(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-541994
(P2024-541994A)
(43)公表日　令和6年11月13日(2024.11.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 213/68	*(2006.01)*	C07D	213/68	4B065
C07D 215/46	*(2006.01)*	C07D	215/46	CSP 4C084
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	ZNA 4C086
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D	409/12	
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12	

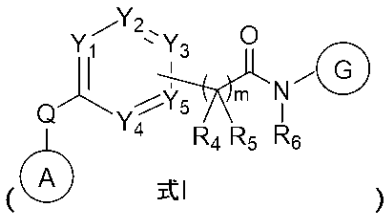
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全223頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-525414(P2024-525414)
(86)(22)出願日　令和4年11月4日(2022.11.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年6月24日(2024.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/079326
(87)国際公開番号　WO2023/081841
(87)国際公開日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(31)優先権主張番号　63/276,115
(32)優先日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522434554
ジョージアミューン・インコーポレイテッド
Ｇｅｏｒｇｉａｍｕｎｅ　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国２０８７８メリーランド州ゲイザースバーグ、クロッパー・ロード９４２
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　クレイフ，サミル
アメリカ合衆国２０８１６メリーランド州ベセスダ、ブルックス・リッジ・コート６１３
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＫＴ３モジュレーター

(57)【要約】
式(Ｉ)



式I

の化合物が記載されており、様々な置換基が本明細書で定義されている。化合物は、インビトロまたはインビボでＡｋｔ３の特性または効果をモジュレートすることができ、様々な状態の予防または治療において個々にまたは他の薬剤と併用して使用することもできる。化合物を合成するための方法が記載されている。医薬組成物および様々な状態の予防または治療において、これらの化合物または組成物を個々にまたは他の薬剤もしくは組成物と併用して使用する方法もまた記載されている。

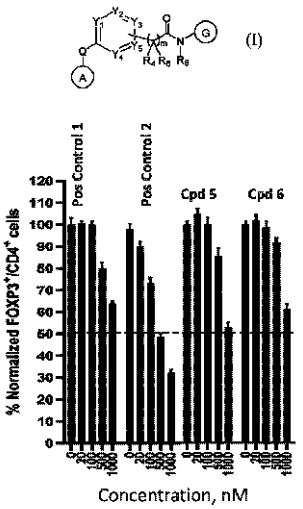
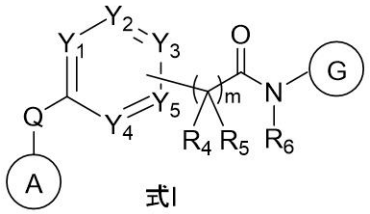


Figure 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】

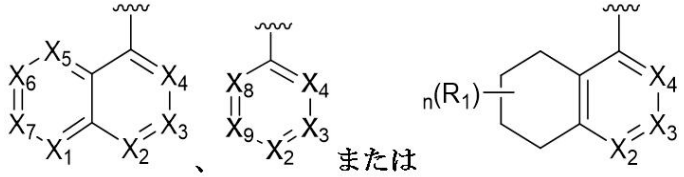


式I

〔式中、
【化２】

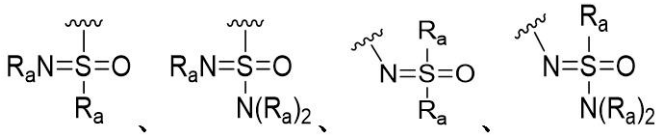


は、
【化３】



または

であり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８およびＸ９の各存在は、独立して、ＣＲ１またはＮであり、
Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化４】



および１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、
Ｒ１の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテ

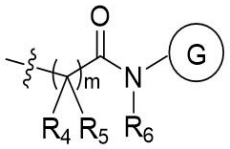
ロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されており、

ｎは、原子価により許容される０～４の整数であり、

Ｑは、Ｃ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、

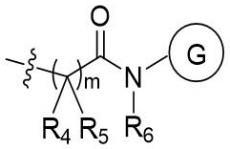
Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は、原子価により許容されるそれぞれ独立して、ＮまたはＣＲ２であるが、ただし、部分

【化５】



が、Ｙ３またはＹ５に結合している場合および部分

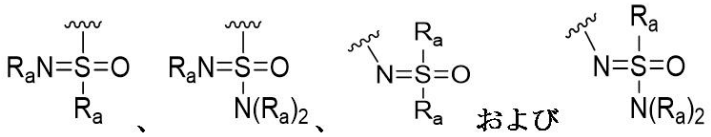
【化６】



に結合している場合、Ｙ３またはＹ５はＣであり、

Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化７】



からなる群から選択され、

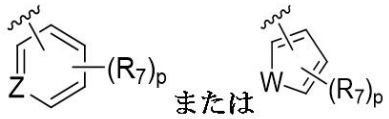
Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａおよび－Ｎ(Ｒａ)２からなる群から選択され、

Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａおよび－Ｎ(Ｒａ)２からなる群か

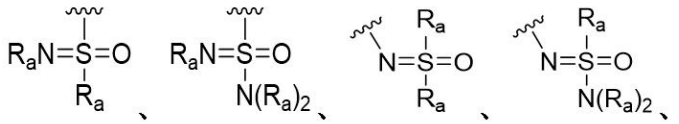
ら選択されるか、
あるいは２個の隣接する炭素に結合しているいずれか２つのＲ４基は、これらが結合している２個の隣接する炭素原子と一緒になって、適宜置換されている(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、もしくはハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルを形成し、
ｍは０～３の整数であり、
Ｒ６は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、
【化８】



は、
【化９】

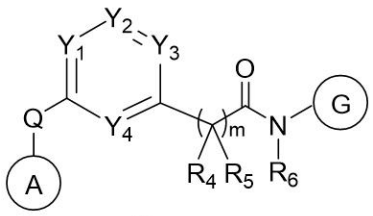


であり、
ＺはＣＲ３またはＮであり、
ＷはＯ、ＮＲ８またはＳであり、Ｒ８は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、
Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣまたは－ＮＯ２からなる群から選択され、
Ｒ７の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化１０】



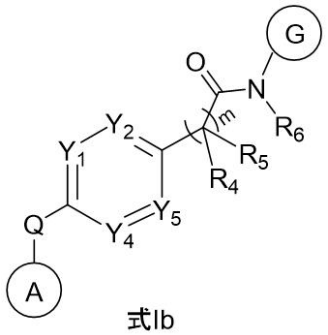
適宜置換されているアリールおよび適宜置換されているヘテロアリールからなる群から選択されるか、
あるいはいずれか２つのＲ７基は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し、
ｐは、原子価により許容される０～３の整数であり、
Ｒａの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのＲａが一緒になって、ハロゲンもしくは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
式Ｉａ：
【化１１】



式Ia

の構造を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
式Ｉｂ：
【化１２】

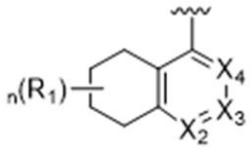


式Ib

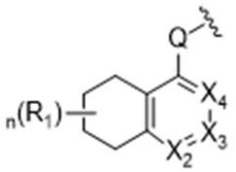
の構造を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
【化１３】



が、
【化１４】

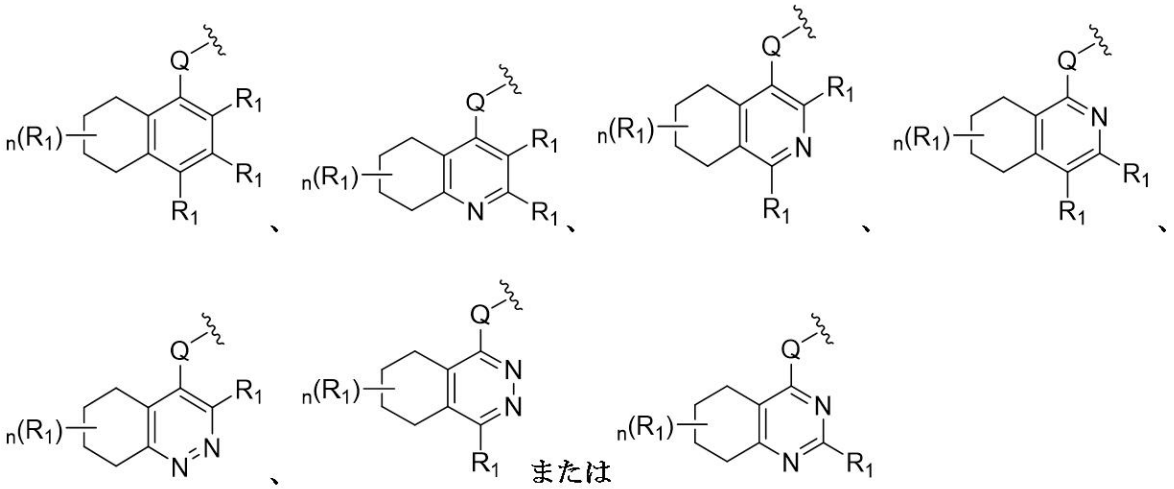


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
構造部分
【化１５】



が、

【化１６】



の構造を有する、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物。

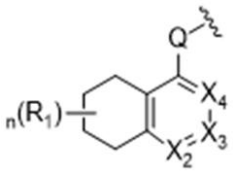
【請求項６】

ｎが０、１または２である、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７】

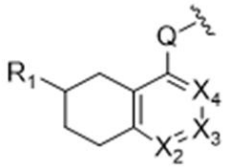
構造部分

【化１７】



が、

【化１８】

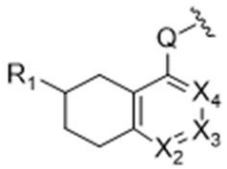


の構造を有する、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

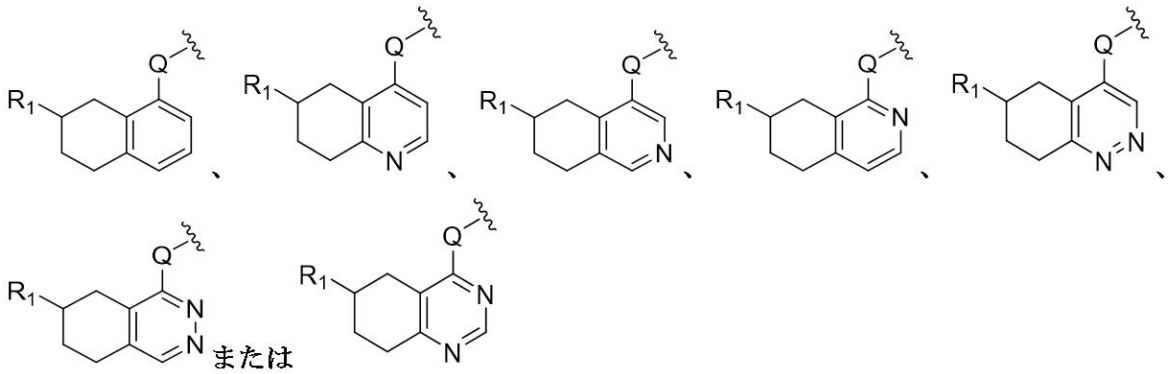
構造部分

【化１９】



が、

【化２０】



の構造を有する、請求項７に記載の化合物。

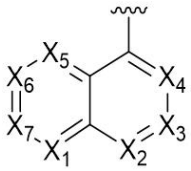
【請求項９】

【化２１】

Ⓐ

が、

【化２２】

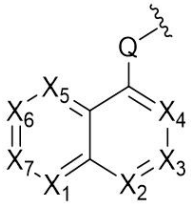


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１０】

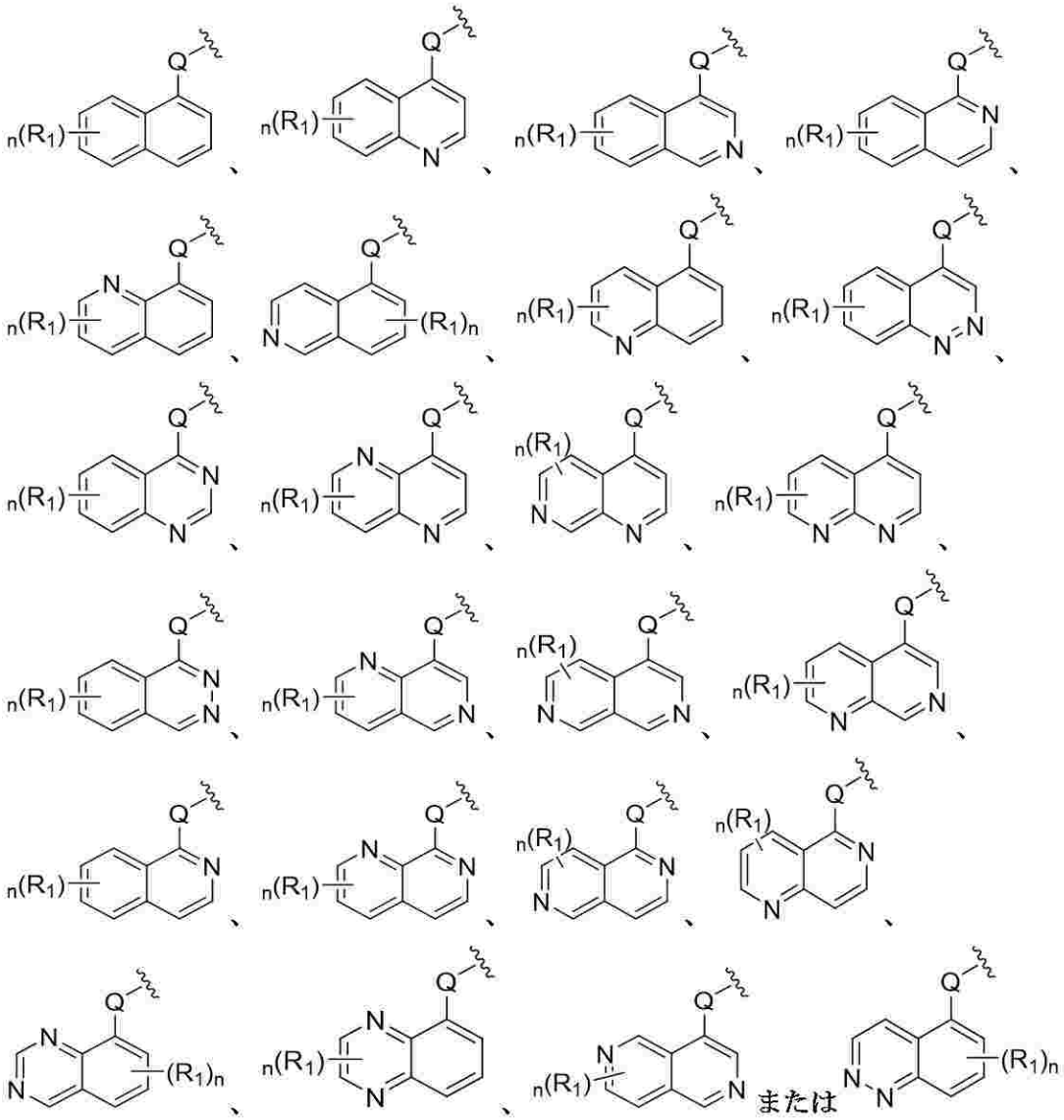
構造部分

【化２３】



が、

【化２４】



の構造を有する、請求項１から３および９のいずれか一項に記載の化合物。

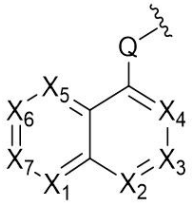
【請求項１１】

ｎが０、１または２である、請求項１から３および１０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

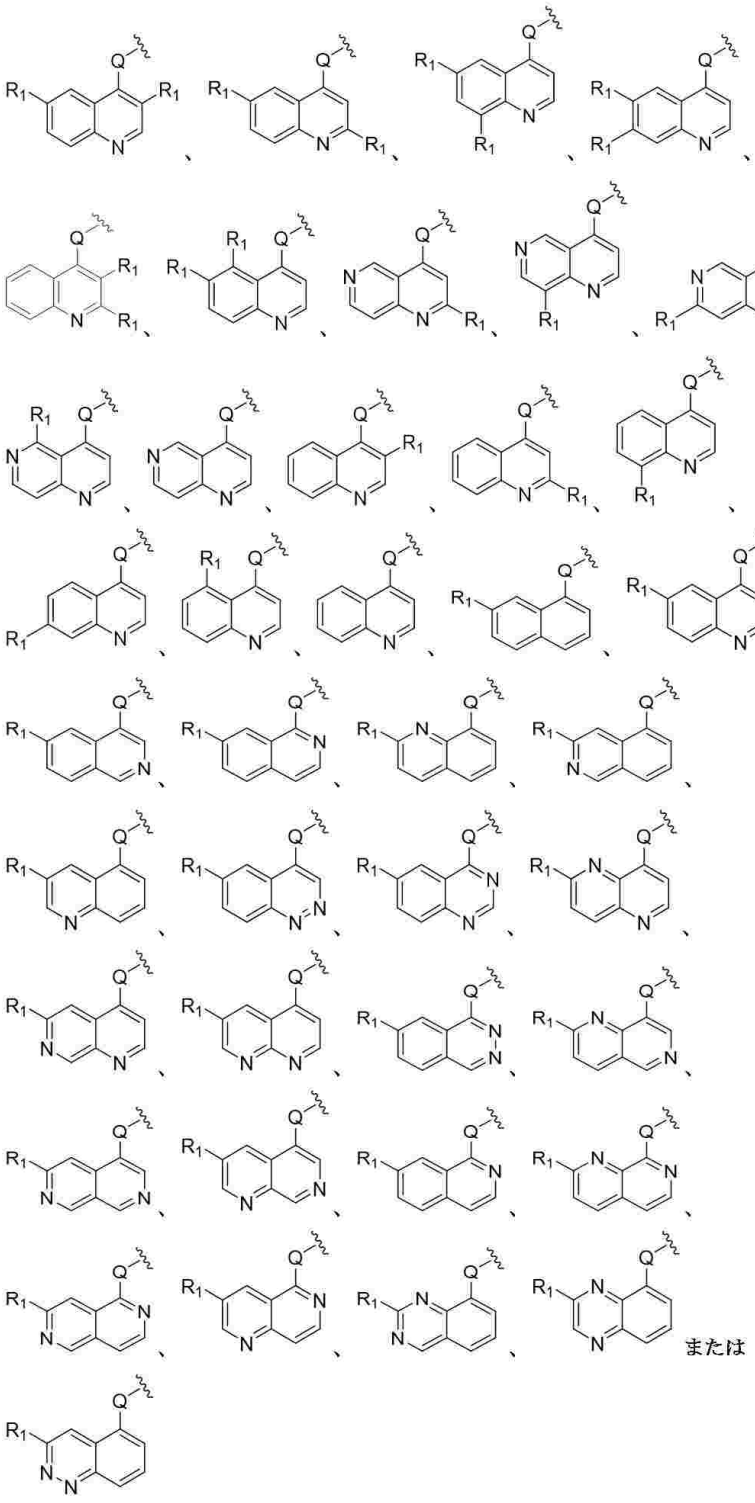
構造部分

【化２５】



が、

【化２６】



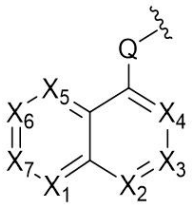
または

の構造を有する、請求項１から３および９から１１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１３】

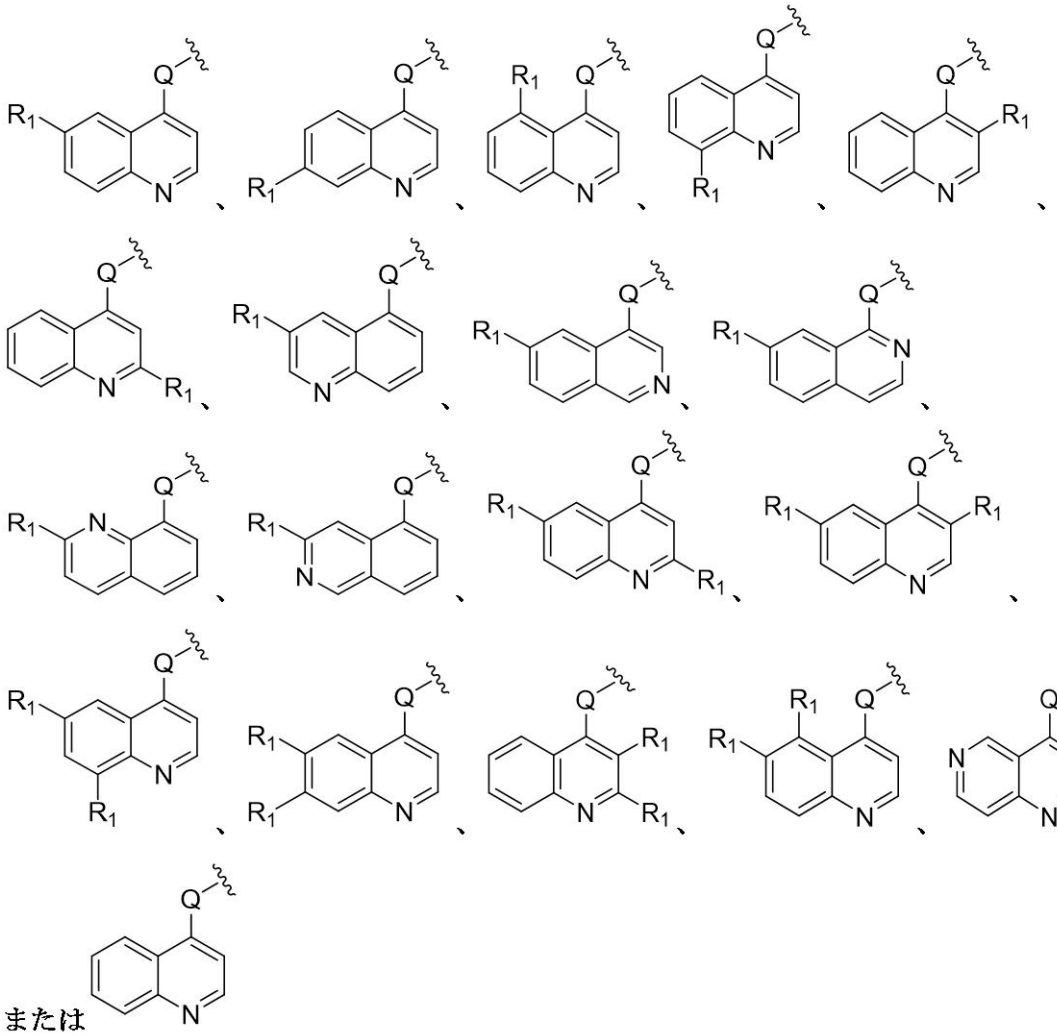
構造部分

【化２７】



が、

【化２８】

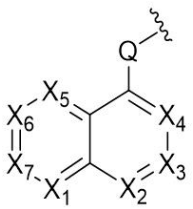


の構造を有する、請求項１から３および９から１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１４】

構造部分

【化２９】



が、

【化３０】



の構造を有する、請求項１から３および９から１２のいずれか一項に記載の化合物。

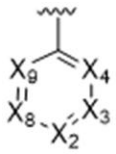
【請求項１５】

【化３１】



が、

【化３２】

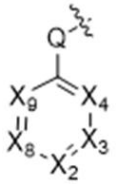


である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

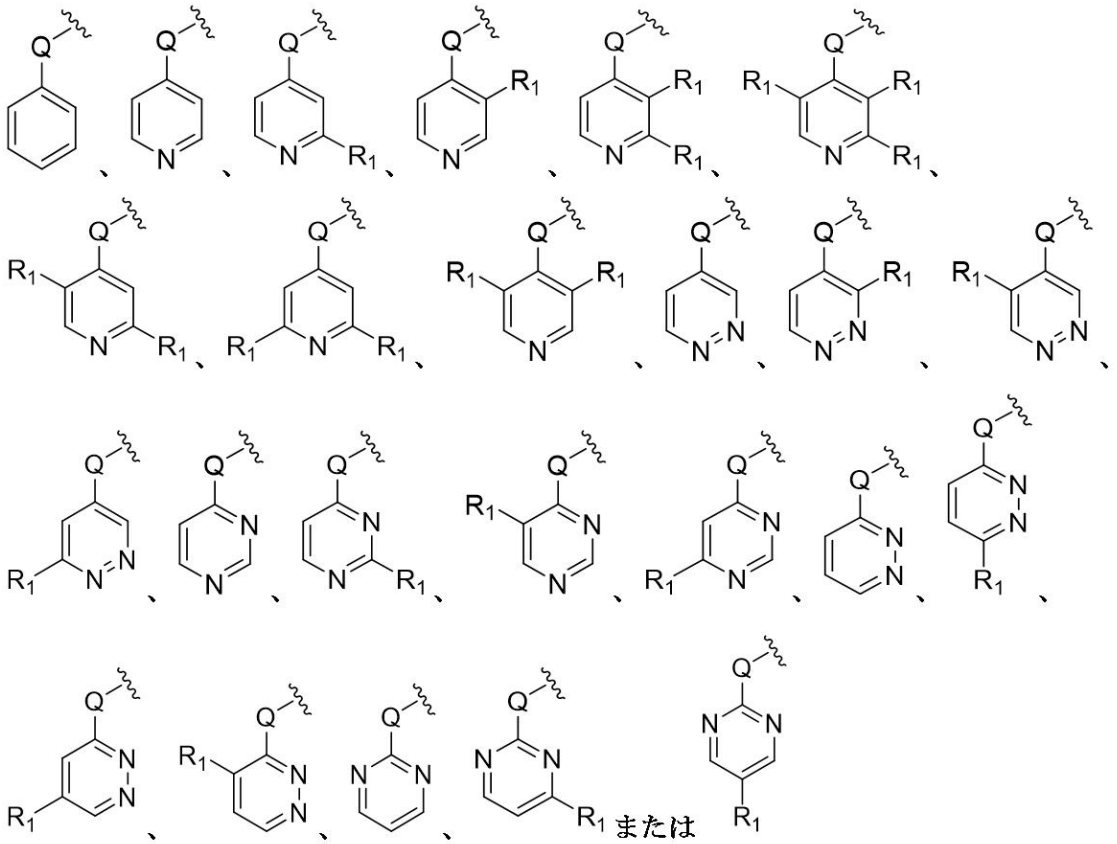
構造部分

【化３３】



が、

【化３４】

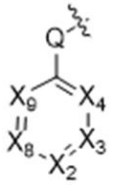


の構造を有する、請求項１から３および１５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１７】

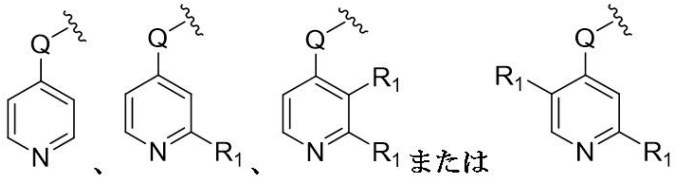
構造部分

【化３５】



が、

【化３６】



の構造を有する、請求項１から３および１５から１６のいずれか一項に記載の化合物。

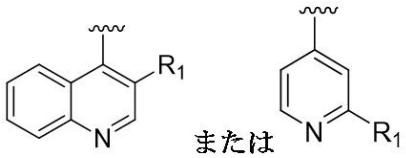
【請求項１８】

【化３７】



が

【化３８】



である、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

Ｑが Ｏである、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２０】

Ｑが ＮＨである、請求項１から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２１】

R_1の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)$_2$、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキニル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、アリール、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯＲａ、－ＣＯ$_2$Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒａまたは－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒａ)$_2$であり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２２】

R_1の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、－Ｎ(Ｒａ)$_2$または－ＣＮであり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている、請求項１から２１のいずれか一項に記載の化合物。

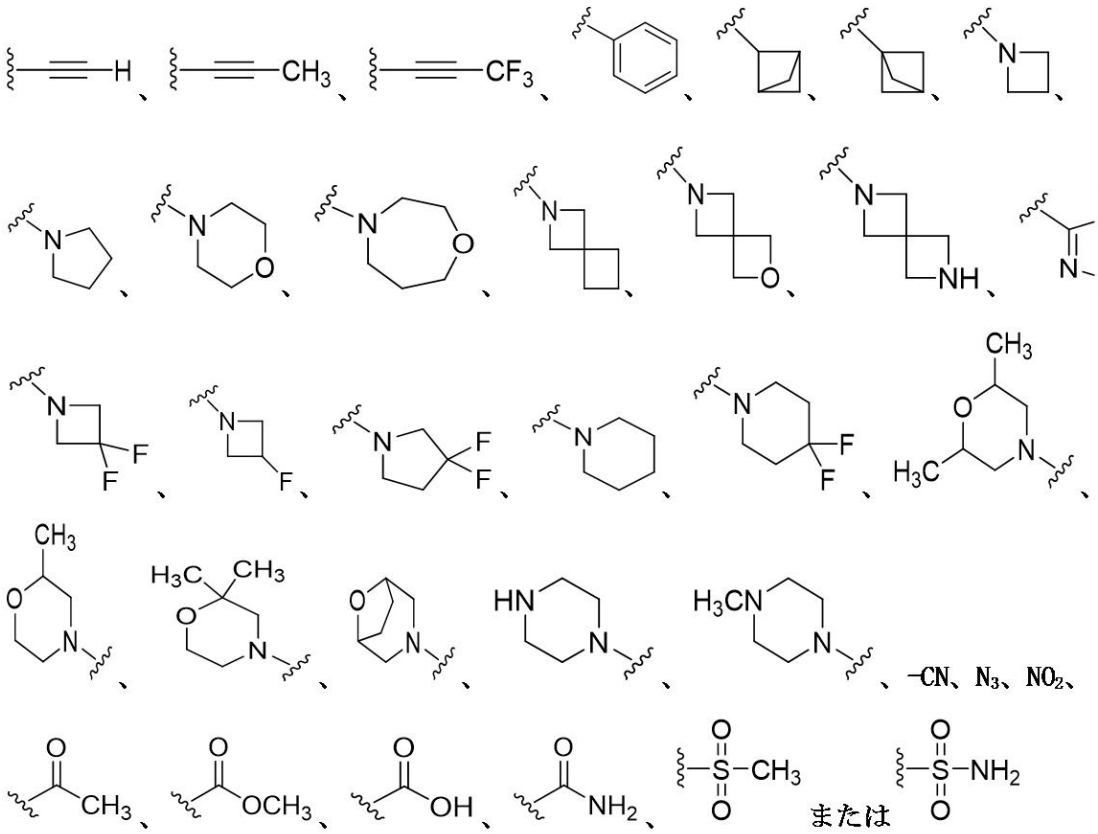
【請求項２３】

R_1の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロハロアルキルまたは(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルであり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルが１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている、請求項１から２２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２４】

R_1の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化３９】

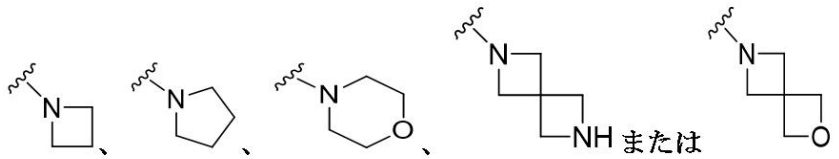


である、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２５】

R_1の各存在が、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化４０】

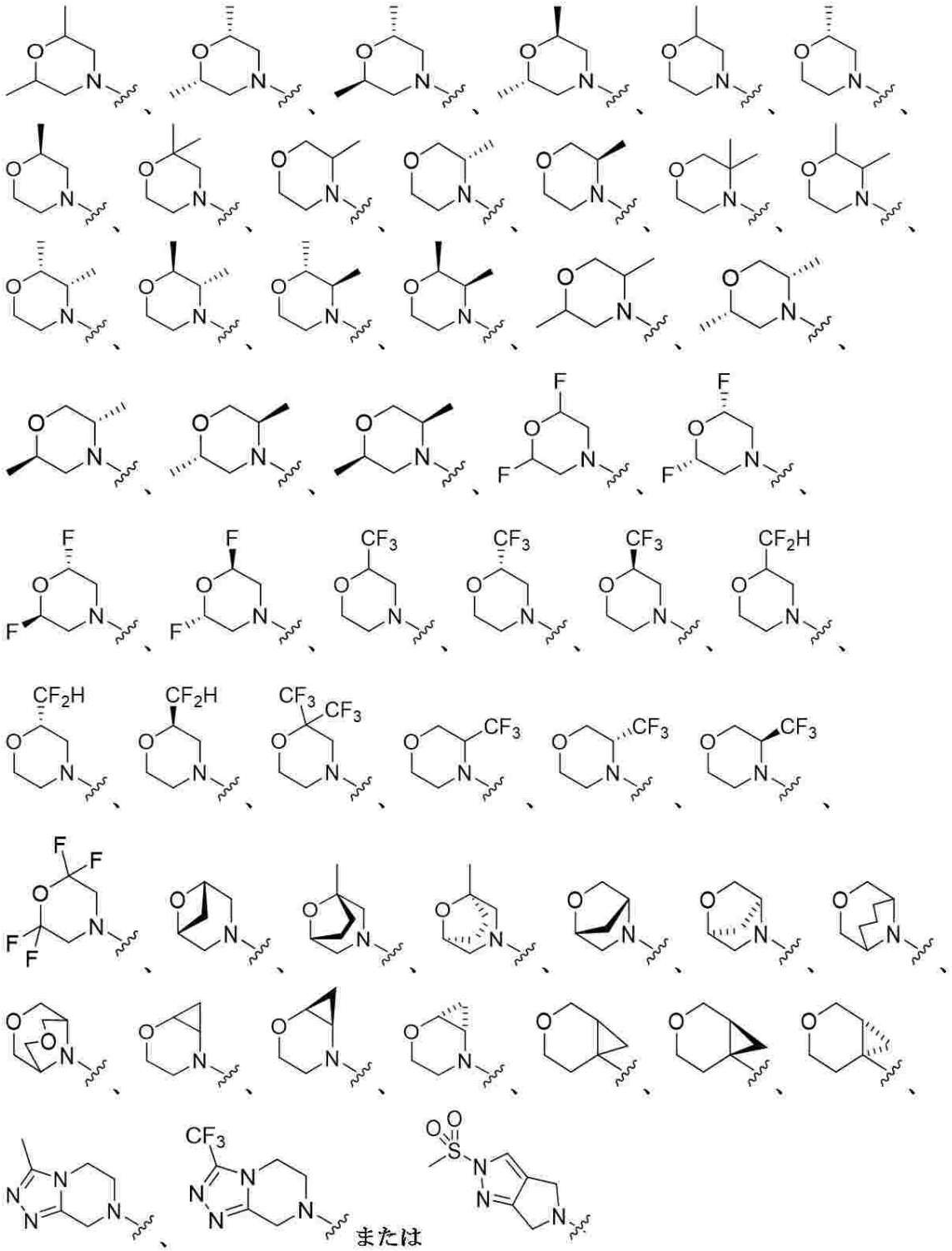


である、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２６】

R_1の少なくとも１つの存在が、

【化４１】



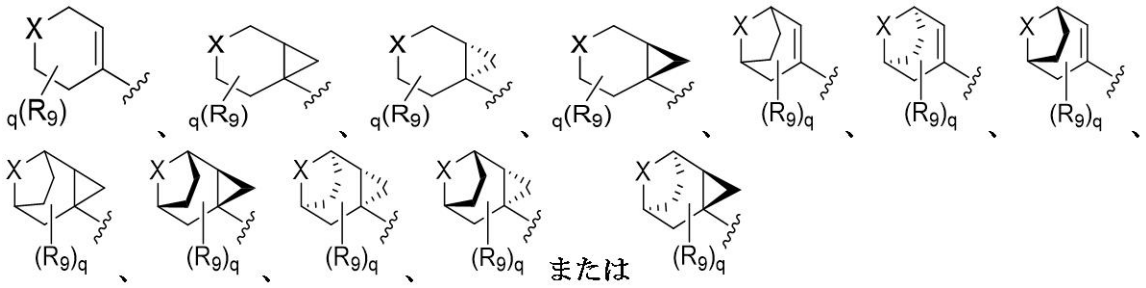
または

である、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２７】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化４２】



であり、ＸがＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑが０、１、２または３である、請求項１から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２８】

Ｘが Ｏである、請求項１から２０および２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２９】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１から２０、２７および２８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３０】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である、請求項１から２０および２７から２９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３１】

Ｒ９の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である、請求項１から２０および２７から３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３２】

Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである、請求項１から２０および２７から３１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３３】

Ｒ１５の各存在が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である、請求項１から２０および２７から３２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３４】

ｑが０である、請求項１から２０および２７から３３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３５】

ｑが１である、請求項１から２０および２７から３４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３６】

ｑが２または３である、請求項１から２０および２７から３５のいずれか一項に記載の化合物。

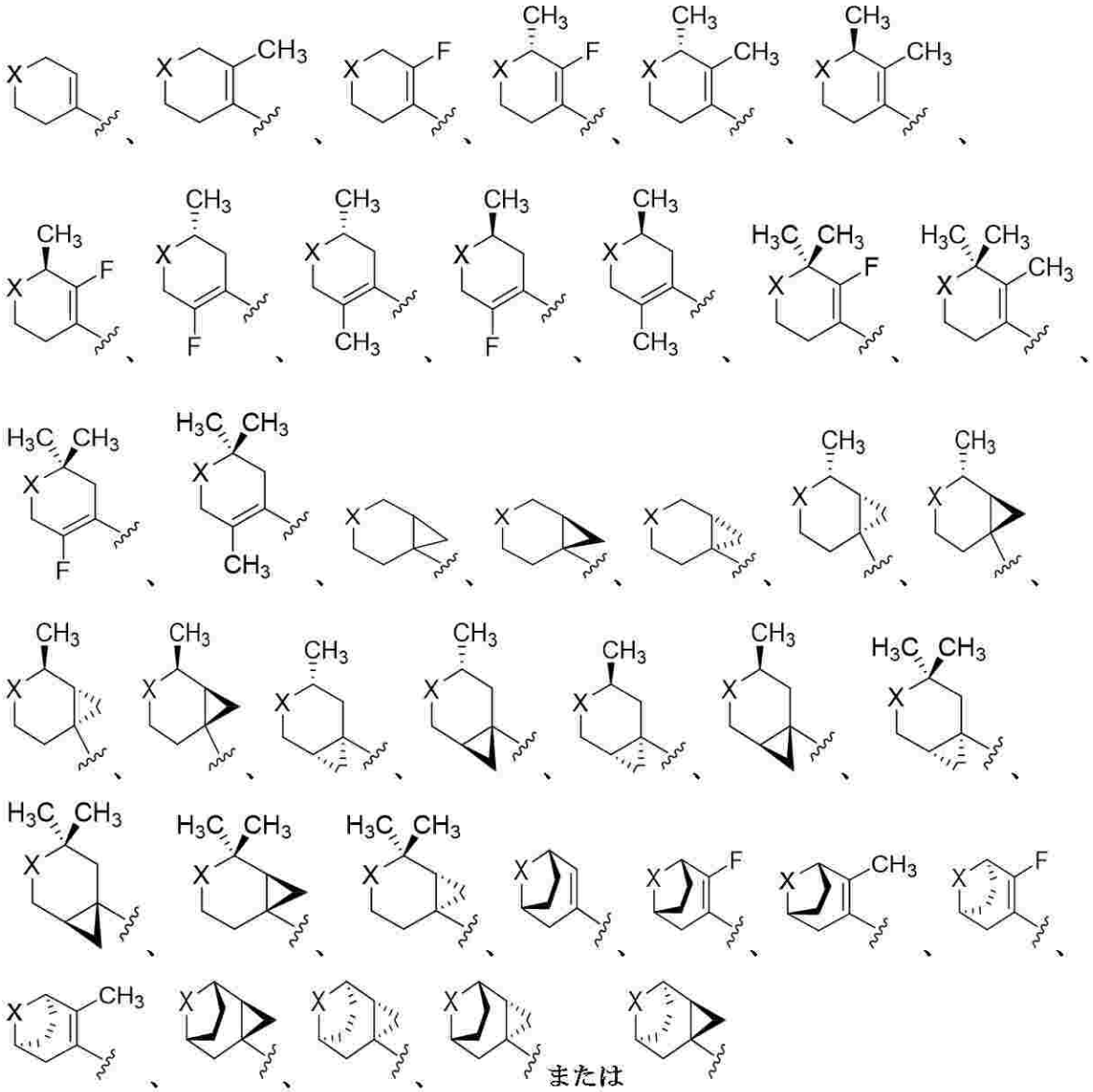
【請求項３７】

ＸがＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から２０、２７および２９から３６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３８】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化４３】

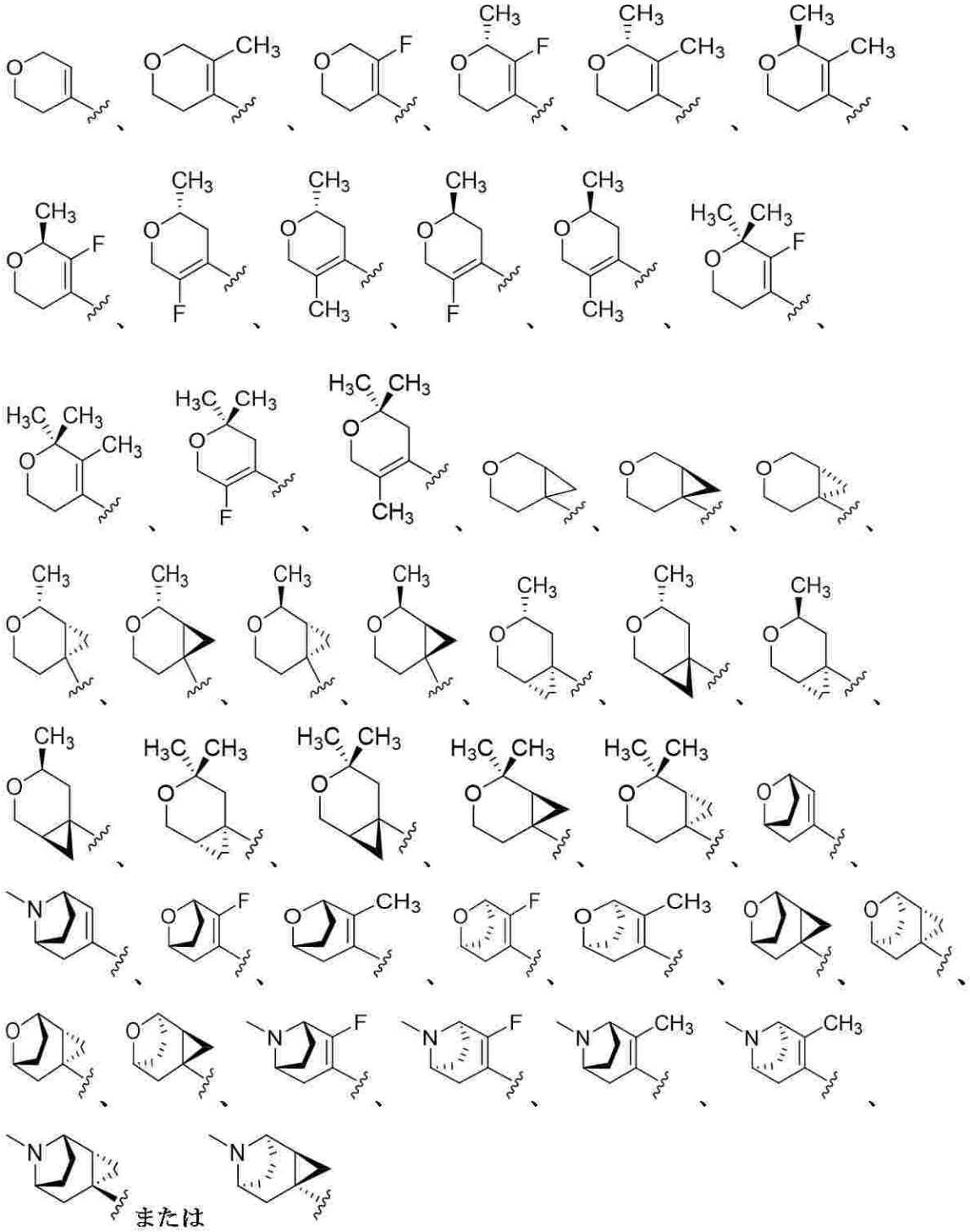


であり、ＸがＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から２０および２７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項３９】

Ｒ１の少なくとも１つの存在が、

【化４４】



である、請求項１から２０および２７のいずれか一項に記載の化合物。

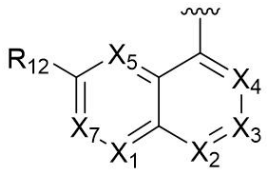
【請求項４０】

【化４５】

Ⓐ

が、

【化４６】

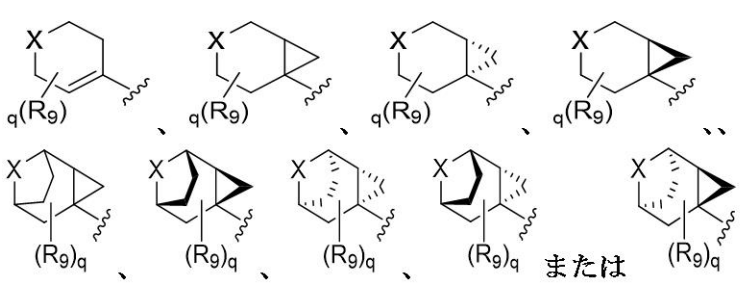


であり、R_{12}が、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{14})トリシクロアルケニルまたは(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれが、１以上の(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－$N(R_a)_2$で適宜置換されている、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４１】

R_{12}が、

【化４７】

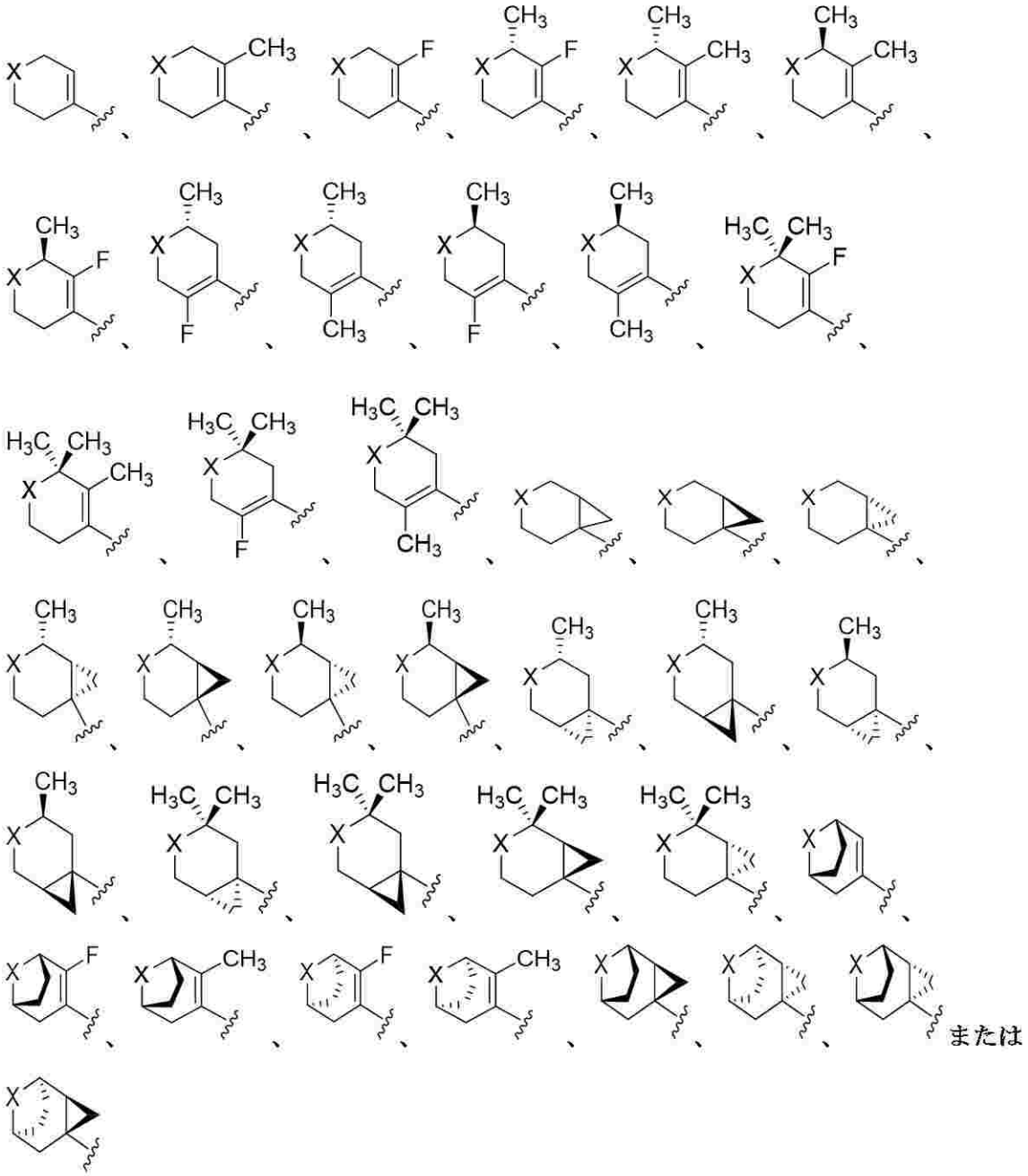


であり、XがCR_{15}、O、NR_{14}またはSであり、R_9の各存在が、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－$N(R_a)_2$であり、R_{14}が、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、R_{15}の各存在が、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－$N(R_a)_2$であり、qが０、１、２または３である、請求項４０に記載の化合物。

【請求項４２】

R_{12}が、

【化４８】

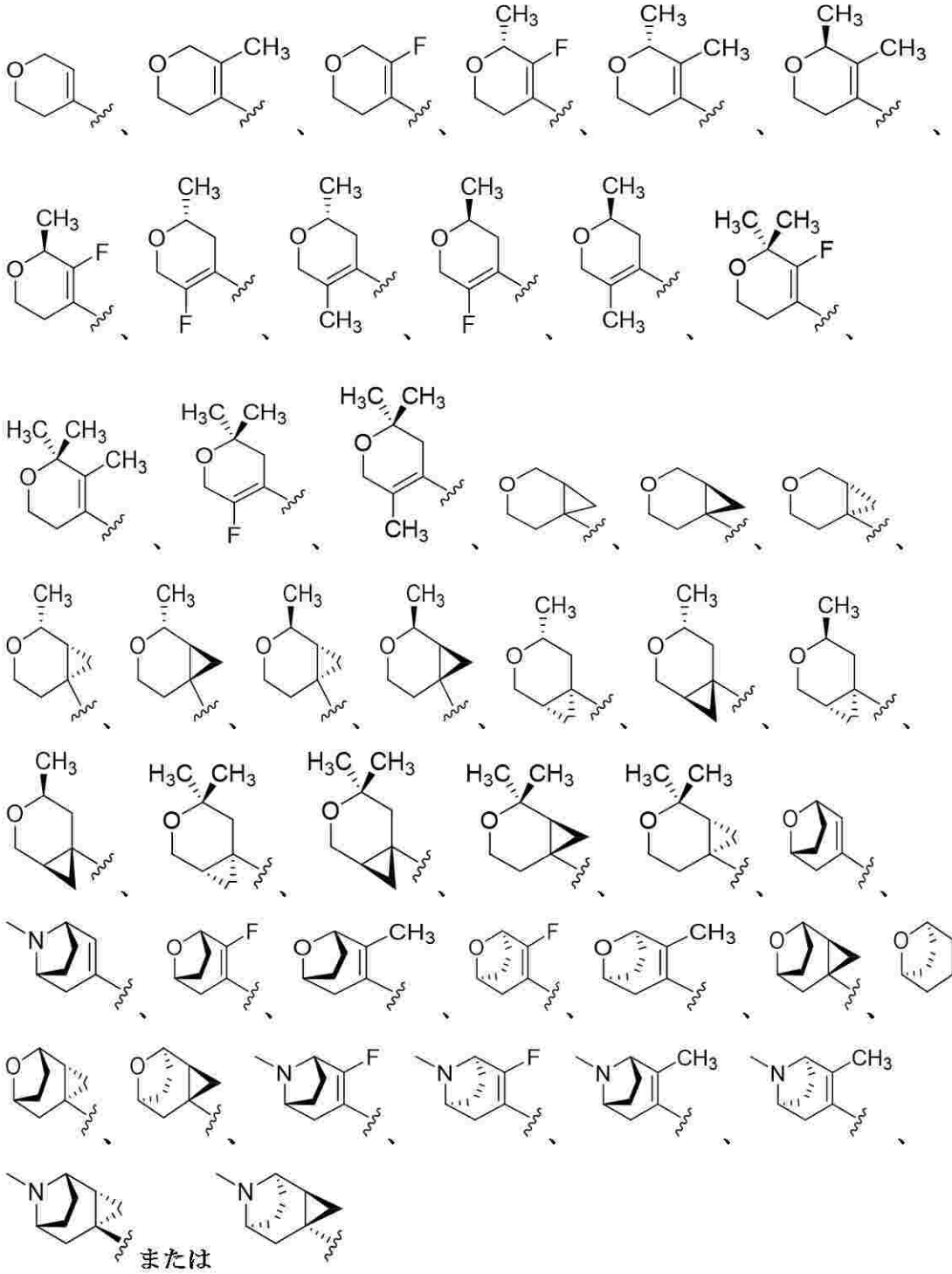


であり、ＸがＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項４０に記載の化合物。

【請求項４３】

Ｒ１２が、

【化４９】



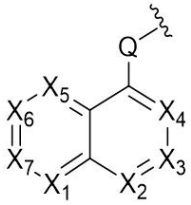
または

である、請求項４０に記載の化合物。

【請求項４４】

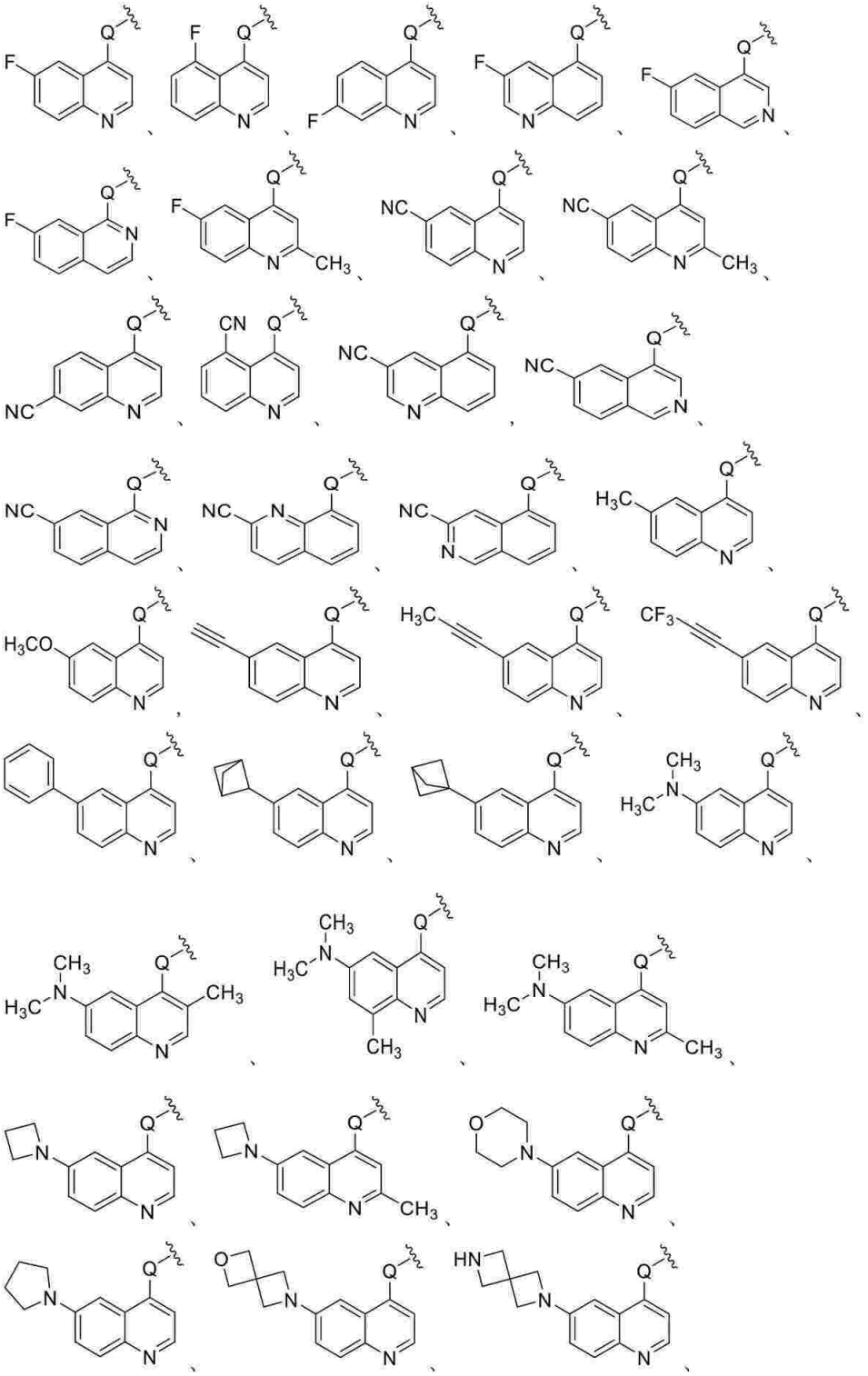
構造部分

【化５０】

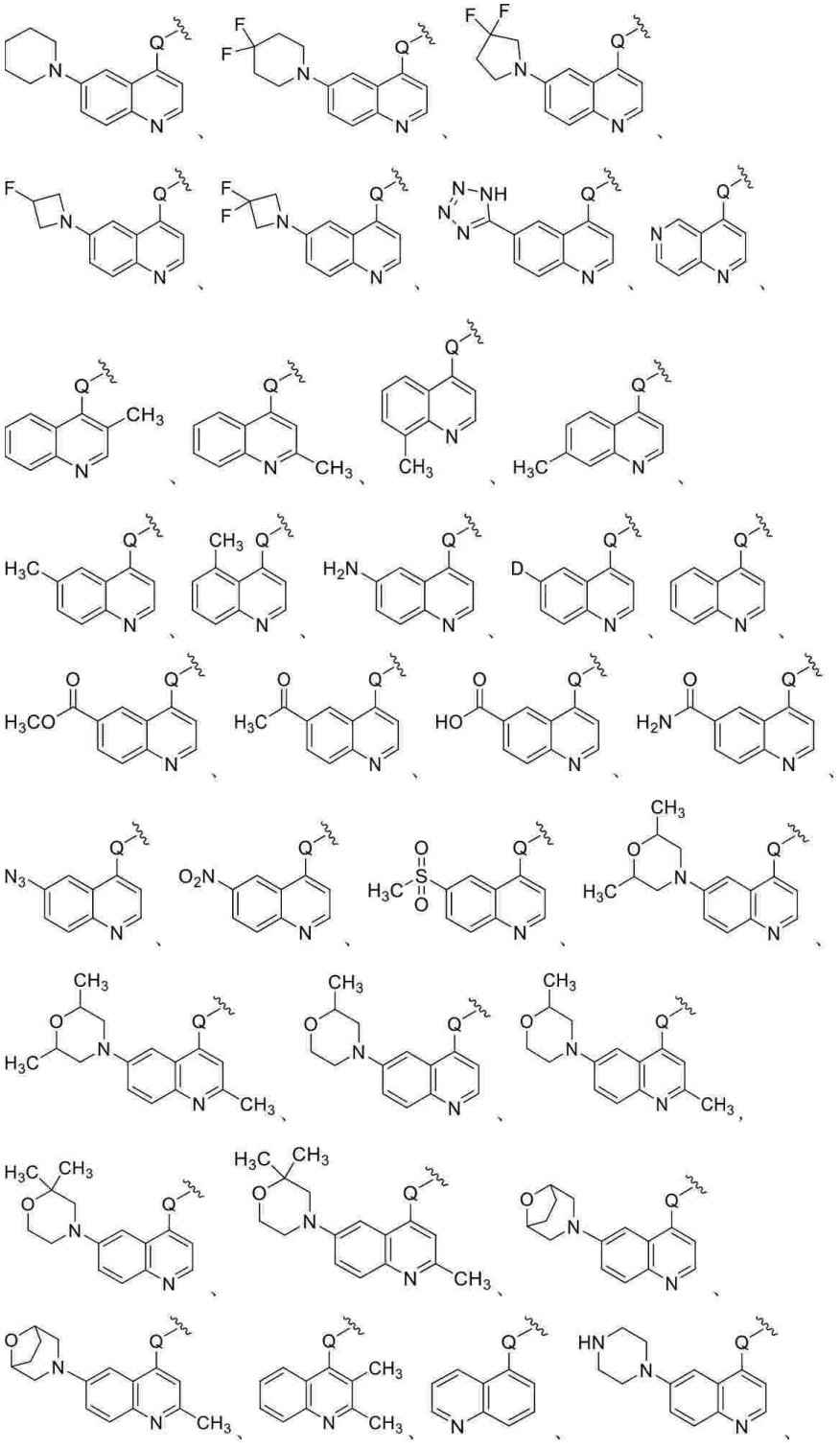


が、

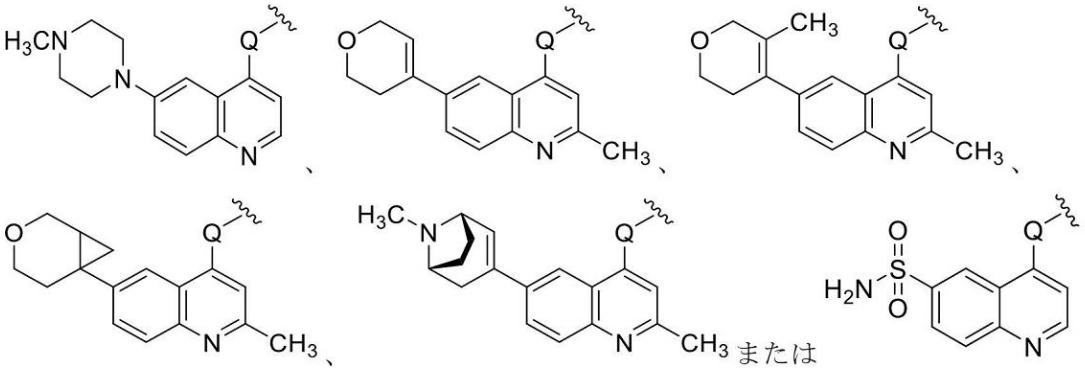
【化５１】



【化５２】



【化５３】

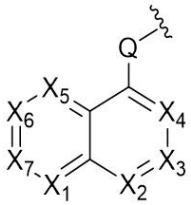


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３および９から１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】

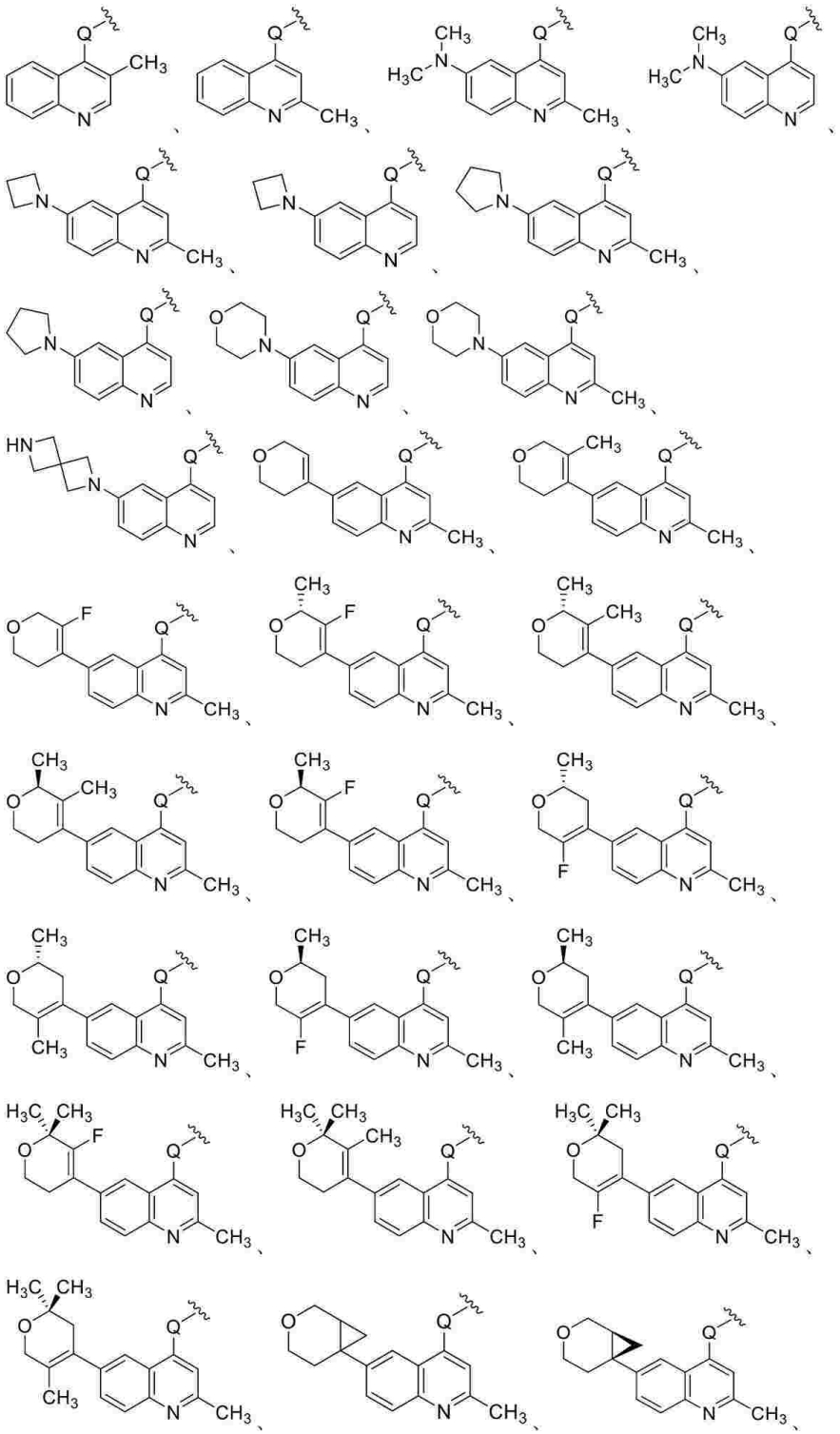
構造部分

【化５４】

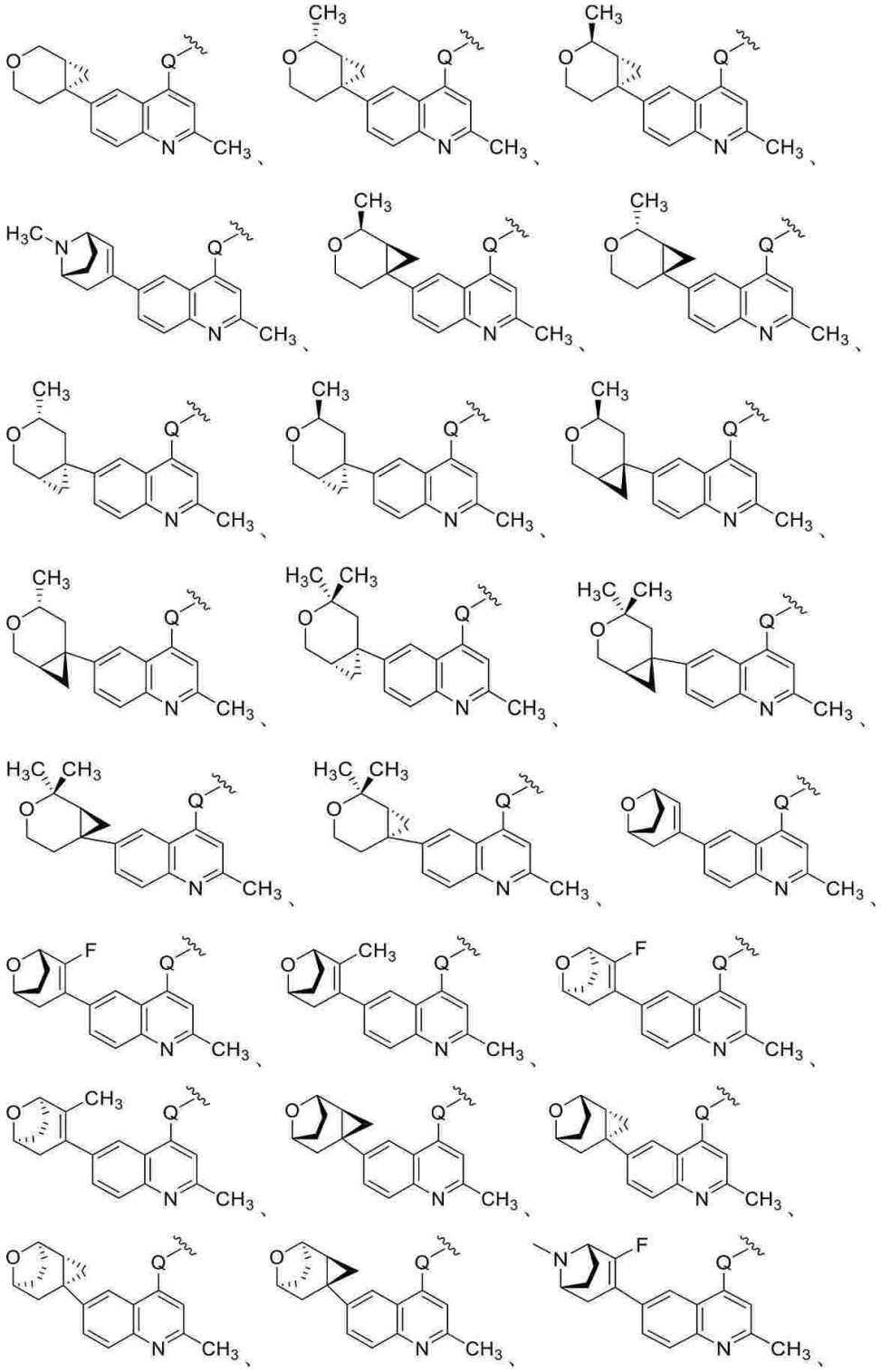


が、

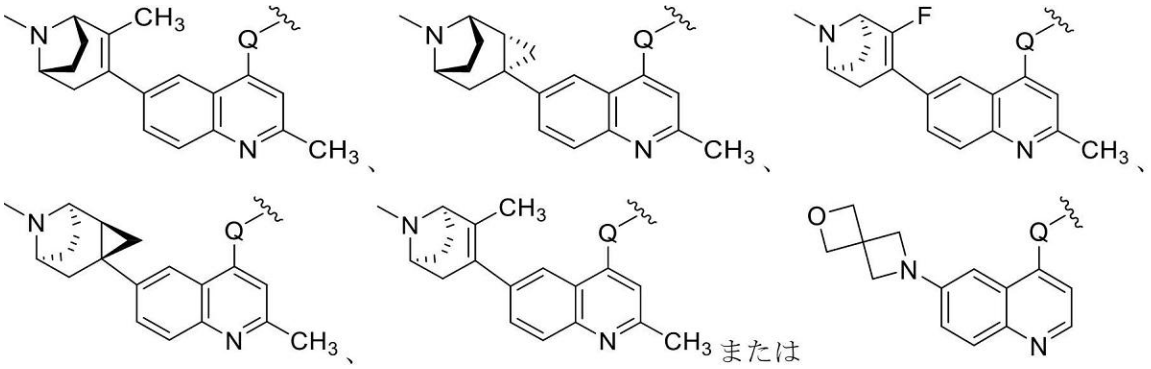
【化５５】



【化５６】



【化５７】

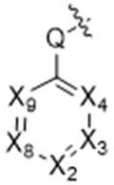


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３および９から１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４６】

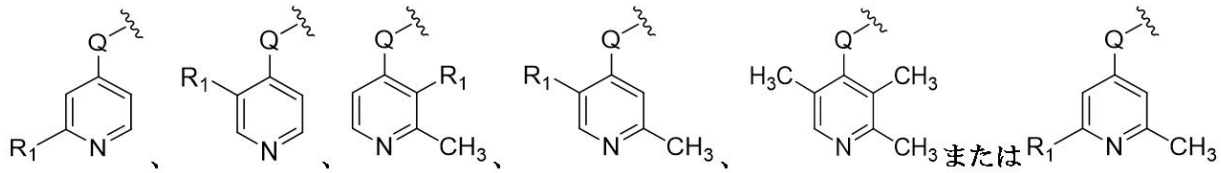
構造部分

【化５８】



が、

【化５９】

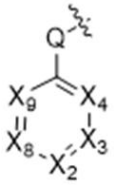


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨであり、Ｒ１が、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである、請求項１から３および１５から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４７】

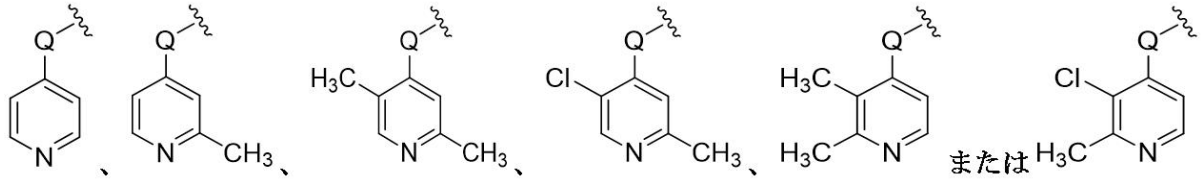
構造部分

【化６０】



が、

【化６１】

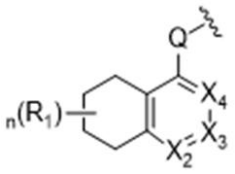


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から３および１５から１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４８】

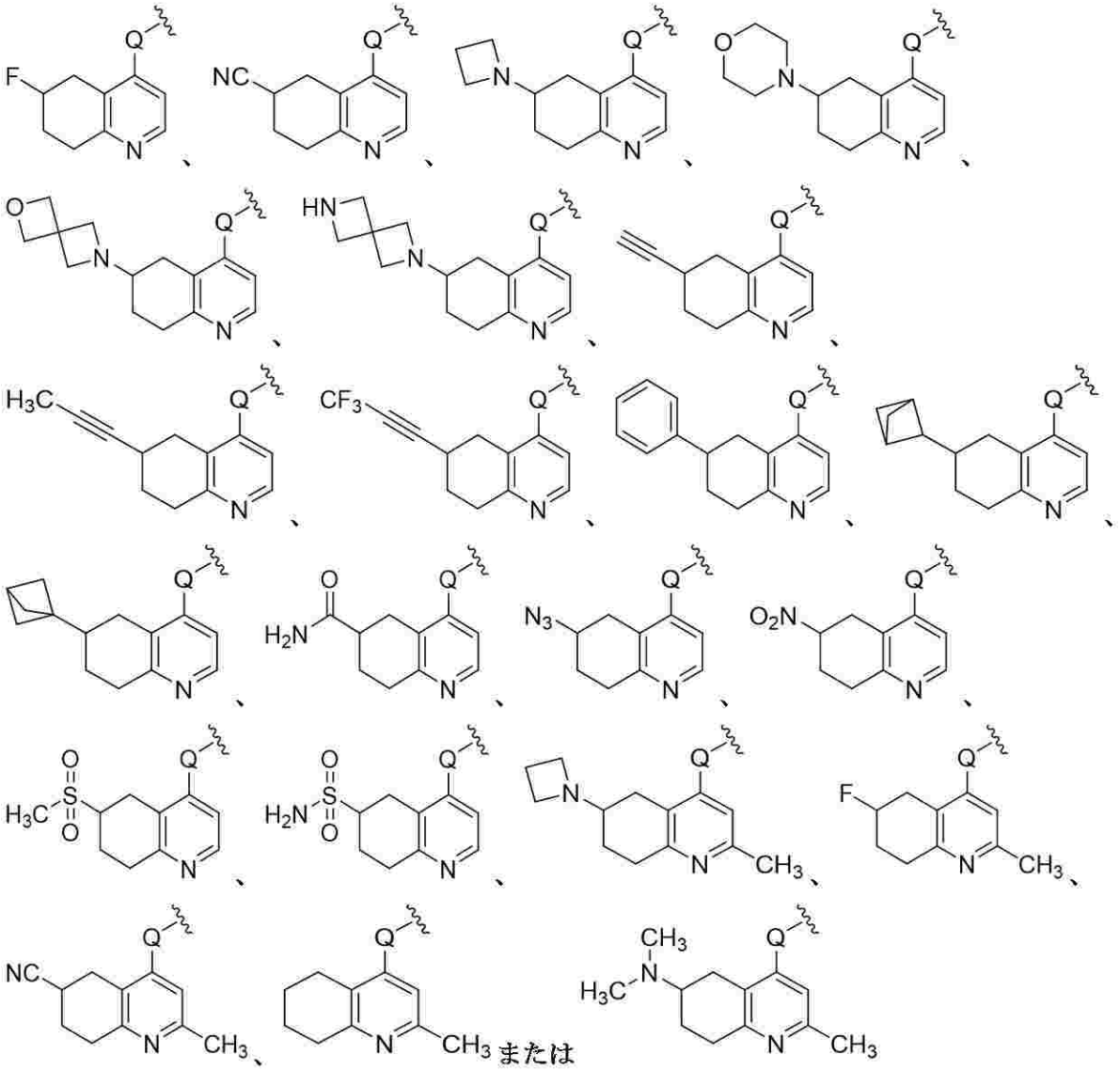
構造部分

【化６２】



が、

【化６３】

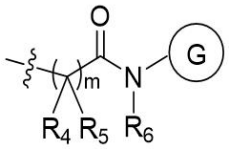


の構造を有し、ＱがＯまたはＮＨである、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４９】

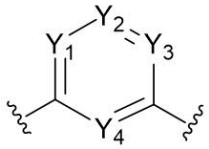
構造部分

【化６４】



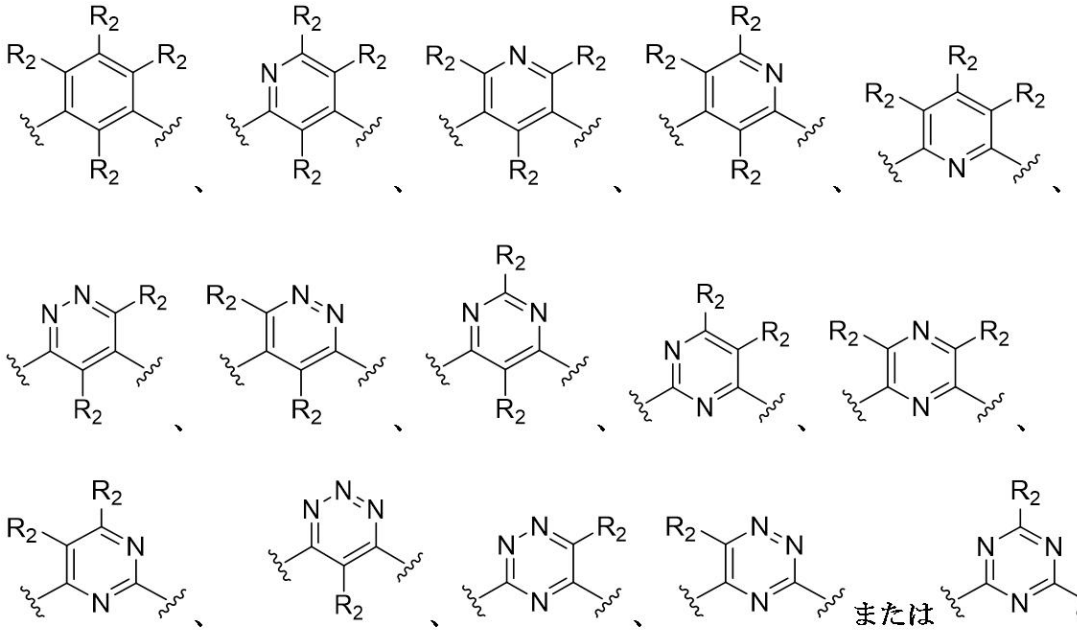
が、Ｙ５に結合しており、構造部分

【化６５】



が、

【化６６】

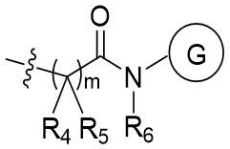


の構造を有する、請求項１または２に記載の化合物。

【請求項５０】

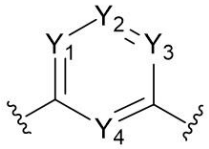
構造部分

【化６７】



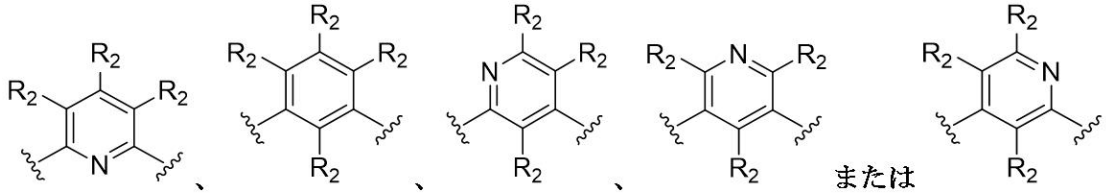
が、Ｙ５に結合しており、構造部分

【化６８】



が、

【化６９】



の構造を有する、請求項１、２および３２のいずれか一項に記載の化合物。

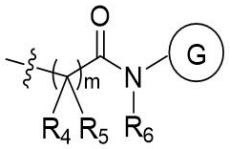
【請求項５１】

R_2の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨＣＨ$_3$または－Ｎ(CH_3)$_2$である、請求項１から２および４９から５０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５２】

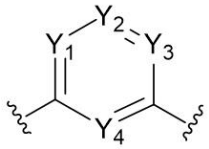
構造部分

【化７０】



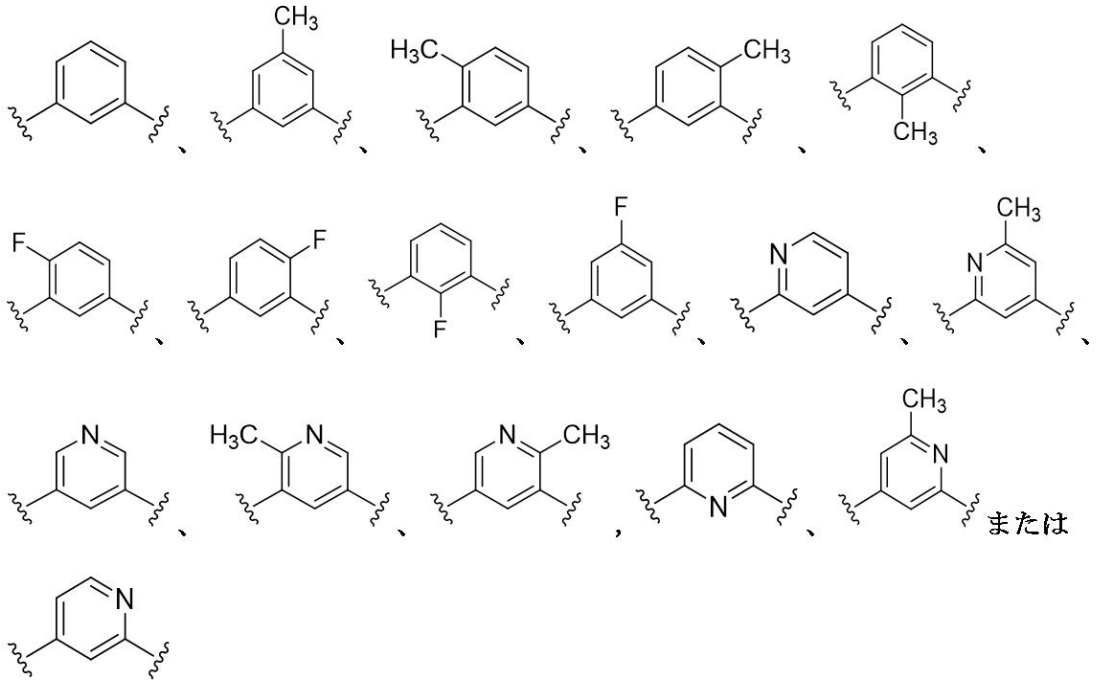
が、Y_5に結合しており、構造部分

【化７１】

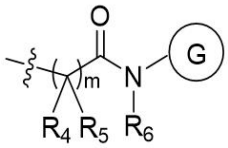


が、

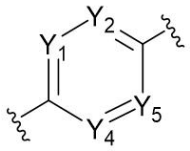
【化７２】



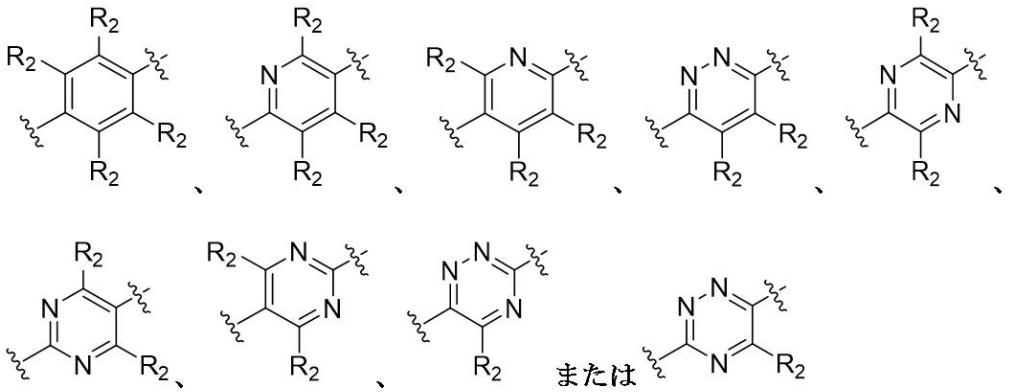
の構造を有する、請求項１から２および４９から５１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５３】
構造部分
【化７３】



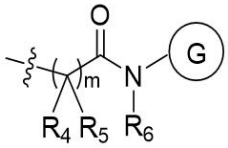
が、Ｙ３に結合しており、構造部分
【化７４】



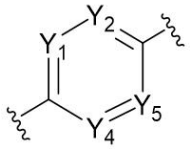
が、
【化７５】



の構造を有する、請求項１または３に記載の化合物。
【請求項５４】
構造部分
【化７６】

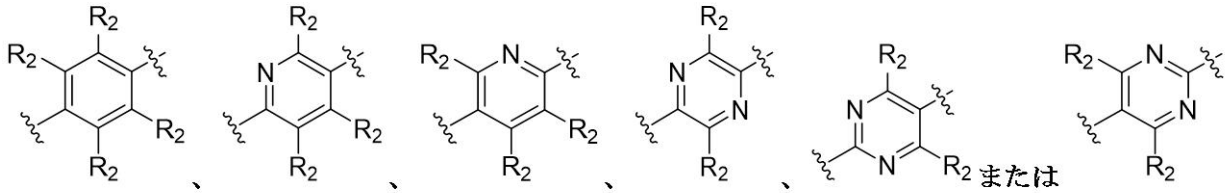


が、Ｙ３に結合しており、構造部分
【化７７】



が、

【化７８】



の構造を有する、請求項１、３および５３のいずれか一項に記載の化合物。

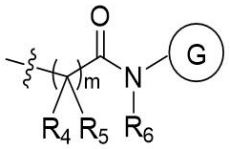
【請求項５５】

Ｒ$_2$の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$または－Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$である、請求項１、３および５３から５４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５６】

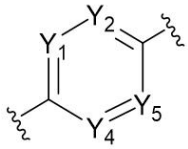
構造部分

【化７９】



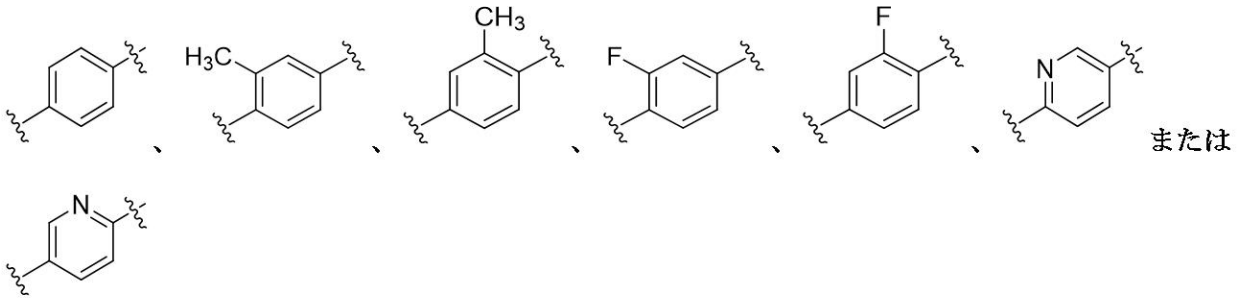
が、Ｙ$_3$に結合しており、構造部分

【化８０】



が、

【化８１】



の構造を有する、請求項１、３および５３から５５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５７】

ｍが０である、請求項１から５６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５８】

ｍが１である、請求項１から５６のいずれか一項に記載の化合物。

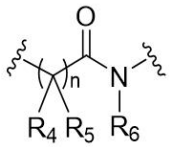
【請求項５９】

ｍが２または３である、請求項１から５６のいずれか一項に記載の化合物。

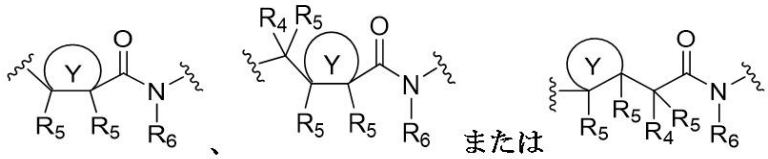
【請求項６０】

Ｒ$_4$の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)ハロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)シクロアルキル、－ＯＲａまたは－Ｎ(Ｒａ)$_2$である、請求項１

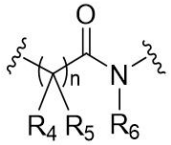
から５９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６１】
Ｒ４の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である、請求項１から５９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】
２個の隣接する炭素に結合しているいずれか２つのＲ４基が、これらが結合している２個の隣接する炭素原子と一緒になって、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルを形成する、請求項１から５６および５９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
構造部分
【化８２】



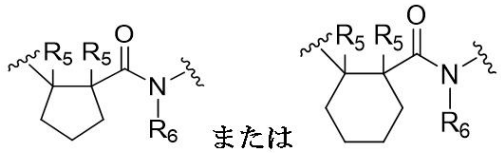
が、
【化８３】



の構造を有し、Ｙ環が(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキルである、請求項１から５６、５９および６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
構造部分
【化８４】



が、
【化８５】



の構造を有する、請求項１から５６、５９、６２および６３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６５】
Ｒ５の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、－ＯＲａまたは－Ｎ(Ｒａ)２である、請求項１から６４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６６】

Ｒ５の各存在が、独立して、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである、請求項１から６４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６７】

Ｒ５の各存在が、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である、請求項１から６４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６８】

Ｒ６がＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から６７のいずれか一項に記載の化合物。

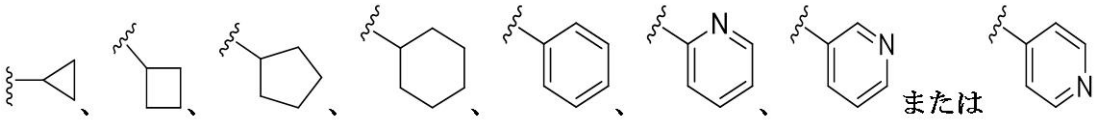
【請求項６９】

Ｒ６が(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである、請求項１から６７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７０】

Ｒ６がＨ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＣＨ(ＣＨ３)２、

【化８６】

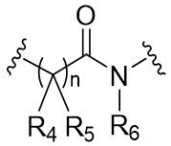


である、請求項１から６７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７１】

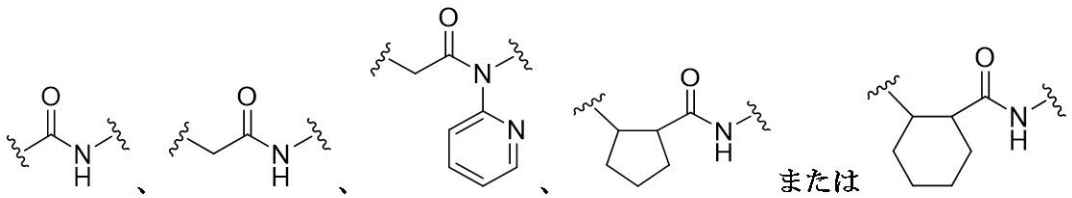
構造部分

【化８７】



が、

【化８８】



の構造を有する、請求項１から５６のいずれか一項に記載の化合物。

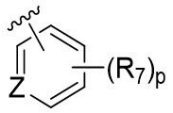
【請求項７２】

【化８９】

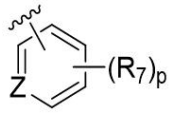


が、

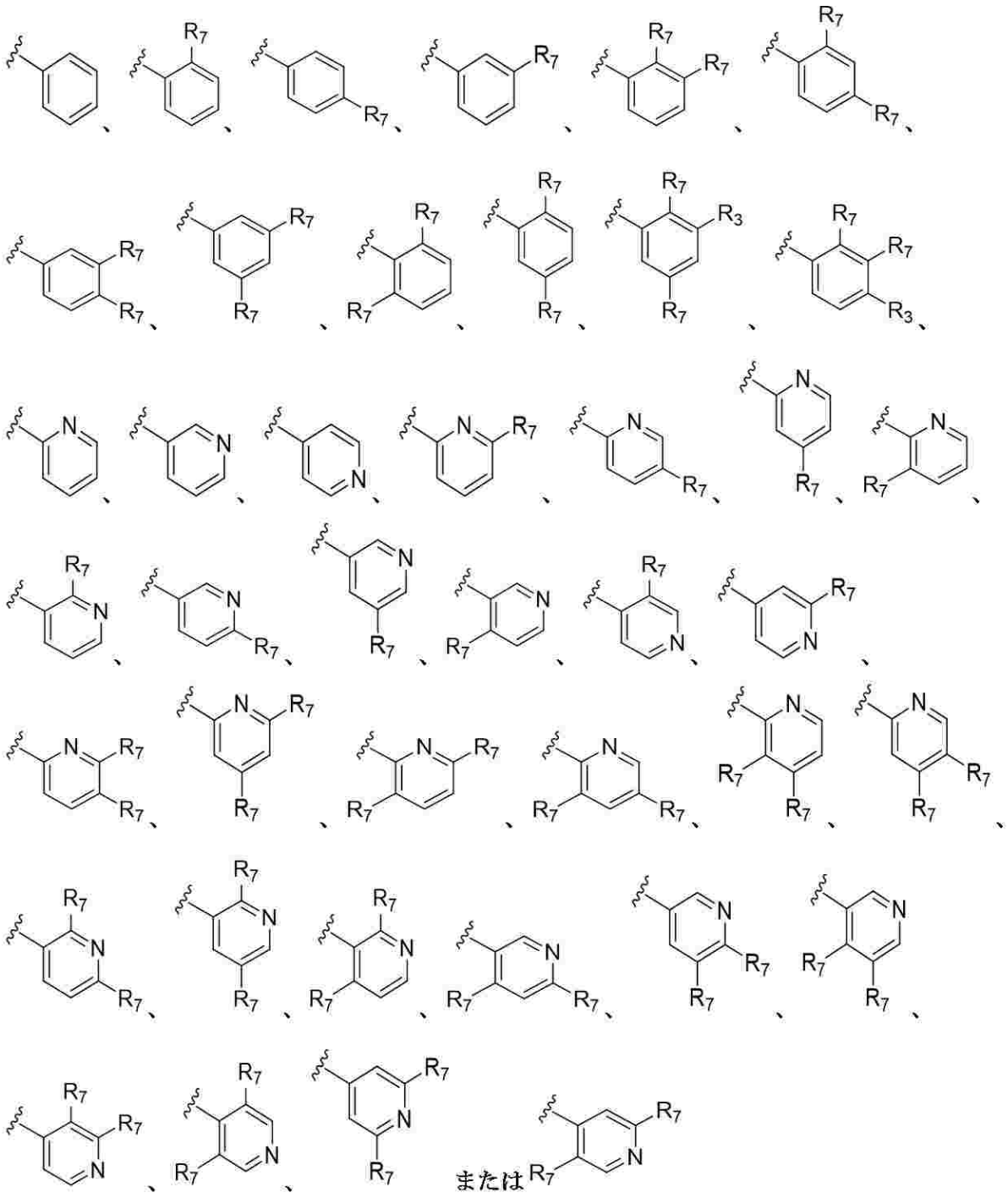
【化９０】



である、請求項１から７１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７３】
構造部分
【化９１】

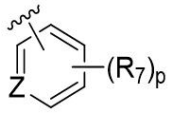


が、
【化９２】

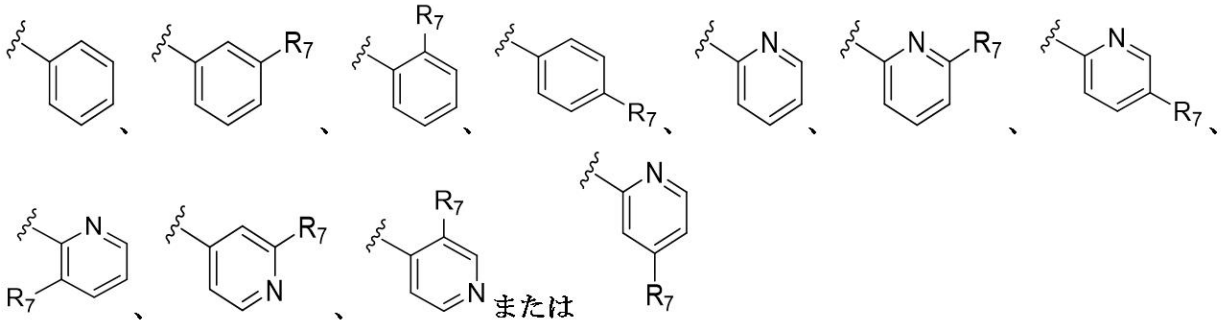


の構造を有する、請求項１から７２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７４】

構造部分
【化９３】



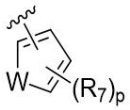
が、
【化９４】



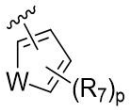
の構造を有する、請求項１から７３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７５】
【化９５】



が、
【化９６】

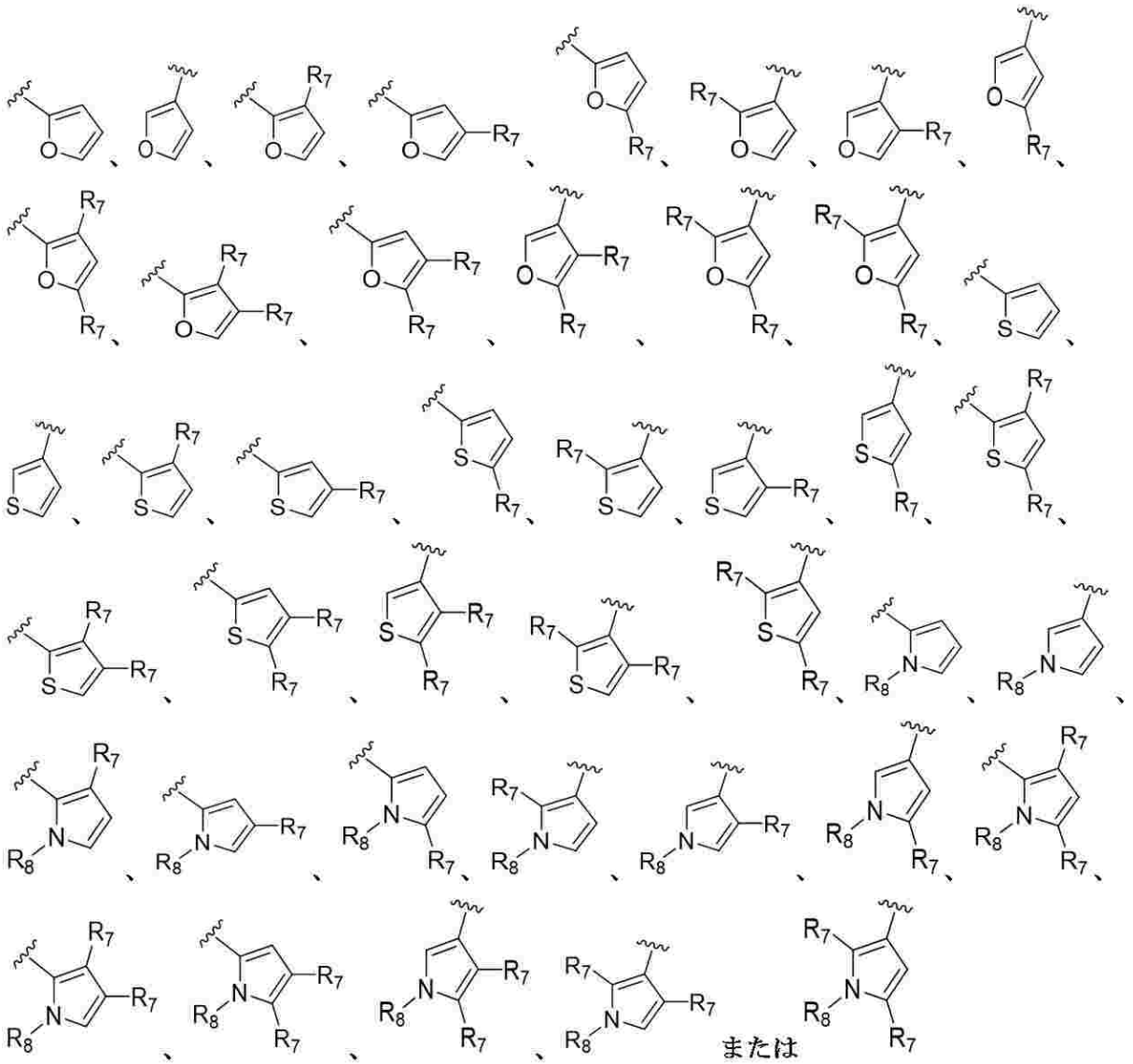


である、請求項１から７２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７６】
構造部分
【化９７】



が、

【化９８】

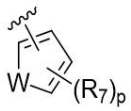


の構造を有する、請求項１から７１および７５のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７７】

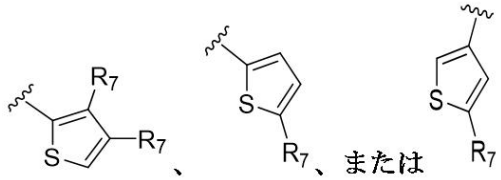
構造部分

【化９９】



が、

【化１００】



の構造を有する、請求項１から７１、７５および７６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７８】

R_3の各存在が、独立して、H、ハロゲン、CH_3、CF_3、OH、NH_2、$-NHCH_3$または$-N(CH_3)_2$である、請求項１から７３のいずれか一項に記載の化合物。

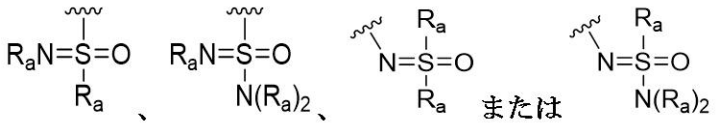
【請求項７９】

R_7の各存在が、独立して、H、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、－CN、－NC、$-NO_2$、N_3、$-ORa$、$-SR_a$または$-N(R_a)_2$である、請求項１から７８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８０】

R_7の各存在が、独立して、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$-CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化１０１】

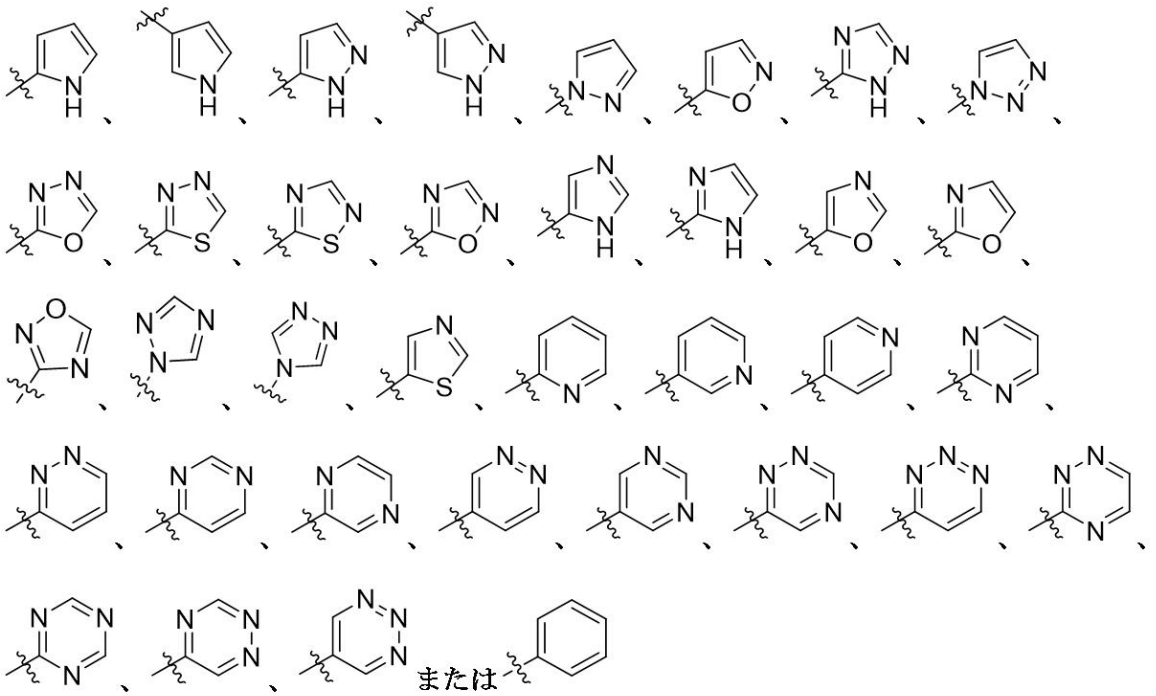


である、請求項１から７８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８１】

R_7の各存在が、独立して、

【化１０２】



であり、これらのそれぞれが、アルキル、OHまたはハロゲンのうちの１以上で適宜置換されている、請求項１から７８のいずれか一項に記載の化合物。

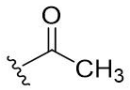
【請求項８２】

いずれか２つのR_7基が、これらが結合している炭素原子と一緒になって、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを形成する、請求項１から７８のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８３】

R_7の各存在が、独立して、H、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、OH、NH_2、$-NHCH_3$または$-N(CH_3)_2$、$-SO_2NH_2$、$-CORa$、$-CONH_2$または

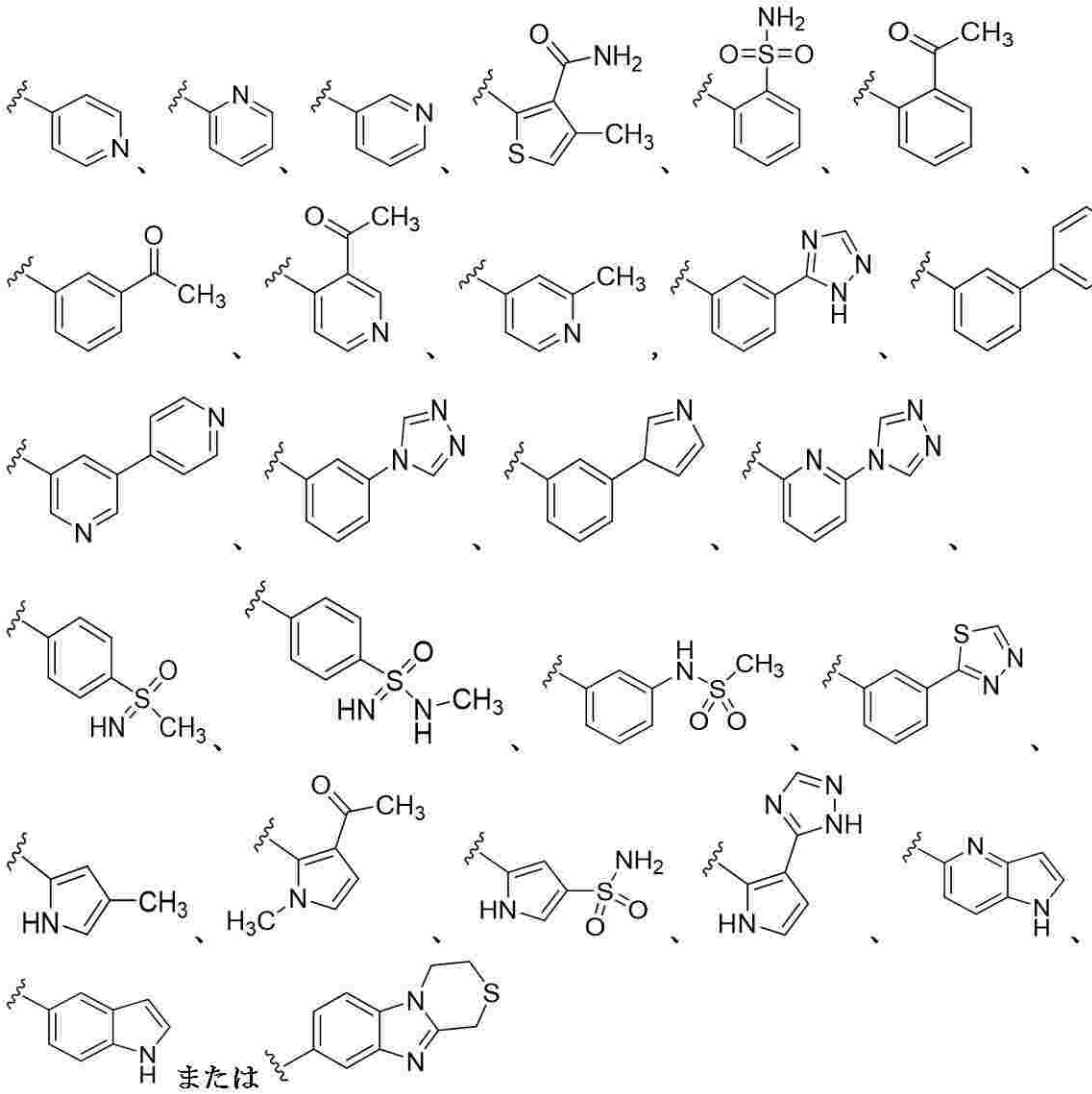
【化１０３】



である、請求項１から７８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８４】
Ｒ８の各存在が、独立して、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＣＨ(ＣＨ３)２またはＣＦ３である、請求項１から７１、７５および７６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８５】
【化１０４】

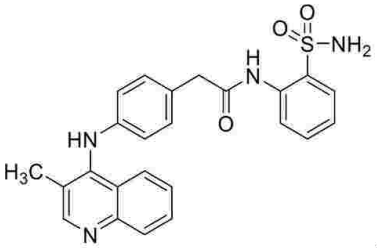
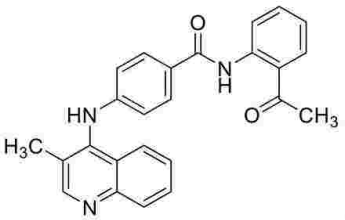
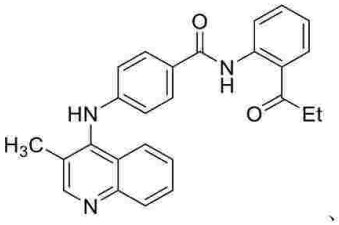
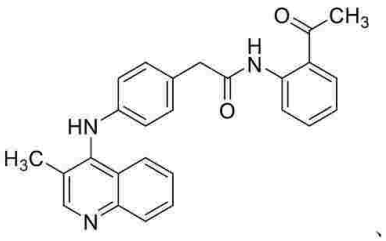
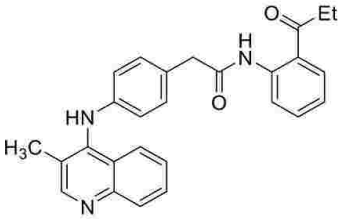
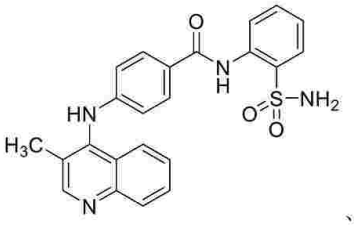
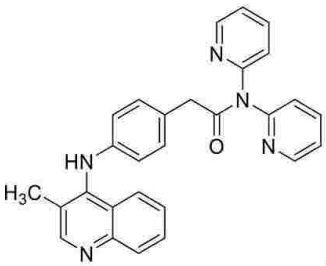
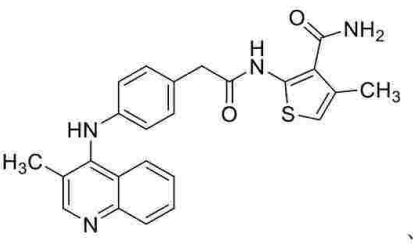
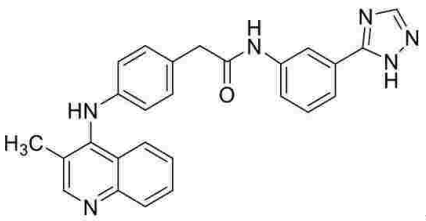
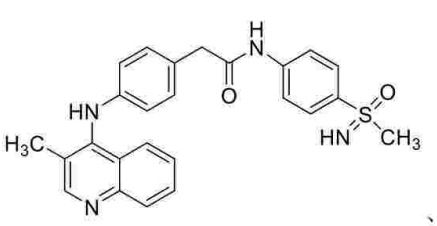
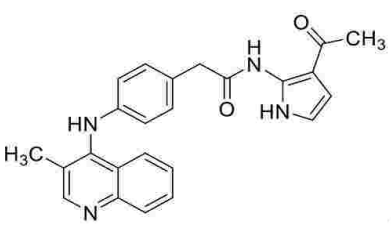
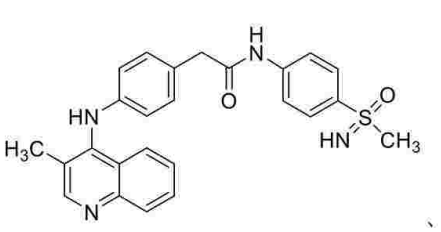


が、
【化１０５】



である、請求項１から６１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８６】
Ｒａの各存在が、独立して、Ｈ、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニルまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである、請求項１から８４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８７】
Ｒａの各存在が、独立して、Ｈ、ＣＨ３またはＣＨ２ＣＨ３である、請求項１から８５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８８】
【化１０６】

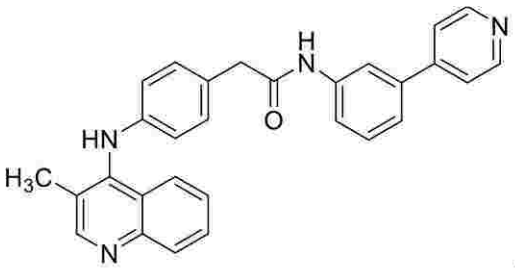

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

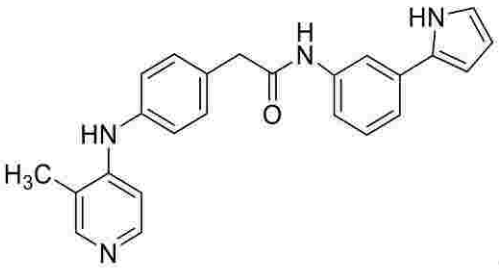
、

50

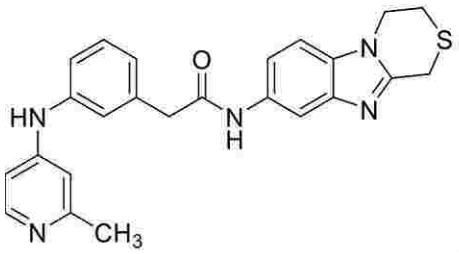
【化１０７】



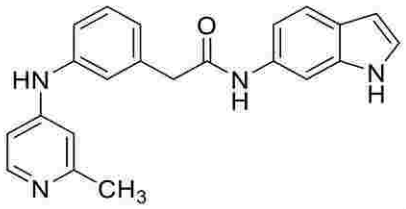
、



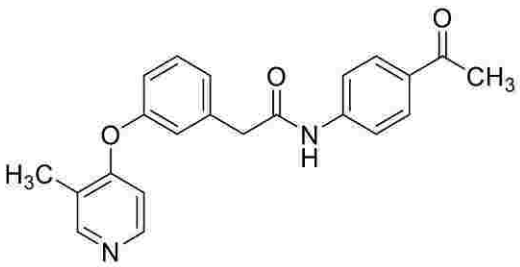
、



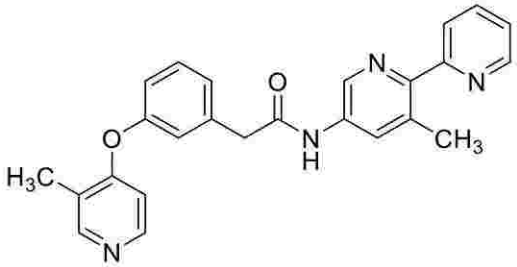
、



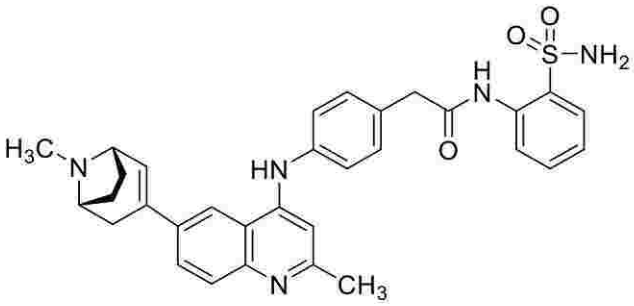
、



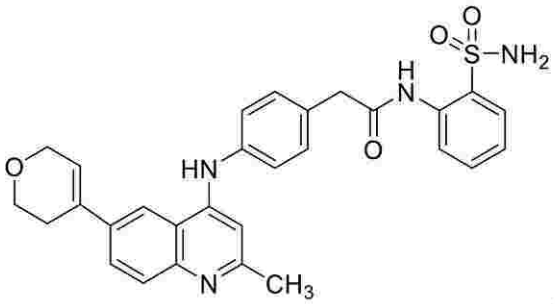
、



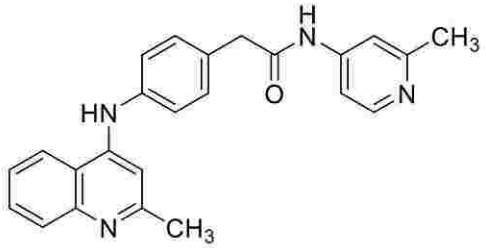
、



、

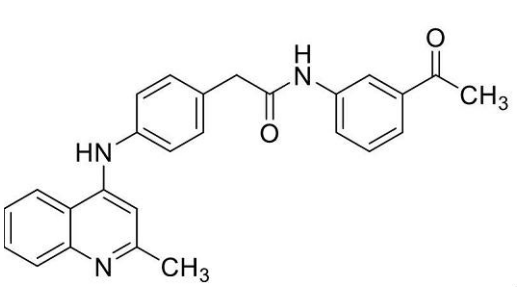
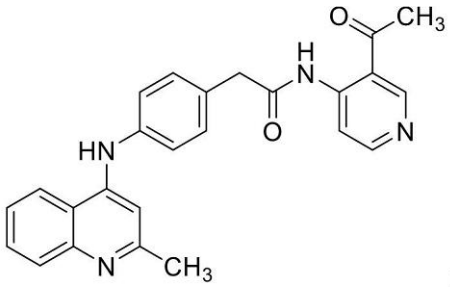
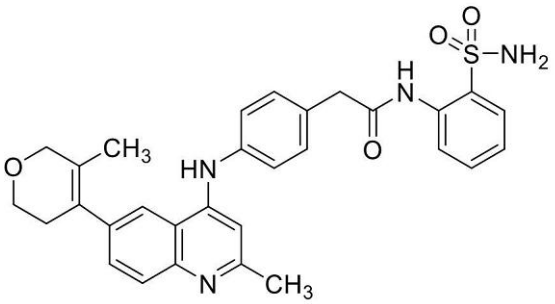


、



、

【化１０８】


、

および


からなる群から選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項８９】

治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物の有効量を対象に投与することを含む、方法。

【請求項９０】

疾患が、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項８９に記載の方法。

【請求項９１】

疾患が神経変性疾患である、請求項９０に記載の方法。

【請求項９２】

神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項９１に記載の方法。

【請求項９３】

疾患が悪液質または食欲不振症である、請求項９０に記載の方法。

【請求項９４】

疾患が肥満または肥満の合併症である、請求項９０に記載の方法。

【請求項９５】

肥満の合併症が、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項９４に記載の方法。

【請求項９６】

疾患が炎症性疾患である、請求項９０に記載の方法。

【請求項９７】

炎症性疾患がアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項９６に記載の方法。

【請求項９８】

疾患がウイルス誘発性炎症反応である、請求項９０に記載の方法。

【請求項９９】

ウイルス誘発性炎症反応がＳＡＲＳ誘発性炎症性肺炎、新型コロナウイルス感染症また

はこれらの組合せである、請求項９８に記載の方法。
【請求項１００】
疾患が湾岸戦争症候群または結節性硬化症である、請求項９０に記載の方法。
【請求項１０１】
疾患が網膜色素変性症または移植片拒絶である、請求項９０に記載の方法。
【請求項１０２】
疾患が虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である、請求項９０に記載の方法。
【請求項１０３】
疾患ががんである、請求項９０に記載の方法。
【請求項１０４】
がんが、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頸部、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣がんからなる群から選択される、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０５】
がんが白血病である、請求項１０３に記載の方法。
【請求項１０６】
白血病が成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫がヒトＴ細胞リンパ向性ウイルスで引き起こされる、請求項１０６に記載の方法。
【請求項１０８】
疾患が自己免疫疾患である、請求項９０に記載の方法。
【請求項１０９】
自己免疫疾患が、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎

、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑、フォークト小柳原田病およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１０８に記載の方法。

【請求項１１０】

化合物が免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする、請求項８９から１０９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１１】

免疫細胞が、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される、請求項１１０に記載の方法。

【請求項１１２】

グリア細胞がアストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである、請求項１１１に記載の方法。

【請求項１１３】

Ｔ細胞が制御性Ｔ細胞である、請求項１１１に記載の方法。

【請求項１１４】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する、請求項８９または９０に記載の方法。

【請求項１１５】

化合物がＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する、請求項８９または９０に記載の方法。

【請求項１１６】

化合物が制御性Ｔ細胞の活性または産生を増加させる、請求項８９または９０に記載の方法。

【請求項１１７】

化合物が制御性Ｔ細胞の活性または産生を低減させる、請求項８９または９０に記載の方法。

【請求項１１８】

第２の治療剤を対象に投与することをさらに含む、請求項８９から１１７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１９】

第２の治療剤が、栄養素補給、化学療法薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、リルゾール、エダラボン、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯ　Ｂ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン作用薬、抗痙攣薬、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙薬、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖剤、細胞毒性剤、食欲刺激薬、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項１１８に記載の方法。

【請求項１２０】

免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法または放射線療法を用いて対象を治療することをさらに含む、請求項８９から１１７のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、その内容がその全体において参照により本明細書に組み込まれている、２０

２１年１１月５日に出願した米国仮出願第６３／２７６,１１５号の利益および優先権を主張する。

【０００２】

参照による組込み

本明細書で引用されたあらゆる特許、特許公報、学術出版物または他の文献はその全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれている。

【０００３】

本発明は、Ａｋｔ３モジュレーターおよびａｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることにより疾患を治療および予防するための方法に全般的に関連する。

【背景技術】

【０００４】

慢性の病気および疾患は、継続的な医学的配慮を必要とし、通常患者の生活の質に負の影響を与える長期持続性の状態である。慢性疾患は、米国において能力障害および死亡の主要な原因である。一般的な慢性疾患は、心疾患、がん、神経変性疾患、糖尿病、肥満、摂食障害および関節炎を含むが、これらに限定されない。米国において成人１０人中６人が慢性疾患を有し、１０人に４人が２種またはそれよりも多くの慢性疾患を有するとおおよそ推定される。慢性疾患はまた米国の年間保健医療費を３.３兆ドルにまで至らせる主な原因となっている(「慢性疾患について」、国立慢性病予防健康増進センター(National Center for Chronic Disease Prevention)、アメリカ疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention)；２０１９年１０月２３日更新参照)。これらの統計は、疾患、例えば、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染症、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症およびうっ血性心不全などに対する新規および改善された治療ならびに予防的治療介入が必要とされることを強調している。

【０００５】

神経変性疾患は、ニューロンとも呼ばれる神経細胞の進行性の変性および消滅を特徴とする消耗性の状態である。ニューロンは神経系の構成要素であり、損傷または死滅後、通常自己補充しない。神経変性疾患を有する患者において、ニューロンの喪失または機能障害は身体運動および脳機能に影響を及ぼす可能性がある。神経変性疾患は、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、パーキンソン病、多発性硬化症、プリオン病、運動ニューロン疾患、脊髄小脳変性症および脊髄性筋萎縮症を含むが、これらに限定されない。進行した神経変性疾患の症状は重篤である場合もあり、患者は記憶、動作の制御および人格を失う。神経変性疾患に対する既存の治療は、症状に対処することはできるが、一般的に疾患を予防または治癒することはできない。このような既存の治療は通常、患者の生活の質のさらなる悪化をもたらす負の副作用を有する。

【０００６】

慢性疾患、例えば、神経変性疾患およびがんの重篤な合併症は悪液質であり、これは消耗症候群とも呼ばれる。悪液質は、慢性疾患の存在下、１２カ月またはそれ未満で５％を超える体重の減少として定義される。悪液質の他の症状は、筋萎縮、疲労、衰弱および、多くの場合、食欲不振を含む。悪液質に伴う体重減少は、脂肪ばかりでなく、筋肉量の喪失によるものでもある。悪液質を有する患者は、通常の食事を食べていたとしても、多くの場合体重が減る。神経変性疾患のように、多くの慢性疾患に関連した死亡の原因となっている悪液質に対して、現在有効な治療が全く存在しない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

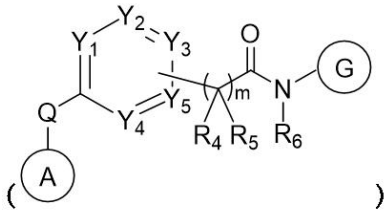
よって、これらの疾患ならびにこれらの疾患に伴う他の疾患および合併症に対するさらに有効で許容される治療および予防的治療介入に対する必要性は未だ満たされていない。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本明細書で使用される場合、Ａｋｔ３とはＲＡＣ－γセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼであり、これは、ヒトにおいて、Ａｋｔ３遺伝子によってコードされる酵素である。一態様では、式Ｉ

【化１】



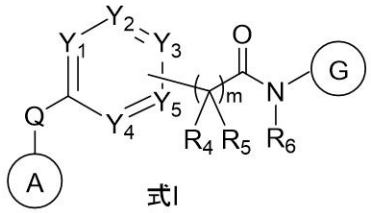
( ) 10

の構造を有する化合物またはその塩が記載されており、様々な置換基が本明細書で定義されている。ある特定の実施形態では、化合物は、Ａｋｔ３の特性もしくは効果をインビトロもしくはインビボでモジュレートすることができおよび／または様々な状態の予防もしくは治療において、個々にもしくは他の薬剤と併用して使用することもできる。他の実施形態では、化合物を合成するための方法が提供される。別の態様では、化合物を含む医薬組成物および様々な状態の予防または治療において、これらの組成物を個々にまたは他の薬剤もしくは組成物と併用して使用する方法もまた本明細書に記載されている。

【０００９】

一態様では、式Ｉ： 20

【化２】



式I

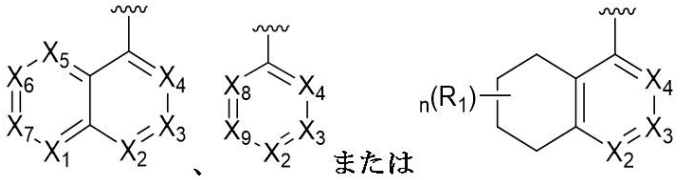
〔式中、

【化３】 30



は、

【化４】



、 または 40

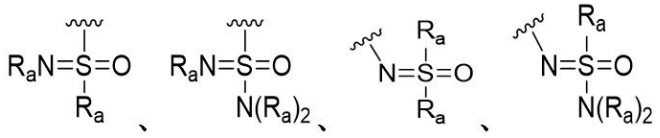
であり、

Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８およびＸ９の各存在は、独立して、ＣＲ１またはＮであり、

Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル 50

、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化５】



および１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

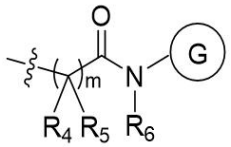
Ｒ１の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されており、

ｎは、原子価により許容される０～４の整数であり、

Ｑは、Ｃ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、

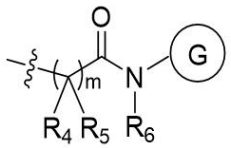
Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は、原子価により許容されるそれぞれ独立して、ＮまたはＣＲ２であるが、ただし、部分

【化６】



が、Ｙ３またはＹ５に結合している場合および部分

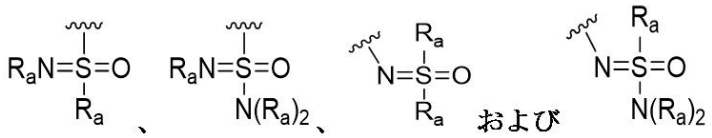
【化７】



に結合している場合、Ｙ３またはＹ５はＣであり、

Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化８】



からなる群から選択され、

R_4の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－OR_aおよび－$N(R_a)_2$からなる群から選択され、

R_5の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－OR_aおよび－$N(R_a)_2$からなる群から選択されるか、

あるいは２個の隣接する炭素に結合しているいずれか２つのR_4基は、これらが結合している２個の隣接する炭素原子と一緒になって、適宜置換されている(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、もしくはハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルを形成し、

ｍは０～３の整数であり、

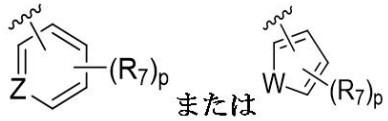
R_6は、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

【化９】



は、

【化１０】



であり、

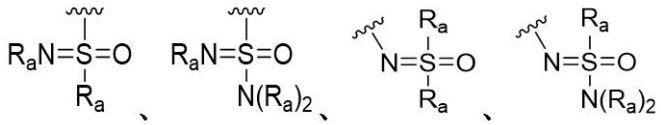
ＺはＣR_3またはＮであり、

ＷはＯ、ＮR_8またはＳであり、R_8は、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

R_3の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、－OR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、－$CON(R_a)_2$、－ＣＮ、－ＮＣまたは－NO_2からなる群から選択され、

R_7の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、－OR_a、－SR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、－$CON(R_a)_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、－NO_2、－N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$、－$N(R_a)SO_2R_a$、

【化１１】



適宜置換されているアリールおよび適宜置換されているヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいはいずれか２つのＲ７基は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し、

ｐは、原子価により許容される０～３の整数であり、

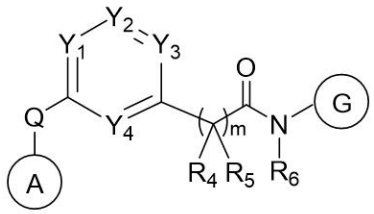
Ｒａの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのＲａが一緒になって、ハロゲンもしくは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【００１０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式Ｉａ：

【化１２】



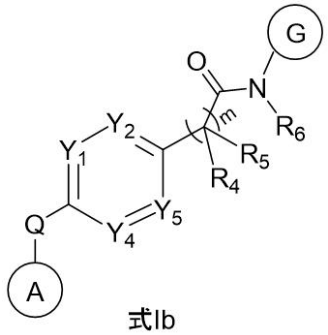
式Ia

の構造を有する。

【００１１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、式Ｉｂ：

【化１３】



式Ib

の構造を有する。

【００１２】

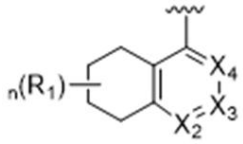
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化１４】



は、

【化１５】

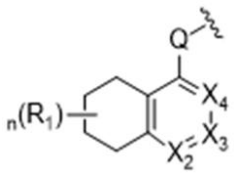


である。

【００１３】

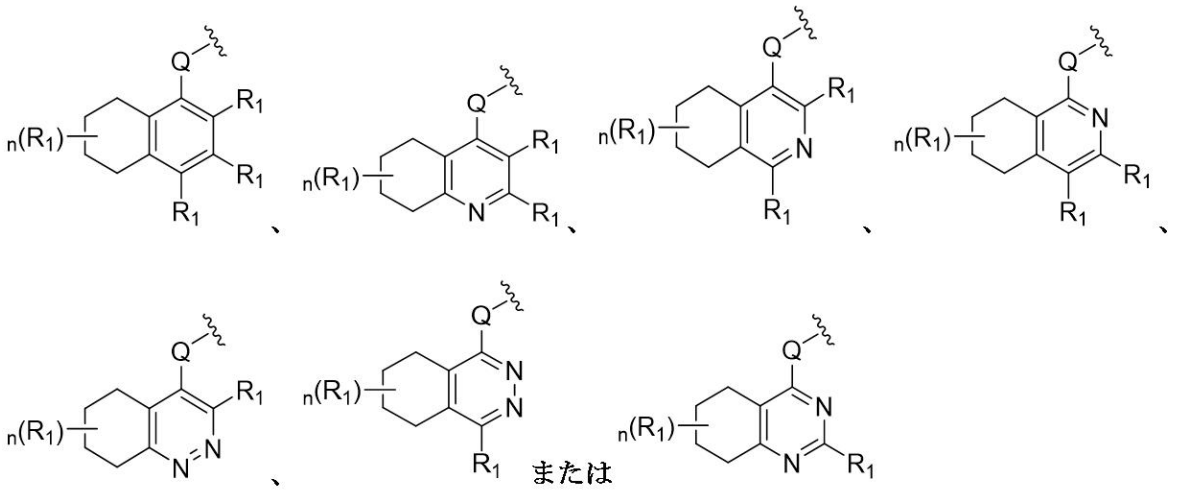
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１６】



は、

【化１７】



の構造を有する。

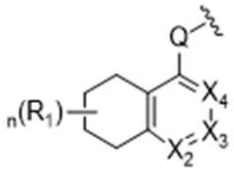
【００１４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｎは０、１または２である。

【００１５】

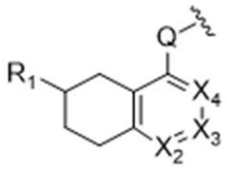
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１８】



は、

【化１９】

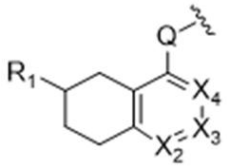


の構造を有する。

【００１６】

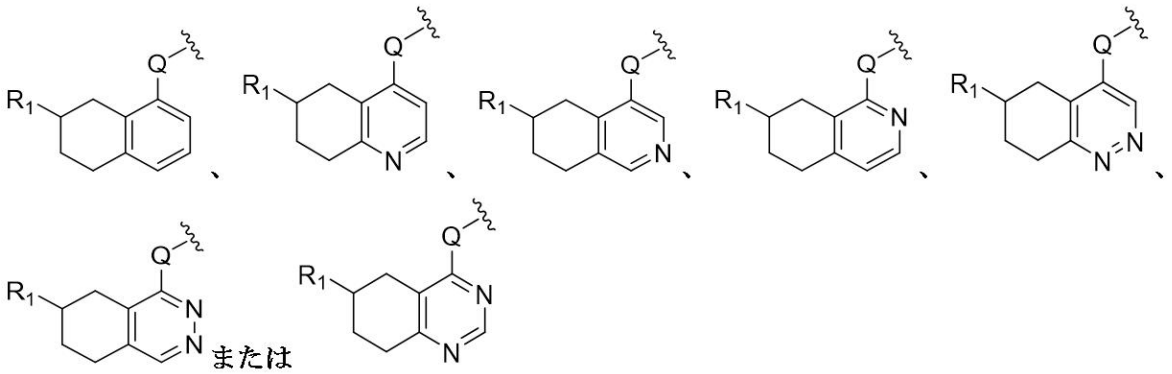
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２０】



は、

【化２１】



の構造を有する。

【００１７】

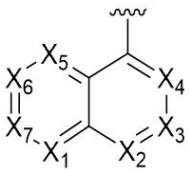
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化２２】

Ⓐ

は、

【化２３】

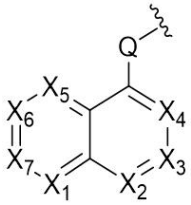


である。

【００１８】

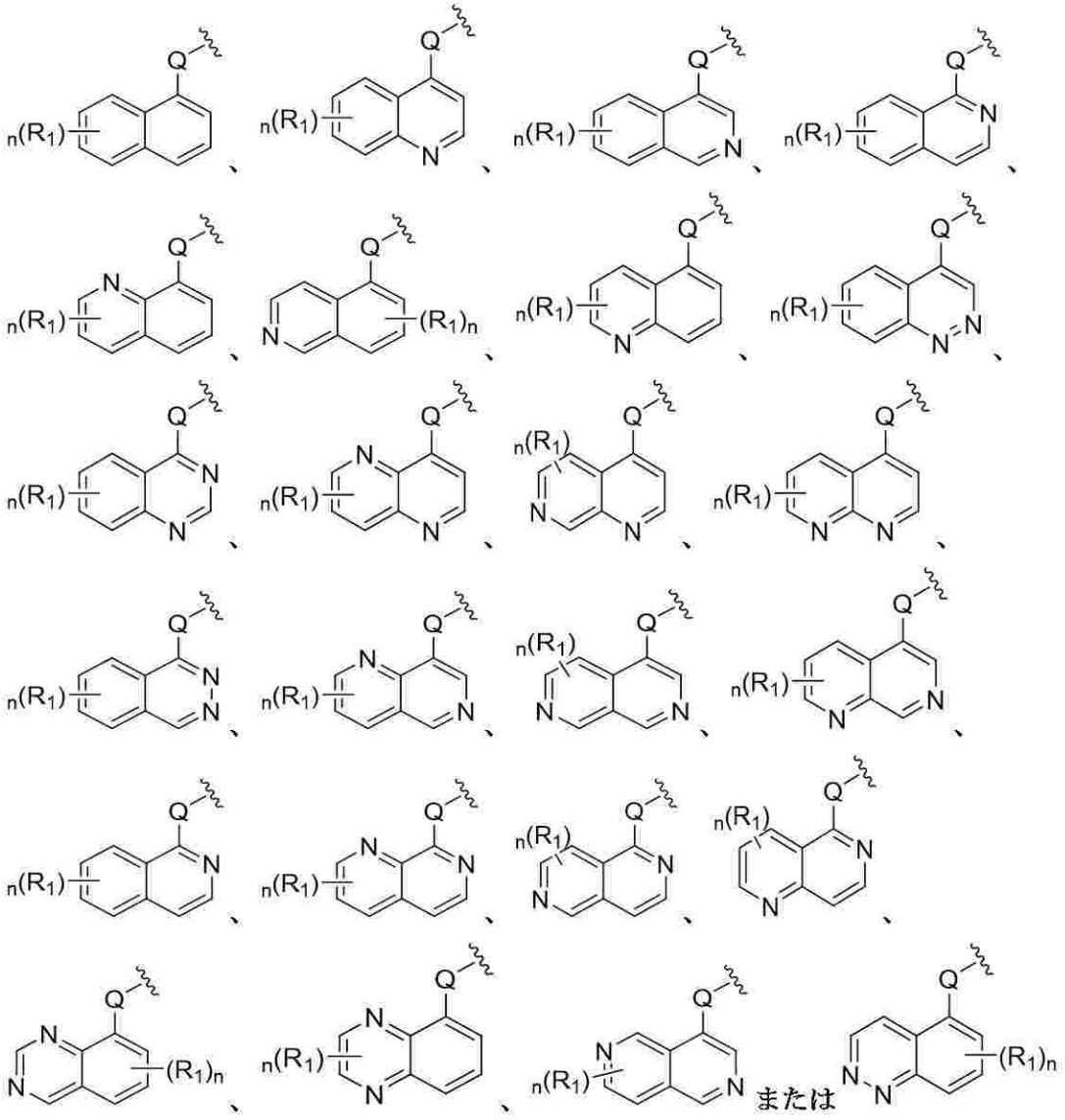
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２４】



は、

【化２５】



の構造を有する。

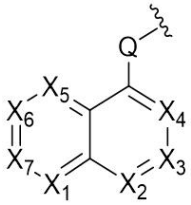
【００１９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｎは０、１または２である。

【００２０】

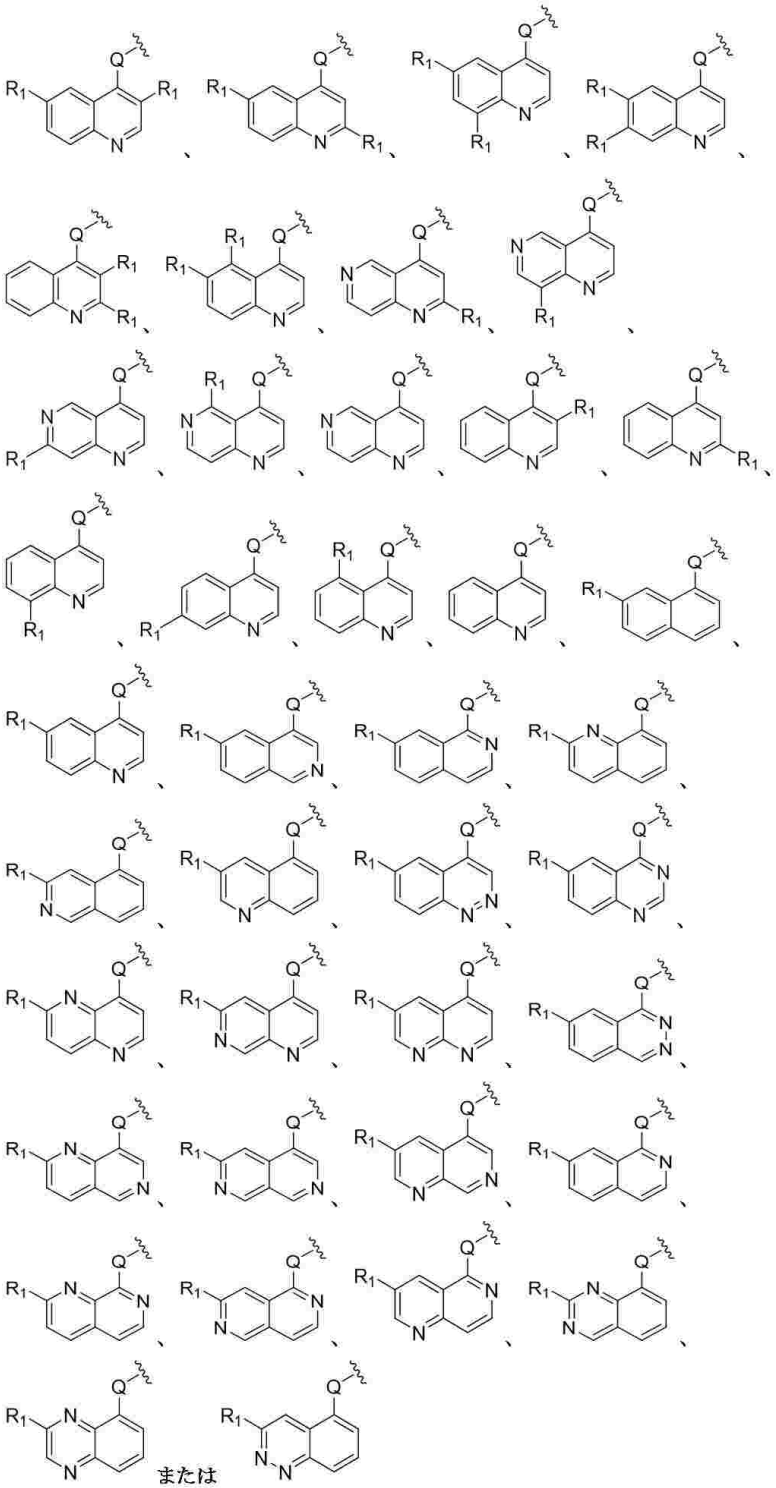
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２６】



は、

【化２７】



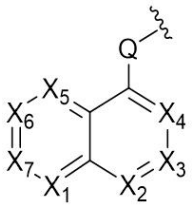
または

の構造を有する。

【００２１】

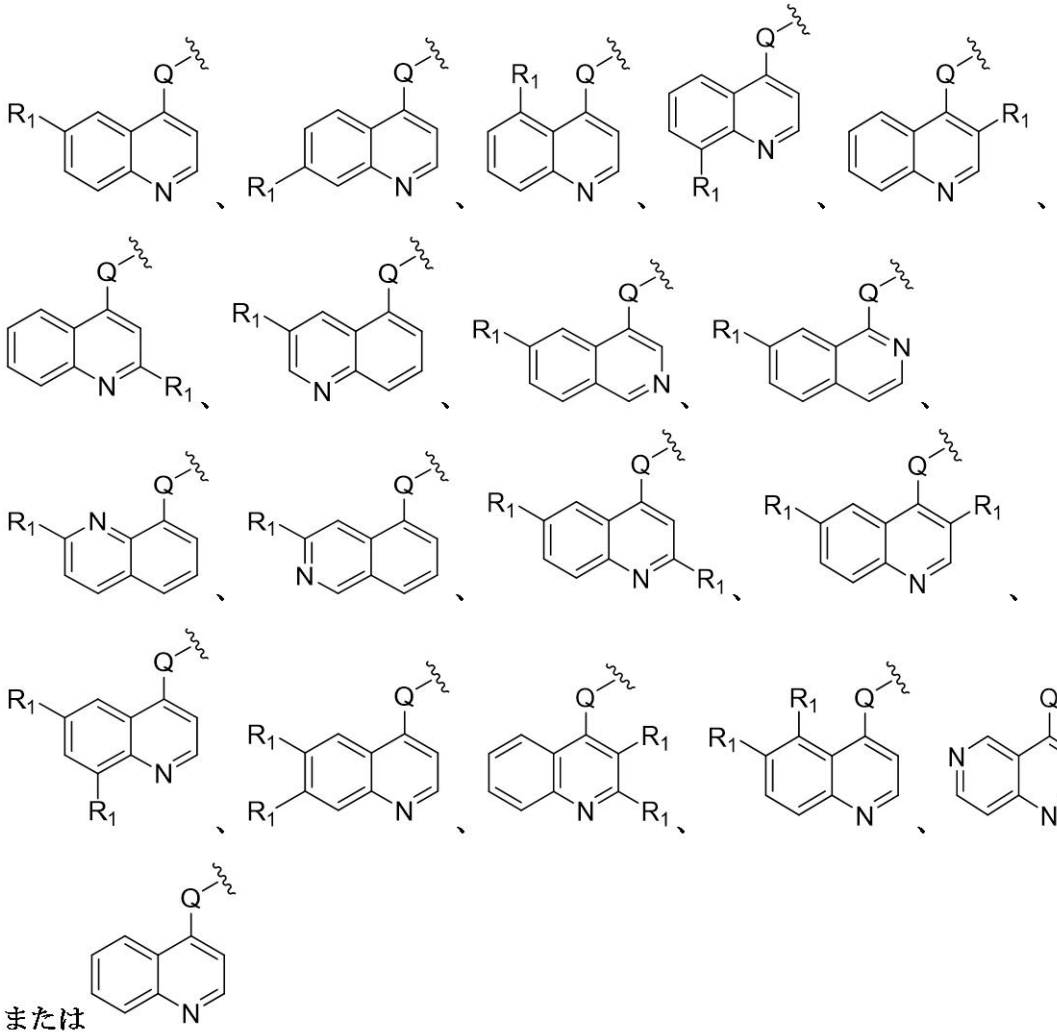
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化２８】



は、

【化２９】

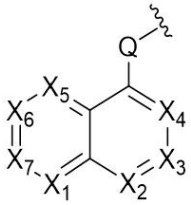


の構造を有する。

【００２２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化３０】



は、

【化３１】



の構造を有する。

【００２３】

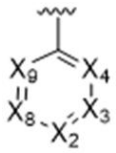
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化３２】

Ⓐ

は、

【化３３】

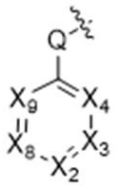


である。

【００２４】

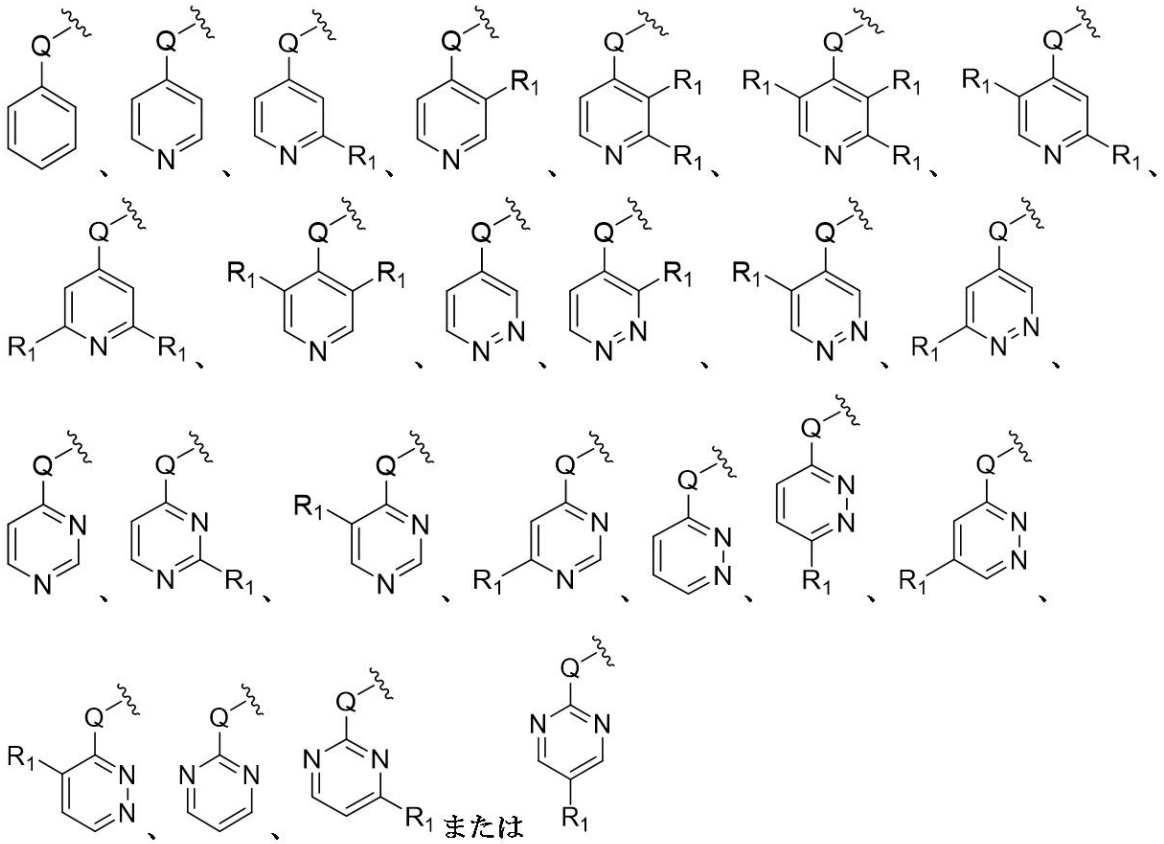
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化３４】



は、

【化３５】

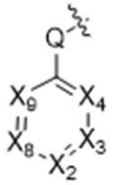


の構造を有する。

【００２５】

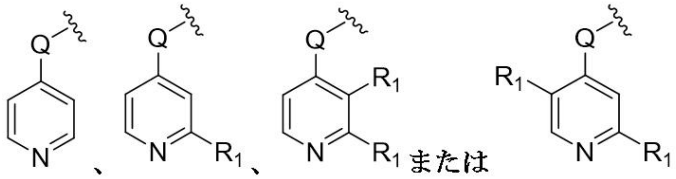
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化３６】



は、

【化３７】



の構造を有する。

【００２６】

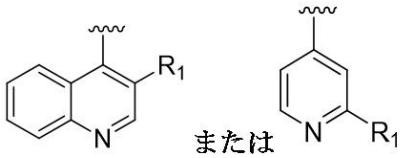
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化３８】



は、

【化３９】



である。

【００２７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＱはＯである。

【００２８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＱはＮＨである。

【００２９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)$_2$、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキニル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、アリール、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－ＮＯ$_2$、－ＣＯＲａ、－ＣＯ$_2$Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒａまたは－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒａ)$_2$であり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルは１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている。

【００３０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、－Ｎ(Ｒａ)$_2$または－ＣＮであり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルは１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている。

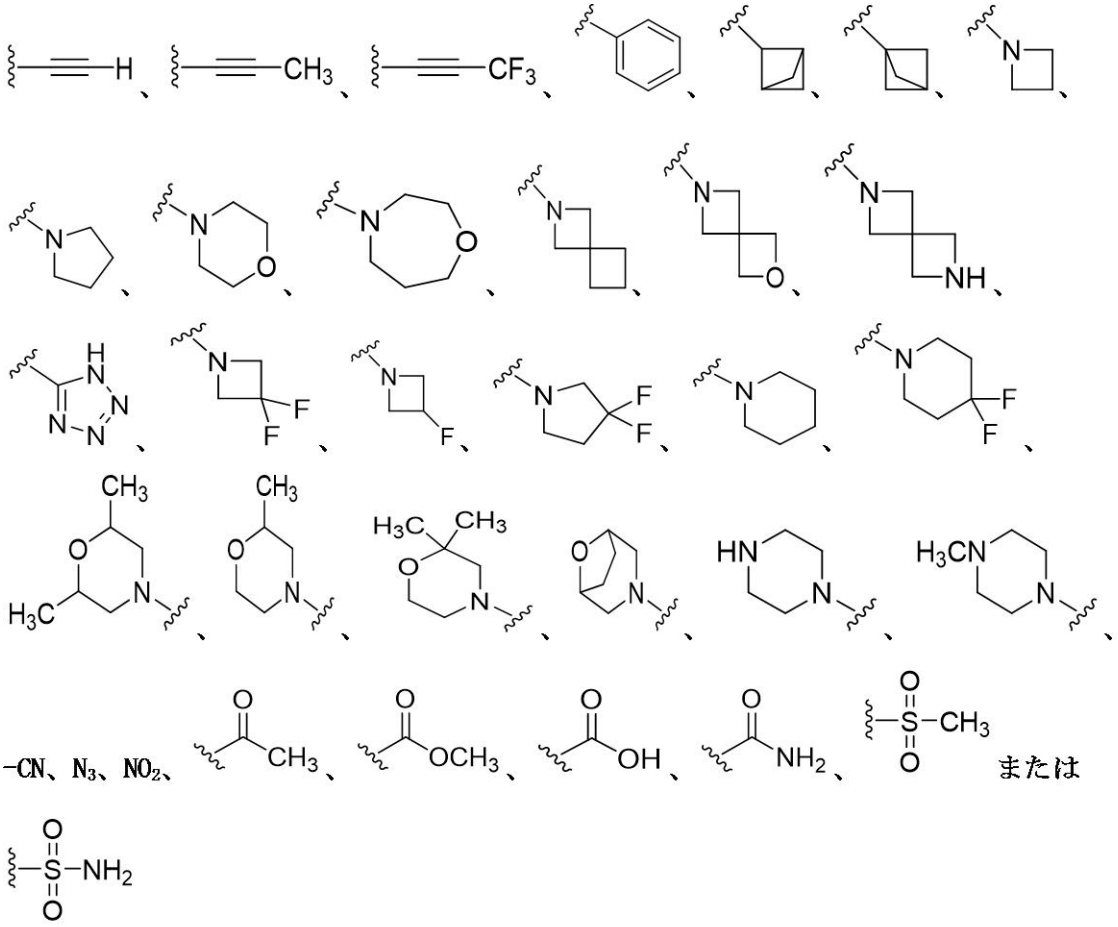
【００３１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロハロアルキルまたは(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルであり、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキルは１以上の(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで適宜置換されている。

【００３２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＮＨ$_2$、ＮＨＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化４０】

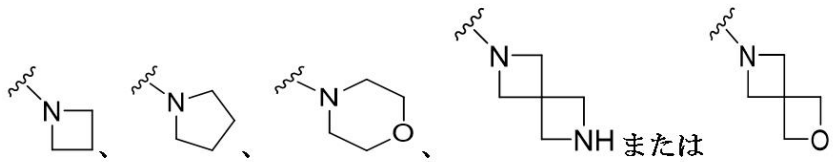


である。

【００３３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の各存在は、独立して、H、D、F、CH_3、NH_2、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

【化４１】

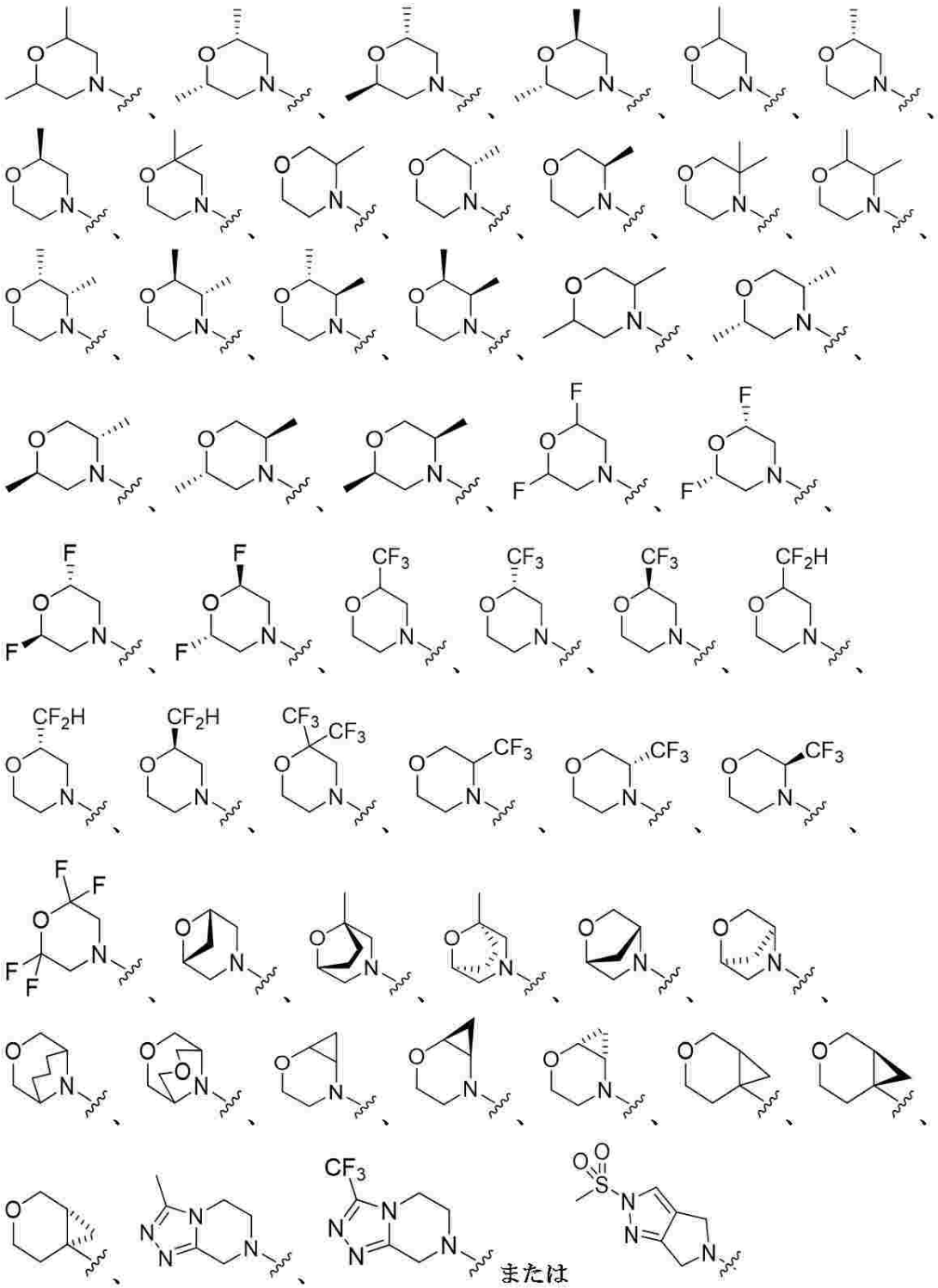


である。

【００３４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化４２】

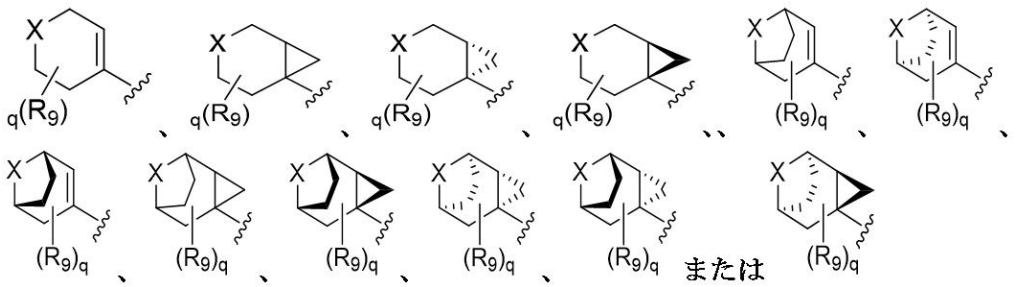


である。

【００３５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化４３】



であり、ＸはＣＲ１５、Ｏ、ＮＲ１４またはＳであり、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、Ｒ１４は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２であり、ｑは０、１、２または３である。

【００３６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＸはＯである。

【００３７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００３８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。

【００３９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ９の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【００４０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキルまたはハロゲンである。

【００４１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１５の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣＨ３である。

【００４２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは０である。

【００４３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは１である。

【００４４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｑは２または３である。

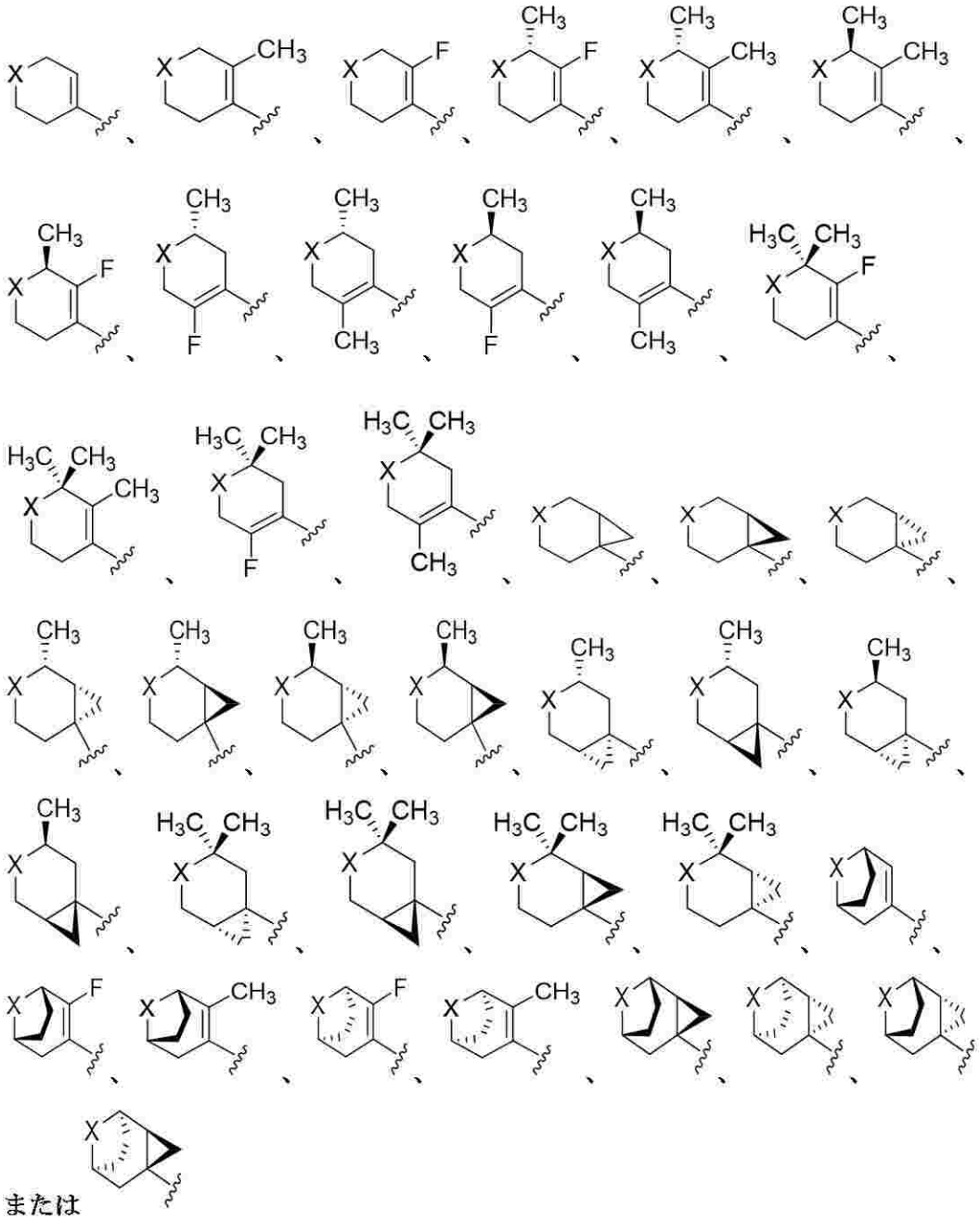
【００４５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ＸはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００４６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化４４】



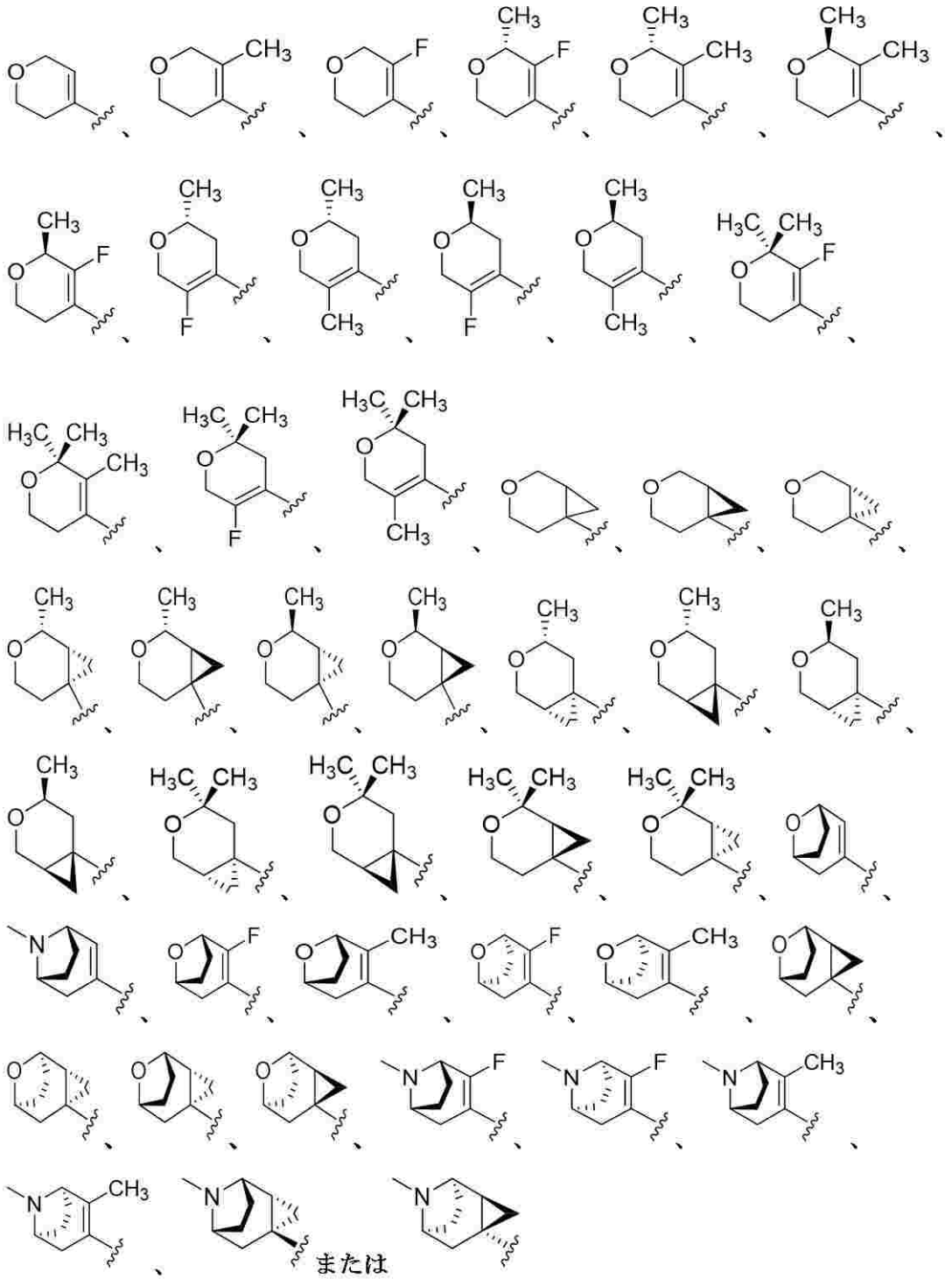
または

であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００４７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化４５】



である。

【００４８】

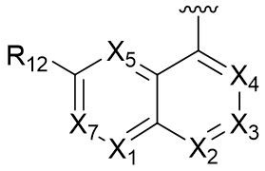
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化４６】

Ⓐ

は、

【化４７】

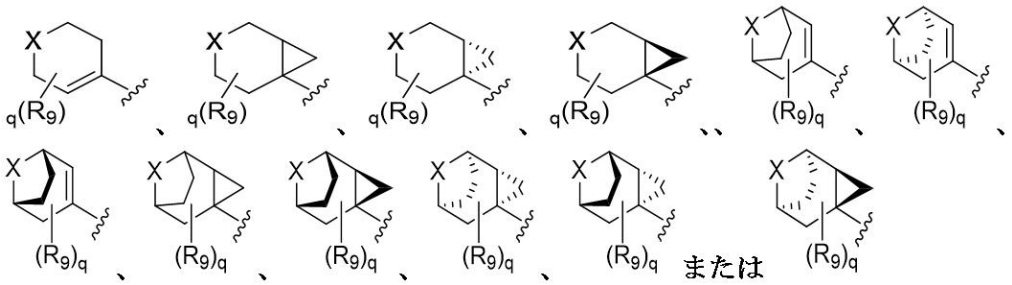


であり、R_{12}は、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{14})トリシクロアルケニルまたは(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－$N(R_a)_2$で適宜置換されている。

【００４９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_{12}は、

【化４８】

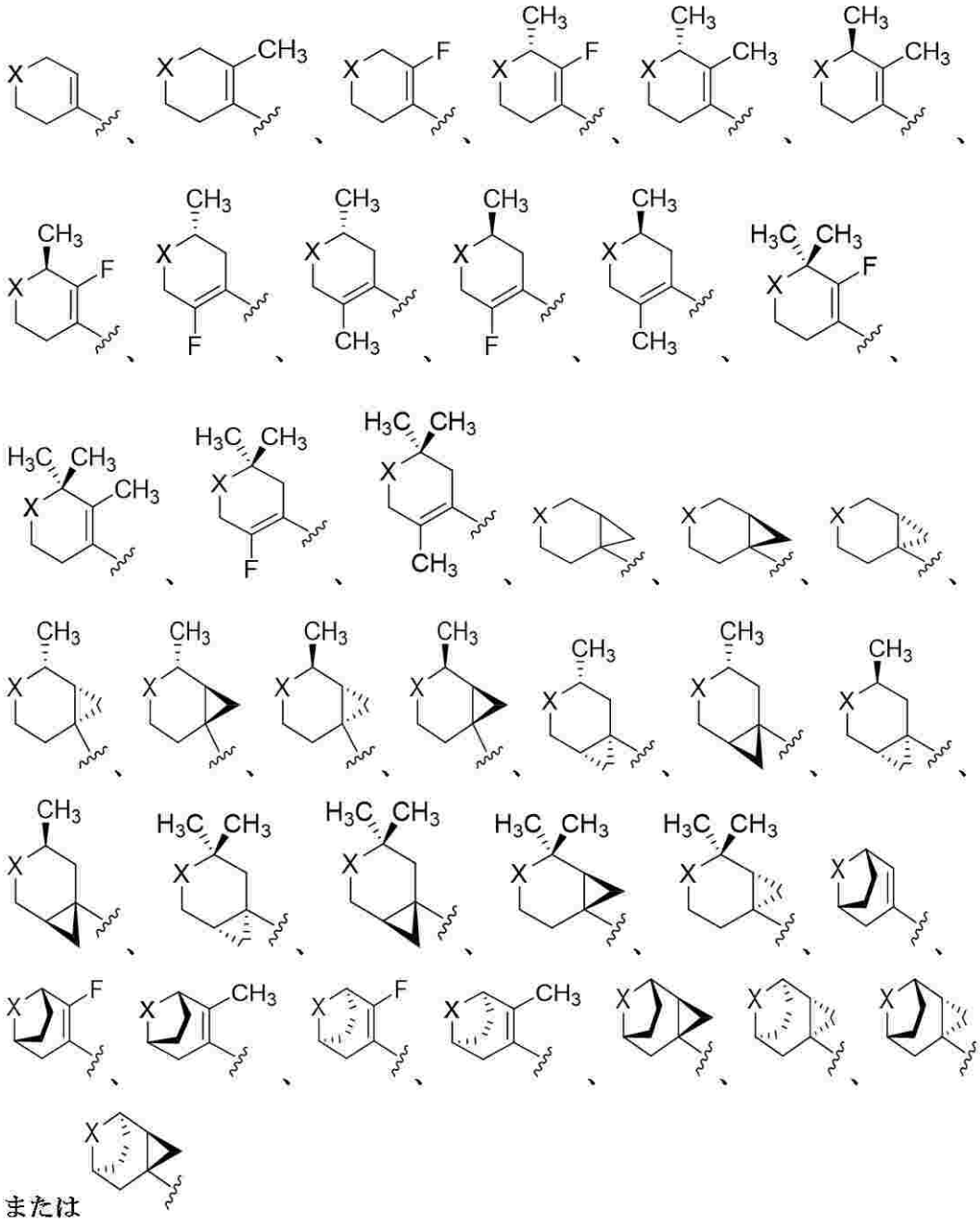


であり、XはCR_{15}、O、NR_{14}またはSであり、R_9の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－$N(R_a)_2$であり、R_{14}は、H、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、R_{15}の各存在は、独立して、H、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－OR_a、－CNまたは－$N(R_a)_2$であり、qは０、１、２または３である。

【００５０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_{12}は、

【化４９】



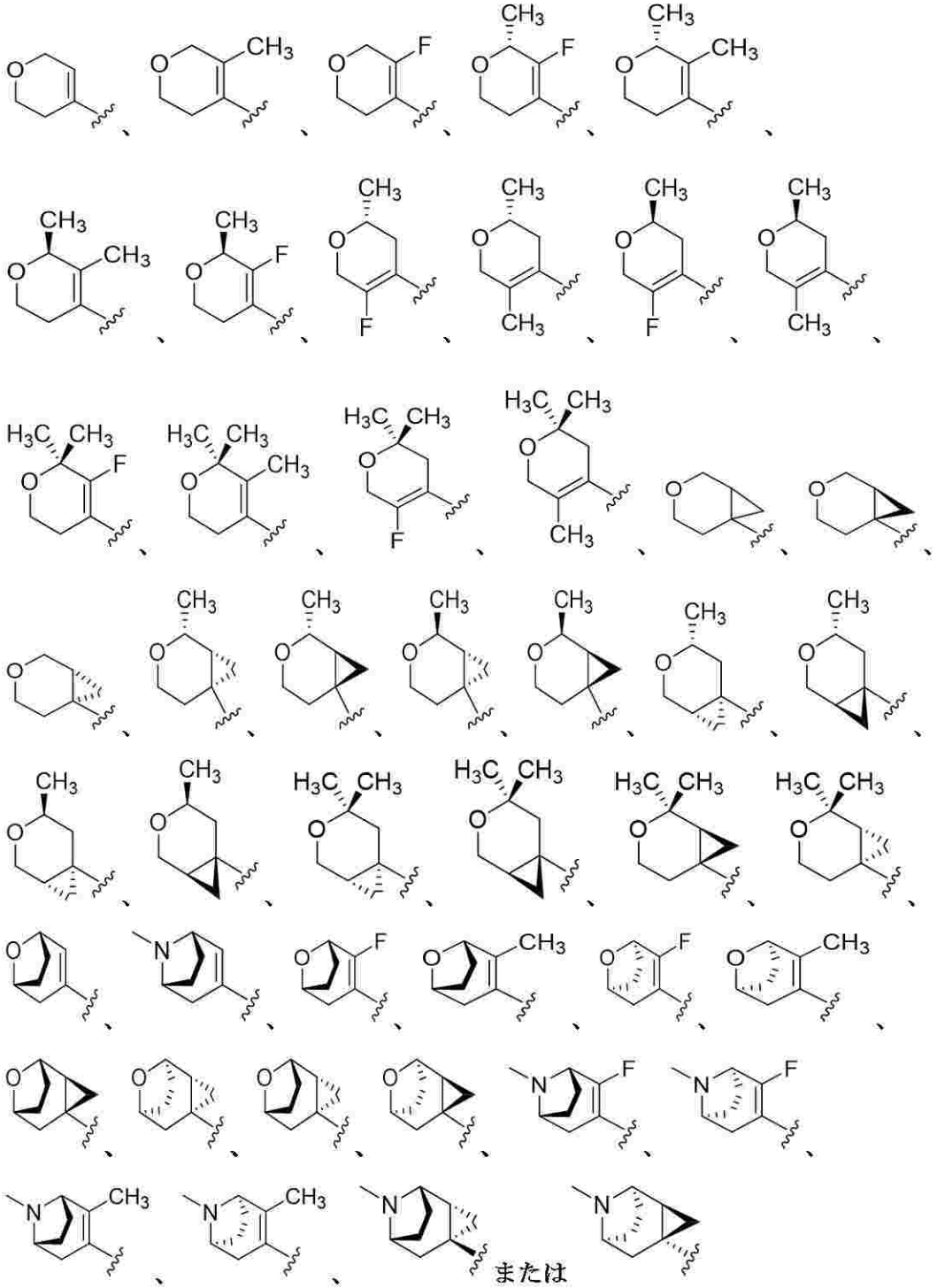
または

であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

【００５１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ１２は、

【化５０】

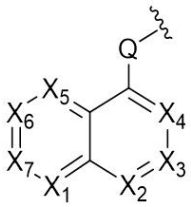


である。

【００５２】

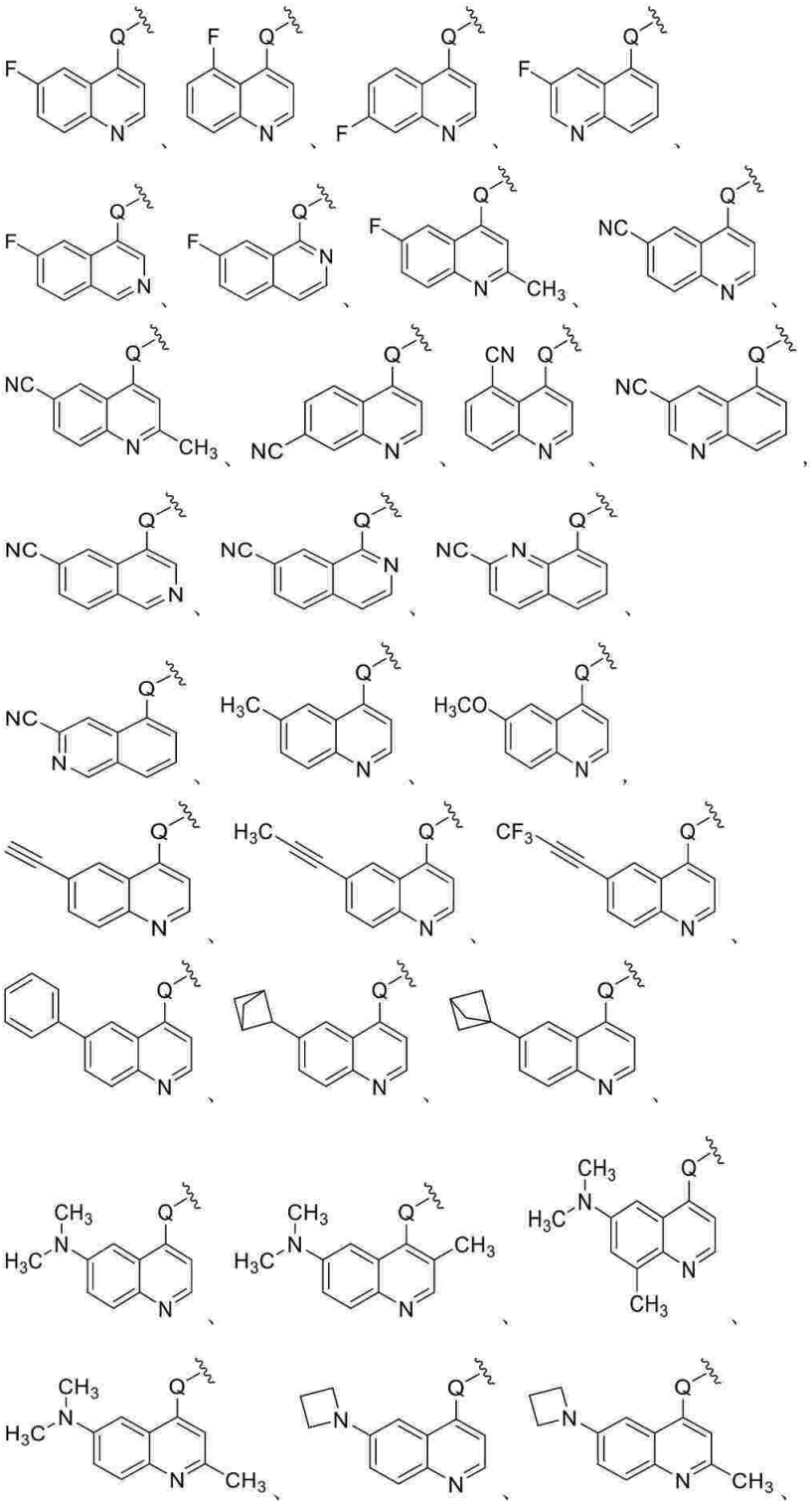
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５１】

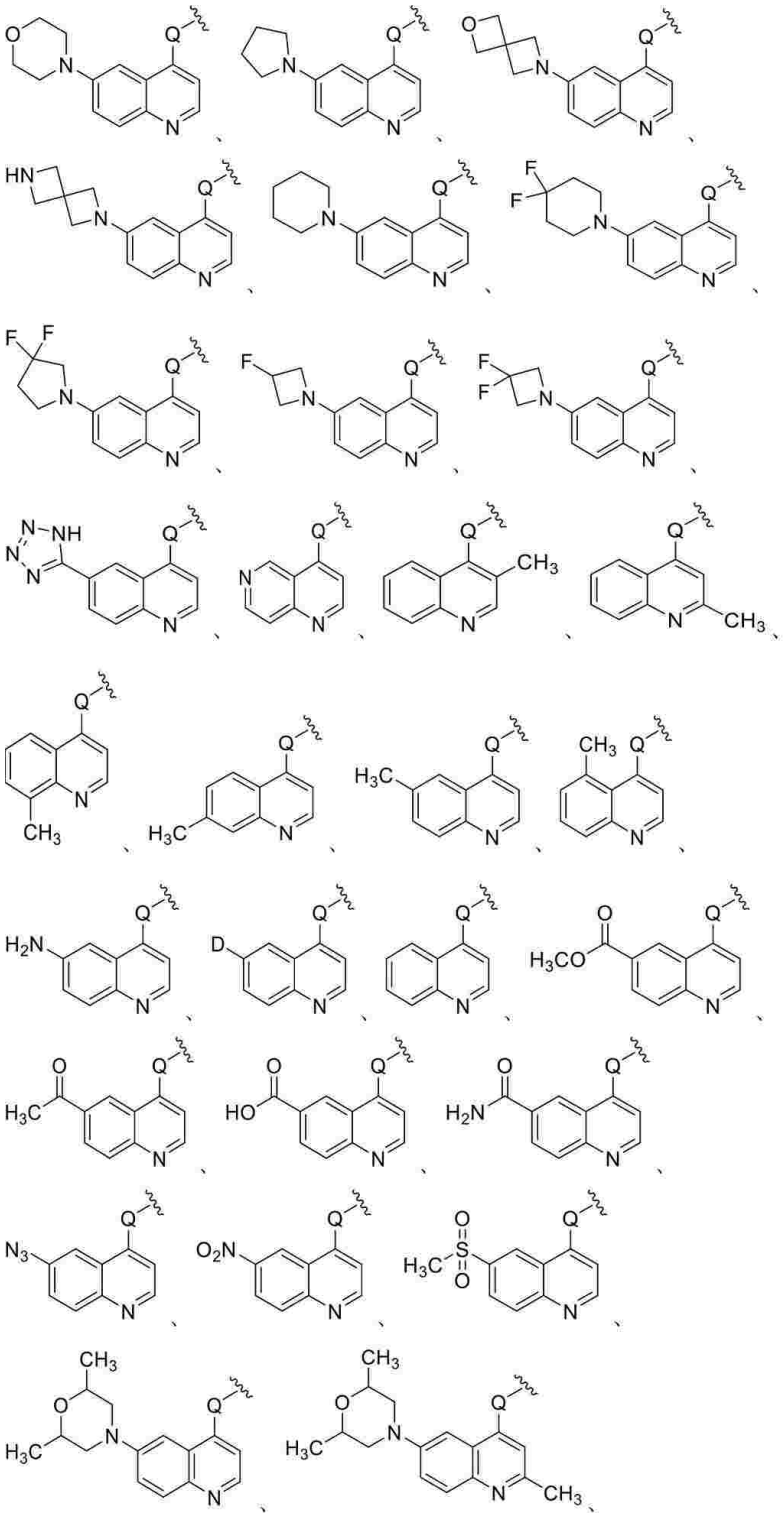


は、

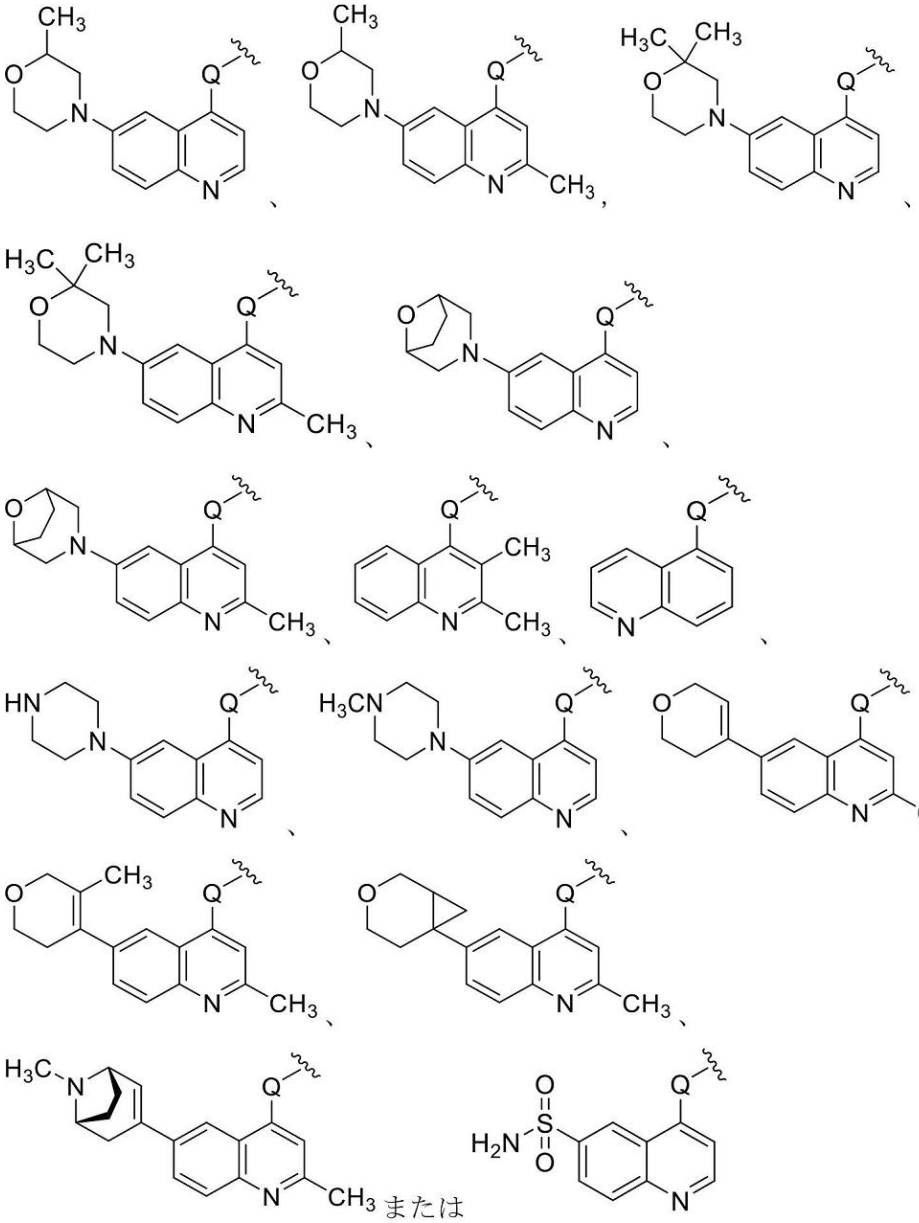
【化５２】



【化５３】



【化５４】

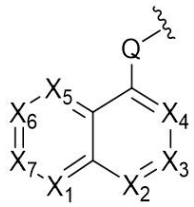


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５３】

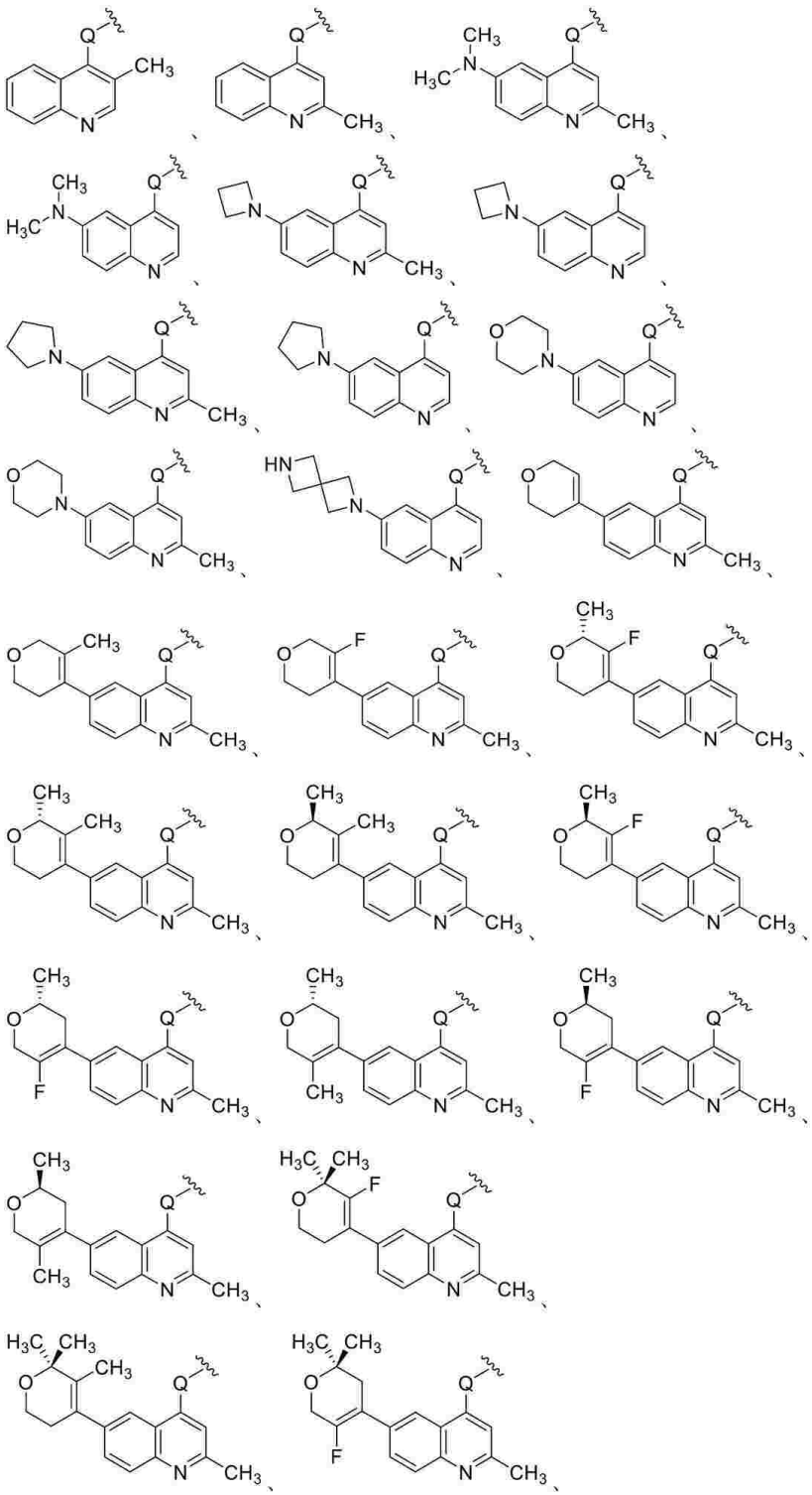
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５５】

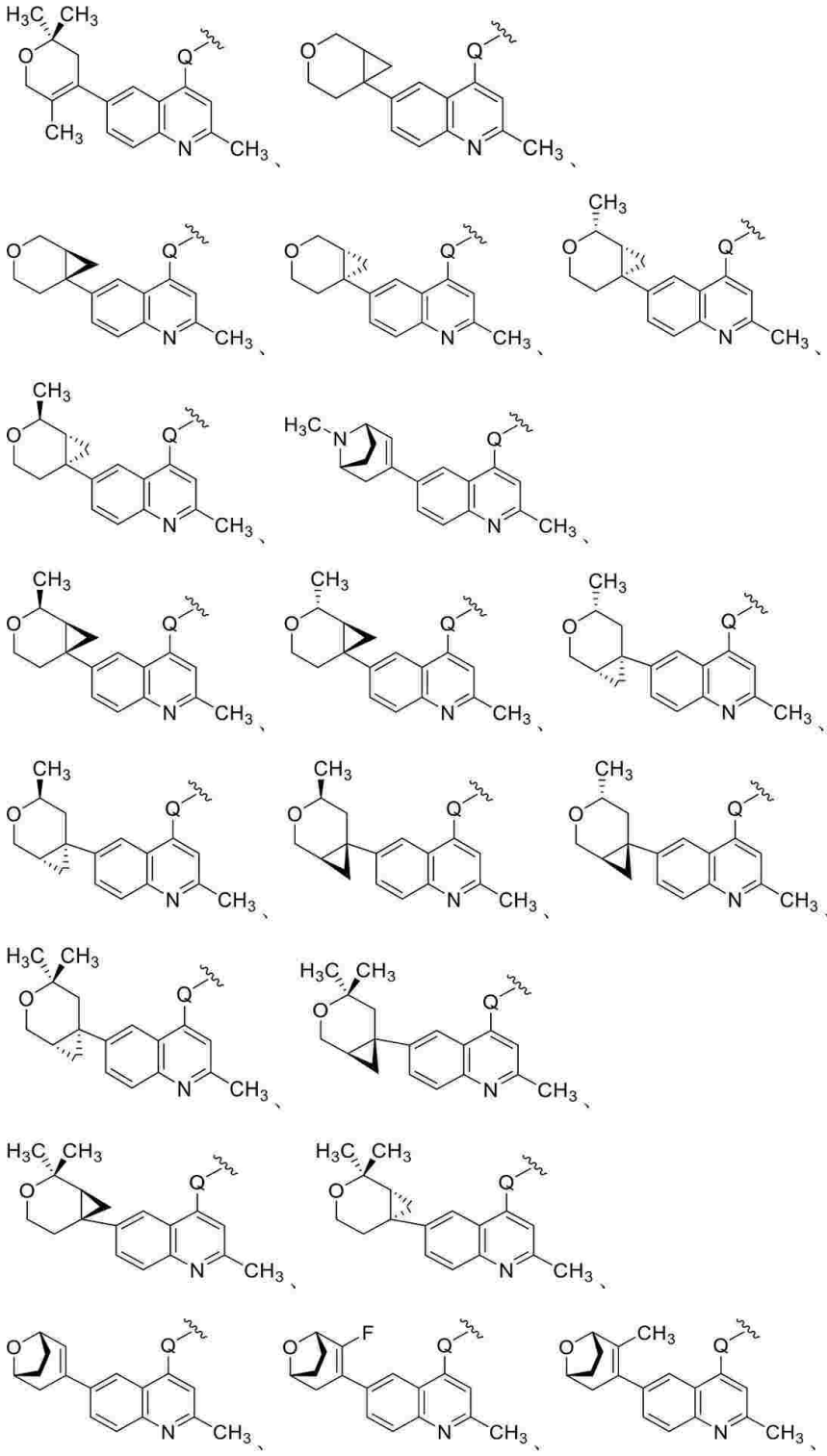


は、

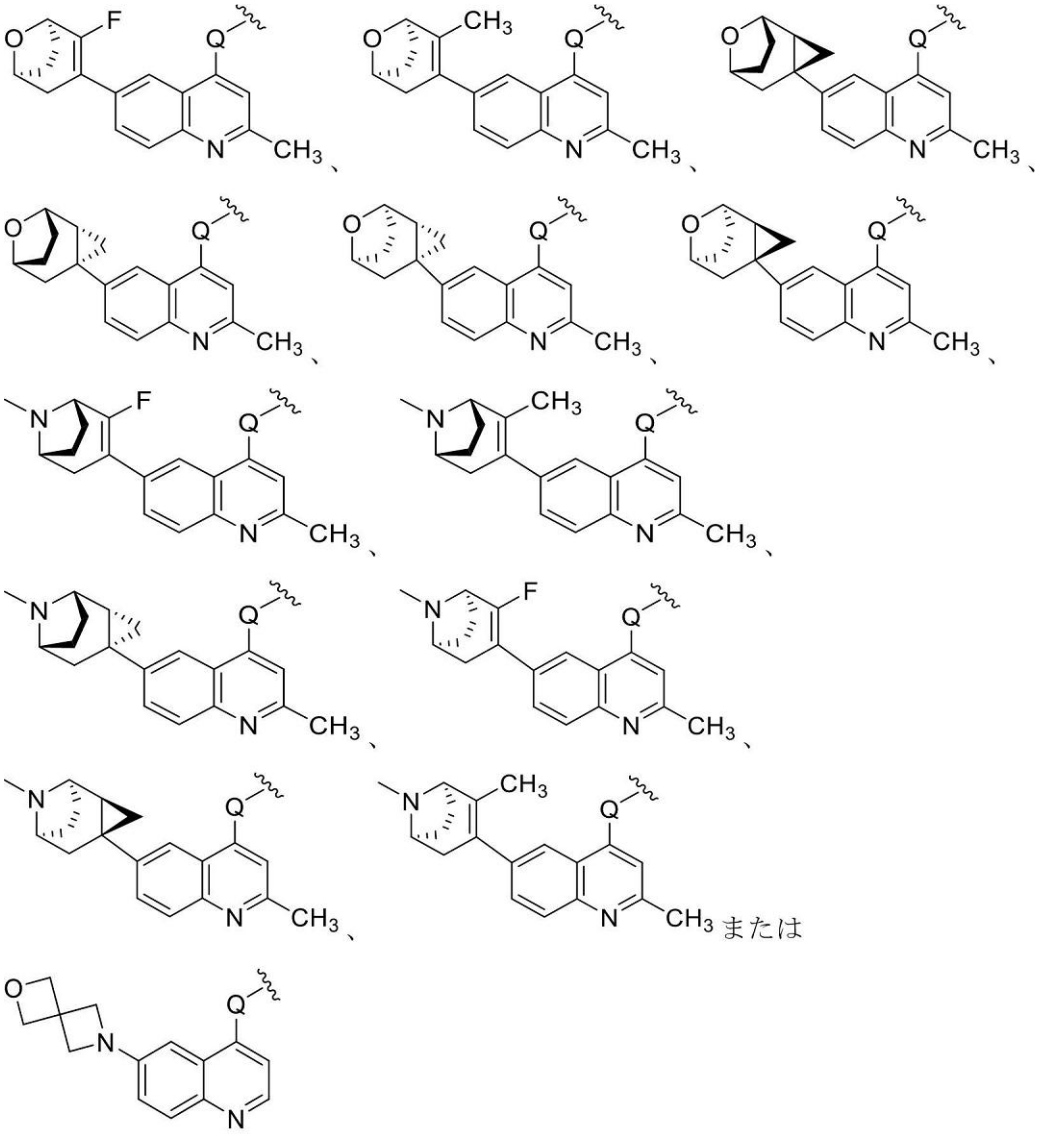
【化５６】



【化５７】



【化５８】

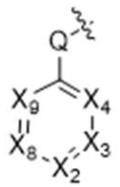


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５４】

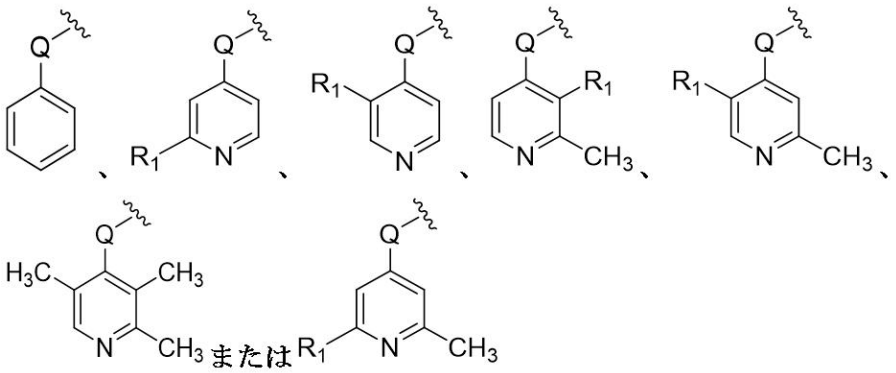
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化５９】



は、

【化６０】

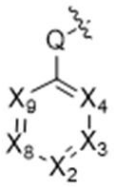


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。

【００５５】

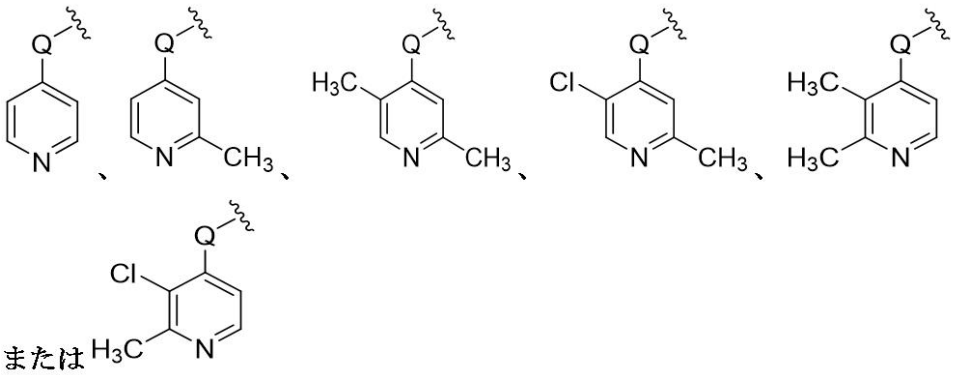
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６１】



は、

【化６２】

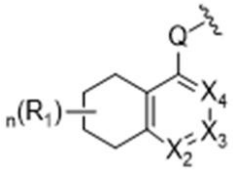


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５６】

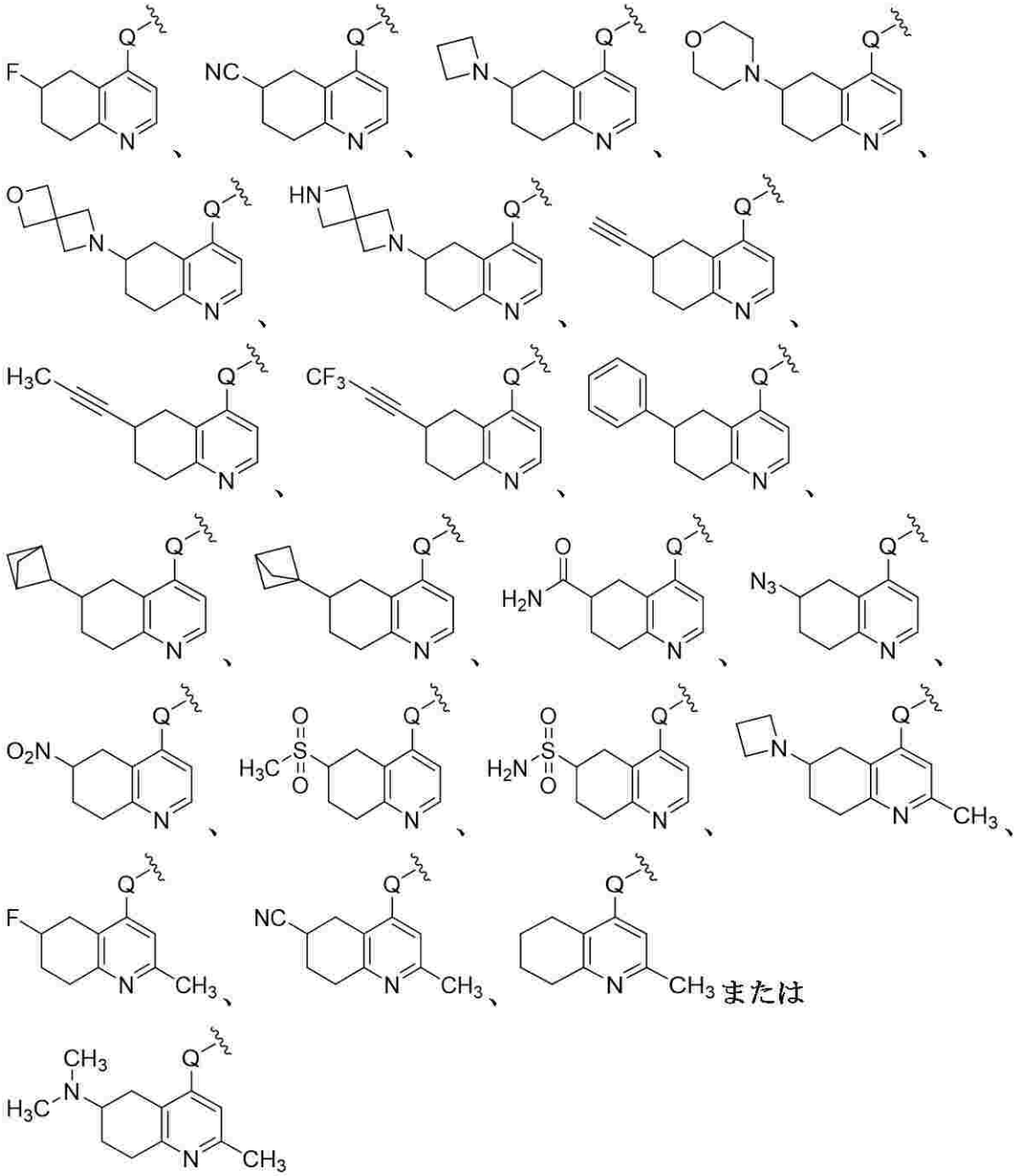
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６３】



は、

【化６４】

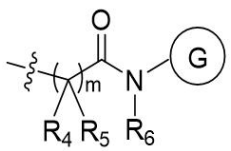


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【００５７】

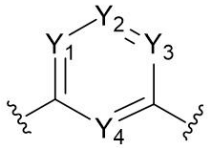
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６５】



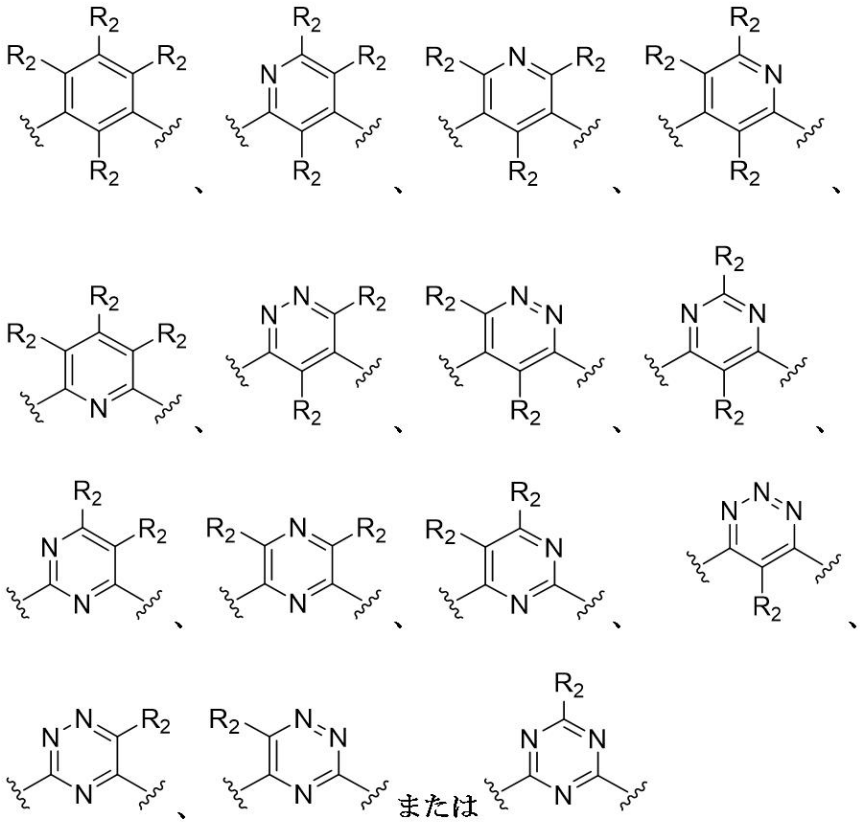
は、Y_5に結合しており、構造部分

【化６６】



は、

【化６７】

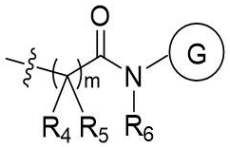


の構造を有する。

【００５８】

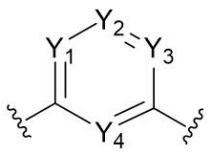
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化６８】



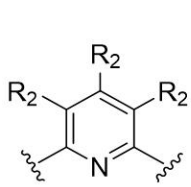
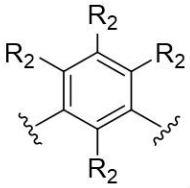
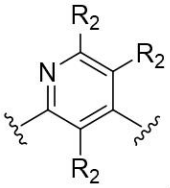
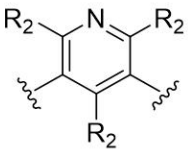
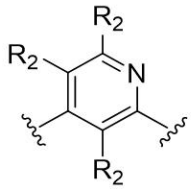
は、Y_5に結合しており、構造部分

【化６９】



は、

【化７０】


、

、

、

または


の構造を有する。

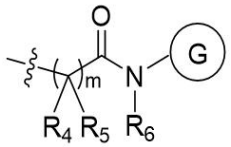
【００５９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_2の各存在は、独立して、H、ハロゲン、CH_3、CF_3、OH、NH_2、－NHCH$_3$または－N(CH$_3$)$_2$である。

【００６０】

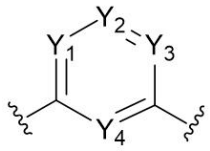
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７１】



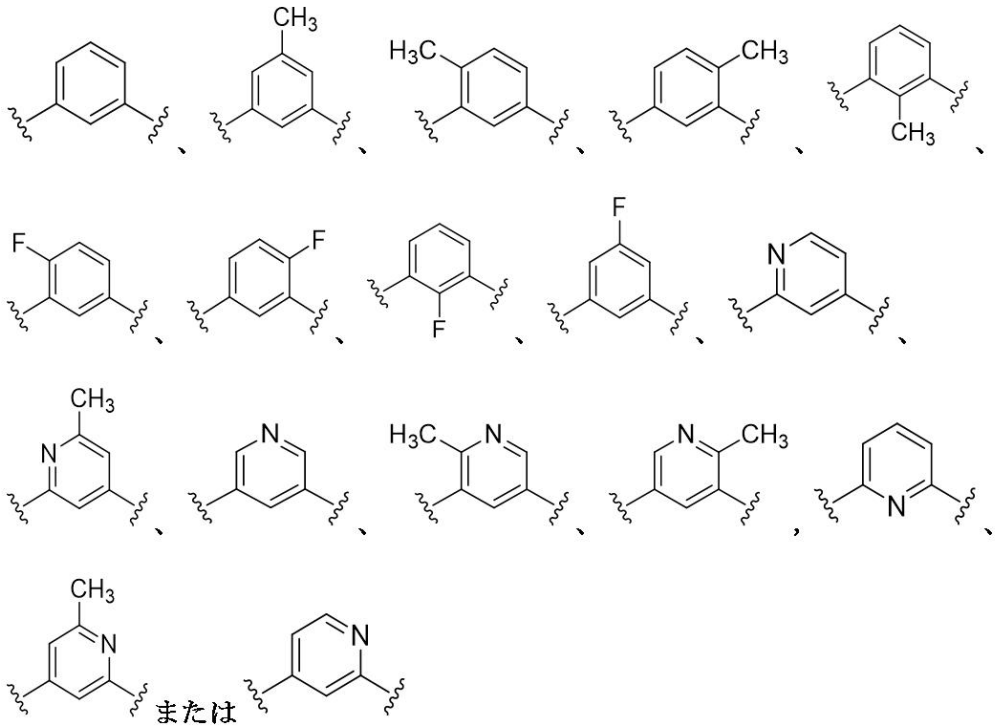
は、Y_5に結合しており、構造部分

【化７２】



は、

【化７３】

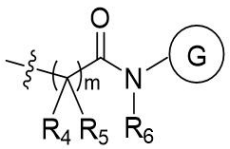


の構造を有する。

【００６１】

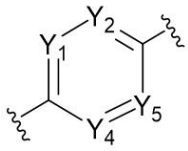
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７４】



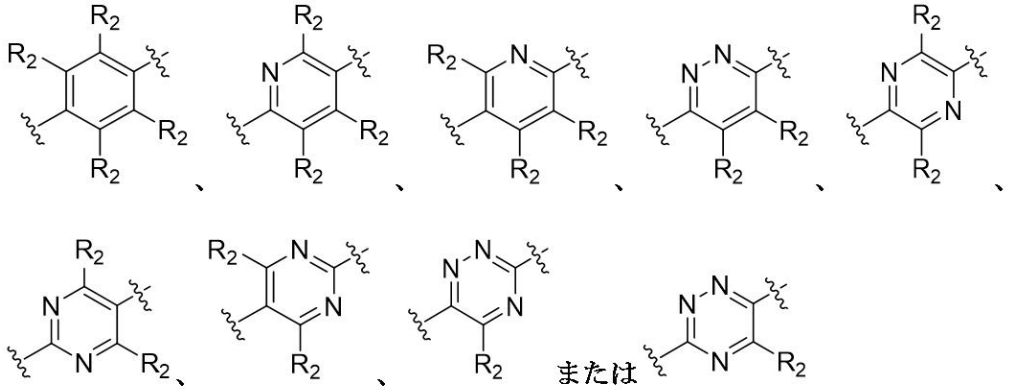
は、Y_3に結合しており、構造部分

【化７５】



は、

【化７６】

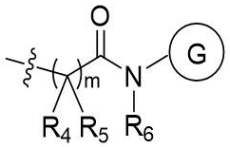


の構造を有する。

【００６２】

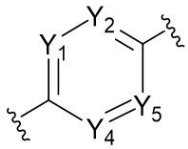
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化７７】



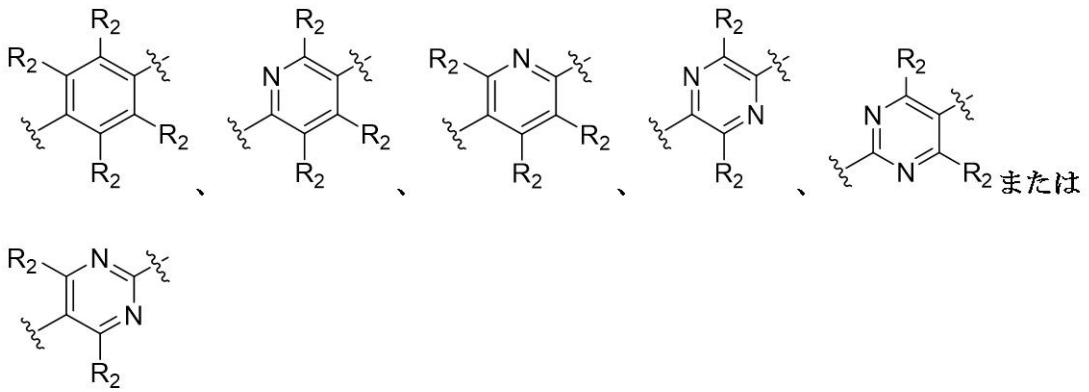
は、Ｙ$_3$に結合しており、構造部分

【化７８】



は、

【化７９】



の構造を有する。

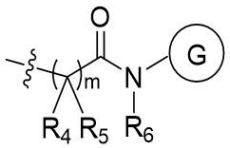
【００６３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ$_2$の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＨ$_3$、ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$または－Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$である。

【００６４】

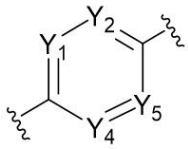
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８０】



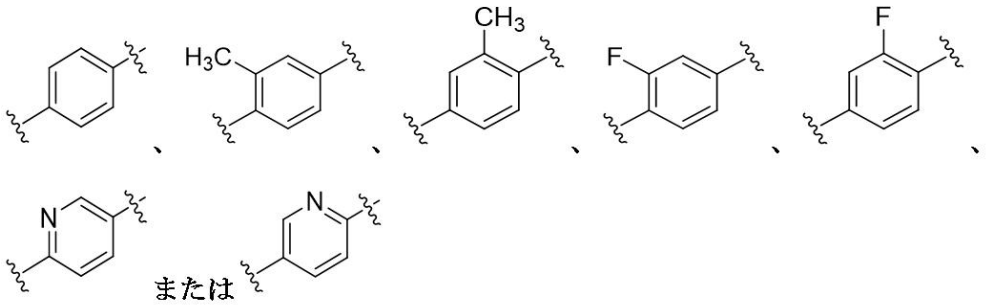
は、Ｙ３に結合しており、構造部分

【化８１】



は、

【化８２】



の構造を有する。

【００６５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｍは０である。

【００６６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｍは１である。

【００６７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、ｍは２または３である。

【００６８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、－ＯＲａまたは－Ｎ(Ｒａ)２である。

【００６９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。

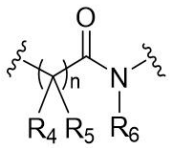
【００７０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、２個の隣接する炭素に結合しているいずれか２つのＲ４基は、これらが結合している２個の隣接する炭素原子と一緒になって、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルを形成する。

【００７１】

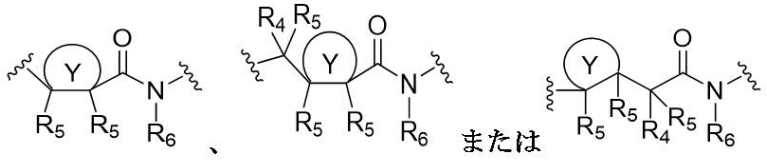
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８３】



は、

【化８４】

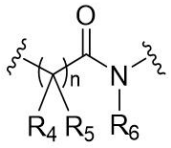


の構造を有し、Ｙ環は(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキルである。

【００７２】

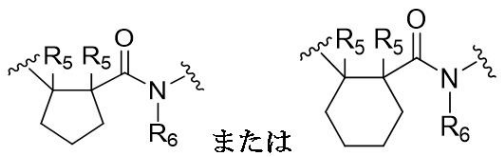
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化８５】



は、

【化８６】



の構造を有する。

【００７３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、－ＯＲａまたは－Ｎ(Ｒａ)２である。

【００７４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ５の各存在は、独立して、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

【００７５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＨ３、ＣＦ３、ＯＨ、ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３または－Ｎ(ＣＨ３)２である。

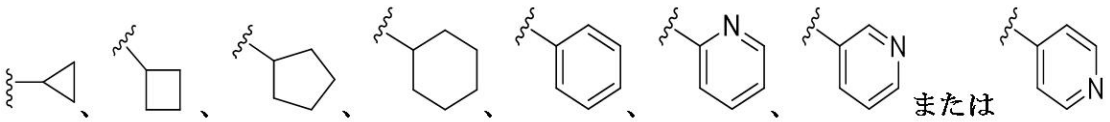
【００７６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ６はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。

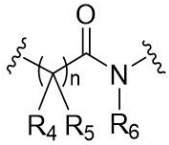
【００７７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ６は(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。

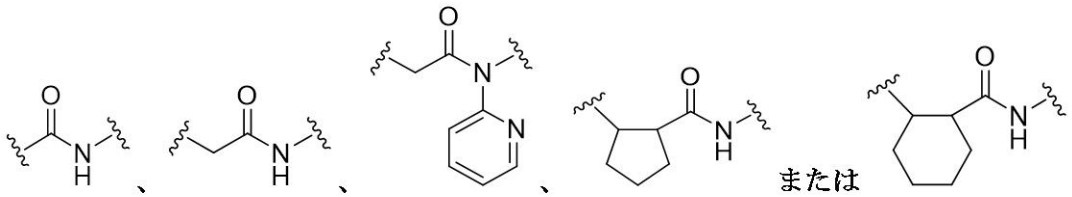
【００７８】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_6は、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、
【化８７】



である。
【００７９】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化８８】



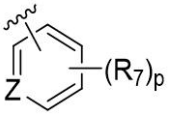
は、
【化８９】



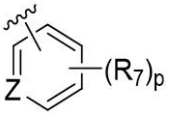
の構造を有する。
【００８０】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、
【化９０】



は、
【化９１】

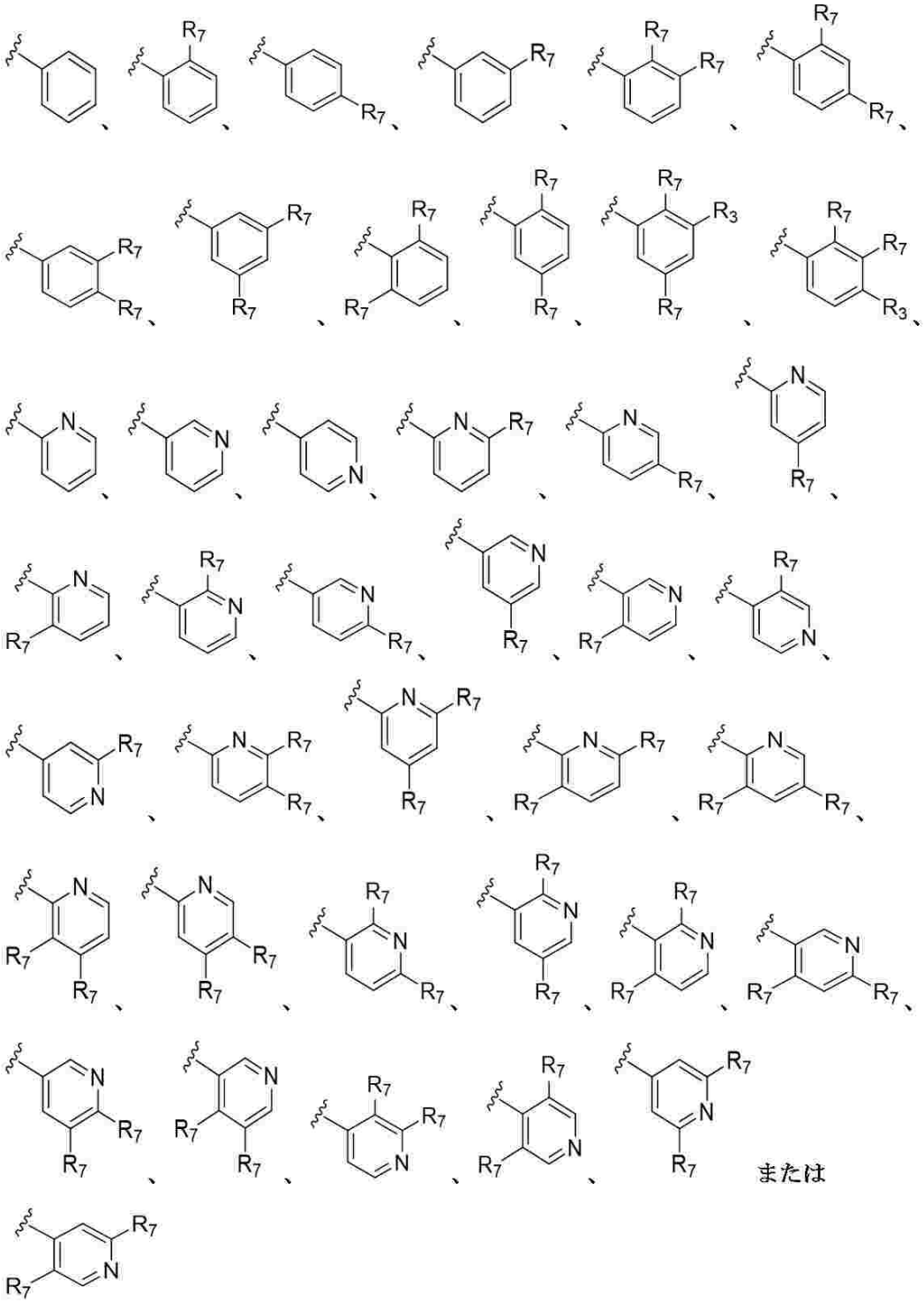


である。
【００８１】
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分
【化９２】



は

【化９３】

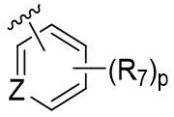


の構造を有する。

【００８２】

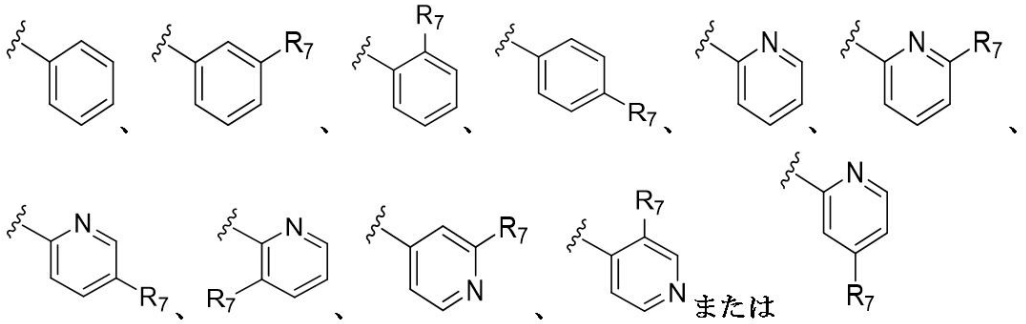
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９４】



は、

【化９５】



の構造を有する。

【００８３】

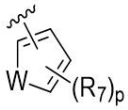
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化９６】



は、

【化９７】

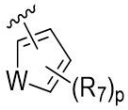


である。

【００８４】

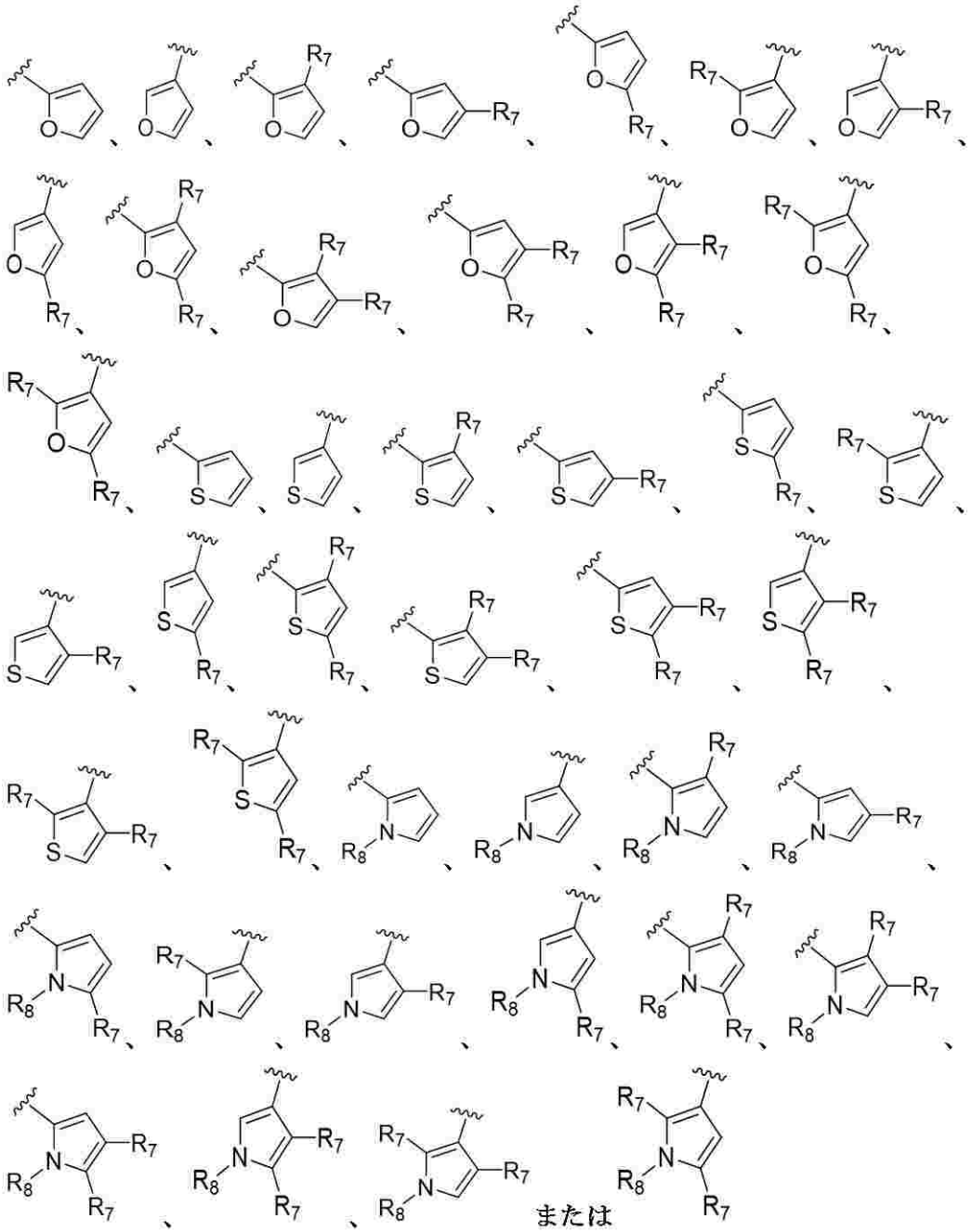
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化９８】



は、

【化９９】

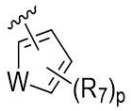


の構造を有する。

【００８５】

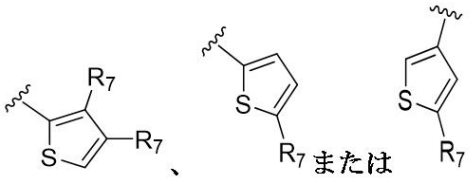
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、構造部分

【化１００】



は、

【化１０１】



の構造を有する。

【００８６】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_3の各存在は、独立して、H、ハロゲン、CH_3、CF_3、OH、NH_2、$-NHCH_3$または$-N(CH_3)_2$である。

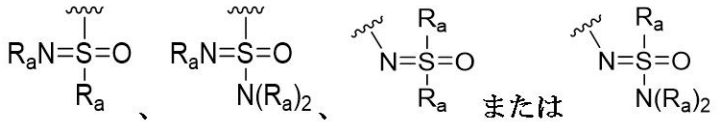
【００８７】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_7の各存在は、独立して、H、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、－CN、－NC、$-NO_2$、N_3、$-OR_a$、$-SR_a$または$-N(R_a)_2$である。

【００８８】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_7の各存在は、独立して、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$-CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

【化１０２】

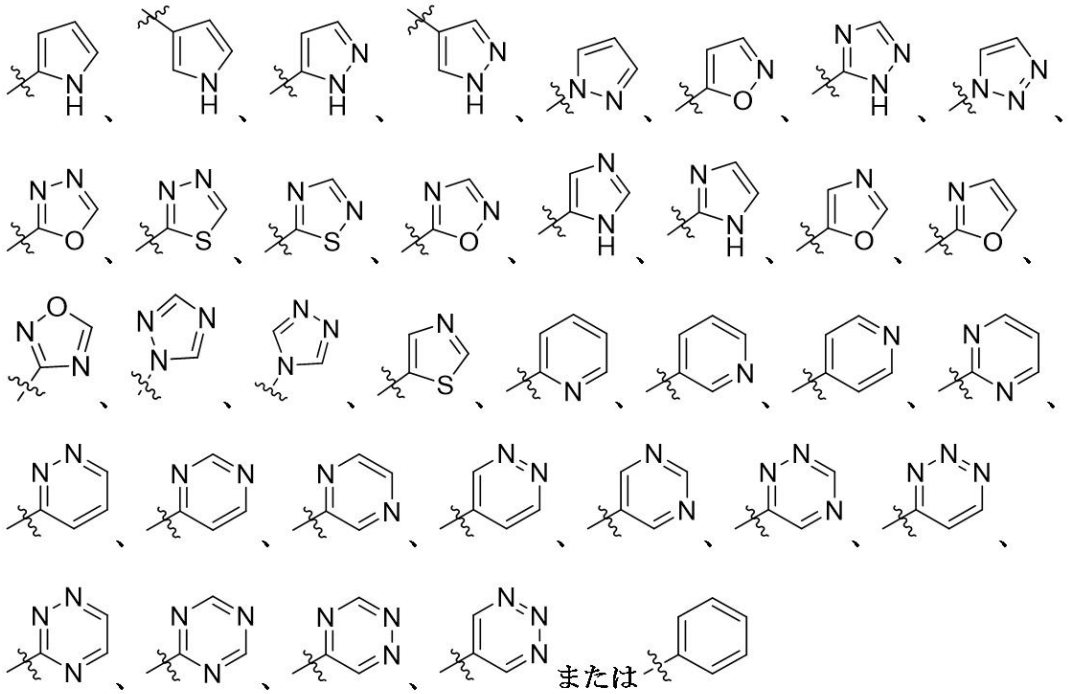


である。

【００８９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_7の各存在は、独立して、

【化１０３】



であり、これらのそれぞれは、アルキル、ＯＨまたはハロゲンのうちの１以上で適宜置換されている。

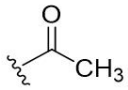
【００９０】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、いずれか２つのＲ$_7$基は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを形成する。

【００９１】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ$_7$の各存在は、独立して、Ｈ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$、ＣＦ$_3$、ＯＨ、ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$または－Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＯＲ$_a$、－ＣＯＮＨ$_2$または

【化１０４】



である。

【００９２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、Ｒ$_8$の各存在は、独立して、Ｈ、ＣＨ$_3$、ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、ＣＨ(ＣＨ$_3$)$_2$またはＣＦ$_3$である。

【００９３】

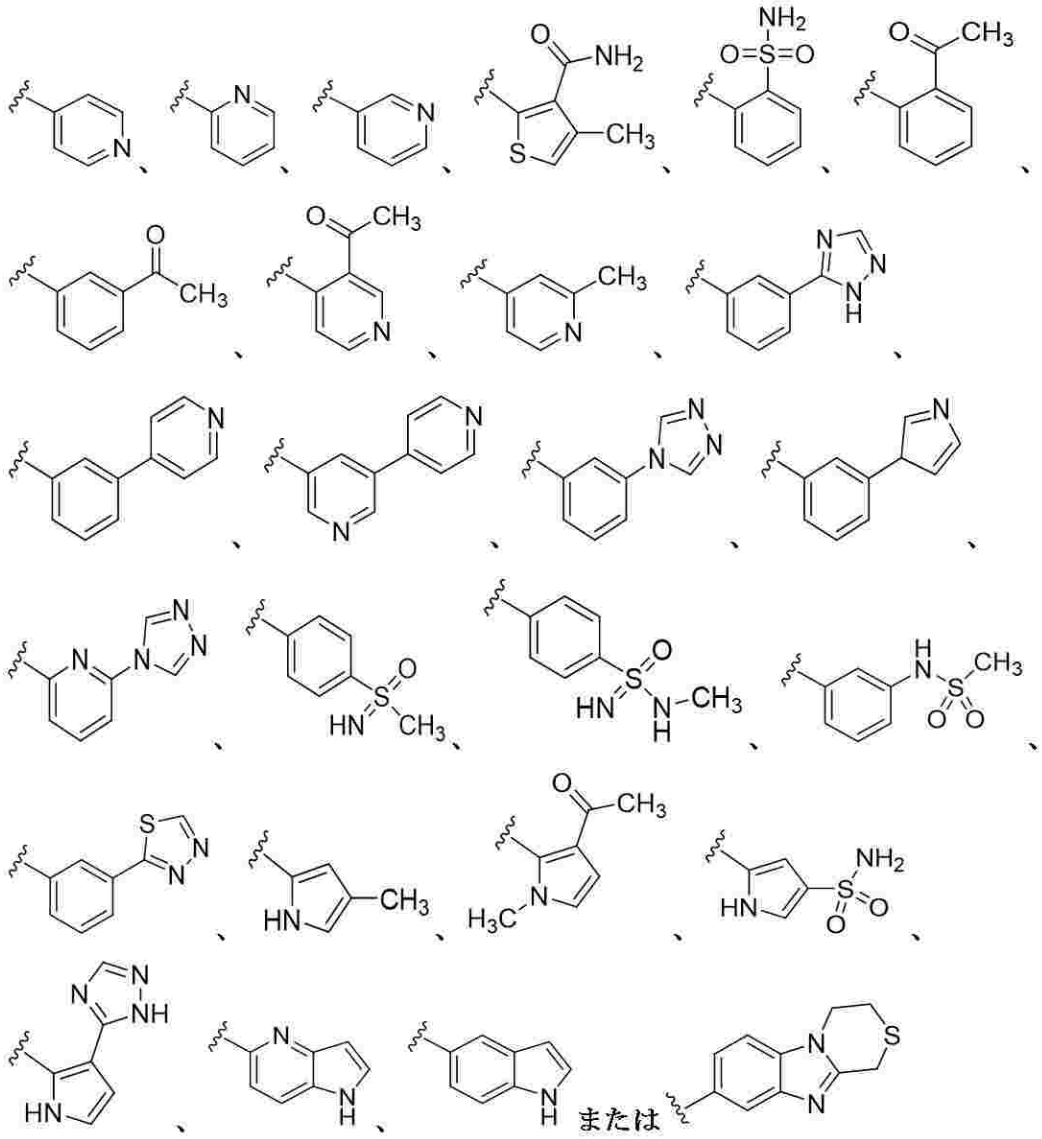
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、

【化１０５】



は、

【化１０６】



である。

【００９４】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_aの各存在は、独立して、H、(C_2～C_6)アルケニルまたは(C_1～C_6)アルキルである。

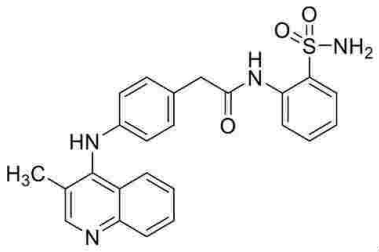
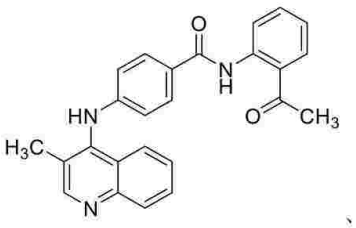
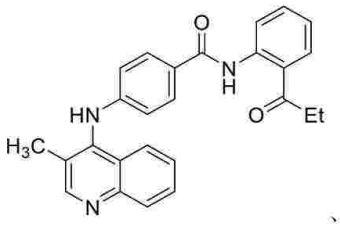
【００９５】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、R_aの各存在は、独立して、H、CH_3またはCH_2CH_3である。

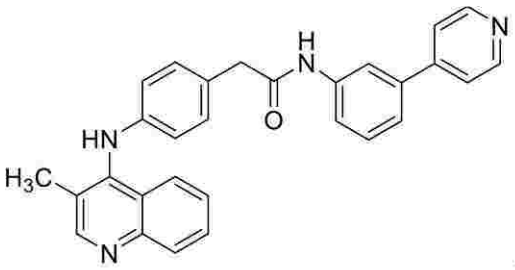
【００９６】

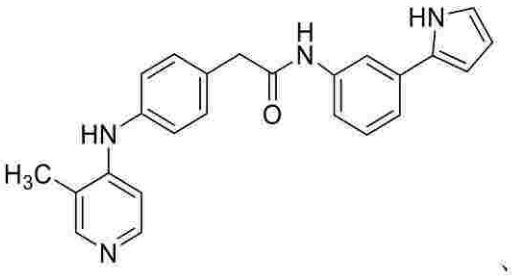
本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、

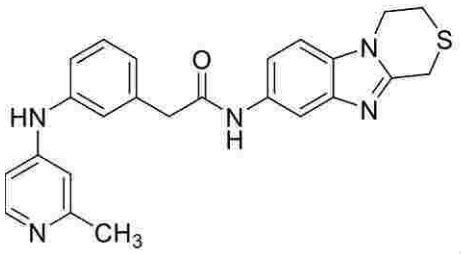
【化１０７】

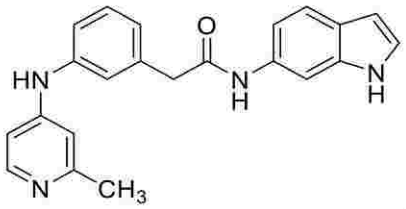

、

、

、

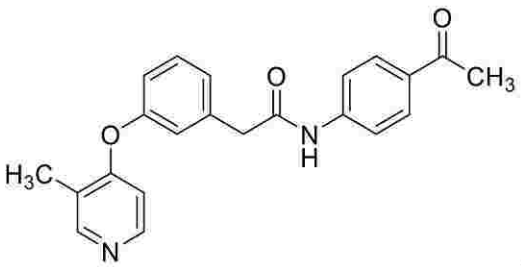
【化１０８】

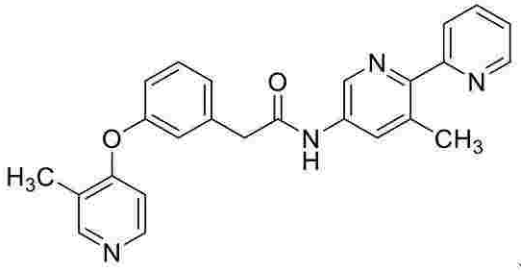


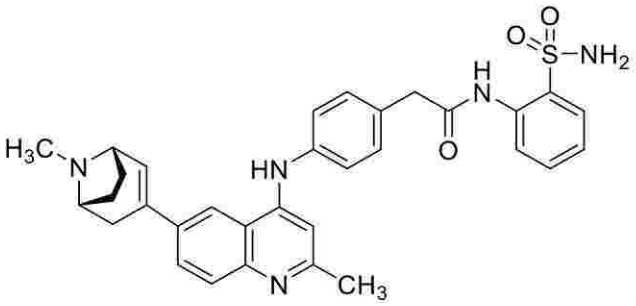


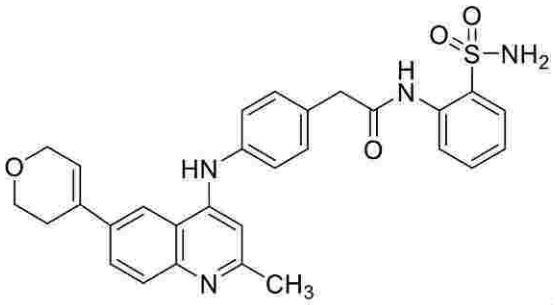


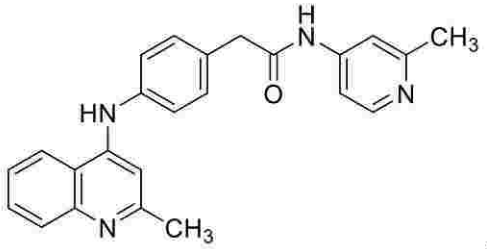




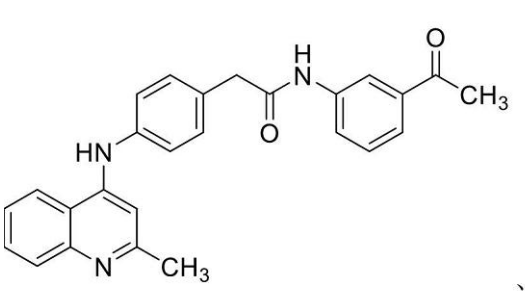
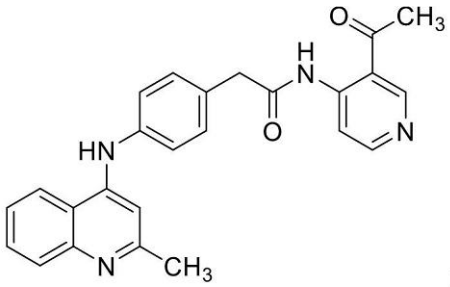
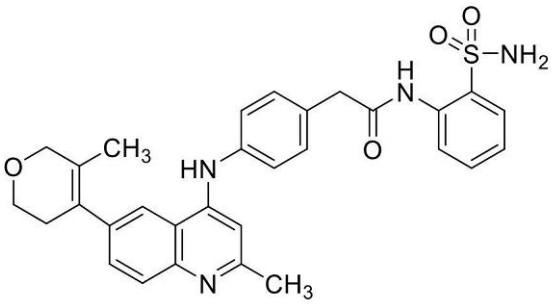








【化１０９】


、

および


からなる群から選択される。

【００９７】

別の態様では、治療を必要とする対象において疾患を治療する方法であって、本明細書で開示されている実施形態のいずれか１つの化合物の有効量を対象に投与することを含む方法が記載されている。

【００９８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【００９９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は神経変性疾患である。

【０１００】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１０１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は悪液質または食欲不振症である。

【０１０２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は肥満または肥満の合併症である。

【０１０３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、肥満の合併症は、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１０４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は炎症性疾患である。

【０１０５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、炎症性疾患は、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１０６】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患はウイルス誘発性炎症反応である。
【０１０７】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、ウイルス誘発性炎症反応はＳＡＲＳ誘発性炎症性肺炎、新型コロナウイルス感染症(coronavirus disease 2019)またはこれらの組合せである。
【０１０８】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は湾岸戦争症候群または結節性硬化症である。
【０１０９】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は網膜色素変性症または移植片拒絶である。
【０１１０】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。
【０１１１】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患はがんである。
【０１１２】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、がんは、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、膀胱、脳、乳房、子宮頸部、結腸直腸、食道、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、膵臓、前立腺、皮膚、胃、子宮、卵巣および精巣がんからなる群から選択される。
【０１１３】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、がんは白血病である。
【０１１４】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、白血病は成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である。
【０１１５】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫はヒトＴ細胞リンパ向性ウイルスにより引き起こされる。
【０１１６】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、疾患は自己免疫疾患である。
【０１１７】
本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、自己免疫疾患は、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症(hypogammalglobulinemia)、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板

減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑、フォークト小柳原田病およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１１８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする。

【０１１９】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞からなる群から選択される。

【０１２０】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、グリア細胞は、アストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイトである。

【０１２１】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、Ｔ細胞は制御性Ｔ細胞である。

【０１２２】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を活性化する。

【０１２３】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を阻害する。

【０１２４】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、制御性Ｔ細胞の活性または産生を増加させる。

【０１２５】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、制御性Ｔ細胞の活性または産生を低減させる。

【０１２６】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、方法は、第２の治療剤を対象に投与することをさらに含む。

【０１２７】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、第２の治療剤は、栄養素補給、化学療法薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、コリンエステラーゼ阻害剤、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、リルゾール、エダラボン(edavarone)、ドーパミンアゴニスト、ＭＡＯ

Ｂ阻害剤、カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、抗コリン作用薬、抗痙攣薬、テトラベナジン、カルビドパ－レボドパ、鎮痙薬、抗体、融合タンパク質、酵素、核酸、リボ核酸、抗増殖剤、細胞毒性剤、食欲刺激薬、５－ＨＴ３アンタゴニスト、Ｃｏｘ－２阻害剤およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０１２８】

本明細書に記載されている実施形態のいずれか１つでは、本方法は、免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、サイトカイン、ケモカイン、ケモカイン因子、腫瘍溶解性ウイルス、生物製剤、ワクチン、小分子、標的療法、抗炎症剤、細胞療法、化学療法または放射線療法を用いて対象を治療することをさらに含む。

【０１２９】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つは、本明細書に開示されている他のいずれかの実施形態と適切に組み合わせることができる。本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つと、本明細書に開示されている他のいずれかの実施形態との組合せは明示的に想定される。具体的には、１つの置換基に対する１以上の実施形態の選択は、他のいずれかの置換基に対する１以上の特定の実施形態の選択と適切に組み合わせることができる。このような組合せは、本明細書に記載されている出願のいずれか１つもしくは複数の実施形態または本明細書に記載されているいずれかの式で作ることができる。

【０１３０】

本出願は、以下の図を参照して記載されているが、これらの図は、例示目的のみのために提示されたもので、限定することを意図するものではない。図において、

【図面の簡単な説明】

【０１３１】

【図１】本明細書に記載されている１以上の実施形態に従い、化合物５～６で処置したヒトＣＤ４　Ｔ細胞からのｉＴｒｅｇ誘導(ＦｏｘＰ３)の評価を示す。

【発明を実施するための形態】

【０１３２】

定義

本開示は、本明細書に記載されている組成物および方法ならびに記載されている実験条件に限定されず、よって変動し得ることを認識されたい。本開示の範囲は添付の特許請求の範囲のみによって限定されるため、本明細書で使用されている用語は、ある特定の実施形態を記載する目的のためだけであり、限定することを意図しないことも理解されたい。

【０１３３】

他に定義されていない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者により共通して理解されているものと同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと類似または同等のあらゆる組成物、方法および材料は本発明の実施または試験において使用することができる。

【０１３４】

本発明により特許請求された発明を記載する文脈における(特に特許請求の範囲の文脈における)、単数表現および類似の記載の使用は、本明細書で他に指摘されていない限りまたは文脈が明確に矛盾しない限り、単数と複数の両方を網羅するように解釈されるものとする。

【０１３５】

本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書で他に指摘されていない限り、その範囲内に含まれるそれぞれ別個の値を個々に指す簡単な方法として機能することを単に意図するだけであり、それぞれ別個の値は、まるでそれが個々に本明細書で列挙されているかのように、明細書に組み込まれている。

【０１３６】

「約」という用語の使用は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±１０％の範囲の値について記載することを意図する。一部の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±５％の範囲であってよい。一部の実施形態では、値

は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±２％範囲であってよい。他の実施形態では、値は、述べられている値のいずれか上または下のおよそ±１％の範囲であってよい。先行する範囲は、文脈により明らかにされることが意図され、さらなる制限は暗に含まれない。本明細書に記載されているすべての方法は、本明細書で他に指摘されていない限りまたは文脈と明確に矛盾しない限り、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書に提供されている任意のおよびすべての例または例示的な言語(例えば、「例示的な」、「例えば、～など」、「例えば」、「～を含むが、これらに限定されない」)の使用は、単に本発明をより良く明らかにすることを意図するもので、他に指摘されていない限り、本発明の範囲に制限を課すものではない。

【０１３７】

以下は、本発明の明細書に使用されている用語の定義である。本明細書の群または用語に対して提供された最初の定義は、他に指摘されていない限り、本明細書を通して、その群または用語に個々にまたは別の群の一部として適用される。他に定義されない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語および科学用語は、当業者により共通して理解されているものと同じ意味を有する。

【０１３８】

「アルキル」および「ａｌｋ」という用語は、１～１２個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)基を指す。例示的な「アルキル」基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチルペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、４,４－ジメチルペンチル、オクチル、２,２,４－トリメチルペンチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどを含む。「(Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$)アルキル」という用語は、１～４個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖アルカン(炭化水素)基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｔ－ブチルおよびイソブチルを指す。「置換アルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、ＣＦ$_{3}$基またはＣＣｌ$_{3}$を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、ＯＲ$_{a}$、ＳＲ$_{a}$、Ｓ(＝Ｏ)Ｒ$_{e}$、Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$ＯＲ$_{e}$、－Ｎ＝Ｓ(＝Ｏ)(Ｒ$_{a}$)、Ｓ(＝Ｏ)(＝ＮＲ$_{a}$)(＝Ｎ(Ｒ$_{a}$)$_{2}$)(ＳまたはＮを介して分子に連結している)、Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、ＮＲ$_{b}$Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$、Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_{d}$、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_{a}$、Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＯＣ(＝Ｏ)Ｒ$_{a}$、ＯＣ(＝Ｏ)ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ(＝Ｏ)ＯＲ$_{e}$、ＮＲ$_{d}$Ｃ(＝Ｏ)ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｓ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{d}$Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$、ＮＲ$_{b}$Ｃ(＝Ｏ)Ｒ$_{a}$またはＮＲ$_{b}$Ｐ(＝Ｏ)$_{2}$Ｒ$_{e}$(式中、Ｒ$_{a}$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$およびＲ$_{d}$の各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記Ｒ$_{b}$およびＲ$_{c}$は、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、Ｒ$_{e}$の各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。一部の実施形態では、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基はそれ自体適宜置換されていてもよい。

【０１３９】

「ヘテロアルキル」という用語は、好ましくは鎖の中に２～１２個の炭素、より好ましくは２～１０個の炭素を有し、これらの炭素のうちの１個または複数がＳ、Ｏ、ＰおよびＮからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられている直鎖または分枝鎖のアルキル基を指す。例示的なヘテロアルキルは、アルキルエーテル、第二級および第三級アルキ

ルアミン、硫化アルキルなどを含むが、これらに限定されない。基は末端基であってもまたは架橋基であってもよい。一部の実施形態では、ヘテロアルキルは適宜置換されている。

【０１４０】

「アルケニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。例示的なこのような基は、エテニルまたはアリルを含む。「C_2～C_6アルケニル」という用語は、２～６個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素二重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基、例えば、エチレニル、プロペニル、２－プロペニル、(Ｅ)－ブタ－２－エニル、(Ｚ)－ブタ－２－エニル、２－メチ(Ｅ)－ブタ－２－エニル、２－メチ(Ｚ)－ブタ－２－エニル、２,３－ジメチ－ブタ－２－エニル、(Ｚ)－ペンタ－２－エニル、(Ｅ)－ペンタ－１－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｅ)－ペンタ－２－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－２－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－２－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－１－エニル、(Ｚ)－ヘキサ－３－エニル、(Ｅ)－ヘキサ－３－エニルおよび(Ｅ)－ヘキサ－１,３－ジエニルを指す。「置換アルケニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルケニル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン、アルキル、ハロゲン化アルキル(すなわち、単一のハロゲン置換基または複数のハロゲン置換基、例えばCF_3またはCCl_3を保持するアルキル基)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４１】

「アルキニル」という用語は、２～１２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指す。例示的な基としてエチニルが挙げられる。「C_2～C_6アルキニル」という用語は、２～６個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基、例えば、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル、ブタ－１－イニル、ブタ－２－イニル、ペンタ－１－イニル、ペンタ－２－イニル、ヘキサ－１－イニル、ヘキサ－２－イニルまたはヘキサ－３－イニルを指す。「置換アルキニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアルキニルを指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)$

$_2$)(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４２】

「シクロアルキル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する完全に飽和した環式炭化水素基を指す。「C_3～C_7シクロアルキル」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを指す。「置換シクロアルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているシクロアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝O)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４３】

「ビシクロアルキル」または「スピロアルキル」という用語は、１個または複数の環原子を、少なくとも１つの他のシクロアルキル環と共有する少なくとも１つのシクロアルキル環を含有する基を指す。「ヘテロビシクロアルキル」または「ヘテロスピロアルキル」という用語は、少なくとも１つの環の中の少なくとも１個、好ましくは１～３個の炭素原子がN、S、OまたはPからなる群から選択されるヘテロ原子で置き換えられているビシクロアルキル基を指す。ヘテロ原子は、末端の位置または架橋の位置(すなわち、２つの環の間の接続点)を占有することができる。例示的なビシクロアルキル基は、アダマンチル、ビシクロ[１.１.１]ペンチル、ビシクロ[２.２.１]ヘプチル、ビシクロ[３.１.１]ヘ

プチル、ビシクロ[２．１．１]ヘキシル、オクタヒドロペンタレニル、ビシクロ[３．２．１]オクチル、ビシクロ[３．３．３]ウンデカニル、デカヒドロナフタレニル、ビシクロ[３．２．０]ヘプチル、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル、ビシクロ[４．２．１]ノナニルなどを含む。例示的なスピロビシクロアルキル基は、スピロ[４．４]ノニル、スピロ[３．３]ヘプチル、スピロ[５．５]ウンデシル、スピロ[３．５]ノニル、スピロ[４．５]デシルなどを含む。「置換ビシクロアルキル」、「置換スピロアルキル」、「置換ヘテロビシクロアルキル」および「置換ヘテロスピロアルキル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているビシクロアルキル、スピロアルキル、ヘテロビシクロアルキルまたはヘテロスピロアルキル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはＮを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４４】

「ヘテロシクロアルキル」または「シクロヘテロアルキル」という用語は、少なくとも１つの環の中に、窒素、硫黄および酸素からなる群から選択される少なくとも１個のヘテロ原子、好ましくは、１～３個のヘテロ原子を含有する、飽和したまたは部分的に飽和した単環式、二環式または多環式の環を指す。各環は好ましくは３～１０員、より好ましくは４～７員である。一部の実施形態では、ヘテロシクロアルキルまたはシクロヘテロアルキルは適宜置換されている。適切なヘテロシクロアルキル置換基の例は、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチオフラニル、ピペリジル、ピペラジル、テトラヒドロピラニル、モルホリノ、１,３－ジアゼパニル、１,４－ジアゼパニル、１,４－オキサゼパニルおよび１,４－オキサチアパニルを含むが、これらに限定されない。基は末端基であってもまたは架橋基であってもよい。

【０１４５】

「シクロアルケニル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する、部分的に不飽和の環式炭化水素基を指す。例示的なこのような基は、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどを含む。「置換シクロアルケニル」とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているシクロアルケニル基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基

または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、スピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４６】

「アリール」という用語は、１～５つの芳香族環、特に単環式または二環式の基を有する環式芳香族炭化水素基、例えばフェニル、ビフェニルまたはナフチルを指す。２つまたはそれよりも多くの芳香族環(二環式など)を含有する場合、アリール基の芳香族環は、単一点において結合していても(例えば、ビフェニル)または縮合していてもよい(例えば、ナフチル、フェナントレニルなど)。「縮合芳香族環」という用語は、２つの隣接する芳香族環が２個の炭素原子を共通して有する２つまたはそれよりも多くの芳香族環を有する分子構造を指す。「置換アリール」とは、１以上の置換基、好ましくは１～３つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されているアリール基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、縮合環式基、特に縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合

複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基はそれら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４７】

「ビアリール」という用語は、単結合で連結している２つのアリール基を指す。「ビヘテロアリール」という用語は、単結合で連結している２つのヘテロアリール基を指す。同様に、「ヘテロアリール－アリール」という用語は、単結合で連結しているヘテロアリール基とアリール基を指し、「アリール－ヘテロアリール」という用語は、単結合で連結しているアリール基とヘテロアリール基を指す。ある特定の実施形態では、ヘテロアリールおよび／またはアリール環の中の環原子の数は、置換基のアリールまたはヘテロアリール環のサイズを特定するために使用される。例えば、５,６－ヘテロアリール－アリールとは、５員ヘテロアリールが６員アリール基に連結している置換基を指す。他の組合せおよび環のサイズも同様に特定することができる。

【０１４８】

「炭素環」または「炭素サイクル」という用語は、１～４つの環および環１つ当たり３～８個の炭素を含有する完全に飽和したもしくは部分的に飽和した環式炭化水素基または１～５つの芳香族環を有する環式の、芳香族炭化水素基、特に単環式もしくは二環式の基、例えば、フェニル、ビフェニルまたはナフチルを指す。「炭素環」という用語は、本明細書において上で定義されたようなシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルおよびアリールを包含する。「置換炭素環」という用語は、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている炭素環または炭素環式基を指す。例示的な置換基は、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換シクロアルキニルおよび置換アリールに対して上記に記載されているものを含むが、これらに限定されない。例示的な置換基としてまた、任意の利用可能な点または結合点におけるスピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

【０１４９】

「複素環」および「複素環式」という用語は、少なくとも１つの炭素原子含有環の中に少なくとも１個のヘテロ原子を有する、芳香族(すなわち、「ヘテロアリール」)を含む、完全に飽和したまたは部分的もしくは完全に不飽和の環式基(例えば、３～７員単環式、７～１１員二環式または８～１６員三環式の環系)を指す。複素環式基の各環は、独立して、飽和または部分的もしくは完全に不飽和であってよい。ヘテロ原子を含有する複素環式基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を有することができ、窒素および硫黄ヘテロ原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。(「ヘテロアリールイウム」という用語は、第四級窒素原子、よって正電荷を保持するヘテロアリール基を指す)複素環式基は、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子において分子の残りに結合していてもよい。例示的な単環式複素環式基は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロロジニル、２－オキソアゼピニル、アゼピニル、ヘキサヒドロジアゼピニル、４－ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、１,３－ジオキソランおよびテトラヒドロ－１,１－ジオキソチエニルなどを含む。例示的な二環式複素環式基は、インドリル、インドリニル、イ

ソインドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾ[ｄ][１,３]ジオキソリル、ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン、２,３－ジヒドロベンゾ[ｂ][１,４]ジオキシニル、キヌクリジニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラザニル、ジヒドロベンゾ[ｄ]オキサゾール、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(例えば、フロ[２,３－ｃ]ピリジニル、フロ[３,２－ｂ]ピリジニル]またはフロ[２,３－ｂ]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、３,４－ジヒドロ－４－オキソキナゾリニル)、トリアジニルアゼピニル、テトラヒドロキノリニルなどを含む。例示的な三環式複素環式基は、カルバゾリル、ベンジドリル、フェナントロリニル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニルなどを含む。「部分的に飽和した二環式ヘテロアリール」という用語は、部分的に飽和した、例えば、飽和シクロアルキルまたは複素環式アルキル環を有する二環式ヘテロアリールを指す。

【０１５０】

「置換複素環」および「置換複素環式」(例えば、「置換ヘテロアリール」)とは、１以上の置換基、好ましくは１～４つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている複素環または複素環式基を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているＮと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。例示的な置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。例示的な置換基としてまた、任意の利用可能な点または結合点におけるスピロ結合または縮合環式置換基、特にスピロ結合シクロアルキル、スピロ結合シクロアルケニル、スピロ結合複素環(ヘテロアリールを除く)、縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、縮合複素環または縮合アリールも挙げられ、上述の置換基、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環およびアリール置換基は、それら自体適宜置換されていてもよい。

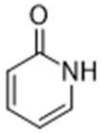
【０１５１】

「オキソ」という用語は、

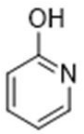
【化１１０】

の置換基を指し、この置換基は炭素環または複素環上で炭素環原子に結合していてもよい。オキソ置換基が芳香族基、例えば、アリールまたはヘテロアリール上の炭素環原子に結合している場合、芳香族環上の結合は、原子価の必要条件を満たすために再編成されても

よい。例えば、２－オキソ置換基を有するピリジンは、構造
【化１１１】



を有することができ、この構造はまたその互変異性形態
【化１１２】



も含む。
【０１５２】
「アルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＨＲ’(式中、Ｒ’は本明細書で定義された水素、アルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである)を有する基を指す。アルキルアミノ基の例は、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、イソ－プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、ｎ－ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ、シクロヘキシルアミノなどを含むが、これらに限定されない。
【０１５３】
「ジアルキルアミノ」という用語は、構造－ＮＲＲ’(式中、ＲおよびＲ’は、それぞれ独立して、本明細書で定義されたアルキルまたは置換アルキル、シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、シクロアルケニルまたは置換シクロアルケニル、アリールまたは置換アリール、複素環または置換複素環である)を有する基を指す。ＲおよびＲ’は、ジアルキルアミノ部分が同じでも異なっていてもよい。ジアルキルアミノ基の例は、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、ジ(ｎ－プロピル)アミノ、ジ(イソ－プロピル)アミノ、ジ(シクロプロピル)アミノ、ジ(ｎ－ブチル)アミノ、ジ(ｔｅｒｔ－ブチル)アミノ、ジ(ネオペンチル)アミノ、ジ(ｎ－ペンチル)アミノ、ジ(ヘキシル)アミノ、ジ(シクロヘキシル)アミノなどを含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、ＲおよびＲ’は連結して、環式構造を形成する。得られる環式構造は芳香族であってもまたは非芳香族であってもよい。得られる環式構造の例は、アジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピロリル、イミダゾリル、１,２,４－トリアゾリルおよびテトラゾリルを含むが、これらに限定されない。
【０１５４】
「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を指す。
【０１５５】
「置換されている」という用語は、分子、分子部分または置換基(例えば、本明細書で開示されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基)が、原子価により許容される１以上の置換基、好ましくは１～６つの置換基により、任意の利用可能な結合点において置換されている実施形態を指す。例示的な置換基は、以下の基のうちの１以上を含むが、これらに限定されない：水素、ハロゲン(例えば、単一ハロゲン置換基または複数のハロ置換基であり、後者の場合、例えば、CF_3基またはCCl_3を保持するアルキル基などの基を形成するもの)、シアノ、ニトロ、オキソ(すなわち、＝Ｏ)、CF_3、OCF_3、アルキル、ハロゲン置換アルキル、シクロアルキル、ビシクロアルキル、スピロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環、アリール、OR_a、SR_a、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_a$

$S(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(R_aまたはNを介して分子に連結している)、$P(=O)_2OR_e$、NR_bR_c、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$または$NR_bP(=O)_2R_e$(式中、R_aの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールであり、R_b、R_cおよびR_dの各存在は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、複素環、アリールであるかまたは前記R_bおよびR_cは、これらが結合しているNと一緒になって、複素環を形成してもよく、R_eの各存在は、独立して、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環またはアリールである)。上述の例示的な置換基において、例えば、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、複素環およびアリールなどの基は、それら自体適宜置換されていてもよい。「適宜置換されている」という用語は、分子、分子部分または置換基(例えば、本明細書で開示されているアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、複素環もしくはアリール基または任意の他の基)が上述の１以上の置換基で置換されていてもいなくてもよい実施形態を指す。

【０１５６】

他に指摘されていない限り、満たされていない原子価を有するいずれのヘテロ原子も、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると想定される。

【０１５７】

本発明の化合物は、同様に本発明の範囲内にある塩を形成することができる。本発明の化合物についての言及は、他に指摘されていない限り、その塩についての言及を含むと考えられている。「塩」という用語は、本明細書で利用する場合、無機および／または有機の酸および塩基と共に形成される酸性塩および／または塩基性塩を表す。加えて、本発明の化合物が、例えば、限定されないが、ピリジンまたはイミダゾールなどの塩基性部分と、例えば、限定されないが、カルボン酸などの酸性部分の両方を含有する場合、両性イオン(「分子内塩」)が形成されてもよく、これらは本明細書で使用される場合、「塩」という用語に含まれる。薬学的に許容される(すなわち、無毒性で、生理学的に許容される)塩が好ましいが、ただし、調製中に利用することができる他の塩もまた、例えば、単離または精製工程において有用である。本発明の化合物の塩は、例えば、本明細書に記載の化合物を、ある量の酸または塩基、例えば、当量の酸または塩基と、媒体中、例えば、塩が沈殿する媒体または水性媒体中で反応させ、これに続いて凍結乾燥することによって形成することができる。

【０１５８】

塩基性部分、例えば、限定されないが、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環を含有する本発明の化合物は、様々な有機酸および無機酸と共に塩を形成することができる。例示的な酸付加塩は、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸と形成されるもの；例えば、トリフルオロ酢酸)、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、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシエタンスルホン酸塩(例えば、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩(例えば、２－ナフタレンスルホン酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩(例えば、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、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば、硫酸と形成されるもの)、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、例えば、トシル酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

【０１５９】
酸性部分、例えば、限定されないが、カルボン酸を含有する本発明の化合物は、様々な有機塩基および無機塩基と共に塩を形成することができる。例示的な塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム塩およびマグネシウム塩、有機塩基との塩(例えば、有機アミン)、例えば、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン(Ｎ,Ｎ－ビス(デヒドロアビエチル)エチレンジアミンと形成される)、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グリカミド、ｔ－ブチルアミンとの塩およびアミノ酸、例えば、アルギニン、リシンとの塩などを含む。塩基性の窒素含有基は、薬剤、例えば、低級アルキルハロゲン化物(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルの硫酸塩)、長鎖ハロゲン化物(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルのハロゲン化物(例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)およびその他の薬剤を用いて四級化することができる。

【０１６０】
本発明の化合物のプロドラッグおよび溶媒和物もまた本明細書で想定されている。「プロドラッグ」という用語は、本明細書中で利用する場合、対象へ投与されると、代謝または化学的プロセスによる化学変換を受けることによって、本発明の化合物またはその塩および／もしくは溶媒和物を生成する化合物を表す。本発明の化合物の溶媒和物は、例えば、水和物を含む。

【０１６１】
本発明の化合物およびその塩または溶媒和物は、これらの互変異性形態(例えば、アミドまたはイミノール)として存在することができる。すべてのこのような互変異性形態は、本明細書では本発明の一部として想定される。本明細書で使用される場合、化合物の任意の示された構造はその互変異性形態を含む。

【０１６２】
エナンチオマー形態およびジアステレオマー形態を含む、本明細書に記載されている化合物のすべての立体異性体(例えば、様々な置換基上の不斉炭素により存在することができるもの)は、本発明の範囲内で想定されている。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まなくてもよいし(例えば、特定された活性を有する純粋なまたは実質的に純粋な光学異性体として)または、例えば、ラセミ体として、もしくは他のすべての立体異性体、もしくは他の選択された立体異性体と混和されていてもよい。本発明のキラル中心は、国際純正応用化学連合(International Union of Pure and Applied Chemistry)(ＩＵＰＡＣ)の１９７４年勧告により定義されているＳまたはＲ配置を有することができる。ラセミ体は、物理的方法、例えば、ジアステレオマーの誘導体の分別結晶化、分離、もしくは結晶化またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離によって分割することができる。個々の光学異性体は、限定しないが、従来の方法、例えば、光学活性酸との塩の形成、これに続く結晶化を含めた任意の適切な方法によりラセミ体から得ることができる。

【０１６３】
本発明の化合物は、９０重量％と等しいまたはそれよりも大きい、例えば、９５重量％と等しいまたはそれよりも大きい、９９重量％と等しいまたはそれよりも大きい量の化合物(「実質的に純粋な」化合物)を含有する組成物を得るためにこれらの調製後、好ましくは単離および精製され、次いで本明細書に記載されているように使用または製剤化される。このような「実質的に純粋な」本発明の化合物もまた本明細書で本発明の一部として想定されている。

【０１６４】
本発明の化合物のすべての立体配置の異性体は、混和物の形態または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかで想定されている。本発明の化合物の定義は、ｃｉｓ(Ｚ)とｔｒａｎｓ(Ｅ)アルケン異性体の両方、ならびに環式炭化水素または複素環式環のｃｉｓと

ｔｒａｎｓ異性体を包含する。

【０１６５】

明細書全体にわたり、その基および置換基は、安定した部分および化合物をもたらすように選択することができる。

【０１６６】

特定の官能基および化学的用語の定義が本明細書でさらに詳細に記載されている。本発明の目的のため、化学元素は元素周期表、ＣＡＳバージョン、Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.、内表紙に従い特定され、特定の官能基は一般的にその中に記載されている通り定義される。さらに、有機化学の一般的な原理、ならびに特定の官能基部分および反応性は、"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito (1999)に記載されている。

【０１６７】

本発明のある化合物は、特に幾何学的形態または立体異性形態で存在することができる。本発明は、ｃｉｓ－およびｔｒａｎｓ－異性体、Ｒ－およびＳ－エナンチオマー、ジアステレオマー、(Ｄ)－異性体、(Ｌ)－異性体、そのラセミ混合物、ならびにこれらの他の混合物を含むすべてのこのような化合物が本発明の範囲内に含まれると想定している。追加の不斉炭素原子は、アルキル基などの置換基に存在し得る。すべてのこのような異性体、ならびにこれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

【０１６８】

様々な異性体比のいずれかを含有する異性体の混合物を、本発明に従い利用することができる。例えば、２種の異性体のみを組み合わせる場合、５０：５０、６０：４０、７０：３０、８０：２０、９０：１０、９５：５、９６：４、９７：３、９８：２、９９：１または１００：０異性体比を含有する混合物がすべて本発明により想定される。当業者であれば、さらに複雑な異性体混合物に対して類似の比が想定されることを容易に認識することになる。

【０１６９】

本発明はまた、１個または複数の原子が、通常自然界に見られる原子量または質量数と異なる原子量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いて、本明細書で開示されている化合物と同一である同位体標識した化合物を含む。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ(またはＤ)、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{36}Ｃｌを含む。上述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する、本発明の化合物、もしくはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内にある。ある特定の同位体標識した本発明の化合物、例えば、放射性同位体、例えば、^{3}Ｈおよび^{14}Ｃが組み込まれた化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識した同位体、すなわち、^{3}Ｈおよび炭素１４同位体、すなわち、^{14}Ｃは、これらの調製の容易さおよび検出性から特に好ましい。さらに、より重い同位体、例えば、重水素、すなわち、^{2}Ｈによる置換は、より大きな代謝安定性がもたらすある特定の治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または必要用量の減少を得ることができ、したがって一部の状況では好ましいこともある。同位体標識化合物は、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手できる同位体標識試薬を用いて、以下のスキームおよび／または実施例で開示された手順を実行することにより、一般的に調製することができる。

【０１７０】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、このエナンチオマーは、不斉合成によりまたはキラル補助剤を用いた誘導により調製することができ、ここでは、生成したジアステレオマーの混合物を分離し、補助基を開裂して、所望の純粋なエナンチオマーを得る。代わりに、分子が塩基性官能基、例えば、アミノまたは酸性官能基、例えば、カルボキシルを含有する場合、適当な光学的に活性のある酸または塩基を用い

てジアステレオマー塩を形成し、これに続いて、こうして形成されたジアステレオマーを当技術分野で周知の分別結晶化またはクロマトグラフィーの手段により分割し、その後純粋なエナンチオマーを回収する。

【０１７１】

本明細書に記載されている化合物は、任意の数の置換基または官能基部分で置換されていてもよいことを認識されたい。一般的に、「置換されている」という用語は、「適宜」という用語が先行するかまたはしないかに関わらずおよび置換基が本発明の式に含有されているかいないかに関わらず、所与の構造において、水素基を、特定された置換基の基で置き換えることを指す。任意の所与の構造において１つより多くの位置が、特定された群から選択される１つより多くの置換基で置換されていてもよい場合、置換基はすべての位置において同じまたは異なってもよい。本明細書で使用される場合、「置換されている」という用語は、有機化合物のすべての許容できる置換基を含むことを想定している。広範な態様では、許容できる置換基は、有機化合物の非環式および環式の、分枝および非分枝の、炭素環式および複素環式の、芳香族および非芳香族の置換基を含む。本発明の目的のため、ヘテロ原子、例えば、窒素は、水素置換基および／またはヘテロ原子の原子価を満たす、本明細書に記載されている有機化合物の任意の許容できる置換基を有することができる。さらに、本発明は、有機化合物の許容できる置換基を任意の方法で限定することを意図するものではない。本発明で想定される置換基および可変要素の組合せは、好ましくは治療において、例えば、増殖性障害の治療において有用な、安定した化合物の形成をもたらすものである。「安定した」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは製造を可能にするのに十分な安定性を保有し、化合物が検出されるのに十分な期間の間、好ましくは本明細書で詳述された目的に対して有用であるのに十分な期間の間、その完全性を維持する化合物を指す。

【０１７２】

本明細書で使用される場合、「がん」および同等に、「腫瘍」という用語は、宿主起源の異常に複製している細胞が対象において検出可能な量で存在する状態を指す。がんは悪性または非悪性のがんであってよい。がんまたは腫瘍は、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ヒトＴ細胞リンパ向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)により引き起こされるものを含む)、胆管がん；脳がん；乳がん；子宮頸がん；絨毛癌；結腸がん；子宮内膜がん；食道がん；胃体(gastric)(胃(stomach))がん；上皮内新生物；白血病；リンパ腫；肝臓がん；肺がん(例えば、小細胞および非小細胞)；黒色腫；神経芽細胞腫；口腔がん；卵巣がん；膵臓がん；前立腺がん；直腸がん；腎(腎臓)がん；肉腫；皮膚がん；精巣がん；甲状腺がん；ならびに他の癌および肉腫を含むが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「リンパ腫」という用語は、リンパ球から発症するリンパ系または血液がんのがんを指す。がんは、原発性または転移性であってよい。がん以外の疾患がＲａｓシグナル伝達経路の構成成分の変異性変化に関連していることもあり、本明細書で開示されている化合物を使用して、これらの非がん疾患を治療することができる。このような非がん疾患として、以下を挙げることができる：神経線維腫症；レオパード症候群；ヌーナン症候群；レジウス症候群；コステロ症候群；心臓顔皮膚症候群；遺伝性歯肉線維腫症１型；自己免疫性リンパ増殖症候群；および毛細血管奇形－脳動静脈奇形(arterovenous malformation)。

【０１７３】

本明細書で使用される場合、「有効量」とは、所望の結果を達成するまたは促進するために必要なまたは十分な任意の量を指す。ある場合には、有効量は治療有効量である。治療有効量は、対象において所望の生物学的応答を促進または達成するために必要または十分な任意の量である。任意の特定の用途に対する有効量は、治療を受けている疾患もしくは状態、投与される特定の薬剤、対象のサイズまたは疾患もしくは状態の重症度のような要因に応じて変動し得る。当業者であれば、過度の実験を必要とすることなく、特定の薬剤の有効量を経験的に決定することができる。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は脊椎動物を指す。一実施形態では、対象は哺乳動物または哺乳動物の種である。一実施形態では、対象はヒトである。他の実施形態では、対象はヒト以外の脊椎動物、限定しないが、ヒト以外の霊長類、実験動物、家畜、競走馬、飼育動物および非飼育物を含む。

【０１７５】

「免疫細胞」という用語は、本明細書で使用される場合、先天性および後天性免疫系の細胞を指し、限定されないが、好中球、好酸球、好塩基球、グリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイト)、単球、マクロファージ、樹状細胞、Ｂ細胞、Ｔ細胞およびＮＫ細胞を含むリンパ球を含む。

【０１７６】

本明細書で使用される場合、「従来のＴ細胞」とは、αβＴ細胞受容体(「ＴＣＲ」)ならびに共同受容体ＣＤ４またはＣＤ８を発現するＴリンパ球である。従来のＴ細胞は、末梢血、リンパ節および組織に存在する。その全体が本明細書に参照により組み込まれているRoberts and Girardi, "Conventional and Unconventional T Cells", Clinical and Basic Immunodermatology, pp. 85-104, (Gaspari and Tyring (ed.)), Springer London (2008)を参照されたい。本明細書で使用される場合、「従来にないＴ細胞」とは、γδ　ＴＣＲを発現するリンパ球であり、上皮の環境、例えば、皮膚、消化管または泌尿生殖器に一般的に宿ることができる。従来にないＴ細胞の別のサブセットは不変異型ナチュラルキラーＴ(「ＮＫＴ」)細胞であり、この細胞は、従来のＴ細胞の表現型および機能的能力、ならびにナチュラルキラー細胞の特徴(例えば、細胞傷害性活性)を有する。同文献を参照されたい。本明細書で使用される場合、制御性Ｔ細胞(「Ｔｒｅｇ」)とは、免疫系をモジュレートし、自己抗原に対する耐性を維持し、自己免疫疾患を取り消し、他の点では免疫の刺激を抑制するまたは他の細胞の応答を活性化するＴ細胞の亜集団である。Ｔｒｅｇは多くの形態を取るが、最もよく理解されているのが、ＣＤ４、ＣＤ２５およびＦｏｘｐ３を発現するものである。本明細書で使用される場合、「天然Ｔｒｅｇ」または「ｎＴｒｅｇ」とは、胸腺において発生するＴｒｅｇまたは細胞を指す。本明細書で使用される場合、「誘発性Ｔｒｅｇ」または「ｉＴｒｅｇ」とは、胸腺の外側の成熟したＣＤ４＋の従来のＴ細胞から発生するＴｒｅｇまたは細胞を指す。

【０１７７】

Ａｋｔ３の「活性」とは、Ａｋｔ３タンパク質の生物学的機能を指す。生体活性は、タンパク質の基底レベルの活性を増加もしくは減少させることにより、タンパク質の基底レベルのアビディティー、タンパク質の量、Ａｋｔタンパク質の１種または複数の他のアイソフォーム(例えば、Ａｋｔ１またはＡｋｔ２)に対するＡｋｔ３の比を増加もしくは減少させることにより、タンパク質の発現レベルを増加もしくは減少させる(Ａｋｔ３のｍＲＮＡ発現を増加または低減させることを含む)ことによりまたはこれらの組合せにより、増加または減少させることができる。例えば、生物学的に利用可能Ａｋｔ３タンパク質は、キナーゼ活性を有し、Ａｋｔ３の基質に結合し、リン酸化することができるタンパク質である。生物学的に利用可能ではないＡｋｔ３タンパク質は、誤局在化するまたはＡｋｔ基質に結合して、リン酸化することができないＡｋｔ３タンパク質を含む。

【０１７８】

一部の実施形態では、本開示化合物は、Ａｋｔ１およびＡｋｔ２と比較して、Ａｋｔ３を選択的にモジュレートする。一部の実施形態では、開示化合物のいずれか１つは、統計学的に有意な程度までＡｋｔ１およびＡｋｔ２をモジュレートしない。他の実施形態では、本開示化合物によるＡｋｔ３のモジュレーションは、これらのＡｋｔ１および／またはＡｋｔ２のモジュレーションより約５倍、約１０倍、約１５倍、約５０倍、約１００倍、約１０００倍または約５０００倍大きい。

【０１７９】

本明細書で使用される場合、「ペプチド」または「ポリペプチド」という用語は、修飾に関わらず(例えば、リン酸化またはグリコシル化)、任意の長さのアミノ酸の鎖を指す。この用語はタンパク質およびその断片を含む。ポリペプチドは「外因性」であり得、これ

は、ポリペプチドが「異種性である」、すなわち、利用される宿主細胞に対して外来性である、例えば、細菌性細胞により生成されたヒトポリペプチドであることを意味する。ポリペプチドはアミノ酸残基配列として本明細書で開示されている。それらの配列は、アミノからカルボキシ末端へと左から右の方向で書かれている。標準的な命名法に従い、アミノ酸残基配列は、以下の通りに示される３文字または１文字のコードのいずれかにより命名されている：アラニン(Ａｌａ、Ａ)、アルギニン(Ａｒｇ、Ｒ)、アスパラギン(Ａｓｎ、Ｎ)、アスパラギン酸(Ａｓｐ、Ｄ)、システイン(Ｃｙｓ、Ｃ)、グルタミン(Ｇｌｎ、Ｑ)、グルタミン酸(Ｇｌｕ、Ｅ)、グリシン(Ｇｌｙ、Ｇ)、ヒスチジン(Ｈｉｓ、Ｈ)、イソロイシン(Ｉｌｅ、Ｉ)、ロイシン(Ｌｅｕ、Ｌ)、リシン(Ｌｙｓ、Ｋ)、メチオニン(Ｍｅｔ、Ｍ)、フェニルアラニン(Ｐｈｅ、Ｆ)、プロリン(Ｐｒｏ、Ｐ)、セリン(Ｓｅｒ、Ｓ)、スレオニン(Ｔｈｒ、Ｔ)、トリプトファン(Ｔｒｐ、Ｗ)、チロシン(Ｔｙｒ、Ｙ)およびバリン(Ｖａｌ、Ｖ)。

【０１８０】

「～の発現を刺激する」という用語は、～の発現に影響を与えること、例えば、発現もしくは活性を誘発するまたは正常な、健康な対照と比べて増加した／より大きな発現または活性を誘発することを意味する。

【０１８１】

「免疫を活性化する応答」、「免疫応答を活性化する」および「免疫を刺激する応答」という用語は、先天性または適応性免疫の活性化または効率を開始する、誘発する、増強するまたは増加させる応答を指す。このような免疫応答は、例えば、レシピエント患者において、ペプチドに対抗して誘導される有益な体液性(抗体媒介性)および／または細胞の(抗原特異的Ｔ細胞またはこれらの分泌物により媒介される)応答の発生を含む。このような応答は、免疫原の投与により誘発される能動的応答または抗体もしくは初回刺激を受けたＴ細胞の投与により誘発される受動的応答であり得る。細胞の免疫応答は、抗原特異的ＣＤ４＋Ｔヘルパー細胞および／またはＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞を活性化するために、ポリペプチドエピトープを、クラスＩまたはクラスIIの主要組織適合遺伝子複合体(「ＭＨＣ」)分子と共同で提示することにより誘発される。応答はまた、単球、マクロファージ、ＮＫ細胞、好塩基球、樹状細胞、アストロサイト、ミクログリア細胞、好酸球の活性化、好中球または先天性免疫の他の構成成分の活性化または動員を含むことができる。細胞媒介性免疫学的応答の存在は増殖アッセイ(ＣＤ４＋Ｔ細胞)または細胞傷害性Ｔリンパ球(「ＣＴＬ」)アッセイにより決定することができる。免疫原の保護効果または治療効果に対する体液性および細胞応答の相対的寄与率は、抗体およびＴ細胞を、免疫された同系動物から別々に単離し、第２の対象における保護効果または治療効果を測定することにより区別することができる。

【０１８２】

「抑制的免疫応答」および「免疫を抑制する応答」は、先天性または適応性免疫の活性化または効率を減少させるまたは予防する応答を指す。

【０１８３】

「免疫寛容」という用語は、潜在的に有害な免疫応答を予防し、抑制しまたは非有害な免疫応答へとシフトさせる任意の機序を指す(Bach, et al., N. Eng. J. Med., 347:911-920 (2002)を参照されたい)。

【０１８４】

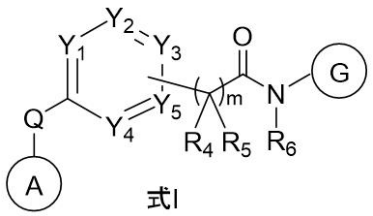
「免疫原性薬剤」または「免疫原」という用語とは、アジュバントと適宜併せて、それ自体哺乳動物への投与に対する免疫学的応答を誘発することが可能な薬剤を指す。

【０１８５】

化合物

一態様では、Ａｋｔ３モジュレーターとして式Ｉの化合物が記載されている。出願人らは驚くことに、本明細書で開示されている化合物が、その構造および置換に応じて、Ａｋｔ３活性をモジュレートする、例えば、Ａｋｔ３活性および／または下流の事象を活性化するまたは阻害することを発見した。

【０１８６】
一態様では、式Ｉ
【化１１３】

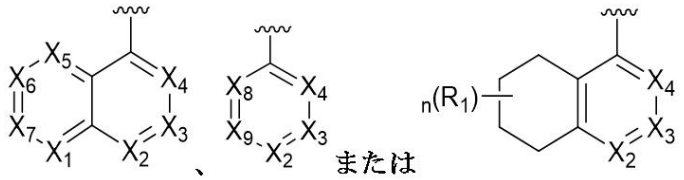


式I

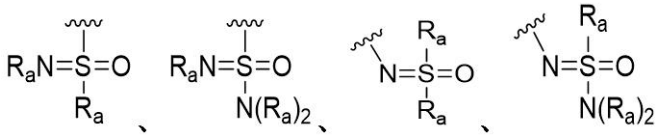
〔式中、
【化１１４】



は、
【化１１５】



であり、
Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３、Ｘ４、Ｘ５、Ｘ６、Ｘ７、Ｘ８およびＸ９の各存在は、独立して、ＣＲ１またはＮであり、
Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、
【化１１６】



および１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、
Ｒ１の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリ

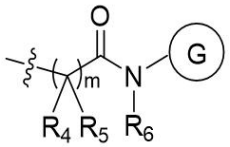
シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されており、

ｎは、原子価により許容される０～４の整数であり、

Ｑは、Ｃ(Ｒａ)２、Ｏ、ＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａであり、

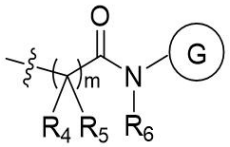
Ｙ１、Ｙ２、Ｙ３、Ｙ４およびＹ５は、原子価により許容されるそれぞれ独立して、ＮまたはＣＲ２であるが、ただし、部分

【化１１７】



が、Ｙ３またはＹ５に結合している場合および部分

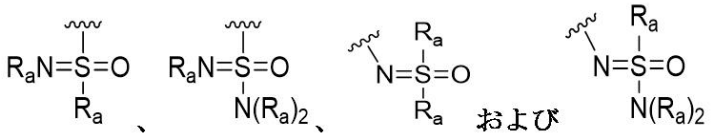
【化１１８】



に結合している場合、Ｙ３またはＹ５はＣであり、

Ｒ２の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化１１９】



からなる群から選択され、

Ｒ４の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａおよび－Ｎ(Ｒａ)２からなる群から選択され、

Ｒ５の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａおよび－Ｎ(Ｒａ)２からなる群から選択されるか、

あるいは２個の隣接する炭素に結合しているいずれか２つのＲ４基は、これらが結合している２個の隣接する炭素原子と一緒になって、適宜置換されている(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、もしくはハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルを形成し、

ｍは０～３の整数であり；

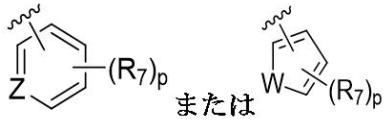
Ｒ６は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

【化１２０】



は、

【化１２１】



であり、

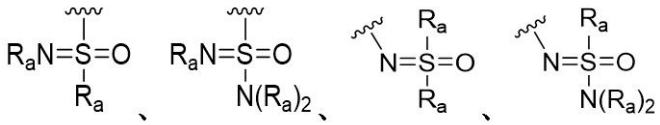
ＺはＣＲ３またはＮであり、

ＷはＯ、ＮＲ８またはＳであり、Ｒ８は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、

Ｒ３の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣまたは－ＮＯ２からなる群から選択され、

Ｒ７の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、－ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、－ＮＯ２、－Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２、－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａ、

【化１２２】



適宜置換されているアリールおよび適宜置換されているヘテロアリールからなる群から選択されるか、

あるいはいずれか２つのＲ７基は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し、

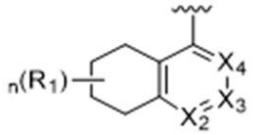
ｐは、原子価により許容される０～３の整数であり、

Ｒａの各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであるかまたは２つのＲａが一緒になって、ハロゲンもしくは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている４～６員環を形成する。〕

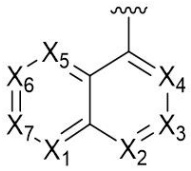
の化合物またはその薬学的に許容される塩が記載されている。

【０１８７】

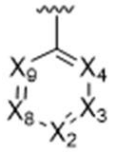
一部の実施形態では、
【化１２３】
Ⓐ

は
【化１２４】


である。一部の実施形態では、
【化１２５】
Ⓐ

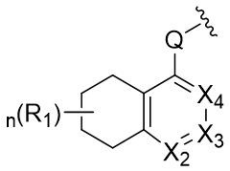
は
【化１２６】


である。一部の実施形態では、
【化１２７】
Ⓐ

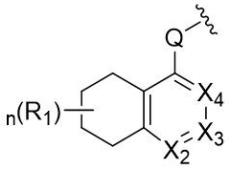
は
【化１２８】


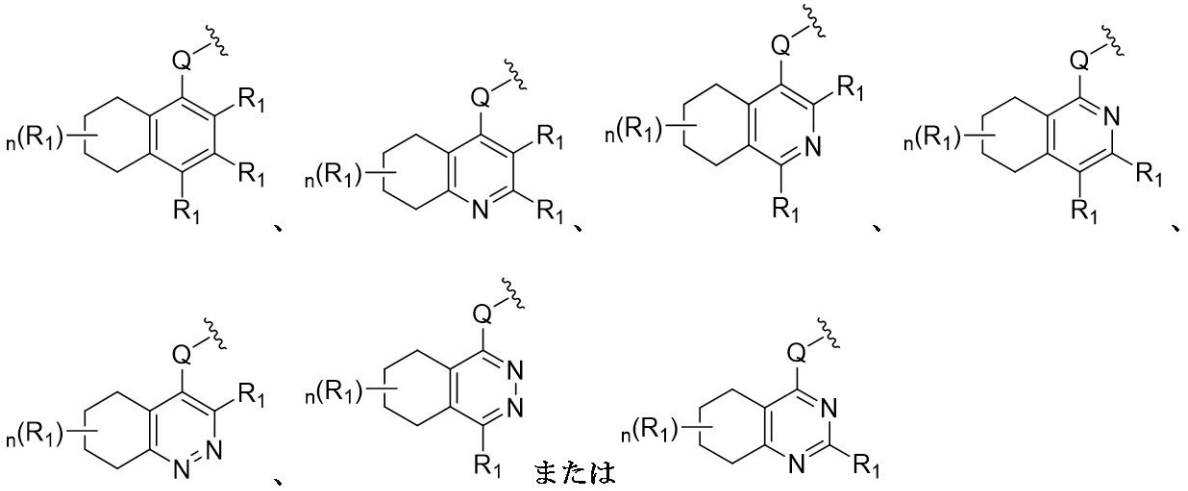
である。
【０１８８】
一部の実施形態では、ＱはＣ(Ｒａ)２、ＯまたはＮＲａである。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはＮＣＨ３またはＮＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはＮＳＯ２Ｒａである。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)Ｈである。一部の実施形態では、ＱはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ３またはＮ(Ｃ＝Ｏ)ＣＨ２ＣＨ３である。一部の実施形態では、ＱはＮＳＯ２Ｈである。一部の実施形態では、ＱはＮＳＯ２ＣＨ３またはＮＳＯ２ＣＨ２ＣＨ３である。
【０１８９】
一部の実施形態では、ｎは０、１、２、３または４である。一部の実施形態では、ｎは０である。一部の実施形態では、ｎは１である。一部の実施形態では、ｎは２である。一部の実施形態では、ｎは３である。一部の実施形態では、ｎは４である。

【０１９０】
一部の実施形態では、
【化１２９】
Ⓐ

は
【化１３０】


である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4は、それぞれ独立して、CR_1またはＮである。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4はCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4はＣＨである。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの１つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの１つはＮであり、残りはＣＨである。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの２つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3およびX_4のうちの２つはＮであり、残りはＣＨである。

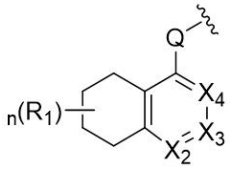
【０１９１】
一部の実施形態では、構造部分
【化１３１】


は、
【化１３２】


の構造を有する。

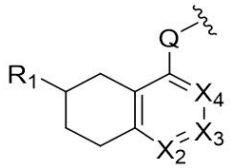
【０１９２】
一部の実施形態では、構造部分

【化１３３】



は、

【化１３４】

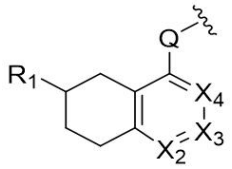


の構造を有する。

【０１９３】

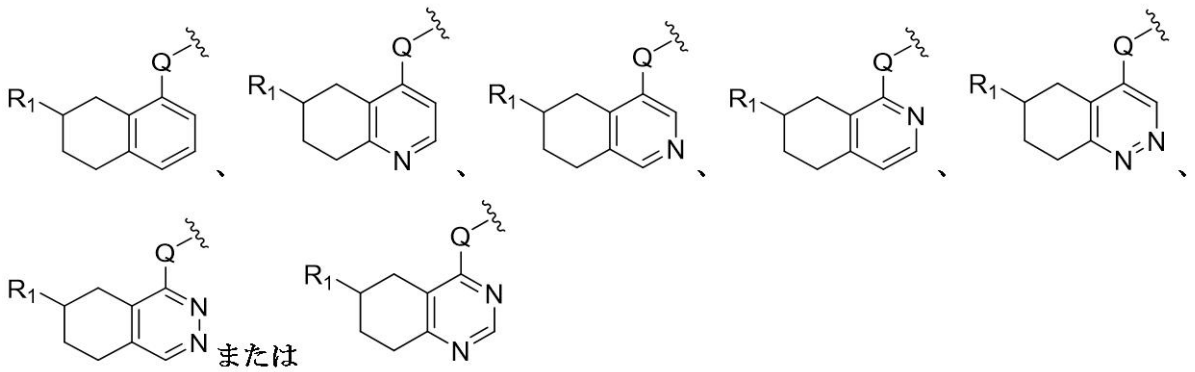
一部の実施形態では、構造部分

【化１３５】



は、

【化１３６】



の構造を有する。

【０１９４】

一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は、それぞれ独立して、CR_1またはＮである。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7はCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7は、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの１つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの１つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの２つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの２つはＮであり、残りは、それぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施

形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの３つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの３つはＮであり、残りはそれぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの４つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、X_6およびX_7のうちの４つはＮであり、残りは、それぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2はＮであり、X_7はＣＲであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は、それぞれ独立してＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2はＮであり、X_7はCR_1であり、X_3はCCH_3であり、X_1、X_4、X_5およびX_6はＣＨである。一部の実施形態では、X_2およびX_7はＮであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6はCR_1である。一部の実施形態では、X_2およびX_7はＮであり、X_1、X_3、X_4、X_5およびX_6は、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。

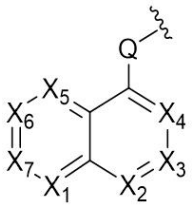
【０１９５】

一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は、それぞれ独立して、CR_1またはＮである。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9はCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9は、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの１つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの１つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの２つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの２つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの３つはＮであり、残りはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの３つはＮであり、残りは、それぞれ独立して、ＣＨまたはCCH_3である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの４つはＮであり、１つはCR_1である。一部の実施形態では、X_2、X_3、X_4、X_8およびX_9のうちの４つはＮであり、１つはＣＨまたはCCH_3である。

【０１９６】

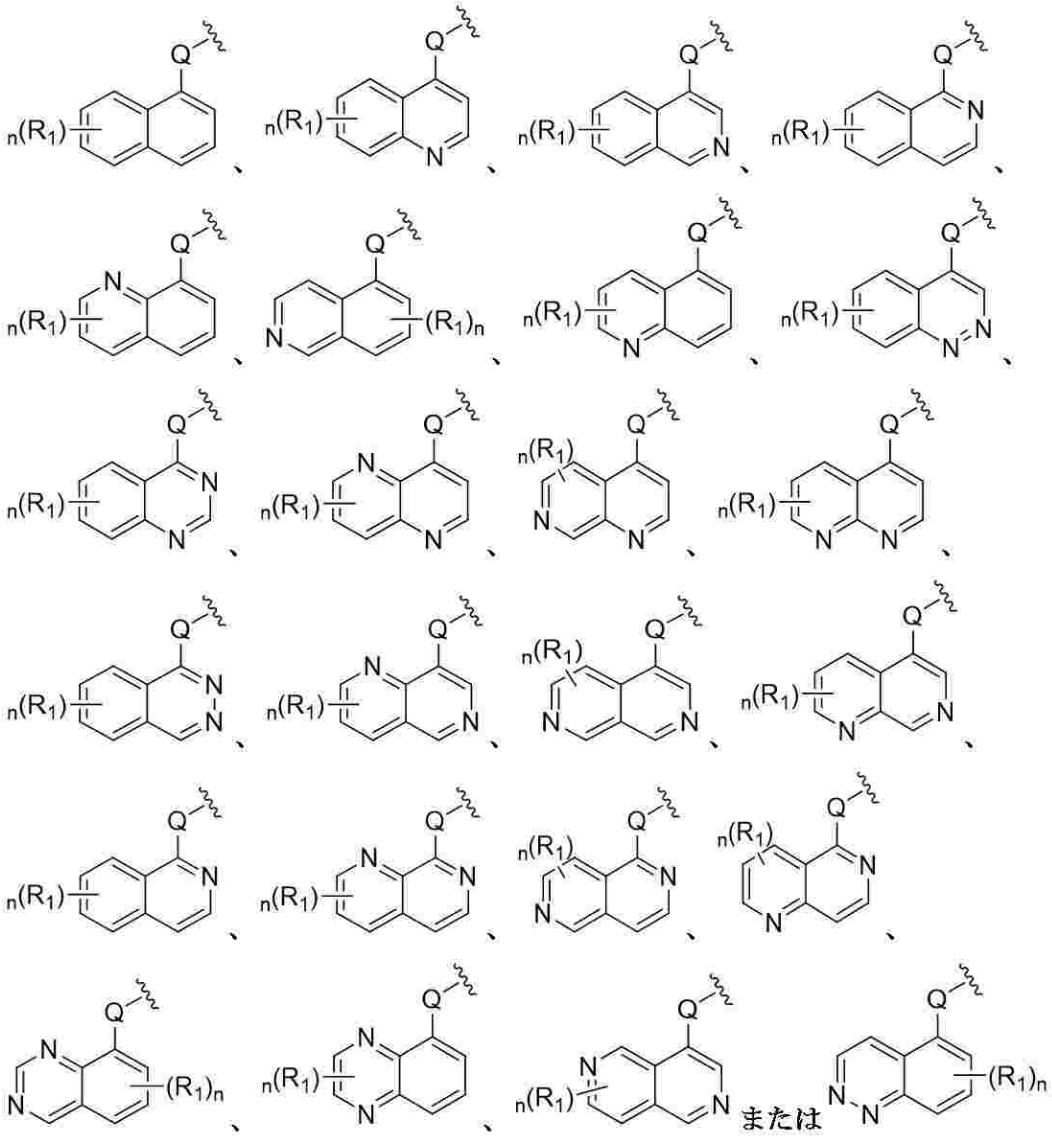
一部の実施形態では、構造部分

【化１３７】



は、

【化１３８】

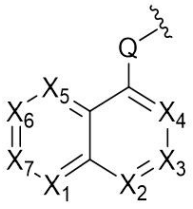


の構造を有する。

【０１９７】

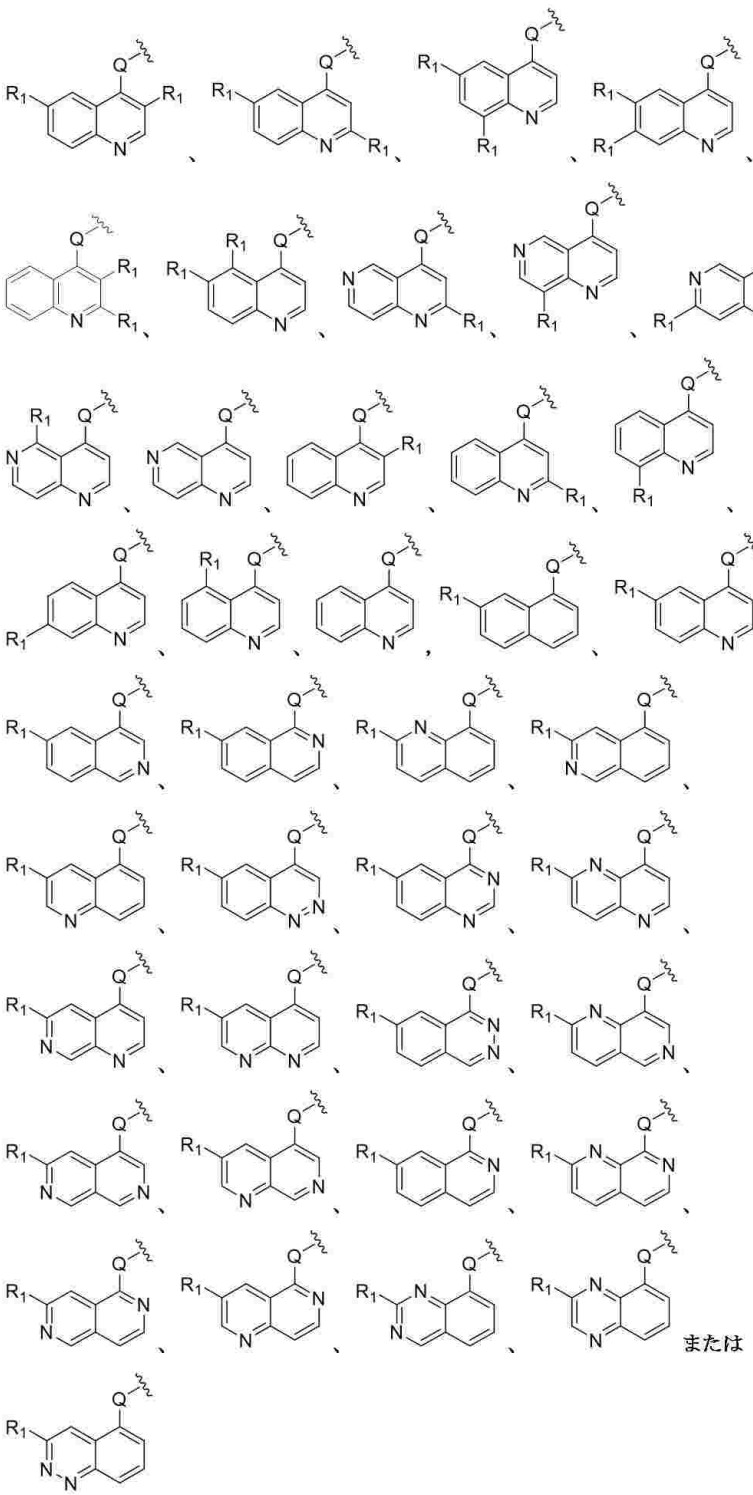
一部の実施形態では、構造部分

【化１３９】



は、

【化１４０】

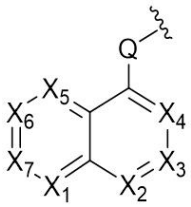


の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

【０１９８】

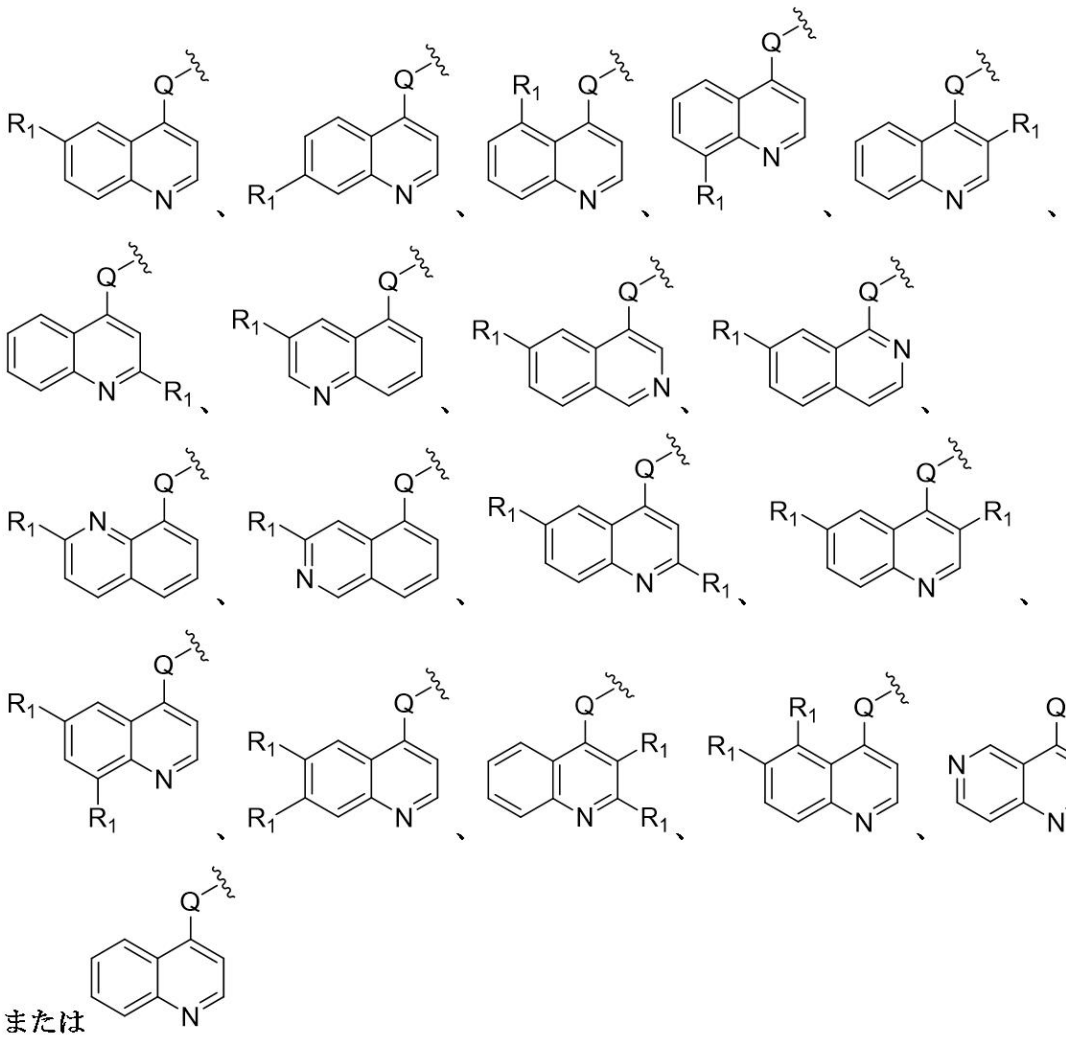
一部の実施形態では、構造部分

【化１４１】



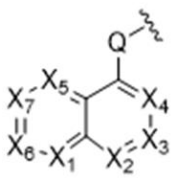
は、

【化１４２】



の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１４３】



は、

【化１４４】

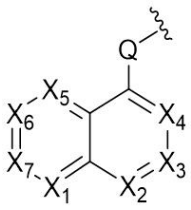


の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

【０１９９】

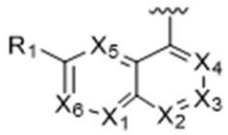
一部の実施形態では、構造部分

【化１４５】



は、

【化１４６】

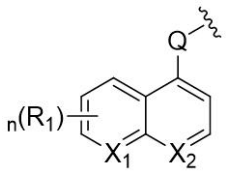


の構造を有する。

【０２００】

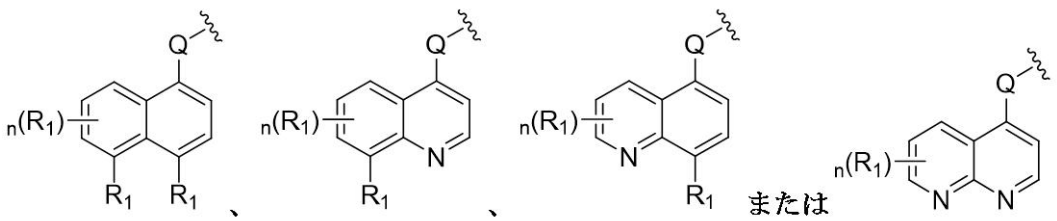
一部の実施形態では、構造部分

【化１４７】



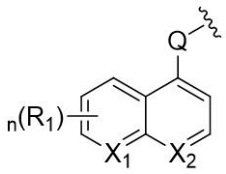
は、

【化１４８】



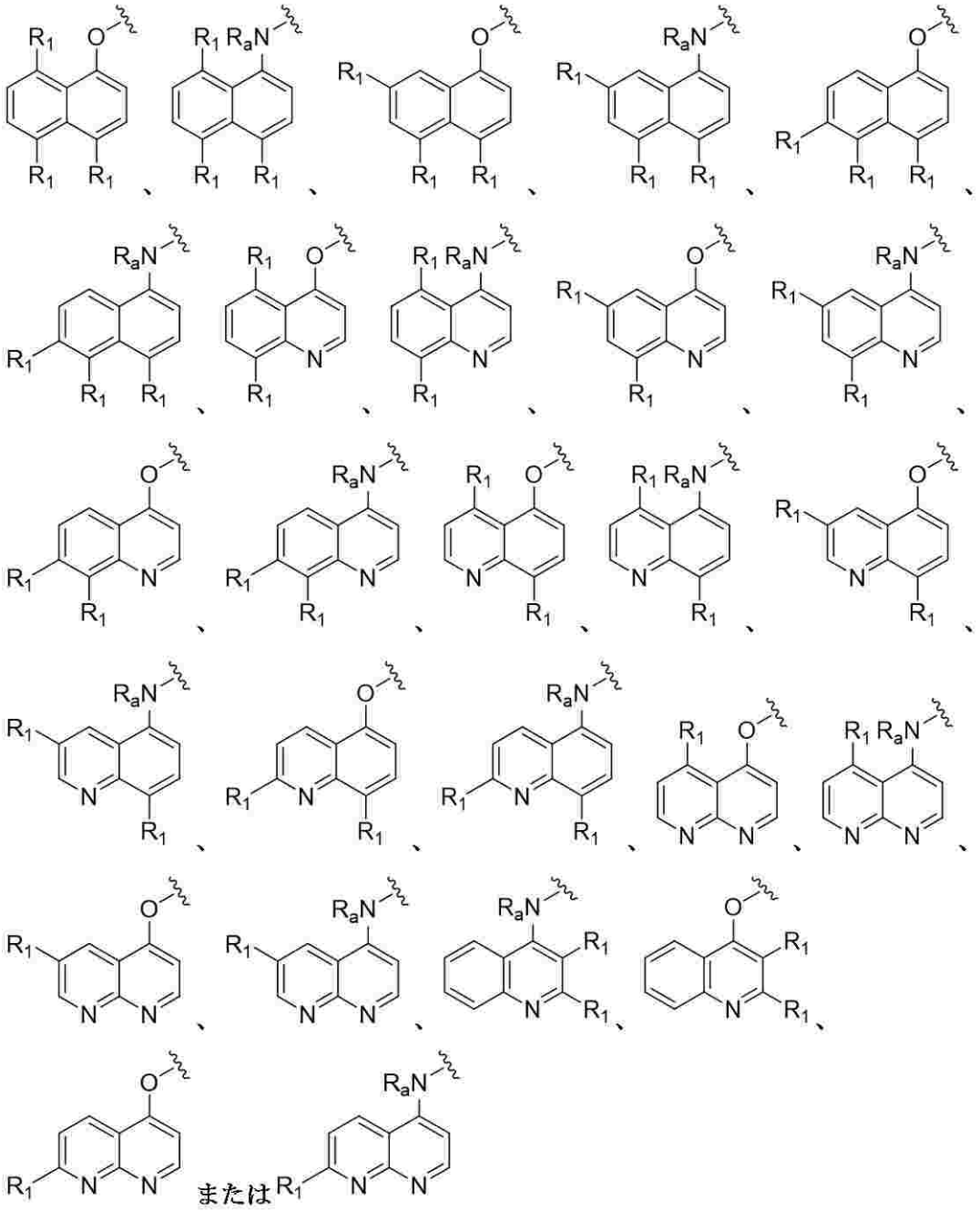
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１４９】



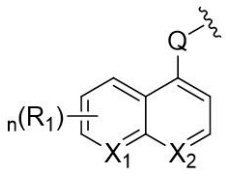
は、

【化１５０】



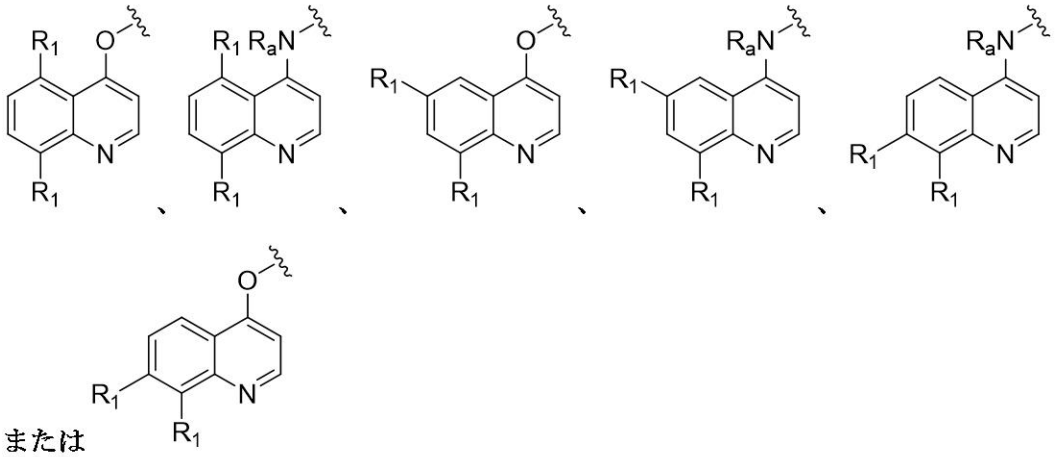
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５１】



は、

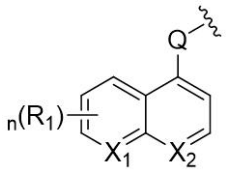
【化１５２】



または

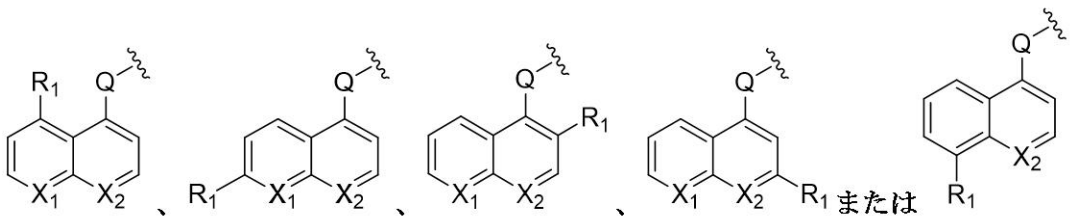
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５３】



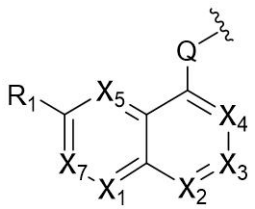
は、

【化１５４】



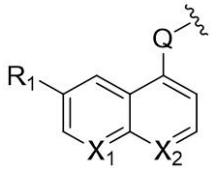
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５５】



は、

【化１５６】

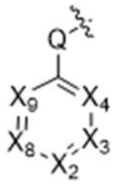


の構造を有する。

【０２０１】

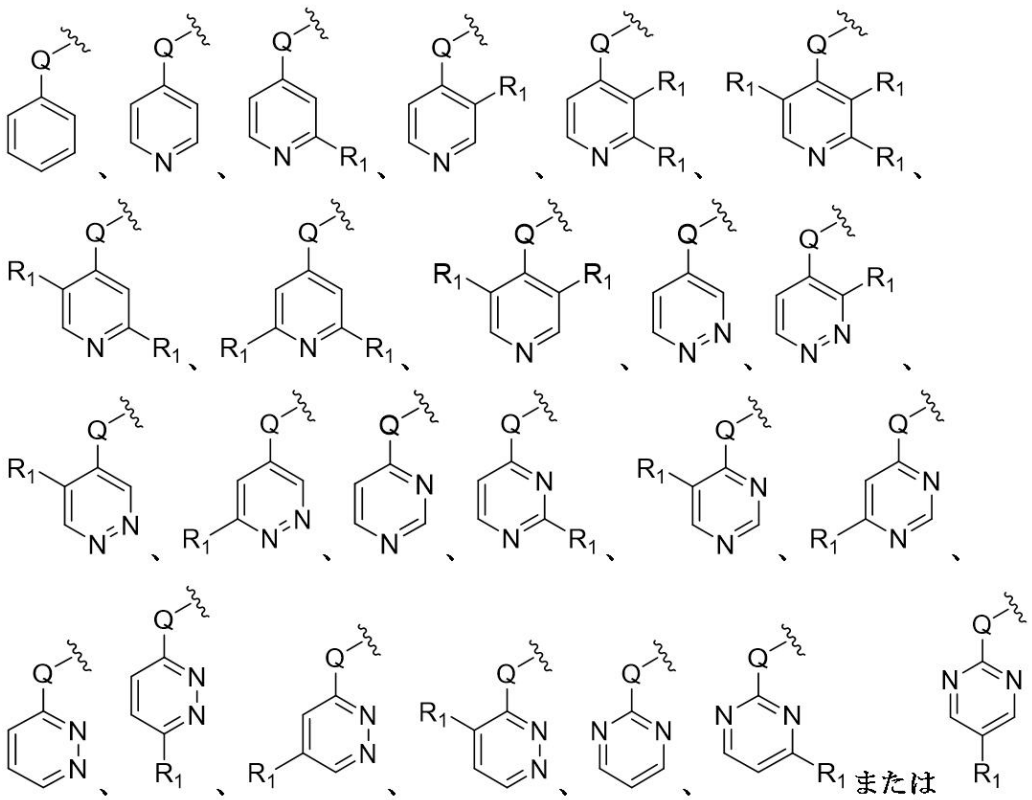
一部の実施形態では、構造部分

【化１５７】



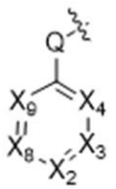
は、

【化１５８】



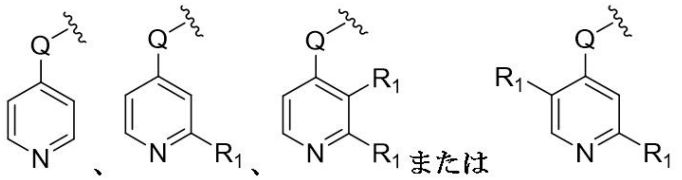
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化１５９】



は、

【化１６０】



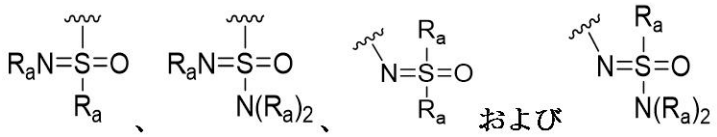
の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯである。一部の実施形態では、ＱはＮＲａ、Ｎ(Ｃ＝Ｏ)ＲａまたはNSO_2R_aである。一部の実施形態では、ＱはＮＨである。一部の実施形態では、ＱはNCH_3またはNCH_2CH_3である。

【０２０２】

一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択され、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択され、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキルまたは(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルである。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_1の各存在は、独立して、適宜置換されている(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニルまたは適宜置換されている(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニルである。一部の実施形態では、

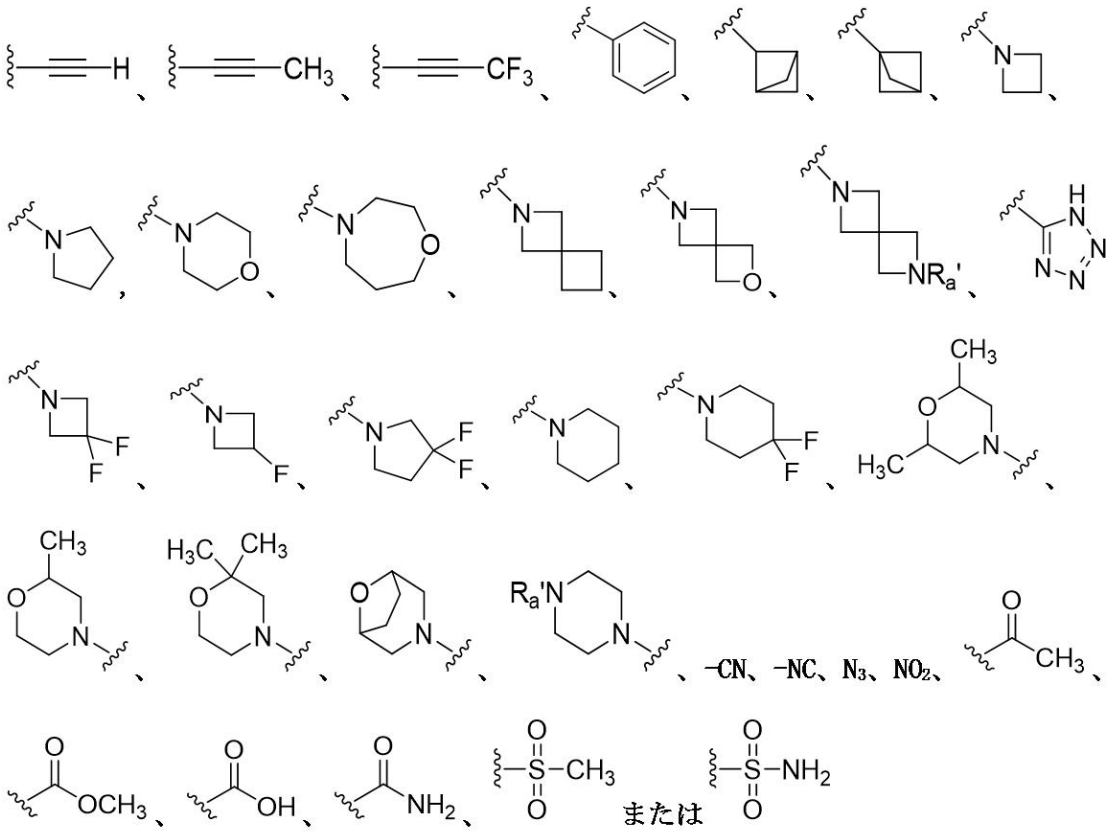
Ｒ１の各存在は、独立して、適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニルまたは適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニルまたは適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキルまたは適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、

【化１６１】



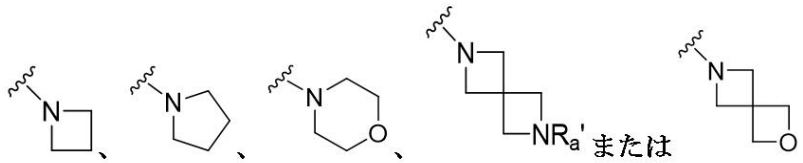
からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２であり、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、アリールおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮであり、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２であり、アリールおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキルは、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルでそれぞれ適宜置換されている。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されている(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキルで適宜置換されているハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、ＮＨＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化１６２】



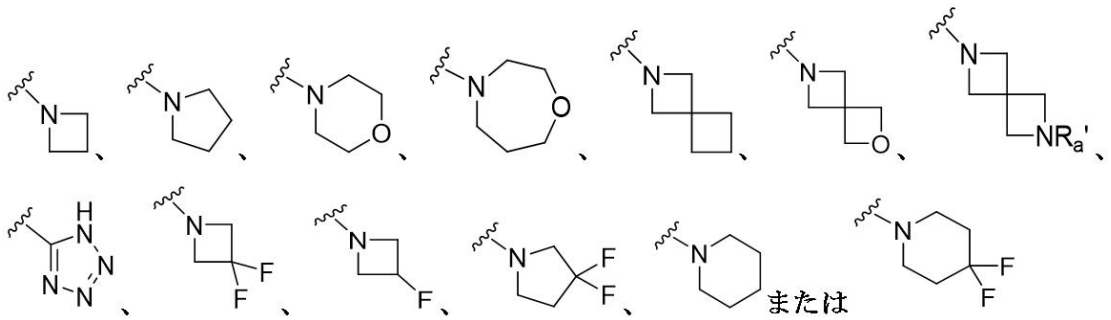
[式中、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである]である。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化１６３】



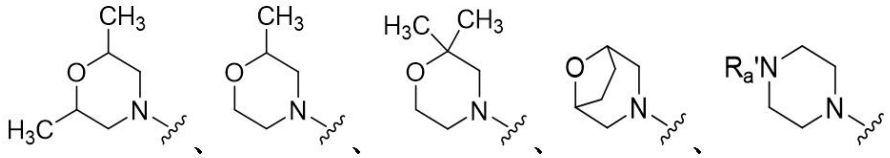
(式中、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキル)である。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、

【化１６４】



(式中、Ｒａ’はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキル)である。一部の実施形態では、Ｒ１の各存在は、独立して、

【化１６５】



である。

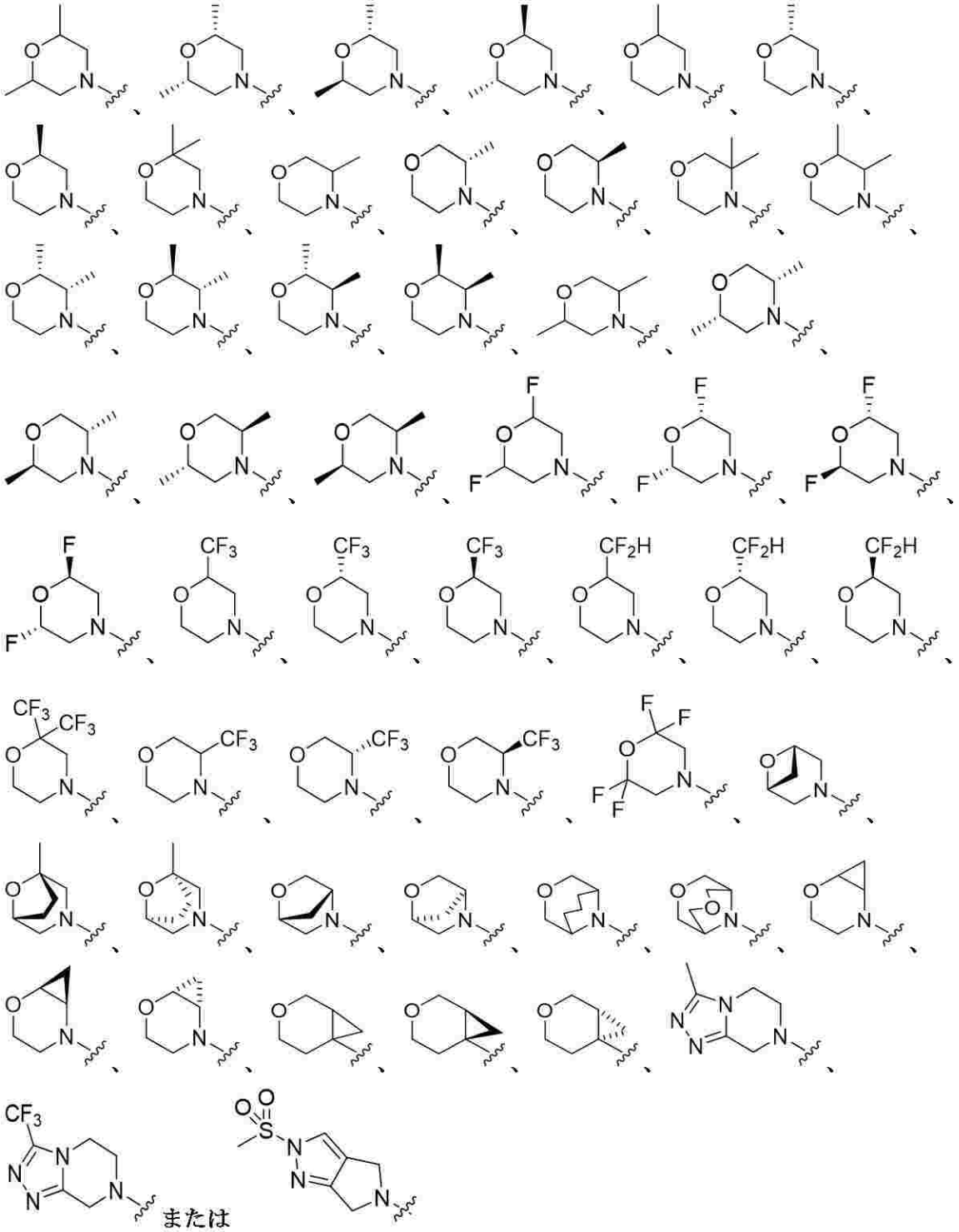
【０２０３】

一部の実施形態では、Ｒ１の(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルケニル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルケニル、(Ｃ４～Ｃ１４)トリシクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１４)ヘテロトリシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは１以上のハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(Ｒａ)２でそれぞれ適宜置換されている。

【０２０４】

一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、１以上の(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、ハロゲン化(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２で適宜置換されている、部分的に飽和した二環式ヘテロアリールである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は

【化１６６】



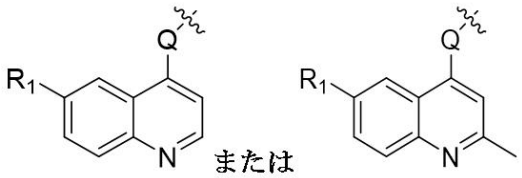
である。一部の実施形態では、

【化１６７】

Ⓐ

は、

【化１６８】

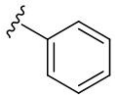


である。

【０２０５】

一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、Ｈ、ＤまたはハロゲンＦである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は$NHCH_3$である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１６９】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７０】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７１】



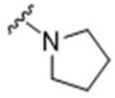
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７２】



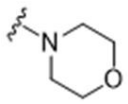
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７３】



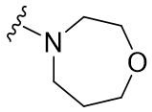
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７４】



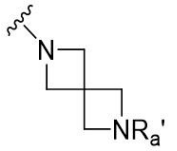
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７５】



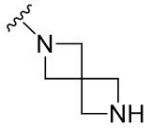
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７６】



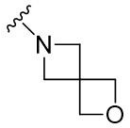
(式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである)である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７７】



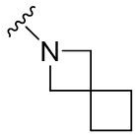
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７８】



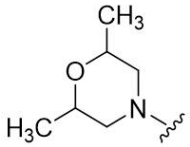
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１７９】



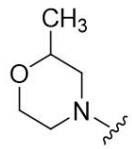
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８０】



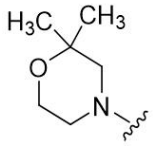
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８１】



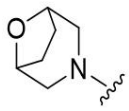
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８２】



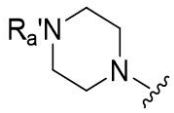
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８３】



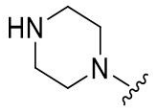
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は

【化１８４】



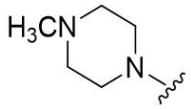
(式中、R_a'はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである)である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８５】



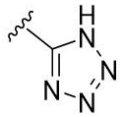
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８６】



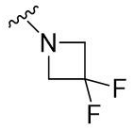
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８７】



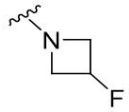
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８８】



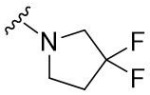
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１８９】

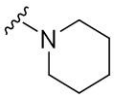


である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

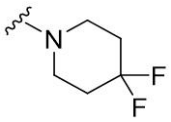
【化１９０】



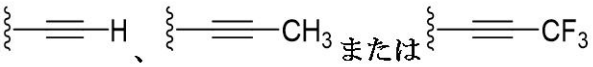
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化１９１】



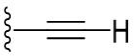
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化１９２】



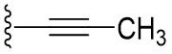
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化１９３】



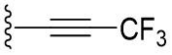
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化１９４】



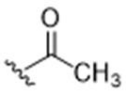
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化１９５】



である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化１９６】

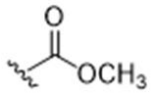


である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、
【化１９７】



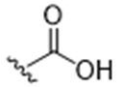
である。一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化１９８】



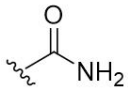
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化１９９】



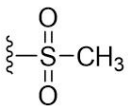
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２００】



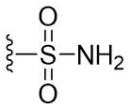
である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２０１】



である。一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２０２】

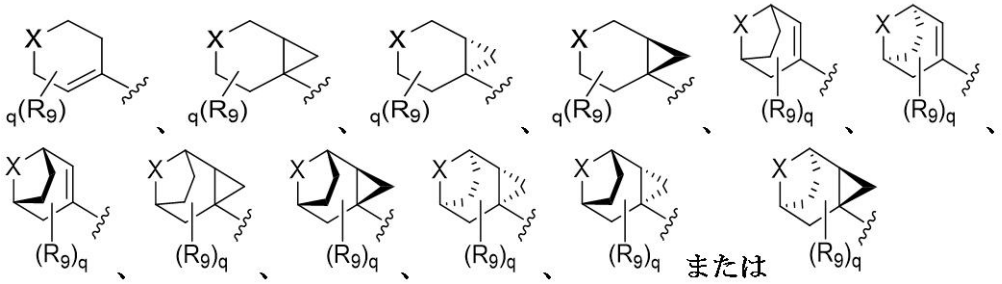


である。

【０２０６】

一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

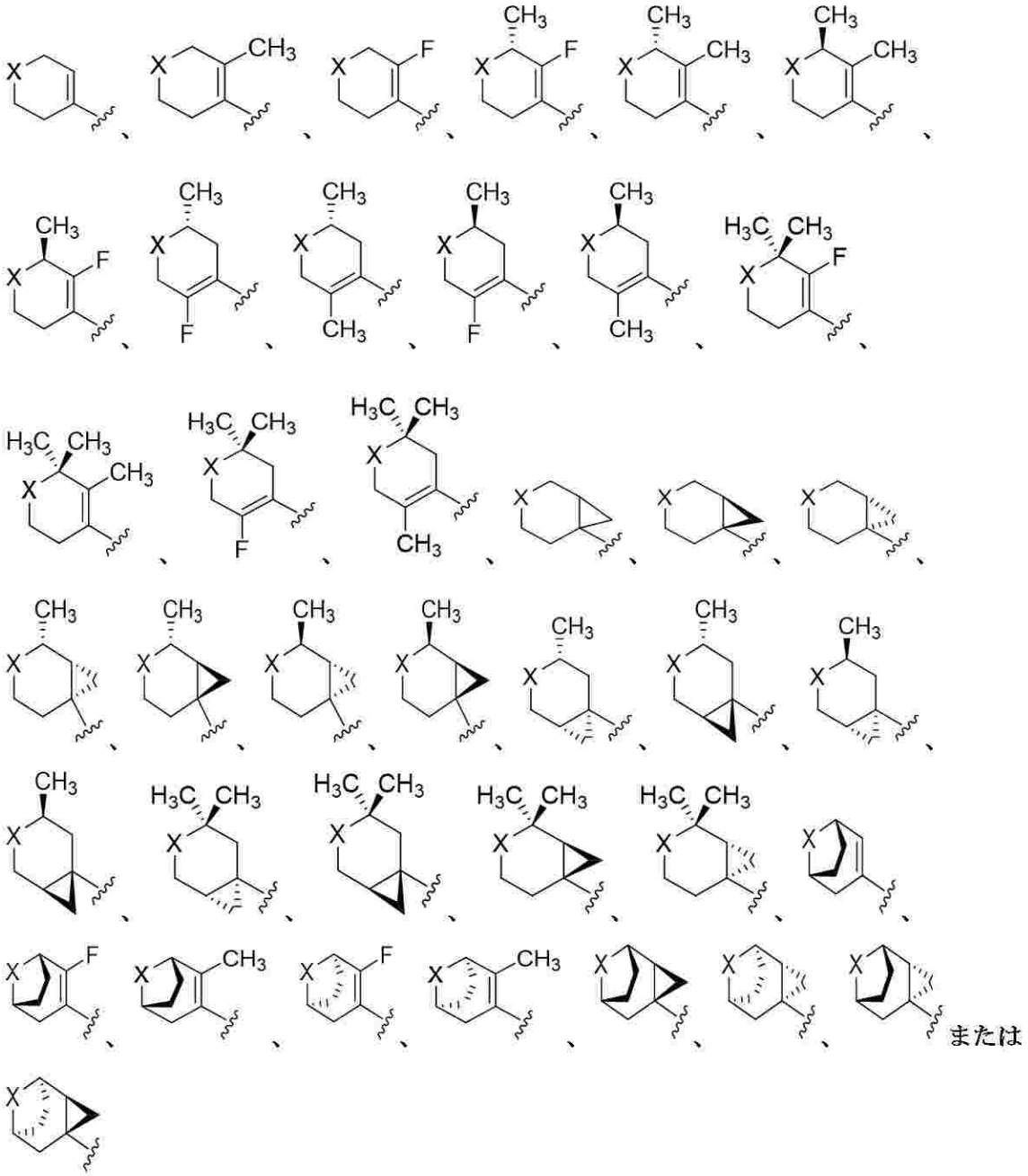
【化２０３】



であり、XはCR15、O、NR14またはSであり、R_9の各存在は、独立して、H、(C1～C6)アルキル、ハロゲン化(C1～C6)アルキル、ハロゲン、－ORa、－CNまたは－N(Ra)2であり、R14は、H、(C1～C6)アルキル、(C3～C7)シクロアルキル、(C3～C7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、R15の各存在は、独立して、H、(C1～C6)アルキル、ハロゲン化(C1～C6)アルキル、ハロゲン、－ORa、－CNまたは－N(Ra)2であり、qは０、１、２または３である。

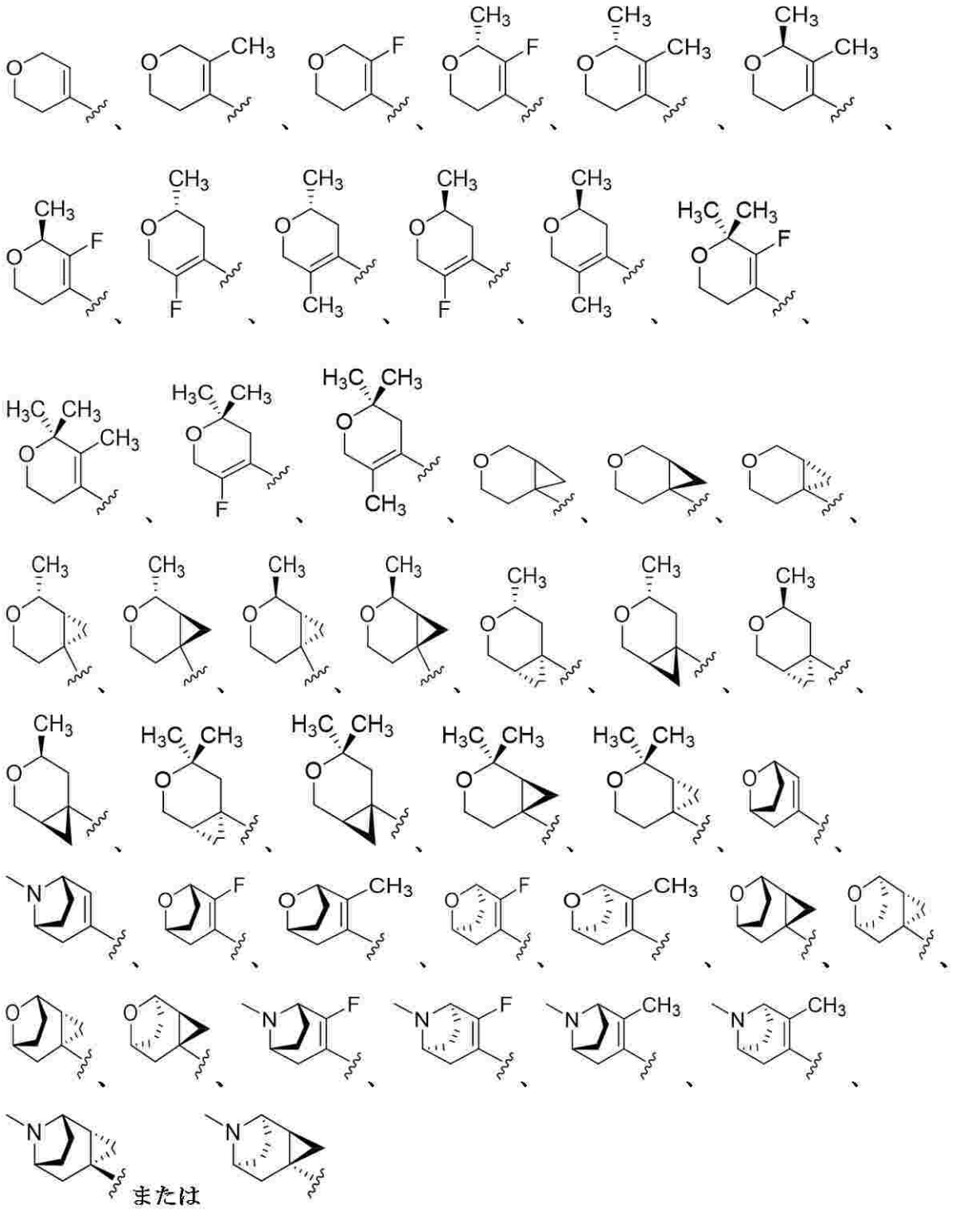
【０２０７】
一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。一部の実施形態では、ＸはCR_{15}である。一部の実施形態では、ＸはNR_{14}である。
【０２０８】
一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン、－OR_a、－ＣＮまたは－$N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－$NHCH_3$または－$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはCH_3である。
【０２０９】
一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン、－OR_a、－ＣＮまたは－$N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、ハロゲン化$(C_1～C_6)$アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－$NHCH_3$または－$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはCH_3である。
【０２１０】
一部の実施形態では、ｑは０である。一部の実施形態では、ｑは１である。一部の実施形態では、ｑは２である。一部の実施形態では、ｑは３である。
【０２１１】
一部の実施形態では、R_{14}は、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_{14}は、Ｈ、$(C_1～C_6)$アルキルまたは$(C_3～C_7)$シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{14}はＨまたは$(C_1～C_6)$アルキルである。一部の実施形態では、R_{14}はＨまたはCH_3である。
【０２１２】
一部の実施形態では、R_1の少なくとも１つの存在は、

【化２０４】



であり、ＸはＯまたはＮＲ１４であり、Ｒ１４はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。
一部の実施形態では、Ｒ１の少なくとも１つの存在は、

【化２０５】



である。

【０２１３】

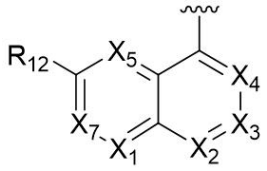
一部の実施形態では、

【化２０６】



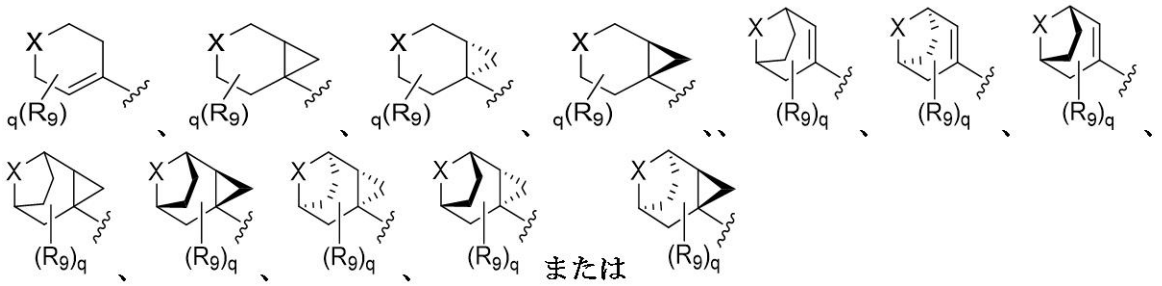
は、

【化２０７】



であり、R_{12}は、(C_3～C_7)シクロアルケニル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ビシクロアルケニル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルケニル、(C_4～C_{14})トリシクロアルケニルまたは(C_4～C_{14})ヘテロトリシクロアルケニルであり、これらのそれぞれは、１以上の(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(R_a)$_2$で適宜置換されている。一部の実施形態では、R_{12}は、

【化２０８】



であり、ＸはＣR_{15}、Ｏ、ＮR_{14}またはＳであり、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(R_a)$_2$であり、R_{14}は、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(R_a)$_2$であり、ｑは０、１、２または３である。

【０２１４】

一部の実施形態では、ＸはＯである。一部の実施形態では、ＸはＳである。一部の実施形態では、ＸはＣR_{15}である。一部の実施形態では、ＸはＮR_{14}である。

【０２１５】

一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(R_a)$_2$である。一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ(CH_3)$_2$である。一部の実施形態では、R_9の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣH_3である。

【０２１６】

一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン、－ＯＲａ、－ＣＮまたは－Ｎ(R_a)$_2$である。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、ハロゲン化(C_1～C_6)アルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ(CH_3)$_2$である。一部の実施形態では、R_{15}の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＣH_3である。

【０２１７】

一部の実施形態では、ｑは０である。一部の実施形態では、ｑは１である。一部の実施形態では、ｑは２である。一部の実施形態では、ｑは３である。

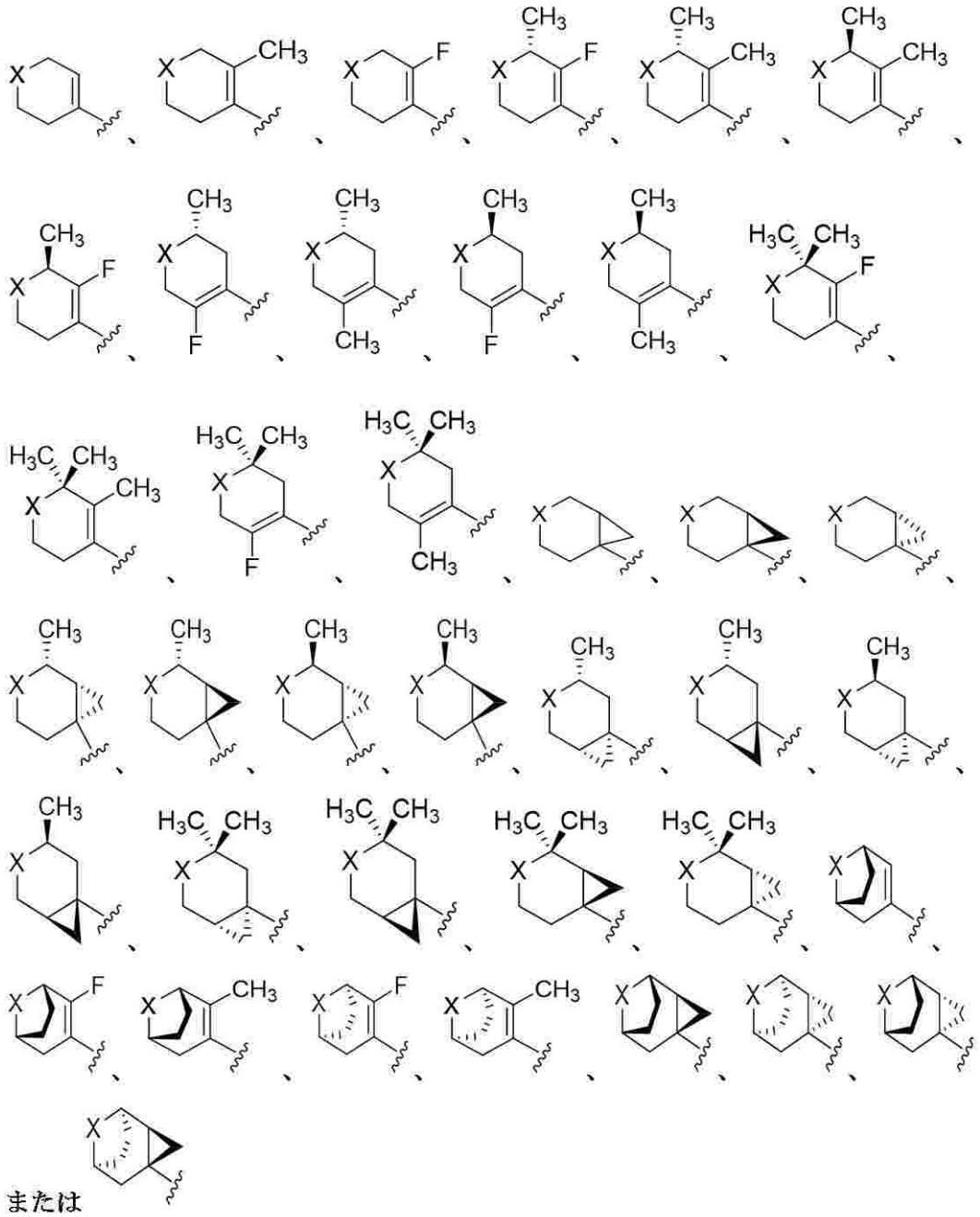
【０２１８】

一部の実施形態では、R_{14}はＨ、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_{14}はＨ、(C_1～C_6)アルキルまたは(C_3～C_7)シクロアルキルである。一部の実施形態では、R_{14}はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_{14}はＨまたはCH_3である。

【０２１９】

一部の実施形態では、R_{12}の少なくとも１つの存在は、

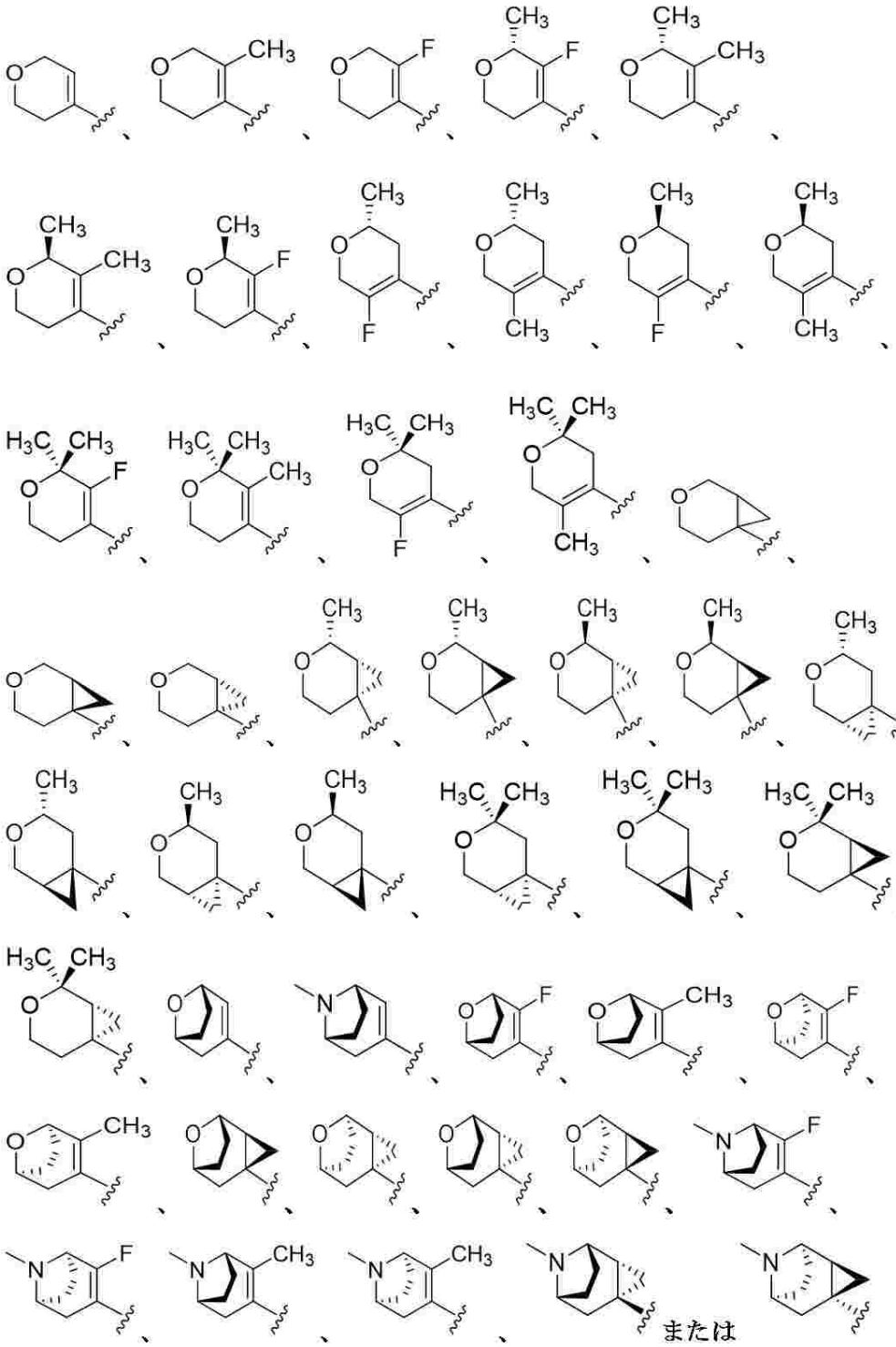
【化２０９】



であり、ＸはＯまたはNR_{14}であり、R_{14}はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである。

一部の実施形態では、R_{12}の少なくとも１つの存在は、

【化２１０】

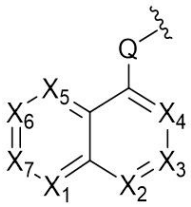


である。

【０２２０】

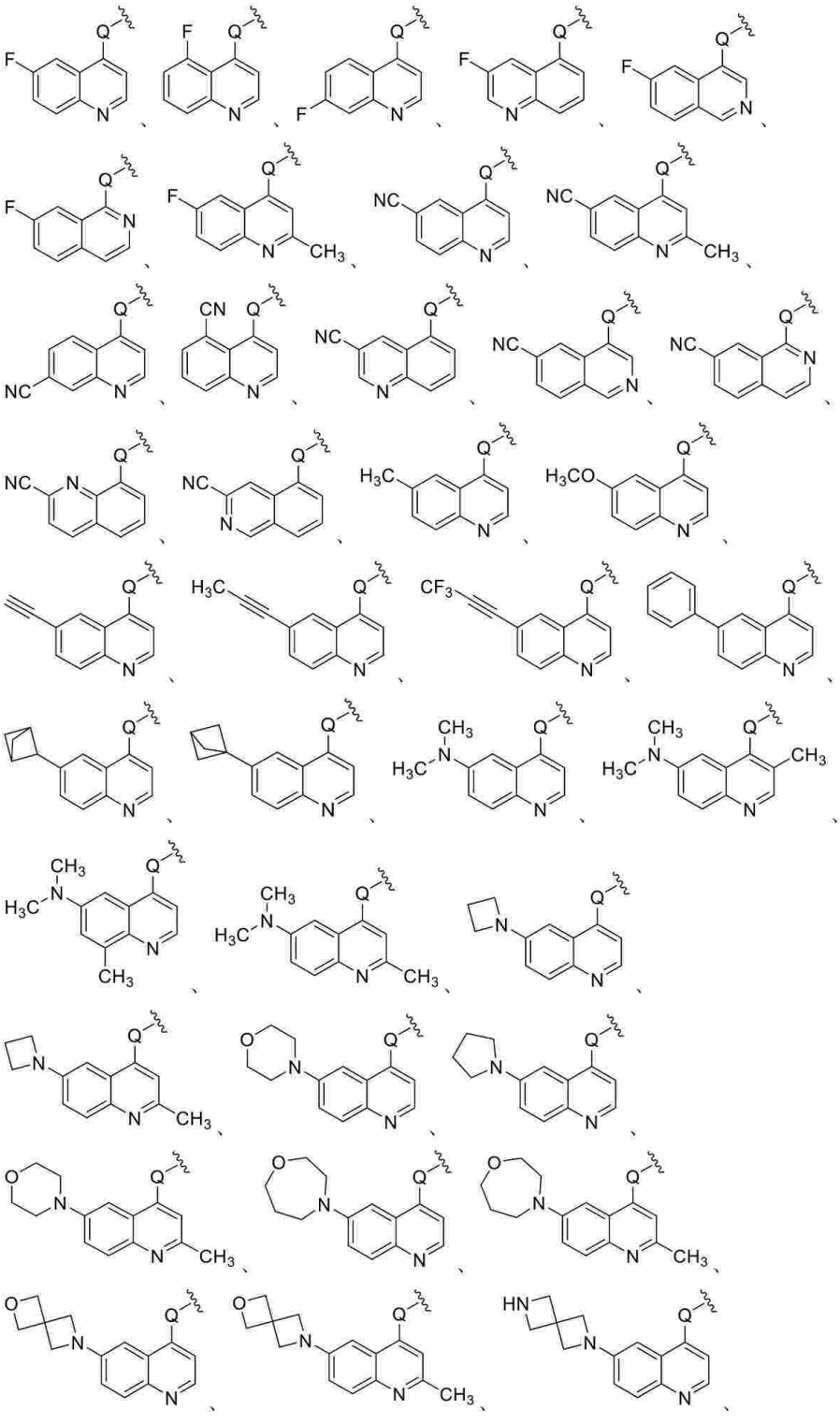
一部の実施形態では、構造部分

【化２１１】

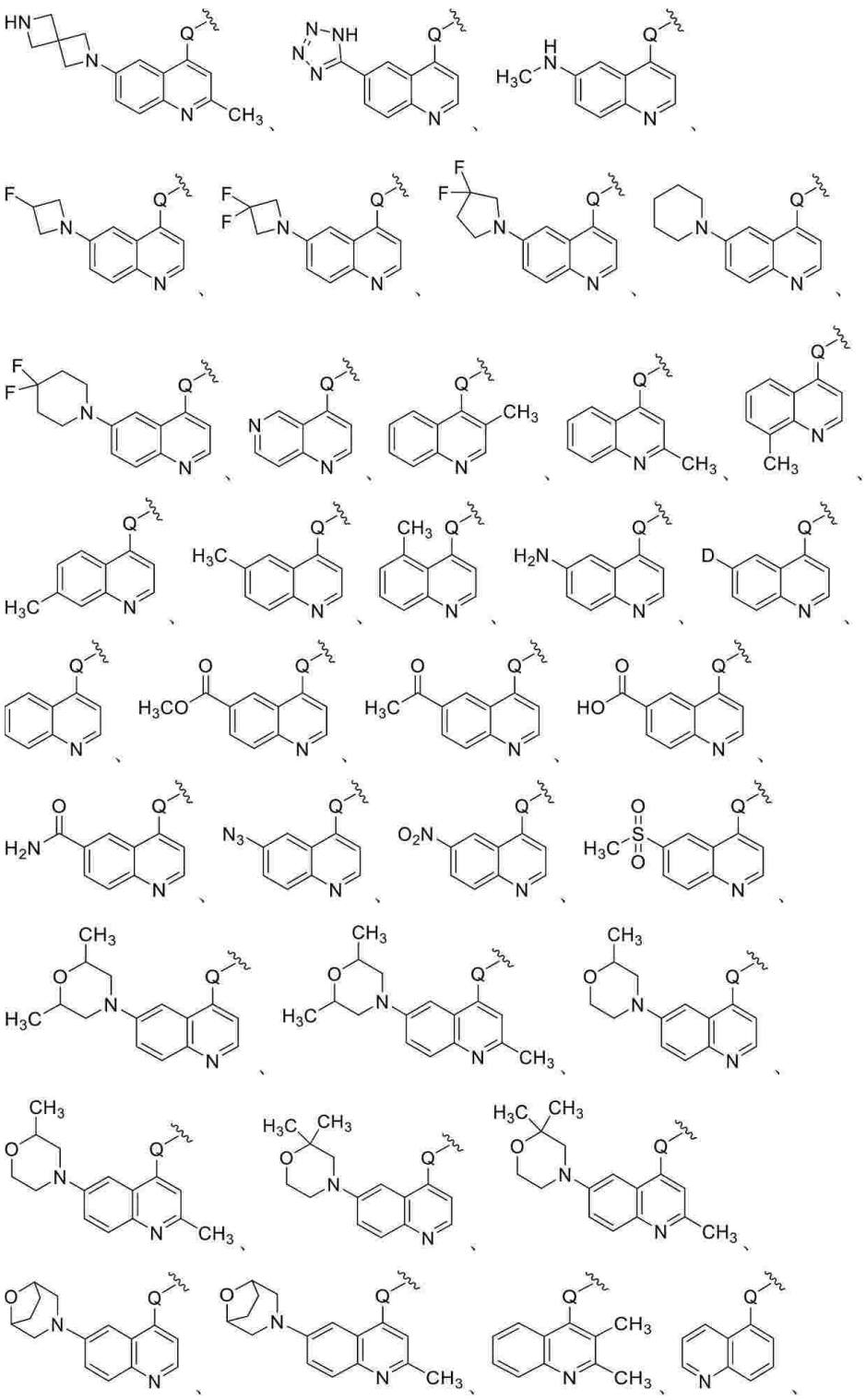


は、

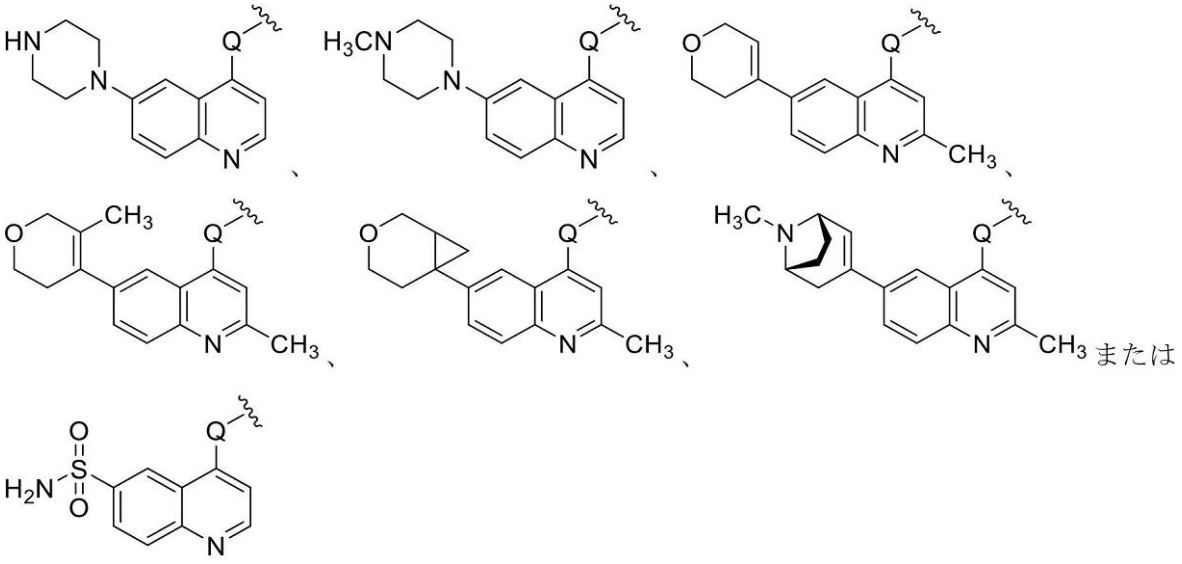
【化２１２】



【化２１３】

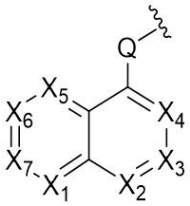


【化２１４】



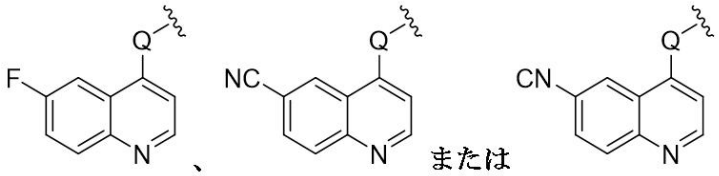
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２１５】



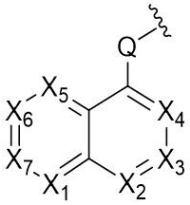
は、

【化２１６】



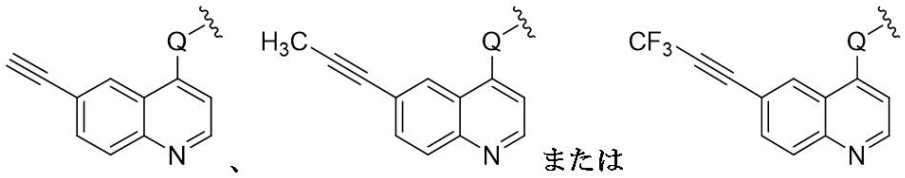
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２１７】



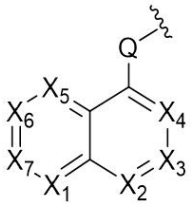
は、

【化２１８】



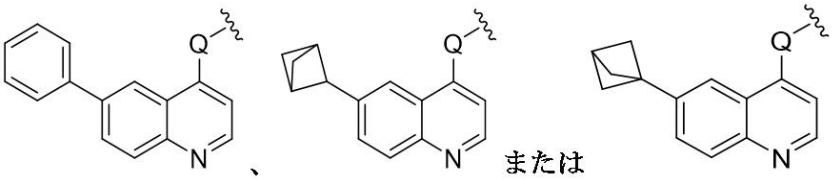
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２１９】



は、

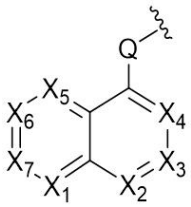
【化２２０】



または

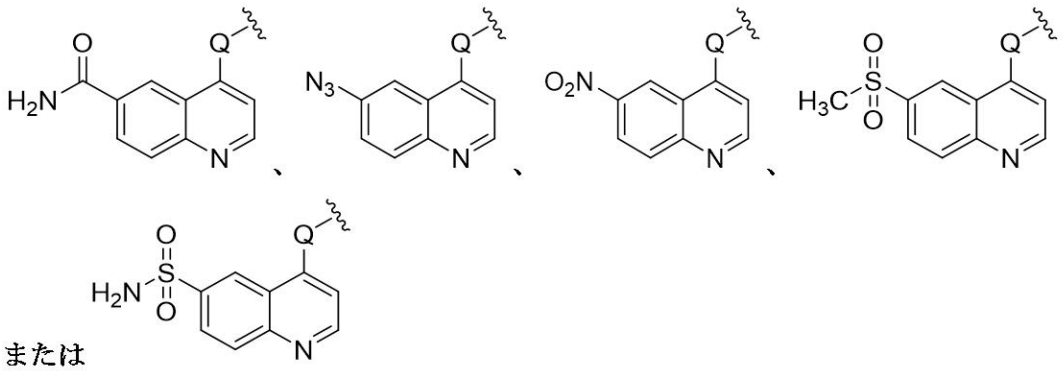
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２１】



は、

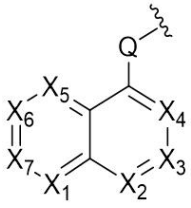
【化２２２】



または

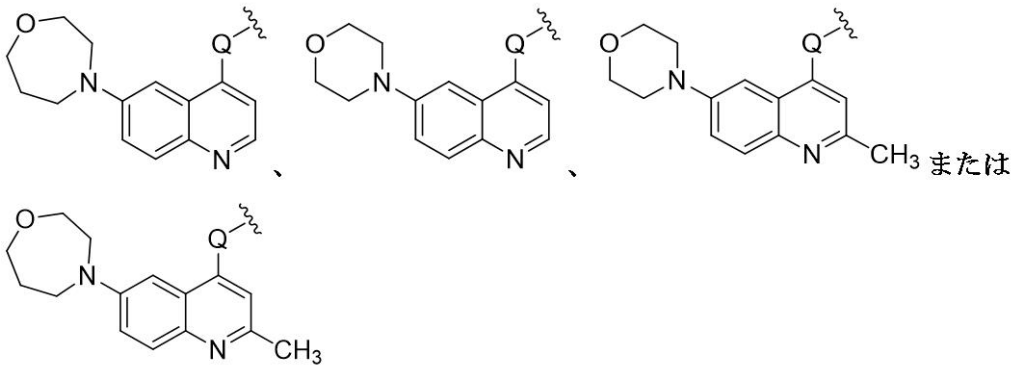
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２３】



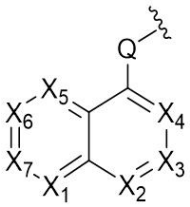
は、

【化２２４】



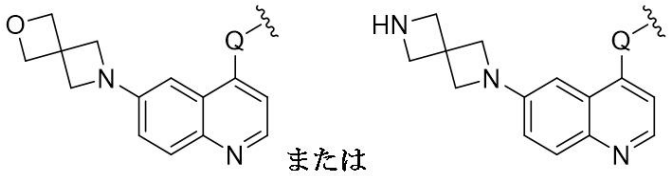
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２５】



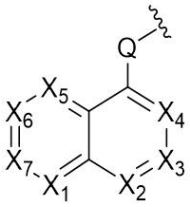
は、

【化２２６】



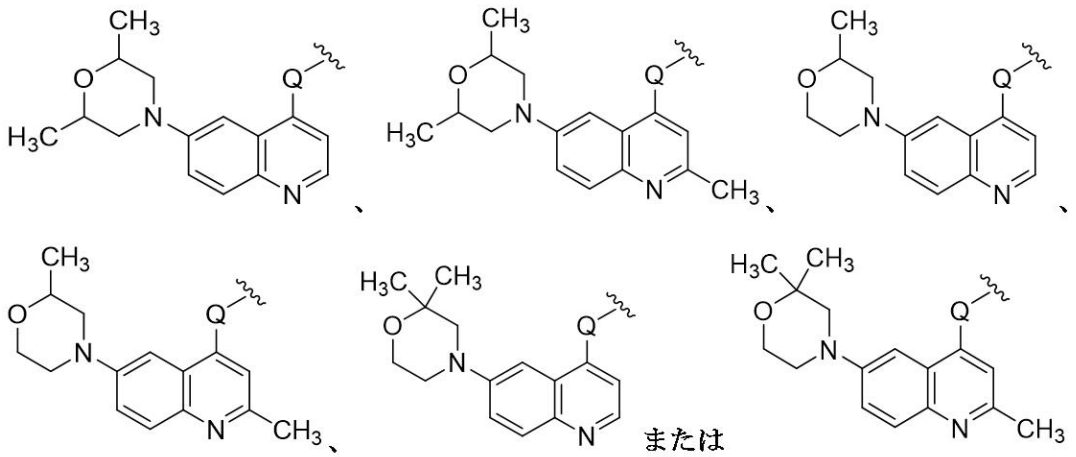
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２７】



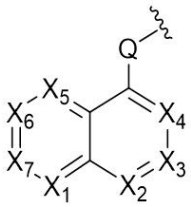
は、

【化２２８】



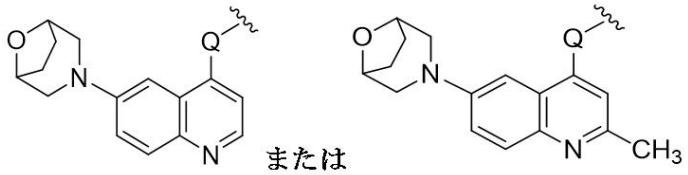
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２２９】



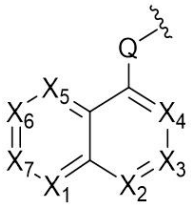
は、

【化２３０】



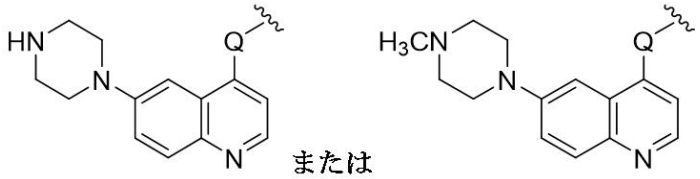
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３１】



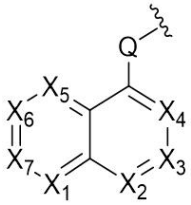
は、

【化２３２】



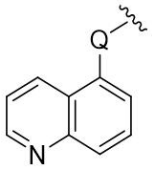
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３３】



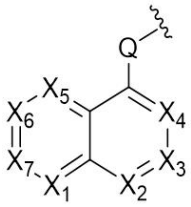
は、

【化２３４】



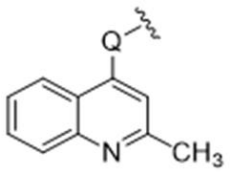
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３５】



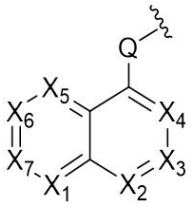
は、

【化２３６】



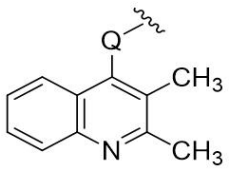
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２３７】



は、

【化２３８】

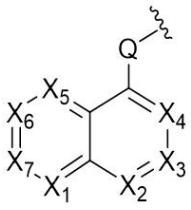


の構造を有する。

【０２２１】

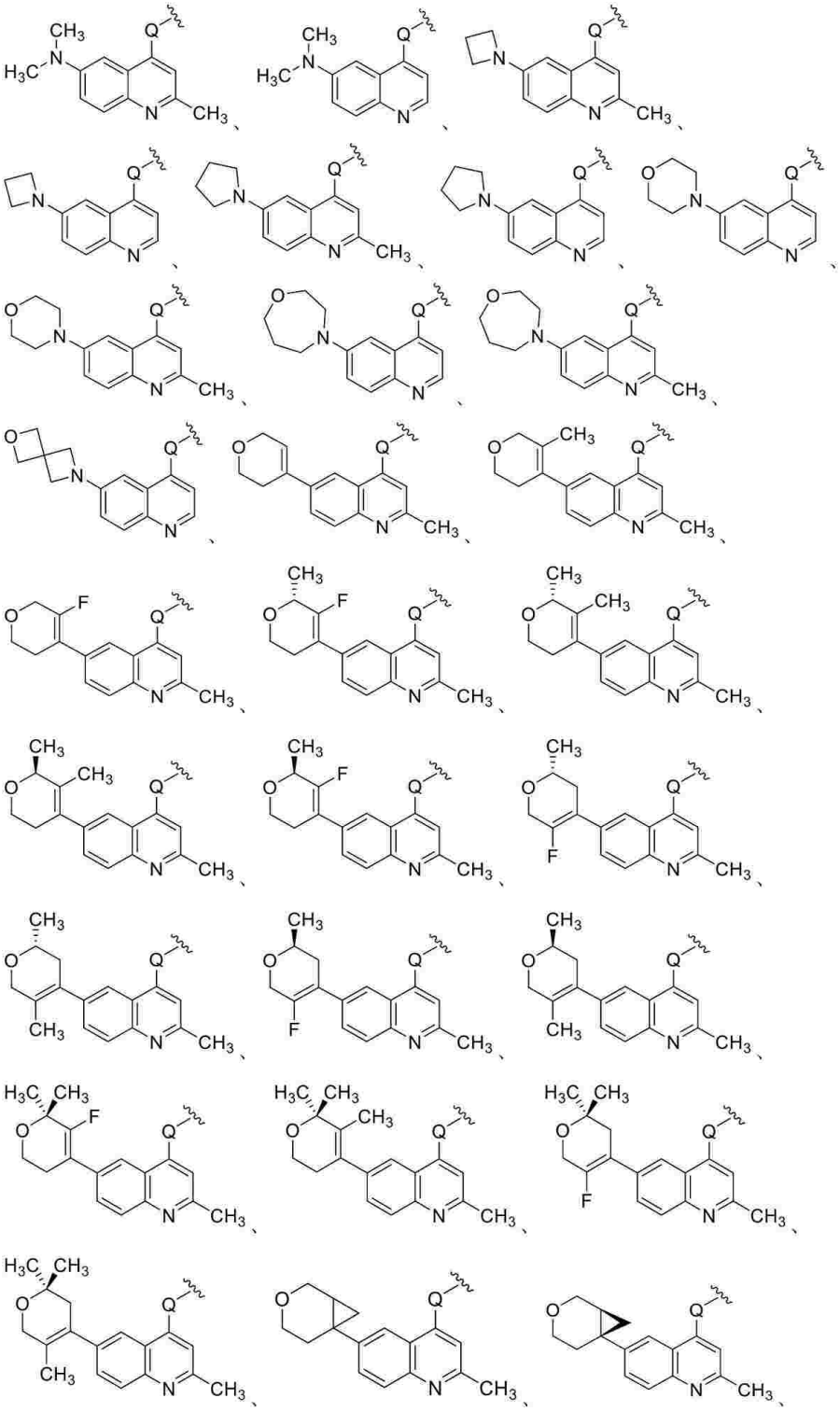
一部の実施形態では、構造部分

【化２３９】

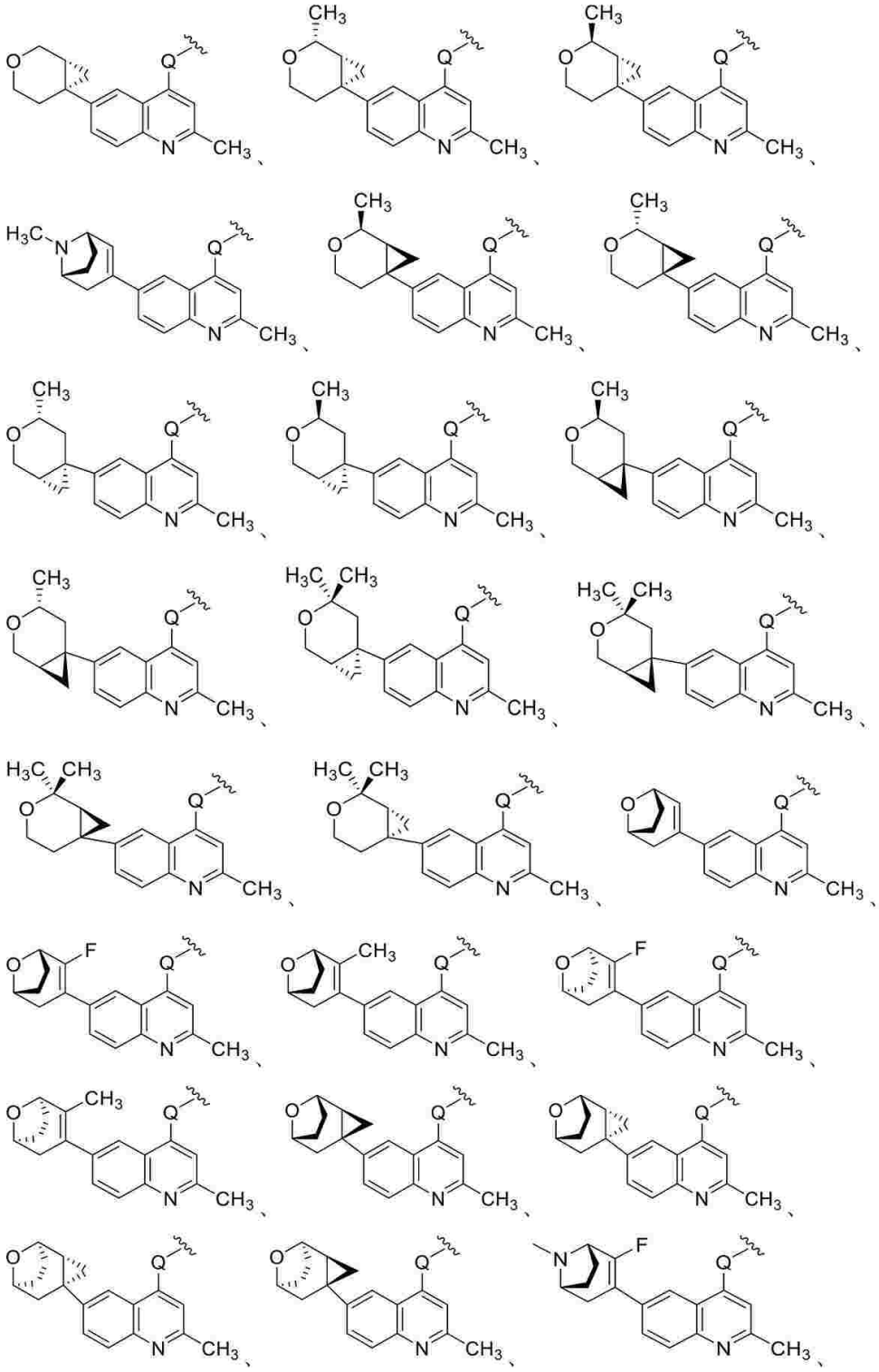


は、

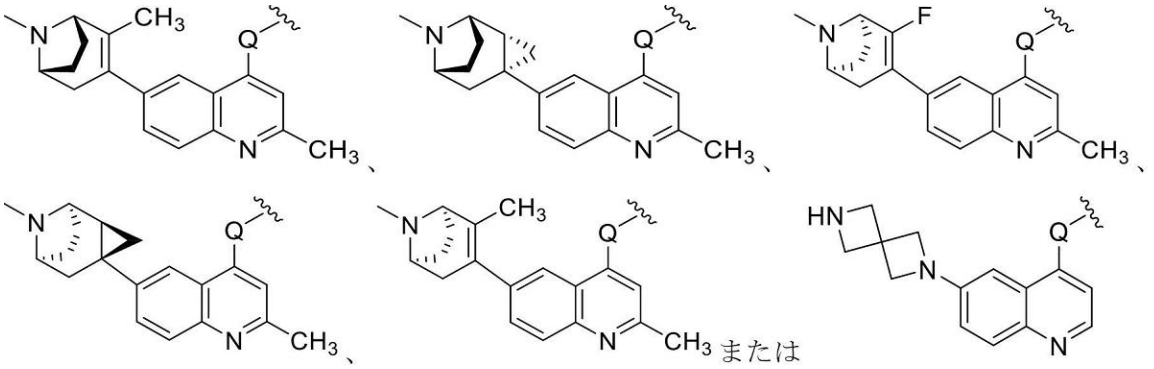
【化２４０】



【化２４１】

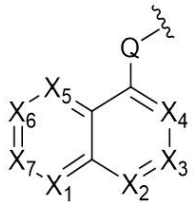


【化２４２】



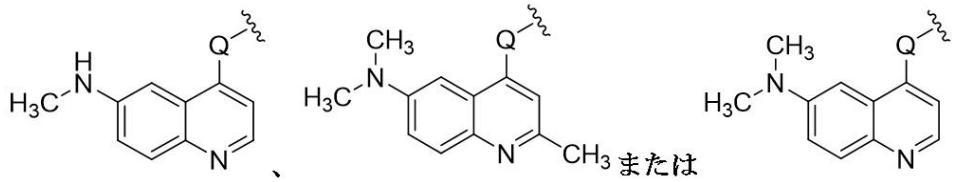
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４３】



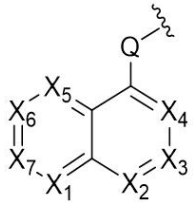
は、

【化２４４】



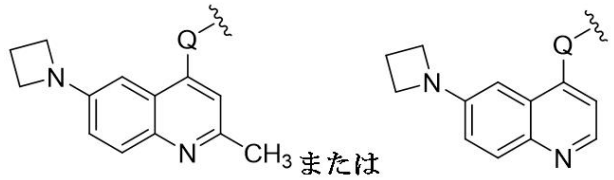
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４５】



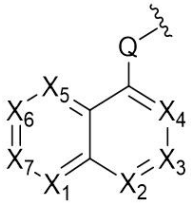
は、

【化２４６】



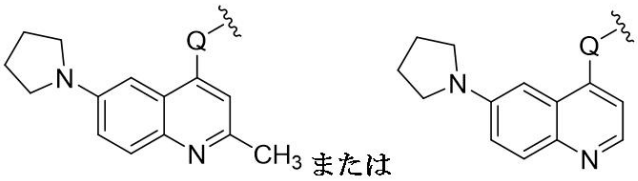
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４７】



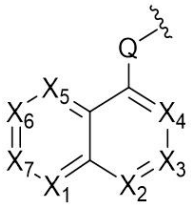
は、

【化２４８】



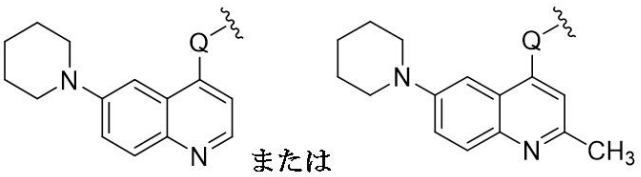
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２４９】



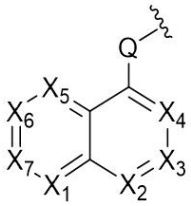
は、

【化２５０】



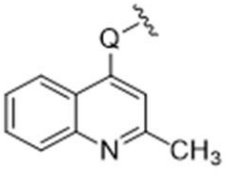
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５１】



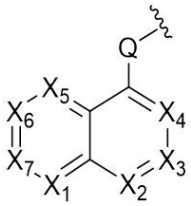
は、

【化２５２】



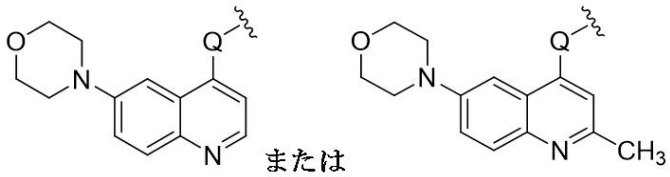
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５３】



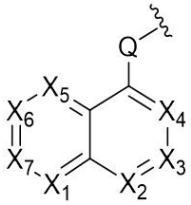
は、

【化２５４】



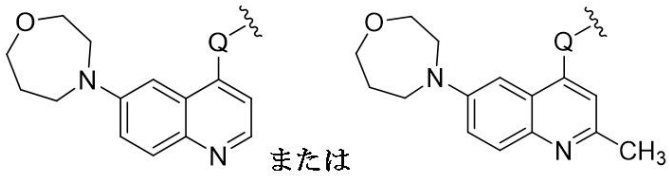
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５５】



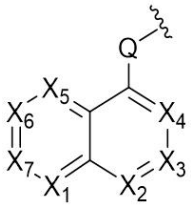
は、

【化２５６】



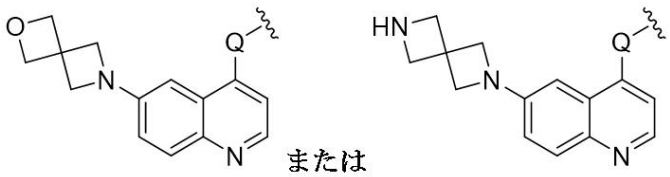
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５７】



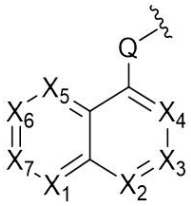
は、

【化２５８】



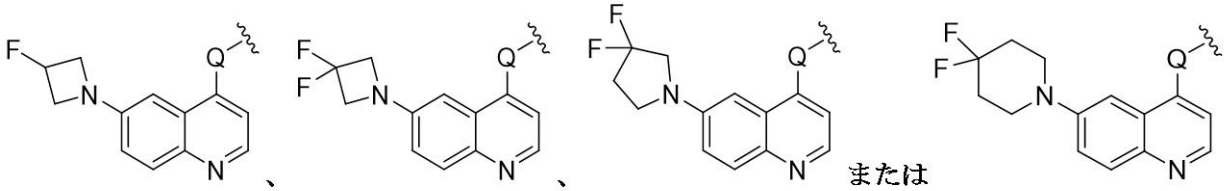
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２５９】



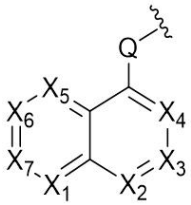
は、

【化２６０】



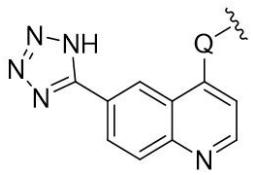
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２６１】



は、

【化２６２】

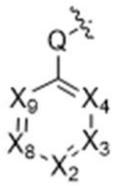


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２２２】

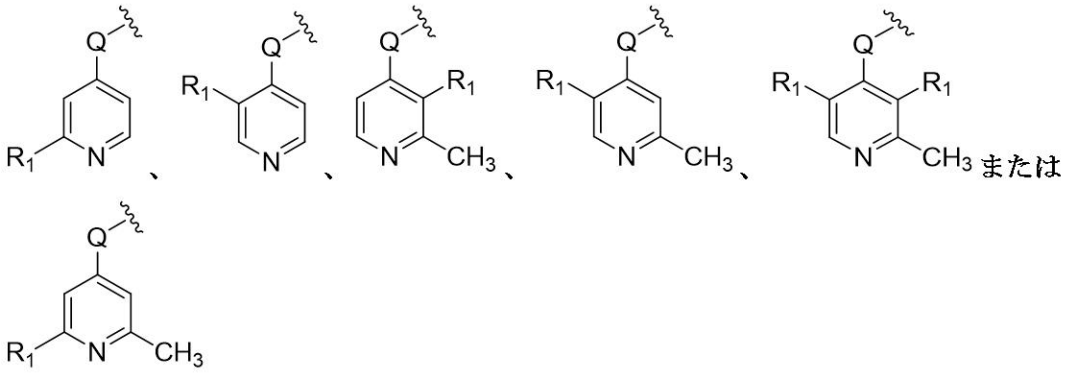
一部の実施形態では、構造部分

【化２６３】



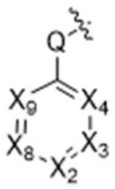
は、

【化２６４】



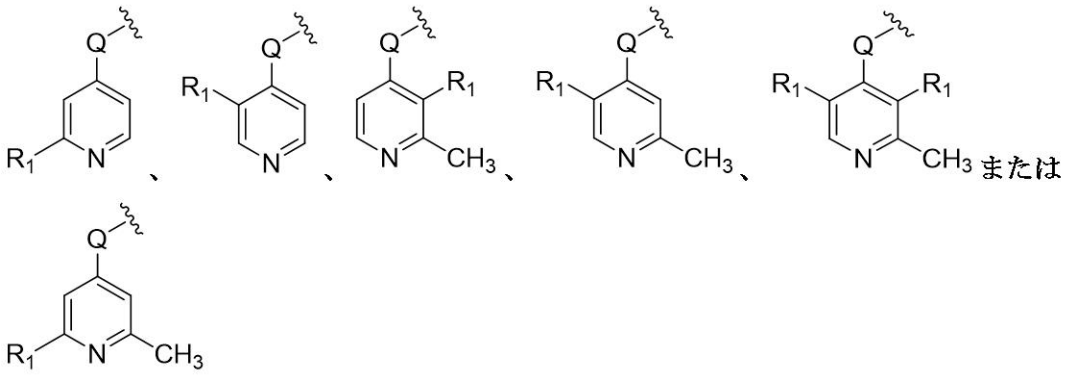
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンである。一部の実施形態では、構造部分

【化２６５】



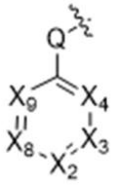
は、

【化２６６】



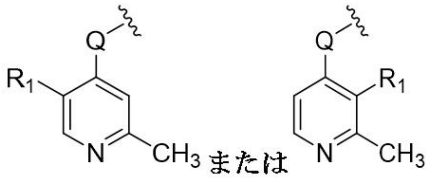
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はＨ、Ｄ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、Ｆ、ＣｌまたはＢｒである。一部の実施形態では、構造部分

【化２６７】



は、

【化２６８】

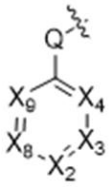


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨであり、Ｒ１はメチルまたはＣｌである。

【０２２３】

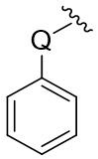
一部の実施形態では、構造部分

【化２６９】



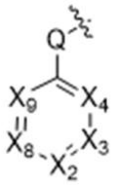
は、

【化２７０】



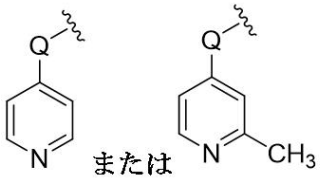
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２７１】



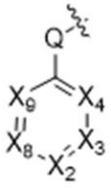
は、

【化２７２】



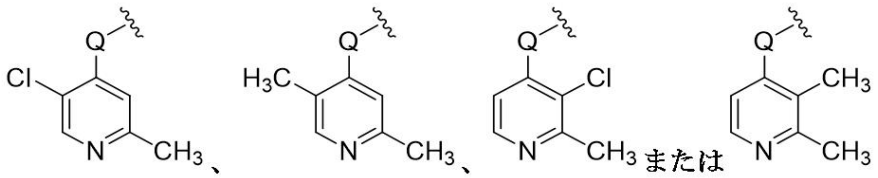
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２７３】



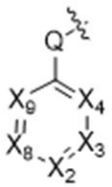
は、

【化２７４】



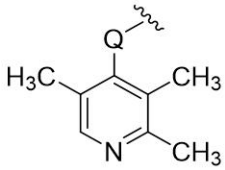
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２７５】



は、

【化２７６】

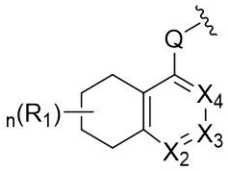


の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２２４】

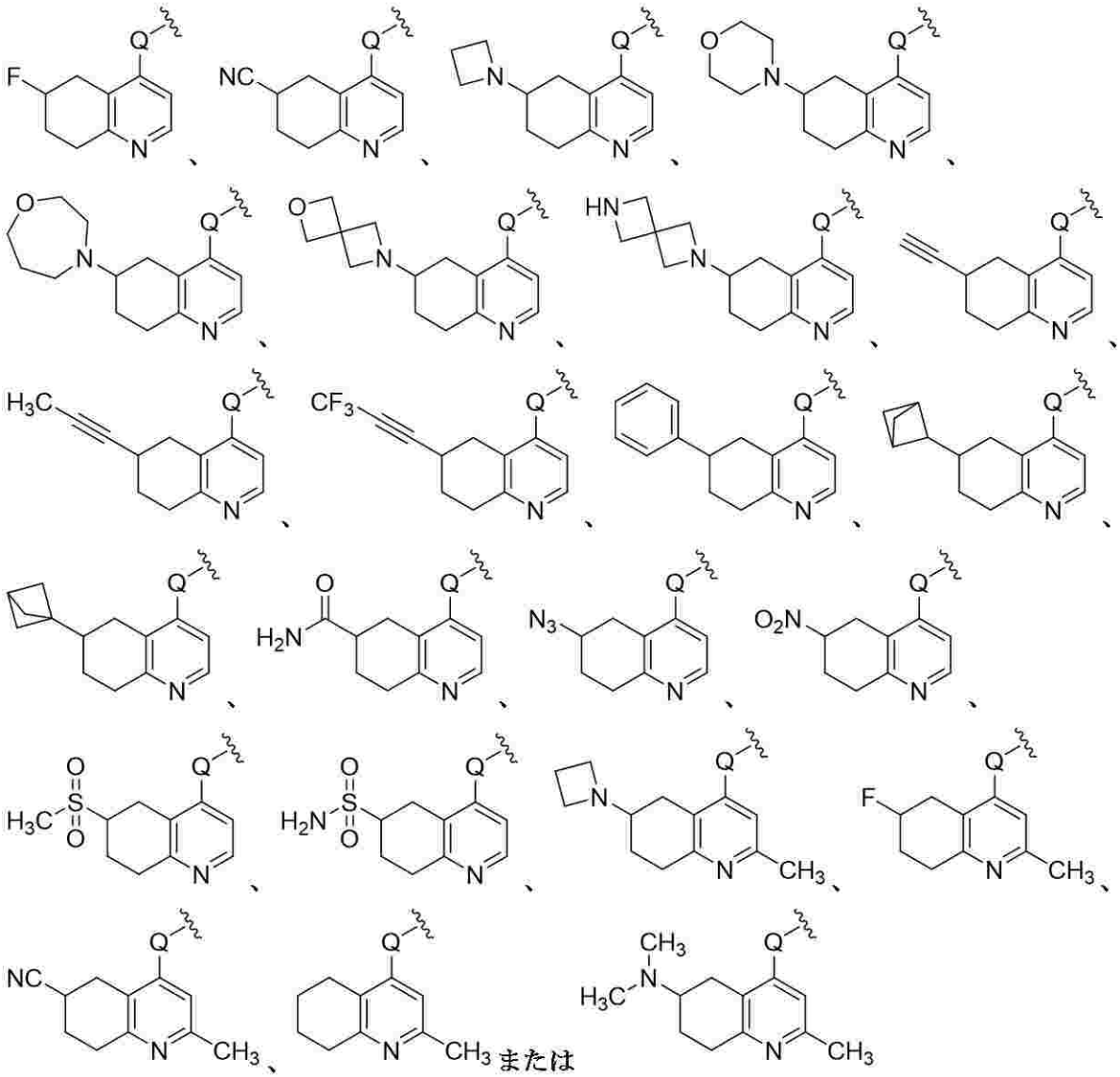
一部の実施形態では、構造部分

【化２７７】



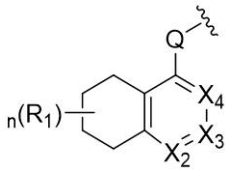
は、

【化２７８】



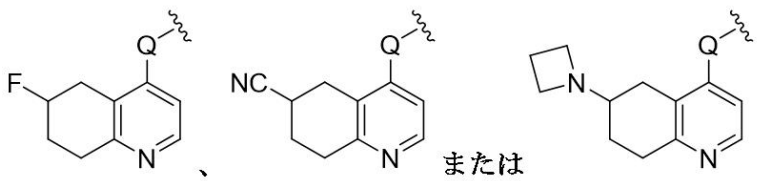
の構造を有し、ＱはＯまたはＮＨである。一部の実施形態では、構造部分

【化２７９】



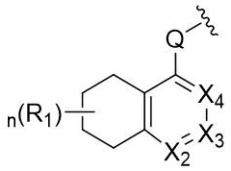
は、

【化２８０】



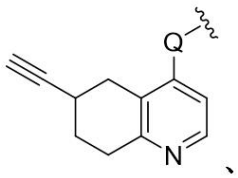
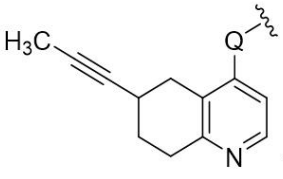
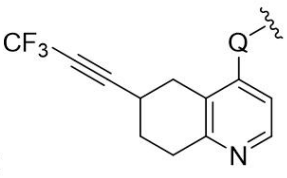
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８１】



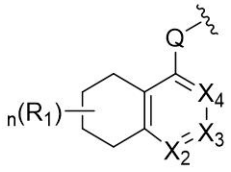
は、

【化２８２】


、

または


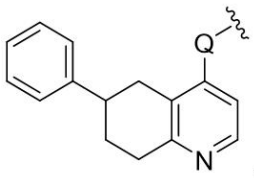
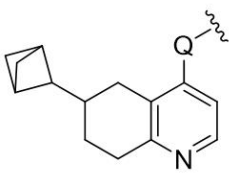
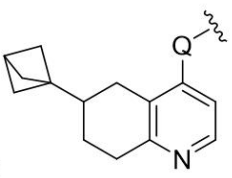
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８３】



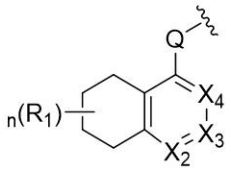
は、

【化２８４】


、

または


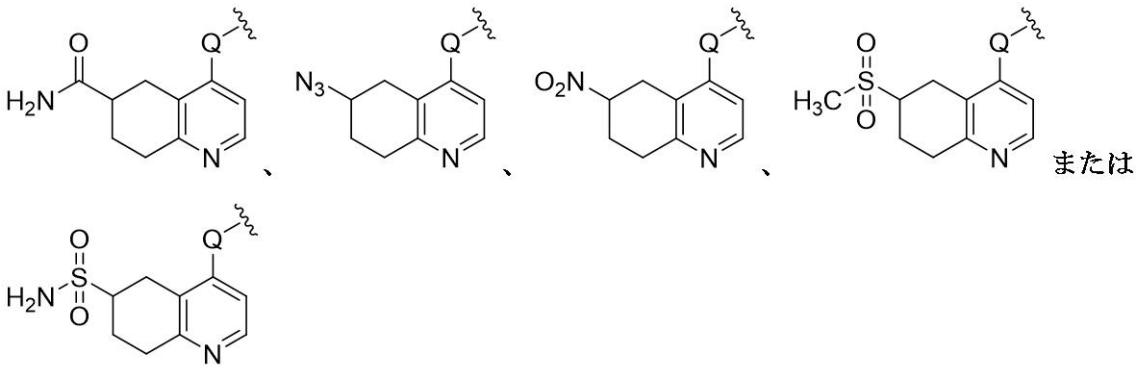
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８５】



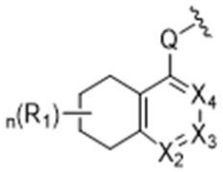
は、

【化２８６】



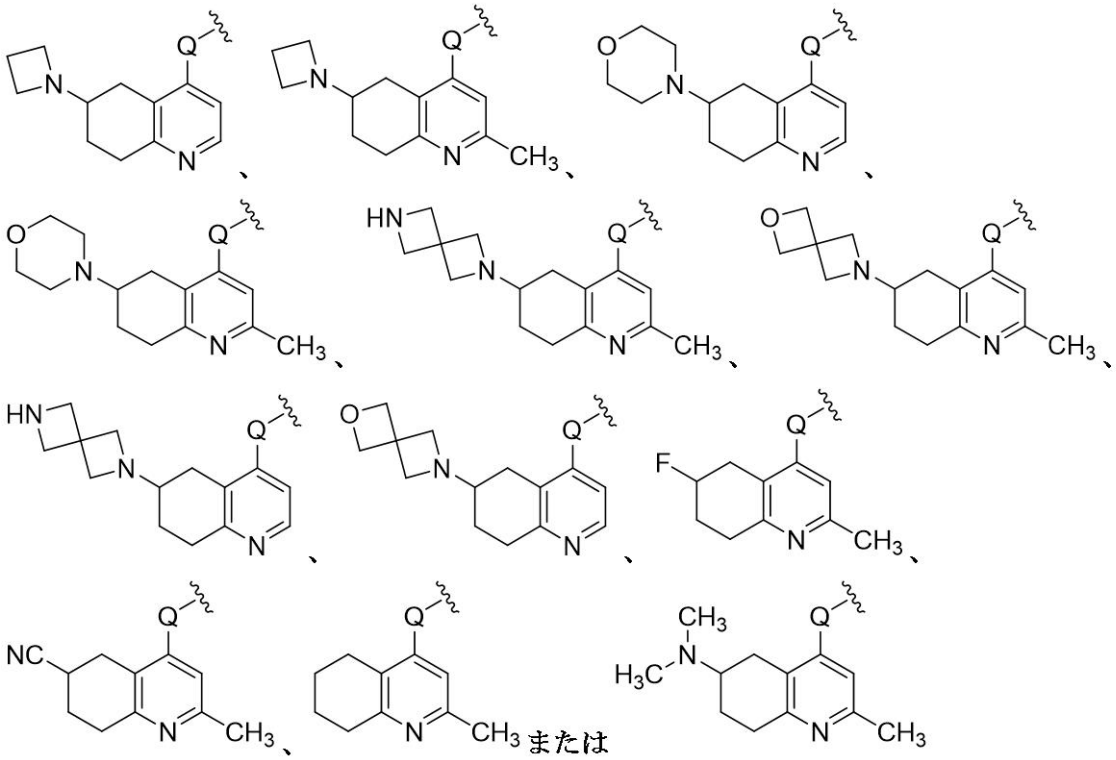
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２８７】



は、

【化２８８】



の構造を有する。一部の実施形態では、ＱはＯまたはＮＨである。

【０２２５】

一部の実施形態では、化合物は式Ｉａの構造を有する。

【０２２６】

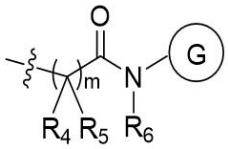
一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれ独立して、CR_2またはＮである。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5はそれぞれCR_2である。一部の実施形態では、Y_1、Y_2、Y_3、Y_4およびY_5は、それぞれＣ

Ｈである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$はそれぞれＮである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの１つはＣＲ$_2$であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの１つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの２つはＣＲ$_2$であり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの２つはＣＨであり、残りはＮである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの３つはＣＲ$_2$であり、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの２つはＮである。一部の実施形態では、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの３つは、ＣＨであり、Ｙ$_1$、Ｙ$_2$、Ｙ$_3$、Ｙ$_4$およびＹ$_5$のうちの２つはＮである。

【０２２７】

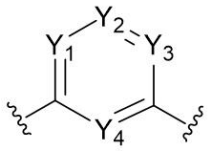
一部の実施形態では、構造部分

【化２８９】



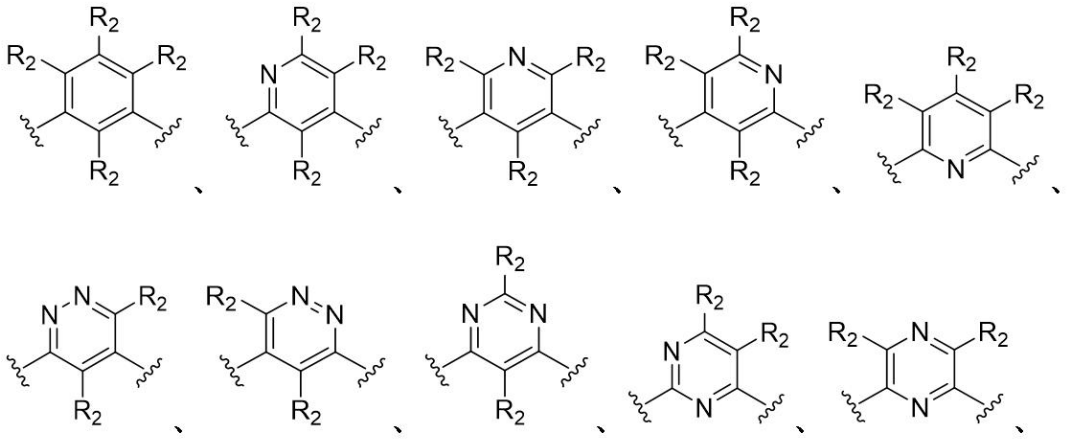
は、Ｙ$_5$に結合しており、構造部分

【化２９０】



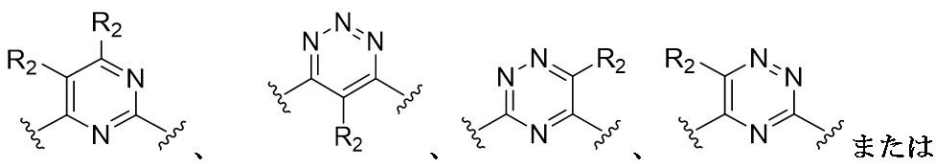
は、

【化２９１】

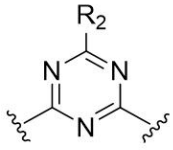


、

、



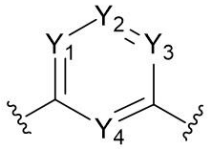
、



または

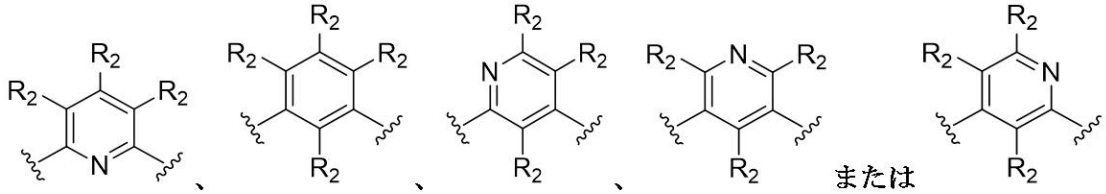
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２９２】



は、

【化２９３】

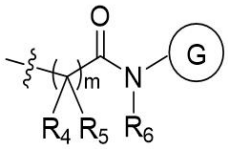


の構造を有する。

【０２２８】

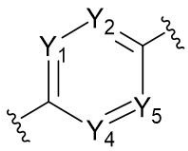
一部の実施形態では、構造部分

【化２９４】



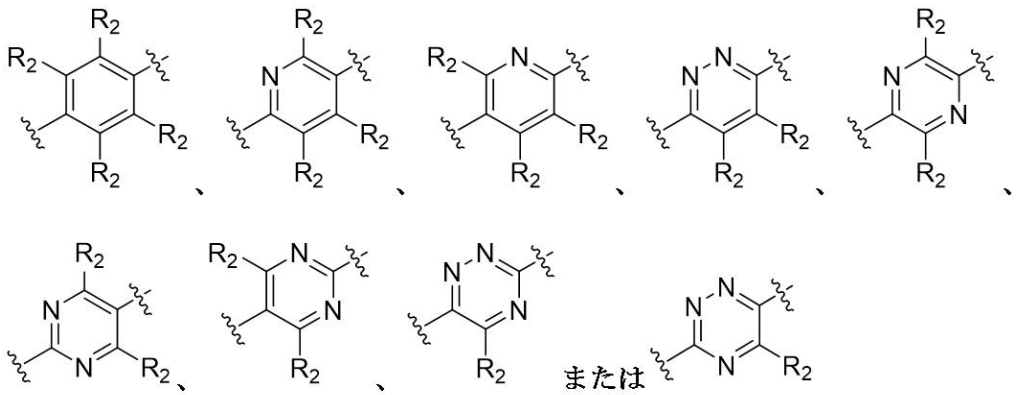
はＹ１に結合しており、構造部分

【化２９５】



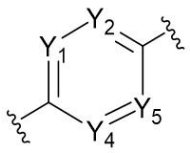
は

【化２９６】



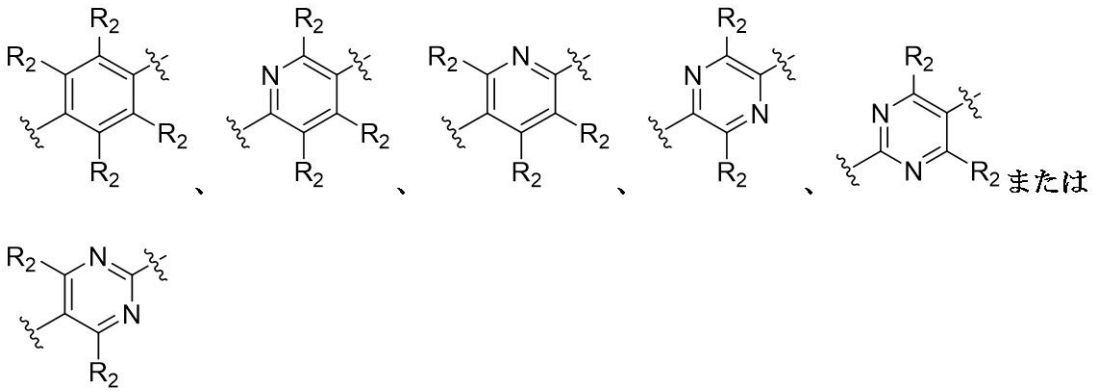
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化２９７】



は、

【化２９８】

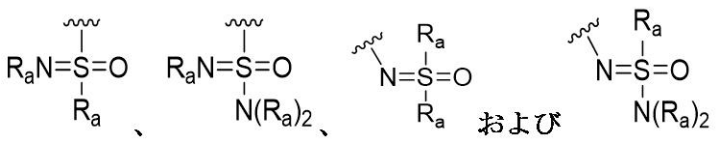


の構造を有する。

【０２２９】

一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－OR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$および－$N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルおよび(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、－OR_a、－SR_a、－$N(R_a)_2$、－COR_a、－CO_2R_a、$CON(R_a)_2$、－CN、－NC、NO_2、N_3、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$および－$N(R_a)SO_2R_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、

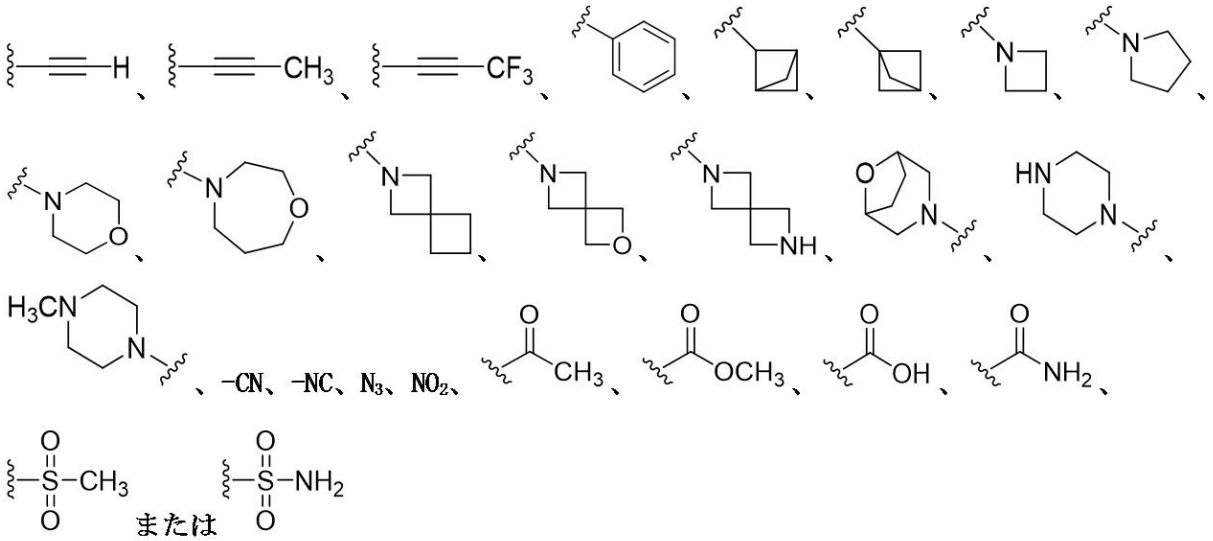
【化２９９】



からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、H、D、ハロゲン、OR_a、$N(R_a)_2$、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_1～C_6)アルキニル、アリール、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、－CN、－

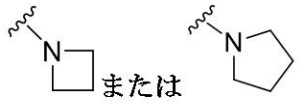
ＮＣ、Ｎ$_3$、ＮＯ$_2$、ＣＯＲ$_a$、ＣＯ$_2$Ｒ$_a$、ＣＯＮ(Ｒ$_a$)$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ$_a$または－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_7$)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$または－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキニル、アリール、(Ｃ$_4$～Ｃ$_{10}$)ビシクロアルキル、－ＳＯ$_2$Ｒ$_a$または－ＳＯ$_2$Ｎ(Ｒ$_a$)$_2$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、ＮＨ$_2$、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化３００】



である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ$_3$、Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$、

【化３０１】

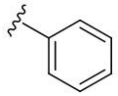


である。

【０２３０】

一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＨ、Ｄまたはハロゲンである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＯＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＮＨ$_2$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在はＮ(ＣＨ$_3$)$_2$である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在は、

【化３０２】



である。一部の実施形態では、Ｒ$_2$の少なくとも１つの存在は、

【化３０３】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３０４】



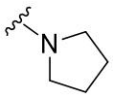
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３０５】



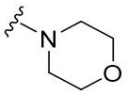
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３０６】



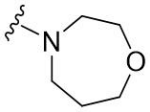
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３０７】



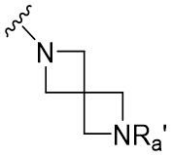
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３０８】



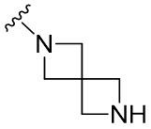
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３０９】



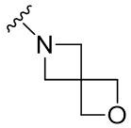
[式中、R_a'はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１０】



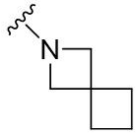
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１１】



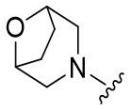
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１２】



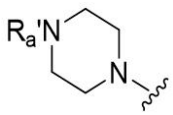
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１３】



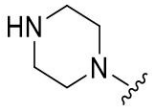
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１４】



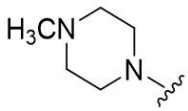
[式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１５】



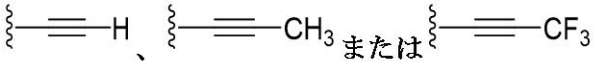
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１６】



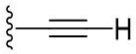
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１７】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３１８】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

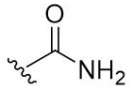
【化３１９】

である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２０】

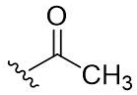
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２１】



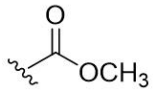
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２２】



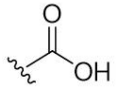
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２３】



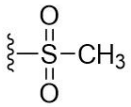
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２４】



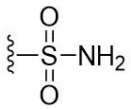
である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２５】



である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は、

【化３２６】

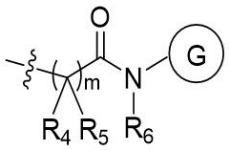


である。

【０２３１】
一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、－Ｎ(R_a)$_2$、NO_2および－OR_aからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_2の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、CH_3、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ(CH_3)$_2$である。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在は－Ｎ(R_a)$_2$、NO_2または－OR_aである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_2の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_2はＨまたはCH_3である。

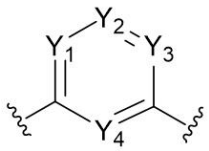
【０２３２】
一部の実施形態では、部分

【化３２７】



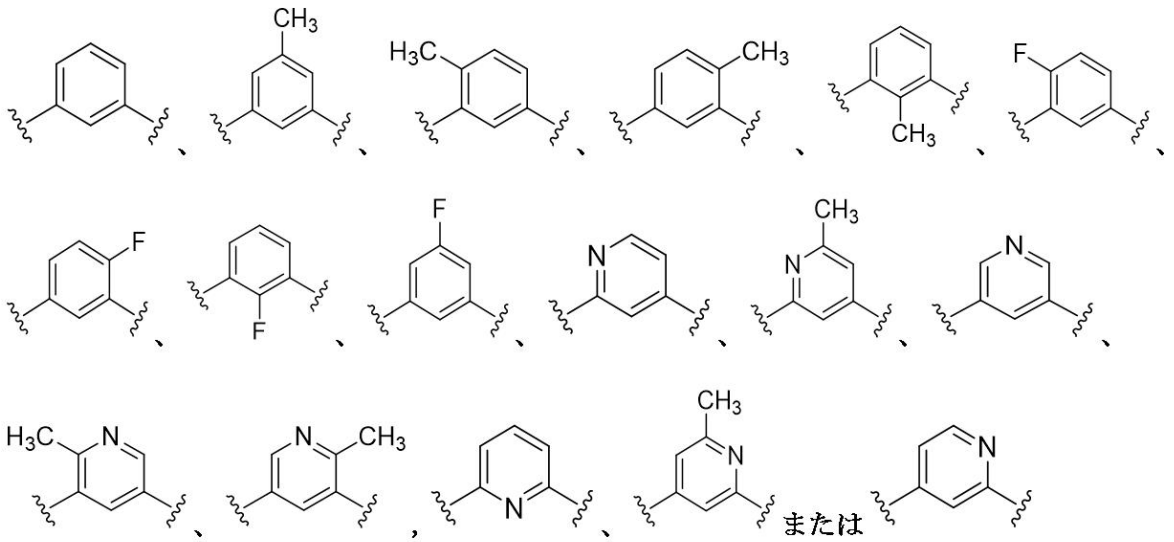
は、Y_5に結合しており、構造部分

【化３２８】



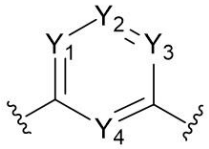
は

【化３２９】



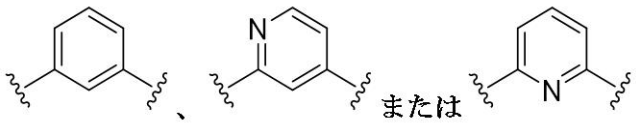
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３３０】



は、

【化３３１】

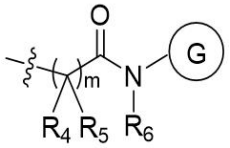


の構造を有する。

【０２３３】

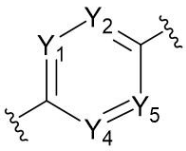
一部の実施形態では、部分

【化３３２】



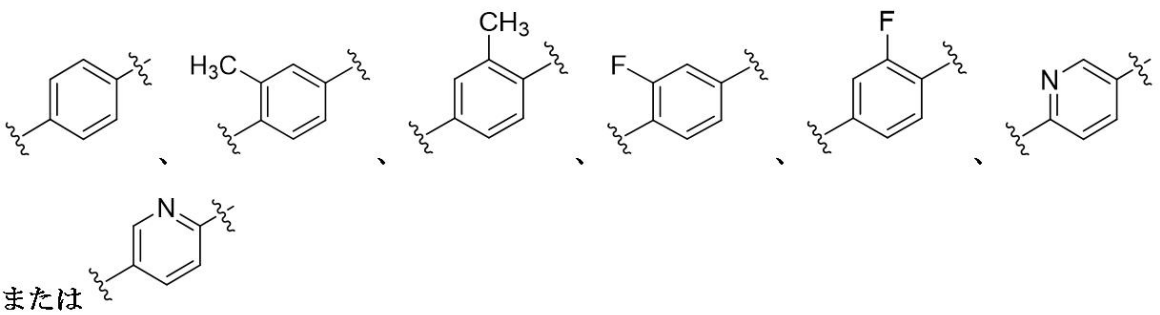
は、Y_3に結合しており、構造部分

【化３３３】



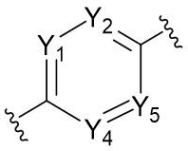
は、

【化３３４】



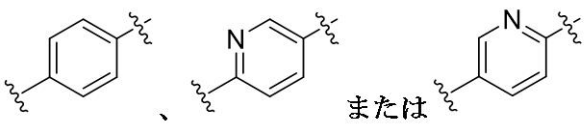
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３３５】



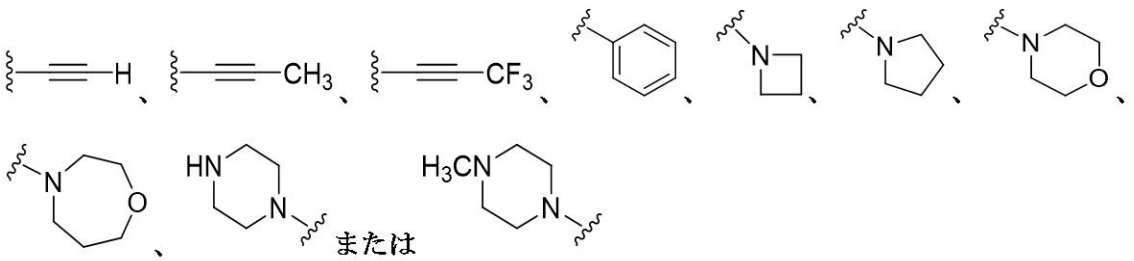
は、

【化３３６】

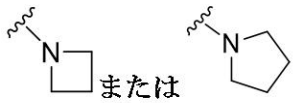


の構造を有する。

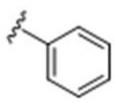
【０２３４】
一部の実施形態では、ｍは０である。一部の実施形態では、ｍは１である。一部の実施形態では、ｍは２である。一部の実施形態では、ｍは３である。一部の実施形態では、ｍは２または３である。
【０２３５】
一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａおよび－Ｎ$(R_a)_2$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキルおよび$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、－ＯＲａまたは－$N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルまたは$N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、
【化３３７】



である。一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、CH_3、$N(CH_3)_2$、
【化３３８】



である。
【０２３６】
一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はＨまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、
【化３３９】



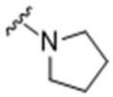
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４０】



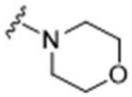
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４１】



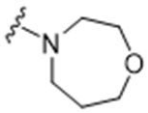
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４２】



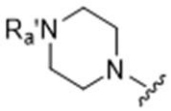
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４３】



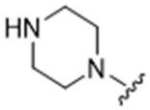
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４４】



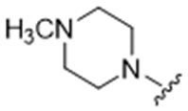
[式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである]である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４５】



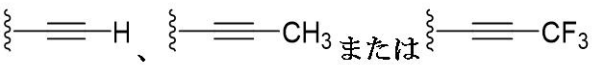
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４６】



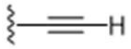
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４７】



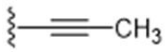
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４８】



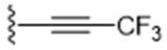
である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３４９】



である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、

【化３５０】



である。

【０２３７】

一部の実施形態では、R_4の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在は、Ｈ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はＨまたはCH_3である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はＯＨまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はハロゲンである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_4の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_4はＨまたはCH_3である。

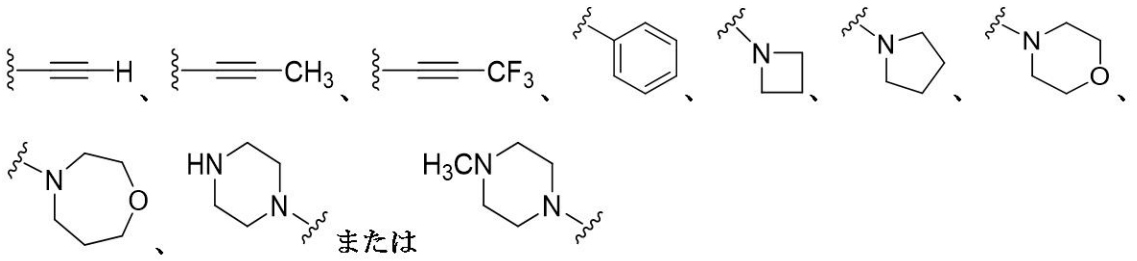
【０２３８】

一部の実施形態では、２個の隣接する炭素に結合しているいずれか２つのR_4基は、これらが結合している２個の隣接する炭素原子と一緒になって、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルまたはハロゲン化$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルを形成する。

【０２３９】

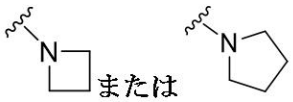
一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$-OR_a$および$-N(R_a)_2$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、$(C_3～C_7)$シクロアルキルおよび$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、$-OR_a$または$-N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルまたは$N(R_a)_2$である。一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、OCH_3、NH_2、$N(CH_3)_2$、

【化３５１】



である。一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、Ｈ、Ｆ、CH_3、$N(CH_3)_2$、

【化３５２】

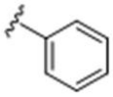


である。

【０２４０】

一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＨまたはハロゲンである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３５３】



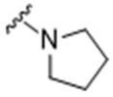
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３５４】



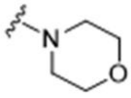
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３５５】



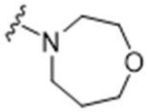
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３５６】



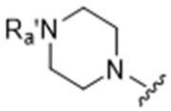
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３５７】



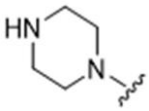
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３５８】



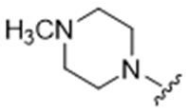
(式中、R_a'はHまたは(C_1～C_6)アルキルである)である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３５９】



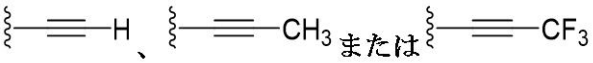
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３６０】



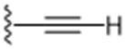
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３６１】



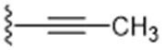
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３６２】



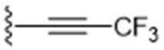
である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３６３】



である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在は、

【化３６４】



である。

【０２４１】

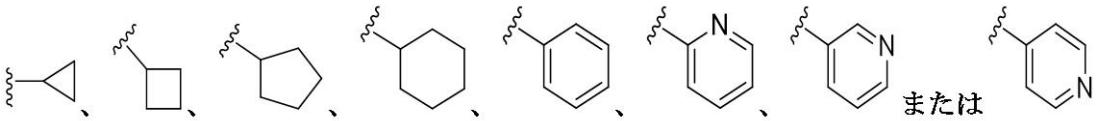
一部の実施形態では、R_5の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、－N(R_a)$_2$、NO_2および－OR_aからなる群から選

択される。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＨまたはCH_3である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＯＨまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はハロゲンである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_5の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_5はＨまたはCH_3である。

【０２４２】

一部の実施形態では、R_6は、Ｈ、(C_1～C_6)アルキル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_6はＨまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_6は(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_6はＨ、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、

【化３６５】

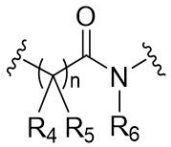


である。一部の実施形態では、R_6はＨまたはCH_3である。一部の実施形態では、R_6はＨである。一部の実施形態では、R_6はCF_3である。

【０２４３】

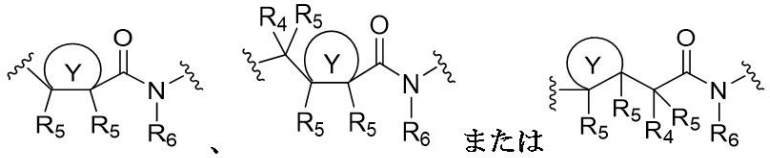
一部の実施形態では、構造部分

【化３６６】



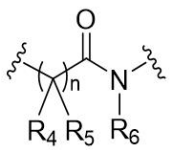
は、

【化３６７】



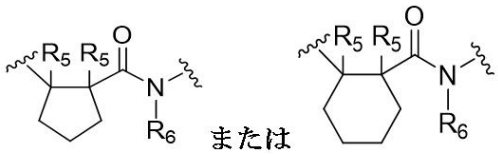
の構造を有し、Ｙ環は(C_3～C_7)シクロアルキルである。一部の実施形態では、構造部分

【化３６８】



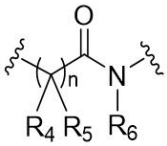
は、

【化３６９】



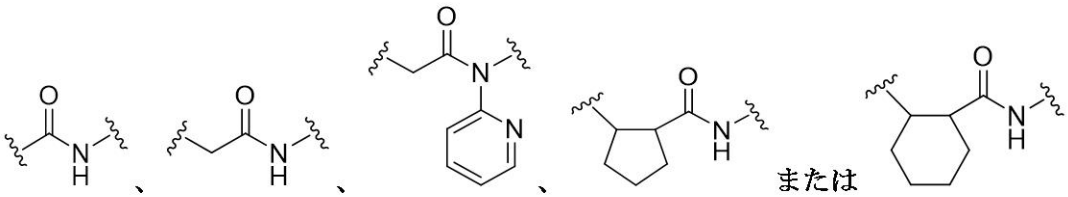
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３７０】



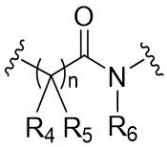
は、

【化３７１】



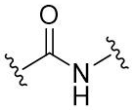
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３７２】



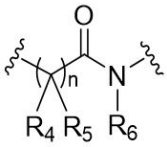
は、

【化３７３】



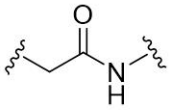
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３７４】



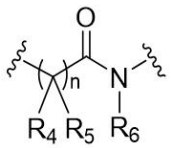
は、

【化３７５】



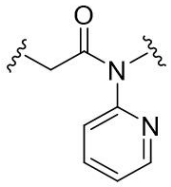
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３７６】



は、

【化３７７】



の構造を有する。

【０２４４】

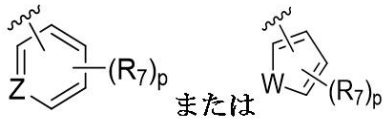
一部の実施形態では、

【化３７８】



は、

【化３７９】



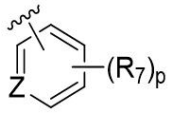
である。一部の実施形態では、

【化３８０】



は、

【化３８１】



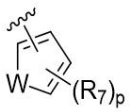
である。一部の実施形態では、

【化３８２】



は、

【化３８３】

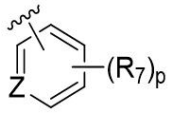


である。一部の実施形態では、ＺはＣＲ$_3$である。一部の実施形態では、ＺはＮである。一部の実施形態では、ＷはＯである。一部の実施形態では、ＷはＳである。一部の実施形態では、ＷはＮＲ$_8$である。

【０２４５】

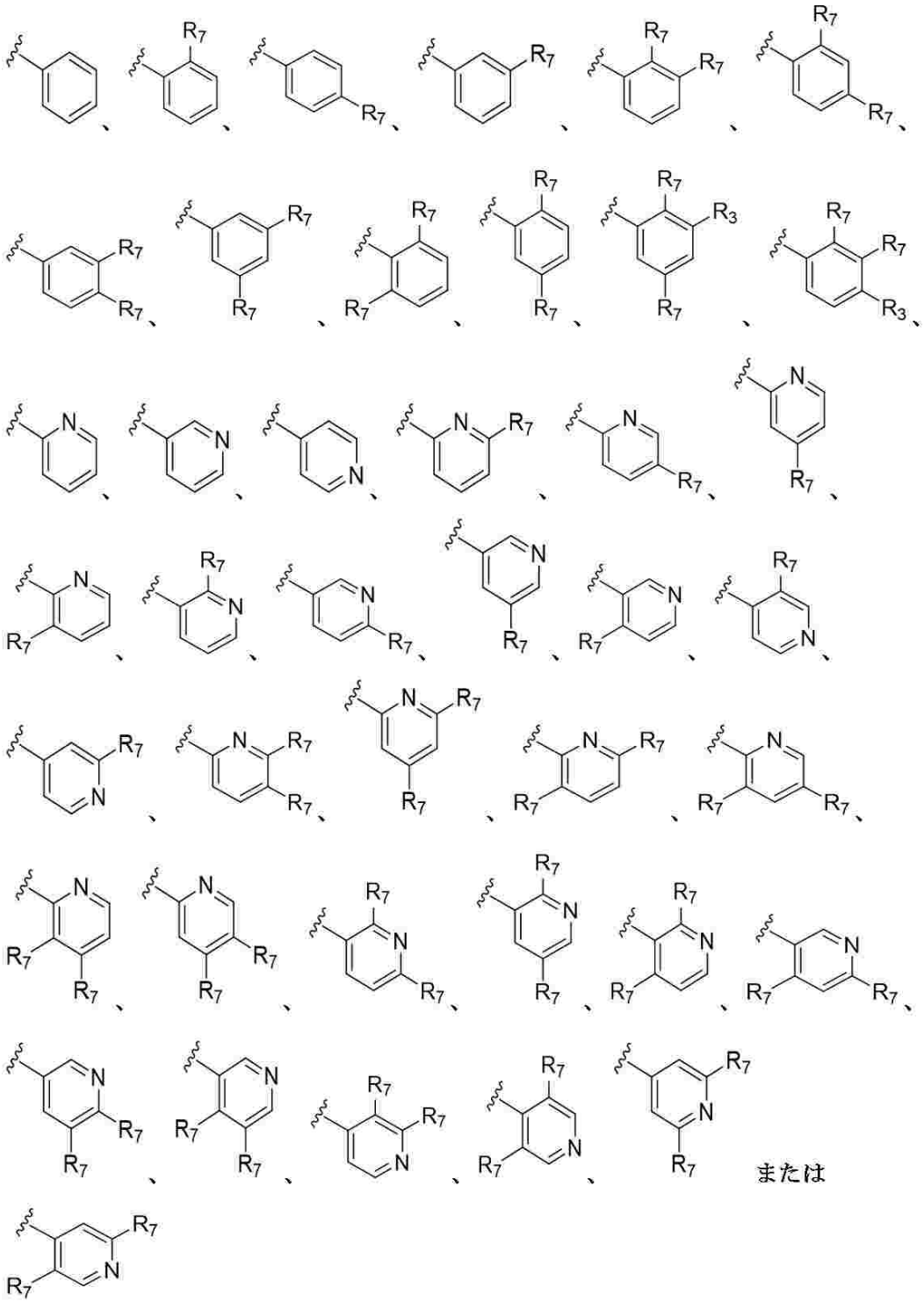
一部の実施形態では、構造部分

【化３８４】



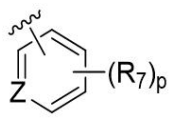
は、

【化３８５】



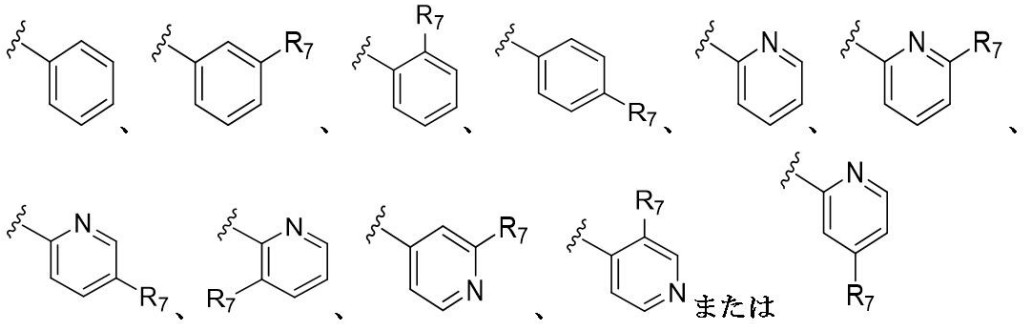
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３８６】



は、

【化３８７】

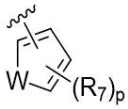


の構造を有する。

【０２４６】

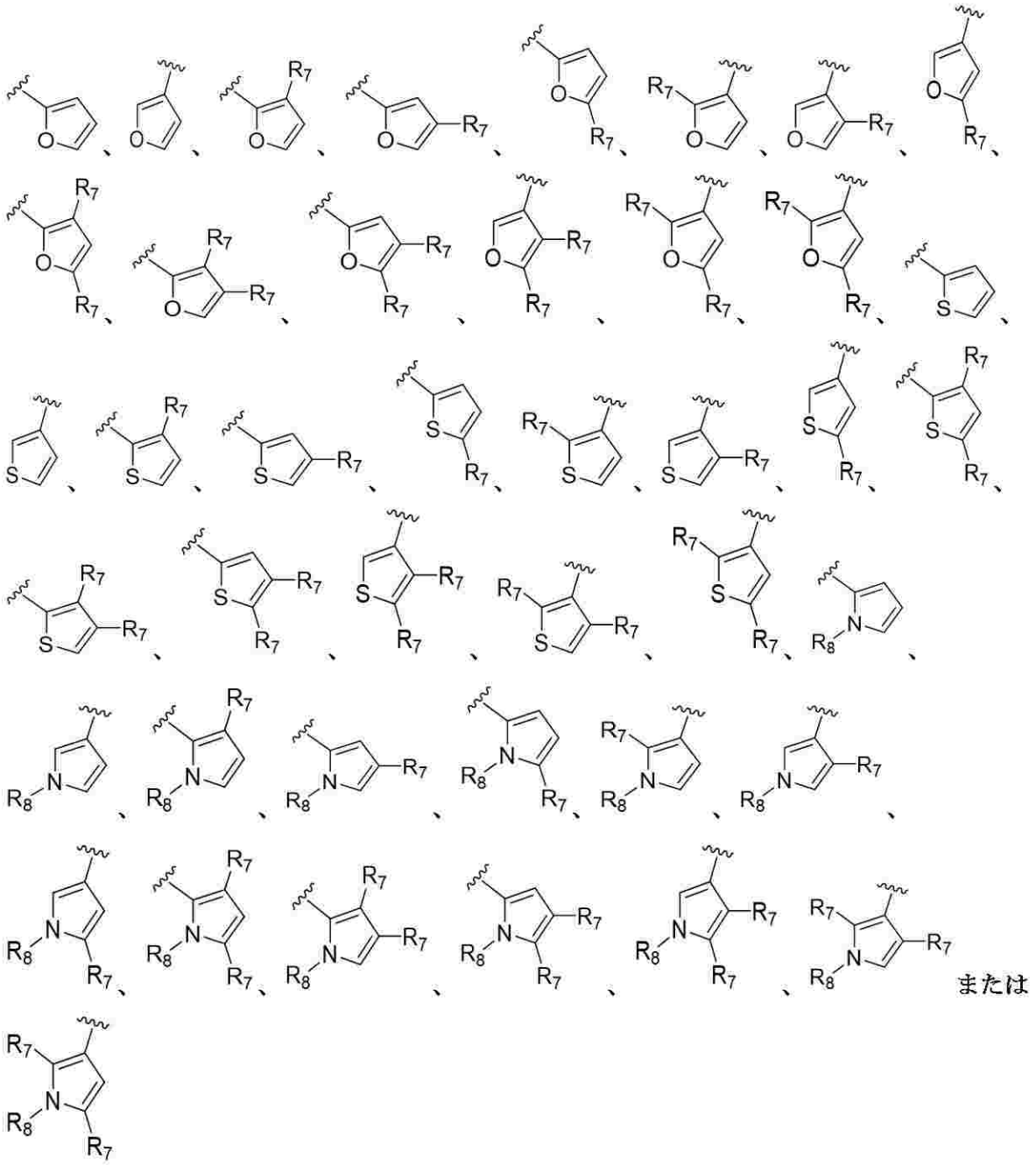
一部の実施形態では、構造部分

【化３８８】



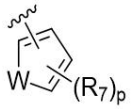
は、

【化３８９】



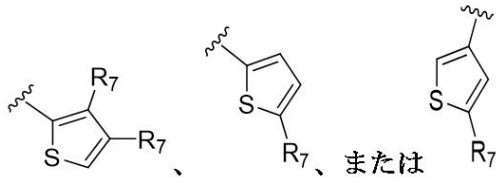
の構造を有する。一部の実施形態では、構造部分

【化３９０】



は、

【化３９１】

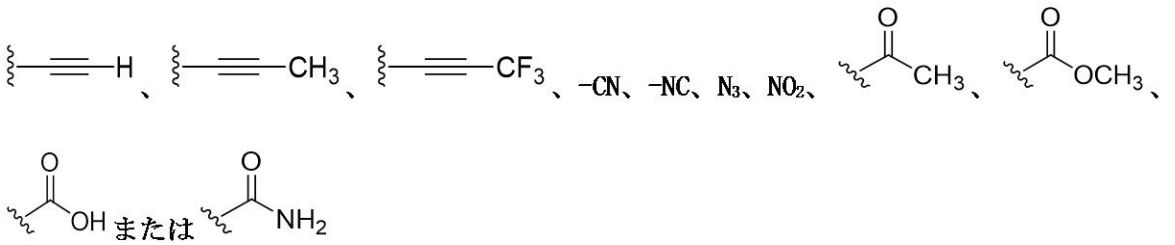


の構造を有する。

【０２４７】

一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニル、$(C_2～C_6)$ハロアルキニル、－ＯＲａ、－Ｎ$(R_a)_2$、－ＣＯＲａ、－ＣＯ$_2$Ｒａ、ＣＯＮ$(R_a)_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ$_2$またはＮ$_3$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$(C_2～C_6)$アルケニル、$(C_2～C_6)$ハロアルケニル、$(C_2～C_6)$アルキニルおよび$(C_2～C_6)$ハロアルキニルからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ$(R_a)_2$、－ＣＯＲａ、－ＣＯ$_2$Ｒａ、ＣＯＮ$(R_a)_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ$_2$およびＮ$_3$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、Ｎ$(R_a)_2$または－ＣＮである。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CH_3、OCH_3、NH_2、Ｎ$(CH_3)_2$、

【化３９２】

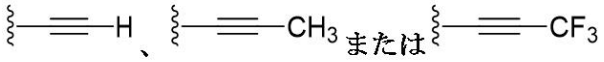


である。一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、CH_3またはＮ$(CH_3)_2$である。

【０２４８】

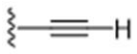
一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、Ｈ、ＤまたはハロゲンＦである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＮ$(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は

【化３９３】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は

【化３９４】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９５】



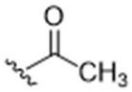
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９６】



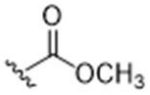
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は－ＣＮである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９７】



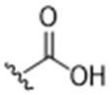
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９８】



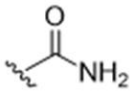
である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化３９９】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在は、

【化４００】



である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はN_3である。

【０２４９】

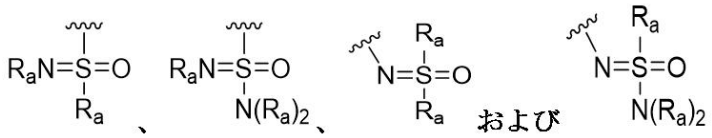
一部の実施形態では、R_3の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、－Ｎ(R_a)$_2$、NO_2および－ＯＲａからなる群から選択される。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨ、CH_3、ＯＨ、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨまたはCH_3である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＯＨまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はハロゲンである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_3の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_3はＨまたはCH_3である。

【０２５０】

一部の実施形態では、R_7の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、(C_1～C_6)ハロアルキル、(C_2～C_6)アルケニル、(C_2～C_6)ハロアルケニル、(C_2～C_6)アルキニル、(C_2～C_6)ハロアルキニル、(C_3～C_7)シクロアルキル、(C_4～C_{10})ビシクロアルキル、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロビシクロアルキル、(C_4～C_{10})ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、－ＯＲａ、－Ｎ(R_a)$_2$、－ＣＯＲａ、－CO_2R_a、ＣＯＮ(R_a)$_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、NO_2、N_3、－SO_2Ｒ

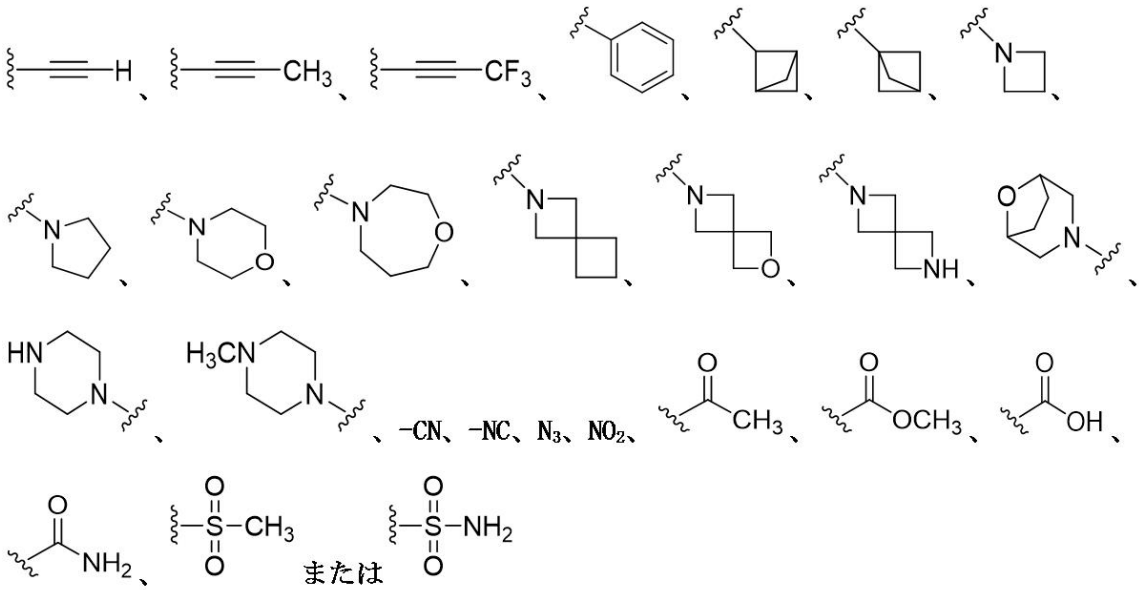
ａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)ハロアルキル、(Ｃ２～Ｃ６)アルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルケニル、(Ｃ２～Ｃ６)アルキニル、(Ｃ２～Ｃ６)ハロアルキニル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキルおよび(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロビシクロアルキルからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、(Ｃ４～Ｃ１０)ヘテロスピロアルキル、ハロゲン化(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－Ｎ(Ｒａ)２、－ＣＯＲａ、－ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＣＮ、－ＮＣ、ＮＯ２、Ｎ３、－ＳＯ２Ｒａ、－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２および－Ｎ(Ｒａ)ＳＯ２Ｒａからなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、

【化４０１】



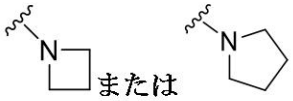
からなる群から選択される。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、ＯＲａ、Ｎ(Ｒａ)２、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、Ｎ３、ＮＯ２、ＣＯＲａ、ＣＯ２Ｒａ、ＣＯＮ(Ｒａ)２、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロゲン、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、Ｎ(Ｒａ)２または－ＣＮである。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ１～Ｃ６)アルキニル、アリール、(Ｃ４～Ｃ１０)ビシクロアルキル、－ＳＯ２Ｒａまたは－ＳＯ２Ｎ(Ｒａ)２である。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＨ３、ＯＣＨ３、ＮＨ２、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化４０２】



である。一部の実施形態では、Ｒ７の各存在は、独立して、Ｈ、Ｄ、Ｆ、ＣＨ３、Ｎ(ＣＨ３)２、

【化４０３】

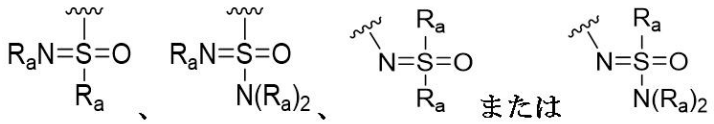


である。

【０２５１】

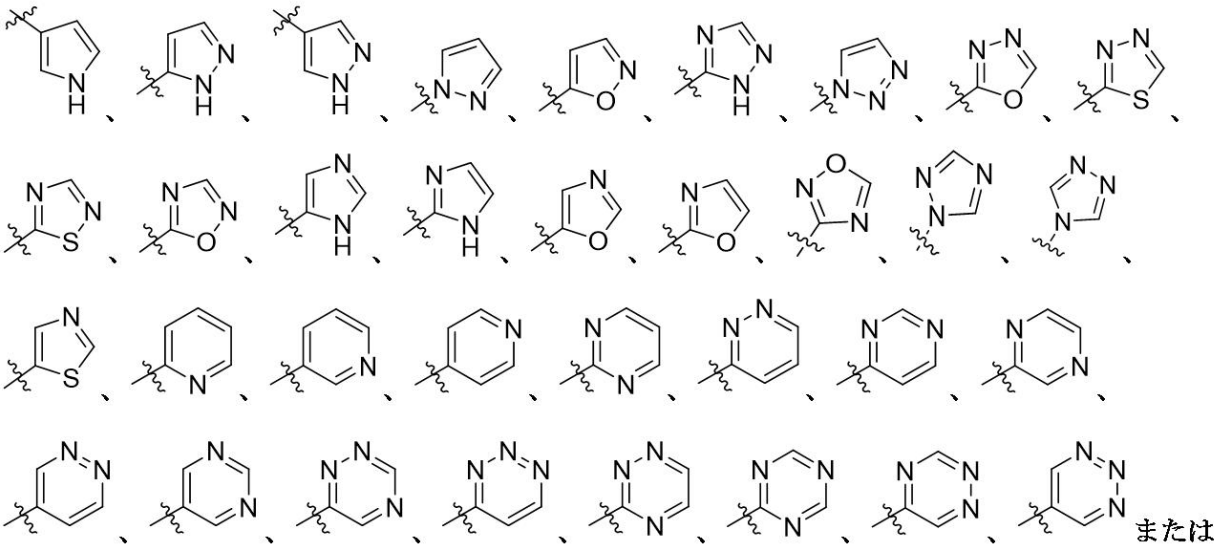
一部の実施形態では、R_7の各存在は、独立して、Ｈ、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、－ＣＮ、－ＮＣ、－NO_2、N_3、－ＯＲａ、－ＳＲａまたは－Ｎ(R_a)$_2$である。一部の実施形態では、R_7の各存在は、独立して、－ＣＯＲａ、－CO_2R_a、－ＣＯＮ(R_a)$_2$、－SO_2R_a、－$SO_2N(R_a)_2$、－Ｎ(R_a)SO_2R_a、

【化４０４】



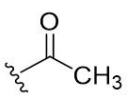
である。一部の実施形態では、R_7の各存在は、独立して、

【化４０５】



であり、これらのそれぞれは、アルキル、ＯＨまたはハロゲンのうちの１以上で適宜置換されている。一部の実施形態では、R_7の各存在は、独立して、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3、$CH(CH_3)_2$、CF_3、ＯＨ、NH_2、－ＮＨCH_3または－Ｎ(CH_3)$_2$、－SO_2NH_2、－ＣＯＮH_2または

【化４０６】



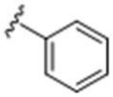
である。

【０２５２】

一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、Ｈ、Ｄまたはハロゲンである。

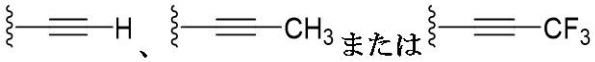
一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はＨである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はＤである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はＦである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はCH_3である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はOCH_3である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はNH_2である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は$N(CH_3)_2$である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４０７】



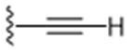
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４０８】



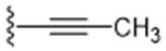
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４０９】



である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１０】



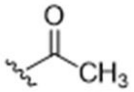
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１１】



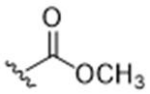
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在－ＣＮである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は－ＮＣである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１２】



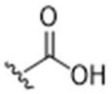
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１３】



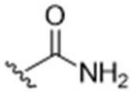
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１４】



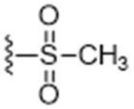
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１５】



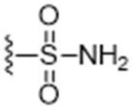
である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はNO_2である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はN_3である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１６】



である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、

【化４１７】



である。

【０２５３】

一部の実施形態では、R_7の各存在は、独立して、H、ハロゲン、$(C_1～C_6)$アルキル、$(C_1～C_6)$ハロアルキル、$-N(R_a)_2$、NO_2および$-OR_a$からなる群から選択される。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、H、CH_3、OH、NH_2またはハロゲンである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、HまたはCH_3である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在は、OHまたはNH_2である。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はハロゲンである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はHである。一部の実施形態では、R_7の少なくとも１つの存在はCF_3である。一部の実施形態では、R_7はHまたはCH_3である。

【０２５４】

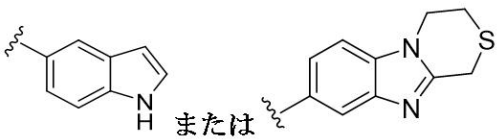
一部の実施形態では、いずれか２つのR_7基は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、$(C_3～C_7)$シクロアルキル、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールを形成する。一部の実施形態では、いずれか２つのR_7基は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、$(C_3～C_7)$ヘテロシクロアルキルを形成する。一部の実施形態では、

【化４１８】



は

【化４１９】

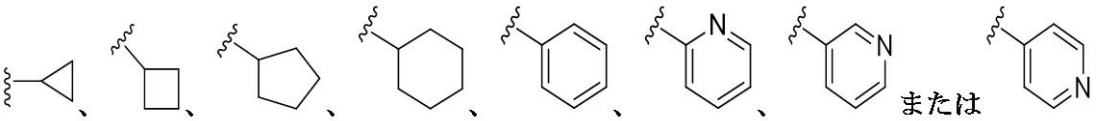


である。

【０２５５】

一部の実施形態では、R_8は、Ｈ、(Ｃ１～Ｃ６)アルキル、(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。R_8はＨまたは(Ｃ１～Ｃ６)アルキルである。一部の実施形態では、R_8は(Ｃ３～Ｃ７)シクロアルキル、(Ｃ３～Ｃ７)ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである。一部の実施形態では、R_8はＨ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＣＨ(ＣＨ３)２、

【化４２０】



である。一部の実施形態では、R_8の各存在は、独立して、Ｈ、ＣＨ３、ＣＨ２ＣＨ３、ＣＨ(ＣＨ３)２またはＣＦ３である。一部の実施形態では、R_8はＨまたはＣＨ３である。一部の実施形態では、R_8はＨである。一部の実施形態では、R_8はＣＦ３である。

【０２５６】

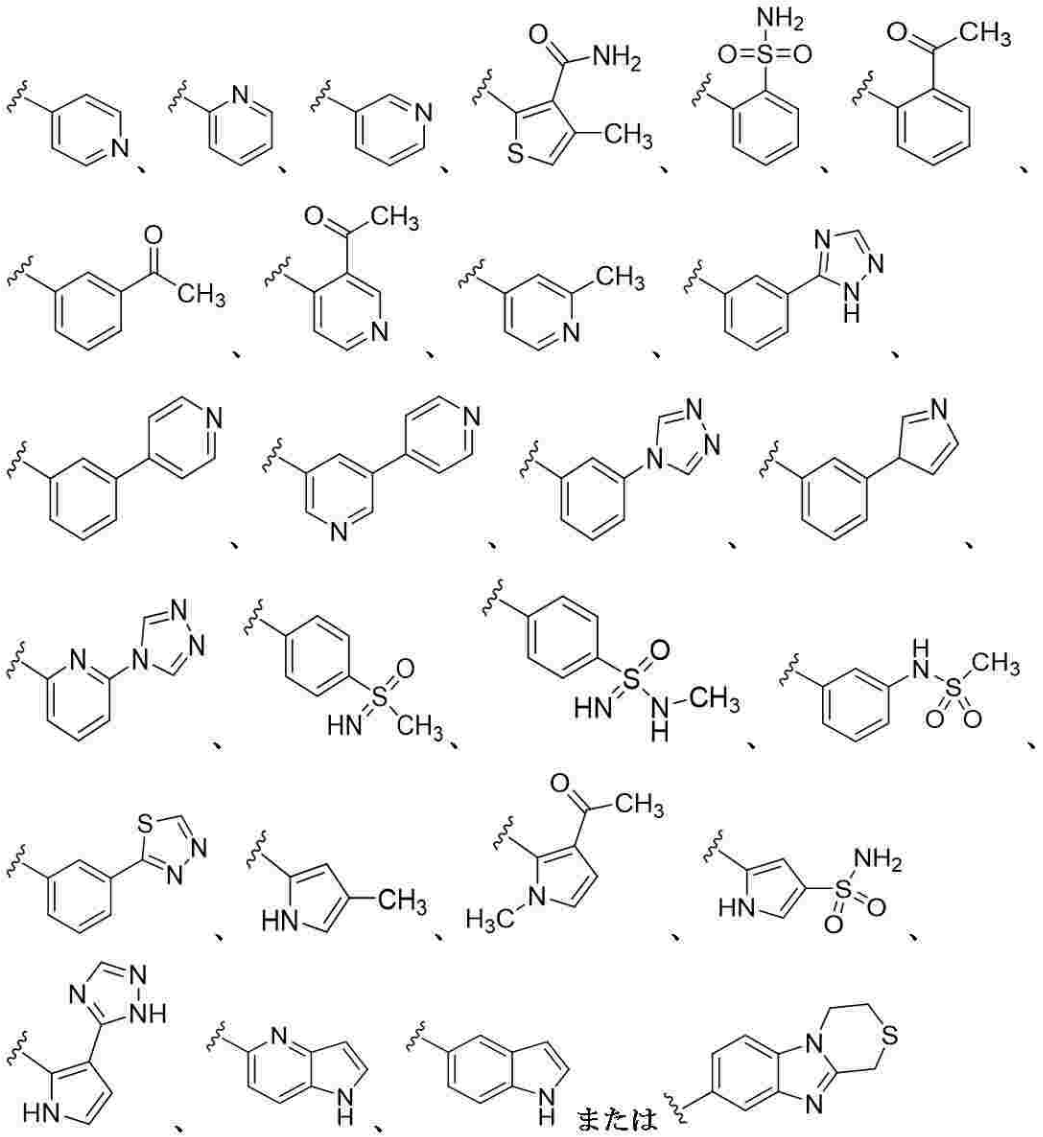
一部の実施形態では、

【化４２１】



は、

【化４２２】



である。

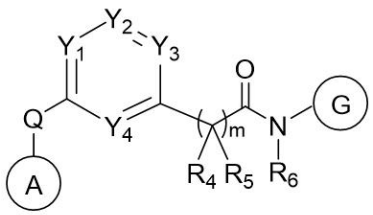
【０２５７】

一部の実施形態では、R_aの各存在は、独立して、Ｈ、(C_2～C_6)アルケニルまたは(C_1～C_6)アルキルである。一部の実施形態では、R_aの各存在は、独立して、Ｈ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチルまたはｔｅｒｔ－ブチルである。一部の実施形態では、R_aの各存在は、独立して、ＨまたはＣＨ$_3$である。一部の実施形態では、R_aの各存在はＨである。

【０２５８】

一部の実施形態では、化合物は、式Ｉａ：

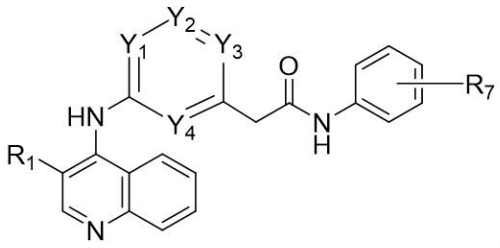
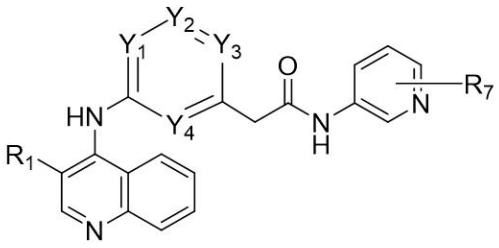
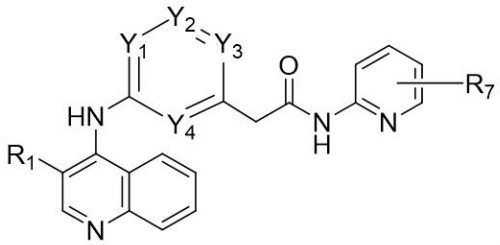
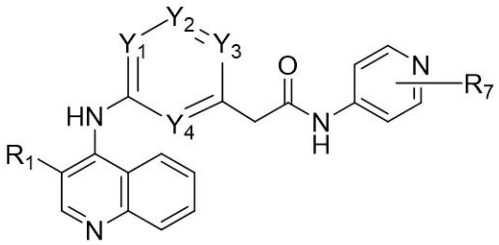
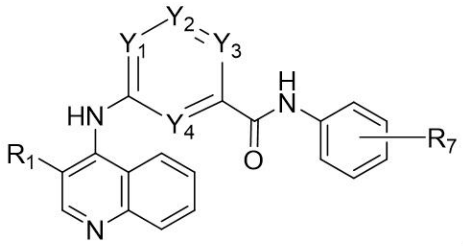
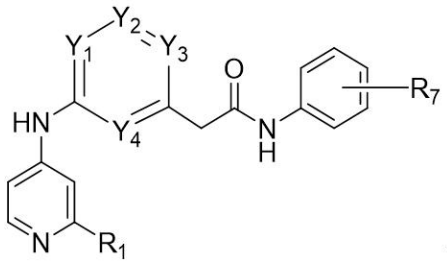
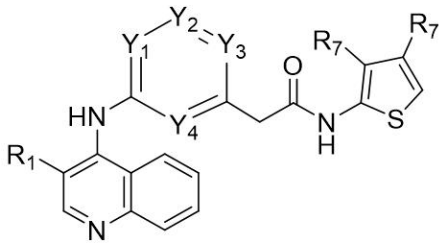
【化４２３】



式Ia

の構造を有する。一部の実施形態では、式Ｉａの化合物は、

【化４２４】

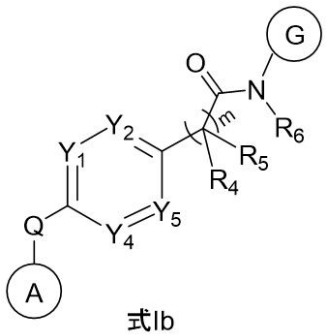

、

、

、

、

、

または


の構造を有し、R_1の各存在は、H、(C_1～C_6)アルキル、N(R_a)$_2$、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり、R_7の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、－ＯＲａ、－ＳＲａ、－N(R_a)$_2$、－ＣＯＲａ、－ＣＯ$_2$Ｒａ、－ＣＯN(R_a)$_2$、－ＣＮ、－ＮＣ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒａ、－ＳＯ$_2$N(R_a)$_2$または－N(R_a)ＳＯ$_2$Ｒａであり、Y_1、Y_2、Y_3およびY_4の各存在は、独立して、ＣＨまたはＮである。

【０２５９】

一部の実施形態では、化合物は、式Ｉｂ：

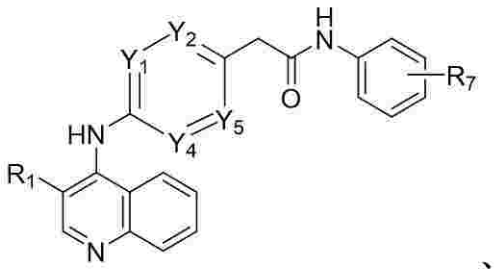
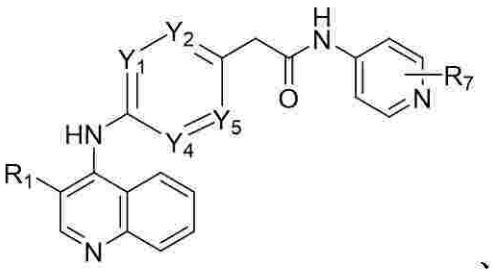
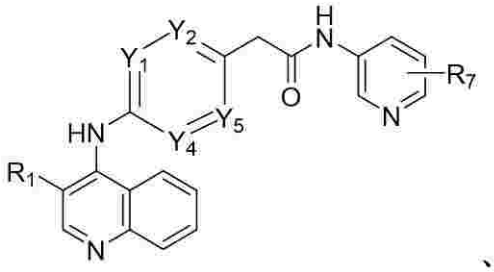
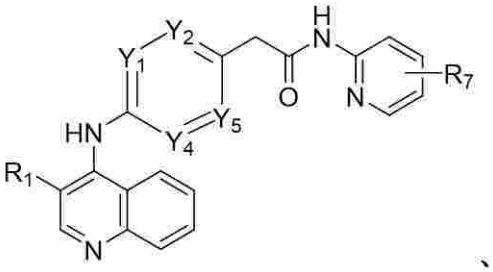
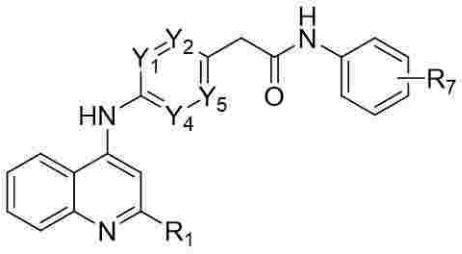
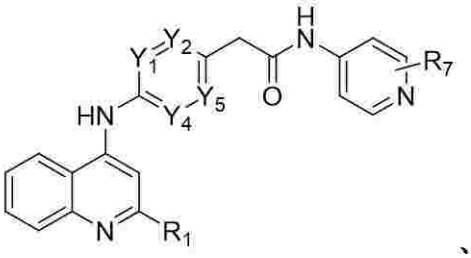
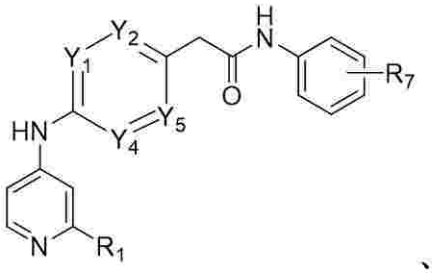
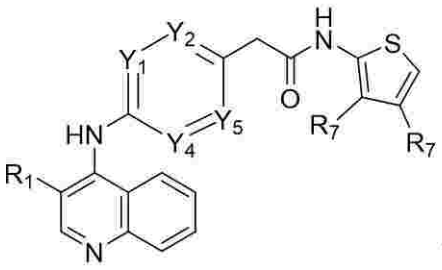
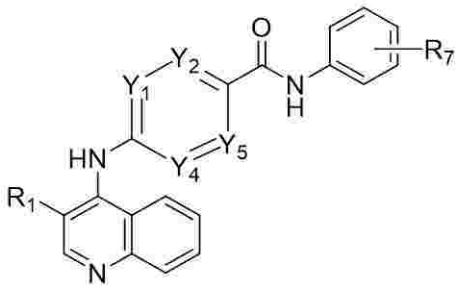
【化４２５】



式Ib

の構造を有する。一部の実施形態では、式Ｉｂの化合物は、

【化４２６】

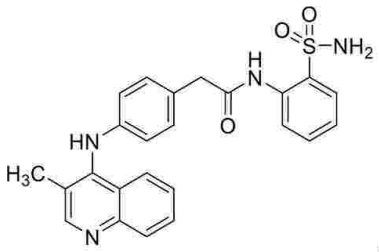
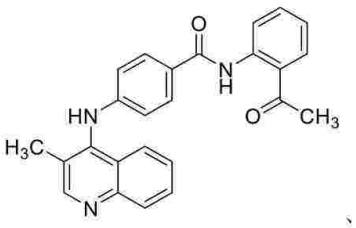
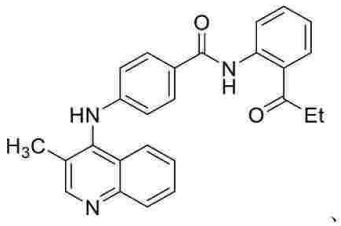
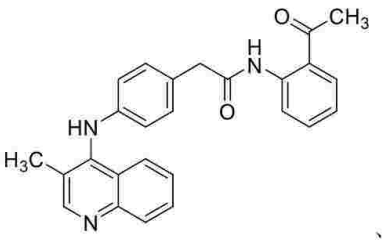
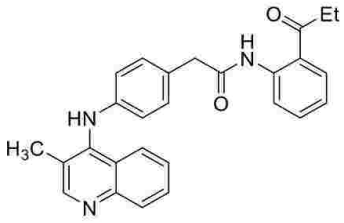
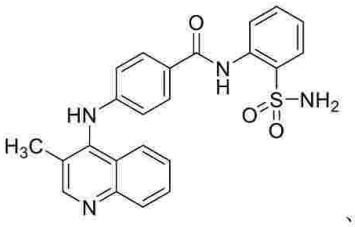
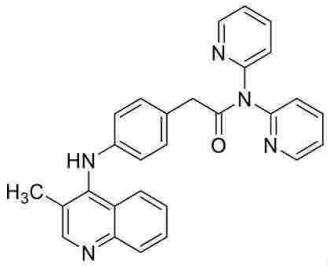
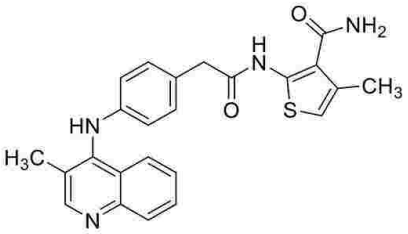
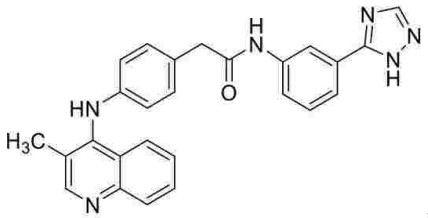
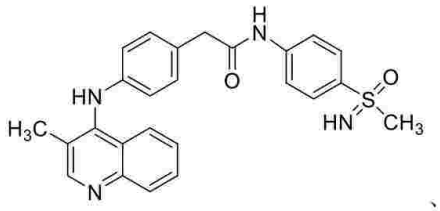
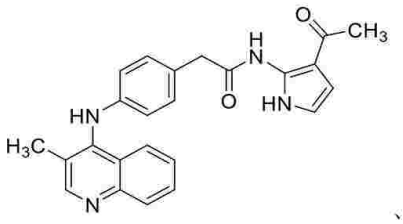
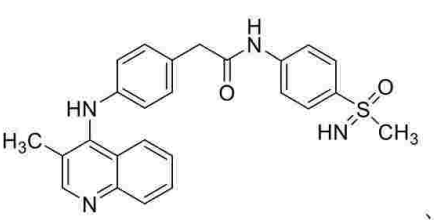

、

、

、

、

、

、

、

または


の構造を有し、R_1の各存在は、H、(C_1～C_6)アルキル、N(R_a)$_2$、(C_3～C_7)ヘテロシクロアルキルまたはハロゲンであり、R_7の各存在は、独立して、H、ハロゲン、(C_1～C_6)アルキル、－ORa、－SRa、－N(R_a)$_2$、－COR_a、－CO_2R_a、－CON(R_a)$_2$、－CN、－NC、－NO_2、－N_3、－SO_2R_a、－SO_2N(R_a)$_2$または－N(R_a)SO_2R_aであり、Y_1、Y_2、Y_3およびY_4の各存在は、独立して、CHまたはNである。

【０２６０】

一部の実施形態では、化合物は、

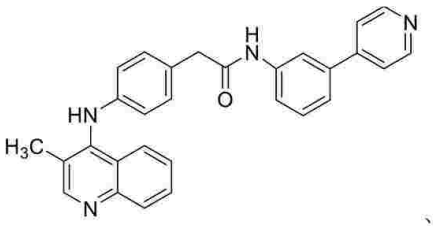
【化４２７】

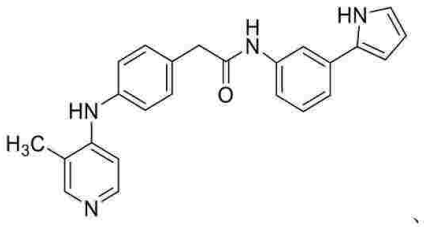

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

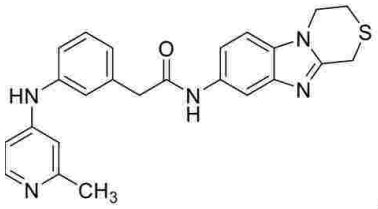
、

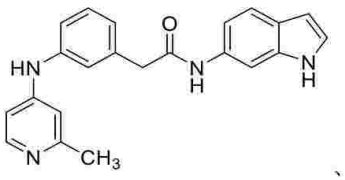
、

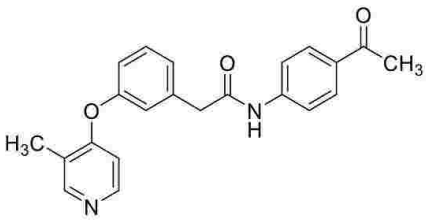
【化４２８】

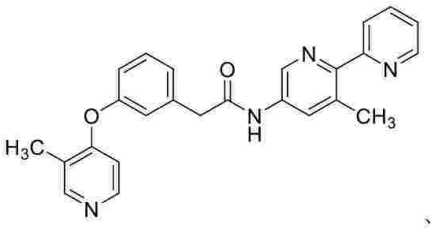


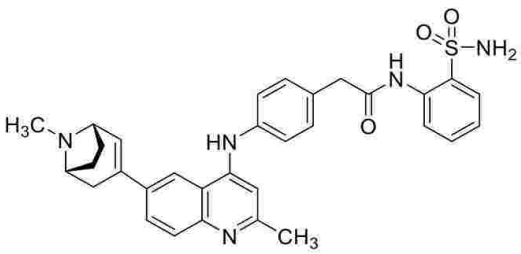


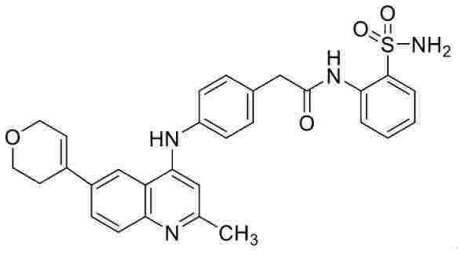


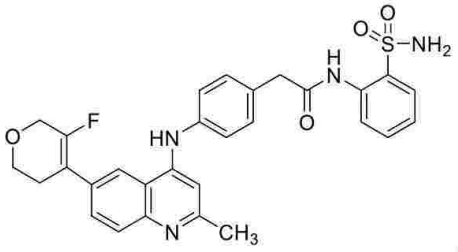




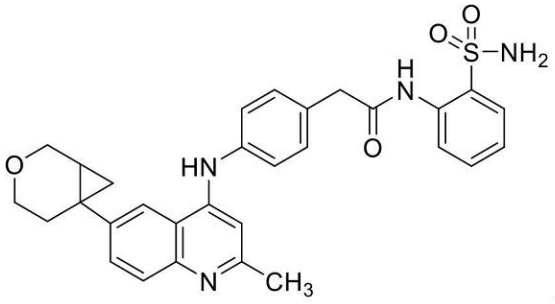


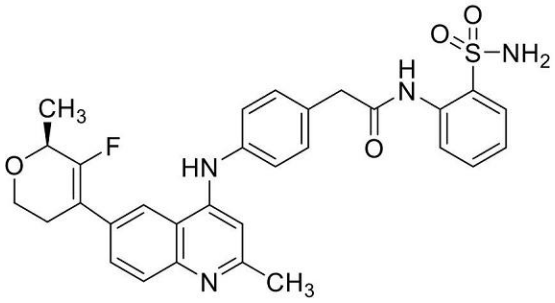


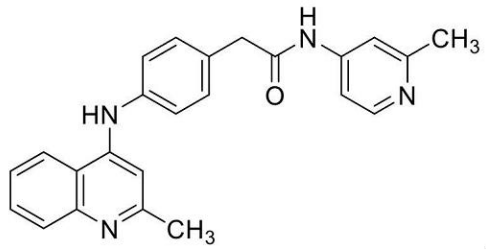


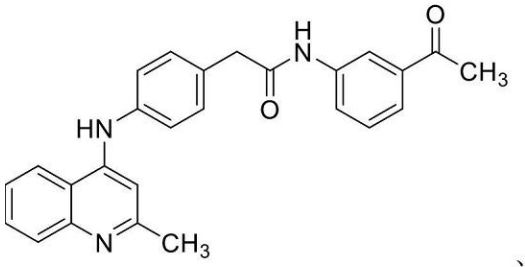


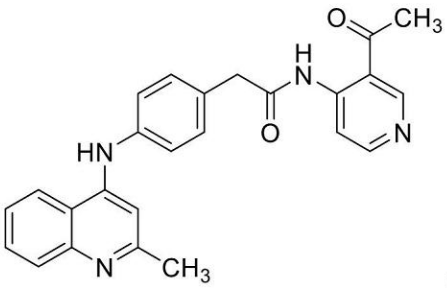
【化４２９】

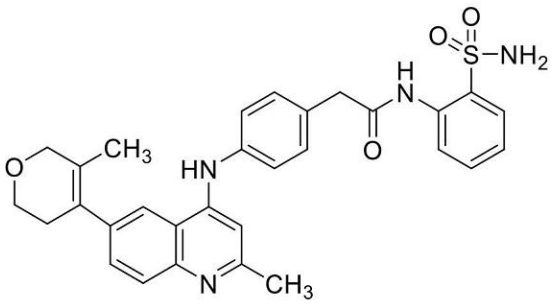

、


、


、


、


および

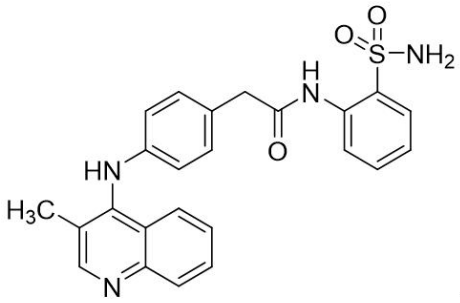
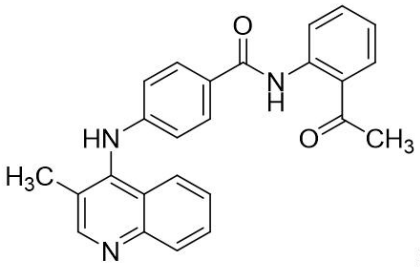
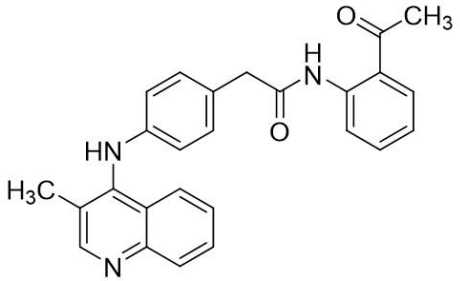


からなる群から選択される。

【０２６１】

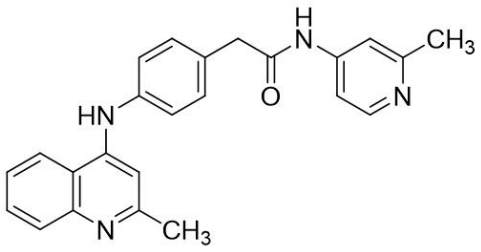
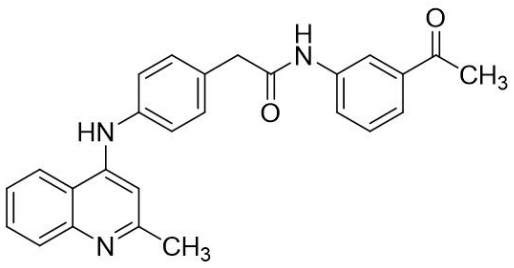
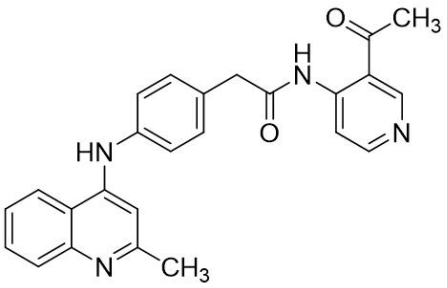
一部の実施形態では、化合物は、

【化４３０】


、

および


からなる群から選択される。一部の実施形態では、化合物は、

【化４３１】


、

、

および

からなる群から選択される。

【０２６２】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、実施例１～７にそれぞれ示されている化合物１～７からなる群から選択される。

【０２６３】

本明細書に開示されている実施形態のいずれか１つでは、化合物は、表１に示されている化合物１～３および５～６からなる群から選択される。

【０２６４】

Ａｋｔ３をモジュレートする方法

Ａｋｔ３は、ＲＡＣ－γセリン／スレオニン－タンパク質キナーゼとも呼ばれ、ヒトにおいて、Ａｋｔ３遺伝子によってコードされている酵素である。Ａｋｔキナーゼは、インスリンおよび成長因子に応答する細胞シグナル伝達のレギュレーターであることが公知であり、限定されないが、細胞増殖、分化、アポトーシスおよび腫瘍形成、ならびにグリコ

ーゲン合成およびグルコース摂取を含む広範囲の生物学的プロセスに関連している。Ａｋｔ３は、血小板由来増殖因子(「ＰＤＧＦ」)、インスリンおよびインスリン様成長因子１(「ＩＧＦ１」)により刺激されることが示されている。

【０２６５】

Ａｋｔ３キナーゼ活性は、一連の下流基質のセリンおよび／またはスレオニンのリン酸化を媒介する。Ａｋｔ３に対する核酸配列は当技術分野で公知である。例えば、Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号ＡＦ１２４１４１.１：ホモサピエンスタンパク質キナーゼＢガンマｍＲＮＡ(完全なｃｄｓ)を参照されたい。これは、その全体が参照により具体的に組み込まれており、以下の核酸配列を提供する：

AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAG
GGGA
GAATATATAAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATT
CATA
GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACTTTTC
AGTG
GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAG
ATGT
CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAG
GGAA
GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGA
GAGA
ATGAATTGTAGTCCAACTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGC
CTCT
ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGACTATTTGAAACTACTAGG
TAAA
GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGC
TATG
AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAAC
TGAA
AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTTAACATCCTTGAAATATTCCTT
CCAG
ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTT
CCAT
TTGTCGAGAGAGCGGGTGTTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAAT
TGTC
TCTGCCTTGGACTATCTACATTCCGGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGA
GAAT
CTAATGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGA
AGGG
ATCACAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACC
AGAG
GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTTGT
CATG
TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAAACTTTT
TGAA
TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATC
ATTG
CTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGA
TGCA
AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAAACTGGCAAGATGTATATGA

TAAA
AAGCTTGTACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTT
TGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGA
TGGT
ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGCGGCCGCATTTCCCTCAATTTTCCTACTCTGC
AAGT
GGACGAGAATAAGTCTCTTTCATTCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACT
GAA
AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCG
ACAT
CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCCTCGCCACCTTTCACCCTCATGAAAACACA
CATA
CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTTTTTGCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTC
TCA
TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA
(配列番号１)。

【０２６６】

Ａｋｔ３に対するアミノ酸配列もまた当技術分野で公知である。例えば、ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｑ９Ｙ２４３(Ａｋｔ３＿ＨＵＭＡＮ)を参照されたい。これは、その全体が参照により具体的に組み込まれており、以下のアミノ酸配列を提供する：

MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSV
AKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERM
NCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMK
ILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLS
RE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGIT
DA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKL
FELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKK
LVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASG
RE
(配列番号２)。

【０２６７】

Ａｋｔ３のドメイン構造はRomano, Scientifica, Volume 2013 (2013), Article ID 317186, 12 pagesにおいて概説されており(その全体が参照により本明細書に組み込まれている)、Ｎ末端プレクストリン相同ドメイン(「ＰＨ」)、これに続く触媒キナーゼドメイン(「ＫＤ」)およびＣ末端調節疎水性領域を含む。ＫＤおよび調節ドメインは、Ａｋｔタンパク質キナーゼにより媒介される生物学的作用に対して重要であり、３種のＡｋｔアイソフォーム中でも最大限の相同性を示す。ＰＨドメインは、脂質基質、例えば、ホスファチジルイノシトール(３,４)ジホスフェート(「ＰＩＰ２」)およびホスファチジルイノシトール(３,４,５)三リン酸塩(「ＰＩＰ３」)を結合する。ＡＴＰ結合部位は触媒キナーゼドメインのおよそ中央に位置し、触媒キナーゼドメインは、ＡＧＣキナーゼファミリー、例えば、ｐ７０Ｓ６キナーゼ(「Ｓ６Ｋ」)およびｐ９０リボソームのＳ６キ

ナーゼ(「ＲＳＫ」)、プロテインキナーゼＡ(「ＰＫＡ」)およびタンパク質キナーゼＢ(「ＰＫＢ」)の他の構成成分とかなりの程度の相同性を有する。疎水性調節部分はＡＧＣキナーゼファミリーの典型的な特徴である。配列番号２に関して、Ａｋｔ３は一般的に、以下の通り概説されている分子プロセシングおよびドメイン構造を有すると考えられる。

【０２６８】

分子プロセシング：

主な特長　位置　長さ　種類

開始剤メチオニン　１　１　除去

鎖　２－４７９　４７８　Ａｋｔ３

領域：

主な特長　位置　長さ　種類

ドメイン　５～１０７　１０３　ＰＨ

ドメイン　１４８～４０５　２５８　タンパク質キナーゼ

ドメイン　４０６～４７９　７４　ＡＧＣ－キナーゼ、Ｃ末端

ヌクレオチド結合　１５４～１６２　９　ＡＴＰ

部位：

主な特長　位置　長さ　種類

活性部位　２７１　１　プロトン受容体

結合部位　１７７　１　ＡＴＰ

配列番号２の開始剤メチオニンは、Ａｋｔ３機能に対してディスポーザブルである。したがって、一部の実施形態では、化合物は、以下のアミノ酸配列を有するＡｋｔ３の発現またはバイオアベイラビリティーを直接的または間接的にモジュレートする：

SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

(配列番号３)。

【０２６９】

一方はキナーゼドメイン内にあり(Ｔｈｒ－３０５、配列番号２に関して)、他方はＣ末端の調節領域内にある(Ｓｅｒ－４７２、配列番号２に関して)、２つの特異的な部位は、Ａｋｔ３の完全な活性化のためにリン酸化されなければならない。Ａｋｔ３のＰＨドメインと、ＴＣＬ１Ａとの間の相互作用はＡｋｔ３リン酸化および活性化を増強させる。ＩＧＦ－１はＡｋｔ３の活性化をもたらし、これが細胞生存の調節においてある役割を果たすことができる。

【０２７０】

一部の実施形態では、本明細書に記載されている式Ｉの化合物はＡｋｔ３の阻害剤である。他の実施形態では、本明細書に記載されている式Ｉの化合物はＡｋｔ３の活性化剤である。

【０２７１】
医薬組成物
本発明の一部の態様は、有効量の組成物を対象に投与して、特定の結果を達成することを含む。よって、本発明の方法に従い、有用な小分子組成物を、医薬品の使用に適した任意の方法で製剤化することができる。
【０２７２】
本発明の製剤は薬学的に許容される溶液中で投与され、この溶液は、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、保存剤、相容性の担体、アジュバントおよび適宜他の治療用成分を慣習的に含有することができる。
【０２７３】
療法における使用のため、有効量の化合物は、適当な標的細胞による化合物の吸収を可能にする任意のモードで対象に投与することができる。本発明の医薬組成物を「投与する」ことは、当業者に公知の任意の手段により達成することができる。投与の特定の経路は、経口、経皮(例えば、パッチを介して)、非経口注射(皮下、皮内、筋肉内、静脈内、腹腔内、髄腔内など)または粘膜(鼻腔内、気管内、吸入、直腸内、膣内など)を含むが、これらに限定されない。注射は、ボーラスまたは連続注入であり得る。
【０２７４】
例えば、本発明による医薬組成物は、多くの場合、静脈内、筋肉内または他の非経口手段により投与される。これらはまた、鼻腔内への適用、吸入、局所的、経口的またはインプラントとして投与することもでき、直腸または膣への使用さえ可能である。適切な液体または固体の薬学的調製物の形態は、例えば、注射または吸入用の水溶液または生理食塩水、マイクロカプセル化、渦巻の形成、微細な金粒子上へのコーティング、リポソームへの含有、噴霧化、エアロゾル、皮膚へのインプランテーション用ペレットまたは皮膚を傷つける鋭い物体上で乾燥させたものなどである。医薬組成物はまた、粒剤、粉末剤、錠剤、コーティング錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、クリーム剤、ドロップ剤または活性化合物の遅延性放出を有する調製物も含み、この調製物には、上に記載されているように、賦形剤および添加剤および／または助剤、例えば、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、滑沢剤、香味剤、甘味剤または可溶化剤が通常使用されている。医薬組成物は、様々なドラッグデリバリーシステムに使用するのに適している。ドラッグデリバリーに対する現在の方法の簡潔な概説については、Ｌａｎｇｅｒ Ｒ (１９９０) Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９:１５２７-３３を参照されたい。
【０２７５】
本発明の方法に使用されている組成物に含まれる化合物の濃度は、約１ｎＭ～約１００μＭの範囲であり得る。有効用量は約１０ピコモル／ｋｇ～約１００マイクロモル／ｋｇの範囲であると考えられている。
【０２７６】
医薬組成物は用量単位で好ましくは調製され、投与される。液体用量単位は、注射または他の非経口投与のためのバイアルまたはアンプルである。固体用量単位は錠剤、カプセル剤、粉末剤および坐剤である。患者の治療のため、化合物の活性、投与方式、投与目的(すなわち、予防用または治療用)、障害の性質および重症度、患者の年齢および体重に応じて、異なる用量が必要となり得る。所与の用量の投与は、個々の用量単位の形態での単回投与でもまたはいくつかのさらに少ない用量単位の形態でも行うことができる。特定の日、週または月間隔で、用量の投与を繰り返しおよび多数回行うこともまた本発明により想定されている。
【０２７７】
組成物は、それ自体(純粋)または薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。薬に使用される場合、塩は薬学的に許容されているべきであるが、その薬学的に許容される塩を調製するために、非薬学的に許容されていない塩を好都合に使用することもできる。このような塩として、限定されないが、以下の酸から調製されるものが挙げられる：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、ＴｓＯＨ(ｐ

－トルエンスルホン酸)、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン－２－スルホン酸およびベンゼンスルホン酸。また、このような塩は、アルカリ金属またはアルカリ土類塩、例えば、カルボン酸基のナトリウム、カリウムまたはカルシウム塩として調製することもできる。

【０２７８】

適切な緩衝剤は、酢酸および塩(１～２％ｗ／ｖ)；クエン酸および塩(１～３％ｗ／ｖ)；ホウ酸および塩(０.５～２.５％ｗ／ｖ)；ならびにリン酸および塩(０.８～２％ｗ／ｖ)を含む。適切な保存剤は、塩化ベンズアルコニウム(０.００３～０.０３％ｗ／ｖ)；クロロブタノール(０.３～０.９％ｗ／ｖ)；パラベン(０.０１～０.２５％ｗ／ｖ)；およびチメロサール(０.００４～０.０２％ｗ／ｖ)を含む。

【０２７９】

非経口投与に適した組成物には、レシピエントの血液と等張であり得る滅菌水性調製物が好都合に含まれる。許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンゲル溶液、リン酸緩衝生理食塩水および等張性塩化ナトリウム溶液が挙げられる。加えて、滅菌不揮発性油が溶媒または懸濁媒として慣例的に利用されている。この目的のために、合成モノ－またはジグリセリドを含む、任意の無刺激性不揮発性鉱油または非鉱油が利用されてもよい。加えて、脂肪酸、例えば、オレイン酸は、注射用調製物においての使用が見出される。皮下、筋肉内、腹腔内、静脈内などの投与に適した担体製剤が、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PAに見出すことができる。

【０２８０】

本発明に有用な化合物は、このような化合物の２種よりも多くの混合物として送達することができる。混合物は、化合物の組合せに加えて、１種または複数のアジュバントをさらに含むことができる。

【０２８１】

様々な投与経路が利用可能である。選択される特定のモードは、当然、選択される特定の化合物、対象の年齢および全般的な健康状態、治療を受けている特定の状態、ならびに治療効果に対して必要とされる用量に依存する。本発明の方法は、医学的に許容される任意の投与モードを使用して実施することができ、この任意の投与モードとは、臨床的に許容不可能な有害作用を引き起こすことなく、有効な応答レベルをもたらす任意のモードを意味する。好ましい投与モードは上記で論じられている。

【０２８２】

組成物は、単位剤形で好都合に提示することができ、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかにより調製することができる。すべての方法は、化合物を、１種または複数の副成分を構成する担体と合わせる工程を含む。一般的に、組成物は、化合物を、液体担体、微細に分割された固体担体またはこれら両方と均一におよび密に合わせ、次いで、必要であれば、生成物を成形することにより調製される。

【０２８３】

他のデリバリーシステムは、徐放性、遅延放出性または持続放出性デリバリーシステムを含むことができる。このようなシステムは、化合物の投与の繰り返しを回避して、対象および医師に対して利便性を増加させることができる。多くの種類の放出デリバリーシステムが利用可能であり、当業者には公知である。これらは、ポリマーベースのシステム、例えば、ポリ(ラクチド－グリコリド)、コポリオキサレート、ポリカプロラクトン、ポリエステルアミド、ポリオルトエステル、ポリヒドロキシ酪酸およびポリ酸無水物を含む。薬物を含有する前述のポリマーのマイクロカプセルは、例えば、米国特許第５,０７５,１０９号に記載されている。デリバリーシステムはまた以下を含む：コレステロール、コレステロールエステルおよび脂肪酸などのステロールを含む脂質または中性脂肪、例えば、モノ－、ジ－およびトリ－グリセリドなどである非ポリマー系；ヒドロゲル放出系；シラスティック系；ペプチドベース系；ワックスコーティング；従来の結合剤および賦形剤を使用した圧縮錠；部分的に縮合したインプラントなど。具体例は、以下を含むが、これら

に限定されない：(ａ)侵食系、例えば、米国特許第４,４５２,７７５号、第４,６７５,１８９号および第５,７３６,１５２号に記載されているような、本発明の薬剤がマトリックス内の形態で含有されているものおよび(ｂ)拡散系、例えば、米国特許第３,８５４,４８０号、第５,１３３,９７４号および第５,４０７,６８６号に記載されているような、ポリマーから制御された速度で活性成分が透過するもの。加えて、ポンプベースのハードウエアデリバリーシステムを使用することができ、これらの一部はインプランテーションに適応している。

【０２８４】

疾患を治療する方法

別の態様では、治療を必要とする対象において疾患を治療する方法は、本明細書に記載されている式Ｉの化合物の有効量を対象に投与することを含む。

【０２８５】

一部の実施形態では、疾患は、神経変性疾患、悪液質、食欲不振症、肥満、肥満の合併症、炎症性疾患、ウイルス誘発性炎症反応、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、がん、自己免疫疾患、虚血性組織傷害、外傷性組織傷害およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０２８６】

一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、免疫細胞においてＡｋｔ３をモジュレートする。免疫細胞の非限定的例は、Ｔ細胞(例えば、制御性Ｔ細胞(「Ｔｒｅｇ」))、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞(例えば、アストロサイト、ミクログリアまたはオリゴデンドロサイト)を含む。一部の実施形態では、免疫細胞はＴｒｅｇである。一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を活性化する。他の実施形態では、式Ｉの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害する。一部の実施形態では、式Ｉの化合物はＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３をモジュレートする。発明者らは驚くことに、一部の実施形態では、式Ｉの化合物はＴｒｅｇ活性または産生を増加させる一方、他の実施形態では、化合物はＴｒｅｇ活性または産生を低減させることを見出した。発明者らはまた驚くことに、一部の実施形態では、式Ｉの化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を活性化する一方、他の実施形態では、化合物はＡｋｔ３シグナル伝達を阻害することを見出した。

【０２８７】

神経変性疾患

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療するまたは予防する方法であって、本明細書に記載されている式Ｉの化合物の有効量を対象に投与することを介してＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、運動ニューロン疾患、ハンチントン病、ＨＩＶ誘発性神経変性、レビー小体病、脊髄性筋萎縮症、プリオン病、脊髄小脳変性症、家族性アミロイド多発ニューロパシー、多発性硬化症およびこれらの組合せからなる群から選択される。

【０２８８】

神経変性疾患は、脳内または末梢神経系内の神経細胞が時間の経過と共に機能を失い、最終的には消滅する場合に生じる。神経変性疾患の多くにおいて、慢性神経炎症が疾患進行の原因となる。現在の治療は、神経変性疾患に伴う肉体的または精神的症状の一部を緩和するのを助けることはできるが、現在疾患の進行を遅らせるいかなる方式も、いかなる公知の治癒も存在しない。

【０２８９】

神経変性プロセスを引き起こす機序は不明であるが、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、脊髄性筋萎縮症、家族性アミロイド多発ニューロパシーおよびＡＬＳなどの神経変性疾患の病気発生における免疫および免疫系の決定的役割を示唆するエビデンスが増えている。Ｔｒｅｇは、免疫応答を抑制し、自己耐性および免疫ホメオスタシスの主要な伝達物質である$CD4^+$Ｔ細胞のサブセットである(Sakaguchi, et al., Cell, 133, 775-787 (2008)を参照されたい)。エビデンスは、

Ｔｒｅｇが神経変性疾患の進行に重要な役割を果たしていることを示唆している。例えば、Ａｋｔ３は、天然Ｔｒｅｇの抑制機能および誘発性Ｔｒｅｇの分極化をモジュレートすることができ、したがって、免疫細胞内のＡｋｔ３をモジュレートすることによって、免疫応答をモジュレートすることができる。さらに具体的には、免疫細胞におけるＡｋｔ３の活性化は免疫抑制応答の増加をもたらすことができ、その一方で免疫細胞におけるＡｋｔ３の阻害は免疫抑制応答の低減をもたらすことができる。いずれか１つの理論に拘束されることなく、免疫細胞においてＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることは、神経変性疾患の治療および予防のために使用可能であると考えられている。

【０２９０】

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療または予防する方法であって、免疫抑制応答を誘発し、疾患を治療するまたは疾患の進行を遅らせるのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉの化合物のＡｋｔ３活性化剤を対象に投与することを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤は、免疫抑制細胞の抑制機能を増加させることによって、免疫応答をモジュレートする。一部の実施形態では、Ａｋｔ３は免疫細胞において選択的に活性化される。例示的な免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞、例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて活性化される。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤を使用して、Ｔｒｅｇの活性または産生を増加または促進させる、Ｔｒｅｇからのサイトカイン、例えば、ＩＬ－１０の産生を増加させる、Ｔｒｅｇの分化を増加させる、Ｔｒｅｇの数を増加させるまたはＴｒｅｇの生存時間を増加させることもできる。

【０２９１】

一部の実施形態では、治療を必要とする対象において、神経変性疾患を治療または予防する方法であって、免疫抑制応答を阻害し、疾患を治療するまたは疾患の進行を予防するのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉの化合物のＡｋｔ３阻害剤を対象に投与することを含む方法が記載されている。一部の実施形態では、本明細書に記載されている式Ｉの化合物のＡｋｔ３阻害剤は、免疫抑制応答を低減させるまたは免疫刺激応答を増加させることによって、免疫応答をモジュレートする。一部の実施形態では、Ａｋｔ３は免疫細胞において選択的に阻害される。例示的な免疫細胞は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージおよびグリア細胞、例えば、アストロサイト、ミクログリアおよびオリゴデンドロサイトを含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて阻害される。

【０２９２】

一実施形態では、式Ｉの化合物は、ＡＬＳを治療または予防することができる。ＡＬＳはルーゲーリック病とも呼ばれ、脳内および脊髄内の運動ニューロンに影響を与える進行性の神経変性疾患である。ＡＬＳの症状は、発語、嚥下、歩行、移動および呼吸における困難を含むが、これらに限定されない。ＡＬＳは通常、年齢４０～７０才の男性および女性に影響を与える。２つの異なる種類のＡＬＳ、散発性および家族性がある。散発性は米国において最も一般的な疾患の形態であり、すべての症例の９０～９５パーセントの割合を占める。家族性ＡＬＳは、Ｃｕ／Ｚｎスーパーオキシドジスムターゼ(ＳＯＤ１)における突然変異に伴う。酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害、興奮毒性、タンパク質凝集、小胞体ストレス、軸索輸送の機能障害、ニューロン－神経膠の相互作用の異常調節およびアポトーシスはすべて突然変異体ＳＯＤ１の存在下で運動ニューロン損傷に寄与することが実証されている。いずれか１つの理論に拘束されることなく、Ｔｒｅｇ機能障害はＡＬＳの発症にある役割を果たし、Ａｋｔ３モジュレーターの投与はＡＬＳの進行を治療または予防することができると考えられている。急速に進行するＡＬＳを有する一部の対象は、Ｔｒｅｇ抑制機能の機能障害につながるＴｒｅｇマスター転写因子ＦＯＸＰ３の欠損症を有する。一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量でＡｋｔ３活性化剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、治療を必要とする対象においてＡＬＳを治療する方法を提供する。好ましい実施形態では

、Ａｋｔ３はＴｒｅｇにおいて活性化される。
【０２９３】
一部の実施形態では、本明細書に記載されている式ＩのＡｋｔ３活性化剤の、ＡＬＳを有する対象への投与は、疾患進行を遅らせ、対象の生存時間を延ばす。
【０２９４】
例えば、進行性球麻痺、仮性球麻痺、原発性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症およびポリオ後症候群を含めた他の運動ニューロン疾患は、開示されたＡｋｔ３モジュレーターを使用して、治療または予防することができる。
【０２９５】
パーキンソン病は、黒質と呼ばれる脳の特定領域において主にドーパミン産生ニューロンに影響を与える神経変性障害である。パーキンソン病は、ニューロンが損なわれるまたは消滅するにつれて時間の経過と共に悪化する進行性の疾患である。パーキンソン病におけるニューロン死の原因は公知ではない。パーキンソン病の症状は、手、腕、脚、下顎または頭部における振戦、四肢および胴部の硬直、動作の緩慢さおよびバランスおよび協調の障害を含むが、これらに限定されない。
【０２９６】
一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを、治療を必要とする対象に投与することにより、パーキンソン病を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、パーキンソン病を有する対象へのＡｋｔ３活性化剤の投与は、脳の影響を受けていない領域への疾患進行を遅らせるまたは停止させる。
【０２９７】
一部の実施形態では、開示された本明細書に記載されている式ＩのＡｋｔ３活性化剤は、対象がパーキンソン病または他の神経変性疾患の家族歴を有する場合、対象に予防的に投与することができる。一部の実施形態では、Ａｋｔ３活性化剤は、疾患の誘発からニューロンを保護するまたは疾患の誘発を遅らせることができる。
【０２９８】
ハンチントン病は進行性の神経変性疾患である。疾患は、脳内の神経細胞の進行性の分解を特徴とする。ハンチントン病の症状は、不随意運動の問題および随意運動における機能障害、例えば、不随意痙攣、筋強剛、遅いまたは異常な眼球運動、歩行運動、体位およびバランスの喪失、発話能力または嚥下の物理的障害；認知機能障害、例えば、任務について整理する、優先順位をつけるまたは集中することにおける困難さ、柔軟性の欠如または思考、挙動、もしくは行為が行き詰る傾向にある、インパルス制御の欠如、自身の挙動および能力に対する自覚の欠如、思考の処理または言葉の特定の遅さおよび新規情報の学習における困難さ、ならびに精神医学的障害、例えば、うつ病を含むが、これらに限定されない。一実施形態では、開示されたＡｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病の症状を減少させるまたは症状の進行を遅らせることができる。
【０２９９】
一実施形態は、免疫細胞においてＡｋｔ３を活性化または阻害し、免疫抑制応答を誘発するのに有効な量でＡｋｔ３モジュレーターを、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象においてハンチントン病を治療する方法を提供する。一部の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターは、ハンチントン病を有する対象において、疾患症状の進行を遅らせるまたは停止することができる。別の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターは Ｔｒｅｇ／Ｔｈ１７のバランスを変化させることができる。
【０３００】
ハンチントン病は主として遺伝性である。ハンチントン病を有する親のすべての子供が疾患を受け継ぐ確率は５０／５０である。一実施形態では、ハンチントン病の家族性病歴のある対象は、疾患の症状が出現する前に開示されたＡｋｔ３モジュレーターの１つを予防的に投与することによって、疾患症状の所見を予防するまたは遅らせることができる。
【０３０１】

アルツハイマー病は、脳細胞の縮退を引き起こし、最終的に消滅させる進行性の障害である。アルツハイマー病は認知症の最も一般的な原因であり、独立して機能する人間の能力を分断させる、思考、挙動および社会的技能の連続的低下を顕著な特徴とする。アルツハイマー病の症状は、記憶喪失、思考および推論能力における機能障害、判断および決定を行う上での困難さ、ならびに人格および挙動の変化を含むが、これらに限定されない。アルツハイマー病の正確な原因は完全に理解されていないが、中核となる問題は、ニューロンの機能を分断させ、一連の有毒性事象を引き出す脳タンパク質における機能不全であると考えられている。損傷は、最も多くの場合、記憶を制御する脳の領域において始まるが、このプロセスは最初の症状から数年前に開始している。ニューロンの喪失は、いくらか予想可能なパターンで、脳の他の領域へと拡散する。疾患後期までには、脳は有意に収縮している。ベータアミロイドプラークおよびタウタンパク質のもつれが、最も多くの場合、アルツハイマー病における大量のニューロンの損傷および機能不全の原因である。

【０３０２】

一実施形態は、ＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３を活性化し、脳内の下流神経防護作用経路を活性化するのに有効な量でＡｋｔ３活性化剤を対象に投与することにより、この対象においてアルツハイマー病を治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、アルツハイマー病の症状を減少させるもしくは排除するまたは疾患進行を遅らせるために、Ａｋｔ３活性化剤の有効量の投与を受ける。

【０３０３】

別の実施形態は、ＴｒｅｇにおいてＡｋｔ３を阻害し、免疫応答を誘発するまたは免疫抑制応答を低減させるのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩのＡｋｔ３阻害剤を対象に投与することにより、この対象においてアルツハイマー病の進行を治療または予防する方法で提供する。一部の実施形態では、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害は、ベータアミロイドプラークのクリアランス、神経炎症の応答の軽減および認知機能低下の逆転をもたらす。

【０３０４】

脊髄性筋萎縮症(「ＳＭＡ」)は、運動ニューロンの進行性消失および筋肉疲労を特徴とする慢性神経筋障害の１つのグループである。ＳＭＡは一般的に、疾患が現れている間の重症度およびライフステージにおいて異なる４つの種類に分類される。これらの種類は以下の通りである：

ＳＭＡ１またはウェルドニッヒホフマン病、月齢０～６カ月の間に現れる(「乳児型」ＳＭＡ)；

ＳＭＡ２またはデュボビッツ病、月齢６～１８カ月の間に現れる(「中間型」ＳＭＡ)；

ＳＭＡ３またはクーゲルベルクウェランダー病、１歳以降に現れる(「若年型」ＳＭＡ)；および

ＳＭＡ４、成人期の間に現れる(「成人発症型」ＳＭＡ)。

最も重篤な形態のＳＭＡ１は時にはＳＭＡ０(「乳児重症型」ＳＭＡ)と呼ばれる。ＳＭＡの兆しおよび症状は種類に従い変動するが、最も一般的なものは、弛緩であるまたは倒れる傾向にあること、座っている、立っているまたは歩行するのが困難であること、呼吸器筋肉の強度の喪失、単収縮、ならびに食べることおよび嚥下が困難であることを含むが、これらに限定されない。すべての種類のＳＭＡは、ＳＭＮタンパク質の発現を妨げる、ＳＭＮ１遺伝子におけるエクソン欠損および／または点突然変異に連結している。種類に応じて、ＳＭＡは、様々な遺伝子療法、栄養分および呼吸の補助、整形外科およびこれらの組合せを用いて治療することができる。神経防護作用薬物は、運動ニューロン喪失を安定化させるやり方として有望ではあるが、現在利用可能な候補は未だ臨床試験を成功裏に進めている途中である。したがって、神経防護作用薬物のさらなる候補がＳＭＡの治療のために必要とされる。

【０３０５】

一実施形態は、運動ニューロンの生存時間を可能にするのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩのＡｋｔ３モジュレーターを対象に投与することにより、この対象にお

いてＳＭＡを治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、ＳＭＡの症状を減少させるもしくは排除するためまたは疾患進行を遅らせるために、Ａｋｔ３モジュレーターの有効量の投与を受ける。

【０３０６】

多発性硬化症(「ＭＳ」)は、脳および脊髄の神経細胞が脱髄化し、神経細胞損傷をもたらし、神経系全体にわたるシグナルの伝達を分断させる疾患である。ＭＳに罹患した人間は、ほとんどあらゆる神経系の徴候／症状を経験する可能性があり、自律神経、視力、運動および感覚の機能障害が最も一般的である。ＭＳの正確な原因は不明であるが、主要組織適合遺伝子複合体の染色体異常などの遺伝的因子と、感染物質および毒素への曝露などの環境因子との組合せと考えられる。ＭＳのための治療には、限定されないが、薬物および物理的療法、急性発作後の患部において機能を回復させ、新規発作が起こらないように予防する試みなどが含まれる。ＭＳに対する公知の治癒は存在せず、現在の多くの薬物はある程度有効ではあるが、重篤な副作用を有し、耐性が乏しい可能性がある。したがって、新規薬物が、ＭＳの安全で有効な、回復性のあるおよび予防的治療のために必要とされる。

【０３０７】

一実施形態は、発作後の機能喪失を回復させるおよび／または発作が生じるのを予防するのに有効な量で、本明細書に記載されている式ＩのＡｋｔ３モジュレーターを対象に投与することにより、この対象においてＭＳを治療する方法を提供する。別の実施形態では、対象は、ＭＳの症状を減少させるもしくは排除するまたは疾患進行を遅らせるためのＡｋｔ３モジュレーターの有効量の投与を受ける。

【０３０８】

体重減少

一部の実施形態では、治療を必要とする対象に本明細書で開示された化合物を投与することを含む、極端な体重減少を治療するまたは予防するための方法が本明細書で開示されている。体重減少障害の非限定的例は、悪液質、食欲不振症および神経性無食欲症を含む。例示的方法は、本明細書に記載されている式Ｉの化合物を投与することにより、治療を必要とする対象においてＡｋｔ３を阻害することを含む。任意の１つの理論に拘束されることなく、Ａｋｔ３は、脂質生成において重要な役割を果たすと考えられている。白色脂質生成は、限定されないが、ＦＯＸＯ１、Ｃ／ＥＢＰファミリーの一部のメンバーおよびＰＰＡＲγを含むいくつかの転写因子の逐次誘導が関与する転写カスケードの活性化を必要とする。ＦＯＸＯ１は、脂質生成の主な負のレギュレーターであり、Ａｋｔを含む酵素による多数の残基上でのリン酸化／アセチル化を介して、主に制御される。ＦＯＸＯ１はセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＳＧＫ１によっても制御され得る。ＳＧＫ１はＰＩ３Ｋの下流であり、リン酸化によりＦＯＸＯ１を阻害することができる。ＳＧＫ１は、セリン／スレオニンタンパク質キナーゼＷＮＫ１により調節され、このセリン／スレオニンタンパク質キナーゼＷＮＫ１はまたＡｋｔおよびＳＧＫ１で調節され得る。Ａｋｔ３はＷＮＫ１のリン酸化を介して脂質生成を抑制し、ＳＧＫ１活性の下方調節およびＦＯＸＯ１のＳＧＫ－１媒介性阻害をもたらす。一実施形態では、ＴｒｅｇにおけるＡｋｔ３の阻害は、脂質生成を促進し、疾患誘発性体重減少を逆転させることができる。

【０３０９】

悪液質または消耗症候群は、従来の栄養補給では完全に逆転させることができず、進行性の機能的な機能障害をもたらす骨格筋の継続的な喪失を特徴とする多因子性症候群である。悪液質は、とても破壊性があるので、身体が栄養分の欠如を感知した場合、エネルギーの他の供給源、すなわち骨格筋および脂肪組織に入り込む。悪液質は、進行がんを有する患者の大部分に影響を与え、感染症と戦う能力、治療に対する耐性、療法への応答、生活の質および生存期間における減少を伴う。一実施形態では、悪液質は、慢性疾患、例えば、限定されないが、がん、炎症性疾患、神経変性疾患、病原性感染症、免疫不全障害、体重増加障害、体重減少障害、ホルモン不均衡、結節性硬化症、網膜色素変性症、うっ血性心不全およびこれらの組合せにより引き起こされる。一実施形態は、悪液質の症状を減

少させるのに有効な量で本明細書に記載されている式Ｉの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象において悪液質を治療する方法を提供する。別の実施形態は、対象において脂質生成を促進するのに有効な量で、本明細書に記載されている式Ｉの化合物のＡｋｔ３阻害剤を、治療を必要とする対象に投与することにより、この対象において体重増加を促進する方法を提供する。一実施形態では、悪液質に罹りやすい疑いがある対象(例えば、がんまたは他の疾患と診断されている対象)は、Ａｋｔ３阻害剤を予防的に投与して、悪液質症候群を予防するまたは悪液質症候群の所見を遅らせることができる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることによって、悪液質を治療するために使用される。

【０３１０】

神経性無食欲症は、体重減少または成長期の子供における体重増加の欠如、身長、年齢および身丈に対して適当な体重を維持することが困難であること、ならびに多くの場合、身体イメージの歪みを特徴とする摂食障害である。食欲不振症に対する治療の第１のゴールの１つが、正常な体重の回復である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている式Ｉの化合物は、エストラジオールにより過剰活性化され、そのレベルが食欲不振症を有する対象において増加しているＡｋｔ３を阻害する。一部の実施形態では、本明細書で開示されている式Ｉの化合物は食欲不振症を治療するために使用することができる。一実施形態では、式Ｉの化合物の開示されたＡｋｔ３阻害剤は、脂質生成を促進させ、極端な体重減少を逆転させるのに有効な量で、食欲不振症と診断された対象に投与することができる。

【０３１１】

肥満および肥満の合併症

体重増加(例えば、肥満)を顕著な特徴とする疾患は、米国単独で、成人の４０％ならびに小児および青年の２０％において生じると推定され、これらの数は上向きに傾いている。"Overweight & Obesity: Data & Statistics", U.S. Centers for Disease Control and Prevention, accessed April 3, 2020を参照されたい。肥満は、ボディマス指数＞３０ｋｇ／ｍ^{2}を特徴とし、様々な疾患(例えば、心血管疾患および２型糖尿病)の可能性を増加させる。Ａｋｔ３活性化は、肥満に対する防御を示している。一実施形態では、肥満を治療する方法は、Ａｋｔ３活性化剤を疾患の作用を逆転させるまたは予防するのに有効な量で、肥満を有するまたは肥満を発症するリスクがある対象に投与することを含む。

【０３１２】

一部の実施形態では、Ａｋｔ３をモジュレートする本明細書で開示されている化合物は、肥満および／または肥満の合併症を治療するために使用される。一部の実施形態では、肥満の合併症は、耐糖能障害、脂肪肝、脂質異常症およびこれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることにより、肥満および／または肥満の合併症を治療するために使用される。

【０３１３】

炎症性疾患

Ａｋｔ３シグナル伝達は、炎症性疾患の原因となる慢性または急性炎症に連結している。一実施形態は、治療を必要とする対象において炎症性疾患を治療するまたは予防する方法であって、Ａｋｔ３シグナル伝達をモジュレートし、疾患を治療するまたは疾患の進行を遅延させるのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを含む組成物を対象に投与することを含む方法を提供する。一部の実施形態では、Ａｋｔ３モジュレーターはａｋｔ３シグナル伝達を活性化しおよび／またはＴｒｅｇの活性もしくは産生を増加させ、免疫抑制効果をもたらす。

【０３１４】

炎症性疾患の非限定的例は、アトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息およびこれらの組合

せを含む。
【０３１５】
ウイルス誘発性炎症反応
Ａｋｔ３シグナル伝達は、ウイルス誘発性炎症性疾患、例えば、重症急性呼吸器症候群(「ＳＡＲＳ」)および新型コロナウイルス感染症(「ＣＯＶＩＤ－１９」)の原因となる急性免疫応答に連結している。したがって、一実施形態では、治療を必要とする対象においてウイルス誘発性炎症性疾患を治療する方法は、疾患を逆転させるまたは疾患の進行を遅らせるのに有効な量で、Ａｋｔ３モジュレーターを対象に投与することを含む。
【０３１６】
がん
一部の実施形態では、治療を必要とする対象においてがんを治療または予防する方法であって、本明細書に記載されている式Ｉの化合物の有効量で対象に投与することを介してＡｋｔ３シグナル伝達をモジュレートすることを含む方法が提供される。一部の実施形態では、式Ｉの化合物は、Ａｋｔ３シグナル伝達を阻害しおよび／またはＴｒｅｇ活性もしくは産生を低減し、免疫応答活性化効果をもたらす。
【０３１７】
一部の実施形態では、がんは、膀胱がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、直腸結腸がん、食道がん、腎臓がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、膵臓がん、前立腺がん、皮膚がん、胃がん、子宮がん、卵巣がん、精巣がん、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫およびこれらの組合せからなる群から選択される。
【０３１８】
一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、白血病を治療するのに有用である。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、白血病を治療するのに有用である。これらの実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、免疫応答を刺激する治療剤としてインビボおよびエクスビボで有用である。Ａｋｔ３を阻害し、よって、Ｔｒｅｇ媒介性免疫抑制を阻害するまたは減少させる能力はより強力な免疫応答を可能にする。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物はまた、Ｔ細胞が関与している、免疫を刺激または活性化する応答を刺激または増強するのに有用である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、Ａｋｔ３を選択的に阻害することによって、白血病を治療するため、宿主において免疫応答を刺激または増強するのに有用である。これらの実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物は、対象においてＴ細胞を刺激するのに有効な量で、対象に投与することができる。本明細書で開示されている化合物および組成物で治療することができる白血病の種類は、急性骨髄性白血病(ＡＭＬ)、慢性骨髄性白血病(ＣＭＬ)、急性リンパ性白血病(ＡＬＬ)、慢性リンパ球性白血病(ＣＬＬ)、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫(ＡＴＬＬ)および慢性の骨髄単球性白血病(ＣＭＭＬ)を含むが、これらに限定されない。
【０３１９】
一部の実施形態では、ＡＴＬＬは平均年齢６０代半ばの成人においてほとんど独占的に診断されている。一部の実施形態では、４つの種類のＡＴＬＬがある：(１)急性、(２)慢性、(３)くすぶりおよび(４)リンパ腫性。一部の実施形態では、急性ＡＴＬＬは最も一般的な形態であり、高い白血球カウント数、高カルシウム血症、臓器腫大および高いラクトースデヒドロゲナーゼを特徴とする。一部の実施形態では、リンパ腫性ＡＴＬＬは、リンパ節に現れ、１％未満が循環リンパ球である。一部の実施形態では、慢性およびくすぶりＡＴＬＬは、侵攻性の低い臨床経過を特徴とし、長期の生存時間を可能にする。一部の実施形態では、急性およびリンパ腫性ＡＴＬＬに対する４年の生存率は５％未満である。一部の実施形態では、慢性およびくすぶり形態のＡＴＬＬの４年の生存率は、それぞれ２６.９％および６２％である。一部の実施形態では、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫はヒトＴ細胞リンパ向性ウイルス(ＨＴＬＶ－１)により引き起こされる。
【０３２０】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物および組成物はＡＴＬＬを治療するのに有用である。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物はＡＴＬＬを治療するのに有用である。一部の実施形態では、ＣＤ２５およびＦｏｘＰ３を発現するＴｒｅｇは、ＡＴＬＬ細胞へと変換し得る。一部の実施形態では、ＡＴＬＬ細胞は活性化したヘルパー／インデューサーＴ細胞表現型を示すが、強い免疫抑制活性を示す。一部の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、ＡＴＬＬ細胞の免疫抑制応答を減少させる。他の実施形態では、Ａｋｔ３を阻害する、本明細書で開示されている化合物および組成物は、ＡＴＬＬ細胞の強い免疫抑制活性に打ち勝つために免疫刺激応答を増加させる。

【０３２１】

一部の実施形態では、白血病またはＡＴＬＬを治療するのに有用な、本明細書で開示されている化合物および組成物は、免疫抑制応答、例えば、限定されないが、天然Ｔｒｅｇ(ｎＴｒｅｇ)細胞の免疫抑制機能および従来のＴ細胞の誘導性Ｔｒｅｇ(ｉＴｒｅｇ)への誘導を減少させるまたは阻害する。これらの実施形態では、減少したまたは阻害されたｎＴｒｅｇ細胞の免疫抑制機能は、１種または複数の抗炎症性サイトカイン、例えば、限定されないが、ＩＬ１０、ＴＧＦβまたはこれらの組合せの分泌である。一部の実施形態では、白血病または成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫を治療するための方法は、第２の活性剤、例えば、限定されないが、制吐薬、化学療法薬または増強剤(例えば、シクロホスファミド)を対象に投与することを含む。

【０３２２】

自己免疫疾患

一部の実施形態では、疾患は自己免疫疾患である。自己免疫疾患の非限定的例は、アカラシア、アジソン病、成人スティル病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗腎糸球体基底膜疾患、抗尿細管基底膜抗体腎炎、抗リン脂質症候群、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性肝炎、内耳自己免疫病、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性じんま疹、軸索およびニューロンのニューロパシー、バロー病、ベーチェット病、良性粘膜類天疱瘡、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパシー、慢性再発性多発性骨髄炎、チャーグストラウス症候群、好酸球性肉芽腫症、瘢痕性類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、ドヴィック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリオグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛、線維化肺胞炎、巨細胞動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎を伴う肉芽腫症、グレーブス病、ギランバレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホシェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、化膿性汗腺炎(反対型ざ瘡)、低ガンマグロブリン血症、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫性血小板減少性紫斑病、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病(１型糖尿病)、若年性筋炎、川崎病、ランバートイートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質結膜炎、リニアＩｇＡ病、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織疾患、モーレン潰瘍、ムーシャハーベルマン病、多巣性運動ニューロパシー、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、新生児ループス、視神経脊髄炎、好中球減少、疫痕性眼類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、小児自己免疫性神経精神疾患、腫瘍随伴性小脳変性症、発作性夜間血色素尿症、パリーロンバーグ症候群、扁平部炎(末梢性ブドウ膜炎)、パーソネージ－ターナー症候群、天疱瘡、末梢神経障害、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発動脈炎、多腺性症候群Ｉ型、多腺性症候群II型、多腺性症候群III型、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球癆、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交

感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、下肢静止不能症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣の自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎(巨細胞動脈炎)、血小板減少性紫斑病、トロサハント症候群、横断性脊髄炎、潰瘍性大腸炎、未分化型結合組織病、ブドウ膜炎、血管炎、尋常性白斑およびフォークト小柳原田病を含む。

【０３２３】

他の適応症

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物はＡｋｔ３をモジュレートし、湾岸戦争症候群、結節性硬化症、網膜色素変性症、移植片拒絶、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害を治療するために使用される。一部の実施形態では、移植片拒絶は移植片対宿主病である。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、制御性Ｔ細胞をモジュレートすることによってではなく、Ａｋｔ３をモジュレートすることにより、網膜色素変性症を治療するために使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害を治療するために使用される。一部の実施形態では、虚血性組織傷害または外傷性組織傷害は、脳の虚血性組織傷害または外傷性組織傷害である。

【０３２４】

併用療法の方法

一部の実施形態では、本開示化合物は、治療を必要とする対象に単独でまたは１種もしくは複数の追加の治療剤と併用して投与することができる。一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は別々に、ただし同時に投与される。一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は同じ組成物の一部として投与される。他の実施形態では、化合物および第２の治療剤は、別々におよび異なる時間に、ただし同じ治療体制の一部として投与される。

【０３２５】

一部の実施形態では、対象は、第１の治療剤の投与を、第２の治療剤の投与の１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間前、もしくはもっと前または１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日前、もしくはもっと前に受けることができる。一部の実施形態では、対象は、１以上の用量の第１の薬剤の投与を、第２の薬剤の最初の投与前、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１４日、２１日、２８日、３５日または４８日ごとに受けることができる。本明細書で開示されている化合物は、第１または第２の治療剤であり得る。

【０３２６】

一部の実施形態では、化合物および追加の治療剤は、治療レジメンの一部として投与することができる。例えば、第１の治療剤は対象に４日ごとに投与することができ、第２の治療剤は、１日目、２日目、３日目または４日目またはこれらの組合せに投与することができる。第１の治療剤または第２の治療剤は全治療レジメンにわたり繰り返し投与することができる。

【０３２７】

例示的な追加の治療剤は、サイトカイン、化学療法剤、放射性核種、他の免疫療法、酵素、抗生剤、抗ウイルス剤(例えば、プロテアーゼ阻害剤を単独でまたはＨＩＶもしくはＢ型肝炎もしくはＣ型肝炎の治療のためのヌクレオシドと併用して)、抗寄生生物剤(例えば、蠕虫または原虫)、成長因子、成長阻害剤、ホルモン、ホルモンアンタゴニスト、抗体およびそのバイオアクティブフラグメント(ヒト化、単鎖およびキメラ抗体を含む)、抗原およびワクチン製剤(アジュバントを含む)、ペプチド薬物、抗炎症薬、先天免疫系を活性化するためのＴｏｌｌ様受容体に結合するリガンド(これらに限定されないが、ＣｐＧオリゴヌクレオチドを含む)、適応性免疫系を動員し、最適化する分子、細胞傷害性Ｔリンパ球、ＮＫ細胞およびヘルパーＴ細胞の作用を活性化または上方調節する他の分子、ならびにサプレッサーまたは制御性Ｔ細胞を失活させるまたは下方調節する他の分子を含む

が、これらに限定されない。

【０３２８】

追加の治療剤は、治療すべき状態、障害または疾患に基づき選択される。例えば、本発明の化合物は、免疫応答を増強もしくは促進させるかまたは免疫応答を減少させるもしくは阻害するように機能する１種または複数の追加の薬剤と共投与することができる。

【０３２９】

化学療法剤

一部の実施形態では、本発明の化合物は、１種または複数の化学療法剤またはプロアポトーシス剤と組み合わせることができる。代表的な化学療法剤は、アムサクリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、イダルビシン、イホスファミド、イリノテカン、ロイコボリン、リポソームドキソルビシン、リポソームダウノルビシン、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトキサントロン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ペメトレキセド、ペントスタチン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、サトラプラチン、ストレプトゾシン、テガフール－ウラシル、テモゾロミド、テニポシド、チオテパ、チオグアニン、トポテカン、トレオスルファン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビンまたはこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。代表的なプロアポトーシス剤は、フルダラビン、スタウロスポリン、シクロヘキシミド、アクチノマイシンＤ、ラクトシルセラミド、１５ｄ－ＰＧＪ(２)およびこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。

【０３３０】

抗炎症薬

他の適切な追加の治療剤は、抗炎症剤を含むが、これに限定されない。一部の実施形態では、抗炎症剤は非ステロイド系、ステロイド系またはこれらの組合せであり得る。一実施形態は、約１％(ｗ／ｗ)～約５％(ｗ／ｗ)、通常約２.５％(ｗ／ｗ)の抗炎症剤を含有する経口組成物を提供する。非ステロイド系抗炎症剤の代表的な例は、限定しないが、オキシカム系、例えば、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカム；サリチル酸塩系、例えば、アスピリン、ジサルシド、ベノリレート、トリリセート、サファプリン、ソルプリン、ジフルニサルおよびフェンドサル；酢酸誘導体系、例えば、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、イソキセパク、フロフェナク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン(acematacin)、フェンチアザク、ゾメピラック、クリンダナク、オキセピナク、フェルビナクおよびケトロラク；フェナム酸系、例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸；プロピオン酸誘導体系、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェンおよびチアプロフェン酸；ピラゾール系、例えば、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェプラゾン、アザプロパゾンおよびトリメタゾンを含む。一部の実施形態では、これら非ステロイド系抗炎症剤の混合物も利用することができる。

【０３３１】

ステロイド系抗炎症薬の代表的な例は、限定しないが、コルチコステロイド、例えば、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシルトリアムシノロン、アルファ－メチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン類、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デスオキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、二酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フルオシノロンアセトニ

ド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、フルプレドニデン(フルプレドニリデン)アセテート、フルランドレノロン、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロソン、フルラドレノロン、フルドロコルチゾン、二酢酸ジフルオロソン、フルラドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾンおよびそのエステルの均衡物、クロロプレドニゾン、酢酸クロロプレドニゾン、クロコルテロン、クレシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドネート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニゾロン、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンシクロペンチルプロピオネート、ヒドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、二プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンおよびこれらの混合物を含む。

【０３３２】

免疫抑制剤

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物はＴｒｅｇ活性または産生を低減させる。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、がんに対する導入療法に使用される。一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、共刺激活性化アゴニスト、他のサイトカインおよびケモカインおよび因子、ワクチン、腫瘍溶解性ウイルス、細胞療法、小分子および標的療法、化学療法ならびに放射線療法と併用して使用される。一部の実施形態では、免疫モジュレーターは、チェックポイント阻害剤、例えば、抗ＰＤ１、抗ＣＴＬＡ４、抗ＴＩＭ３、抗ＬＡＧ３を含む。一部の実施形態では、共刺激活性化アゴニストは抗ＯＸ４０、抗ＧＩＴＲなどを含む。一部の実施形態では、細胞療法は、遺伝子操作したＴ細胞、ＣＡＲ－Ｔ、ＴＣＲ－Ｔ細胞およびその他を含む。

【０３３３】

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、他の免疫治療剤、免疫モジュレーター、生物製剤(例えば、抗体)、ワクチン、小分子および標的療法、抗炎症薬、細胞療法(例えば、遺伝子操作したＴｒｅｇおよび他の種類の細胞)、化学療法ならびに放射線療法と併用して使用される。

【０３３４】

一部の実施形態では、単独でまたは他の薬剤と併用して使用される、本明細書で開示されている化合物は、静脈内、筋肉内または他の非経口手段により、インビボで患者に投与される。これら化合物はまた、鼻腔内の適用、吸入、経直腸、経膣により、局所的に、経口的にまたはインプラントとして投与することもできる。他の実施形態では、単独でまたは他の薬剤と併用して使用される、本明細書で開示されている化合物は、天然ｔｒｅｇ、誘発性Ｔｒｅｇ、遺伝子操作したＴｒｅｇを含む抑制性Ｔｒｅｇおよび他の種類の抑制性Ｔ細胞の機能を増強させるためにエクスビボで適用され、次いでこれを適宜使用して、患者を治療することができる。

【０３３５】

一部の実施形態では、追加の治療剤は免疫抑制薬である。免疫抑制剤は、他のリンパ球表面マーカー(例えば、ＣＤ４０、アルファ－４インテグリン)に対するまたはサイトカインに対する抗体、融合タンパク質(例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(Ｏｒｅｎｃｉａ(登録商標))、ＴＮＦＲ－Ｉｇ(Ｅｎｂｒｅｌ(登録商標)))、ＴＮＦ－α遮断剤、例えば、Ｅｎｂｒｅｌ、Ｒｅｍｉｃａｄｅ、ＣｉｍｚｉａおよびＨｕｍｉｒａ、シクロホスファミド(「ＣＴＸ」)(例えば、Ｅｎｄｏｘａｎ(登録商標)、Ｃｙｔｏｘａｎ(登録商標)、Ｎｅｏｓａｒ(登録商標)、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ(登録商標)およびＲｅｖｉｍｍｕｎｅ(商標))、メトトレキセート(「ＭＴＸ」)(例えば、Ｒｈｅｕｍａｔｒｅｘ(登録商標)およびＴｒｅｘａｌｌ(登録商標))、ベリムマブ(例えば、Ｂｅｎｌｙｓｔａ(登録商標))、他の免疫抑制薬物(例えば、シクロスポリンＡ、ＦＫ５０６様化合物、ラパマイシン化合物およびステロイド)、抗増殖剤、細胞毒性剤、ならびに免疫抑制を助けることができる他の化合物を含むが

、これらに限定されない。

【０３３６】

一部の実施形態では、追加の治療剤はチェックポイント阻害剤であり得る。一部の実施形態では、追加の治療剤は、ＣＴＬＡ－４融合タンパク質、例えば、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ(アバタセプト)であり得る。ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質は、Ｔ細胞上で、抗原提供細胞上のＣＤ８０／ＣＤ８６(Ｂ７－１／Ｂ７－２)への結合に対して、共刺激性受容体、ＣＤ２８と競合し、よってＴ細胞活性化を阻害するように機能することができる。別の実施形態では、追加の治療剤は、ベラタセプトとして公知のＣＴＬＡ－４－Ｉｇ融合タンパク質である。ベラタセプトは、インビボでＣＤ８６とのアビディティーを著しく増加させることができる２つのアミノ酸置換(Ｌ１０４ＥおよびＡ２９Ｙ)を含有する。別の実施形態では、追加の治療剤はＭａｘｙ－４である。

【０３３７】

別の実施形態では、追加の治療剤はＣＴＸである。ＣＴＸ(Ｅｎｄｏｘａｎ(登録商標)、Ｃｙｔｏｘａｎ(登録商標)、Ｎｅｏｓａｒ(登録商標)、Ｐｒｏｃｙｔｏｘ(登録商標)およびＲｅｖｉｍｍｕｎｅ(商標)に対する一般名)は、サイトホスファンとしても公知であり、オキサゾホリン類から得られるナイトロジェンマスタードアルキル化剤である。これは、様々な種類のがんおよび一部の自己免疫障害を治療するために使用することができる。ＣＴＸはループス腎炎を有する患者のびまん性増殖性糸球体腎炎に使用される第１次薬物である。

【０３３８】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗二本鎖ＤＮＡ(「抗ｄｓＤＮＡ」)自己抗体の血中または血清レベルを減少させるためおよび／またはそれを必要とする患者においてタンパク質尿を減少させるために有効量を投与することができる。

【０３３９】

別の実施形態では、追加の治療剤は、血清中のアデノシンの量を増加させることができる(例えば、ＷＯ０８／１４７４８２を参照されたい)。例えば、第２の治療剤は、ＣＤ７３－Ｉｇ、組換えＣＤ７３またはＣＤ７３の発現を増加させる別の薬剤(例えば、サイトカイン、モノクローナル抗体または小分子)であり得る(例えばＷＯ０４／０８４９３３を参照されたい)。別の実施形態では、追加の治療剤はインターフェロン－ベータである。

【０３４０】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、限定されないが、ＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＴＧＦ－ベータ、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１８ＩＬ－１７、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２、ＩＬ－２１およびＭＭＰを含む炎症性分子を分泌する、もしくは他の細胞に分泌させる、Ｔｈ１、Ｔｈ１７、Ｔｈ２２および／または他の細胞による分化、増殖、活性、サイトカイン産生および／またはサイトカイン分泌を阻害するまたは減少させる小分子であり得る。別の実施形態では、追加の治療剤は、Ｔｒｅｇと相互作用する、Ｔｒｅｇ活性を増強させる、ＴｒｅｇによるＩＬ－１０分泌を促進させるまたは増強する、Ｔｒｅｇの数を増加させる、Ｔｒｅｇの抑制能力を増加させる小分子またはこれらの組合せである。

【０３４１】

一部の実施形態では、組成物はＴｒｅｇの活性または産生を増加させる。例示的なＴｒｅｇ増強剤は、グルココルチコイドフルチカゾン、サルメテロール(salmeteroal)、ＩＬ－１２、ＩＦＮ－γおよびＩＬ－４に対する抗体；ビタミンＤ３およびデキサメタゾン、ならびにこれらの組合せを含むが、これらに限定されない。

【０３４２】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、抗体、例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－２３、ＩＬ－２２またはＩＬ－２１などの炎症促進性分子に対する機能遮断抗体である。

【０３４３】

一部の実施形態では、追加の治療剤は核酸を含む。一部の実施形態では、追加の治療剤はリボ核酸を含む。

【０３４４】

神経変性疾患に対する併用治療

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、対象の病態に基づき選択される第２の治療剤と共に投与することができる。一部の実施形態では、第２の治療剤はアルツハイマー病に対する治療であり得る。アルツハイマー病に対する現在の治療は、コリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル、リバスチグミンおよびガランタミン；メマンチン；抗うつ薬、例えば、シタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリンおよびトラゾドン(trazadone)；抗不安薬、例えば、ロラゼパムおよびオキサゼパム；ならびに抗精神病薬、例えば、アリピプラゾール、クロザピン、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンおよびジプラシドンを含むが、これらに限定されない。

【０３４５】

別の実施形態では、追加の治療剤はＡＬＳに対する治療であり得る。現在ＡＬＳに対して２種の米国ＦＤＡ認可済み治療：リルゾールおよびエダラボン(edavarone)が存在する。両方の薬物ともＡＬＳの進行を遅らせることが示されている。リルゾールおよびエダラボンに加えて、ＡＬＳを有する対象はまた、疾患の特定の症状を標的とする薬物で治療することができる。例示的なこのような薬物は、痙直を減少させる薬物、例えば、鎮痙薬(例えば、バクロフェン、ダントロレンおよびジアゼパム)；神経疼痛の制御を助ける薬物、例えば、アミトリプチリン、カルバマゼピン、デュロキセチン、ガバペンチン、ラモトリジン、ミルナシプラン、ノルトリプチリン、プレガバリンおよびベンラファキシン；ならびに患者の嚥下を助ける薬物、例えば、トリヘキシフェニジルまたはアミトリプチリンを含むが、これらに限定されない。

【０３４６】

一実施形態では、追加の治療剤はパーキンソン病に対する治療であり得る。パーキンソン病に対する現在の治療は、カルビドパ－レボドパ；ドーパミンアゴニスト、例えば、プラミペキソール、ロピニロールおよびロチゴチン；ＭＡＯＢ阻害剤、例えば、セレギリン、ラサギリンおよびサフィナミド；カテコールＯ－メチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、エンタカポンおよびトルカポン；抗コリン作用薬、例えば、ベンズトロピン(bentztropine)およびトリヘキシフェニジル；ならびにアマンタジンを含むが、これらに限定されない。

【０３４７】

一部の実施形態では、第２の治療剤は、ハンチントン病に対する治療であり得る。ハンチントン病に対する現在の治療は、テトラベナジン；抗精神病薬、例えば、ハロペリドール、クロルプロマジン、リスペリドンおよびクエチアピン；アマンタジン；レベチラセタム；クロナゼパム；抗うつ薬、例えば、シタロプラム、エスシタロプラム、フルオキセチンおよびセルトラリン；ならびに抗痙攣薬、例えば、バルプロエート、カルバマゼピンおよびラモトリジンを含むが、これらに限定されない。

【０３４８】

体重減少に対する併用治療

一部の実施形態では、本明細書で開示されている化合物は、悪液質または極端な体重減少を治療するために使用されている追加の治療剤と共に対象に投与することができる。悪液質および極端な体重減少を治療するための現在の戦略は、栄養素の十分な摂取を確実にするため、食欲刺激薬を使用することによって食欲を改善することである。食欲刺激薬、栄養素補給、５－ＨＴ３アンタゴニストおよびＣｏｘ－２阻害剤を用いた薬理学的治療介入が、がん悪液質を治療するために使用されている。

【０３４９】

一部の実施形態では、食欲刺激薬は、例えば、限定されないが、亜鉛、チアミンまたは魚油を含めたビタミン、鉱物または薬草である。別の実施形態では、食欲刺激薬は、限定されないが、ドロナビノール、メゲストロールおよびオキサンドロロンを含む薬物療法である。

【０３５０】

均等物

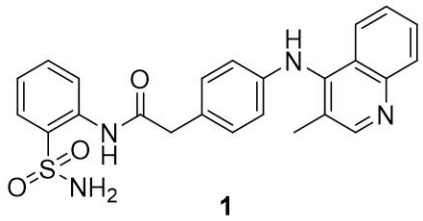
以下の代表的な例は、本発明を例示するのを助けることを意図するものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものでも、そのように解釈すべきものでもない。実際に、本明細書に示されているおよび記載されている実施形態に加えて、以下の実施例、ならびに本明細書で引用されている科学文献および特許文献への参照を含む本文献の完全な内容から、本発明の様々な変化形およびその多くのさらなる実施形態が当業者には明らかである。引用されたこれらの参考文献の内容は、最新技術を例示するのを助けるために参照により本明細書に組み込まれていることをさらに認識されたい。以下の実施例は、その様々な実施形態およびその均等物において本発明の実施に適合させることができる重要な追加の情報、例証および手引きを含有する。

【実施例】

【０３５１】

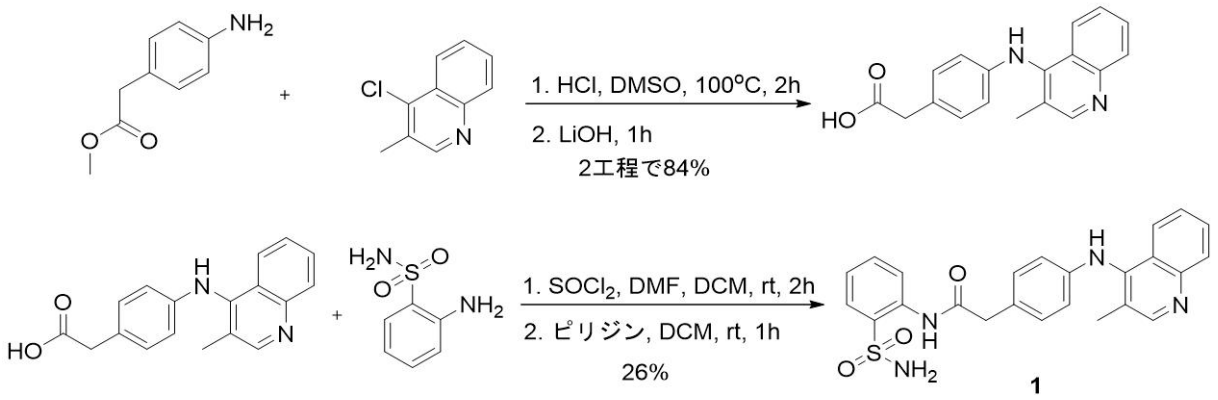
実施例１：化合物１(２－(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)－Ｎ－(２－スルファモイルフェニル)アセトアミド)

【化４３２】



1

【化４３３】



スキーム１

スキーム１に示されている通り、メチル２－(４－アミノフェニル)アセテートを４－クロロ－３－メチルキノリンとカップリングし、これに続いて塩基性条件下でエステルをカルボン酸へと変換した。生成された中間体を２－アミノベンゼンスルホンアミドとカップリングして、生成化合物１においてアミド結合を形成した：$C_{24}H_{22}N_4O_3S$；４４６.５３ｇ／モル；１３ｍｇ；淡黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４７.１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５０分、＞９５％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３５２】

以下の実施例に示されている化合物は、実施例１に記載されている実験手順に基づきおよび／または以下に記載されている通りおよび／または当技術分野で公知の方法により同様に作製した。

【０３５３】

以下の実施例に使用されている以下の略語は以下の定義を有する：ＤＣＭ＝ジクロロメ

タン；ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；ＥＡまたはＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル；ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド；ＨＰＬＣ＝高速液体クロマトグラフィー；ＬＣＭＳ＝液体クロマトグラフィー質量分析法；ＭＳ＝質量分析法；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＰＥ＝石油エーテル；ＲＴ＝保持時間(例えば、ＨＰＬＣ保持時間)；およびＴＬＣ＝薄層クロマトグラフィー。これらの略語および定義は、本出願において他の略語および定義を限定することを意図するものではない。

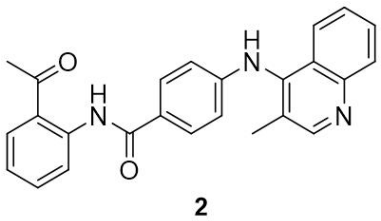
【０３５４】

以下の実施例の１以上では、以下の一般的方法が使用された。基質および試薬は市販のものであり、これらをさらに精製せずに使用した。プレコートしたガラスプレートを使用して、反応をＬＣＭＳまたはＴＬＣでモニターした。シリカゲル(２００～３００メッシュ)またはバイオタージ機器(順相ＨＰＬＣ)を使用して、カラムクロマトグラフィーを実施した。分取ＨＰＬＣ法は、Ｇｉｌｓｏｎ　２８１(ＰＨＧ０１２)装置、Ｗｅｌｃｈ　１０μｍ　１５０Ａ　２１.２＊２５０ｍｍカラム、Ａ：水(１２ｍＭ　NH_4HCO_3)、Ｂ：アセトニトリル、流速３０.００ｍＬ／分からなる移動相および２１４／２５４ｎｍでの検出を使用した。５００または４００ＭＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒ　ＮＭＲ分光器で$CDCl_3$／ＭｅＯＤ／ＤＭＳＯ－d_6において、^1H　ＮＭＲスペクトルを記録した。共鳴は、テトラメチルシランに対する百万分率で付与される。データは以下の通り報告される：化学シフト、多重度(ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｍ＝多重線)、結合定数(Ｈｚ)および積分。エレクトロスプレー供給源を備えたＬＣＭＳ機器でＭＳデータを得た。

【０３５５】

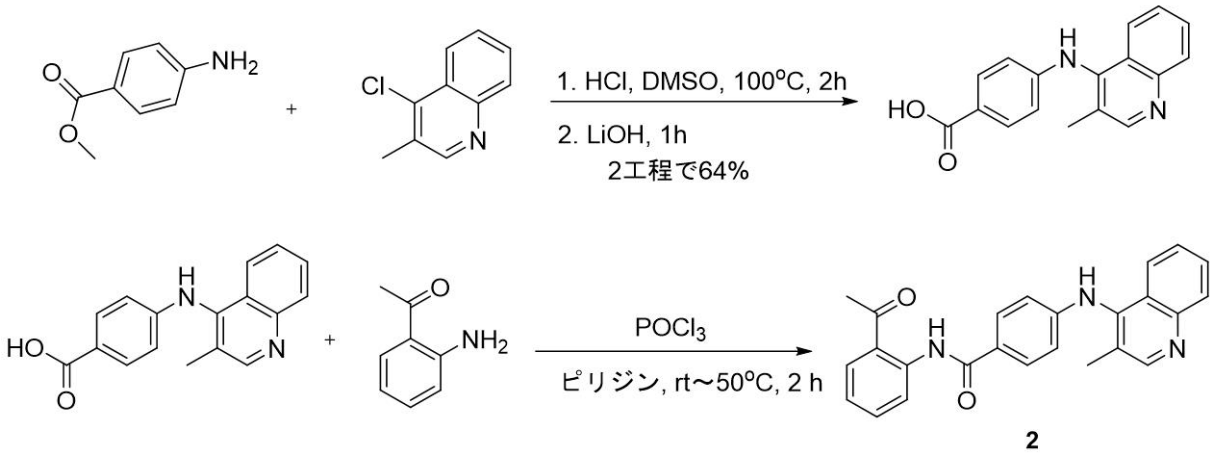
実施例２：化合物２(Ｎ－(２－アセチルフェニル)－４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)ベンズアミド)

【化４３４】



2

【化４３５】



2

スキーム２

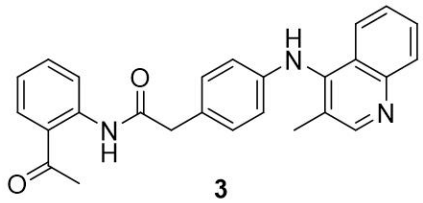
スキーム２に示されている通り、４－アミノ安息香酸を４－クロロ－３－メチルキノリンとカップリングし、これに続いて塩基性条件下、エステルをカルボン酸に変換した。生成された中間体を１－(２－アミノフェニル)エタン－１－オンとカップリングして、生成

化合物２においてアミド結合を形成した：Ｃ２５Ｈ２１Ｎ３Ｏ２；３９５．４６ｇ／モル；１０ｍｇ；オフホワイト色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３９６．２[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．７５分、＞９５％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３５６】

実施例３：化合物３(Ｎ－(２－アセチルフェニル)－２－(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)アセトアミド)

【化４３６】



3

【化４３７】



3

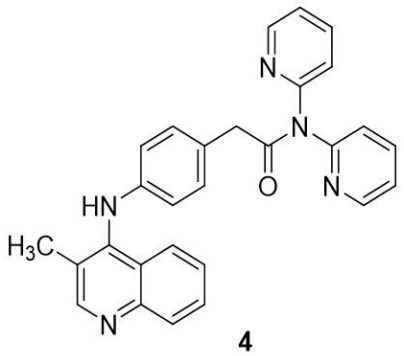
スキーム３

スキーム３に示されている通り、実施例１からの中間体を１－(２－アミノフェニル)エタン－１－オンとカップリングして、生成化合物３においてアミド結合を形成した：Ｃ２６Ｈ２３Ｎ３Ｏ２；４０９．４９ｇ／モル；１１ｍｇ；淡黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１０．１[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．７１分、＞９５％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３５７】

実施例４：化合物４(２－(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)－Ｎ,Ｎ－ジ(ピリジン－２－イル)アセトアミド)

【化４３８】



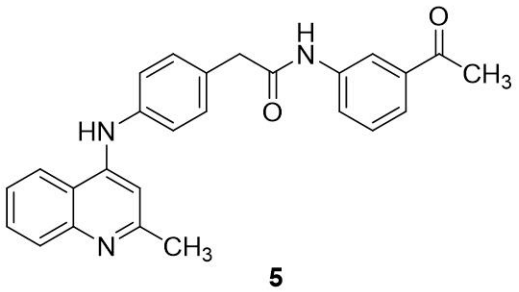
4

化合物４を当技術分野で公知の方法および／または本明細書に記載されている方法と類似の方法で調製した。化合物４(２－(４－((３－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)－Ｎ,Ｎ－ジ(ピリジン－２－イル)アセトアミド)：Ｃ２８Ｈ２３Ｎ５Ｏ；４４５．５３ｇ／モル；１４ｍｇ；淡黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４４６．２[Ｍ＋Ｈ]＋；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１．５３分、＞９５％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３５８】

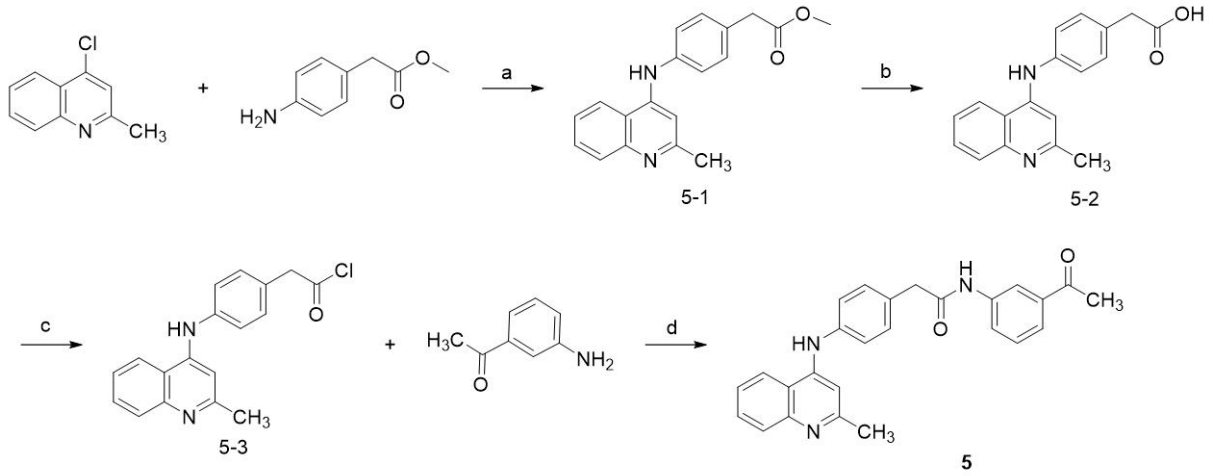
実施例５：化合物５(Ｎ－(３－アセチルフェニル)－２－(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)アセトアミド)

【化４３９】



5

【化４４０】



スキーム

化合物５をスキーム４に示されている通り調製した。

【０３５９】

工程ａ：４－クロロ－２－メチルキノリン(３.５４ｇ、０.０２モル)の１,４－ジオキサン(５０ｍＬ)中撹拌混合物に、メチル２－(４－アミノフェニル)アセテート(３.３ｇ、０.０２モル)、Cs_2CO_3(１３ｇ、０.０４モル)、$Pd_2(dba)_3$(３５０ｍｇ)およびキサントホス(３５０ｍｇ)をN_2下で加えた。生成された混合物を１００℃で４時間撹拌した。次いで、反応を水(８０ｍＬ)でクエンチし、ＥｔＯＡｃ(３×５００ｍＬ)で抽出した。合わせた有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィー(石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃ)で精製して、固体として化合物５－１を得た(５.５ｇ、収率９０％)。

【０３６０】

工程ｂ：化合物５－１(３.０６ｇ、０.０１ｍｍｏｌ)のＭｅＯＨ(１５ｍＬ)／ＴＨＦ(１５ｍＬ)中撹拌溶液に５Ｎ　ＮａＯＨ(５ｍＬ)を加えた。生成された混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨを４に調整し、濾過して、化合物５－２を得た(２.６ｇ、収率９０％)。

【０３６１】

工程ｃ：化合物５－２(２ｇ、６.８ｍｍｏｌ)の乾燥ＤＣＭ(２０ｍＬ)中混合物に、亜硫酸ジクロリド(１.６１ｇ、１３.６ｍｍｏｌ)およびＤＭＦ(触媒)を加えた。混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗製化合物５－３を得た(２.２ｇ、収率１００％)。

【０３６２】

工程ｄ：１－(３－アミノフェニル)エタン－１－オン(８０ｍｇ、０.５９ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１７９ｍｇ、１.７７ｍｍｏｌ)の乾燥ＤＣＭ(１０ｍＬ)中混合物に、化合物５

－３(２００ｍｇ、０.６４ｍｍｏｌ)を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、黄色の固体として化合物５を得た(２０ｍｇ、収率９％)。

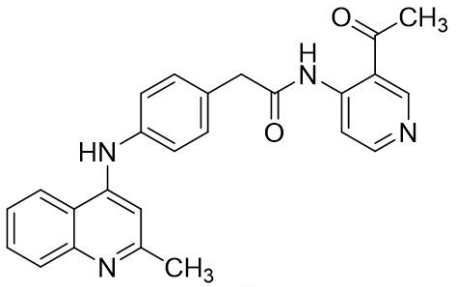
【０３６３】

化合物５(Ｎ－(３－アセチルフェニル)－２－(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)アセトアミド)：$C_{26}H_{23}N_3O$；４０９.４８ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１０[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.５４分、＞９５％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３６４】

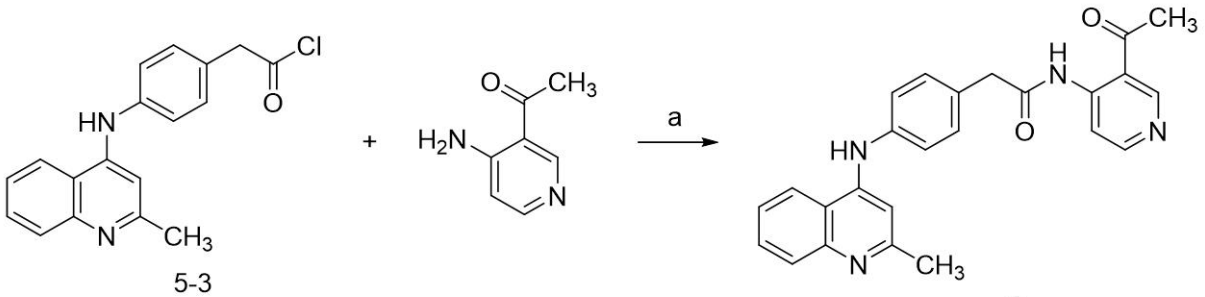
実施例６：化合物６(Ｎ－(３－アセチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)アセトアミド)

【化４４１】



6

【化４４２】



5-3　　6

スキーム５

化合物６をスキーム５に示されている通り調製した。

【０３６５】

工程ａ：１－(４－アミノピリジン－３－イル)エタン－１－オン(５０ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１１０ｍｇ、１.０８ｍｍｏｌ)の乾燥ＤＣＭ(８ｍＬ)中混合物に、化合物５－３(１３５ｍｇ、０.４３ｍｍｏｌ)を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、黄色の固体として化合物６を得た(２０ｍｇ、収率１３％)。

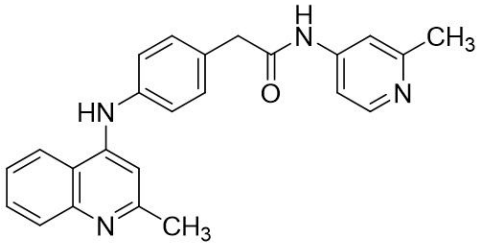
【０３６６】

化合物６(Ｎ－(３－アセチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)アセトアミド)：$C_{25}H_{22}N_4O_2$；４１０.４７ｇ／モル；２０ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝４１１[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.４８分、＞９５％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３６７】

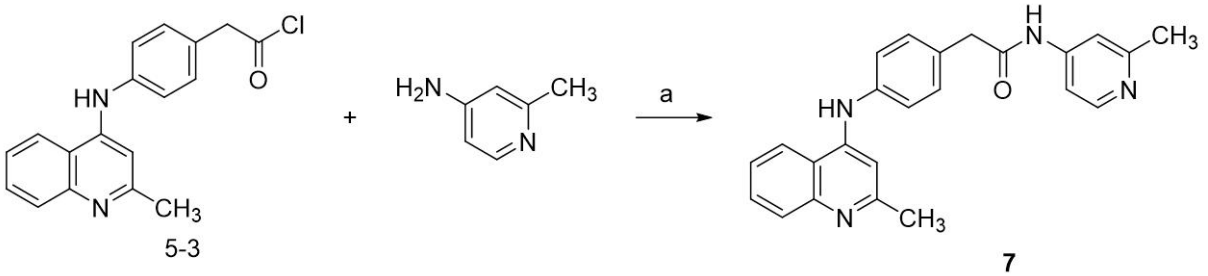
実施例７：化合物７(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)アセトアミド)

【化４４３】



7

【化４４４】



5-3

7

スキーム６

化合物７をスキーム６に示されている通り調製した。

【０３６８】

工程ａ：２－メチルピリジン－４－アミン(４０ｍｇ、０.３７ｍｍｏｌ)およびＴＥＡ(１１２ｍｇ、１.１１ｍｍｏｌ)の乾燥ＤＣＭ(６ｍＬ)中混合物に、化合物５－３(１２６ｍｇ、０.４１ｍｍｏｌ)を加え、混合物を室温で４時間撹拌した。混合物を濃縮し、粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、黄色の固体として化合物７を得た(１８ｍｇ、収率１２.７％)。

【０３６９】

化合物７(Ｎ－(２－メチルピリジン－４－イル)－２－(４－((２－メチルキノリン－４－イル)アミノ)フェニル)アセトアミド)：$C_{24}H_{22}N_4O$；３８２.４６ｇ／モル；１８ｍｇ；黄色の固体；ＥＳＩ－ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ＝３８３[Ｍ＋Ｈ]$^+$；ＬＣＭＳ　ＲＴ＝１.３８分、＞９５％(２１４ｎｍおよび２５４ｎｍ)。

【０３７０】

実施例８：生物学的アッセイ

Ｆｏｘｐ３誘導アッセイ

Ｃ５７／Ｂｌ６マウス由来の、ソートまたは濃縮した(Miltenyi磁気分離)ＣＤ４の慣例的Ｔ細胞(Ｔｃｏｎｖｓ－ＣＤ４＋／ＣＤ２５)をｉＴｒｅｇの誘導に使用した。１０μｇ／ｍＬプレートに結合した抗ＣＤ３抗体(１ウェル当たり５０μｌ、９６－ウェルプレート)、２.５μｇ／ｍＬの溶解性抗ＣＤ２８抗体、１００ＩＵ／ｍＬのＩＬ２および５ｎｇ／ｍＬのＴＧＦ－βを、異なる濃度の薬物(通常０.０１ｕＭ～１０ｕＭに滴定)の非存在下または存在下で使用した。誘導に対する陰性対照として、ＴＧＦ－βを含まない試料を使用した。

【０３７１】

刺激、ＴＧＦ－βおよび薬物の存在下での３日間の培養後、ゲーティングおよび有毒性用量の排除のため、固定可能な生存／死滅細胞染色(Life Technologies, NY)を用いて細胞を染色した。マウス　Ｆｏｘｐ３緩衝液キットを使用して、製造者の指示書(BD Bioscience, San Jose, CA)に従い細胞を固定し、透過性にした。抗ＣＤ４抗体および抗Ｆｏｘｐ３抗体を使用して、細胞を染色した。染色後、フローサイトメーターを使用して

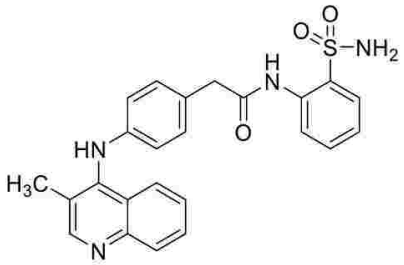
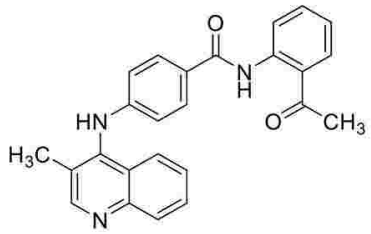
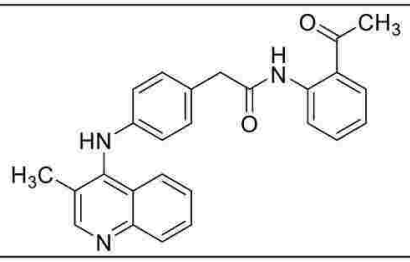
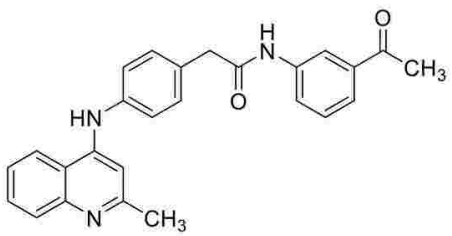
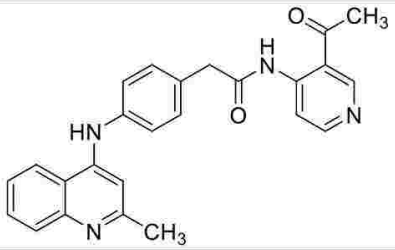
細胞を取得した。

【０３７２】

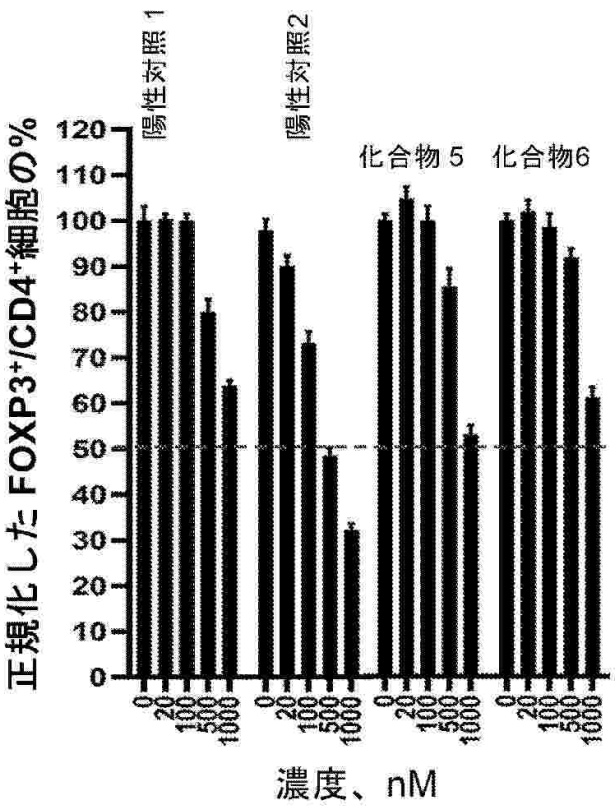
本明細書で開示されている、選択された化合物のＡｋｔ３阻害および活性化の活性が表１にそれぞれ示されている。

【表１】

表 1. 選択された化合物の Akt3 阻害活性

化合物番号	構造	IC_{50} (μM)
1		< 1
2		< 1
3		< 1
5		< 2
6		<5

【図面】
【図１】



【配列表】
<u>２０２４５４１９９４０００００１．ｘｍｌ</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/79326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/435, A61K 31/4545 (2023.01)
ADD. A61K 31/403 (2023.01)
CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/435, A61K 31/4545
ADD. A61K 31/403
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010/0144733 A1 (DOYLE et al.) 10 June 2010 (10.06.2010), especially: para [0815]; para [0818].	1,3,9
A	US 2010/0016545 A1 (WIESSLER et al.) 21 January 2010 (21.01.2010), especially: pg 4, Table 2, formula 8b.	1,3,9
A	US 2020/0155707 A1 (UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 21 May 2020 (21.05.2020), especially: para [0011] formula R1-3.	1,3,9
A	PubChem-SID-105466955, Modify Date: 30 May 2019 (30.05.2019), pg 2, figure, this is a purchasable chemical.	1,3,9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 February 2023	MAR 03 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/79326

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-8,10-14,16-17,19-39,44-48,50-52,54-87,89-120
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1,3,9

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/79326

--Box III - Lack of Unity--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-4, 9, 15, 18, 40-43, 49, 53 and 88 directed to a compound of Formula I; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula I will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, wherein A is the first formula; X1, X2, X3, X4, X5, X6 and X7 are CR1; R1 is H; Q is C(Ra)2, Ra is H; Y1, Y2 and Y4 are N; Y3 is C; and the moiety -(CR4R5)m-C(=O)-NR6-G is connected to Y3, m is 0, R6 is H; G is the first formula, Z is CR3, R3 is H; and p is 0. It is believed that claims 1, 3 and 9 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula I, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein A is the first formula; X1 is N; X2, X3, X4, X5, X6 and X7 are CR1; R1 is H; Q is C(Ra)2, Ra is H; Y1, Y2 and Y4 are N; Y3 is C; and the moiety -(CR4R5)m-C(=O)-NR6-G is connected to Y3, m is 0, R6 is H; G is the first formula, Z is CR3, R3 is H; and p is 0 (i.e. claims 1, 3 and 9).

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula I, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula I.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the document entitled PubChem-SID-105466955 (hereinafter 'PubChem-955').

PubChem-955 teaches a compound of Formula I wherein A is the second formula; X2, X3, X4, X8 and X9 are CR1, R1 is H; Q is O; Y1, Y2, Y3 and Y4 are CR2, R2 is H; Y5 is C; and the moiety -(CR4R5)m-C(=O)-NR6-G is connected to Y5, m is 0, R6 is H; G is the first formula; Z is CR3, R3 is H; R7 is -ORa, Ra is C1 alkyl; and p is 1 (pg 2, figure, this is a purchasable chemical).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+.

The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 Continued: Claims 5-8, 10-14, 16-17, 19-39, 44-48, 50-52, 54-87 and 89-120 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 513/04 (2006.01)	C07D	513/04	
C07D 213/75 (2006.01)	C07D	213/75	
C07D 405/04 (2006.01)	C07D	405/04	
C07D 451/02 (2006.01)	C07D	451/02	
A61K 31/4706(2006.01)	A61K	31/4706	
A61K 31/4709(2006.01)	A61K	31/4709	
A61K 31/542 (2006.01)	A61K	31/542	
A61K 31/4439(2006.01)	A61K	31/4439	
A61K 31/444 (2006.01)	A61K	31/444	
A61K 45/00 (2006.01)	A61K	45/00	
A61P 25/00 (2006.01)	A61P	25/00	
A61P 1/14 (2006.01)	A61P	1/14	
A61P 3/04 (2006.01)	A61P	3/04	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P	29/00	
A61P 31/12 (2006.01)	A61P	31/12	
A61P 27/02 (2006.01)	A61P	27/02	
A61P 37/06 (2006.01)	A61P	37/06	
A61P 9/10 (2006.01)	A61P	9/10	
A61P 17/00 (2006.01)	A61P	17/00	
A61P 25/16 (2006.01)	A61P	25/16	
A61P 25/28 (2006.01)	A61P	25/28	
A61P 25/14 (2006.01)	A61P	25/14	
A61P 21/00 (2006.01)	A61P	21/00	
A61P 25/02 (2006.01)	A61P	25/02	
A61P 3/08 (2006.01)	A61P	3/08	
A61P 1/16 (2006.01)	A61P	1/16	
A61P 3/06 (2006.01)	A61P	3/06	
A61P 37/08 (2006.01)	A61P	37/08	
A61P 11/06 (2006.01)	A61P	11/06	
A61P 35/02 (2006.01)	A61P	35/02	
A61P 17/14 (2006.01)	A61P	17/14	
A61P 13/12 (2006.01)	A61P	13/12	
A61P 27/16 (2006.01)	A61P	27/16	
A61P 15/00 (2006.01)	A61P	15/00	
A61P 17/04 (2006.01)	A61P	17/04	
A61P 7/00 (2006.01)	A61P	7/00	
A61P 7/04 (2006.01)	A61P	7/04	
A61P 7/06 (2006.01)	A61P	7/06	
A61P 1/04 (2006.01)	A61P	1/04	
A61P 1/18 (2006.01)	A61P	1/18	
A61P 5/14 (2006.01)	A61P	5/14	
A61P 13/10 (2006.01)	A61P	13/10	
A61P 19/02 (2006.01)	A61P	19/02	
A61P 21/04 (2006.01)	A61P	21/04	
A61P 31/04 (2006.01)	A61P	29/00	101
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	31/04	
A61P 17/06 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	17/06	
C12N 5/0781(2010.01)	A61P	43/00	121

(51)国際特許分類
Ｃ１２Ｎ 5/0783(2010.01)
Ｃ１２Ｎ 5/079(2010.01)
Ｃ１２Ｎ 5/0786(2010.01)

ＦＩ
Ａ６１Ｐ 43/00 １０５
Ｃ１２Ｎ 5/0781
Ｃ１２Ｎ 5/0783
Ｃ１２Ｎ 5/079
Ｃ１２Ｎ 5/0786

テーマコード（参考）

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ムクルティチャン，ミカエル
アメリカ合衆国９１０４２カリフォルニア州タジャンガ、タジャンガ・キャニオン・ブールバード９４５０

(72)発明者 マッコス，マルコム
アメリカ合衆国２９４５５サウスカロライナ州シーブルック・アイランド、シーブルック・アイランド・ロード２５５６

Ｆターム（参考） 4B065 AA93X AA94X AC12 BB13 BC12
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZA011 ZA012 ZA021 ZA032 ZA052 ZA062 ZA122 ZA151 ZA161 ZA182 ZA201 ZA221 ZA292 ZA331 ZA341 ZA361 ZA511 ZA531 ZA551 ZA591 ZA661 ZA681 ZA691 ZA692 ZA701 ZA751 ZA811 ZA891 ZA921 ZA941 ZA961 ZB051 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB151 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB331 ZB351 ZC061 ZC202 ZC331 ZC351 ZC541 ZC551 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28 BC60 CB05 CB26 GA02 GA04 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02 ZA15 ZA16 ZA20 ZA22 ZA33 ZA34 ZA36 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA66 ZA68 ZA69 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB05 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC06 ZC33 ZC35 ZC54 ZC55 ZC75