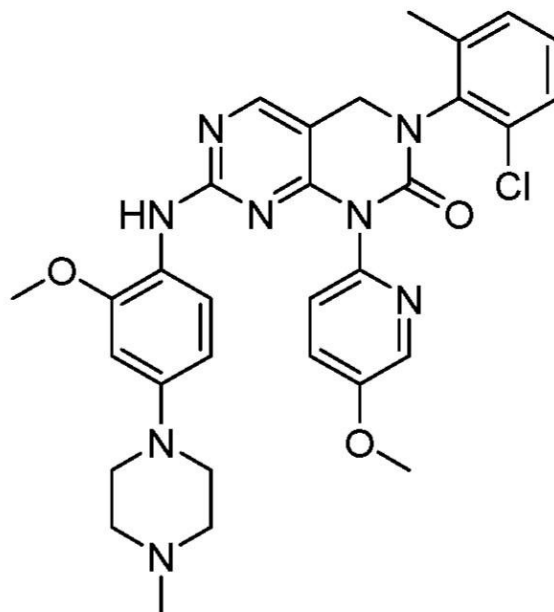
20

30

40

50

【化 1 8 0】

YKL-05-96

精密質量：600.24

分子量：601.11

【 0 3 0 9】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 8.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.12 (bs, 1H), 6.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.04 (bs, 1H), 4.64-4.71 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.05 (s, 4H), 2.48 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm. MS m/z : 601.3 $[M+1]$.

【 0 3 1 0】

10

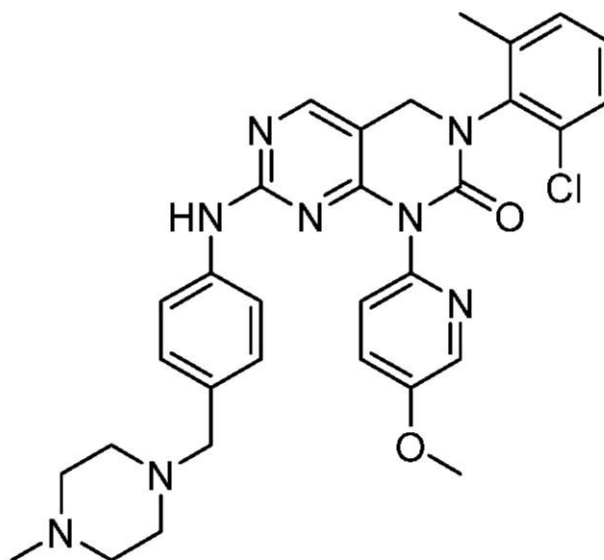
20

30

40

50

【化 1 8 1】

YKL-05-97

精密質量：584.24

分子量：585.11

【 0 3 1 1 】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): 9.52 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (dd, $J_1 = 8.5$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 7.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.67-4.74 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.34 (s, 4H), 2.25-2.46 (bs, 8H), 2.18 (s, 4H) ppm. MS m/z : 585.3 $[\text{M}+1]$.

【 0 3 1 2 】

10

20

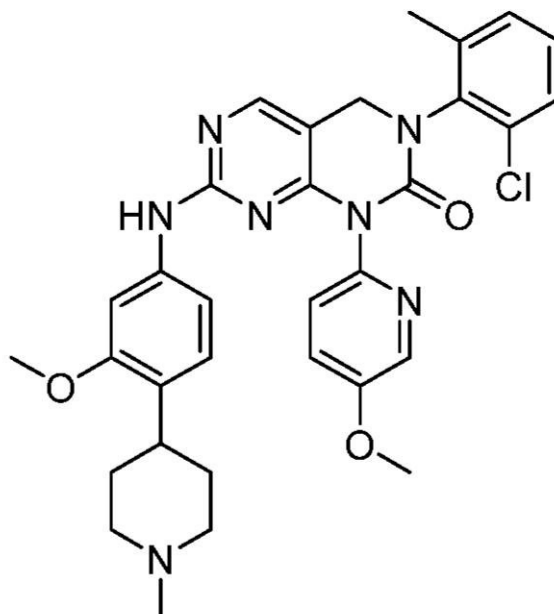
30

40

50

【化 1 8 2】

YKL-05-98



精密質量：599.24

分子量：600.12

【0 3 1 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9.39 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.04 - 6.89 (m, 2H), 6.76 - 6.66 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.86 - 1.65 (m, 4H). MS m/z : 600.3 $[\text{M}+1]$.

【0 3 1 4】

10

20

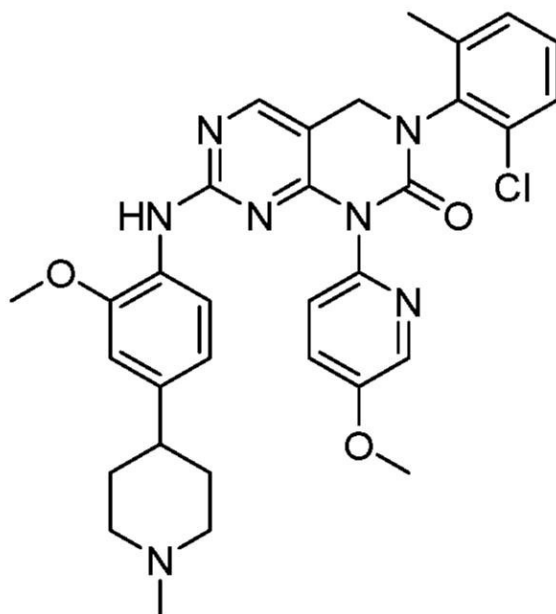
30

40

50

【化 1 8 3】

YKL-05-99



精密質量：599.24

分子量：600.12

【 0 3 1 5 】

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.25 (d、 J = 3.1 Hz、1H)、8.15 (s、1H)、7.67 (s、1H)、7.53 (dd、 J = 8.7、3.1 Hz、1H)、7.39 (dd、 J = 7.1、2.3 Hz、1H)、7.33 (d、 J = 8.6 Hz、1H)、7.30 - 7.22 (m、2H)、7.19 (d、 J = 8.1 Hz、1H)、6.74 (d、 J = 1.9 Hz、1H)、6.30 (d、 J = 8.4 Hz、1H)、4.69 - 4.57 (m、2H)、3.87 (s、3H)、3.73 (s、3H)、2.87 (d、 J = 11.0 Hz、2H)、2.37 - 2.28 (m、1H)、2.26 (s、3H)、2.21 (s、3H)、2.09 - 1.95 (m、2H)、1.71 - 1.62 (m、2H)、1.57 (qd、 J = 12.3、3.7 Hz、2H)。MS m/z : 600.3 [$M+1$]。

【 0 3 1 6 】

10

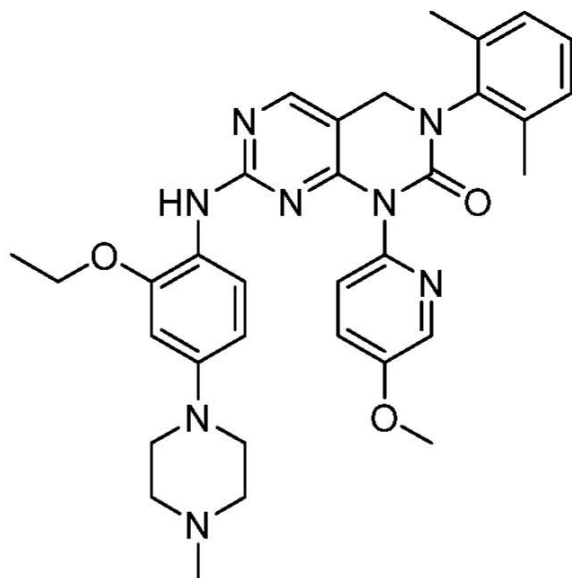
20

30

40

50

【化 1 8 4】

YKL-05-151

精密質量：594.31

分子量：594.72

【 0 3 1 7 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.23 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 6.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.16 - 3.00 (m, 4H), 2.93 - 2.75 (m, 4H), 2.55 - 2.45 (m, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。MS m/z : 595.3 [$M+1$]。

【 0 3 1 8 】

10

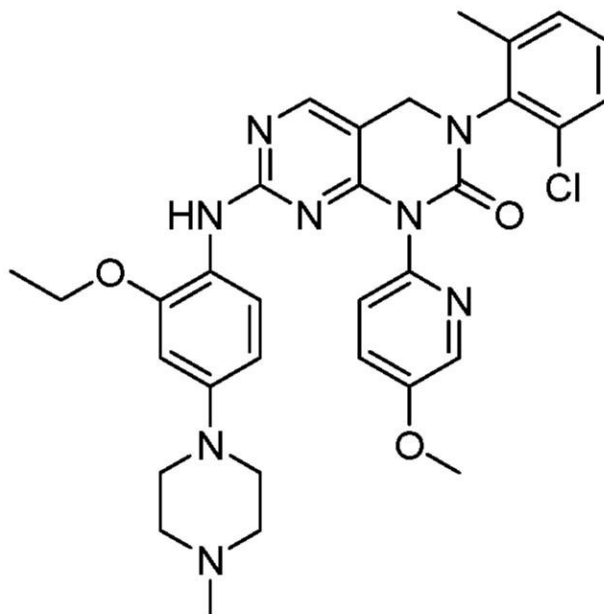
20

30

40

50

【化 1 8 5】

YKL-05-152

精密質量：614.25

分子量：615.13

【0319】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.24 (d、 $J = 3.1$ Hz、1H)、8.12 (s、1H)、7.55 - 7.50 (m、2H)、7.39 (dd、 $J = 6.7$ 、2.8 Hz、1H)、7.32 (d、 $J = 8.7$ Hz、1H)、7.30 - 7.20 (m、2H)、7.06 (d、 $J = 8.8$ Hz、1H)、6.48 (d、 $J = 2.6$ Hz、1H)、5.95 (d、 $J = 9.5$ Hz、1H)、4.71 - 4.54 (m、2H)、3.97 (q、 $J = 7.0$ Hz、2H)、3.86 (s、3H)、3.10 - 2.94 (m、4H)、2.67 - 2.49 (m、4H)、2.30 (s、3H)、2.25 (s、3H)、1.25 (t、 $J = 7.0$ Hz、3H)。MS m/z : 615.3 [M+1]。

【0320】

10

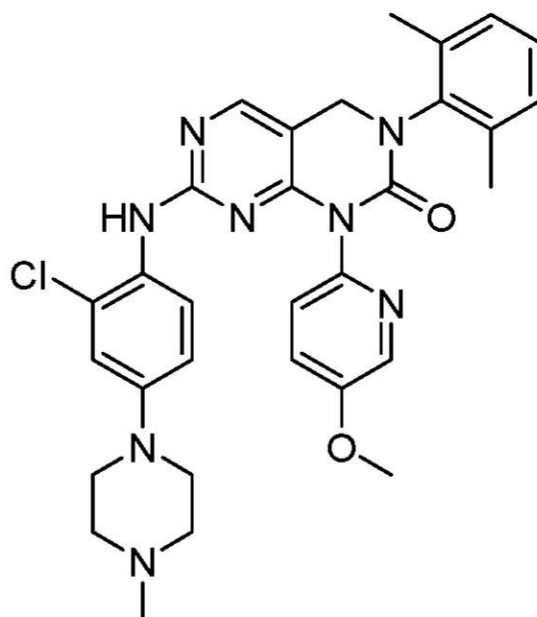
20

30

40

50

【化 1 8 6】

YKL-05-153

精密質量：584.24

分子量：585.11

【0 3 2 1】

^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) 8.29 (s、1H)、8.22 (d、 $J = 3.2$ Hz、1H)、8.10 (s、1H)、7.48 (dd、 $J = 8.7$ 、3.1 Hz、1H)、7.33 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.15 - 7.12 (m、3H)、6.89 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、6.63 - 6.58 (m、1H)、4.59 (d、 $J = 0.9$ Hz、2H)、3.86 (s、3H)、3.21 - 3.03 (m、4H)、2.71 - 2.54 (m、4H)、2.43 - 2.27 (m、3H)、2.23 (s、6H)。MS m/z : 585.3 [$M+1$]。

【0 3 2 2】

10

20

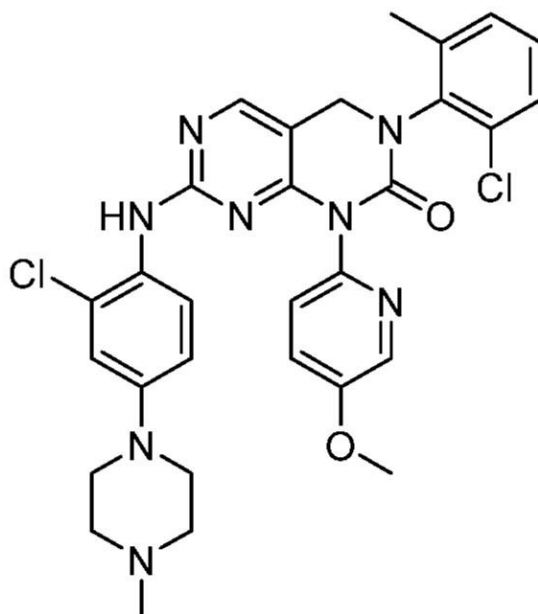
30

40

50

【化 1 8 7】

YKL-05-154



精密質量：604.19

分子量：605.52

【0 3 2 3】

^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) 8.33 (s、1H)、8.22 (d、 $J = 3.1$ Hz、1H)、8.13 (s、1H)、7.49 (dd、 $J = 8.7$ 、 3.1 Hz、1H)、7.45 - 7.40 (m、1H)、7.35 - 7.27 (m、3H)、7.12 (d、 $J = 9.0$ Hz、1H)、6.88 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、6.60 (d、 $J = 9.0$ Hz、1H)、4.71 - 4.58 (m、2H)、3.86 (s、3H)、3.20 - 3.03 (m、4H)、2.70 - 2.51 (m、4H)、2.37 - 2.30 (m、4H)、2.29 (s、3H)。MS m/z : 605.2 [M+1]。

【0 3 2 4】

10

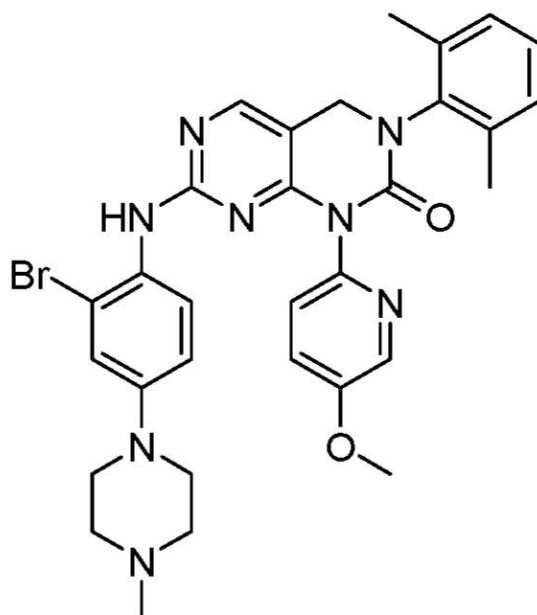
20

30

40

50

【化 1 8 8】

YKL-05-155

精密質量：628.19

分子量：629.56

【 0 3 2 5】

^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) 8.22 (d、 J = 3.2 Hz、1H)、8.20 (s、1H)、8.10 (s、1H)、7.48 (dd、 J = 8.7、3.1 Hz、1H)、7.33 (d、 J = 8.7 Hz、1H)、7.17 - 7.10 (m、4H)、7.04 (d、 J = 2.8 Hz、1H)、6.66 (d、 J = 9.0 Hz、1H)、4.59 (d、 J = 0.9 Hz、2H)、3.86 (s、3H)、3.19 - 3.01 (m、4H)、2.70 - 2.55 (m、4H)、2.42 - 2.30 (m、3H)、2.22 (s、6H)。MS m/z : 629.2 [$M+1$]。

【 0 3 2 6】

10

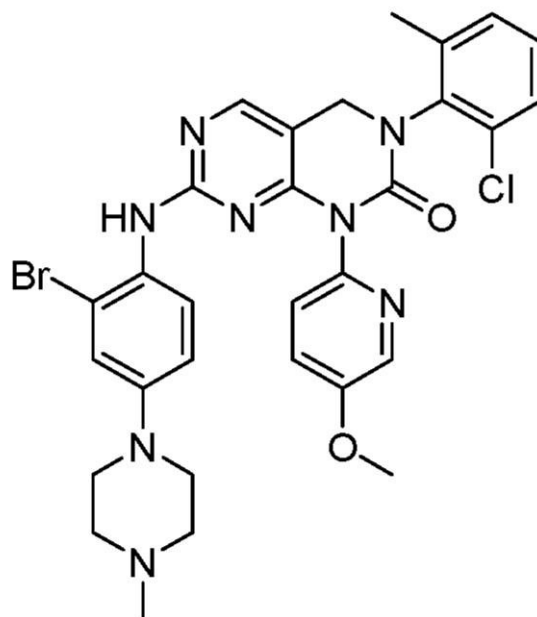
20

30

40

50

【化 1 8 9】

YKL-05-156

精密質量：648.14

分子量：649.98

【0327】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.17 - 3.00 (m, 4H), 2.57 - 2.49 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 3H)。MS m/z : 649.2 $[\text{M}+1]$ 。

【0328】

10

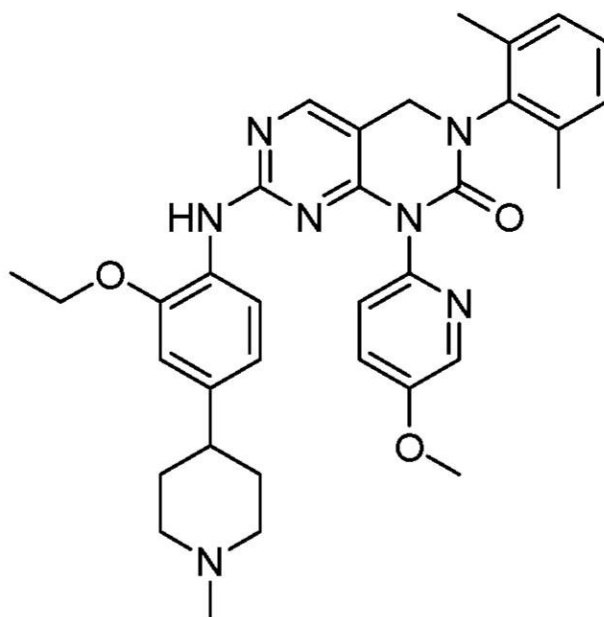
20

30

40

50

【化 1 9 0】

YKL-05-163

精密質量 : 593.31

分子量 : 593.73

【 0 3 2 9】

^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.29 - 8.23 (m、1H)、8.14 (s、1H)、7.62 (s、1H)、7.54 (dd、 J = 8.7、3.1 Hz、1H)、7.37 (dd、 J = 8.6、0.5 Hz、1H)、7.21 (d、 J = 8.2 Hz、1H)、7.15 - 7.07 (m、3H)、6.73 (d、 J = 1.8 Hz、1H)、6.25 (d、 J = 8.2、1.8 Hz、1H)、4.59 (d、 J = 0.9 Hz、2H)、4.00 (q、 J = 6.9 Hz、2H)、3.88 (s、3H)、3.28 - 3.20 (m、4H)、2.78 - 2.46 (m、5H)、2.19 (s、6H)、1.81 (d、 J = 13.4 Hz、2H)、1.74 - 1.57 (m、2H)、1.28 (t、 J = 6.9 Hz、3H)。MS m/z : 594.3 [M+1]。

【 0 3 3 0】

10

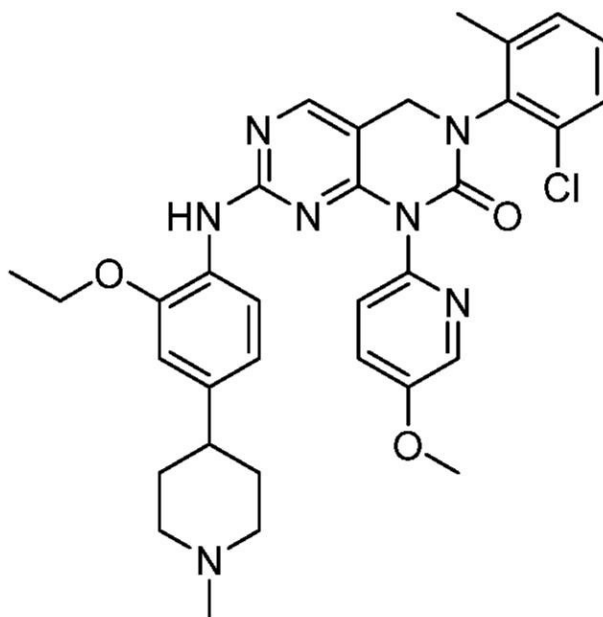
20

30

40

50

【化 1 9 1】

YKL-05-164

精密質量：613.26

分子量：614.15

【0 3 3 1】

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 8.34 - 8.27 (m, 1H)、8.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.59 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H)、7.47 - 7.42 (m, 1H)、7.41 - 7.36 (m, 1H)、7.35 - 7.28 (m, 2H)、7.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、6.77 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H)、6.34 - 6.26 (m, 1H)、4.75 - 4.62 (m, 2H)、4.04 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H)、3.92 (s, 3H)、2.86 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H)、2.38 - 2.31 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、2.20 (s, 3H)、2.03 - 1.90 (m, 2H)、1.73 - 1.64 (m, 2H)、1.58 (qd, $J = 12.4, 3.8$ Hz, 2H)、1.32 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。MS m/z : 614.3 $[\text{M}+1]$ 。

【0 3 3 2】

10

20

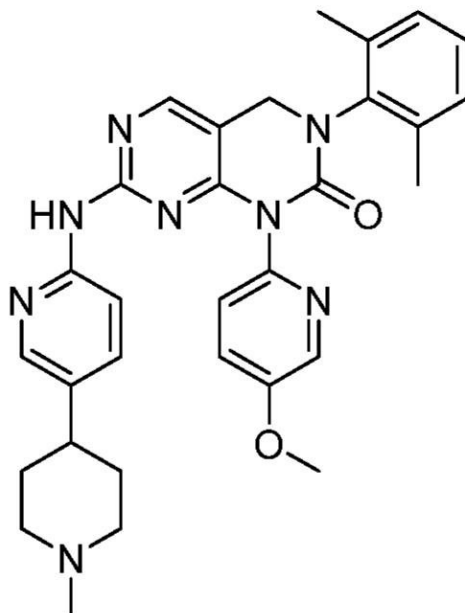
30

40

50

【化 1 9 2】

YKL-05-165



精密質量：550.28

分子量：550.67

【 0 3 3 3 】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 9.54 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 3.1, 0.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 4H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H)。MS m/z : 551.3 $[M+1]$ 。

【 0 3 3 4 】

10

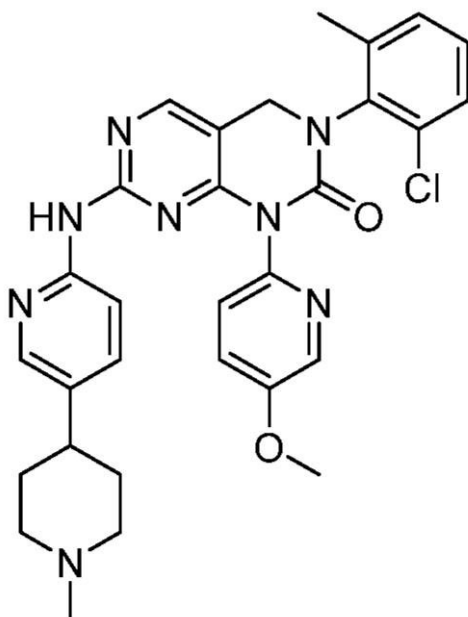
20

30

40

50

【化 1 9 3】

YKL-05-166

精密質量：570.23

分子量：571.08

【0 3 3 5】

^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) 9.57 (s、1H)、8.34 (d、 $J = 3.1$ Hz、1H)、8.27 (d、 $J = 1.0$ Hz、1H)、8.04 (d、 $J = 2.4$ Hz、1H)、7.61 (dd、 $J = 8.7$ 、3.2 Hz、1H)、7.47 - 7.43 (m、1H)、7.42 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.36 - 7.28 (m、2H)、7.16 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.07 (dd、 $J = 8.7$ 、2.5 Hz、1H)、4.79 - 4.64 (m、2H)、3.93 (s、3H)、3.00 - 2.82 (m、2H)、2.45 - 2.34 (m、1H)、2.31 (s、3H)、2.29 - 2.19 (m、2H)、1.69 (d、 $J = 12.7$ Hz、3H)、1.64 - 1.53 (m、2H)。MS m/z : 571.3 $[M+1]$ 。

【0 3 3 6】

10

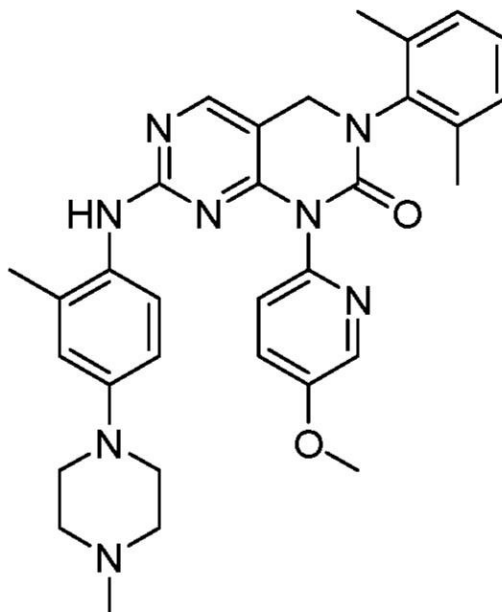
20

30

40

50

【化 1 9 4】

YKL-05-178

精密質量：564.30

分子量：564.69

【 0 3 3 7】

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.7, 3.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.49 - 6.39 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 2.29 - 2.23 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.04 (s, 3H). MS m/z : 565.3 $[\text{M}+1]$.

【 0 3 3 8】

10

20

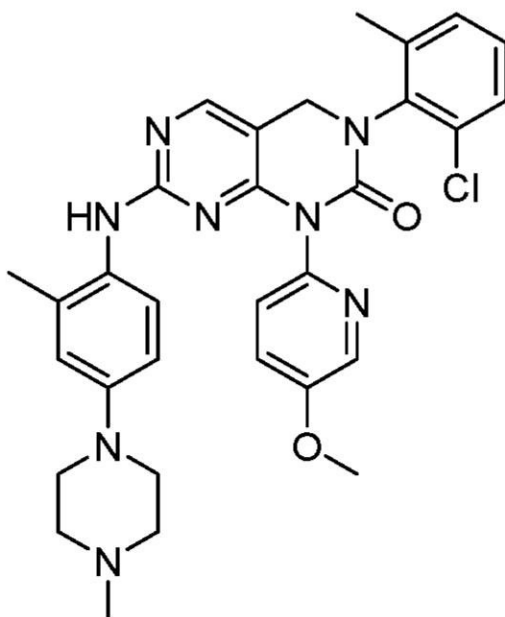
30

40

50

【化 1 9 5】

YKL-05-179



精密質量：584.24

分子量：585.11

【0 3 3 9】

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) 8.32 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 4.70 - 4.54 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.22 (m, 4H), 2.04 (s, 3H). MS m/z : 585.3 $[M+1]$.

【0 3 4 0】

10

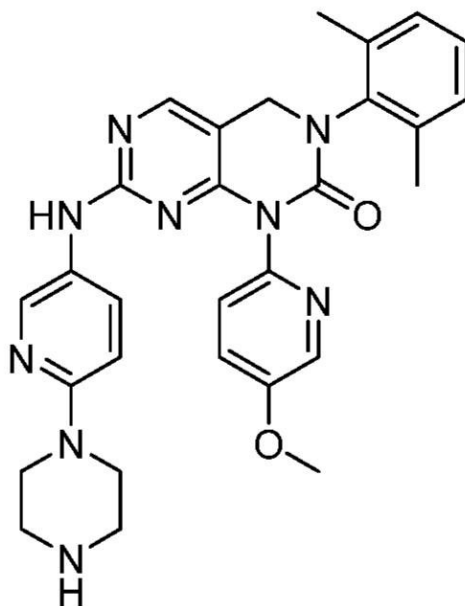
20

30

40

50

【化 1 9 6】

YKL-05-180

精密質量：537.26

分子量：537.63

【 0 3 4 1】

^1H NMR (600 MHz、DMSO- d_6) 9.32 (s、1H)、8.75 (s、2H)、8.27 (d、 $J = 3.1$ Hz、1H)、8.17 (s、1H)、8.06 (s、1H)、7.55 (dd、 $J = 8.7$ 、 3.1 Hz、1H)、7.50 (s、1H)、7.40 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.20 - 7.12 (m、3H)、6.60 (s、1H)、4.62 (s、2H)、3.90 (s、3H)、3.22 - 3.13 (m、4H)、2.24 (s、6H)。MS m/z : 538.3 [$M + 1$]。

【 0 3 4 2】

10

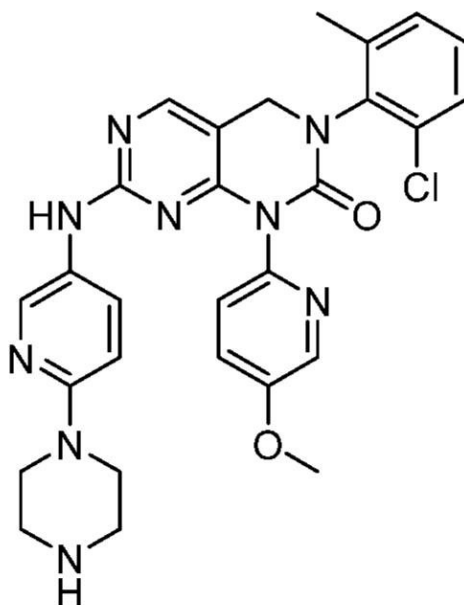
20

30

40

50

【化 1 9 7】

YKL-05-181

精密質量：557.21

分子量：558.04

【 0 3 4 3 】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 9.33 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.28 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (s, 4H), 2.30 (s, 3H)。MS m/z : 558.2 $[M+1]$ 。

【 0 3 4 4 】

10

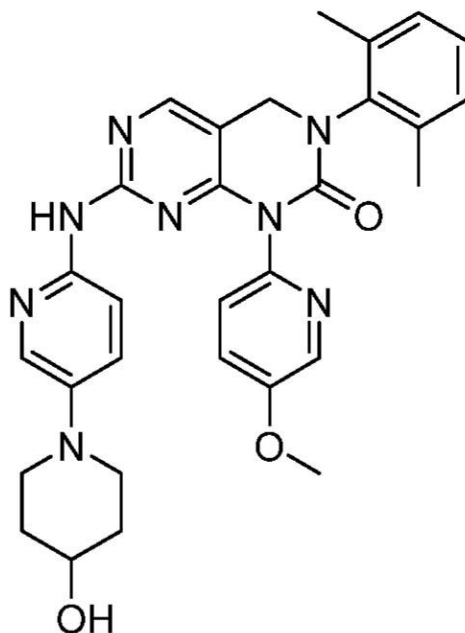
20

30

40

50

【化 1 9 8】

YKL-05-182

精密質量 : 552.26

分子量 : 552.64

【 0 3 4 5】

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.33 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 7.07 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 9.3, 3.1$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (tq, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 12.8, 10.0, 3.0$ Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.46 (dt, $J = 12.9, 9.4, 3.8$ Hz, 2H). MS m/z : 553.3 $[\text{M}+1]$.

【 0 3 4 6】

10

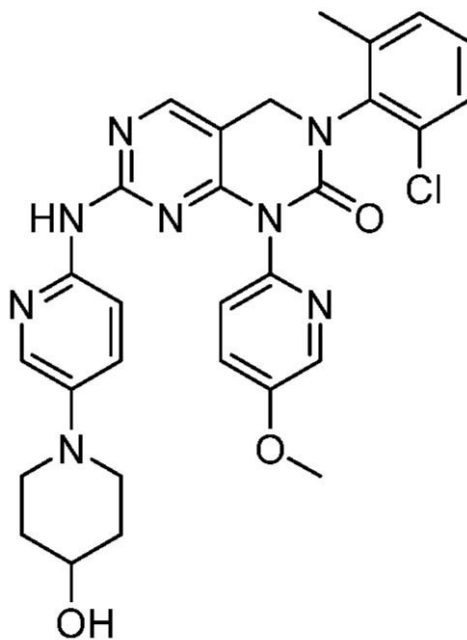
20

30

40

50

【化 1 9 9】

YKL-05-183

精密質量 : 572.21

分子量 : 573.05

【 0 3 4 7】

^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 9.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.75 - 4.62 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.60 (tt, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.37 (dt, $J = 12.6, 4.6$ Hz, 2H), 2.76 (ddd, $J = 12.8, 10.1, 3.0$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.46 (dtd, $J = 12.9, 9.3, 3.8$ Hz, 2H)。MS m/z : 573.2 [M+1]。

【 0 3 4 8】

10

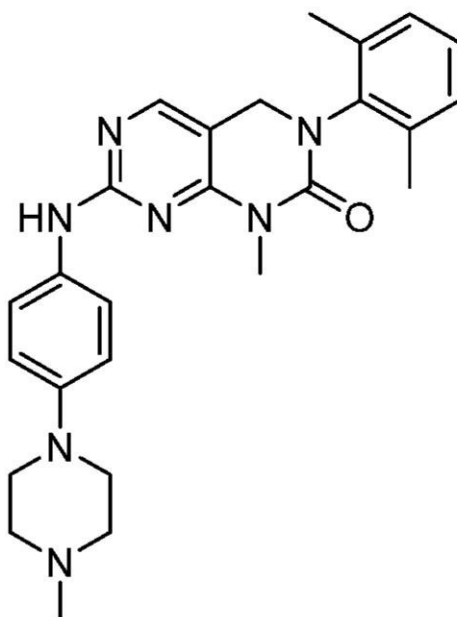
20

30

40

50

【化 2 0 0】

YKL-06-029

精密質量：457.26

分子量：457.58

【 0 3 4 9】

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 9.31 (s、1H)、8.08 (d、 $J = 1.0$ Hz、1H)、7.59 (d、 $J = 9.1$ Hz、2H)、7.26 - 7.08 (m、3H)、6.89 (d、 $J = 9.1$ Hz、2H)、4.55 - 4.40 (m、2H)、3.14 - 2.96 (m、4H)、2.49 - 2.41 (m、4H)、2.23 (s、3H)、2.18 (s、6H)。MS m/z : 458.3 [M+1]。

【 0 3 5 0】

10

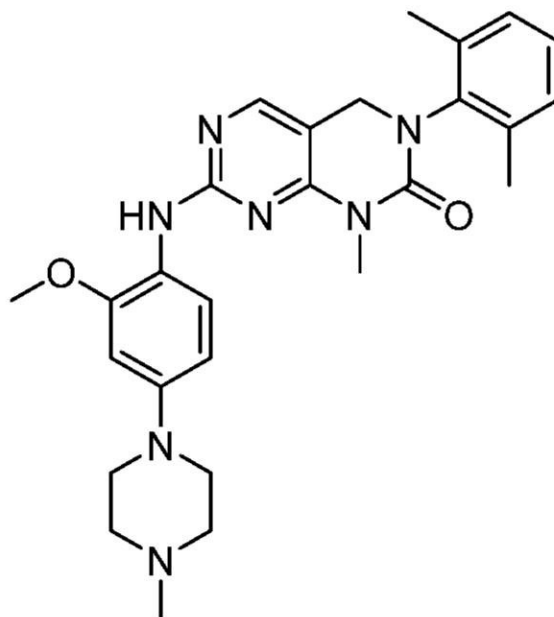
20

30

40

50

【化 2 0 1】

YKL-06-030

精密質量：487.27

分子量：487.61

【 0 3 5 1】

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.04 (s、1H)、7.86 (s、1H)、7.80 (d、J = 8.7 Hz、1H)、7.23 - 7.10 (m、3H)、6.64 (d、J = 2.6 Hz、1H)、6.50 (dd、J = 8.8、2.6 Hz、1H)、4.53 - 4.41 (m、2H)、3.83 (s、3H)、3.27 (s、3H)、3.18 - 3.06 (m、4H)、2.49 - 2.42 (m、4H)、2.23 (s、3H)、2.17 (s、6H)。MS m/z: 488.3 [M +1]。

【 0 3 5 2】

10

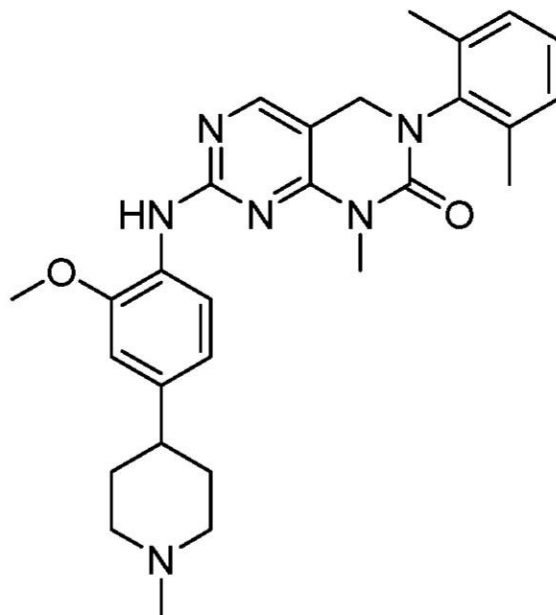
20

30

40

50

【化 2 0 2】

YKL-06-031

精密質量：486.27

分子量：486.62

【 0 3 5 3】

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.09 (s、1H)、8.06 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.91 (s、1H)、7.26 - 7.11 (m、3H)、6.93 (d、 $J = 1.8$ Hz、1H)、6.82 (dd、 $J = 8.3$ 、1.8 Hz、1H)、4.49 (s、2H)、3.87 (s、3H)、3.31 (s、3H)、2.88 (dt、 $J = 11.8$ 、3.2 Hz、2H)、2.51 (p、 $J = 1.9$ Hz、6H)、2.44 (tt、 $J = 11.6$ 、4.1 Hz、1H)、2.21 (s、3H)、2.17 (s、6H)、1.98 (td、 $J = 11.6$ 、2.8 Hz、2H)、1.81 - 1.62 (m、4H)。MS m/z : 487.3 $[M+1]$ 。

【 0 3 5 4】

10

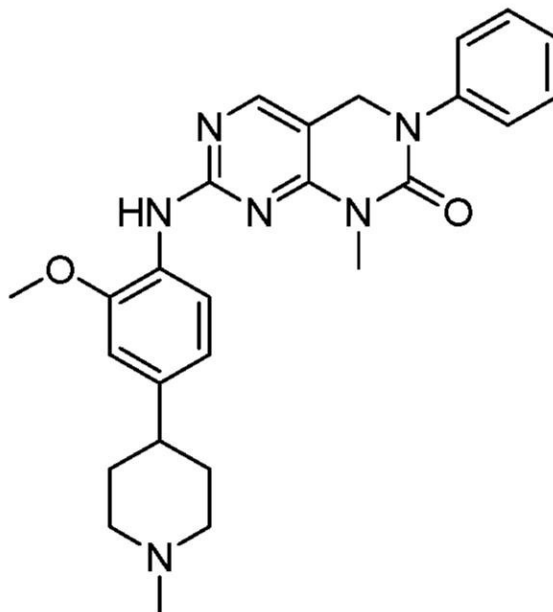
20

30

40

50

【化 2 0 3】

YKL-06-033

精密質量：458.24

分子量：458.57

【0 3 5 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 4H), 7.27 (td, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.89 (dt, $J = 12.0, 3.1$ Hz, 2H), 2.44 (ddt, $J = 11.7, 8.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.82 - 1.63 (m, 4H). MS m/z : 459.3 $[\text{M}+1]$.

【0 3 5 6】

10

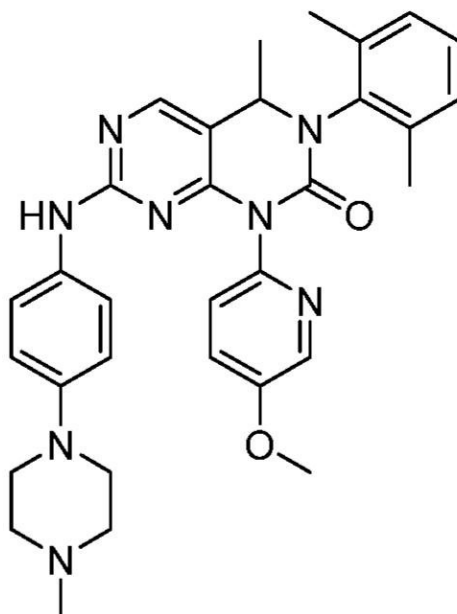
20

30

40

50

【化 2 0 4】

YKL-06-038

精密質量：564.30

分子量：564.69

【 0 3 5 7】

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 8.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.12 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.58 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm. MS m/z : 565.3 $[\text{M}+1]$.

【 0 3 5 8】

10

20

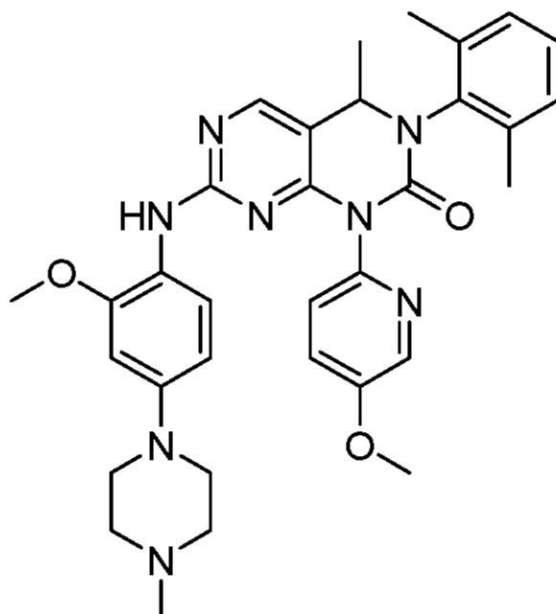
30

40

50

【化 2 0 5】

YKL-06-039



精密質量：594.31

分子量：594.72

【 0 3 5 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.10-7.16 (m, 3H), 6.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.71-4.76 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.22 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.82 (s, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。MS m/z : 595.3 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 6 0】

10

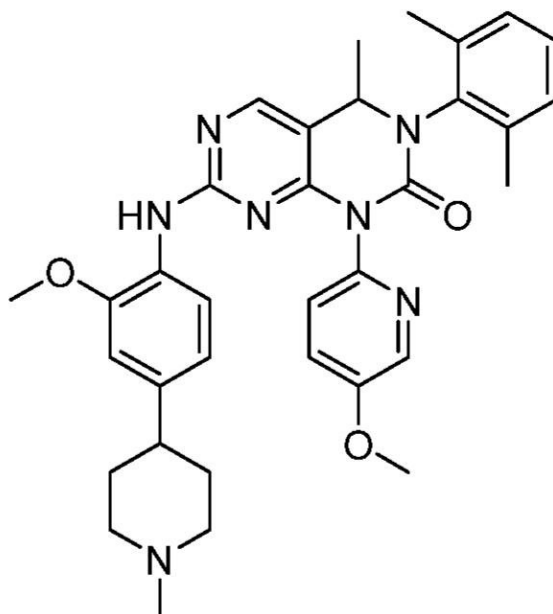
20

30

40

50

【化 2 0 6】

YKL-06-040

精密質量 : 593.31

分子量 : 593.73

【 0 3 6 1】

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.31 (d、 $J = 3.1$ Hz、1H)、8.29 (s、1H)、7.73 (s、1H)、7.61 (dd、 $J = 8.7$ 、 3.1 Hz、1H)、7.45 (d、 $J = 8.6$ Hz、1H)、7.30 (d、 $J = 8.3$ Hz、1H)、7.23 - 7.14 (m、3H)、6.81 (d、 $J = 1.9$ Hz、1H)、6.38 (d、 $J = 8.3$ Hz、1H)、4.86 (q、 $J = 6.5$ Hz、1H)、3.95 (s、3H)、3.81 (s、3H)、3.04 - 2.89 (m、2H)、2.47 - 2.36 (m、1H)、2.35 - 2.27 (m、2H)、2.20 - 2.05 (m、1H)、1.80 - 1.71 (m、2H)、1.65 (qd、 $J = 12.5$ 、 3.7 Hz、2H)、1.41 (d、 $J = 6.5$ Hz、3H)。MS m/z : 594.3 [M+1]。

【 0 3 6 2】

10

20

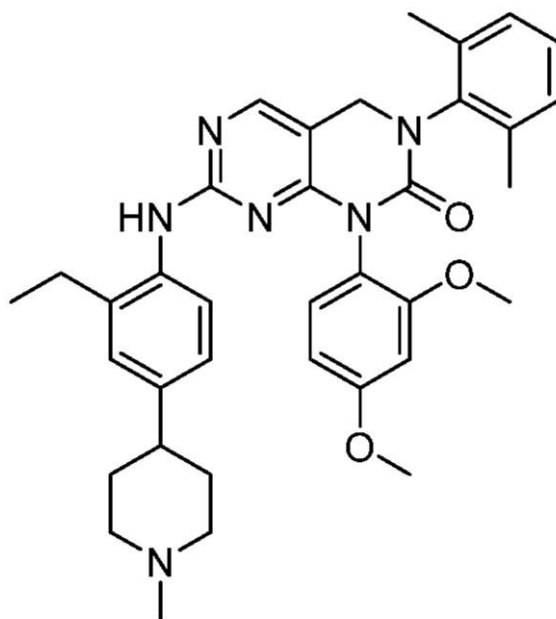
30

40

50

【化 2 0 7】

YKL-06-044



精密質量：606.33

分子量：606.77

【 0 3 6 3】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.22 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.10 - 7.02 (m, 5H)、6.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、6.71 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H)、6.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、6.46 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H)、4.55 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H)、4.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.59 (s, 3H)、3.04 - 2.90 (m, 2H)、2.35 - 2.26 (m, 3H)、2.17 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)、1.74 - 1.66 (m, 2H)、1.65 - 1.53 (m, 2H)、0.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。MS m/z : 607.4 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 6 4】

10

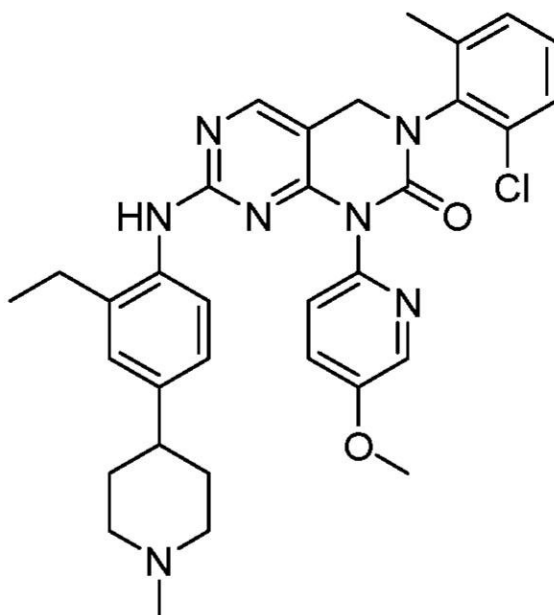
20

30

40

50

【化 2 0 8】

YKL-06-045

精密質量 : 597.26

分子量 : 598.15

【 0 3 6 5】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 4H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.55 (qd, $J = 12.4, 3.7$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。MS m/z : 598.3 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 6 6】

10

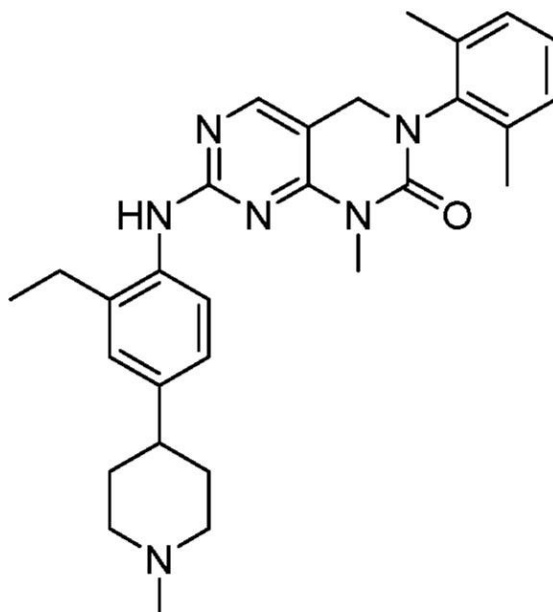
20

30

40

50

【化 2 0 9】

YKL-06-046

10

20

精密質量：484.30

分子量：484.65

【 0 3 6 7】

^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) 8.54 (s、1H)、7.90 (s、1H)、7.27 (d、 $J = 8.2$ Hz、1H)、7.12 - 7.05 (m、3H)、7.02 (d、 $J = 2.1$ Hz、1H)、6.96 (dd、 $J = 8.2$ 、2.2 Hz、1H)、4.43 - 4.32 (m、2H)、3.16 (s、3H)、2.85 (d、 $J = 11.0$ Hz、2H)、2.54 (q、 $J = 7.6$ Hz、2H)、2.40 - 2.34 (m、1H)、2.18 (s、3H)、2.09 (s、6H)、2.04 - 1.93 (m、2H)、1.73 - 1.66 (m、2H)、1.60 (qd、 $J = 12.3$ 、3.8 Hz、2H)、1.05 (t、 $J = 7.5$ Hz、3H)。MS m/z : 485.3 [$M+1$]。

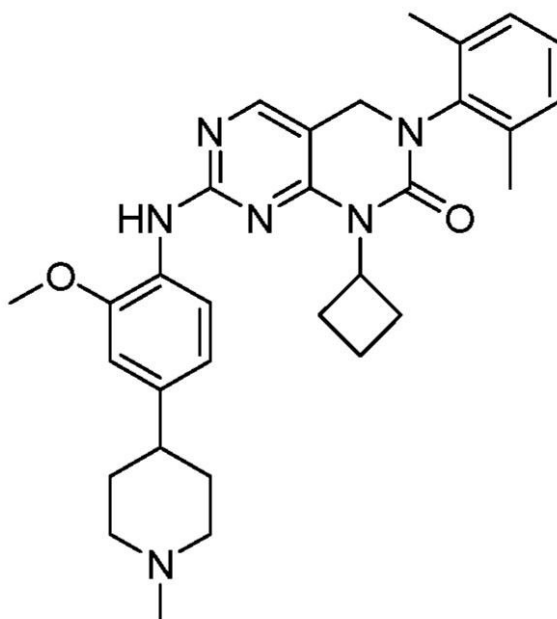
30

【 0 3 6 8】

40

50

【化 2 1 0】

YKL-06-050

精密質量 : 526.31

分子量 : 526.69

【 0 3 6 9】

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.04 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.3$, 1.8 Hz, 1H), 4.80 - 4.64 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.10 - 2.92 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 2H), 2.39 - 2.16 (m, 5H), 2.07 (s, 6H), 1.77 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.68 (qd, $J = 12.5$, 3.3 Hz, 2H), 1.59 (tt, $J = 10.0$, 4.3 Hz, 2H)。MS m/z : 527.3 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 7 0】

10

20

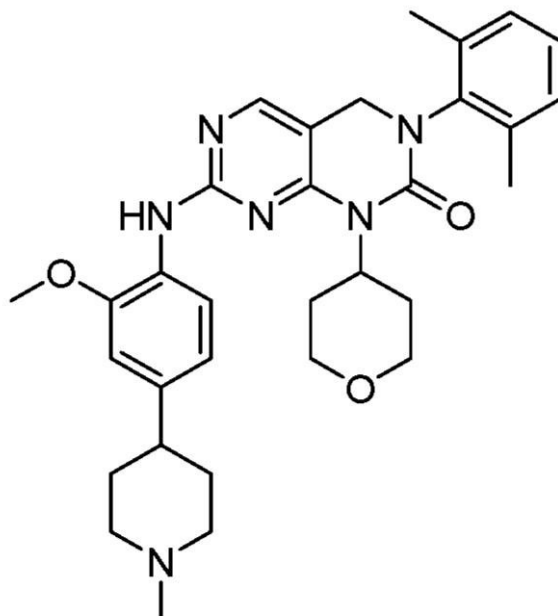
30

40

50

【化 2 1 1】

YKL-06-051



精密質量：556.32

分子量：556.71

【 0 3 7 1 】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 6.86 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 4.69 (tt, J = 12.0, 3.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 11.2, 4.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.01 - 2.84 (m, 2H), 2.56 (qd, J = 12.3, 4.6 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.57 - 1.45 (m, 2H). MS m/z : 557.3 $[M+1]$.

【 0 3 7 2 】

10

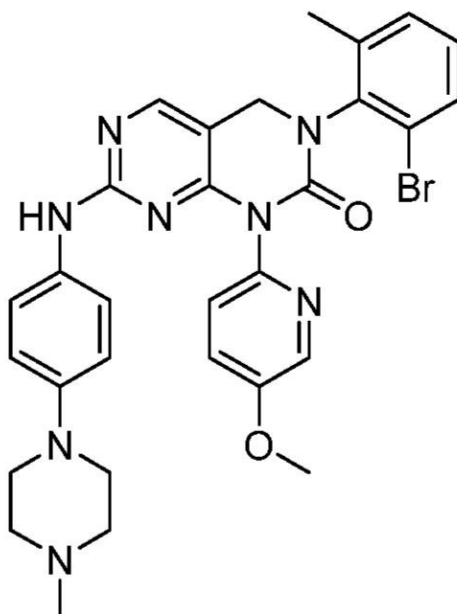
20

30

40

50

【化 2 1 2】

YKL-06-056

精密質量：614.18

分子量：615.54

【0373】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.35 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、8.03 (s、1H)、7.51 (d、 $J = 7.2$ Hz、1H)、7.33-7.38 (m、2H)、7.24 (d、 $J = 6.8$ Hz、1H)、7.07-7.14 (m、3H)、6.96 (s、1H)、6.69 (d、 $J = 8.2$ Hz、2H)、4.79 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)、4.57 (d、 $J = 14$ Hz、1H)、3.93 (s、3H)、3.11 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.58 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.38 (s、3H)、2.35 (s、3H)、1.80 (s、3H)。MS m/z : 615.2 [$\text{M} + 1$]。

【0374】

10

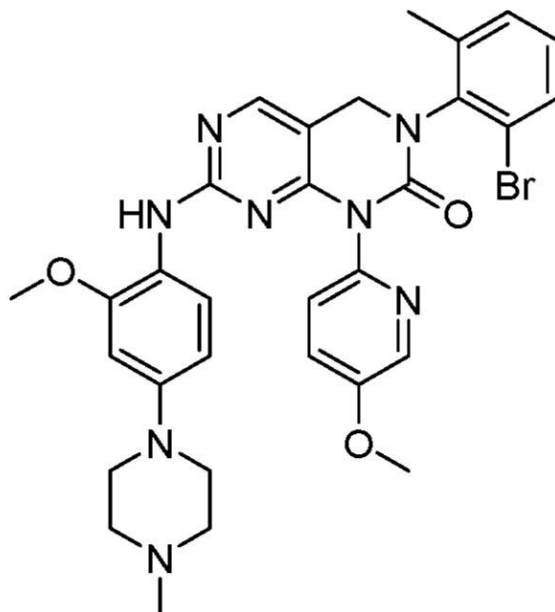
20

30

40

50

【化 2 1 3】

YKL-06-057

精密質量：644.19

分子量：645.56

【 0 3 7 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.37 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、8.05 (s、1H)、7.50 (d、 $J = 7.6$ Hz、1H)、7.35-7.40 (m、2H)、7.23 (d、 $J = 7.2$ Hz、1H)、7.13 (t、 $J = 7.2$ Hz、3H)、6.46 (d、 $J = 2.0$ Hz、1H)、6.13 (d、 $J = 6$ Hz、2H)、4.79 (d、 $J = 14.0$ Hz、1H)、4.58 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)、3.95 (s、3H)、3.81 (s、3H)、3.12 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.59 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.39 (s、3H)、2.36 (s、3H)。

 MS m/z : 645.2 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 7 6】

10

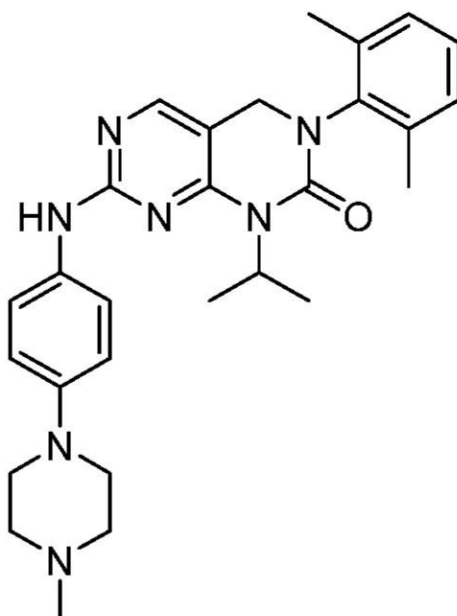
20

30

40

50

【化 2 1 4】

YKL-06-058

精密質量：485.29

分子量：485.64

【 0 3 7 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 7.92 (s、1H)、7.44-7.48 (m、2H)、7.08-7.15 (m、3H)、7.02 (s、1H)、6.92 -6.96 (m、2H)、5.02-5.13 (m、1H)、4.37 (d、J = 0.4 Hz、2H)、3.19 (t、J = 5.2 Hz、4H)、2.60 (t、J = 5.2 Hz、4H)、2.36 (s、3H)、2.23 (s、6H)、1.55 (s、3H)、1.53 (s、3H)。MS m/z: 486.3 [M+1]。

【 0 3 7 8】

10

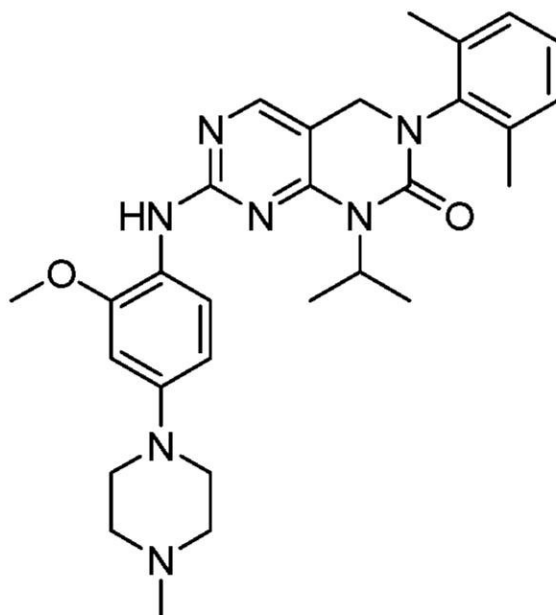
20

30

40

50

【化 2 1 5】

YKL-06-059

精密質量：515.30

分子量：515.66

【 0 3 7 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.22 (d、 $J = 9.6$ Hz、1H)、7.94 (s、1H)、7.39 (s、1H)、7.09-7.15 (m、3H)、6.55-6.58 (m、2H)、5.06-5.17 (m、1H)、4.38 (s、2H)、3.90 (s、3H)、3.20 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.62 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.37 (s、3H)、2.23 (s、6H)、1.58 (s、3H)、1.56 (s、3H)。MS m/z : 516.3 [$M+1$]。

【 0 3 8 0】

10

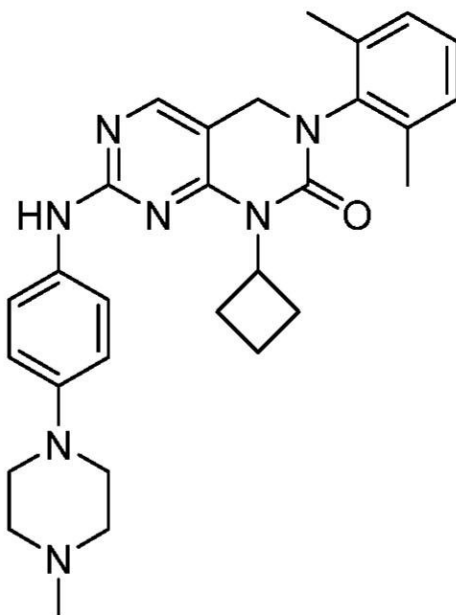
20

30

40

50

【化 2 1 6】

YKL-06-060

精密質量：497.29

分子量：497.65

【 0 3 8 1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 7.93 (s、1H)、7.44-7.48 (m、2H)、7.09-7.16 (m、3H)、6.93 -6.97 (m、3H)、4.84-4.93 (m、1H)、4.36 (s、2H)、3.19 (t、J = 4.8 Hz、4H)、2.55-2.65 (m、6H)、2.42-2.50 (m、2H)、2.36 (s、3H)、2.22 (s、6H)、1.71-1.85 (m、2H)。MS m/z : 498.3 [$M+1$]。

【 0 3 8 2】

10

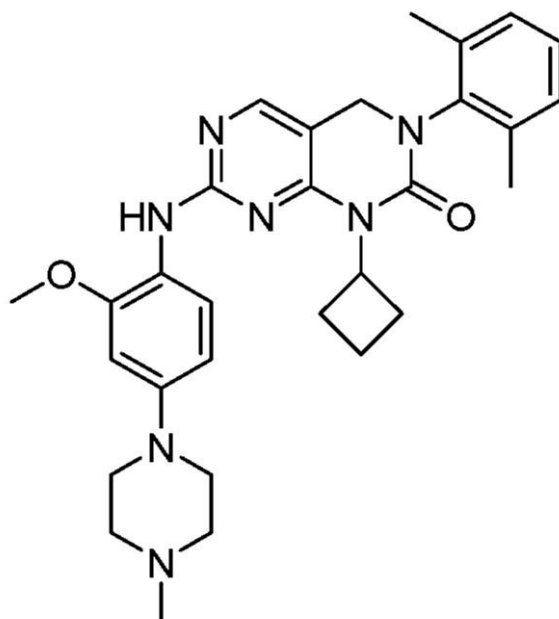
20

30

40

50

【化 2 1 7】

YKL-06-061

精密質量：527.30

分子量：527.67

【 0 3 8 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.22 (d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.95 (s、1H)、7.36 (s、1H)、7.09-7.15 (m、3H)、6.56-6.60 (m、2H)、4.90-4.98 (m、1H)、4.36 (s、2H)、3.90 (s、3H)、3.20 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.57- 2.67 (m、6H)、2.46-2.53 (m、2H)、2.38 (s、3H)、2.23 (s、6H)、1.74-1.88 (m、2H)。MS m/z : 528.3 [$M+1$]。

【 0 3 8 4 】

10

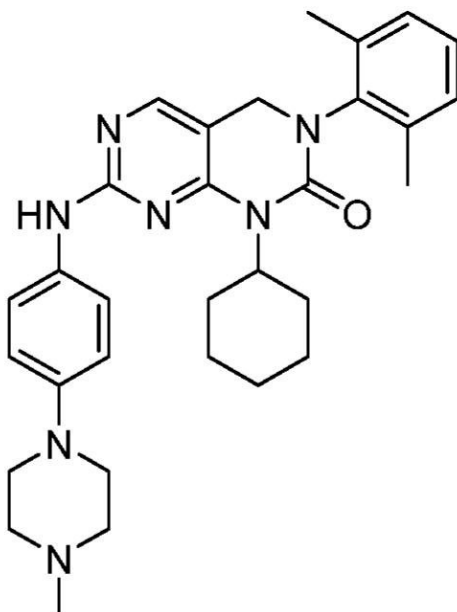
20

30

40

50

【化 2 1 8】

YKL-06-062

精密質量：525.32

分子量：525.70

【 0 3 8 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 7.92 (s, 1H)、7.46-7.50 (m, 2H)、7.08-7.15 (m, 3H)、7.01 (s, 1H)、6.92-6.96 (m, 2H)、4.61-4.69 (m, 1H)、4.37 (s, 2H)、3.18 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H)、2.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H)、2.43-2.53 (m, 2H)、2.36 (s, 3H)、2.22 (s, 6H)、1.76-1.85 (m, 4H)、1.65 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H)、1.31-1.43 (m, 2H)、1.13-1.23 (m, 1H)。MS m/z : 526.3 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 8 6】

10

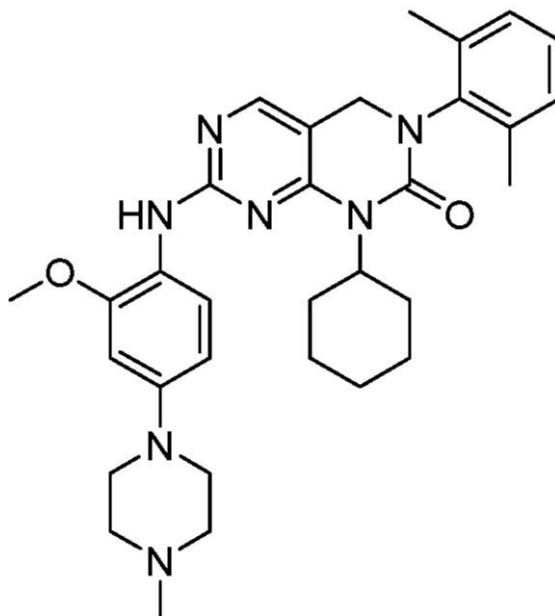
20

30

40

50

【化 2 1 9】

YKL-06-063

精密質量：555.33

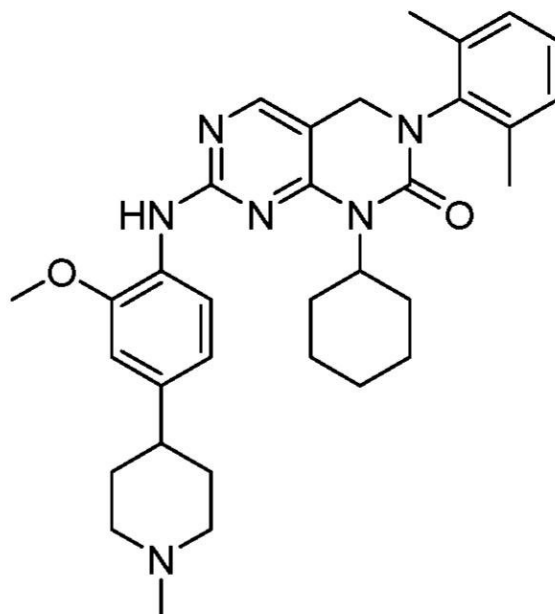
分子量：555.73

【 0 3 8 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.24(d、 $J = 8.4$ Hz、1H)、7.93 (s、1H)、7.42 (s、1H)、7.08-7.15 (m、3H) , 7.54-7.57 (m、2H)、4.65-4.73 (m、1H)、4.37 (s、2H)、3.90 (m、3H)、3.19 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.61 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.45-2.54 (m、2H)、2.37 (s、3H)、2.22 (s、6H)、1.80-1.88 (m、4H)、1.69 (d、1H)、1.35-1.45 (m、2H)、1.17-1.27 (m、1H)。MS m/z : 556.3 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 8 8 】

【化 2 2 0】

YKL-06-064

精密質量：554.34

分子量：554.74

【 0 3 8 9】

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 8.08 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、7.19 - 7.10 (m, 3H)、6.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H)、6.81 (dd, $J = 8.2$ 、1.9 Hz, 1H)、4.48 (tt, $J = 11.9$ 、3.5 Hz, 1H)、4.40 (s, 2H)、3.84 (s, 3H)、2.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H)、2.49 - 2.41 (m, 1H)、2.32 (qd, $J = 12.6$ 、3.7 Hz, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.14 (s, 6H)、2.08 - 1.94 (m, 2H)、1.81 - 1.67 (m, 6H)、1.67 - 1.61 (m, 2H)、1.58 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H)、1.25 (d, $J = 12.8$ Hz, 4H)、1.07 - 0.95 (m, 2H)。MS m/z : 555.3 $[M+1]$ 。

【 0 3 9 0】

10

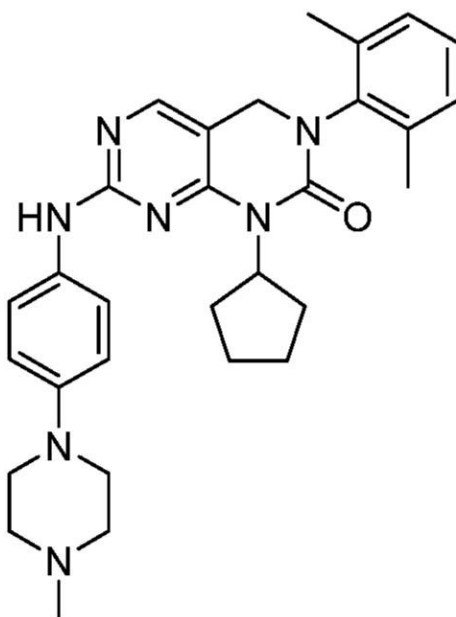
20

30

40

50

【化 2 2 1】

YKL-06-075

精密質量：511.31

分子量：511.67

【0391】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 7.92 (s、1H)、7.44-7.47 (m、2H)、7.08-7.15 (m、3H)、6.99 (m、3H)、6.91-6.95 (m、2H)、5.17-5.26 (m、1H)、4.38 (s、2H)、3.19 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.60 (t、 $J = 5.2$ Hz、4H)、2.36 (s、3H)、2.23 (s、6H)、2.17-2.21 (m、2H)、1.88-1.91 (m、4H)、1.52-1.57 (m、2H)。MS m/z : 512.3 $[\text{M}+1]$ 。

【0392】

10

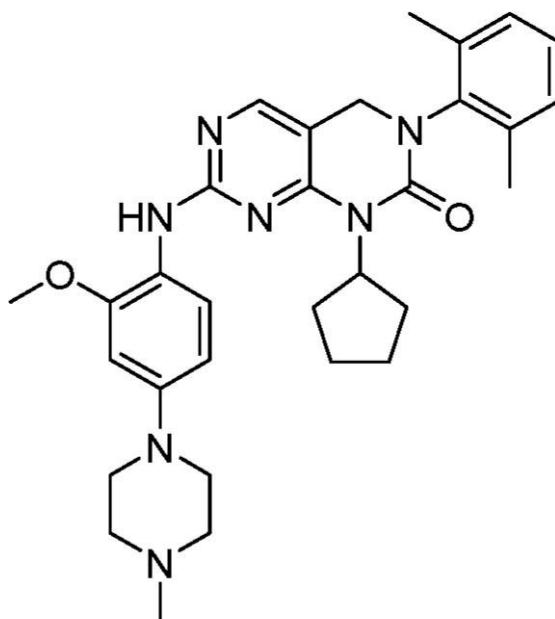
20

30

40

50

【化 2 2 2】

YKL-06-076

精密質量：541.32

分子量：541.70

【 0 3 9 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 3H), 6.56 (t, 2H), 5.22-5.31 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.19-2.27 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 4H), 1.74-1.88 (m, 2H). MS m/z : 542.3 $[\text{M}+1]$.

【 0 3 9 4 】

10

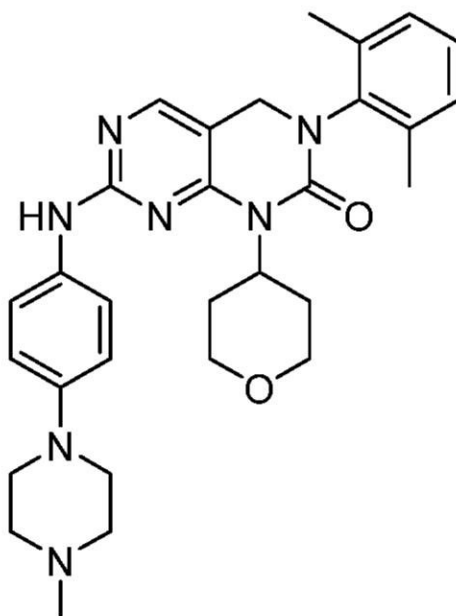
20

30

40

50

【化 2 2 3】

YKL-06-077

精密質量：527.30

分子量：527.67

【0395】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10-7.16 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.87-4.95 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.07-4.11 (q, 2H), 3.50 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.90-3.00 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.67 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H). MS m/z : 528.3 $[\text{M}+1]$.

【0396】

10

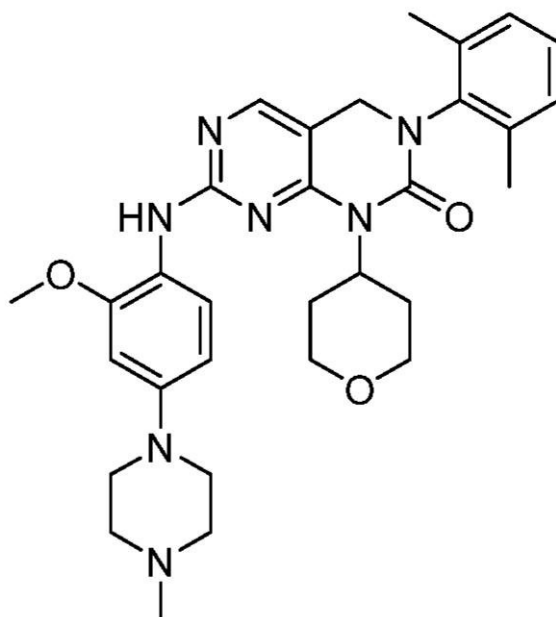
20

30

40

50

【化 2 2 4】

YKL-06-078

精密質量：557.31

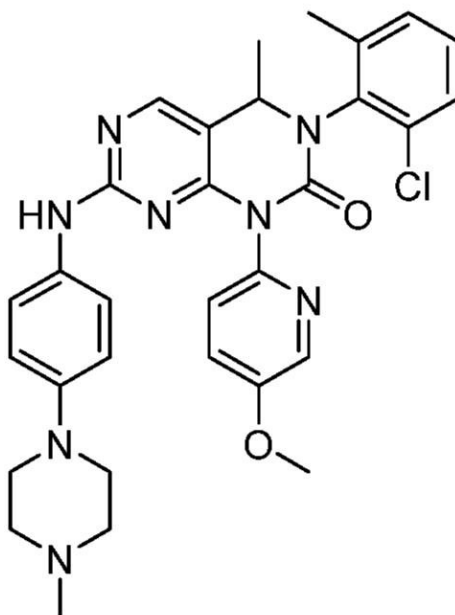
分子量：557.70

【 0 3 9 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.23 (t, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09-7.16 (m, 3H), 6.58 (t, 2H), 4.90-4.98 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.11 (dd, $J = 4.0$ Hz, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.53 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.68-1.72 (m, 2H)。MS m/z : 558.3 $[\text{M}+1]$ 。

【 0 3 9 8】

【化 2 2 5】

YKL-06-79

精密質量：584.24

分子量：585.11

【 0 3 9 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.35 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、8.06 (d、1H)、7.32-7.38 (m、3H)、7.19-7.21 (m、2H)、7.09 (d、 $J = 8.0$ Hz、2H)、6.94 (s、1H)、6.69 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、4.97-5.02 (q、 $J = 6.8$ Hz、0.73H)、4.76-4.81 (q、 $J = 6.8$ Hz、0.27H)、3.93 (s、3H)、3.12 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.60 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.35 (t、6H)、1.56 (d、 $J = 6.4$ Hz、1H)、1.50 (d、 $J = 6.8$ Hz、2H)。MS m/z : 585.3 [$\text{M}+1$]。

【 0 4 0 0】

10

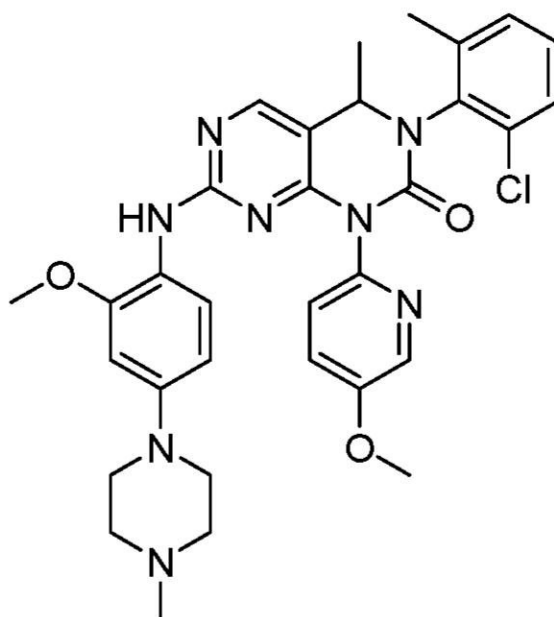
20

30

40

50

【化 2 2 6】

YKL-06-080

10

20

精密質量：614.25

分子量：615.13

【0 4 0 1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.98-5.03 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。MS m/z : 615.3 $[\text{M}+1]$ 。

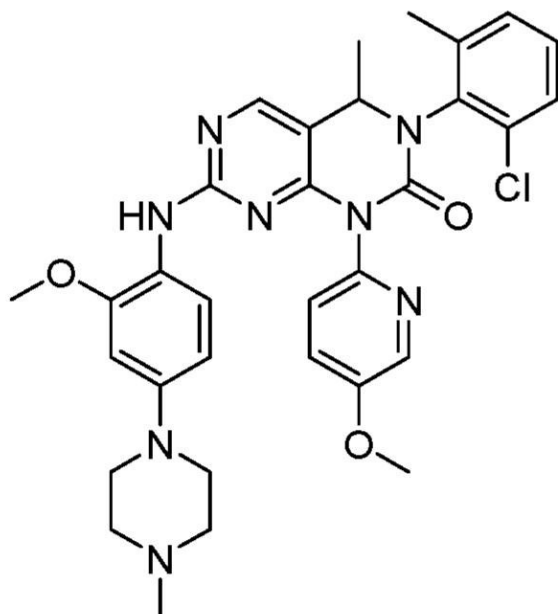
【0 4 0 2】

30

40

50

【化 2 2 7】

YKL-06-080-1

精密質量：614.25

分子量：615.13

【0 4 0 3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.19-7.22 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.80 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。MS m/z : 615.3 $[M+1]$ 。

【0 4 0 4】

10

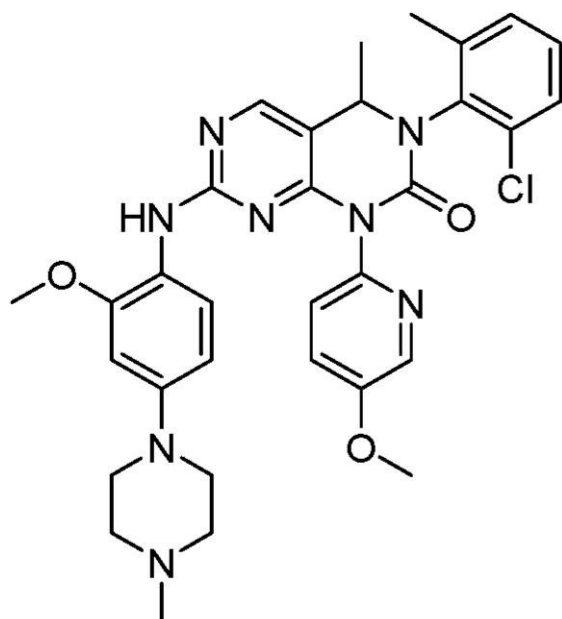
20

30

40

50

【化 2 2 8】

YKL-06-080-2

精密質量：614.25

分子量：615.13

【0405】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.20 (t, 2H), 6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.98-5.03 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.12 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。MS m/z : 615.3 [$M+1$]。

【0406】

10

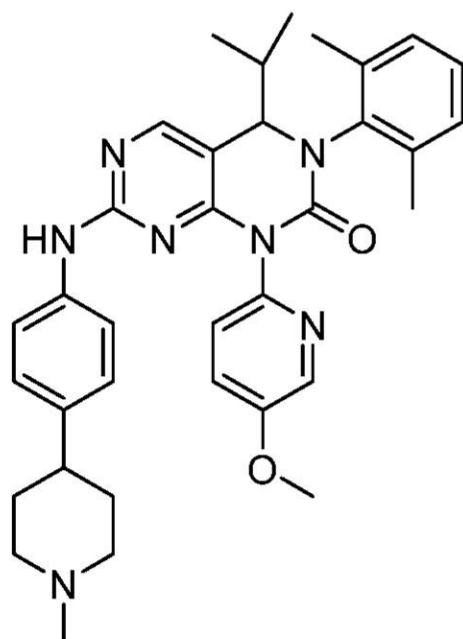
20

30

40

50

【化 2 2 9】

YKL-06-081

10

20

精密質量：591.33

分子量：591.76

【0 4 0 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.36 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、7.99 (s、1H)、7.29-7.36 (m、2H)、7.11-7.17 (m、5H)、6.98 (s、1H)、6.71 (d、 $J = 8.4$ Hz、2H)、4.28 (d、 $J = 2.8$ Hz、1H)、3.92 (s、3H)、3.11 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.57 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.39 (s、3H)、2.34 (s、3H)、2.23 (s、3H)、2.16-2.20 (m、1H)、1.17 (d、 $J = 6.4$ Hz、3H)、0.90 (d、 $J = 7.2$ Hz、3H)。MS m/z : 592.4 $[\text{M}+1]$ 。

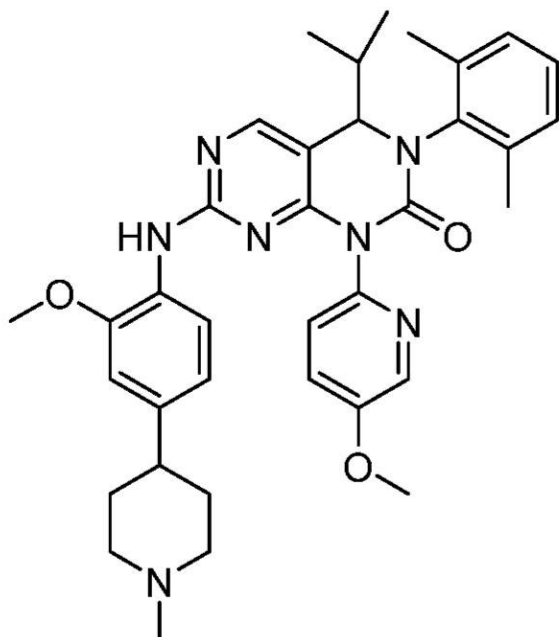
30

【0 4 0 8】

40

50

【化 2 3 0】

YKL-06-082

精密質量：621.34

分子量：621.79

【0 4 0 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.30-7.41 (m, 4H)、7.11-7.17 (m, 3H)、6.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、6.14 (s, 1H)、4.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)、3.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、2.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、2.40 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.24 (s, 3H)、2.14-2.22 (m, 1H)、1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)、0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。MS m/z : 622.4 $[\text{M}+1]$ 。

【0 4 1 0】

10

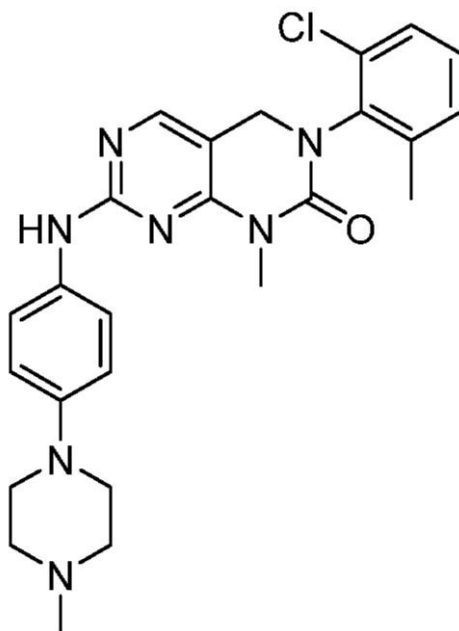
20

30

40

50

【化 2 3 1】

YKL-06-084

精密質量：477.20

分子量：478.00

【0 4 1 1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 7.94 (s、1H)、7.49 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、7.33 (d、 $J = 4.8$ Hz、1H)、7.19 (t、3H)、6.95 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、4.69 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)、4.35 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)、3.44 (s、3H)、3.19 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.60 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.36 (s、3H)、2.29 (s、3H)。MS m/z : 478.2 [$M + 1$]。

【0 4 1 2】

10

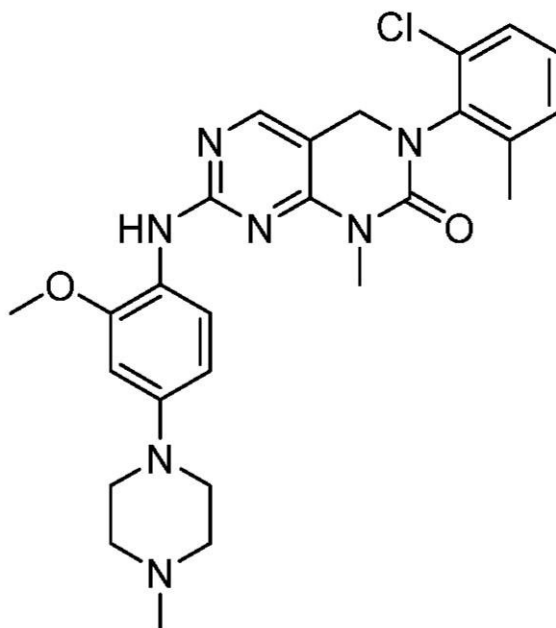
20

30

40

50

【化 2 3 2】

YKL-06-085

精密質量：507.21

分子量：508.02

【0 4 1 3】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 8.26 (d, $J = 8.8$ Hz、1H)、7.95 (s、1H)、7.47 (s、1H)、7.31-7.35 (m、1H)、7.20 (d, $J = 4.8$ Hz、2H)、6.58 (t、2H)、4.70 (d、 $J = 14$ Hz、1H)、4.36 (d, $J = 14.0$ Hz、1H)、3.90 (s、3H)、3.47 (s、3H)、3.19 (t, $J = 4.8$ Hz、4H)、2.61 (t, $J = 4.8$ Hz、4H)、2.36 (s、3H)、2.29 (s、3H)。MS m/z : 508.2 $[\text{M}+1]$ 。

【0 4 1 4】

10

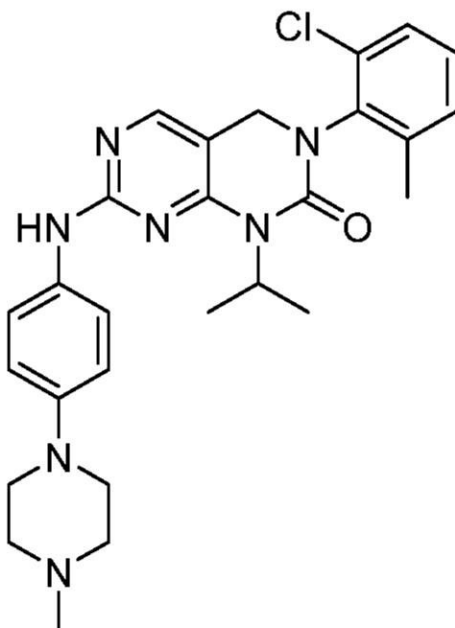
20

30

40

50

【化 2 3 3】

YKL-06-086

精密質量：505.24

分子量：506.05

【 0 4 1 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 7.94 (s、1H)、7.46 (d、 $J = 8.8$ Hz、2H)、7.30-7.33 (m、1H)、7.18 (d、2H)、6.95 (t、3H)、5.04-5.150 (m、1H)、4.62 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)、4.27 (d、 $J = 13.6$ Hz、1H)、3.19 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.60 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.36 (s、3H)、2.27 (s、3H)、1.53-1.56 (m、6H)。MS m/z : 506.2 [M+1]。

【 0 4 1 6 】

10

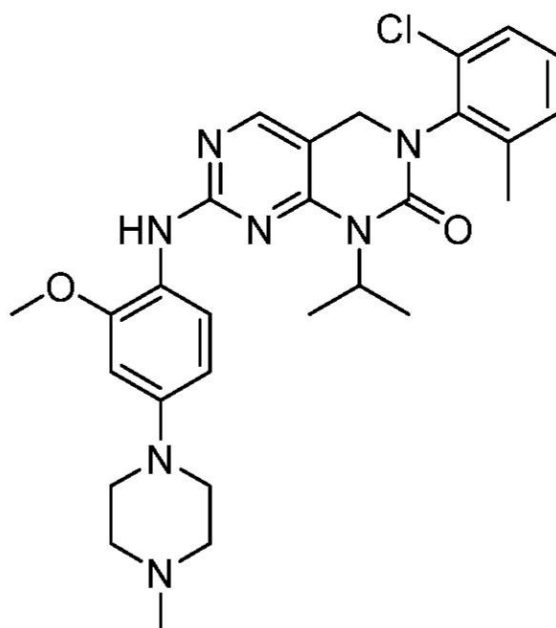
20

30

40

50

【化 2 3 4】

YKL-06-087

精密質量：535.25

分子量：536.08

【 0 4 1 7】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.21 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.33 (q, 1H), 7.18 (t, 2H), 6.57 (t, 2H), 5.09-5.19 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.90 (m, 3H), 3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.56-1.59 (m, 6H). MS m/z : 536.3 $[\text{M}+1]$.

【 0 4 1 8】

10

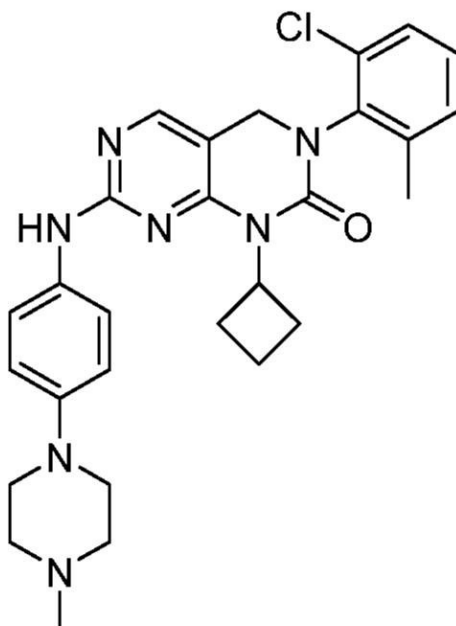
20

30

40

50

【化 2 3 5】

YKL-06-088

精密質量：517.24

分子量：518.06

【0 4 1 9】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.95 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.18 (q, 2H), 6.96 (t, 3H), 4.86-4.95 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.55-2.68 (m, 6H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.68-1.85 (m, 2H). MS m/z : 518.3 $[\text{M}+1]$.

【0 4 2 0】

10

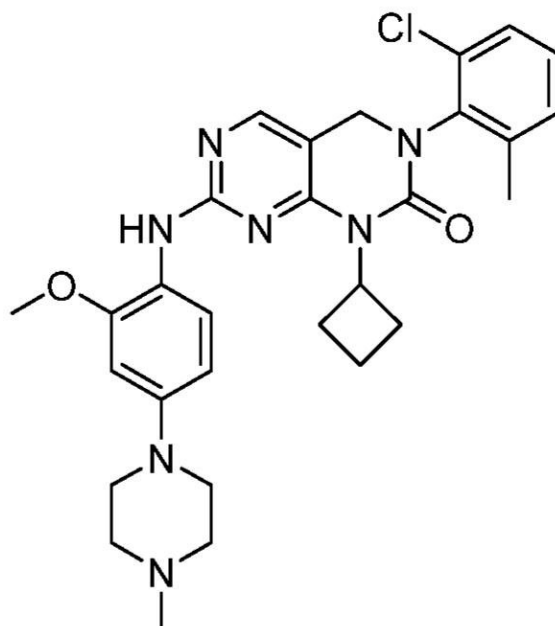
20

30

40

50

【化 2 3 6】

YKL-06-089

精密質量：547.25

分子量：548.09

【0 4 2 1】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.17 (q, 2H), 6.59 (t, 2H), 4.91-5.00 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.60-2.71 (m, 6H), 2.46-2.53 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.72-1.86 (m, 2H). MS m/z : 548.3 $[\text{M}+1]$.

【0 4 2 2】

10

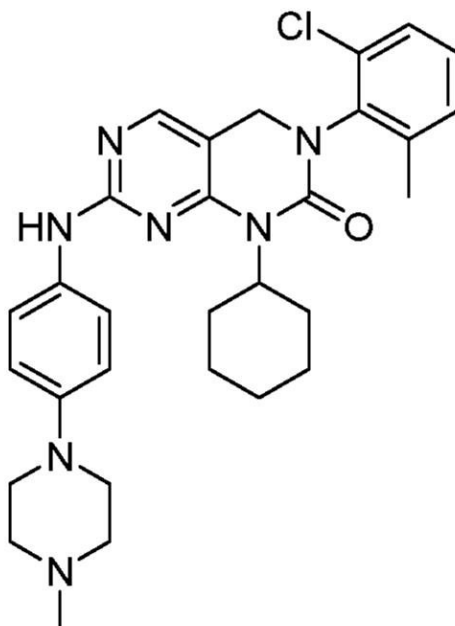
20

30

40

50

【化 2 3 7】

YKL-06-090

精密質量：545.27

分子量：546.12

【 0 4 2 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 、400 MHz): 7.93 (s、1H)、7.48 (d、 $J = 9.2$ Hz、2H)、7.30-7.33 (m、1H)、7.18 (d、2H)、7.04 (s、1H)、6.94 (d、 $J = 9.2$ Hz、2H)、4.60-4.71 (m、2H)、4.27 (d、 $J = 14$ Hz、1H)、3.19 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.61 (t、 $J = 4.8$ Hz、4H)、2.40-2.53 (m、2H)、2.36 (s、3H)、2.27 (s、3H)、1.77-1.85 (m、4H)、1.65 (d、1H)、1.30-1.42 (m、2H)、1.13-1.23 (m、1H)。MS m/z : 546.3 [$M+1$]。

【 0 4 2 4 】

10

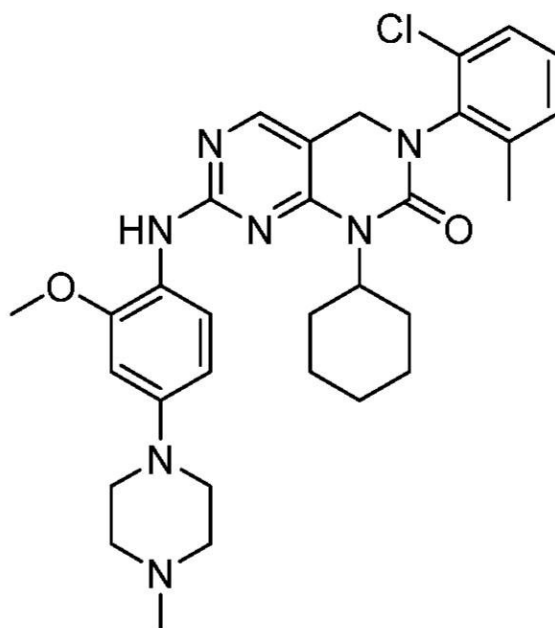
20

30

40

50

【化 2 3 8】

YKL-06-091

精密質量：575.28

分子量：576.14

【 0 4 2 5】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.30-7.33 (m, 1H)、7.17 (d, 2H)、6.56 (d, 2H)、4.68-4.75 (m, 1H)、4.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)、4.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、2.61 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H)、2.42-2.56 (m, 2H)、2.37 (s, 3H)、2.27 (s, 3H)、1.80-1.88 (m, 4H)、1.68 (d, 1H)、1.34-1.46 (m, 2H)、1.18-1.27 (m, 1H)。MS m/z : 576.3 $[\text{M}+1]$ 。

表 2 . S I K 1、S I K 2、および S I K 3 に対する選択された化合物のパーセント活性 (全化合物を $1 \mu\text{M}$ にてアッセイした ; 全アッセイを A T P のおよその K_m にて行った)

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物	SIK1	S.D.	SIK2	S.D.
	% 活性		% 活性	
HG-11-143-01	7.9	7.9	4.3	4.3
HG-11-23-01	12.5	10.5	7.0	1.5
HG-11-139-02	36.0	5.5	32.8	3.0
HG-11-139-01	15.3	13.0	2.1	0.6
HG-11-137-01	12.9	10.1	1.4	0.7
HG-11-136-01	19.1	18.2	2.8	1.4
GNF-7	12.0	9.7	27.4	0.7

SIK3		
化合物	% 活性	S.D.
HG-11-143-01	9.3	0.2
HG-11-139-01	7.5	1.1
HG-11-137-01	8.6	1.8
HG-11-136-01	9	0.5

表 3 . 種々のクラスのキナーゼに対する選択された化合物の選択性

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
化合物濃度 (uM)	1 uM
AAK1	13
ABL1(E255K)-リン酸化	0.4
ABL1(F317I)-	0
ABL1(F317I)-リン酸化	1.3
ABL1(F317L)-	0
ABL1(F317L)-リン酸化	1.8
ABL1(H396P)-	0
ABL1(H396P)-リン酸化	0
ABL1(M351T)-リン酸化	0.55
ABL1(Q252H)-	0
ABL1(Q252H)-リン酸化	0.25
ABL1(T315I)-	0
ABL1(T315I)-リン酸化	1.2
ABL1(Y253F)-リン酸化	0.15
ABL1-リン酸化	0
ABL1-	0
ABL2	0.35
ACVR1	2.8
ACVR1B	9.6
ACVR2A	5
ACVR2B	3.2
ACVRL1	16
ADCK3	38
ADCK4	44
AKT1	100
AKT2	100
AKT3	100
ALK	1.6
ALK(C1156Y)	12
ALK(L1196M)	8.2
AMPK- α 1	33
AMPK- α 2	30
ANKK1	68
ARK5	8.2
ASK1	100
ASK2	46
AURKA	0
AURKB	26

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
AURKC	33
AXL	25
BIKE	8.8
BLK	0.1
BMPR1A	4.6
BMPR1B	0
BMPR2	77
BMX	3
BRAF	26
BRAF(V600E)	13
BRK	0.45
BRSK1	100
BRSK2	91
BTK	0.05
BUB1	100
CAMK1	82
CAMK1D	68
CAMK1G	95
CAMK2A	93
CAMK2B	90
CAMK2D	100
CAMK2G	100
CAMK4	100
CAMKK1	94
CAMKK2	100
CASK	54
CDC2L1	79
CDC2L2	83
CDC2L5	65
CDK11	89
CDK2	97
CDK3	100
CDK4-サイクリンD1	9
CDK4-サイクリンD3	26
CDK5	100
CDK7	60
CDK8	100
CDK9	91
CDKL1	84
CDKL2	14

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
CDKL3	58
CDKL5	98
CHEK1	82
CHEK2	46
CIT	58
CLK1	19
CLK2	35
CLK3	78
CLK4	33
CSF1R	0.35
CSF1R-自己阻害	1
CSK	0.3
CSNK1A1	100
CSNK1A1L	97
CSNK1D	100
CSNK1E	59
CSNK1G1	92
CSNK1G2	100
CSNK1G3	84
CSNK2A1	1.9
CSNK2A2	0.05
CTK	33
DAPK1	63
DAPK2	88
DAPK3	63
DCAMKL1	51
DCAMKL2	88
DCAMKL3	77
DDR1	0.3
DDR2	1.6
DLK	6.6
DMPK	88
DMPK2	1.6
DRAK1	96
DRAK2	100
DYRK1A	30
DYRK1B	60
DYRK2	5
EGFR	0.7
EGFR(E746-A750del)	1.8

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
EGFR(G719C)	0.1
EGFR(G719S)	0.2
EGFR(L747-E749del, A750P)	0.35
EGFR(L747-S752del, P753S)	0.95
EGFR(L747-T751del,Sins)	0.3
EGFR(L858R)	0.1
EGFR(L858R,T790M)	1.7
EGFR(L861Q)	0
EGFR(S752-I759del)	4.2
EGFR(T790M)	0.7
EIF2AK1	93
EPHA1	0
EPHA2	0.6
EPHA3	0.8
EPHA4	0
EPHA5	0.6
EPHA6	0.2
EPHA7	72
EPHA8	0.9
EPHB1	0.3
EPHB2	0
EPHB3	0
EPHB4	0
EPHB6	0.7
ERBB2	0
ERBB3	0
ERBB4	0.2
ERK1	100
ERK2	96
ERK3	81
ERK4	95
ERK5	84
ERK8	88
ERN1	13
FAK	24
FER	0.1
FES	0
FGFR1	0.15
FGFR2	0.8
FGFR3	0.95

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
FGFR3(G697C)	1.4
FGFR4	2
FGR	0
FLT1	5.2
FLT3	34
FLT3(D835H)	16
FLT3(D835Y)	14
FLT3(ITD)	57
FLT3(K663Q)	31
FLT3(N841I)	11
FLT3(R834Q)	48
FLT3- 自己阻害	66
FLT4	6.6
FRK	0.05
FYN	0.35
GAK	6.8
GCN2(Kin.Dom.2,S808G)	0.75
GRK1	77
GRK4	26
GRK7	96
αK3A	100
GSK3B	100
HASPIN	92
HCK	0.05
HIPK1	3.8
HIPK2	0.95
HIPK3	2.6
HIPK4	51
HPK1	0.95
HUNK	28
ICK	61
IGF1R	100
IKK- アルファ	99
IKK- ベータ	80
IKK- イプシロン	47
INSR	48
INSRR	100
IRAK1	4.4
IRAK3	38
IRAK4	49

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
ITK	66
JAK1(JH1 ドメインー触媒)	57
JAK1(JH2ドメインー偽キナーゼ)	8.1
JAK2(JH1 ドメインー触媒)	0.75
JAK3(JH1 ドメインー触媒)	0
JNK1	23
JNK2	20
JNK3	32
KIT	0
KIT(A829P)	3.6
KIT(D816H)	6
KIT(D816V)	0.2
KIT(L576P)	0
KIT(V559D)	0
KIT(V559D,T670I)	55
KIT(V559D,V654A)	2.2
KIT- 自己阻害	0.35
LATS1	100
LATS2	60
LCK	0.05
LIMK1	0.05
LIMK2	0
LKB1	69
LOK	0
LRRK2	21
LRRK2(G2019S)	6.6
LTK	18
LYN	0
LZK	4
MAK	100
MAP3K1	73
MAP3K15	40
MAP3K2	0.05
MAP3K3	0.1
MAP3K4	16
MAP4K2	0.3
MAP4K3	1.8
MAP4K4	17
MAP4K5	0.3
MAPKAPK2	100

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
MAPKAPK5	96
MARK1	5.1
MARK2	3.7
MARK3	1.6
MARK4	32
MAST1	62
MEK1	0.55
MEK2	0.2
MEK3	6.4
MEK4	48
MEK5	0.1
MEK6	30
MELK	36
MERTK	5.6
MET	66
MET(M1250T)	46
MET(Y1235D)	61
MINK	2.8
MKK7	80
MKNK1	85
MKNK2	99
MLCK	100
MLK1	6
MLK2	11
MLK3	28
MRCKA	99
MRCKB	38
MST1	2.1
MST1R	100
MST2	0.75
MST3	4.6
MST4	2.8
MTOR	83
MUSK	86
MYLK	86
MYLK2	81
MYLK4	60
MYO3A	40
MYO3B	29
NDR1	46

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
NDR2	28
NEK1	88
NEK10	9.6
NEK11	21
NEK2	75
NEK3	39
NEK4	100
NEK5	98
NEK6	100
NEK7	100
NEK9	81
NIK	36
NIM1	42
NLK	7.6
OSR1	49
p38- アルファ	1
p38- ベータ	3.1
p38- デルタ	100
p38- ガンマ	91
PAK1	3.7
PAK2	61
PAK3	11
PAK4	34
PAK6	37
PAK7	1.3
PCTK1	73
PCTK2	91
PCTK3	100
PDGFRA	0.5
PDGFRB	0
PDPK1	100
PFCDPK1(P.falciparum)	0.1
PFPK5(P.falciparum)	96
PFTAIRE2	78
PFTK1	100
PHKG1	100
PHKG2	93
PIK3C2B	0.55
PIK3C2G	87
PIK3CA	100

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
PIK3CA(C420R)	69
PIK3CA(E542K)	88
PIK3CA(E545A)	69
PIK3CA(E545K)	98
PIK3CA(H1047L)	96
PIK3CA(H1047Y)	63
PIK3CA(I800L)	94
PIK3CA(M1043I)	64
PIK3CA(Q546K)	94
PIK3CB	92
PIK3CD	72
PIK3CG	77
PIK4CB	63
PIM1	100
PIM2	100
PIM3	90
PIP5K1A	14
PIP5K1C	70
PIP5K2B	27
PIP5K2C	100
PKAC- α アルファ	85
PKAC- β ベータ	66
PKMYT1	42
PKN1	95
PKN2	94
PKNB(M.tuberculosis)	6.6
PLK1	60
PLK2	21
PLK3	31
PLK4	18
PRKCD	94
PRKCE	61
PRKCH	100
PRKCI	63
PRKCQ	80
PRKD1	3.6
PRKD2	3.6
PRKD3	5.4
PRKG1	100
PRKG2	92

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

カイノームスキャン(KINOMEscan)遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
PRKR	73
PRKX	100
PRP4	100
PYK2	15
QSK	0.25
RAF1	93
RET	0
RET(M918T)	0.05
RET(V804L)	24
RET(V804M)	7.6
RIOK1	9.2
RIOK2	87
RIOK3	25
RIPK1	35
RIPK2	0.1
RIPK4	55
RIPK5	2.8
ROCK1	81
ROCK2	89
ROS1	63
RPS6KA4(Kin.Dom.1- N末端)	79
RPS6KA4(Kin.Dom.2- C末端)	90
RPS6KA5(Kin.Dom.1- N末端)	100
RPS6KA5(Kin.Dom.2- C末端)	80
RSK1(Kin.Dom.1- N末端)	48
RSK1(Kin.Dom.2- C末端)	9.7
RSK2(Kin.Dom.1- N末端)	12
RSK2(Kin.Dom.2- C末端)	51
RSK3(Kin.Dom.1- N末端)	40
RSK3(Kin.Dom.2- C末端)	67
RSK4(Kin.Dom.1- N末端)	39
RSK4(Kin.Dom.2- C末端)	4
S6K1	72
SBK1	6.6
SGK	63
SgK110	8.6
SGK2	76
SGK3	77
SIK	0.9
SIK2	6.1

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

カイノームスキャン(KINOMEscan) 遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
SLK	0.1
SNARK	0.4
SNRK	91
SRC	0.15
SRMS	0
SRPK1	16
SRPK2	93
SRPK3	70
STK16	5.6
STK33	24
STK35	49
STK36	0
STK39	28
SYK	1.2
TAK1	11
TAOK1	1
TAOK2	0
TAOK3	1.8
TBK1	37
TEC	2.6
TESK1	0
TGFBR1	33
TGFBR2	38
TIE1	30
TIE2	0.75
TLK1	76
TLK2	92
TNIK	2.8
TNK1	0.9
TNK2	0.15
TNNI3K	3.6
TRKA	41
TRKB	63
TRKC	71
TRPM6	69
TSSK1B	50
TTK	47
TXK	0.25
TYK2(JH1ドメインー触媒)	5.6
TYK2(JH2ドメインー偽キナーゼ)	1.2

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

カイノームスキャン(KINOMEscan)遺伝子記号	HG-11-136-01 GRAY779
TYRO3	1.6
ULK1	3.2
ULK2	2.2
ULK3	2
VEGFR2	1.8
VRK2	86
WEE1	69
WEE2	82
WNK1	89
WNK3	50
YANK1	0.2
YANK2	1.8
YANK3	32
YES	0.05
YSK1	19
YSK4	0.4
ZAK	1.2
ZAP70	25

表 4 . 選択された化合物および生物学的アッセイデータ

10

20

30

40

50

【表 4】

化合物							酵素 (μ M)			1 μ M (%)での 酵素活性		
	データ モード	qAC 50 モード	qAC50 (M)	生存率 損失 データ モード	生存率 損失 AC50 モ ード	生存率 損失 AC40 (M)	SIK 1	SIK 2	SIK 3	SIK1	SIK2	SIK3
HG- 11-23- 01	減少(ス ーパーア クティブ)	<	5.00E-08	減少	=	1.06E-07				12.5	7	
HG- 11- 136-01	減少	=	1.71E-07	減少	=	9.70E-08				19.1	2.8	9
HG- 11- 137-01	増大	=	4.66E-07	減少	=	6.96E-06				12.9	1.4	8.6
HG- 11- 139-01	増大(超 活性)	<	5.00E-08	減少	=	8.91E-06				15.3	2.1	7.5
HG- 11- 139-02	増大(ウィ ークリー アクティ ブ)	>	2.60E-05	不活性	>	1.00E-05						
HG- 11- 143-01	減少	=	4.69E-07	未定義	-	-				7.9	4.3	9.3

表 5 . S I K 2 阻害アッセイにおける本明細書に記載の例示化合物の I C ₅₀ 値

【表 5】

化合物	SIK2 IC ₅₀ (nM)
YKL-05-95	6 \pm 3
YKL-05-96	34 \pm 14
YKL-05-99	40 \pm 25

参考文献

10

20

30

40

50

【表 6】

1. Altarejos, J. Y., and Montminy, M. (2011) CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 141–151.
2. Patel, K., Foretz, M., Marion, A., Campbell, D. G., Gurlay, R., Boudaba, N., Tournier, E., Titchenell, P., Pegg, M., Deak, M., Wan, M., Kaestner, K. H., Goransson, O., Viollet, B., Gray, N. S., Birnbaum, M. J., Sutherland, C., and Sakamoto, K. (2014) The LKB1-salt-inducible kinase pathway functions as a key gluconeogenic suppressor in the liver, *Nat. Commun.*, 5. 10
3. Park, J., Yoon, Y. S., Han, H. S., Kim, Y. H., Ogawa, Y., Park, K. G., Lee, C. H., Kim, S. T., and Koo, S. H. (2014) SIK2 Is Critical in the Regulation of Lipid Homeostasis and Adipogenesis In Vivo. *Diabetes*, 63, 3659–3673.
4. Henriksson, E., Sall, J., Gormand, A., Wasserstrom, S., Morrice, N. A., Fritzen, A. M., Foretz, M., Campbell, D. G., Sakamoto, K., Ekelund, M., Degerman, E., Stenkula, K. G., and Goransson, O. (2015) SIK2 regulates CRTC, HDAC4 and glucose uptake in adipocytes. *J. Cell Sci.*, 128, 472–486. 20

【0426】

均等物および範囲

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

30

【0427】

しかも、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(descriptive terms)が、別のクレーム中へ導入される、すべての変動、組み合わせ、および順列を網羅する。例えば、別のクレームに従属するいずれのクレームも、同じ基本クレームに従属するいずれか他のクレーム中に見出される1以上の限定を包含するように修飾され得る。要素が、例として、マーカッシュ群形式において列挙されたものとして提示されている場合、要素の各下位群もまた開示されており、いずれの要素(単数または複数)も群から除去され得る。一般に、本発明、または本発明の側面が、特定の要素および/または特長を含むとして見なされる場合、本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/または特長からなるか、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で具体的に表明されていない。用語「含むこと(comprising)」および「含有すること(containing)」が、オープンであることを意図し、追加の要素またはステップの包含を容認することにもまた留意する。範囲が与えられるとき、エンドポイントも包含される。しか

40

50

も、別段の指示がないか、またはそれとは別に、文脈および当業者の理解から明らかでない場合限り、範囲として表現された値は、いずれか具体的な値、または本発明の異なる態様において述べられた範囲内の部分範囲を、文脈が明確に別段の指図をしない限り範囲の下限の単位の10倍まで、想定し得る。

【0428】

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

10

【0429】

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

20

【配列表】

0007277357000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	19/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/18	
C 1 2 N	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	3/00	
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	C 1 2 N	9/12	Z N A
		C 1 2 N	9/99	

ィテュート, インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 5 - 5 4 5 0, ボストン, ブルックライン アヴェ
ニュー 4 5 0

(73)特許権者 506321023

ザ ジェネラル ホスピタル コーポレーション

THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 1 4 ボストン フルート・ストリート 5 5

(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 0 2 1 3 0, ボストン, グリーンビュー アベニュー 2 6

(72)発明者 リアン, ヤンケ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 6, ブルックライン, セント ポール ストリート
2 8, アpartment 5

(72)発明者 チョイ, ワン, ジェウン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 6 7, チェスナット ヒル, ゲリー ロード 2 0 3

(72)発明者 ズンドベルク, トーマス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 0, ボストン, チャイルド ストリート 6 5, ア
partment 2

(72)発明者 シャムジ, アリカン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 4 3, サマーヴィル, ワシントン ストリート 2 0
5, 7

(72)発明者 グザヴィエ, ラムニク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 4 5, ブルックライン, クリントン ロード 4 3 4

(72)発明者 フィッシャー, デイビッド, イー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 5 9, ニュートン, ワード ストリート 5 1 0

(72)発明者 ムジャーヒド, ニスマ

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 5 5 9, スペンサーポート, オグデン パルマ タウンライン
6 7 2

審査官 小路 杏

(56)参考文献

特表 2 0 0 6 - 5 2 2 7 5 6 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 2 8 4 5 5 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 1 6 3 2 7 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 0 7 2 5 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 1 0 6 9 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 4 4 7 3 7 (WO , A 1)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 0 6 4 9 2 (W O , A 1)

THOMAS B SUNDBERG , DEVELOPMENT OF CHEMICAL PROBES FOR INVESTIGATION OF SALT-INDUCIBLE KINASE FUNCTION IN VIVO , ACS CHEMICAL BIOLOGY , 2016年 , Vol.11, No.8 , p.2105-2111 , <http://dx.doi.org/10.1021/acscchembio.6b00217>

Liang, Xiaofei et al. , Discovery of 2-((3-Amino-4-methylphenyl)amino)-N-(2-methyl-5-(3-(trifluoromethyl)benzamido)phenyl)-4-(methylamino)pyrimidine-5-carboxamide (CHMFL-ABL-053) as a Potent, Selective, and Orally Available BCR-ABL/SRC/p38 Kinase Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia , Journal of Medicinal Chemistry , 2016年 , Vol.59, No.5 , p.1984-2004

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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